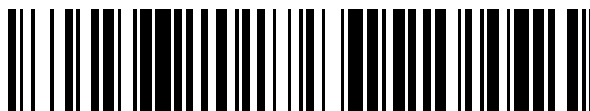


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 510 690**

51 Int. Cl.:

A61K 31/19 (2006.01)

A61K 31/195 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.12.2005** **E 05854787 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.08.2014** **EP 1824470**

54 Título: **Método para extender la esperanza de vida y retrasar la aparición de enfermedad relacionada con la edad**

30 Prioridad:

17.12.2004 US 637287 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

21.10.2014

73 Titular/es:

CASH, ALAN B. (100.0%)
5033 Sea Chase Street
San Diego, CA 92130, US

72 Inventor/es:

CASH, ALAN B.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 510 690 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para extender la esperanza de vida y retrasar la aparición de enfermedad relacionada con la edad

Antecedentes de la invención

Campo de la invención

- 5 La presente invención es pertinente al uso no terapéutico de una cantidad efectiva de una composición de Oxaloacetato para reducir la grasa corporal en un organismo, y una cantidad efectiva de Oxaloacetato para su uso en el tratamiento del cáncer, la artritis y el endurecimiento de las articulaciones, tal como se define en las reivindicaciones. En este contexto, la divulgación se relaciona con la administración de Oxaloacetato para
- 10 sobrerregular y subregular la expresión (es decir, la activación de genes) de los mismos genes beneficiosos que son activados en la restricción calórica. Los genes son activados mediante la imitación de las mismas condiciones intracelulares como se ven en la restricción calórica, pero sin la necesidad de reducir el consumo calórico.

Descripción de la técnica relacionada

- 15 Se han hecho muchos intentos para extender la esperanza de vida en organismos unicelulares y animales multicelulares. Estos intentos han incluido diversas intervenciones basadas nutricionalmente, suplementos vitamínicos, suplementos antioxidantes, ejercicio, hormonal, productos farmacéuticos y otros paradigmas (Lane, M. et al. Nutritional Modulation of aging in nonhuman primates, 1999 The Journal of Nutrition, Health & Aging, Vol. 3, No. 2 pp 69-76). Mientras que estos intentos a veces resultan en una mejor salud, en los últimos 70 años, sólo la activación de genes beneficiosos ha provocado un incremento en la esperanza de vida. Han sido probados tres
- 20 métodos de activación de genes beneficiosos para extender la esperanza de vida media y máxima: 1) la activación de genes por la restricción calórica (CR); 2) ciertos tipos de animales que recibieron ingeniería genética (la adición o eliminación artificial de genes); y 3) el uso de productos químicos que activan el gen Sir2 bajando las constantes de Michaelis, Km, de las enzimas Sir-2 para el cosustrato NAD+[24]. La CR es la limitación de las calorías totales derivadas de hidratos de carbono, grasas, o de proteínas a un nivel de 25% a 60% por debajo de la de los animales de control alimentados ad libitum (Koubova et al, How does calorie restriction work? 2003 Genes & Development. Vol. 17 pp 212-221). El éxito en la ampliación de la esperanza de vida con la activación de genes por CR incluye un
- 25 amplio rango de diferentes organismos, que incluyen la levadura, rotíferos, lebristes, arañas, moscas de la fruta, hámster, ratas, ratones y ahora está indica a extender la esperanza de vida de los primates (Lane et al.; Koubova et al.; Lane et al, Short-term calorie restriction improves disease-related markers in older male rhesus monkeys (Macaca mulatta) 1999 Mechanisms of Ageing and Development Vol. 112 pp 185-196). El éxito en la ampliación de la esperanza de vida con la ingeniería genética ha sido exitoso en la levadura, gusanos, moscas de la fruta y ratones (Hekimi, S. et al, Genetics and the Specificity of the Aging Process, Science. 2003 Feb 28;299(5611):1351-4. Review; Guarente, L. SIR2 and aging- the exception that proves the rule, Trends Genet. 2001 Jul;17(7):391-2; Tissenbaum, H et al. Increased dosage of a sir-2 gene extends lifespan in Caenorhabditis elegans, 2001 Nature Vol 410 pp 227-230; Lin, S et al, Requirement of NAD and SIR2 for Life-Span Extension by Calorie Restriction in
- 35 Saccharomyces cerevisiae 2000 Science Vol. 289 pp 294-297; Lin, S et al, Calorie restriction extends Saccharomyces cerevisiae lifespan by increasing respiration 2002 Nature, Vol. 410 pp 244-248; Guarente, L. Mutant mice live longer, 1999 Nature Vol. 402 pp 243-245). El éxito en la ampliación de la esperanza de vida con productos químicos que reducen la constante de Michaelis de las enzimas para NAD se ha demostrado en levaduras y gusanos (Howitz et al., Small molecule activators of sirtuins extend Saccharomyces cerevisiae lifespan, Nature 425: 191-196; Wood et al., Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans, Nature, Volume 430, 5 August 2004). En todos los casos, la ampliación de la esperanza de vida requiere la activación de genes
- 40 beneficiosos.

- 45 Es significativo que la CR trabaja en una amplia gama de organismos tales, desde los unicelulares hasta los muy complejos (incluyendo primates). El amplio rango de éxito de la CR indica que el proceso de extensión de la vida se basa en los efectos dentro de las células individuales de los organismos, y que el proceso que permite la extensión de la esperanza de vida se preserva entre especies. En roedores, la extensión en la esperanza de vida puede acercarse al 50% (Koubova et al.). Esta esperanza de vida tiene un precio, sin embargo, ya que el organismo necesita ser alimentado por lo menos 25% menos calorías de lo que consumiría normalmente.

- 50 Los beneficios de la CR son numerosos. Además de la extensión de la esperanza de vida, también se retrasan los inicios de las enfermedades relacionadas con el envejecimiento, llevando a un organismo más saludable por más tiempo. En los mamíferos, la CR retrasa toda la enfermedad renal, enfermedad autoinmune y la diabetes. La CR reduce la pérdida de neuronas asociada con la edad en modelos de ratón de la enfermedad de Parkinson y la enfermedad de Alzheimer (Koubova et al.). También se observa que incluso la CR moderada disminuye el riesgo de
- 55 cáncer en mamíferos (Mai, V. Even Moderate Caloric Restriction Lowers Cancer Risk in Mice, Experimental Biology Conference 2002 April 23 meeting). Además, se han observado que los mamíferos con CR tienen menos grasa corporal (Picard, et al., Sirt1 promotes fat mobilization in white adipocytes by repressing ppar gamma, Nature, Vol. 429, 17 June 2004.). Ha sido demostrado que la CR mejora la reparación del ADN en la piel y otros tejidos después de la

exposición a la luz ultravioleta (Lipman et al, "The influence of dietary restriction on DNA repair in rodents: a preliminary study", *Mech Ageing Dev* 1989; 48: 135-43; Weraarchakul et al, "The effect of aging and dietary restriction on DNA repair", *Exp Cell Res* 1989; 181:197-204; Licastro et al, "Effect of dietary restriction upon the age-associated decline of lymphocyte DNA repair activity in mice", *Age* 1988; 11: 48-52; Srivastava et al, "Decreased fidelity of DNA polymerases and decreased DNA excision repair in aging mice: Effects of caloric restriction", *Biochem Biophys Res Commun* 1992; 182: 712-21; Tilley et al, "Enhanced unscheduled DNA synthesis by secondary cultures of lung cells established from calorically restricted aged rats", *Mech Ageing Dev* 1992; 63" 165-76). La reparación del ADN es crítica para la reparación de la piel y para prevenir el envejecimiento de la piel. También reduce la incidencia de cáncer de piel. Los estudios de humanos sometidos a CR durante 3 a 15 años han demostrado que reduce el riesgo para la aterosclerosis, junto con reducciones en la glucosa en ayunas, insulina en ayunas, los niveles de Hs-CRP, presión arterial sistólica y diastólica, los triglicéridos, el colesterol total y colesterol LDL en comparación con controles equivalentes emparejados por edad (Fontana, et al, "Long-term calorie restriction is highly effective in reducing the risk for atherosclerosis in humans, *PNAS*, April 27, 2004, Vol.101, no. 17, pp 6659-6663).

Los beneficios de la CR no se deben a antioxidantes de dieta, así como agentes únicos o combinaciones de antioxidantes no producen un incremento en la esperanza de vida o el retraso de la tumorigénesis y otras enfermedades relacionadas con la edad. En lugar de ello, la CR funciona debido a los cambios de señalización que activan la expresión de genes que reducen la proliferación celular o incrementan la apoptosis. Múltiples genes involucrados en la cadena de transporte de electrones, la respuesta inmune, el recambio de proteínas y la síntesis de proteínas son cambiados en la CR (Lee, et al., *The impact of α -Lipoic Acid, Coenzyme Q10, and Caloric Restriction on Life Span and Gene Expression Patterns in Mice*, *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 36, No. 8, pp. 1043-1057, 2004). Masternak et al muestra que los genes relacionados con la insulina y factor 1 de crecimiento de la insulina (IGF1) se alteran incluyendo PPAR, un gen sugerido para desempeñar un papel importante en el control metabólico y la acumulación y la preservación de las células de almacenamiento de grasa. (Masternak, et. al., *Divergent Effects of Caloric Restriction on Gene Expression in Normal and Long-Lived Mice*, *Journal of Genontology*, 2004, Vol. 59A, No. 8, 784-788). La actividad de los genes FOXO también han demostrado cambiar bajo la restricción calórica. (Daitoku, et al., *Silent information regulator 2 potentiates Foxo-mediated transcription through its deacetylase activity*, *PNAS*, July 6, 2004).

Dentro de la última década, se ha determinado que el gen Regulador de información Silenciado 2 (Sir2) en la levadura y los gusanos (Sir2.1 en gusanos, SIRT1 en los seres humanos) es también uno de los genes que regulan la esperanza de vida y se activa en CR. Los gusanos mutantes y la levadura con copias adicionales de Sir2 o Sir2.1 viven más tiempo, mientras que las mutaciones en el gen Sir2 reducen severamente la esperanza de vida. Véase, por ejemplo. Tissenbaum et al. Otros animales contienen genes homólogos o similares al gen Sir2, incluyendo humanos (el gen SIRT1). La CR crea un conjunto de condiciones en la célula que señala la activación de genes beneficiosos para alargar la esperanza de vida y retrasar la aparición de la enfermedad relacionada con la edad. La activación de Sir2 mediante CR es una ruta para una esperanza de vida incrementada. CR también estimula otros genes que incrementan la esperanza de vida independiente de Sir2 en una ruta paralela. Kaeberlein et al, "Sir2-Independent Life Span Extension by Calorie Restriction in Yeast" 2004, *PloS Biology*: 2: 9: e296: 1381-1387

Se ha demostrado que la activación del Sir2 puede activar o silenciar otros genes y proteínas, incluyendo genes de tipo FOXO. Además, la activación del gen Sir2 (SIRT1 en humanos) normalmente activado en la CR embotó la proteína PPAR gamma que activa los genes de almacenamiento de grasa, de modo que las células de grasa podrían verter grasa y evitar que las células se diferencien en células de grasa. Véase, por ejemplo Picard et al. *supra*. Esto explicaría las bajas cantidades de grasa que se observan en los mamíferos bajo CR.

Lin et al., determina que la condición de la señalización celular interna generada por CR para activar genes beneficiosos es el incremento en la relación de NAD⁺/NADH (nictotinamida adenina dinucleótido oxidado y reducido) dentro de la célula en comparación con las condiciones de no CR. Lin, S. et al, *Calorie restriction extends yeast life span by lowering the level of NADH*. 2004 *Genes & Development* Vol. 18 pp 12-16. Lin también observó que los niveles de NAD⁺ en células permanecen constantes entre condiciones de CR y condiciones de no CR, mientras que la forma reducida de NAD⁺, NADH, se reduce significativamente en CR (hasta 50%), lo cual permite la activación de al menos un gen beneficioso, el gen de tipo Sir2. Los altos niveles de NADH son un inhibidor del gen Sir2.

El estudio de Lin mostró al menos uno de los requerimientos intracelulares para señalar la activación de genes beneficiosos que dan como resultado un incremento de la longevidad y beneficios de salud encontrados durante la CR. El estudio utilizó modificaciones genéticas recombinantes para lograr el incremento de la relación NAD⁺/NADH, (sin la restricción en calorías) y de este modo "imitan" los resultados de restricción calórica de mayor vida útil y la mejora general de la salud. La característica importante mostrada fue que las calorías no tuvieron que ser reducidas, sino más bien que los genes beneficiosos necesitan ser activados dentro de las células individuales con el fin de lograr los mismos beneficios de la CR.

En otros estudios realizados por Horitz, Wood y Lamming, los investigadores han descubierto una ruta alterna para incrementar la esperanza de vida que es distinta de la CR y la ingeniería genética para incrementar la relación NAD⁺/NADH para estimular al menos un gen beneficioso. En lugar de insertar genes para modificar la relación

NAD⁺/NADH o para agregar copias adicionales de un gen beneficioso mediante ingeniería genética, en su lugar utilizaron agentes químicos para reducir la afinidad de enlace al sustrato entre NAD⁺ y Sir2 permitiendo que el Sir2 (SIRT1 en los humanos) se active más fácilmente. Howitz et al., Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan, *Nature* 425: 191-196; Wood et al., Sirtuin activators mimic caloric restriction and delay ageing in metazoans, *Nature*, Volume 430, 5 August 2004; Lamming et al., Small molecules that regulate lifespan: evidence for xenohormesis, *Molecular Microbiology*, 2004, Vol. 53(4), 1003-1009. Los agentes químicos descubiertos son los polifenoles e incluye el compuesto resveratrol. Los polifenoles se encuentran en las plantas, pero no son parte de la composición química natural de los mamíferos incluyendo humanos. Los polifenoles son muy específicos en la activación del gen Sir2 y sus homólogos. El gen Sir2 extiende la esperanza de vida, pero no activa todos los genes beneficiosos activados por CR. Como resultado de esto, los polifenoles que activan Sir2 producen un incremento menor en la esperanza de vida que lo que hace la CR. Kaeberlein et al, "Sir2-Independent Life Span Extension by Calorie Restriction in Yeast" 2004, *PLoS Biology*: 2: 9: e296: 1381-1387.

Cambiar el potencial de enlazamiento intercelular con agentes químicos o usar la ingeniería genética para incrementar la esperanza de vida, reducir la acumulación de grasa, y retrasar el cáncer y las enfermedades relacionadas con la edad y mejorar la salud en general es un logro maravilloso. Sin embargo, como advertencia, la ingeniería genética apenas es un campo bien entendido, y es poco probable que ayude a incrementar la esperanza de vida cualquier tiempo de los humanos en el futuro cercano. El uso de agentes químicos para reducir la afinidad de enlazamiento de ciertas enzimas con el fin de estimular la Sir2 o SIRT1 (en humanos) es también un camino incierto, ya que no hay determinación de los riesgos a largo plazo. Adicionalmente, el gen Sir2 o SIRT1 es sólo uno de los genes que puede ser activado para incrementar la esperanza de vida, y produce un incremento moderado, mientras que la activación de los genes más beneficiosos puede resultar en incrementos más largos en la esperanza de vida. Finalmente, ¿qué pasa si la aplicación de productos químicos extraños como Resveratrol causa daño en algún área aislada del cuerpo humano?

Los únicos estudios de largo plazo realizados para extender la **duración**/lapso de vida, reducir la grasa corporal y retardar el cáncer y otras condiciones relacionadas con la edad se centraron en la restricción calórica real. Los estudios, realizados desde la década de 1930, han demostrado los numerosos beneficios de la restricción calórica, con las únicas desventajas potenciales observadas es que los organismos tomaron más tiempo antes de que estuvieran en edad de reproducirse, y los organismos tienden a ser más pequeños que los organismos no restringidos en calorías.

Se nos ha enseñado que las condiciones intercelulares vistas en la CR para activar genes beneficiosos incluyen un incremento en la relación NAD⁺/NADH, la cual actúa como un mecanismo de conmutación para la célula. Para menor riesgo general, sería mejor estimular el mismo conjunto de genes beneficiosos vistos en la CR utilizando el método de señalización idéntico para los genes involucrados con la CR. Sería beneficioso para activar otros genes que prolongan la vida en adición a o además del gen Sir2. Por otra parte, sería de gran beneficio para encontrar agentes químicos que incrementen la relación NAD⁺/NADH. Los agentes químicos que incrementan NAD⁺/NADH podrían proveer una ruta segura comprobada (70 años de investigación) para la expansión de la esperanza de vida y el retraso en la aparición de enfermedades relacionadas con la edad. También sería beneficioso si el agente de activación para incrementar la relación NAD⁺/NADH era un producto químico que ya se encuentra en los mamíferos incluidos los humanos, en lugar de introducir compuestos extraños con resultados a largo plazo desconocidos.

Debido a la amplia variedad de reacciones químicas disponibles para la célula, cada célula reacciona de una manera para conservar la relación NAD⁺/NADH. Es, en efecto, una respuesta regulada. Es especialmente difícil incrementar la relación. Sin embargo, el etanol puede reducir la relación de NAD⁺/NADH, lo que da como resultado en los triglicéridos altos y la enfermedad del "hígado graso".

Encontrar un compuesto para incrementar la relación de NAD⁺/NADH para activar genes beneficiosos no es trivial. Una razón para esto se debe a la dificultad de medir directamente la relación NAD⁺/NADH con la tecnología actual. En lugar de medir NAD⁺/NADH directamente, la relación se infiere indirectamente por la medición de la relación piruvato/lactato. Típicamente, cuando la cantidad de piruvato a lactato incrementa, incrementa NAD⁺/NADH.

Por lo tanto, un método de incrementar la relación NAD⁺/NADH en las células sería incrementar la cantidad de piruvato en la célula. En la gluconeogénesis, el piruvato puede ser convertido en glucosa y convierte una NADH a NAD⁺, lo que incrementará la relación NAD⁺/NADH. Además, bajo condiciones anaeróbicas, el piruvato se convierte en lactato por la enzima lactato deshidrogenasa. La conversión de piruvato a lactato en condiciones anaeróbicas convierte de nuevo una NADH a NAD⁺. Hay informes de un incremento en la relación de NAD⁺/NADH con la inyección de piruvato en ratas. El trabajo realizado por Ido en el estudio del flujo sanguíneo en la retina y la corteza visual muestra que los niveles de NADH en el citosol se pueden dejar por el 50%, duplicando la proporción de NAD⁺/NADH. Ido, et al, NADH augments blood flow in physiologically activated retina and visual cortex, *PNAS*, January 13, 2004, Vol. 101, no. 2 pp 653-658. A pesar de esto, reportó cambios temporales en la relación, no ocurre extensión de la esperanza de vida con piruvato porque el piruvato también penetra en la membrana mitocondrial interna y preferencialmente se involucra en la reducción de la relación de NAD⁺/NADH a través del Ciclo del Ácido

Cítrico. La relación, elevada temporalmente por piruvato, se baja entonces cuando el piruvato es procesado a través del Ciclo del Ácido Cítrico. Los reguladores típicos de células contra incrementos en la relación NAD⁺/NADH.

Anderson, et al., también tenía dificultad en el uso de agentes químicos para incrementar la relación NAD⁺/NADH y activar genes beneficiosos. Anderson utilizó acetaldehído, conocido para reducir NADH en las células, pero no vio ningún incremento en la actividad de genes beneficiosos. También hay alguno debate que cambiando la relación de NAD⁺/NADH se activarán genes beneficiosos del todo. Basado en su trabajo, Anderson enseña, " es poco probable que las variaciones de NADH afecten la actividad de Sir2 o SIRT1" (genes beneficiosos) Anderson et al., Yeast Life-Span Extension by Calorie Restriction Is Independent of NAD Fluct..., Science 2003 302: 2124-2126.

Yoshikawa et al. (Tohoku Journal Of Experimental Medicine 96(2): 127-141 (1968)) describe estudios sobre el efecto antidiabético del Oxaloacetato de sodio. Jain et al. (Indian Journal of Clinical Biochemistry 18(1): 91-95 (2003)) es pertinente al efecto de los cetoadácidos en la catarata inducida por H₂O₂. Wood et al. (Neurochemical Research 28(10): 1525-1533 (2003)) describe el efecto de los sustratos de energía celulares sobre la degeneración macular relacionada con la edad. Yamamoto et al. (Toxicology Letters 143: 115-122 (2003)) examinó el efecto del Oxaloacetato inter alia en el daño en el ADN mitocondrial del cerebro y convulsiones inducidas por ácido kaínico en ratones. La WO 99/55302 se relaciona con composiciones y métodos para el tratamiento de envejecimiento de la piel. La US 5,183,674 divulga alimentos y productos alimenticios para uso en el tratamiento de daño a los riñones, y las situaciones catabólicas tales como quemaduras. La US 2002/006910 divulga medios para aliviar la embriaguez, la prevención y la eliminación de la intoxicación por alcohol y el síndrome de resaca, y los métodos de uso de estos medios. La US 2003/0176365 divulga suplementos nutricionales para insuficiencias metabólicas cerebrales. La JP 2003104880 divulga un agente antimutación que contiene al menos un tipo de ácido orgánico, y su uso como un aditivo alimenticio. Los efectos de la restricción calórica, la nutrición deficiente o la reducción del consumo de energía se discuten en Spindler (Annals Of The New York Academy Of Sciences 928: 296-304 (2000)), Roth et al. (Eur. J. Clinical Nutrition S15-S20 (2000)), Elias Sjoerd et al. (Journal Of The National Cancer Institute 96(7): 539-546 (2004)), Bond et al. (Neurobiology Of Aging 10(1): 27-30 (1989)), Markowska (Neurobiology Of Aging 20(2): 177-189 (1999)), Bellush et al. (Physiology And Behaviour 60(2): 541-547 (1996)), Kesaniemi et al. (Arteriosclerosis 5(2): 153-161 (1985)), Jones et al. (Nutrition Research 9(2): 217-226 (1989)), Cefalu et al. (Neurobiology Of Aging 13(6): 787-791 (1992)), y May et al. (Neurobiology Of Aging 13(6): 787-791 (1992)).

Hay una necesidad actual para crear condiciones intracelulares similares a la CR (es decir, incremento de la relación NAD⁺/NADH) con un producto químico que "imita" la Restricción Calórica que permitiría genes beneficiosos a ser implementados. Así, se pueden realizar los beneficios de una esperanza de vida incrementada, tasas de cáncer más bajas, menor contenido de grasa corporal y el retraso en la enfermedad relacionada con la edad sin las pesadas restricciones de la dieta impuesta por CR o por modificación genética del organismo individual. La preferencia sería que los agentes químicos sean actualmente parte del metabolismo humano. La presente invención provee un producto químico tal para la activación novedosa de genes beneficiosos, tal como se define en las reivindicaciones.

Resumen de la invención

La divulgación de la invención se relaciona con un uso no terapéutico de una cantidad efectiva de una composición de Oxaloacetato para reducir la grasa corporal en un organismo, tal como se define en las reivindicaciones.

El uso incluye administrar una cantidad efectiva de un compuesto tal como Oxaloacetato, ácido oxaloacético, o una sal de Oxaloacetato. El compuesto puede ser administrado por vía oral, por vía tópica, y/o por vía parenteral. Ventajosamente, el compuesto se formula con un regulador. Opcionalmente, el organismo es un mamífero. En un aspecto de la invención, el mamífero es un humano.

Se describe un método que imita el efecto beneficioso para la salud de la restricción calórica sin reducir el consumo calórico, en donde el método incluye administrar una cantidad efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, o una sal de Oxaloacetato. El efecto beneficioso para la salud de la restricción calórica puede incluir pérdida de peso, mejora de la función cardíaca, la reversión de la diabetes, y la extensión de la esperanza de vida. Ventajosamente, el compuesto se formula para administración oral, parenteral o tópica. El compuesto puede incluir un regulador. Opcionalmente, el método puede incluir la etapa de administrar un agente terapéutico tal como un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente quimioterapéutico, un agente antihistamina, proteína, enzima, hormona, antiinflamatorio no esteroide, un compuesto de inmoestimuladores, o un esteroide. El agente terapéutico puede ser administrado por separado a partir del compuesto o sustancialmente de forma contemporánea con el compuesto.

Se describe una composición para el tratamiento de síntomas de envejecimiento de la piel. La composición puede incluir una cantidad efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato, o aspartato, y un vehículo farmacéuticamente efectivo. Ventajosamente, el vehículo farmacéuticamente efectivo puede ser una crema, un jabón, un champú, un acondicionador, una pomada, una loción, un gel, un ungüento, o un pulverizador de aerosol. Opcionalmente, la composición puede incluir un segundo agente beneficioso tal como un emoliente, protector solar, humectante, y/o un regulador. La composición puede ser útil en el tratamiento de

síntomas de envejecimiento de la piel tales como surcos, arrugas, papada, daño por el sol, aspecto opaco de la piel, pérdida de tersura de la piel, queratosis, hiperpigmentación, melasma, y decoloración de la piel. La composición puede incluir además un agente lipofílico, en donde el agente lipofílico actúa para modificar la velocidad de absorción de la composición.

- 5 Se provee de la misma forma un método para reducir los signos de envejecimiento de la piel. El método incluye la administración tópica de una cantidad efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato, o aspartato y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se describe un método para proteger el ADN y potenciar la reparación de daños en el ADN de la exposición al sol. El método incluye la administración tópica de una cantidad efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato y aspartato y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

10 Se describe una formulación mejorada de Chow para animales para incrementar la esperanza de vida de un animal, en donde el Chow para animales incluye Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato, o aspartato.

15 Se describe igualmente un método para la activación de genes beneficiosos y homólogos de genes mediante la administración de una cantidad efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato o aspartato. La administración de Oxaloacetato induce el cambio en la expresión de 356 genes en el tejido hepático en una manera similar como se expresa por los animales bajo Restricción Calórica. El cambio en estos genes fue suficiente para inducir incrementos en la esperanza de la salud y en la esperanza de vida. El Oxaloacetato puede ser administrado por vía oral, tópica, o parenteral y se formula ventajosamente con un regulador.

20 En otro aspecto de la invención, se describe una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de Oxaloacetato para uso en el tratamiento del cáncer, y el incremento de la efectividad del tratamiento del cáncer. El método incluye administrar a un individuo en necesidad del mismo una cantidad farmacéuticamente efectiva de un compuesto tal como Oxaloacetato, ácido oxaloacético, o una sal de Oxaloacetato. Opcionalmente, el método puede incluir la administración de un agente quimioterapéutico tal como la ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, estramustina, ifosfamida, prednimustina busulfán, tiotepa, carmustina, lomustina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, vinblastina, vincristina, vindesina, etopósido, tenipósido, dactinomucina, doxorubín, dunorubicina, epirubicina, bleomicina, nitomicina, cisplatino, carboplatino, procarbazona, amacrina, mitoxantrona, tamoxifeno, nilutamid o aminoglutamida. El compuesto puede ser administrado por vía oral, tópica, o parenteral. En algunos aspectos de la invención, el agente quimioterapéutico es administrado antes de la administración del compuesto Oxaloacetato. En otros aspectos, el agente quimioterapéutico es administrado después de o sustancialmente de forma contemporánea con la administración del compuesto. El cáncer puede ser la enfermedad de tumor sólido maligno primario o metastásico o una malignidad hematológica. Si el cáncer es una malignidad hematológica, esta puede incluir la leucemia mieloide aguda y crónica, la leucemia linfática aguda y crónica, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células vellosas, síndrome mielodisplásico, policitemia vera y la trombocitosis esencial.

35 En otro aspecto de la invención, se describe para uso en una cantidad efectiva de Oxaloacetato tratando una enfermedad como se define en las reivindicaciones. El uso incluye administrar una cantidad farmacéuticamente aceptable de un compuesto seleccionado del grupo que consiste de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, y una sal de Oxaloacetato, en donde el compuesto es formulado con un vehículo farmacéuticamente aceptable. La enfermedad incluye la artritis y el endurecimiento de las articulaciones.

40 Se provee un método para reducir los síntomas asociados con el consumo excesivo de alcohol. El método incluye la identificación de un individuo que sufre de un exceso de consumo de alcohol y la administración de una cantidad farmacéuticamente efectiva de Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato o aspartato. Los síntomas de exceso de consumo de alcohol incluyen, por ejemplo, dolor de cabeza, sensación deficiente de bienestar general, diarrea, pérdida del apetito, temblores, fatiga y náuseas.

Se describe una composición del material formulado para la administración tópica, en donde la composición incluye Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato, o aspartato, y un protector solar.

45 Se provee una composición cosmética formulada para la administración tópica, en donde la composición cosmética incluye un compuesto tal como Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, alfa-cetoglutarato o aspartato, y un vehículo cosmético.

50 En aún otro aspecto de la invención como se define en las reivindicaciones, se divulga una composición de material formulado para la administración oral, en donde la composición incluye Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, y una vitamina.

En otro aspecto de la invención tal como se define en las reivindicaciones, se divulga una composición terapéutica, en donde la composición incluye un compuesto tal como Oxaloacetato, ácido oxaloacético, una sal de Oxaloacetato, y un agente terapéutico.

Breve descripción de los dibujos

- 5 La Figura 1 es una representación esquemática del efecto de la suplementación de Oxaloacetato en el incremento de la relación de $NAD^+/NADH$ para crear un diodo biológico.

La Figura 2 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la extensión de la esperanza de vida de los nemátodos *C. elegans*.

- 10 La Figura 3 es un gráfico que ilustra el efecto de Esplitomicina (un inhibidor de Sir2 selectivo) y la suplementación de Oxaloacetato en la esperanza de vida del nematodo *C. elegans*.

La Figura 4 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la extensión de la esperanza de vida de la mosca de la fruta *D. melanogaster*.

La Figura 5 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la extensión de la esperanza de vida de la mosca de la fruta *D. melanogaster* cuando la mosca se coloca bajo estrés.

- 15 La Figura 6 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la ganancia de peso reducida de ratones mayores de tipo C57BL/6.

La Figura 7 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la ganancia de peso reducida de ratones más jóvenes de tipo C57BL/6.

- 20 La Figura 8 es un gráfico que ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en la extensión de la esperanza de vida de los ratones de tipo C57BL/6.

La Figura 9 es un gráfico que indica la superposición entre el cambio en la expresión de genes entre los ratones que son restringidos en calorías y ratones que son suplementados con Oxaloacetato versus un grupo control de ratones alimentados *ad libitum*.

Descripción detallada de la realización preferida

- 25 La presente invención se relaciona con composiciones para usos, tal como se define en las reivindicaciones, en un individuo en necesidad del mismo. La presente invención se basa, en parte, sobre el descubrimiento sorprendente que la administración de Oxaloacetato resulta en un incremento de la esperanza de vida dependiente de la dosis en la esperanza de vida promedio de la población de hasta 36% y hasta un 40% de incremento en la esperanza de vida máxima en poblaciones similares de organismos de control multicelulares que incluye los animales simples, como los nemátodos *C. elegans*, el más complicado la mosca *D. melanogaster* y en mamíferos complejos. Sin estar limitado a una teoría particular, se cree que el contacto celular externo con un compuesto de Oxaloacetato, y la subsecuente transferencia del Oxaloacetato en la célula, conduce a cambios de señalización metabólicos que activan genes beneficiosos que incrementan la esperanza vida de los organismos. Tal como se utiliza aquí, el término "Oxaloacetato" incluye Oxaloacetato, y sus sales. La frase "individuo en necesidad del mismo" se refiere a cualquier organismo multicelular que se beneficiaría de los efectos de la prolongación de la vida y/o antienvejecimiento del Oxaloacetato. Un individuo incluye, sin limitación, cualquier vertebrado o invertebrado susceptibles a la administración de Oxaloacetato. Vertebrados de ejemplo incluyen peces, anfibios, reptiles, aves y mamíferos como humanos, primates, caninos, felinos u otros animales.

- 40 La presente invención se basa, en parte, en la observación de que el Oxaloacetato introducido en una célula no puede cruzar la membrana interna de las mitocondrias [23]. El Oxaloacetato adicional introducido en el citosol se reduce a malato por la enzima malato deshidrogenasa. Esta reacción también convierte $NADH$ en NAD^+ , que incrementa la relación $NAD^+/NADH$. El malato formado por la introducción de Oxaloacetato adicional al citosol puede atravesar la membrana de las mitocondrias a través de un intercambio para α -cetoglutarato. Una vez en las mitocondrias, el malato se puede convertir de nuevo en Oxaloacetato por medio del Ciclo del Ácido Cítrico. La conversión del malato de nuevo en Oxaloacetato generaría $NADH$ a partir de NAD^+ , y reduce la relación $NAD^+/NADH$, como ocurre en piruvato el cual impide el incremento de la esperanza de vida. Sin embargo, la reducción de la relación $NAD^+/NADH$, no ocurre con la adición de Oxaloacetato en el citosol, debido a que la Energía Libre de Gibbs, ΔG , es altamente positiva (+29.7) para la reacción de malato a Oxaloacetato. Bajo condiciones normales, la única razón de que la reacción de malato a Oxaloacetato procede del todo en el Ciclo del Ácido Cítrico se debe a la energía obtenida debido a la conversión de Oxaloacetato a acetil CoA en las mitocondrias (ΔG de -32.2) y la energía de los otros intermediarios del Ciclo del Ácido Cítrico. Debido a que el Oxaloacetato añadido al citosol no puede penetrar la membrana mitocondrial, no hay Oxaloacetato adicional en las mitocondrias para alimentar la reacción de malato a Oxaloacetato en el Ciclo del Ácido Cítrico. Así, la relación de $NAD^+/NADH$ se

mantiene alta con la adición de Oxaloacetato al citosol. En efecto, un diodo biológico del electrón es creado mediante la adición de Oxaloacetato al citosol, la incapacidad de Oxaloacetato para penetrar las mitocondrias, y el alto delta G de la reacción de malato de nuevo en Oxaloacetato en las mitocondrias. La Figura 1 ilustra el efecto de la suplementación de Oxaloacetato en el incremento de la relación de NAD⁺/NADH. Como se indica en la Figura 1, la suplementación de Oxaloacetato extracelular actúa para penetrar la membrana celular, pero es excluida de penetrar la membrana mitocondrial interna. El incremento mantenido en la relación NAD⁺/NADH es un efecto de señalización que inicia el incremento en la expresión de genes beneficiosos y el incremento de proteínas beneficiosas asociadas junto con la disminución en la expresión de genes no beneficiosos y la disminución en las proteínas no beneficiosas asociadas. Al mantener la relación NAD⁺/NADH más alta que lo que ocurriría normalmente, efectivamente el Oxaloacetato imita el efecto de la CR y facilita la regulación de los genes para producir las reparaciones beneficiosas, reducir la incidencia de cáncer y otras enfermedades relacionadas con la edad, bloquea la producción de grasa, reducir la apoptosis, e incrementar la esperanza de vida total de un organismo.

El incremento en la relación NAD⁺/NADH por Oxaloacetato permite la activación de genes beneficiosos, lo cual resulta en los mismos beneficios como aquellos observados en la CR porque el mecanismo de señalización es similar. Los genes beneficiosos sobreexpresados en la CR incluyen las siguientes clases de genes: el catabolismo de los lípidos y la activación de la respuesta al estrés oxidativo; regulación de las rutas metabólicas centrales que incluyen ciclos de SAM y urea; regulación de las rutas hormonales; DHEA y señalización de insulina/Igf; inestabilidad del genoma y la apoptosis. Se pueden encontrar reseñas de este tipo de genes en trabajos de Bauer (Bauer, et al, "Starvation response in mouse liver shows strong correlation with lifespan prolonging processes", *Physiological Genomics*, February 3, 2004, 10.1152/physiolgenomics.00203.2003), Cao (Cao, et al, "Genomic profiling of short- and long-term caloric restriction effects in the liver of aging mice", *Proc Natl Acad Sci* 98: 10630-10635, 2001), y Lee (Lee, et al., *The impact of α-Lipoic Acid, Coenzyme Q10, and Caloric Restriction on Life Span and Gene Expression Patterns in Mice*, *Free Radical Biology & Medicine*, Vol. 36, No. 8, pp. 1043-1057, 2004) incorporadas aquí como referencia en su totalidad. El invento muestra que los ratones sometidos a restricción calórica resultan en el cambio de los niveles de expresión del gen en 1,763 genes en el tejido hepático en comparación con un grupo de control alimentado libremente. Los ratones alimentados con Oxaloacetato pero que se les permitió comer libremente resultaron en un cambio de expresión en 765 genes. Debido a que estos son resultados agrupados, muchos de los cambios en la expresión del gen son debidos a las variaciones individuales dentro de los ratones. Sin embargo, cuando los genes que son cambiados desde el grupo de control son expresados comúnmente tanto por los ratones con restricción calórica y los ratones administrados con Oxaloacetato, estos genes pueden ser considerados como la razón que guía similitudes en cambios físicos en comparación con el grupo de control alimentado libremente contra los que son comparados. Los cambios físicos documentados incluyen la disminución en el peso corporal, un incremento en la esperanza de la salud y la resistencia a las enfermedades, y un incremento en la esperanza de la salud. 363 genes mostraron un cambio común a partir de los ratones de control. De estos 363 genes, 357 muestran bien sea una sobreexpresión de la expresión del gen o una subregulación en la expresión del gen en la misma dirección lejos del grupo de control. Es evidente que estos 357 genes expresados de forma similar en comparación con el control son responsables de los cambios positivos en la esperanza de vida (98% de todos los genes cambiaron en común en comparación con el grupo de control). Los homólogos de estos genes expresados en otros animales tendrán un efecto físico similar. Nótese que puede haber otros genes expresados en otros tejidos diferentes del hígado que, indudablemente, también ayudan en la extensión de la esperanza de vida, sin embargo, el hígado es uno de los órganos clave para la regulación del metabolismo, que a través de la restricción de calorías ha demostrado ser crucial para los incrementos en esperanza de vida y la esperanza de salud de los mamíferos.

Los genes beneficiosos activados y genes no beneficiosos subregulados en el tejido hepático se muestran en las Tablas 1 y 2.

TABLA 1

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
¿Movimiento del gen en la misma dirección?						
Aacs	acetoacetyl-CoA sintetasa	8056	1.5		-0.2	D NO
Abcg2	Casete enlazante de ATP, subfamilia G (BLANCO), miembro 2	7165	-0.5	D	-0.3	D Sí
Abhd6	Dominio de abhidrolasa que contiene 6	3498	-0.3	D	-0.4	D Sí
Acaa1	Coenzima de acetilo A aciltransferasa 1	1341	-0.3	D	-0.3	D Sí
Acp1	Fosfatasa ácida 1, soluble	6975	-1.1	D	-0.9	D Sí
Actb	actina, beta, citoplásmica	46	-0.3	D	-0.2	D Sí
Actg	actina, gamma, citoplásmica	174	-0.4	D	-0.5	D Sí
Adn	adipsina	2262	-1.1	D	-0.7	D Sí
Ahcyl1	Similar a la S-adenosilhomocisteina hidrolasa 1	11090	-0.6	D	-0.4	D Sí
AI746432	Secuencia expresada AI746432	8752	-0.3	D	-0.3	D Sí
AI746432	Secuencia expresada AI746432	19500	-0.4	D	-0.5	D Sí
Akr1d1	Familia 1 de aldo-ceto reductasa, miembro D1	21474	-0.7	D	-0.5	D Sí
Aldh3a2	Familia 3 de aldehído deshidrogenasa, subfamilia A2	171	-0.3	D	-0.4	D Sí
Anxa5	Anexina A5	9826	-0.7	D	-0.4	D Sí
Aof1	amina oxidasa, flavina que contiene 1	27011	-0.7	D	-0.7	D Sí
Aox1	Aldehído oxidasa 1	3830	-0.7	D	-0.4	D Sí
Ap3s2	Complejo de proteína relacionada con el adaptador 3, subunidad 2 sigma	3760	-0.3	D	-0.4	D Sí
Ap3s2	Complejo de proteína relacionada con el adaptador 3, subunidad 2 sigma	17618	-0.2	D	-0.3	D Sí
Apoa4	apolipoproteína A-IV	2156	-0.7	D	-0.8	D Sí
Apoa4	apolipoproteína A-IV	14772	-0.7	D	-1	D Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatrix 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatrix No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	¿Movimiento del gen en la misma dirección?
Asb13	proteína 13 que contiene la caja de repetición de anquirina y SOCS	3796	-0.9	D	-0.7	Sí
Asb13	proteína 13 que contiene la caja de repetición de anquirina y SOCS	17635	-0.8	D	-0.3	Sí
Atp6v1h	ATPasa, H + transporte, lisosomal 50/57kDa, V1 subunidad H	221	-0.4	D	-0.5	Sí
Bpnt1	Bisfosfato 3'-nucleotidasa 1	17387	-0.6	D	-0.7	Sí
Brp17	Proteína 17 de cerebro	3141	-1.1	D	-0.4	Sí
Btf3	factor 3 básico de transcripción	8098	-0.4	D	-0.5	Sí
Btg1	Gen 1 de translocación de células B, antiproliferativa	10342	-0.9	D	-0.3	Sí
Btg2	Gen 2 de translocación de células B, antiproliferativa	16448	-0.8	D	-0.4	Sí
C330018J07Rik	Gen ADNc C330018J07 RIKEN	11390	-0.6	D	-0.6	Sí
Cald1	caldesmón 1	9027	-0.4	D	-0.4	Sí
Calm1	calmodulina 1	21261	-0.5	D	-0.3	Sí
Car14	anhidrasa carbónica 14	18852	-0.4	D	-0.6	Sí
Cbx1	homólogo de cromocaja 1 (Drosophila HP1 beta)	13736	-0.5	D	-0.4	Sí
Cng1	ciclina G1	5086	-0.9	D	-0.3	Sí
Cct6a	Subunidad 6a Chaperonina (zeta)	21805	-0.5	D	-0.2	Sí
Cd151	Antígeno CD151	21861	-0.8	D	-0.5	Sí
Cd163	Antígeno CD163	3539	-1	D	-0.5	Sí
Cd36	Antígeno CD36	7425	-1.1	D	-0.4	Sí
Cd36	Antígeno CD36	19010	-1.2	D	-0.7	Sí
Cd36	Antígeno CD36	19011	-1.3	D	-0.8	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	CR a C		OX a C		
		Affymatriz No.	Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
Cd59a	Antígeno CD59a	3105	-0.3	D	-0.3	D
Cd59a	Antígeno CD59a	12906	-0.5	D	-0.3	D
Cdc42	Homólogo 42 del ciclo de división celular (S. cerevisiae)	119	-0.4	D	-0.5	D
Ces3	carboxilesterasa 3	14412	-0.5	D	-0.4	D
Chc1l	Condensación de cromosoma similar a 1	784	-0.7	D	-0.5	D
Chpt1	fosfotransferasa colina 1	10405	-0.6	D	-0.4	D
Chpt1	fosfotransferasa colina 1	14436	-0.4	D	-0.3	D
Ckifsf6	superfamilia 6 de factor similar a la quimioquina	8051	-0.3	D	-0.5	D
Cml5	5 similar a camello	9070	-1.3	D	-0.7	D
Cnbp	proteína enlazante de ácido nucleico celular	15347	-0.9	D	-0.5	D
Cnn3	calponina 3, ácida	21628	0.5	I	-0.4	D
Col3a1	procolágeno, tipo III, alfa 1	12142	-1.1	D	-0.7	D
Cryz	Cristalina, zeta	15627	-0.7	D	-0.7	D
Cugbp2	Repetidor tripleto de CUG, proteína enlazante de ARN 2	19281	-0.5	D	-0.9	D
Cxadr	Receptor de virus de Coxsackie y adenovirus	39334	-0.5	D	-0.4	D
Cyp17a1	citocromo P450, familia17, subfamilia a, polipéptido 1	1412	-1.1	D	-0.4	D
Cyp2b20	citocromo P450, familia 2, subfamilia b, polipéptido 20	6516	-1	D	-0.3	D
Cyp2b20	citocromo P450, familia 2, subfamilia b, polipéptido 20	9904	-1.1	D	-0.3	D
Cyp2b20	citocromo P450, familia 2, subfamilia b, polipéptido 20	19914	-0.8	D	-0.3	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
Cyp2b9	citocromo P450, familia 2, subfamilia b, polipéptido 9	3985	-2.5	D	-1	D
Cyp2c38	citocromo P450, familia 2, subfamilia c, polipéptido 38	20628	-0.9	D	-0.6	D
Cyp2j5	citocromo P450, familia 2, subfamilia j, polipéptido 5	1926	-0.2	D	-0.3	D
Cyp2j5	citocromo P450, familia 2, subfamilia j, polipéptido 5	1927	-0.7	D	-0.5	D
Cyp4a10	citocromo P450, familia 4, subfamilia a, polipéptido 10	9112	-0.5	D	-0.6	D
Cyp7a1	citocromo P450, familia 7, subfamilia a, polipéptido 1	15692	1.6	I	0.6	I
D10Ert641e	Segmento de ADN, Chr 10, ERATO Doi 641, expresado	17514	-0.5	D	-0.2	D
D11Erfd175e	Segmento de ADN, Chr 11, ERATO Doi 175, expresado	1000	-0.3	D	-0.3	D
D11Ert672e	Segmento de ADN, Chr 11, ERATO Doi 672, expresado	15860	-0.8	D	-0.5	D
D19Wsu12e	Segmento de ADN, Chr 19, Wayne State University 12, expresado	13728	-0.7	D	-0.3	D
D430028G21 Rik	Gen RIKEN ADNc D430028G21	15861	-0.5	D	-0.8	D
D530020C15Rik	Gen RIKEN ADNc D530020C15	8006	-0.8	D	-0.7	D
D630002G06	proteína hipotética D630002G06	19762	-1.3	D	-0.5	D
D8Wsu49e	Segmento de ADN, Chr 8, Wayne State University 49, expresado	14498	-0.4	D	-0.7	D
Ddc	dopa descarboxilasa	10474	-1.1	D	-0.4	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0									
Símbolo del gen	Título del gen	CR a C		OX a C		Movimiento del gen en la misma dirección?			
		Affymatriz No.	Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio			
Desrt	retardo en desarrollo y sexualmente con anomalías inmunes transientes	27378	0.9	I	0.7	I			
Desrt	retardo en desarrollo y sexualmente con anomalías inmunes transientes	33187	1.3	I	0.6	I			
Dgat2l1	1 similar a 2 de diacilglicerol O-aciltransferasa	3899	-1.8	D	-1.4	D			
Dio1	desyodinasas, yodotironina, tipo I	2386	-0.8	D	-0.4	D			
Dmd	distrofina, distrofia muscular	16841	-1	D	-0.6	D			
Dpp4	dipeptidilpeptidasa 4	44785	-0.5	D	-0.6	D			
Dusp1	fosfatasa 1 de especificidad dual	17006	-0.5	D	-1	D			
Egfl5	Domino similar a EGF, múltiple 5	27189	-0.8	D	-0.7	D			
Egfr	receptor del factor de crecimiento epidérmico	22508	1.1	I	0.5	I			
Egr1	respuesta 1 de crecimiento temprano	1460	-0.6	D	1.2	I			
Ell2	Factor de elongación ARN polimerasa II 2	18871	-0.3	D	-0.4	D			
Elov6	Miembro 6 de la familia ELOVL, elongación de los ácidos grasos de cadena larga (levadura)	1798	-1.2	D	-0.6	D			
Elov6	Miembro 6 de la familia ELOVL, elongación de los ácidos grasos de cadena larga (levadura)	1799	-1.3	D	-0.6	D			
Entpd5	ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 5	1778	-0.3	D	-0.4	D			
Entpd5	ectonucleósido trifosfato difosfohidrolasa 5	19892	-0.6	D	-0.4	D			
Ephx1	epóxido hidrolasa 1, microsomal	6697	-0.3	D	-0.3	D			
Ethi1	etanol inducido 1	23890	-0.9	D	-0.4	D			
Fabp4	Proteína 4 enlazante de ácido graso, adipocito	1418	-1.4	D	-0.8	D			
Fabp4	Proteína 4 enlazante de ácido graso, adipocito	19390	-1.7	D	-1.4	D			

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen		CR a C		OX a C		
Título del gen		Affymatriz No.	Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	¿Movimiento del gen en la misma dirección?
Fabp5	Proteína 5 enlazante de ácido graso, epidérmica	416	0.8	I	1.4	Í
Fabp5	Proteína 5 enlazante de ácido graso, epidérmica	417	1.2	I	1.8	Í
Fasn	sinetasa de ácidos grasos	8087	-1	D	-0.3	D
Fbxo17	Única proteína 17 de la caja F	8360	0.9	I	0.8	Í
Fgd4	FYVE, RhoGEF y dominio PH que contiene 4	40830	-0.7	D	-0.3	D
Fin15	factor de crecimiento de fibroblastos inducible 15	5793	-0.7	D	-0.6	D
Fkbp1a	Proteína 1a enlazante de FK506	21907	-0.4	D	-0.4	D
Fmo5	flavina que contiene monooxigenasa 5	5968	-0.7	D	0.5	D
Foxa1	Caja de horquilla A1	2891	0.3	I	0.4	Í
Foxa3	Caja de horquilla A3	13370	1	I	0.7	Í
Foxq1	Caja de horquilla Q1	6994	1.1	I	2.1	Í
Foxq1	Caja de horquilla Q1	30006	1.9	I	2.2	Í
Fsp27	Gen específico de grasa 27	20387	-1	D	-0.9	D
G0s2	Gen 2 interruptor de G0/G1	16876	-0.6	D	-0.5	D
Gas2	Detención del crecimiento específico 2	18239	-0.7	D	-0.6	D
Gbe1	glucan (1,4-alpha-), enzima de ramificación 1	4913	-0.7	D	-0.3	D
Gdf15	factor de diferenciación de crecimiento15	3344	-1.3	D	-0.6	D
Gga2	asociado a Golgi, oreja que contiene gamma adaptina, proteína enlazante de ARF 2	12397	-0.5	D	-0.4	D
Ggcx	gamma-glutamil carboxilasa	15640	-0.3	D	-0.4	D
Gpam	glicerol-3-fosfato aciltransferasa, mitocondrial	3894	-0.8	D	-0.4	D
Gpam	glicerol-3-fosfato aciltransferasa, mitocondrial	10093	-1	D	-0.6	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?	
Gpd1	glicerol-3-fosfato deshidrogenasa 1 (soluble)	599	-0.5	D	-0.6	D	Sí
Grsf1	Factor 1 enlazante de la secuencia de ARN rica en G	15337	-0.4	D	-0.5	D	Sí
Gsta2	glutación S-transferasa, alfa 2 (Yc2)	5299	-0.3	D	-1.2	D	Sí
Gsta2	glutación S-transferasa, alfa 2 (Yc2)	5300	-0.6	D	-1	D	Sí
Gstm3	glutación S-transferasa, mu 3	11732	-1.3	D	-1.1	D	Sí
Gstm3	glutación S-transferasa, mu 3	11733	-1	D	-1.1	D	Sí
Gys2	glicógeno sintasa 2	9074	0.6	I	-0.4	D	NO
H2afz	Familia de la histona H2A, miembro Z	21834	-0.5	D	-0.5	D	Sí
Hadh2	hidroxiacilo-Coenzima A deshidrogenasa tipo II	15557	-0.5	D	-0.3	D	Sí
Hao3	Hidroxiácido oxidasa (glicolato oxidasa) 3	3049	-0.9	D	-0.4	D	Sí
Hnmt	histamina N-metiltransferasa	2097	-0.7	D	-0.6	D	Sí
Hnrpr	Ribonucleoproteína R nuclear heterogénea	15204	-0.7	D	-0.7	D	Sí
Hpgd	hidroxiprostaglandina deshidrogenasa 15 (NAD)	4263.	-0.3	D	-0.3	D	Sí
Hsd17b4	hidroxiesteroide (17-beta) deshidrogenasa 4	21694	-0.5	D	-0.4	D	Sí
Hsp105	Proteína de choque térmico 105	7825	-0.9	D	-0.3	D	Sí
Hspb1	Proteína de choque térmico 1	7202	-0.9	D	-0.5	D	Sí
Hspb1	Proteína de choque térmico 1	10223	-0.9	D	-0.6	D	Sí
Hspca	Proteína de choque térmico 1, alfa	15187	-0.8	D	-0.5	D	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?
Hspca	Proteína de choque térmico 1, alfa	15746	-0.9	D	-0.6	D
Ide	enzima degradante de insulina	32880	-0.7	D	-0.4	D
Ifi1	proteína 1 inducible por interferón	3220	-1.5	D	-0.3	D
Ifi205	gen 205 activado por interferón	20358	-1.4	D	-0.9	D
Ifi205	gen 205 activado por interferón	20475	-1.2	D	-1.6	D
Ifi205	gen 205 activado por interferón	20476	-1.4	D	-0.7	D
Ifit1	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopeptido 1	18910	-2	D	-0.5	D
Ifid2	distrofia 2 inducida en hígado graso	10324	0.4	I	-0.7	D
Impa1	inositol (mio)-1(o 4)-monofosfatasa 1	14900	-0.4	D	-0.4	D
Insig2	gen 2 inducido por insulina	2377	-1.2	D	-0.3	D
Irf7	factor 7 regulador de interferón	1639	-1.6	D	-0.6	D
Ivns1abp	proteína enlazante de NS1A de virus de la influenza	9977	-0.4	D	-0.5	D
Jun	Oncógeno Jun	1804	-0.6	D	-1.3	D
Kif5b	Miembro 5B de la familia quinesina	2824	-0.8	D	-0.5	D
Klf3	Factor 3 similar a Kruppel 3 (básico)	40423	-0.4	D	-0.4	D
Lamp2	glicoproteína 2 de membrana lisosomal	738	-0.5	D	-0.5	D
Laptn4b	Proteína transmembrana 4B asociada a lisosoma	14935	-0.7	D	-1.1	D
Laptn4b	Proteína transmembrana4B asociada a lisosoma	15537	-0.3	D	-0.3	D
Lasp1	Proteína 1 de LIM y SH3	15643	-0.7	D	-0.6	D
Lasp1	Proteína 1 de LIM y SH3	15644	-0.9	D	-0.6	D
Lasp1	Proteína 1 de LIM y SH3	15888	-0.5	D	-0.5	D
Lasp1	Proteína 1 de LIM y SH3	21597	-0.9	D	-0.9	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?	
Lcn2	lipocalin 2	12006	-1.8	D	-0.7	D	Sí
Lgals1	lectina, enlazante de galactosa, soluble 1	3968	-1.7	D	-0.5	D	Sí
Lgals1	lectina, enlazante de galactosa, soluble 1	21588	-1.6	D	-0.6	D	Sí
LOC209387	Proteína similar a 30 de motivo tripartita	22024	-1.9	D	-0.4	D	Sí
LOC226691	Proteína activable por interferón	41947	-1.6	D	-0.3	D	Sí
Luc712	2 similar a LUC7 (S. cerevisiae)	14858	-1.1	D	-0.6	D	Sí
Ly6a	complejo de antígeno 6 de linfocito locus A	1580	-1.6	D	-0.8	D	Sí
Ly6d	complejo de antígeno 6 de linfocito locus D	1325	-3.4	D	-2.2	D	Sí
Ly6e	complejo de antígeno 6 de linfocito locus E	39351	-1	D	-0.2	D	Sí
Lypla1	lisofosfolipasa 1	16420	-0.6	D	-0.4	D	Sí
Map3k5	proteína quinasa quinasa 5 activada por mitógenos	5599	1.2	I	0.7	I	Sí
MGC25972	similar al citocromo P450, 4a10	8611	-0.6	D	-0.4	D	Sí
Mme	metaloproteína de membrana	21792	-1.1	D	-0.7	D	Sí
Morf4l2	Factor de mortalidad 4 similar a 2	22127	-0.4	D	-0.3	D	Sí
Mtap	metiltioadenosina fosforilasa	19473	-0.3	D	-0.5	D	Sí
Mtmr6	proteína 6 relacionada con microtubularina	22038	-0.5	D	-0.4	D	Sí
Ndufab1	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) 1, subcomplejo alfa/beta, 1	16170	-0.2	D	-0.2	D	Sí
Ndufs5	NADH deshidrogenasa (ubiquinona) proteína 5 Fe-S	890	-0.5	D	-0.2	D	Sí
Nr0b2	Subfamilia 0 de receptor nuclear, grupo B, miembro 2	17981	-0.8	D	-0.3	D	Sí
Nr1d2	Subfamilia 1 de receptor nuclear, grupo D, miembro 2	1353	0.5	I	-0.3	D	NO
Nrbf2	Factor 2 de enlazamiento del receptor nuclear	16934	-0.6	D	-0.4	D	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		
			Relación de registro de señales	Cambio del gen en la misma dirección?	Relación de registro de señales	Cambio del gen en la misma dirección?	
Nt5e	5' nucleotidasa, ecto	23035	-1.5	D	-0.6	D	Sí
Oas1g	2'-5' oligoadenilato sintetasa 1G	9034	-1.2	D	-1.2	D	Sí
Olig1	factor 1 de transcripción de oligodendrocitos	544	-0.8	D	-0.5	D	Sí
Omd	Osteomodulina	3140	-0.8	D	-0.6	D	Sí
Oprs1	receptor opioide, sigma 1	20083	-0.5	D	-0.3	D	Sí
Orm2	orosomucoide 2	4697	-1.2	D	-0.6	D	Sí
Osbpl3	3 similar a la proteína enlazante de oxisterol	22995	-0.9	D	-1.1	D	Sí
Osp94	proteína de estrés osmótico	2648	-0.8	D	-0.3	D	Sí
Osp94	proteína de estrés osmótico	17186	-1.2	D	-0.6	D	Sí
Paics	fosforibosilaminimidazol carboxilasa, fosforibosilaminoribosilaminimidazol, succinocarboxamida sintetasa	14710	-0.5	D	-0.6	D	Sí
Pbx2	factor 2 de transcripción de leucemia de células pre B	17437	1.3	I	1.5	I	Sí
Pgd	fosfogluconato deshidrogenasa	14862	-0.6	D	-0.4	D	Sí
Pgd	fosfogluconato deshidrogenasa	15144	-0.6	D	-0.3	D	Sí
Pgd	fosfogluconato deshidrogenasa	15638	-0.5	D	-0.3	D	Sí
Phlda1	Dominio similar a homología con plectrina, familia A, miembro 1	3230	1.3	I	1.2	I	Sí
Plscr2	Escramblasa 2 fosfolípido	17137	-0.9	D	-1.1	D	Sí
Pnrc1	coactivador 2 del receptor nuclear rico en prolina	13710	-0.7	D	-0.4	D	Sí
Ppicap	Proteína asociada a C de peptidilprolil isomerasa	16556	-1.1	D	-0.5	D	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		¿Movimiento del gen en la misma dirección?
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
Ppp1εb	Proteína fosfatasa 1, subunidad catalítica, isoforma beta	13645	-0.4	D	-0.4	D	Sl
Pmp	proteína priónica	525	-0.4	D	-0.4	D	Sl
Pmp	proteína priónica	16409	-0.7	D	-0.4	D	Sl
Psmc4	Subunidad de proteasoma(prosoma, macropain)26S, ATPasa, 4	685	-0.4	D	-0.3	D	Sl
Ptp4a2	proteína tirosina fosfatasa 4a2	14326	-0.7	D	-0.5	D	Sl
Pvrl3	3 relacionado con el receptor de poliovirus	7590	-0.4	D	-0.4	D	Sl
Qk	Tembloroso	1468	-0.9	D	-0.4	D	Sl
Raet1c	transcripción temprana gamma de ácido retinoico	4862	-0.5	D	-0.6	D	Sl
Ran	RAN, miembro de la familia del oncógeno RAS	14098	-0.6	D	-0.4	D	Sl
Rbms1	Motivo enlazante de ARN, de cadena sencilla que interactúa con la proteína 1	3098	0.8	I	0.9	I	Sl
Rbpms	Gen de proteína enlazante de ARN con empalme múltiple	21777	-0.8	D	-0.4	D	Sl
Rdx	Radixina	574	-0.4	D	-0.6	D	Sl
Rfx4	factor regulador X, 4 (influencias HLA expresión clase II)	29047	-0.7	D	-0.7	D	Sl
Rgs5	Regulador de señalización 5 de la proteína G	1861	-1.3	D	-0.6	D	Sl
Rgs5	Regulador de señalización 5 de la proteína G	5200	-1.5	D	-0.5	D	Sl
Rtn4	reticulon 4	5375	-0.5	D	-0.3	D	Sl
Rtn4	reticulon 4	20776	-0.6	D	-0.5	D	Sl
S100a11	Proteína A11 de unión a calcio S100 (calizzarin)	22439	-0.5	D	-0.4	D	Sl
Saa1	Suero amiloide A 1	18915	-1.9	D	-0.5	D	Sl
Saa2	Suero amiloide A 2	3470	-1.8	D	-0.3	D	Sl

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		¿Movimiento del gen en la misma dirección?
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
Saa2	Suero amiloide A 2	17502	-1.9	D	-0.5	D	Sí
Saa4	Suero amiloide A 4	3714	-0.4	D	-0.4	D	Sí
Sc5d	Homólogo de eterol-C5-desaturasa (ERG3 fúngico, delta-5-desaturasa) (S. cerevisiae) proteína 1 de membrana portadora secretora	27509	-0.5	D	-0.2	D	Sí
Scamp1		11034	0.6	I	-0.4	D	NO
Sdc1		15098	-0.6	D	-0.4	D	Sí
Sdc1		16334	-0.4	D	-0.4	D	Sí
Sdfr1		216	-0.5	D	-0.4	D	Sí
Sec8	Receptor 1 del factor derivado de células estromales	6944	-0.7	D	-0.3	D	Sí
7-Sep	SEC8 (S. cerevisiae) septina 7	15402	-0.8	D	-0.8	D	Sí
Serpina4-ps1	Inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clase A, miembro 4, pseudogén 1	35241	3.6	I	1.8	I	Sí
Serpina1a	Inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clase B, miembro 1a	713	-1.7	D	-1.2	D	Sí
Serpina1a	Inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clase B, miembro 1a	16477	-1.5	D	-0.7	D	Sí
Sgk	Quinasa regulada por suero/gluocorticoides	436	-0.7	D	-0.4	D	Sí
Sgpp1		5081	-0.5	D	-0.4	D	Sí
Sh3bgrl	epfngosina-1-fosfato fosfatasa 1						
Sh3bgrl	Similar a la proteína rica en ácido glutámico de dominio enlazante a SH3	12366	-0.8	D	-0.5	D	Sí
Sh3bgrl	Similar a la proteína rica en ácido glutámico de dominio enlazante a SH3	14980	-0.8	D	-0.6	D	Sí
Slc25a10	Familia 25 de vehículo de solutos (vehículo mitocondrial; transportador de dicarboxilato), miembro 10	1350	-0.5	D	-0.4	D	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?	
Slc25a5	Familia 25 de vehículo de solutos (vehículo mitocondrial; translocador del nucleótido de adenina), miembro 5	15757	-0.5	D	-0.8	D	Si
Slco1a1	Familia transportadora de anión orgánico de vehículo soluto, miembro 1 a1	4638	1	I	0.6	I	Si
Snap23	proteínas 23 asociada a sinaptosomas	5156	-0.9	D	-0.6	D	Si
Socs2	supresor de la señalización de citoquinas 2	17285	2.8	I	0.8	I	Si
Sorbs1	Dominio sorbin y SH3 que contiene 1	14845	-0.4	D	-0.7	D	Si
Spp1	fosfoproteína secretada 1	17430	-0.4	D	-0.9	D	Si
Srr	serina racemasa	4059	-0.8	D	-0.4	D	Si
Stat1	transductor de señal y activador de la transcripción 1	18160	-1.3	D	-0.3	D	Si
Stch	Proteína de estrés 70, caperona, asociado a microsome,	27078	-0.8	D	-0.4	D	Si
Surf4	homólogo humano	14104	-0.3	D	-0.3	D	Si
Surf4	Gen 4 de exceso	21721	-0.4	D	-0.4	D	Si
Sycp3	gen 4 de exceso	14586	-0.3	D	-0.4	D	Si
Sycp3	Proteína 3 del complejo sinaptonémico	21760	-1.3	D	-1.1	D	Si
Tcte1l	Proteína 3 del complejo sinaptonémico	18055	-0.6	D	-0.4	D	Si
Tcte1l	similar a 1 expresado en el testículo asociado al complejo	44706	-0.8	D	-0.6	D	Si
Tfpi2	similar a 1 expresado en el testículo asociado al complejo	2942	-0.8	D	-0.3	D	Si
Tgfb1i4	Inhibidor 2 de la ruta del factor de tejido	10001	-1	D	-0.2	D	Si
	factor de crecimiento transformante beta 1 inducida por la transcripción 4						

22

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0							
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C		
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?	
Ywhaz	Proteína de activación de tirosina 3-monooxigenasa/triptófano 5-monooxigenasa, polipéptido zeta	14966	-0.6	D	-0.3	D	Sí
Zfp207	Proteína 207 de dedo de zinc	15684	-1.1	D	-0.5	D	Sí
-	Mus musculus similar a olfactomedina 3 (LOC381467), ARNm	10157	-0.9	D	-0.8	D	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus con una fuerte similitud con la proteína sp: P07900 (H. sapiens) HS9A_HUMANA Proteína de choque por calor 90-alfa (HSP 86)	10904	-1.1	D	-0.6	D	Sí
-	-	12191	-0.5	D	-0.3	D	Sí
-	Mus musculus similar a NADH deshidrogenasa (LOC230075), ARNm	13872	-0.6	D	-0.3	D	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus con fuerte similitud con la proteína sp:P00722 (E. coli) BGAL_ECOLI Beta-galactosidasa (Lactasa)	14271	-0.6	D	-0.7	D	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus con fuerte similitud con la proteína pir:S68215 (H. sapiens) S68215Mas20 proteína humana	14469	-0.4	D	-0.5	D	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatrix 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatrix No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
	Secuencia transcrita de Mus musculus con similitud débil con la proteína sp:Q9Y3K8 (H. sapiens) GNGL_HUMANO Proteína de enlazamiento a nucleótidos de guanina G(l)/G(S)/G(O) gamma-5 como subunidad	14951	-0.5	D	-0.3	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	15172	-1.3	D	-0.6	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	15233	-0.4	D	-0.4	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	15283	-0.8	D	-0.8	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	15536	-0.6	D	-0.7	D
--	-	15591	-0.5	D	-0.4	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus con similitud débil con la proteína sp:P32456 (H. sapiens) GBP2_HUMANA proteína 2 enlazante a guanilato inducida por interferón (proteína 2 enlazante a nucleótido de guanina)	15668	-2.6	D	-0.9	D
-	Mus musculus similar al citocromo P450 rata - 2B4 (fragmentos) -(LOC232993), ARNm	15798	-0.5	D	-0.6	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	17655	-3.6	D	-4.2	D
-	Mus musculus similar a desaminasa glucosamina-6-fosfato (LOC381691), ARNm	18738	-1.9	D	-1.2	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	21421	-1.2	D	-0.5	D
-	Mus musculus similar a desaminasa glucosamina-6-fosfato (LOC381691), ARNm	21459	-0.8	D	-0.6	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	CR a C		OX a C		¿Movimiento del gen en la misma dirección?
		Affymatriz No.	Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	
-	Mus musculus similar a Citocromo c, somática (LOC384146), ARNm	21852	-0.5	D	-0.3	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	22028	-0.4	D	-0.4	Sí
-	-	22122	-0.4	D	-0.4	Sí
-	ADNc de tumor de hígado de macho adulto Mus musculus, biblioteca enriquecida de larga duración RIKEN, clon: C730049O14 producto: desconocido EST, secuencia de inserción completa	27836	-0.7	D	-0.3	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	30047	-0.4	D	-0.6	Sí
-	-	31861	-0.5	D	-0.6	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	31941	-0.7	D	-0.5	Sí
-	-	38789	-0.6	D	-0.5	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	38815	-2.9	D	-0.7	Sí
-	ADNc de corpora quadrigemina macho adulto Mus musculus, biblioteca enriquecida de larga duración RIKEN, clon: B230114P17 producto: desconocido EST, secuencia de inserción completa	41400	-1	D	-0.8	Sí
-	Mus musculus similar a caderina 19, preproteína tipo 2 (LOC227485), ARNm	42276	-1.4	D	-0.8	Sí
-	-	43216	-0.7	D	-0.5	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	43312	-2.1	D	-2.1	Sí
-	Secuencia transcrita de Mus musculus	45080	-1.8	D	-0.7	Sí
0610012D09Rik	gen ADNc 0610012D09 RIKEN	15468	-0.5	D	-0.5	Sí
0610012H03Rik	gen ADNc 0610012H03 RIKEN	39151	-0.4	D	-0.5	Sí
0610016O18Rik	gen ADNc 0610016O18 RIKEN	39221	-0.6	D	-0.6	Sí

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C	
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
						¿Movimiento del gen en la misma dirección?
0610033L19Rik	Gen ADNc 0610033L19 RIKEN	10852	-0.5	D	-0.6	D
0610039N19Rik	Gen ADNc 0610039N19 RIKEN	8975	-0.5	D	-0.7	D
1110028A07Rik	Gen ADNc 1110028A07 RIKEN	19615	-0.6	D	-0.2	D
1110067D22Rik	Gen ADNc 1110067D22 RIKEN	19440	-1.8	D	-0.6	D
1200015F23Rik	Gen ADNc 1200015F23 RIKEN	12422	-0.4	D	-0.4	D
1300014I06Rik	Gen ADNc 1300014I06 RIKEN	23234	-0.2	D	-0.3	D
1600032L17Rik	Gen ADNc 1600032L17 RIKEN	23279	-0.8	D	-1.7	D
1700124F02Rik	Gen ADNc 1700124F02 RIKEN	19675	0.6	I	-0.3	D
1810011O10Rik	Gen ADNc 1810011O10 RIKEN	19542	-0.7	D	-0.4	D
1810023F06Rik	Gen ADNc 1810023F06 RIKEN	9379	-1.5	D	-0.6	D
1810029G24Rik	Gen ADNc 1810029G24 RIKEN	22643	-0.5	D	-0.3	D
1810044O22Rik	Gen ADNc 1810044O22 RIKEN	17020	-0.6	D	-0.3	D
2010004N24Rik	Gen ADNc 2010004N24 RIKEN	12995	-0.6	D	-0.7	D
2010306G19Rik	Gen ADNc 2010306G19 RIKEN	13304	-0.8	D	-0.3	D
2310075C12Rik	Gen ADNc 2310075C12 RIKEN	16799	-0.6	D	-0.4	D
2310076L09Rik	Gen ADNc 2310076L09 RIKEN	9196	-0.4	D	-0.6	D
2310076L09Rik	Gen ADNc 2310076L09 RIKEN	32934	-0.4	D	-0.4	D
2400006A19Rik	Gen ADNc 2400006A19 RIKEN	7955	-0.5	D	-0.3	D
2410003B16Rik	Gen ADNc 2410003B16 RIKEN	27074	-1.2	D	-0.4	D
2410013I23Rik	Gen ADNc 2410013I23 RIKEN	8383	-0.6	D	-0.5	D
2510004L01Rik	Gen ADNc 2510004L01 RIKEN	5268	-1.8	D	-0.9	D
2510004L01Rik	Gen ADNc 2510004L01 RIKEN	14650	-2.1	D	-0.6	D
2510006C20Rik	Gen ADNc 2510006C20 RIKEN	3469	-0.5	D	-0.6	D
2600017P15Rik	Gen ADNc 2600017P15 RIKEN	12858	-0.4	D	-0.4	D
2610030H06Rik	Gen ADNc 2610030H06 RIKEN	27347	-0.6	D	-0.5	D
2610207I16Rik	Gen ADNc 2610207I16 RIKEN	11115	-0.7	D	-0.7	D

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0

Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No	CR a C		OX a C		¿Movimiento del gen en la misma dirección?
			Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	
2610318G18Rik	Gen ADNc 2610318G18 RIKEN	9041	-0.8	D	-0.7	D	Si
2900026G05Rik	Gen ADNc 2900026G05 RIKEN	15394	-0.6	D	-0.4	D	Si
3300001H21Rik	Gen ADNc 3300001 H21 RIKEN	13914	-0.4	D	-0.5	D	Si
3930402F23Rik	Gen ADNc 3930402F23 RIKEN	2566	-1.3	D	-1	D	Si
4631422C05Rik	Gen ADNc 4631422C05 RIKEN	15552	-0.4	D	-0.4	D	Si
4733401N12Rik	Gen ADNc 4733401N12 RIKEN	22855	-0.9	D	-0.3	D	Si
4833411K15Rik	Gen ADNc 4833411K15 RIKEN	21763	-0.4	D	-0.6	D	Si
4833439L19Rik	Gen ADNc 4833439L19 RIKEN	16276	-0.2	D	-0.4	D	Si
4930469P12Rik	Gen ADNc 4930469P12 RIKEN	3391	-0.4	D	-0.3	D	Si
4931406C07Rik	Gen ADNc 4931406C07 RIKEN	21195	-0.5	D	-0.5	D	Si
4933433D23Rik	Gen ADNc 4933433D23 RIKEN	5094	1.6	I	0.7	I	Si
5033421K01Rik	Gen ADNc 5033421 K01 RIKEN	10711	-1.3	D	-1	D	Si
5730494M16Rik	Gen ADNc 5730494M16 RIKEN	44727	-2.2	D	-1.2	D	Si
5730494N06Rik	Gen ADNc 5730494N06 RIKEN	20857	-0.3	D	-0.3	D	Si
5830413E08Rik	Gen ADNc 5830413E08 RIKEN	12475	-1.2	D	-0.6	D	Si
6030440G05Rik	Gen ADNc 6030440G05 RIKEN	15466	-0.7	D	-0.3	D	Si
6330587F24Rik	Gen ADNc 6330587F24 RIKEN	41583	-0.8	D	-0.6	D	Si
6430628105Rik	Gen ADNc 6430628105 RIKEN	8245	-0.8	D	-0.4	D	Si
6430628105Rik	Gen ADNc 6430628105 RIKEN	15190	-0.8	D	-0.3	D	Si
6530411B15Rik	Gen ADNc 6530411B15 RIKEN	8392	-0.5	D	-0.5	D	Si
9030624L02Rik	Gen ADNc 9030624L02 RIKEN	11396	-0.7	D	-0.3	D	Si
9130009C22Rik	Gen ADNc 9130009C22 RIKEN	10535	-0.6	D	-0.3	D	Si
9130019P20Rik	Gen ADNc 9130019P20 RIKEN	39136	2	I	0.6	I	Si
9630015D15Rik	Gen ADNc 9630015015 RIKEN	27052	-0.6	D	-0.3	D	Si
A430056A10Rik	Gen ADNc A430056A10 RIKEN	7814	-2.6	D	-1.5	D	Si
A630025O09Rik	Gen ADNc A630025O09 RIKEN	30037	-1	D	-1.2	D	Si

(continuación)

Análisis Direccional de la Expresión del Gen de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0									
Símbolo del gen		Título del gen	Affymatriz No.	CR a C		OX a C			
				Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio	¿Movimiento del gen en la misma dirección?	
A930009M04Rik	Gen ADNc A930009M04 RIKEN	15355	-0.8	D	-0.5	D		Sí	
AW539457	Secuencia expresada AW539457	26927	-1.8	D	-0.9	D		Sí	
BC005632	Secuencia de ADNc BC005632	148	-0.3	D	-0.2	D		Sí	
BC023754	Secuencia de ADNc BC023754	11102	0.8	I	0.5	I		Sí	
BC035295	Secuencia de ADNc BC035295	27518	1.1	I	1.3	I		Sí	
Ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en la misma dirección tal como los ratones restringidos en calorías									356
Ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en dirección opuesta tal como los ratones restringidos en calorías									7
Porcentaje de ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en la misma dirección tal como los ratone restringidos en calorías									98.1%
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro					
8152 // metabolismo // inferido de similitud de secuencia o estructural	---	3824 // actividad catalítica// inferida de similitud de secuencia o estructural ///30729 // 6.2.1.16;actividad de ligasa acetatoacetato-CoA;1.03e-132// extendida::Desconocida	-	IPR000873 // Sintetasa y ligasa dependiente de AMP /// IPR005914 // Acetoacetil-CoA sintasa					
681011 // transporte // inferido de anotación electrónica	5887 // integrante de la membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16021 // integral a membrana // declaración trazable de autor	166 // enlazamiento de nucleótidos // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4009 // casete de enlazamiento de ATP (ABC) actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	-	IPR003439 // transportador ABC /// IPR006162 // Sitio de unión de fosfopanteteina /// IPR003593 // AAA AT-Pasa					

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6725 // metabolismo de compuesto aromático // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6805 // metabolismo de xenobióticos // Inferido de anotación electrónica /// 9636 // respuesta a la toxina // Inferido de anotación electrónica	16021 // integral a membrana // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // Inferido de anotación electrónica	-	IPR000073 // Veces de hidrolasa Alfa/beta /// IPR003089 // Alfa/beta hidrolasa /// IPR000639 // epóxido hidrolasa /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/tioesterasa
6631 // metabolismo de ácido graso // declaración trazable de autor	5777 // peroxisoma // declaración trazable de autor	3985 // actividad de acetyl-CoA C-acetyltransferasa // declaración trazable de autor /// 3988 // actividad de acetyl-CoA C-aciltransferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8415 // actividad de aciltransferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural 3993 // actividad de fosfatasa ácida // inferida de anotación electrónica /// 4725 // actividad de la proteína-tirosina-fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4726 // actividad de proteína tirosina fosfatasa con cubrimiento sin membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4727 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa prenilada // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de hidrolasa // inferido de anotación electrónica	Biosíntesis de ácido graso (ruta 2) /// metabolismo de ácido graso /// biosíntesis de ácidos biliares /// degradación de Valina, leucina e isoleucina /// Degradación de benzoato mediante hidroxilación	IPR002155 // Tiolasa
6470 // desfosforilación de proteínas de aminoácidos // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3993 // actividad de fosfatasa ácida // inferida de anotación electrónica /// 4725 // actividad de la proteína-tirosina-fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4726 // actividad de proteína tirosina fosfatasa con cubrimiento sin membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4727 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa prenilada // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000106 // Fosfotirosina Proteína fosfatasa de bajo peso molecular /// IPR002115 // Fosfotirosina Proteína fosfatasa de bajo peso molecular de mamíferos

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
7010 // organización y biogénesis del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	5198 // actividad de la molécula estructural // inferido de anotación electrónica /// 5200 // constituyente estructural del citoesqueleto II inferido de anotación electrónica	Gene_Trapping_Resource_2-04-02_Named_Genes	IPR004000 // similar a la actina/actina /// IPR004001 // Actina
7010 // organización y biogénesis del citoesqueleto // inferida de anotación electrónica	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	5200 // constituyente estructural del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	-	IPR004000 // similar a la actina/actina /// IPR004001 // Actina
6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de anotación electrónica /// 6957 // activación del complemento, ruta alternativa// inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3817 // actividad del factor D de complemento // inferido de anotación electrónica /// 4252 // actividad de la endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica /// 4263 // actividad de la quimi tripsina // inferido de anotación electrónica /// 4295 // actividad de la tripsina// inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001254 // Peptidasa S1, quimi tripsina /// IPR001314 // Peptidasa S1A, quimi tripsina /// IPR009003 // Peptidasa, serina y cisteína proteasas similares a la tripsina
6730 // metabolismo compuesto de un carbono // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4013 // actividad de la adenosilhomocisteinasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000043 // S-adenosil-L-homo-cisteína hidrolasa
-	-	-	-	IPR002213// UDP-glucoronosil/UDP-glucosil transferasa
-	-	-	-	IPR002213 // UDP-glucoronosil/UDP-glucosil transferasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	47042 // 1.1.1.50; actividad 3-alfa-hidroxiesteroide deshidrogenasa (B-específica); 8.56e-107 // extendida: Desconocida /// 47115 // 1.3.1.20; actividad trans-1,2-dihidrobenceno-1,2-diol deshidrogenasa; 4.2e-105// extendida: Desconocida	-	IPR001395 // Aldo/ceto reductasa
8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4029 // actividad de aldehído deshidrogenasa (NAD) // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 4030 // 1.2.1.5; actividad de aldehído deshidrogenasa [NAD(P)+]; 1.39e-120 // extendida: inferida de anotación electrónica	-	IPR002086 // Aldehído deshidrogenasa
7596 // coagulación de la sangre // inferido de anotación electrónica	-	5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica /// 5544 // enlazamiento de fosfolípido dependiente de calcio // inferido de anotación electrónica	-	IPR001464 // Anexina /// IPR00239211 // Anexina, tipo V
6118 // transporte de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-----	-	IPR002937 // Amina oxidasa /// IPR001327 // Piridina nucleótido-disulfuro oxidoreductasa dependiente de FAD /// IPR000759 // Adrenodoxina reductasa /// IPR003042 // hidroxilasa de anillo aromático /// IPR000205 // Sitio enlazante de NAD /// IPR007526 // SWIRM

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	-	4031 // actividad de aldehído oxidasa activity // inferida de anotación electrónica /// 5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 30151 // enlazamiento de iones de molibdeno // inferido de anotación electrónica /// 4854 // 1.1.1.204; actividad de la xantina deshidrogenasa; 1e-300 // extendida: inferida de anotación electrónica /// 4855 // 1.1.3.22; actividad de la xantina oxidasa; 1e-300 // extendida: inferida de anotación electrónica		IPR002888 // enlazante de [2Fe-2S] /// IPR001041 // Ferredoxina /// IPR002346 // Molibdopterina deshidrogenasa, enlazante de FAD /// IPR000674 // Aldehído oxidasa y xantina deshidrogenasa, cabeza de martillo alb /// IPR008274 // Aldehído oxidasa y xantina deshidrogenasa, enlazante de molibdopterina /// IPR005107 // Dominio de terminal C de flavoproteína deshidrogenasa CO /// IPR006058 // 2Fe-2S ferredoxina, sitio enlazante de hierro azufre /// IPR000572 // Oxidorreductasa, molibdopterina enlazante IPR000804 // Complejo adaptador de clatrina, cadena pequeña /// IPR008733 // Factor 11 de la biogénesis peroxisomal
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6886 // transporte de proteína intracelular // declaración trazable de autor /// 15031 // transporte de proteína // inferido de anotación electrónica /// 16192 // transporte mediada por vesículas // declaración trazable de autor	5794 // aparato de Golgi // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5802 // cara trans del Golgi // declaración trazable de autor /// 30125 // capa de vesícula de clatrina // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 30131 // complejo adaptador de clatrina // inferido de similitud de secuencia o estructural	8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de anotación electrónica		

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6886 // transporte de proteína intracelular // declaración trazable de autor ///	5794 // aparato de Golgi // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5802 // cara trans del Golgi // declaración trazable de autor ///	8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de anotación electrónica		IPR000804 // Complejo adaptador de clatrina, cadena pequeña /// IPR008733 // Factor 11 de la biogénesis peroxisomal
15031 // transporte de proteína // inferido de anotación electrónica /// 16192 // transporte mediada por vesículas // declaración trazable de autor	30125 // capa de vesícula de catrina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 30131 // complejo adaptador de clatrina // inferido de similitud de secuencia o estructural			
6869 // transporte de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 30300 // regulación de la absorción de colesterol // inferido de fenotipo mutante	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica		IPR000074 // Apolipoproteína A1/A4/E /// IPR009074 // Apolipoproteína A/E/C3
6869 // transporte de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 30300 // regulación de la absorción de colesterol // inferido de fenotipo mutante	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica		IPR000074 // Apolipoproteína A1/A4/E /// IPR009074 // Apolipoproteína A/E/C3
-	-	--		IPR002110 // Anquirina /// IPR001496 // proteína SOCS, Terminal C

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	-	IPR002110 // Anquirina /// IPR001496 // proteína SOCS, Terminal C
6754 // biosíntesis de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 15992 // transporte de protones // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	5524 // enlazamiento de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8553 // actividad ATPasa de exportadores de hidrógeno, mecanismo fosforilativo // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 15078 // actividad transportadora de iones de hidrógeno // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR004908 // subunidad H V-ATPasa /// IPR008938 // veces de repetición de ARM
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5622 // intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural	3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4437 // actividad de fosfatasa inositol/fosfatidilinositol // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8441 // 3'(2'),5'-actividad del bisfosfato nucleotídasa // inferido de ensayo directo	-	IPR000760 // Inositol monofosfatasa /// IPR000005 // Hélice-giro-Hélice, tipo AraC
-	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4416 // 3.1.2.6; actividad de la hidrolasa hidroxiaclglutaciona;1.03e-76 // extendido: inferido de ensayo directo	-	IPR001279 // similar a Beta-lactamasa
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	Gene_Trapping_Resource_2_04-02_Named_Genes	IPR002715 // NAC complejo asociado a polipéptido naciente /// IPR006311 // Señal de ruta de translocación de arginina doble

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
8151 // crecimiento y/o mantenimiento de células // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8283 // proliferación de células // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8285 // regulación negativa de proliferación celular // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-	-	IPR002087 // Proteína antiproliferativa
-	-	-	-	IPR002087 // Proteína antiproliferativa
-	-	-	-	IPR004000 // similar a la actina/actina /// IPR001611 // Repetidor rico en leucina /// IPR003591 // Repetidor rico en leucina, subtipo típico
-	-	-	-	IPR006018 // proteína específica de caldesmon y linfocitos/// IPR006017 // Caldesmon /// IPR000533 // Tropomiosina
7049 // ciclo celular // inferido de ensayo directo /// 7186 // Ruta de señalización de la proteína receptora acoplada a la proteína G // inferido de similitud de secuencia o estructural	5737 // citoplasma // Inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5886 // membrana de plasma // inferido de similitud de secuencia o estructural	5509 // enlazamiento de iones de calcio // declaración trazable de autor /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	G13_Signaling_Path way /// G_Protein_Signaling	IPR002048 // Mano EF enlazante de calcio /// IPR001125 // Recoverina
6730 // metabolismo compuesto de un carbono // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4089 // actividad de carbonato deshidratasa // inferido de anotación electrónica /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica /// 16829 // actividad liasa //inferido de anotación electrónica	-	IPR001148 // Anhidrasa carbónica, eucariota

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6333 // montaje/desmontaje de cromatina // inferido de similitud de secuencia o estructural	785 // cromatina // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5654 // nucleoplasma // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 5720 // heterocromatina nuclear // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5721 // heterocromatina céntrica // inferido de ensayo directo	3682 // enlazante de cromatina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5515 // enlazante de proteína // inferido de interacción física	Gene_Trail_Resource_2_04-02_Named_Genes	IPR000953 // Cromo /// IPR008251 // Sombra de cromosoma
74 // regulación del ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 910 // citoquinesis // inferido de anotación electrónica /// 7049 // ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 7067 // mitosis // inferida de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	16538 // actividad reguladora de la proteína quinasas dependiente de ciclina // inferido de anotación electrónica	-	IPR006671 // Ciclina, Dominio N-terminal /// IPR006670 // Ciclina
6457 // replicación de proteína // inferida de anotación electrónica	-	3754 // actividad de chaperona // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	Gene_Trail_Resource_2_04-02_Named_Genes	IPR002423 // Chaperonina Cpn60/TCP-1 /// IPR001844 // Chaperonina Cpn60 /// IPR002194 // Chaperonina TCP-1 /// IPR008950 // chaperona similar a GroEL, AT-Pasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	IPR000301 // antígeno CD9/CD37/CD63 /// IPR000830 // Periferin/rom-1 /// IPR008952 // Tetraspanina
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16020 // membrana // Inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5044 // actividad del receptor devorador // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001190 // Receptor Speract/devorador
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5764 // lisosoma // inferido de anotación electrónica /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002159 // antígeno CD36 /// IPR005428 // Molécula de adhesión CD36
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5764 // lisosoma // inferido de anotación electrónica /// 5888 membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002159 // antígeno CD36 /// IPR005428 // Molécula de adhesión CD36

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5764 // lisosoma // inferido de anotación electrónica /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002159 // antígeno CD36 /// IPR005428 // Molécula de adhesión CD36
---	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica	-	Gene_Trail_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR003632 // Glicoproteína de superficie celular Ly-6/CD59 /// IPR001526 // Antígeno D59
---	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica	-	Gene_Trail_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR003632 // Glicoproteína de superficie celular Ly-6/CD59 /// IPR001526 // Antígeno CD59
910 // citoquinesis // inferido de anotación electrónica /// 7015 // organización de filamento de actina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7264 // transducción de señal mediada por GTPasa pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7266 // Transducción de señal de proteína Rho // declaración trazable de autor	30175 // filopodio // inferido de similitud de secuencia o estructural	3924 // actividad GTPasa // declaración trazable de autor /// 3925 // actividad GTPasa monomérica pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3931 // actividad GTPasa monomérica pequeña de Rho // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 5525 // enlazante de GTP // inferido de anotación electrónica	Ruta_señalización_G13 /// Gene_Trail_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR001806 // Superfamilia Ras GTPasa /// IPR003578 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Rho /// IPR005225 // Dominio de proteína enlazante de GTP pequeña /// IPR003577 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Ras /// IPR003579 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Rab

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de similitud de secuencia o estructural	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4091 // actividad carboxiloesterasa inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4759 // actividad esterasa de serina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16789 // actividad hidrolasa de éster carboxílico // inferido de similitud de secuencia o estructural 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002018 // Carboxilesterasa, tipo B /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/tioesterasa
-	-	-	-	IPR000408 // Regulador de la condensación de cromosomas, RCC1 /// IPR000210 // Dominio BTB/POZ /// IPR009091 // Regulador de la condensación de cromosomas/proteína II inhibidora de beta-lactamasa
8654 // CDP-OH_P_tranf; biosíntesis de fosfolípidos; 4.2e-17 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	-	-	IPR000462 // CDP-alcohol fosfatidiltransferasa /// IPR003016 // deshidrogenasa del ácido 2-oxo, sitio enlazante de lipóilo

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	-	IPR000462 CDP-alcohol fosfatidiltransferasa /// IPR003016 // deshidrogenasa del ácido 2-oxo, sitio enlazante de lipoilo IPR008253 // Marvel
6935 // quimiotaxis // inferido de anotación electrónica	16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	5125 // actividad de la citoquina // inferido de anotación electrónica		
7162 // regulación negativa de la adhesión celular // Inferido de similitud de secuencia o estructural	5615 // NOT espacio extracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5794 // aparato de Golgi // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	8080 // actividad de la N-acetiltransferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica		IPR000182 // N-acetiltransferasa relacionada con GCN5
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica /// 6695 // biosíntesis de colesterol // Inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8284 // regulación positiva de proliferación celular // inferido de ensayo directo /// 45944 // regulación positiva de la transcripción del promotor Pol II // inferido de ensayo directo	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 5829 // citosol // inferido de ensayo directo-	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de anotación electrónica /// 3677 // enlazante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR001878 // Dedos de Zn, tipo CCHC
6939 // contracción del músculo liso // Inferido de similitud de secuencia o estructural		3779 // enlazante de actina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5516 // enlazante de calmodulina // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR000557 // repetidor de Calponina ///IPR003096 // SM22/calponina ///IPR001997 // Calponina /// IPR003247 // Subtipo enlazante de actina como calponina /// IPR001715 // Enlazante de actina como calponina

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5578 // matriz extracelular // inferido de anotación electrónica /// 5581 // colágeno // inferido de anotación electrónica	5201 // constituyente estructural de la matriz extracelular // inferido de anotación electrónica /// 30020 // constituyente estructural de la matriz extracelular que confiere resistencia a la tracción // inferido de anotación electrónica	Ruta_respuesta_inflamatoria	IPR008161 // Repetidor de hélice de colágeno /// IPR000885 // Colágeno fibrilar, terminal C /// IPR008160 // repetidor de hélice triple /// IPR001007 // Factor de von Willebrand, tipo C /// IPR002181 // Fibrinógeno, cadena beta/gamma, terminal C globular
7423 // desarrollo de los órganos sensoriales // inferido de anotación electrónica	5737 // citoplasma // inferido de anotación electrónica	3960 // NADPH: actividad de la quinona reductasa // inferido de anotación electrónica /// 4024 // Actividad del alcohol deshidrogenasa, dependiente de zinc // inferido de anotación electrónica /// 5212 // constituyente estructural de la lente del ojo // inferido de anotación electrónica /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR02085 // Superfamilia de alcohol deshidrogenasa que contiene Zinc /// IPR002364 // Oxidoreductasa quinona /zeta-cristalina
6376 // selección del sitio de empalme de ARNm // inferido de ensayo directo	5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural	8248 // actividad del factor de empalme de pre-ARNm // inferido de ensayo directo /// 3676 // rm; enlazante de ácido nucleico; 2.3e-09 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	IPR005041 // Región RNP- 1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN) /// IPR002343 // Antígeno de la encefalomiелitis paraneoplásica
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica	-	IPR007110 // Similar a la inmunoglobulina /// IPR003598 // Inmunoglobulina tipo C-2 // IPR003599 // Subtipo de inmunoglobulina // IPR003596 // Inmunoglobulina tipo V

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica /// 6700 // Biosíntesis de la hormona esteroide C21 // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 4508 // actividad de la esteroide 17-alfa-monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	Metabolismo_Mineralo_corticoides_Glucocorticoide /// Biosíntesis_Esteroide	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // clase E P450, grupo I
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsoma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica	-	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008068 // Clase E P450, CYP2B
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsoma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica	-	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008068 // Clase E P450, CYP2B

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsoma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica	-	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008068 // Clase E P450, CYP2B
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsoma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica		IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008068 // Clase E P450, CYP2B
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsoma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica		IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // Inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica		IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008071 // Clase E P450, CYP2J
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // Inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica		IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR008071 // Clase E P450, CYP2J
-	5783 // retículo endoplásmico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 18685 // actividad de alceno 1-monooxigenasa // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I /// IPR002402 // Clase E P450, grupo II

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica /// 8203 // metabolismo del colesterol // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4497 // actividad monoxygenasa // inferido de anotación electrónica /// 8123 // actividad del colesterol 7-alfa-monoxygenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica		IPR001128 // Citocromo P450 III IPR002403 // Clase E P450, grupo IV
-	-	-	-	-
6412 // biosíntesis de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	5840 // ribosoma // inferido de similitud de secuencia o estructural	3735 // constituyente estructural del ribosoma // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR004038 // Proteína ribosoma L7Ae/L30e/S12e/Gadd45 /// IPR004037 // Proteína ribosoma L7AE /// IPR002415 // Proteína molecular similar a grupos de alta movilidad IPR010357 // Proteína eucariota de función desconocida DUF953 /// IPR006662 // Dominio tipo tioredoxina /// IPR006663// Dominio 2 tioredoxina IPR007484 // Peptidasa M28
6118 // transporte de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural		-
-	-	-	-	-
7165 // transducción de señal // inferida de similitud de secuencia o estructural	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5739 // mitocondrias // inferido de similitud de secuencia o estructural	4673 // actividad de la proteína histidina quinasa // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 4740 // actividad de [piruvato deshidrogenasa (lipoamida)] quinasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 16301 // actividad de la quinasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR003594 // Región de enlazamiento de ATP, similar a la ATPasa /// IPR005467 // Histidina quinasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	5215 // tr_azúcar; actividad transportadora; 3.3e-06 5215 // tr_azúcar; actividad transportadora; 3.3e-D6 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	IPR005828 // Transportador de sustrato general /// IPR007114 // Superfamilia de facilitador principal
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	Gene_Trapp_Reso urce_2_-04- 02_IMAGE_and_ RIKEN_cDNAs	IPR000413 // Cadena de alfa Integrinas
6520 // metabolismo de los aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 42423 // biosíntesis de catecolamina inferida de anotación electrónica	-	4058 // actividad descarboxilasa aromática-L-amino-ácido // inferido de anotación electrónica /// 16829 // actividad liasa //inferido de anotación electrónica /// 16831 // actividad carboxi-liasa // inferido de anotación electrónica	Biosíntesis _Catecolamina	IPR002129 // descarboxilasa dependiente de Piridoxal
-	5622 // intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural	3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-
-	5622 // intracelular // Inferido de similitud de secuencia o estructural	3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-
-	-	8415 // actividad aciltransferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR007130 // Diacilglicerol aciltransferasa /// IPR006662 // Dominio tipo torredoxina
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	4800 // actividad de la tiroxina 5'-desyodinasas // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000643 // Yodotironina desyodinasas /// IPR008261 // Yodotironina desyodinasas, sitio de la actividad

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica /// 45202 // sinapsis // inferido de ensayo directo	3779 // enlazante de actina // inferido de anotación electrónica /// 5198 // actividad de la molécula estructural // inferido de anotación electrónica /// 5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica	-	IPR001715 // Enlazamiento de actina similar a la calpoina /// IPR001202 // Dominio WW/Rsp5MWP /// IPR02017 // Repetidor de espectrina /// IPR000433 // Dedos de Zn, tipo ZZ /// IPR001589 // Enlazamiento de actina, tipo actinina
6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de anotación electrónica	16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 46581 // canales intercelulares // inferido de ensayo directo	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 4177 // actividad aminopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4252 // actividad endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica /// 4274 // actividad de la dipeptidil-peptidasa IV // inferido de anotación electrónica /// 4287 // actividad de la prolil oligopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 8236 // actividad de la peptidasa tipo serina // Inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001375 // Peptidasa S9, región del sitio activo de la prolil oligopeptidasa /// IPR002469 // Peptidasa S9B, terminal N de la dipeptidilpeptidasa /// IPR002471 // Peptidasa S9, sitio activo de serina /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/tioesterasa
6470 // desfosforilación de proteínas de aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 7049 // ciclo celular // inferido de anotación electrónica	-	4721 // actividad de la fosfoproteína fosfatasa // inferido de anotación electrónica /// 4725 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa // inferido de anotación electrónica /// 8138 // actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 17017 // actividad de la MAP quinasa fosfatasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001763 // Similar a la Rodanasa /// IPR000340 // proteína fosfatasa de especificidad dual /// IPR008343 // MAP quinasa fosfatasa /// IPR000387 // Proteína fosfatasa específica de tirosina y proteína fosfatasa de especificidad dual

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	5198 // actividad de la molécula estructural II inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002049 // Dominio similar a EGF de tipo Laminina /// IPR006209 II Dominio similar a EGF /// IPR006210 // Tipo I EGF /// IPR0090301 // Factor de crecimiento, receptor IPR000719 // Proteína quinasa /// IPR006211 // Región rica en cisteína similar a la furina /// IPR000494 // Receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), dominio L /// IPR001245 // Proteína quinasa tirosina /// IPR001450 // 4Fe-4S ferredoxina, dominio de enlazamiento de hierro azufre /// IPR008266 // Proteína quinasa tirosina, sitio activo/// IPR000345 // Sitio de enlazamiento de hemo citocromo C /// IPR006212 // Repetidor similar a la furina /// IPR009030 // Factor de crecimiento, receptor
74 // regulación del ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 902 // morfogénesis celular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6468 // fosforilación de la proteína de aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 7165 // transducción de señal // inferido de ensayo directo /// 7169 // ruta de señalización de la proteína teosina quinasa del receptor de transmembrana // inferido de anotación electrónica /// 7173 // ruta de señalización del receptor de EGF // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8151 // crecimiento y/o mantenimiento de células // inferido de anotación electrónica /// 8283 // proliferación de células // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 50730 // regulación de fosforilación de la peptidil-tirosina // inferido de fenotipo mutante	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5622 // intracelular // inferido de ensayo directo /// 5768 // endosoma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5856 // citoesqueleto // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5886 // membrana de plasma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5887 // integrante de la membrana de plasma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 30139 // vesícula endocítica // inferido de ensayo directo	4672 // actividad de la proteína quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4674 // actividad de la proteína serina/treonina quinasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4713 // actividad de la proteína tirosina quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4714 // actividad de la proteína tirosina quinasa del receptor de transmembrana // inferido de anotación electrónica /// 4871 // actividad del transductor de señal // inferido de ensayo directo /// 4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5006 // actividad del receptor del factor de crecimiento epidérmico // inferido de enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 16301 // actividad de la quinasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de fenotipo mutante /// 46652 diferenciación de timocitos // inferido de fenotipo mutante	5634 // núcleo // inferido de fenotipo mutante	3676 // enzazante de ácido nucleico // inferido de anotación electrónica /// 3677 // enzazante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de fenotipo mutante	Genes_Infertilidad_Ovária	IPR007087 // Dedos de Zn, tipo C2H2
-	-	-	-	IPR010844 // Polimerasa de Ocludina y ARN // factor ELL de elongación IPR002076 // proteína de la membrana GNS1/SUR4
30497 // elongación de ácido graso // inferido de ensayo directo	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 30176 // integrante de la membrana del retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo	16747 // actividad de la transferasa, que transfieren grupos diferentes de grupos amino-acilo // inferido de ensayo directo	-	
30497 // elongación de ácido graso // inferido de ensayo directo	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 30176 // integrante de la membrana del retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo	16747 // actividad de la transferasa, que transfieren grupos diferentes de grupos amino-acilo // inferido de ensayo directo	-	IPR002076 // proteína de la membrana GNS1/SUR4
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	287 // enzazante de iones de magnesio // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000407 // GDA1/CD39 Nucleósido fosfatasa
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	287 // enzazante de iones de magnesio // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000407 // GDA1/CD39 Nucleósido fosfatasa

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6508 // proteólisis y petidólisis // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6805 // metabolismo xenobiótico // inferido de anotación electrónica /// 9636 // respuesta a la toxina // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 4177 // actividad aminopeptidasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4301 // actividad de epóxido hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000073 // Veces de hidrolasa alfa/beta /// IPR010497 // Epóxido hidrolasa, terminal N /// IPR000639 // Epóxido hidrolasa /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/tioesterasa
-	-	-	-	-
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6633 // biosíntesis de ácidos grasos // inferido de anotación electrónica /// 9058 // biosíntesis // inferido de anotación electrónica	-	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 4024 // Actividad del alcohol deshidrogenasa, dependiente de zinc // inferido de anotación electrónica /// 4312 // actividad de la sintasa de ácidos grasos // inferido de anotación electrónica /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica /// 8415 // actividad aciltransferasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16788 // actividad de la hidrolasa que actúa sobre enlaces de éster // inferido de anotación electrónica /// 16829 // actividad liasa //inferido de anotación electrónica /// 4315 // 2.3.1.41; actividad de la 3-oxoacil-[proteína portadora de acilo] sintasa; 1e-300 // extendido: inferido de anotación electrónica /// 4316 // 1.1.1.100; actividad de la 3- oxoacil-[proteína portadora de acilo] reductasa; 1e-300 // extendida: Desconocida /// 4319 // 1.3.1.10; actividad de la enoil-[proteína portadora de acilo] reductasa(NADPH, específica B);1e-300 // extendido: inferido de anotación electrónica /// 16297 // 3.1.2.14; actividad de la acil-[proteína portadora de acilo] hidrolasa;1e-300 // extendido: inferido de interacción física	Síntesis_Ácidos_Grasos	IPR002085 // Superfamilia de alcohol deshidrogenasa que contiene Zinc /// IPR006163 // Dominio de enlazamiento de fosfopanteteína /// IPR001031 // Tioesterasa /// IPR006162 // Sitio de unión de fosfopanteteína /// IPR000794 // Beta-cetoacil sintasa /// IPR009081 // Similar a la proteína portadora de acilo /// IPR001227 // Dominio de acil transferasa /// IPR000051 // SAM (y algún otro nucleótido) motivo de enlazamiento

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
	-	3676 // rrm; enlazante de ácido nucleico; 1.5e-05 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	IPR000504 // Región enlazante de ARN RNP-1 (motivo de reconocimiento de ARN) /// IPR006536 // Factor de empalme de HnRNP-L/PTB/hephaestus /// IPR001810 // Caja F similar a la ciclina /// IPR007397 // región asociada a la caja F /// IPR008945 // Dimerización de Skp1-Skp2
7257 // activación de JUNK // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 30032 // biofénesis de lamelipodio // inferido de ensayo directo /// 30035 // biogénesis de microespiga // inferido de ensayo directo	30027 // lamelipodio // inferido del ensayo directo /// 30175 // filopodio // inferido del ensayo directo	3779 // enlazante de actina // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000219 // Dominio de DH /// IPR001849 // Similar a la pleckstrina /// IPR000306 // Dedos de Zn, Tipos FYVE /// IPR007087 // Dedos de Zn, tipo C2H2
6457 // replicación de proteína // Inferido de anotación electrónica /// 6810 // transporte // Inferido de similitud de secuencia o estructural	16020 // membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural	3755 // actividad de la peptidil-prolil cis-trans isomerasa // inferido de anotación electrónica /// 4009 // Actividad del transportador de casete (ABC) enlazante de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5528 // enlazante de FK506 // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16853 // actividad de la isomerasa // inferido de anotación electrónica	- Ruta_señalización TGF_Beta	IPR001179 // Peptidilprolil isomerasa, tipo FKBP /// IPR003439 // transportador de ABC

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 4499 // actividad de la monooxigenasa dimetilnilina (que forma N-óxido) // inferido de anotación electrónica /// 15036 // actividad oxidoreductasa disulfuro // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000960 // Monooxigenasa FMO que contiene Flavina /// IPR001327 // Piridina nucleótido-disulfuro oxidoreductasa dependiente de FAD /// IPR000759 // Adrenodoxina reductasa /// IPR002257 // Monooxigenasa que contiene flavina (FMO) 5 /// IPR009057 // Similar al homeodominio
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enzima de ADN // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada
1678 // homeostasis de la glucosa celular // inferido de fenotipo mutante /// 6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // Inferido de fenotipo mutante /// 9267 // respuesta celular a la inanición // inferido de fenotipo mutante	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enzima de ADN // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica reguladora de la transcripción // inferido de fenotipo mutante	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enzima de ADN // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada
6355 regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enzima de ADN // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6915 // apoptosis // inferido de anotación electrónica /// 6917 // inducción de la apoptosis // inferido de similitud de secuencia o estructural	5622 // intracelular // inferido de anotación electrónica /// 5829 // citosol // inferido de similitud de secuencia o estructural	16506 // actividad del activador de la apoptosis // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16329 // CIDE-N; actividad del regulador de la apoptosis; 1.2e-50 // extendido: inferido de similitud de secuencia	-	IPR003508 // Nucleasa CIDE-N activada por caspasa
7049 // ciclo celular // inferido de anotación electrónica	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	--	-	-
6915 // apoptosis // inferido de anotación electrónica /// 7049 // ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 7050 // detención del ciclo celular // inferido de anotación electrónica	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	--	-	IPR001715 // Enlazante de actina similar a la calponina /// IPR003108 // Proteína 2 específica de detención del crecimiento
5975 metabolismo de los carbohidratos // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5977 // metabolismo del glicógeno // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5978 // biosíntesis de glicógeno // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6091 // rutas de energía // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3844 // actividad de la enzima de ramificación 1,4-alfa-glucano // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4553 // actividad de la hidrolasa, que hidroliza compuestos de O-glicosil // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4556 // actividad de la alfa-amilasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16757 // actividad de la transferasa, que transfiere grupos glicosilo // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR004193 // Hidrolasa de glicósido, familia 13, terminal N /// IPR006047 // Alfa amilasa, dominio catalítico
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5125 // actividad de la citoquina // inferido de anotación electrónica /// 8083 // actividad del factor de crecimiento // inferido de anotación electrónica	-	IPR001839 // Factor de crecimiento transformante beta

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	Gene_Trapping_Resource_2-04-02_IMAGE_and_RIKEN_cDNAs	IPR002014 // VHS // IPR008153 // Gamma-adaptina, terminal C // IPR008152 // Alfa/gamma adaptina, terminal C // IPR004152 // dominio de GAT // IPR008942 // ENTH/VHS
-	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural // 8488 // actividad de la gamma-glutamyl carboxilasa // inferido de similitud de secuencia o estructural // 16874 // actividad de la ligasa // inferido de similitud de secuencia o estructural // 4478 // 2.5.1.6; actividad de la metionina adenosil transferasa; 8.96e-180 // extendida: Desconocida // 4478 // S-AdoMet sint; actividad de la metionina adenosil transferasa; 9.1e-66 // extendida: desconocida	-	IPR007782 // Gamma-carboxilasa dependiente de vitamina K // IPR000504 // Región RNP-1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN) // IPR001870 // B302, similar a (SPRY)
6631 // metabolismo de ácidos grasos // inferido de fenotipo mutante // 8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica // 8654 // biosíntesis de fosfolípidos // inferido de anotación electrónica // 40018 // regulación positiva del tamaño corporal // inferido de fenotipo mutante	5739 // mitocondrias // inferido de ensayo directo // 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	4366 // actividad de glicerol-3-fosfato O-acil-transferasa // inferido de ensayo directo // 8415 // actividad aciltransferasa // inferido de anotación electrónica // 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR002123 // Fosfolípido / glicerol acil-transferasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6631 // metabolismo de ácidos grasos // inferido de fenotipo mutante /// 8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica /// 8654 // biosíntesis de fosfolípidos // inferido de anotación electrónica /// 40018 // regulación positiva del tamaño corporal // inferido de fenotipo mutante	5739 // mitocondrias // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	4366 // actividad de glicerol-3-fosfato O-acil-transferasa // inferido de ensayo directo /// 8415 // actividad aciltransferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR002123 // Fosfolípido/glicerol acil-transferasa
5975 // metabolismo de los carbohidratos // inferido 5975 // metabolismo de los carbohidratos // de anotación electrónica /// 6072 // metabolismo de glicerol-3-fosfato // inferido de fenotipo mutante /// 6094 // gluconeogénesis // inferido de fenotipo mutante	9331 // complejo de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa // Desconocido	4367 actividad del glicerol-3-fosfato deshidrogenasa (NAD+) // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16614 // actividad de la oxidoreductasa, que actúa sobre el grupo CH-OH de donantes// inferido de anotación electrónica	-	IPR006109 // Dominio de glicerol-3-fosfato deshidrogenasa dependiente de NAD /// IPR006168 // glicerol-3-fosfato deshidrogenasa dependiente de NAD /// IPR008927 /// 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Similar a terminal C
-	-	3676 // enzante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR00050411 Región RNP-1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN)
-	-	4364 // actividad de la glutatona transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR004046 // Glutatona S-transferasa, terminal C /// IPR004045 // Glutatona S-transferasa, terminal N /// IPR003080 // Glutatona S-transferasa, clase alfa
-	-	4364 actividad de la glutatona transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR004046 // Glutatona S-transferasa, terminal C /// IPR004045 // Glutatona S-transferasa, terminal N /// IPR003080 Glutatona S-transferasa, clase alfa
8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica	-	4364 // actividad de la glutatona transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferida de anotación electrónica	-	IPR004046 Glutatona S-transferasa, terminal C /// IPR004045 // Glutatona S-transferasa, terminal N /// IPR003081 // Glutatona S-transferasa, clase Mu

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica	-	4364 // actividad de la glutatona transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica 31324 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4373 // actividad del glicógeno (almidón) sintasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16757 // actividad de la transferasa, que transfiere grupos glicosilo // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR004046 // Glutatona S-transferasa, terminal C /// IPR004045 // Glutatona S-transferasa, terminal N /// IPR003081 // Glutatona S-transferasa, clase Mu IPR008631 // Glicógeno sintasa
5978 biosíntesis de glicógeno // Inferido de similitud de secuencia o estructural	-			
6334 // ensamble del nucleosoma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7001 // organización y biogénesis del cromosoma (sensu Eukarya) // inferido de similitud de secuencia o estructural	786 // nucleosoma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5694 // cromosoma //inferido de similitud de secuencia o estructural	3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-
8152 metabolismo // inferido de anotación electrónica	-	16491 // actividad oxidorreductasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR002198 // Deshidrogenasa de cadena corta / reductasa SDR /// IPR002347 // Glucosa/ribitol deshidrogenasa IPR000262 // deshidrogenasa del ácido alfa-hidroxi dependiente de FMN /// IPR008259 // deshidrogenasa del ácido alfa-hidroxi dependiente de FMN, sitio activo /// IPR003009 // Núcleo enlazante del compuesto relacionado con FMN
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica /// 6605 // dirigidos a la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	5777 // peroxisoma // inferida de anotación electrónica	16491 // actividad oxidorreductasa // inferido de anotación electrónica /// 3973 // 1.1.3.15; actividad de la oxidasa del (S)-2-hidroxi-ácido; 4.52e-95 // extendida: Desconocida	-	

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
1505 // Regulación de los niveles de neurotransmisores // declaración trazable de autor	-	8168 // actividad de la metiltransferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8170 // actividad de la N-metiltransferasa // inferido de ensayo directo /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 46539 // 2,1.1.8; actividad de la histamina N-metiltransferasa: 3.8e-134 extendida; Desconocida	-	-
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6397 // procesamiento del ARNm // inferido de similitud de secuencia o estructural	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 19013 // nucleocápside viral // inferido de anotación electrónica /// 30529 // complejo de la ribonucleoproteína // inferido de anotación electrónica	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3723 // enlazamiento del ARN // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR000504 // Región RNP-1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN) /// IPR006535 // Factor de empalme R y Q de HnRNP
6693 // Metabolismo de las prostaglandinas // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8152 // metabolismo // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4667 // actividad de la prostaglandina-D sintasa// inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16404 // actividad de la 15-hidroprostaglandins deshidrogenasa (NAD+) // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica		IPR002198 // Deshidrogenasa/reductasa SDR de cadena corta/// IPR002347 //Glucosa/ribitol deshidrogenasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6605 // dirigidos a la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6631 // metabolismo de ácidos grasos // inferido de anotación electrónica /// 8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica	5777 // peroxisoma // inferido de anotación electrónica	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 4303 // actividad del estradiol 17-beta-deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 5498 // actividad de vehículo de estero// inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16829 // actividad liasa //inferido de anotación electrónica /// 16853 // actividad de la isomerasa // inferido de anotación electrónica	Esteroides_ Biosintesis	IPR002198 // Deshidrogenasa/reductasa SDR de cadena corta/// IPR002539 // deshidratasa similar a MaoC /// IPR003033 // N enlazante de esteroides IPR002347 // Glucosa/ribitol deshidrogenasa
9408 // respuesta al calor // inferido de anotación electrónica	-	3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	-	IPR001023 // Proteína de choque térmico Hsp70
9408 // respuesta al calor // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5737 // citoplasma // inferido de ensayo directo	3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica	-	IPR002068 // Proteína de choque térmico Hsp20 /// IPR001436 // Alfa cristalina /// IPR008978 // Chaperona similar a la HSP20
9408 // respuesta al calor // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5737 // citoplasma // inferido de ensayo directo	3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica	-	IPR002068 // Proteína de choque térmico Hsp20 /// IPR001436 // Alfa cristalina /// IPR008978 // Chaperona similar a la HSP20
6457 // replicación de proteína // inferido de anotación electrónica /// 9408 // respuesta al calor // inferido de anotación electrónica	5829 // citosol // inferido de ensayo directo	3754 // actividad de chaperona // inferido de anotación electrónica /// 3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína //inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 42803 // actividad de la homodimerización de proteína // inferida de interacción física	-	IPR001404 // Proteína de choque térmico Hsp90 /// IPR003594 // Región de enlazamiento de ATP, similar a la ATPasa /// IPR009079 // Citoquina de cuatro hélices

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6457. // replicación de proteína // inferido de anotación electrónica /// 9408 // respuesta al calor // inferido de anotación electrónica	5829 // citosol // inferido de ensayo directo	3754 // actividad de chaperona // inferido de anotación electrónica /// 3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína //inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 42803 // actividad de la homodimerización de proteína // inferido de interacción física	-	IPR001404 // Proteína de choque térmico Hsp90 /// IPR003594 // Región de enlazamiento de ATP, similar a la ATPasa /// IPR009079 // Citoquina de cuatro hélices
6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	4222 // actividad de la metaloendopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 8237 // actividad de la metalopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 4231 // 3.4.24.56; actividad de la insulina; 3.94e-282 // extendida: Desconocida	Gene_Trapp_Resource_2 -04-02 Named Genes	IPR001431 // Peptidasa M16, similar a la insulina /// IPR007863 // Peptidasa M16, terminal C
-	-	-	-	IPR007743 // GTP-asa Interferón-inducible IPR004020 // Dominio de pirina /// IPR004021 // dominio de HIN-2001F120x
6955 // respuesta inmune // inferido de anotación electrónica	-	-	-	IPR004020 // Dominio de pirina /// IPR004021 // dominio de HIN-200/IF120x
6955 // respuesta inmune // inferido de anotación electrónica	-	-	-	IPR004020 // Dominio de pirina /// IPR004021 // dominio de HIN-200/IF120x

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6955 // respuesta inmune // inferido de anotación electrónica	-	-	-	IPR001440 // Repetidor de TPR /// IPR008941 // similar a TPR
6468 // fosforilación de la proteína de aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 6915 // apoptosis // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo	3714 // actividad corresponsora de transcripción // inferido de ensayo directo /// 4672 // actividad de la proteína quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4674 // actividad de la proteína serina/treonina quinasa // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 16301 // actividad de la quinasa // inferido de anotación electrónica 287 // enlazante de iones de magnesio // inferido de anotación electrónica /// 4437 // actividad de fosfatasa inositol/fosfatidilinositol // inferido de anotación electrónica /// 8934 // actividad del inositol-1(o 4)-monofosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica 5515 // enlazamiento de proteína // inferida de interacción física	Gene_Trapping_Resource_2-04-02_IMAGE_and_RIKEN_cDNAs	IPR000719 // Proteína quinasa /// IPR002290 // Serina/treonina proteína quinasa
6020 // metabolismo de mio-inositol // declaración trazable de autor	-	-	Biosíntesis de la estreptomicina/// Metabolismo del fosfato de inositol /// Sistema de señalización del fosfatidilinositol	IPR000760 // Inositol monofosfatasa /// IPR000146 // Inositol fosfatasa/fructosa-1,6-bisfosfatasa
6991 // respuesta a la disminución del esteroide // inferido de ensayo directo	-	-	-	IPR009904 // inducido por la insulina

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	3677 // enzaimante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001346 // Factor regulador de interferón /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada /// IPR008984 // SMAD/FHA
-	-	5515 // BTB; enlazante de la proteína; 3.6e-29 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	IPR000210 // Dominio BTB/POZ /// IPR006652 // repetición Kelch /// IPR006651 // motivo Kelch
74 // regulación del ciclo celular // inferido de fenotipo mutante /// 6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de fenotipo mutante /// 8151 // crecimiento y/o mantenimiento de células // inferido de fenotipo mutante /// 35026 // diferenciación celular de los bordes de guía // inferido de fenotipo mutante /// 45944 // regulación positiva de la transcripción del promotor Pol II // inferido de ensayo directo	5622 // intracelular // inferido de anotación electrónica /// 5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de ensayo directo	3677 // enzaimante de ADN //inferido de ensayo directo /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física	Apoptosis /// Cascada_MAPK /// Ruta_señalización_TGF_Beta /// Señalización_Wnt	IPR004827 // Factor de transcripción con cremallera de leucina básica (bZIP) /// IPR005643 // Factor de transcripción similar a Jun /// IPR002112 // Factor de transcripción de Jun /// IPR008917 // Factor de transcripción Eucariota, enlazante de ADN
6839 // transporte mitocondrial // declaración trazable de autor /// 7017 // proceso basado en microtúbulos // declaración trazable de autor /// 7028 // organización y biogénesis del citoplasma // inferido de fenotipo mutante	5871 // complejo de quinesina // declaración trazable de autor /// 5875 // complejo asociado con microtúbulos // inferido de anotación electrónica	3774 // actividad motora // inferido de anotación electrónica /// 3777 // actividad motora de microtúbulos // declaración trazable de autor /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	-	IPR001752 // Quinesina, región motora

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	3677 // enlazante de ADN //inferido de anotación electrónica	-	IPR007087 // Dedos de Zn, tipo C2H2
6418 // Aminoacilación de ARNt para la traducción de proteínas // inferido de similitud de secuencia o estructural -	5764 // lisosoma // inferido de ensayo directo /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4812 // actividad de ligasa ARNt // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural -	Gene_Trap Resource_2 -04-02_Named_Genes -	IPR002000 // Glicoproteína de membrana asociada del lisosoma (Lamp)/CD68 /// IPR001412 // Aminoacil-ARNt sintetasa, clase I IPR004687 // Transportador que abarca la 4-transmembrana de Golgi
-	16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	IPR004687 // Transportador que abarca la 4-transmembrana de Golgi
-	-	-	-	IPR001452 // SH3 /// IPR001781 // Proteína enlazante de Zn, LIM /// IPR000900 // Nebulina
-	-	-	-	IPR001452 // SH3 /// IPR001781 // Proteína enlazante de Zn, LIM /// IPR000900 // Nebulina
-	-	-	-	IPR001452 // SH3 /// IPR001781 // Proteína enlazante de Zn, LIM /// IPR000900 // Nebulina
-	-	-	-	IPR001452 // SH3 /// IPR001781 // Proteína enlazante de Zn, LIM /// IPR000900 // Nebulina
-	-	-	-	IPR001452 // SH3 /// IPR001781 // Proteína enlazante de Zn, LIM /// IPR000900 // Nebulina
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR002345 // Lipocalina /// IPR003087 // Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
7157 // adhesión celular heterófila // inferido de anotación electrónica /// 45445 // diferenciación de mioblastos // inferido de ensayo directo	5615 // espacio extracelular // inferido de ensayo directo	5529 // enlazante de azúcar // inferido de anotación electrónica	-	IPR001079 // Galectina, lectina enlazante de galactosa /// IPR008985 // Lectina/gluconasa similar a la concanavalina A
7157 // adhesión celular heterófila // inferido de anotación electrónica /// 45445 // diferenciación de mioblastos // inferido de ensayo directo	5615 // espacio extracelular // inferido de ensayo directo	5529 // enlazante de azúcar // inferido de anotación electrónica	-	IPR001079 // Galectina, lectina enlazante de galactosa /// IPR008985 // Lectina/gluconasa similar a la concanavalina A
-	-	-	-	-
-	-	-	-	IPR004020 // Dominio de pirina
-	-	-	-	IPR004882 // Proteína de función desconocida DUF259
6952 // respuesta de defensa // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5866 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR001526 // Antígeno CD59
6952 // respuesta de defensa // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR003632 // Glicoproteína de superficie celular Ly-6/CD59 /// IPR001526 // Antígeno CD59
6952 // respuesta de defensa // Inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana inferida de anotación electrónica	-	-	IPR003632 // Glicoproteína de superficie celular Ly-6/CD59 /// IPR001526 // Antígeno CD59

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6629 // metabolismo de los lípidos // inferido de anotación electrónica /// 6631 // metabolismo de ácidos grasos // inferido de anotación electrónica	-	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4622 // actividad de lisofosfolipasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR003140 // Fosfolipasa/Carboxilesterasa /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/ tioesterasa
6468 // fosforilación de la proteína de aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 6915 // apoptosis // inferido de anotación electrónica	-	4672 // actividad de la proteína quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4674 // actividad de la proteína serina/treonina quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4713 // actividad de la proteína tirosina quinasa // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000719 // Proteína quinasa /// IPR008271 // Serina/treonina proteína quinasa, sitio activo /// IPR001179 // Peptidilprolil isomerasa, tipo FKBP /// IPR002290 // Serina/treonina proteína quinasa
6118 // p450:transporte de electrones;6.7e-148 // extendida: Desconocida	-	18685 // 1.14.15.3;actividad de alceno 1-monooxigenasa;6.11e-139 // extendida: Desconocida	-	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo I
6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de anotación electrónica	16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4245 // actividad de la neprilisina // inferido de anotación electrónica /// 8237 // actividad de la metalopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	Gene_Trapp_Resource_2-04-02_Named_Genes	IPR000718 // Peptidasa M13, neprilisina/// IPR008753 // Peptidasa M13 /// IPR006025 Peptidasa M, metalopeptidasas de zinc neutral, sitio enlazante de zinc

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
1558 // regulación del crecimiento celular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7568 // envejecimiento // inferido de similitud de secuencia o estructural	5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	Gene_Trail_Resource_2-04-02_Named_Genes	IPR008676 // MRG
6139 // metabolismo nucleobase, nucleósidos y ácidos nucleicos // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4645 // actividad de la fosforilasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16757 // actividad de la transferasa, que transfiere grupos glicosilo // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 17061 // actividad de la 5'-metilglicosiltransferasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001369 // Purina (y otra) fosforilasa, familia 2 /// IPR010044 // Metilglicosiltransferasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6470 // desfosforilación de proteínas de aminoácidos // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4721 // actividad de la fosfoproteína fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4722 // actividad de la proteína serina/treonina fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4725 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4727 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa prenilada // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8138 // actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR010569 // Relacionada con la Miotubularina /// IPR000387 // Proteína fosfatasa específica de tirosina y proteína fosfatasa de especificidad dual
6633 // biosíntesis de ácidos grasos // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5624 // fracción de membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5739 // mitocondrias // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5747 // complejo I de cadena respiratoria(sensu Eukarya) // inferido de similitud de secuencia o estructural	36 // actividad del vehículo de acilo // inferido de anotación electrónica /// 5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8137 // actividad de la NADH deshidrogenasa (ubiquinona) // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR003231 // Proteína portadora de acilo (ACP) /// IPR006163 // Dominio enlazante de fosfopanteteína /// IPR006162 // Sitio de unión de fosfopanteteína /// IPR002048 // Mano EF enlazante de calcio /// IPR009081 // Similar a la proteína portadora de acilo

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	3677 // enlazante de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica /// 3707 // actividad receptora de la hormona esteroide // inferido de anotación electrónica /// 4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 4879 // actividad receptora nuclear dependiente del ligando // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000536 // Dominio enlazante de ligando del receptor de hormona nuclear /// IPR001723 // Receptor de la hormona esteroide /// IPR008946 // Receptor nuclear de esteroides, enlazante del ligando
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de ensayo directo	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	3677 // enlazante de ADN // inferido del 3677 directo// enlazante de ADN //ensayo inferido /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de ensayo directo /// 3707 // actividad receptora de la hormona esteroide // inferido de anotación electrónica /// 4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 4879 // actividad receptora nuclear dependiente del ligando // inferido de anotación electrónica	Receptores_Nucleares	IPR00162811 Dedos de Zn, Receptor de esteroides tipo C4 /// IPR000536 // Dominio enlazante de ligando del receptor de hormona nuclear /// IPR001723 // Receptor de la hormona esteroide /// IPR0017281 // Receptor de la hormona tiroidea /// IPR008946 // Receptor nuclear de esteroides, enlazante del ligando /// IPR000324 // Receptor de la vitamina D /// IPR003079 // Receptor nuclear ROR
6357 // regulación de transcripción de promotor Pol II // inferido de similitud de secuencia o estructural	5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural	3713 // actividad coactivadora de transcripción // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 16922 // actividad interactora del receptor nuclear dependiente de ligando // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
9166 // catabolismo de nucleótidos // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16788 // actividad de la hidrolasa que actúa sobre enlaces de éster // inferido de anotación electrónica /// 8253 // 3.1.3.5; actividad de la 5'-nucleotidasa; 1.18e-178 // extendido: inferido de la similitud de secuencia	-	IPR004843 // Metalofosfoesterasa /// IPR008334 // 5'-Nucleotidasa, terminal C /// IPR006179 // 5'-Nucleotidasa y apirasa /// IPR006146 // 5'-Nucleotidasa, terminal N
6955 // respuesta inmune // inferido de anotación electrónica	-	3723 // enlaminamiento del ARN // inferido de anotación electrónica /// 16740 actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16779 // actividad de la nucleotidiltransferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR002934 // ADN polimerasa, región similar a beta /// IPR006117 // 2-5-oligoadenilato sintetasa /// IPR006116 // dominio similar a la ubiquitina de 2-5-oligoadenilato sintetasa /// IPR001201 // dominio del núcleo PAP/25A /// IPR009008 // ValRS/edición IleRS IPR001092 // dominio de dimerización hélice-bucle-hélice básico bHLH
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 42055 // restricción de linaje neuronal // inferido de fenotipo mutante	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural	3677 // enlazante de ADN // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	
7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5578 // matriz extracelular // inferido de anotación electrónica /// 5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de anotación electrónica /// 5201 // constituyente estructural de la matriz extracelular // inferido de anotación electrónica	-	IPR001611 // Repetidor rico en leucina /// IPR000372 // Región que flanquea rica en cisteína, terminal N /// IPR003591 // Repetidor rico en leucina, suptipo típico
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5887 // integrante de la membrana de plasma // inferido de anotación electrónica	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 4985 // actividad del receptor opioide // declaración trazable de autor /// 247 // ERG2_Sigma1 R; actividad de la isomerasa C-8 esteroi; 3.7e-133 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	IPR006716 // Proteína similar al receptor ERG2 y sigma1

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR001500 // Alfa-1 glicoproteína ácida
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6869 // transporte de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 8202 // metabolismo esteroideo // inferido de anotación electrónica	-	--	-	IPR001849 // Similar a la pleckstrina /// IPR000648 // Proteína enlazante de oxisterol
-	-	3754 // actividad de chaperona // inferida de anotación electrónica /// 3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	-	IPR001023 // Proteína de choque térmico Hsp70
-	-	3754 // actividad de chaperona // inferida de anotación electrónica /// 3773 // Actividad de la proteína de choque térmico // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	-	IPR001023 // Proteína de choque térmico Hsp70

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6164 // biosíntesis de nucleótidos de purina // inferido de anotación electrónica /// 6189 // biosíntesis IMP "de novo" // inferido de anotación electrónica	9320 // complejo fosforibosilaminoimidazol carboxilasa // inferido de anotación electrónica	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 4638 // actividad de la fosforibosilaminoimidazol carboxilasa // inferido de anotación electrónica /// 4639 // actividad de la fosforibosilaminoimidazol succinocarboxamida sintasa // inferido de anotación electrónica /// 16829 // actividad liasa // inferido de anotación electrónica /// 16831 // actividad carboxi-liasa // inferido de anotación electrónica /// 16874 // actividad de la ligasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000031 // 1-(5-Fosforibosil)-5-amino-4-imidazol-carboxilato (AIR) carboxilasa /// IPR001636 // SAICAR sintetasa
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enzante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001356 // Homeobox /// IPR005542 // dominio de PBX /// IPR009057 // Similar al homeodominio /// IPR000685 // Ribulosa bisfosfato carboxilasa, cadena larga
6098 // derivación de pentosa-fosfato // inferida de similitud de secuencia o estructural /// 9051 // derivación de pentosa-fosfato, rama oxidativa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4616 // actividad de fosfogluconato deshidrogenasa (descarboxilante) // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8114 // actividad de fosfogluconato 2-deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	Ruta pentosa fosfato /// Ruta_Pentosa_Fosfato	IPR006114 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, terminal C /// IPR006115 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Dominio enlazante de NAD /// IPR006183 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa /// IPR006184 // sitio enlazante de 6-fosfogluconato /// IPR008927 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Similar a terminal C /// IPR006113 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, descarboxilante

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6098 // derivación de pentosa-fosfato // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 9051 // derivación de pentosa-fosfato, rama oxidativa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4616 // actividad de fosfogluconato deshidrogenasa (descarboxilante) // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8114 // actividad de fosfogluconato 2-deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidorreductasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	Ruta pentosa fosfato /// Ruta_Pentosa_Fosfato	IPR006114 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, terminal C /// IPR006115 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Dominio enlazante de NAD /// IPR006183 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa /// IPR006184 // sitio enlazante de 6-fosfogluconato /// IPR008927 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Similar a terminal C /// IPR006113 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, descarboxilante
6098 // derivación de pentosa-fosfato // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 9051 // derivación de pentosa-fosfato, rama oxidativa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4616 // actividad de fosfogluconato deshidrogenasa (descarboxilante) // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5489 // actividad transportadora de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8114 // actividad de fosfogluconato 2-deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidorreductasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	Ruta pentosa fosfato /// Ruta_Pentosa_Fosfato	IPR006114 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, terminal C /// IPR006115 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Dominio enlazante de NAD /// IPR006183 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa /// IPR00618 // sitio enlazante de 6-fosfogluconato /// IPR008927 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Similar a terminal C /// IPR006113 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, descarboxilante
45210 // Biosíntesis de FasL // inferido de ensayo directo	-	-	-	IPR001849 // Similar a la pleckstrina
-	16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica	-	IPR005552 // Escramblasa
-	-	-	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16020 // membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural	5044 // actividad del receptor devorador // declaración trazable de autor /// 5515 // enlazamiento de proteína //inferido de interacción física	-	IPR001190 // Receptor Speract/devorador /// IPR000210 // Dominio BTB/POZ
910 // citoquinesis // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5977 // metabolismo del glucógeno // inferido de similitud de secuencia o estructural	8287 // complejo de la proteína serina/treonina fosfatasa // inferido de anotación electrónica	158 // actividad de la proteína fosfatasa tipo 2A // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 163 // actividad de la proteína fosfatasa tipo 1 // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4722 // actividad de la proteína serina/treonina fosfatasa // inferido de anotación electrónica /// 8420 // actividad de la CTD fosfatasa inferido de similitud de secuencia o estructural /// 15071 // actividad de la proteína fosfatasa tipo 2C // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 17018 // actividad de la miosina fosfatasa// inferido de similitud de secuencia o estructural /// 30145 // enlazante de iones de magnesio // inferido de anotación electrónica	Ruta_Señalización_G13	IPR006186 // Serina/treonina-específica proteína fosfatasa y bis(5-nucleosil)-tetrafosfatasa /// IPR004843 // Metallo-fosfoesterasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6139 // metabolismo nucleobase, nucleósidos y ácidos nucleicos // declaración trazable de autor /// 6878 // homeostasis de iones de cobre // declaración trazable de autor /// 6979 // respuesta al estrés oxidativo // inferido de ensayo directo	5783 // retículo endoplásmico // Inferido de ensayo directo /// 5794 // aparato de Golgi // inferido de ensayo directo /// 5886 // membrana de plasma // inferido de ensayo directo /// 45121 // balsa de lípido // inferido de ensayo directo	5507 // enlazante de iones de cobre // inferido de ensayo directo	-	IPR000817 // Proteína priónica
6139 // metabolismo nucleobase, nucleósidos y ácidos nucleicos // declaración trazable de autor /// 6878 // homeostasis de iones de cobre // declaración trazable de autor /// 6979 // respuesta al estrés oxidativo // inferido de ensayo directo	5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 5794 // aparato de Golgi // inferido de ensayo directo /// 5886 // membrana de plasma // inferido de ensayo directo /// 45121 // balsa de lípido // inferido de ensayo directo	5507 // enlazante de iones de cobre // inferido de ensayo directo	-	IPR000817 // Proteína priónica
30163 // catabolismo proteico // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5737 // citoplasma // inferido de anotación electrónica /// 5829 // citosol // inferido de anotación electrónica	166 // enlazante nucleótido // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR003959 // AAA ATPasa, región central
6470 // desfosforilación de proteínas de aminoácidos // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4721 // actividad de la fosfoproteína fosfatasa// inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4725 // actividad de la proteína tirosina fosfatasa // inferido de anotación electrónica /// 8138 // actividad de la proteína tirosina/serina/treonina fosfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000242 // Proteína fosfatasa específica de tirosina /// IPR000387 // Proteína fosfatasa específica de tirosina y proteína fosfatasa de especificidad dual

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
7155 // adhesión celular // inferido de ensayo directo /// 16337 // adhesión célula-célula // inferido de ensayo directo	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5911 // unión intercelular // inferido de ensayo directo /// 5913 // unión adherente de célula-célula // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor 5634 // núcleo // declaración trazable de autor /// 5737 // citoplasma // declaración trazable de autor	5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de ensayo directo /// 5515 // enlazamiento de proteína //inferido de interacción física	-	IPR007110 // Similar a la inmunoglobulina /// IPR003599 // Subtipo de inmunoglobulina
1570 // vasculogénesis // inferido de fenotipo mutante /// 7626 // comportamiento locomotor // inferido de anotación electrónica /// 8366 // envoltura de nervio // inferido de fenotipo mutante		3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3723 // enlazamiento del ARN // declaración trazable de autor		IPR004087 // KH
-	16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	--	-	

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
74 // regulación del ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 6259 // metabolismo del ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6405 // exportación del núcleo de ARN // Inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6606 // importación del núcleo de proteína // inferido de ensayo directo /// 6611 // exportación del núcleo de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6886 // transporte de proteína intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7052 // ensamble del huso mitótico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7067 // mitosis // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7165 // transducción de señal // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7264 // transducción de señal mediada por GTPasa pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8151 // crecimiento y/o mantenimiento de células // inferido de anotación electrónica /// 15031 // transporte de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	785 // cromatina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5622 // intracelular // inferido de anotación electrónica /// 5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5643 // poro nuclear // inferido de similitud de secuencia o estructural	3925 // actividad GTPasa monomérica pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3929 // RAN Actividad GTPasa monomérica pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína //inferido de interacción física /// 5525 // enlazante de GTP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural		IPR001806 // Superfamilia Ras GTPasa /// IPR002041 // Proteína Ran de enlazamiento a GTP /// IPR005225 // Dominio pequeño de la proteína enlazante de GTP /// IPR003577 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Ras /// IPR003578 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Rho /// IPR003579 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Rab

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6260 // Replicación del ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6396 // Procesamiento del ARN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6445 // regulación de traducción // inferido de similitud de secuencia o estructural	5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3690 // enlazante de ADN de doble cadena // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3697 // enlazante de ADN de una sola cadena // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3723 // enlazamiento del ARN // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000504 // Región RNP-1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN) /// IPR002343 // Antígeno de la encefalomieliteis paraneoplásica
-	-	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de anotación electrónica /// 3723 // enlazamiento del ARN // inferido de anotación electrónica	Gene_Trail_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR000504 // Región RNP-1 enlazante de ARN (motivo de reconocimiento de ARN)
30033 // biogénesis de microvellosidades// inferido de fenotipo mutante /// 45176 // localización de la proteína apical // inferido de fenotipo mutante	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica /// 5902 // micro-villosidades// inferido de ensayo directo	3779 // enlazante de actina // inferido de anotación electrónica /// 5198 // actividad de la molécula estructural // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física	-	IPR000299 // Banda 4.1 /// IPR000798 // Ezrina/radixina/moesina ERM /// IPR009065 // FERM /// IPR008954 // Moesina
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3677 // enlazante de ADN //inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR003150 // RFX enlazante de ADN
7165 // transducción de señal // inferido de anotación electrónica /// 7186 // Ruta de señalización de la proteína receptora acoplada a la proteína G // declaración trazable de autor	-	4871 // actividad del transductor de señal // inferido de anotación electrónica /// 5096 // Actividad del activador de GTPasa // declaración trazable de autor	-	IPR000342 // Regulador de la proteína G

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
7165 // transducción de señal // inferido de anotación electrónica /// 7186 // Ruta de señalización de la proteína receptora acoplada a la proteína G // declaración trazable de autor	-	4871 // Actividad transductora de señal // inferido de anotación electrónica /// 5096 // Actividad del activador de GTPasa // declaración trazable de autor	-	IPR000342 // Regulador de la proteína G
7399 // neurogénesis // inferido de ensayo directo	5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	--	-	IPR003388 // Reticulón
7399 // neurogénesis // inferido de ensayo directo	5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	--	-	IPR003388 // Reticulón
-	-	5125 // actividad de la citoquina // inferido de anotación electrónica /// 5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica	-	IPR002048 // Mano EF enlazante de calcio /// IPR001751 // Proteína enlazante de calcio, S-100/Tipo ICaBP
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 6.5e-78 // extendida: Desconocida	-	-

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 1.3e-72 // extendida: Desconocida	-	IPR0000096 // Proteína amiloide A sérica
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 1.3e-72 // extendida: Desconocida	-	IPR0000096 // Proteína amiloide A sérica
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica // inferido de espacio extracelular // declaración trazable de autor	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 1.9e-82 // extendida: Desconocida	-	IPR0000096 // Proteína amiloide A sérica
8152 // metabolismo // inferido de anotación electrónica /// 16126 // biosíntesis de esteroides // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	BiosIntesis_Colesterol	IPR006088 // Desaturasa esteroides /// IPR006087 // hidroxilasdesaturasa de tipo SUR2-, dominio catalítico IPR007273 // SCAMP
6887 // exocitosis // Inferido de fenotipo mutante	8021 // vesícula sináptica // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 30672 // membrana de vesícula sináptica // inferido de ensayo directo /// 42589 // membrana de gránulos de zimógeno // inferido de ensayo directo	-	-	

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor 5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor 5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	8092 // enlazamiento de proteínas del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	-	IPR001050 // Sindecano /// IPR003585 // Neurexina/sindecano/glicoforina C
-	-	8092 // enlazamiento de proteínas del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica	-	IPR001050 // Sindecano /// IPR003585 // Neurexina/sindecano/glicoforina C
-	-	-	-	IPR007110 // Similar a la inmunoglobulina /// IPR009151 // Basigina /// IPR003598 // Inmunoglobulina tipo C-2 // IPR003599 // Subtipo de inmunoglobulina IPR007191 // dominio específico de componente de complejo exocisto de sect8
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6886 // transporte de proteína intracelular // inferido de anotación electrónica /// 6887 // exocitosis // inferido de anotación electrónica /// 15031 // transporte de proteína // inferido de anotación electrónica	-	8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de anotación electrónica	-	
910 // citoquinesis // inferido de anotación electrónica /// 7049 // ciclo celular // inferido de anotación electrónica /// 16288 // citoquinesis // inferido de anotación electrónica	-	5525 // enlazante de GTP // inferido de anotación electrónica	Gene_Trapp_Resource_2 -04-02_Named_Genes_2	IPR000038 // Proteína enlazante de GTP/división celular /// IPR008115 // Septina 7

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	4866 // actividad del inhibidor de endopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica	-	IPR000215 // Serpina
42176 // Regulación del catabolismo de proteína // inferido de interacción física	-	4866 // actividad del inhibidor de endopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica /// 8233 // Actividad de peptidasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000215 // Serpina
42176 // Regulación del catabolismo de proteína // inferido de interacción física	-	4866 // actividad del inhibidor de endopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica /// 8233 // Actividad de peptidasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000215 // Serpina
6468 // fosforilación de la proteína de aminoácidos // inferido de anotación electrónica /// 6915 // apoptosis // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	4672 // actividad de la proteína quinasa // inferido de anotación electrónica /// 4674 // actividad de la proteína serina/treonina quinasa // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica /// 16301 // actividad de la quinasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000719 // Proteína quinasa /// IPR000961 // Dominio de terminal C de la proteína quinasa /// IPR008271 // Serina/treonina proteína quinasa, sitio activo /// IPR002290 // Serina/treonina proteína quinasa

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6665 // Metabolismo de los esfingolípidos // inferido de ensayo directo /// 6668 // metabolismo de esfingonina-1-fosfato // inferido de ensayo directo /// 6670 // metabolismo de esfingosina // inferido de ensayo directo /// 6915 // apoptosis // inferido de ensayo directo	5624 // fracción de membrana // inferido de ensayo directo /// 5739 // NO mitocondrias // inferido de ensayo directo /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 5794 // aparato NO Golgi // inferido de ensayo directo /// 15629 // citoesqueleto de NO actina // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 42392 // actividad de la fosfatasa de esfingosina-1-fosfato // inferido de ensayo directo	-	IPR000326 // Fosfoesteirasa relacionada con PA-fosfatasa /// IPR008934 // Haloperoxidasa dependiente de fosfatasa ácida/ /vanadio
-	-	-	-	IPR006993 // enlazante de SH3, proteína rica en ácido glutámico
-	-	-	-	IPR006993 // enlazante de SH3, proteína rica en ácido glutámico
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6839 // transporte mitocondrial // inferido de similitud de secuencia o estructural	5739 // mitocondrias // inferido de ensayo directo /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19866 // membrana interna // inferido de anotación electrónica	5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 15290 // actividad transportadora impulsada por potencial electroquímico // inferido de ensayo directo	-	IPR001993 // Vehículo se substrato mitocondrial /// IPR002030 // Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR003382 // Flavoproteína

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6839 // transporte mitocondrial // inferido de anotación electrónica	5739 // mitocondrias // inferido de anotación electrónica /// 5743 // membrana interna mitocondrial // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19866 // membrana interna // inferido de anotación electrónica	5215 // actividad del transportador // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica	Cadena_transporte_Electrones	IPR001993 // Vehículo se substrato mitocondrial /// IPR002030 // Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR002067 // Proteína de vehículo mitocondrial /// IPR002113 // Translocador 1 de nucleótidos de adenina
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6811 // transporte de iones //inferido de anotación electrónica /// 15711 // transporte de aniones orgánicos // inferido de ensayo directo	5887 // integrante de la membrana de plasma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 8514 // actividad transportadora de aniones orgánicos // inferido de ensayo directo	-	IPR004157 // Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), terminal C /// IPR007114 // Superfamilia de facilitador principal /// IPR004156 // Polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP), terminal N

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6886 // transporte de proteína intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6892 // transporte post Golgi // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6903 // vesícula como objetivo // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6944 // fusión de membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 7033 // organización y biogénesis de vacuola // inferido de similitud de secuencia o estructural // 15031 // transporte de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	5886 // membrana de plasma // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 19717 // sinaptosoma // inferido de anotación electrónica /// 30133 // vesícula de transporte // inferido de similitud de secuencia o estructural	5486 // actividad de la t-SNARE // inferida de 5486 // secuencia o similitud estructural de t-SNARE /// 8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000928 // SNAP-25 /// IPR000727 // Dominio de la bobina en espiral de SNARE objetivo
1558 // regulación del crecimiento celular // inferido de anotación electrónica /// 7165 // transducción de señal // inferido de anotación electrónica /// 7242 // cascada de señalización intracelular // inferido de anotación electrónica /// 40014 // regulación del tamaño corporal // inferido de fenotipo mutante /// 45666 // regulación positiva de diferenciación de neuronas // inferido de ensayo directo	-	-	Gene_Trapping_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR000980 // Motivo SH2 /// IPR001496 //proteína SOCS, Terminal C

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	1725 // fibras de estrés // inferido de ensayo directo	5515 // enlazamiento de proteína // inferido de ensayo directo /// 19901 // enlazamiento de la proteína quinasa // inferido de ensayo directo	-	IPR001452 // SH3 /// IPR003127 // Similar a la sorbina /// IPR000108 // Factor 2 de citosol de neutrófilos IPR002038 // Osteopontina
1503 // osificación // inferido de anotación electrónica /// 7155 // adhesión celular // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular 11 declaración trazable de autor	5125 // actividad de la citoquina // inferido de anotación electrónica /// 5194 // actividad de la molécula de adhesión celular // inferido de anotación electrónica	Ruta_señalización_TG F_Beta	
6520 // metabolismo de los aminoácidos // inferido de anotación electrónica	-	16829 // actividad liasa //inferido de anotación electrónica /// 16853 // actividad de la isomerasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001926 // enzima dependiente de Píndoxal-5'-fosfato, subunidad beta /// IPR000634 // Serina/treonina deshidratasa, sitio piridoxal-fosfato IPR000980 // motivo de SH2 /// IPR001217 // proteína STAT /// IPR008967 // factor de transcripción similar a p53
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica /// 7165 // transducción de señal // inferido de anotación electrónica /// 7242 // cascada de señalización intracelular // inferido de anotación electrónica 6457 // replicación de proteína // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de ensayo directo /// 5737 // citoplasma // inferido de ensayo directo	3677 // enlazante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica /// 4871 // actividad del transductor de señal // inferido de anotación electrónica	Ruta_señalización_TG F_Beta	
	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3754 // actividad de chaperona // inferido de anotación electrónica /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de anotación electrónica	Gene_Trapp_Resource_2 -04-02 IMAGE_and_RIK EN_cDNAs	IPR001023 // Proteína de choque térmico Hsp70

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19013 // nucleocápside viral // inferido de anotación electrónica /// 30529 // complejo de la ribonucleoproteína // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR002995 // Proteína Surf4
-	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19013 // nucleocápside viral // inferido de anotación electrónica /// 30529 // complejo de la ribonucleoproteína // inferido de anotación electrónica	--	-	IPR002995 // proteína Surf4
7067 // mitosis // inferido de ensayo directo /// 7126 // meiosis // inferido de ensayo directo	793 // cromosoma condensado // inferido de ensayo directo /// 795 // complejo sinaptonémico // inferido de ensayo directo /// 5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física	-	IPR006888 // región conservada de Cor1/Xlr/Xmr /// IPR002742 // Desulfoferrodoxina, región enlazante de hierro ferroso
7067 // mitosis // inferido de ensayo directo /// 7126 // meiosis // inferido de ensayo directo	793 // cromosoma condensado // inferido de ensayo directo /// 795 // complejo sinaptonémico // inferido de ensayo directo /// 5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física	-	IPR006888 // región conservada de Cor1/Xlr/Xmr /// IPR002742 // Desulfoferrodoxina, región enlazante de hierro ferroso
-	-	-	-	IPR005334 // Familia Tctex-1
-	-	-	-	IPR005334 // Familia Tctex-1
7596 // coagulación de la sangre // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // Inferido de anotación electrónica	-	IPR002223 // Inhibidor de tripsina pancreático (Kunitz) /// IPR008296 // Inhibidor de la ruta del factor de tejido

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural	5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural	3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000580 // TSC-22 / Dip / Bun
-	5794 // Aparato Golgi II inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	--	-	-
-	-	5525 // enlazante de GTP // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR007743 // Interferón-inducible GTPasa
-	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR009786 // Mancha 14 inducible por la hormona tiroidea
7338 // fertilización (sensu Animalia) II inferido de fenotipo mutante /// 40008 // regulación del crecimiento // inferido de fenotipo mutante	-	4802 // actividad de la transcetolasa // inferido de ensayo directo /// 5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	Ruta_pentosa_fosfato	IPR005474 // Transketolasa, Terminal N /// IPR005475 // Transketolasa, región central /// IPR005476 // Transketolasa, Terminal C /// IPR009014 // Transketolasa, Similar a terminal C
45329 // biosíntesis de carnitina // inferido de ensayo directo	5739 // mitocondrias // inferido de ensayo directo	16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16702 // actividad de la oxidoreductasa, actuando sobre los donantes individuales con la incorporación de oxígeno molecular, la incorporación de dos átomos de oxígeno // inferido de ensayo directo	Degradación de lisina	IPR004994 // Gamma-butirolactona hidroxilasa
6936 // contracción muscular // declaración trazable de autor /// 7517 // desarrollo muscular // inferido de anotación electrónica	5856 // citoesqueleto // inferido de anotación electrónica /// 5862 // filamento delgado del músculo Tropomiosina // declaración trazable de autor	3779 // enlazante de actina // inferido de anotación electrónica /// 5200 // constituyente estructural del citoesqueleto // declaración trazable de autor	-	IPR000533 // Tropomiosina III IPR002017 // Repetidor de espectrina

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5622 // intracelular // inferido de anotación electrónica /// 5737 // citoplasma // inferido de ensayo directo	5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica	-	IPR001258 // repetidor de NHL /// IPR001841 // Dedos de Zn, RING /// IPR001298 // repetidor de Filamina/ABP280 /// IPR000315 // Dedos de Zn, caja B /// IPR003649 // caja B, Terminal C IPR008941 // similar a TPR IPR003008 // Tubulina/FtsZ, GTPasa /// IPR000217 // Tubulina /// IPR002452 // tubulina Alfa /// IPR008280 // Tubulina/FtsZ, Terminal C
-	7017 // proceso basado en microtúbulos // inferido de anotación electrónica /// 7018 // movimiento basado en microtúbulos // inferido de similitud de secuencia o estructural	- 5874 // microtúbulo // inferido de anotación electrónica	-	IPR008280 // Tubulina/FtsZ, terminal C /// IPR002453 // tubulina Beta /// IPR003008 // Tubulina/FtsZ, GTPasa /// IPR000217 // Tubulina /// IPR010916 // termina N caja TONB IPR006662 // Dominio tipo torredoxina /// IPR006663 // Dominio 2 torredoxina /// IPR004480 // Proteína relacionada con la Glutaredoxina
7017 // proceso basado en microtúbulos // inferido de anotación electrónica	5874 // microtúbulo // inferido de anotación electrónica	5200 // constituyente estructural del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica /// 5525 // enlazante de GTP II inferido de anotación electrónica	-	
6118 // transporte de electrones // inferido de 6118 // transporte de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	5489 // actividad transportadora de electrones // 5489 // actividad del transportador // inferido de similitud de secuencia o estructural	Gene_Trapping_Resource_2 -04-02_Named_Genes_2	

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6512 // ciclo de ubiquitina // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	4840 // actividad de la enzima de conjugación de ubiquitina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16874 // actividad de la ligasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000608 // Enzimas que conjugan la ubiquitina
74 // regulación del ciclo celular // inferido de fenotipo mutante /// 278 // ciclo celular mitótico // Inferido de fenotipo mutante /// 7113 // ciclo celular endomitótico //inferido de fenotipo mutante	-	19781 // actividad de la enzima de activación de NEDDB // declaración trazable de autor /// 3824 // ThiF; actividad catalítica; 2.1e-57 // extendida: Desconocida	-	IPR000594 // Veces de enlace de NAD/FAD de tipo UBA/THIF /// IPR000127 // Repetidor de la enzima que activa la ubiquitina /// IPR000205 // Sitio enlazante de NAD /// IPR009036 // Biosíntesis del cofactor de molibdeno
74 // regulación del ciclo celular // inferido de fenotipo mutante /// 278 // ciclo celular mitótico // inferido de fenotipo mutante /// 7113 // ciclo celular endomitótico //inferido de fenotipo mutante	-	19781 // actividad de la enzima de activación de NEDDB // declaración trazable de autor /// 3824 // ThiF; actividad catalítica; 2.1e-57 // extendida: Desconocida	-	IPR000594 // Veces de enlace de NAD/FAD de tipo UBA/THIF /// IPR000127 // Repetidor de la enzima que activa la ubiquitina /// IPR000205 // Sitio enlazante de NAD /// IPR009036 // Biosíntesis del cofactor de molibdeno

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6464 // modificación de la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6512 // ciclo de ubiquitina // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4839 // actividad de la enzima que activa la ubiquitina // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8642 // actividad de la enzima de activación similar a la ubiquitina // inferido de anotación electrónica	-	IPR000127 // repetidor de la enzima que activa la ubiquitina /// IPR009036 // Biosíntesis del cofactor de molibdeno /// IPR000594 // Veces de enlace NAD/FAD de tipo UBA/THIF /// IPR000345 // Sitio de enlazamiento de hemo-citocromo C /// IPR000205 // Sitio enlazante de NAD
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6839 // transporte mitocondrial // inferido de anotación electrónica	5739 // mitocondrias // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19866 // membrana interna // inferido de anotación electrónica	5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica	Cadena_Transporte_Electrones	IPR001993 // Vehículo se substrato mitocondrial // IPR002030 Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR002113 // Translocador 1 de nucleótidos de adenina
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	-	3979 // actividad de la UDP-glucosa 6-deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001732 // UDP-glucosa/GDP-manosa deshidrogenasa /// IPR008927 // 6-fosfogluconato deshidrogenasa, Similar a terminal C

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6511 // catabolismo de proteína dependiente de la ubiquitina // inferido de anotación electrónica	---	4197 // actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína // inferido de anotación electrónica /// 4221 // actividad de la tiolesterasa de ubiquitina// inferido de anotación electrónica /// 8234 // actividad de la peptidasa tipo cisteína // inferido de anotación electrónica // 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001394 // Peptidasa C19, familia 2 hidrolasa terminal carboxilo de ubiquitina
6869 // transporte de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 6897 // endocitosis // inferido de anotación electrónica /// 8203 // metabolismo del colesterol // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5905 // hoyo recubierto //inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	4872 // actividad del receptor // inferido de anotación electrónica /// 5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5509 // enlazamiento de iones de calcio // inferido de anotación electrónica	-	IPR006209 // Dominio similar a EGF /// IPR002172 // Receptor de lipoproteína de baja densidad, clase A /// IPR000033 // Receptor de lipoproteína de baja densidad, repetidor de YWTD /// IPR000152 // Sitio de hidroxilación de ácido aspártico y asparagina /// IPR001881 // Enlazamiento de calcio similar a EGF /// IPR00074211 // Dominio similar a EGF, subtipo 2
6807 // metabolismo del nitrógeno // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	16787 // actividad de la hidrolasa // Inferido de anotación electrónica /// 16810 // actividad de la hidrolasa, que actúa sobre enlaces de carbono-nitrógeno (pero no péptido) // inferido de anotación electrónica	-	IPR003010 // Nitrilasa/ cianuro hidratasa y apolipoproteína N-aciltransferasa
6807 // metabolismo del nitrógeno // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16810 // actividad de la hidrolasa, que actúa sobre enlaces de carbono-nitrógeno (pero no péptido) // inferido de anotación electrónica	-	IPR003010 // Nitrilasa/ cianuro hidratasa y apolipoproteína N-aciltransferasa

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	3831 // actividad de beta-N-acetilglucosaminilglicopéptido beta-1,4-galactosiltransferasa // inferido de ensayo directo	-	IPR001680 // Repetidor beta WD-40 de proteína G /// IPR000306 // Dedos de Zn, Tipos FYVE /// IPR000409 // Dominio de playa/Beige IPR000308 // proteína 14-3-3
6605 // dirigidos a la proteína // inferido de ensayo directo	-	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16301 // actividad de la quinasa // inferido de anotación electrónica /// 19904 // enlazamiento específico de dominio de proteína // inferido de ensayo directo	-	
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural	5634 // núcleo // Inferido de ensayo directo	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR007087 // Dedos de Zn, tipo C2H2
-	-	--	-	-
-	-	5524 // HATPasa_c; enlazante de ATP; 6.7e-18 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
6605 // MAS20;dirigidos a la proteína;2.9e+05 // extendido: inferido de anotación electrónica				
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	19904 // 14-3-3;enlazamiento específico de dominio de proteína;5e-149 // extendido: Desconocido	-	-
-	-	3824 // Orn_Arg_deC_N; actividad catalítica;1e-129// extendida; Desconocida// 4586//4.1.1.17; actividad de ornitina descarboxilasa; 3.45e-152//extendida; inferido de anotación electrónica 5488// mito_carr; enlazante; 3.9e-34// extendido: inferido de anotación electrónica	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
6118 //p450; transporte de electrones; 8.2e-195 // extendida: Desconocida	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	3700 // TSC22;actividad del factor de transcripción;5.9e-43 // extendido; inferido de anotación electrónica	-	-
5975// -	-	-	-	-
Glucosamina_iso; metabolismo de carbohidratos;9.9e-164 //extendida: Desconocida	-	-	-	-
-	-	5489 // citocromo_c;actividad transportadora de electrones;4.1e-39 // extendido: inferido de la similitud de secuencia	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	5524 // DEAD; enlazante de ATP; 8.3e-31 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	-
-	-	-	-	-
-	-	3676 // rrm; enlazante de ácido nucleico; 4.8e-19 // extendido: inferido de anotación electrónica	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	--	-	-
-	-	3824 // 4HBT; actividad catalítica; 7.8e-09 // extendida: Desconocida	-	IPR007884 // DREV metiltransferasa IPR006683 // Superfamilia tioesterasa
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3677 // enlazante de ADN // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002110 // Anquirina /// IPR000086 // hidrolasa NUDIX
-	-	-	-	-
-	-	-	-	IPR008151 // Proteína relacionada con la deshidrogenasa fitoeno
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	-
-	-	5529 // enlazante de azúcar // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001079 // Galectina, lectina enlazante de galactosa /// IPR008985 // Lectina/glucanasa similar a la concanavalina A

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	-	-
-	-	-	-	IPR001683 // Similar a Phox
-	-	-	-	IPR005036 // Subunidad reguladora de fosfatasa putativa
9116 // metabolismo de nucleósidos // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica /// 16757 // actividad de la transferasa, que transfiere grupos glicosilo // inferido de anotación electrónica /// 4850 // 2.4.2.3; actividad de la fosforilasa uridina; 2.59e-118 // extendida; inferido de anotación electrónica	-	IPR000845 // Purina y otras fosforilasas, familia 1 /// IPR010059 // Uridina fosforilasa, eucariota
-	-	-	-	-
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	IPR009311 // Inducido por interferón 6-16
6465 // procesamiento de péptido de señal // inferido de anotación electrónica /// 6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	8233 // Actividad de peptidasa // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000508 // Peptidasa S26, peptidasa de señal I /// IPR001733 // Peptidasa S26B, peptidasa señal eucariota
6118 // transporte de electrones // inferido de similitud de secuencia o estructural	5739 // mitocondrias // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor /// 19867 // membrana externa // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-	IPR001199 // Citocromo b5

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6790 // metabolismo del azufre // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8152 // metabolismo // inferido de similitud de secuencia o estructural	5615 // espacio extracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica // 5794 // aparato de Golgi // inferido de anotación electrónica	4065 // actividad arilsulfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8449 // actividad de N-acetilglucosamina-6-sulfatasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8484 // actividad de la hidrolasa de éster sulfúrico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR000917 // Sulfatasa
-	-	-	-	IPR001623 // Proteína de choque térmico DnaJ, terminal N /// IPR002939 // Chaperona DnaJ, terminal C /// IPR003095 // Proteína de choque térmico DnaJ /// IPR008971 // HSP40/Enlazante de péptido DnaJ IPR007947 // Proteína relacionada con CD164
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	IPR0042791 // Perilipina
-	-	-	-	IPR004279 // Perilipina
-	5829 // citosol // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR000717 // Región componente de Proteasoma PCI /// IPR008941 // Similar a TRP
-	-	-	-	IPR007110 // Similar a la inmunoglobulina /// IPR003598 // Inmunoglobulina tipo C-2

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6928 // motilidad celular // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	5198 // actividad de la molécula estructural // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR008273 // Enlazante de retinaldehído celular / función triple, terminal N /// IPR001251 // Enlazante de retinaldehído celular) / función triple, terminal C /// IPR000535 // Dominio de proteína de esperma principal (MSP) /// IPR008962 // Similar a PapD IPR000197 // Radical SAM // IPR006638 // Proteína Elongator 3/MiaB/NifB IPR007197 // Radical SAM /// IPR006638 // proteína Elongator 3/MiaB/NifB IPR006840 // proteína similar a ChaC
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR006090 // Acil-CoA deshidrogenasa, terminal C /// IPR006091 // Acil-CoA deshidrogenasa, dominio central /// IPR006092 // Acil-CoA deshidrogenasa, terminal N /// IPR006089 // Acil-CoA deshidrogenasa /// IPR009075 // Acil-CoA deshidrogenasa Similar a terminal C /// IPR009100 // Acil-CoA deshidrogenasa, terminal medio y N
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-
-	-	-	-	-
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5739 // mitocondrias // inferido de anotación electrónica	3995 // actividad de la Acil-CoA deshidrogenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR002198 // Deshidrogenasa/reductasa SDR de cadena corta/// IPR002347 // Glucosa/ribitol deshidrogenasa //IPR003033 // Enlazante de esteroi
-	-	-	-	-
8152 // metabolismo // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	5498 // actividad del vehículo de esteroi// inferido de similitud de secuencia o estructural // 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	-	-
6461 // ensamble complejo de proteínas // 64611 // ensamble complejo de proteínas inferido de similitud de secuencia o estructural	16020 // membrana // inferido de similitud de secuencia o estructural // 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	-	-	IPR003780 // Ensamble de la citocromo oxidasa
-	-	-	-	IPR001601 // Metiltransferasa genérico /// IPR000051 // SAM (y algún otro nucleótido) motivo de enlazamiento IPR010370 // Factor A de elongación de la transcripción, relacionada con SII IPR004839 //
-	-	8483 // actividad de la transaminasa// inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica /// 4021 // 2.6.1.2; actividad de la transaminasa alanina;2.08e-113 // extendida: Desconocida	-	Aminotransferasa, clase I y II
-	-	3676 // enlazante del ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	-
6508 // proteólisis y peptidólisis // inferido de similitud de secuencia o estructural	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4177 // actividad aminopeptidasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4180 // actividad de carboxipeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4185 // actividad de la serina carboxipeptidasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	Gene_Trail_Resource_2 -04-02_Named_Genes	IPR001563 // Peptidasa S10, serina carboxipeptidasa /// IPR000379 // Esterasa/lipasa/fioesterasa
-	-	-	-	-

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	-	-	IPR008011 // Proteína LYR Complejo 1
-	-	-	-	-
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	5743 // membrana interna mitocondrial // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	5488 // enlazamiento // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001993 // Vehículo de substrato mitocondrial /// IPR002030 // Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR002067 // Proteína de vehículo mitocondrial /// IPR0021 // Translocador 1 de nucleótidos de adenina
7264 // transducción de señal mediada por GTPasa pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 15031 // transporte de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	5795 // Pila de Golgi // inferido de similitud de secuencia o estructural	3925 // actividad GTPasa monomérica pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 3928 // RAB actividad GTPasa monomérica pequeña // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5525 // enlazante de GTP // inferido de anotación electrónica	-	IPR001806 // Superfamilia Ras GTPasa /// IPR005225 // Dominio pequeña de proteína enlazante de GTP /// IPR003579 // Ras GTPasa pequeña, Tipo Rab
-	-	-	-	-
-	-	-	-	IPR008590 // Proteína eucariota de función desconocida DUF872 /// IPR008994 // Veces de OB que enlaza el ácido nucleico
-	-	-	-	-
-	5856 // Banda_41: citoesqueleto; 1.2e-19 // extendida: Desconocida	-	Gene_Trapping_Resource_2 -04-02_IMAGE_and_RIK EN_cDNAs	IPR000299 // Banda 4.1 /// IPR009065 // FERM

(continuación)				
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6397 // procesamiento del ARNm // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6406 // exportación nuclear de ARNm // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6606 // importación del núcleo de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6810 // transporte // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 6886 // transporte de proteína intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 15031 // transporte de proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	5622 // intracelular // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5634 // núcleo // inferido de similitud de secuencia o estructural	8565 // actividad transportadora de la proteína // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002075 // Factor 2 de transporte nuclear (NTF2)
6917 // inducción de la apoptosis // inferido de ensayo directo /// 8632 // programa apoptótico // inferido de ensayo directo	5635 // membrana nuclear // inferido de ensayo directo /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor	16506 // actividad del activador de la apoptosis // inferido de ensayo directo	-	-
6917 // inducción de la apoptosis // inferido de ensayo directo /// 8632 // programa apoptótico // inferido de ensayo directo	5635 // membrana nuclear // inferido de ensayo directo /// 5783 // retículo endoplásmico // inferido de ensayo directo /// 16021 // integrante de la membrana // declaración trazable de autor 5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	16506 // actividad del activador de la apoptosis // inferido de ensayo directo	-	-
-	-	-	-	-

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica /// 16789 // actividad hidrolasa de éster carboxílico // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR002018 // Carboxilesterasa, tipo B/// IPR000379 // Esterasa/lipasa/tioesterasa
-	-	3676 // enlazante de ácido nucleico // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 4386 // actividad de la helicasa // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 5524 // enlazamiento de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 8026 // actividad de la helicasa dependiente de ATP // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16767 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001410 // Helicasa de caja DEADIDEAH /// IPR001650 // Helicasa, Terminal C
-	-	-	-	IPR010916 // Terminal N de la caja TONB
-	-	-	-	IPR002114 // sitio de fosforilación de serina HPr
-	-	-	-	IPR002097 // Profilina/alérgeno
-	-	4842 // HECT; ligasa de proteína ubiquitina; 3.3e-70 // extendida: Desconocida	-	PR000569//1 dominio de HECT (Ligasa de proteína Ubiquitina)

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6412 // biosíntesis de proteínas // inferido de anotación electrónica ///	5739 // mitocondrias // inferido de anotación electrónica	3746 // actividad del factor de elongación translacional // inferido de anotación electrónica /// 5525 //	-	IPR00795 // Factor de la síntesis de proteínas, enlazante de GTP ///
6414 // elongación translacional inferido de anotación electrónica		enlazante de GTP // inferido de anotación electrónica /// 8547 // actividad de GTPasa que sintetiza la proteína // inferido de anotación electrónica /// 4563 // 3.2.1.52; actividad de la beta-N-acetilhexosaminidasa; 3.22e-177 // extendida: Desconocida /// 4563 // Glico_hidro_20b; actividad de la beta-N-acetilhexosaminidasa; 2.1e-67 // extendida: Desconocida		IPR000640 // factor G de elongación, terminal C ///
-	-	-	-	IPR004161 // factor Tu de elongación, dominio 2 ///
-	-	-	-	IPR005517 // factor G de elongación, dominio IV ///
-	-	-	-	IPR009000 // Factor de traducción/// IPR009022 // Factor G de elongación, III and V ///
-	-	-	-	IPR005225 // Dominio pequeño de la proteína enlazante de GTP
-	-	-	-	-
-	-	-	-	IPR000379 // Esterasa lipasa/lipasa
-	-	-	-	IPR002328 // Alcohol deshidrogenasa que contiene Zinc

TABLA 2

Cortes de 1.7 veces en bien sea Restricción de Calorías o Análisis Direccional de la Expresión del Gen de Oxaloacetato de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0

			CR a C		OX a C				
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	Relación de registro de señales			Relación de registro de señales			¿Movimiento del gen en la misma dirección?
			señales	Cambio		de registro de señales	Cambio		
Cyp2b9	citocromo P450, familia 2, subfamilia b, polipéptido 9	3985	-2.5	D		-1	D		Sí
Dgat1	diacilglicerol O-aciltransferasa 1 similar a 2	3899	-1.8	D		-1.4	D		Sí
Fabp4	Proteína 4 enlazante de ácido graso, adipocito	19390	-1.7	D		-1.4	D		Sí
Fabp5	Proteína 5 enlazante de ácido graso, epidérmica	417	1.2	I		1.8	I		Sí
Foxq1	Caja de horquilla Q1	6994	1.1	I		2.1	I		Sí
Foxq1	Caja de horquilla Q1	30006	1.9	I		2.2	I		Sí
Ifit1	proteína inducida por interferón con repeticiones de tetratricopeptido 1	18910	-2	D		-0.5	D		Sí
Lcn2	lipocalina 2	12006	-1.8	D		-0.7	D		Sí
Lgals1	lectina, enlazante de galactosa, soluble1	3968	-1.7	D		-0.5	D		Sí
LOC209387	Proteína similar a 30 de motivo tripartita	22024	-1.9	D		-0.4	D		Sí
Ly6d	complejo de antígeno 6 de linfocito locus D	1325	-3.4	D		-2.2	D		Sí
Saa1	Suero amiloide A 1	18915	-1.9	D		-0.5	D		Sí
Saa2	Suero amiloide A 2	3470	-1.8	D		-0.3	D		Sí
Saa2	Suero amiloide A 2	17502	-1.9	D		-0.5	D		Sí

(continuación)

Cortes de 1.7 veces en bien sea Restricción de Calorías o Análisis Direccional de la Expresión del Gen de Oxaloacetato de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatriz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	Affymatriz No.	Relación de registro de señales		OX a C	
			registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	Cambio
Serpina4-ps1	inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clase A, miembro 4, pseudógeno 1	35241	3.6	I	1.8	I
Serpina1a	inhibidor de la serina (o cisteína) proteinasa, clase B, miembro 1a a	713	-1.7	D	-1.2	D
Socs2	supresor de la señalización de citoquinas 2	17285	2.8	I	0.8	I
Trim2	Proteína 2 de motivo tripartita 2	16727	-1.7	D	-0.4	D
Tubb2	tubulina, beta 2	11606	-2.7	D	-1	D
Ucp2	proteína no acopladora 2, mitocondrial	16364	-1.7	D	-0.5	D
Usp18	Proteasa específica de ubiquitina 18	2586	-1.8	D	-0.8	D
-	Secuencia transcrita de Mus musculus con débil similitud con la proteína sp:P32456 (H. sapiens) GBP2_HUMANA proteína 2 enlazante a guanilato inducida por interferón (proteína 2 enlazante a nucleótido de guanina)	15668	-2.6	D	-0.9	D
-	Mus musculus similar a citocromo P450 rata - 2B4 (fragmentos) (LOC232993), ARNm	17655	-3.6	D	-4.2	D
-	-	18738	-1.9	D	-1.2	D
-	Secuencias transcritas de Mus musculus	38815	-2.9	D	-0.7	D
-	Secuencias transcritas de Mus musculus	43312	-2.1	D	-2.1	D
-	Secuencias transcritas de Mus musculus	45080	-1.8	D	-0.7	D
1110067D22Rik	Gen ADNc 1110067D22 RIKEN	19440	-1.8	D	-0.6	D

(continuación)

Cortes de 1.7 veces en bien sea Restricción de Calorías o Análisis Direccional de la Expresión del Gen de Oxaloacetato de la comparación de la Expresión del Gen en ratones con restricción de Calorías y Ratones de Oxaloacetato para controlar el cambio en Ratones en la Actividad del Gen Expresado por Oxaloacetato y Ratones con CR Versus la Expresión de Ratones de Control para Genes en los que se demuestra el Cambio Comúnmente del genoma de ratón Affymatríz 430 Conjunto 2.0						
Símbolo del gen	Título del gen	CR a C		OX a C		¿Movimiento del gen en la misma dirección?
		Affymatríz No.	Relación de registro de señales	Cambio	Relación de registro de señales	
1600032L17Rik	Gen ADNc 1600032L17 RIKEN	23279	-0.8	D	-1.7	Sí
2510004L01Rik	Gen ADNc 2510004L01 RIKEN	5268	-1.8	D	-0.9	-Sí
2510004L01Rik	Gen ADNc 2510004L01 RIKEN	14650	-2.1	D	-0.6	Sí
4933433D23Rik	Gen ADNc 4933433D23 RIKEN	5094	1.6	I	0.7	Sí
5730494M16Rik	Gen ADNc 5730494M16 RIKEN	44727	-2.2	D	-1.2	Sí
9130019P20Rik	Gen ADNc 9130019P20 RIKEN	39136	2	I	0.6	Sí
A430056A10Rik	Gen ADNc A430056A10 RIKEN	7814	-2.6	D	-1.5	Sí
A539457	Secuencia expresada AW539457	26927	-1.8	D	-0.9	Sí
Ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en la misma dirección tal como los ratones restringidos en calorías (Cortes de 1.7 veces)						
Ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en dirección opuesta tal como los ratones restringidos en calorías (Cortes de 1.7 veces)						
Porcentaje de ratones alimentados con Oxaloacetato con genes que se mueven en la misma dirección tal como los ratones restringidos en calorías						
100.0%						
Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro		
6118 // transporte de electrones // inferido de anotación electrónica	5783 // retículo endoplásmico // inferido de anotación electrónica /// 5792 // microsome // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	4497 // actividad monooxigenasa // inferido de anotación electrónica /// 16491 // actividad oxidoreductasa // inferido de anotación electrónica /// 16712 // actividad de oxidoreductasa, que actúa sobre los donantes pareados, con la incorporación o la reducción de oxígeno molecular, flavina o flavoproteína reducidas como un donante, y la incorporación de un átomo de oxígeno // inferido de anotación electrónica	-	IPR001128 // Citocromo P450 /// IPR002401 // Clase E P450, grupo /// IPR008068 // Clase E P450, CYP2B		

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	-	8415 // actividad aciltransferasa // inferido de anotación electrónica /// 16740 // actividad de la transferasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR007130 // Diacilglicerol aciltransferasa /// IPR006662 // Dominio tipo tioredoxina
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	-	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica /// 8289 // enlazante de lípidos // inferido de anotación electrónica	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR000463 // Proteína de enlazamiento de ácidos grasos citosólicos
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enlazante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada.
6355 // regulación de la transcripción, Dependiente de ADN // inferido de anotación electrónica	5634 // núcleo // inferido de anotación electrónica /// 5667 // complejo del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	3677 // enlazante de ADN //inferido de anotación electrónica /// 3700 // actividad del factor de transcripción // inferido de anotación electrónica	-	IPR001766 // Factor de transcripción de horquilla /// IPR009058 // Enlazante de ADN de hélice alada
6955 // respuesta inmune // inferido de anotación electrónica	-	-	-	IPR001440 // Repetición de TRP /// IPR008941 // Similar a TRP

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	5215 // actividad del transportador // inferido de anotación electrónica /// 5488 // enlazamiento // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR000566 // Proteína relacionada con la lipocalina y alérgeno Bos/Can/Equ /// IPR002345 // Lipocalina /// IPR003087 // Lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos
7157 // adhesión celular heterófila // inferido de anotación electrónica /// 45445 // diferenciación de mioblastos // inferido de ensayo directo	5615 // espacio extracelular // inferido de ensayo directo	5529 // enlazante de azúcar // inferido de anotación electrónica	-	IPR001079 // Galectina, lectina enlazante de galactosa /// IPR008985 // Lectina/gliucanasa similar a la concanavalina A
6952 // respuesta de defensa // inferido de anotación electrónica	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor /// 5886 // membrana de plasma // inferido de anotación electrónica /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica	-	-	IPR003632 // Glicoproteína de superficie celular Ly-6/CD59 /// IPR001526 // Antígeno CD59
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 6.5e-78 // extendida: Desconocida	-	-
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 1.3e-72 // extendido: Desconocido	-	IPR000096 // Proteína amiloide A sérica

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6953 respuesta en fase aguda // inferido de anotación electrónica	5576 // extracelular // inferido de anotación electrónica	5319 // actividad transportadora de lípidos // inferido de anotación electrónica /// 5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 3794 // Proteínas_SAA; actividad de la proteína de respuesta en fase aguda; 1.3e-72 // extendida: Desconocida	-	IPR000096 // Proteína amiloide A sérica
-	-	4866 // actividad del inhibidor de endopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica	-	IPR000215 // Serpina
42176 // Regulación del catabolismo de proteína // inferido de interacción física	-	4866 // actividad del inhibidor de endopeptidasa // inferido de anotación electrónica /// 4867 // actividad del inhibidor de endopeptidasa tipo serina // inferido de anotación electrónica	-	IPR000215 // Serpina
1558 // regulación del crecimiento celular // inferido de anotación electrónica /// 7165 // transducción de señal // inferido de anotación electrónica /// 7242 cascada de señalización intracelular // inferido de anotación electrónica /// 40014 // regulación del tamaño corporal // inferido de fenotipo mutante /// 45666 // regulación positiva de diferenciación de neuronas // inferido de ensayo directo	-	-	Gene_Trapp_Resource_2 04-02_Named_Genes	IPR000980 // Motivo SH2 /// IPR001496 // proteína SOCS, Terminal C

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
-	5622 // intracelular // inferido de anotación electrónica /// 5737 // citoplasma // inferido de ensayo directo	5515 // enlazamiento de proteína // inferido de interacción física /// 8270 // enlazante de iones de zinc // inferido de anotación electrónica	-	IPR001258 // Repetidor NHL /// IPR001841 // Dedos de Zn, ANILLO /// IPR001298 // repetidor de Filamina/ABP280 /// IPR000315 // Dedos de Zn, caja B /// IPR003649 // caja B, Terminal C
7017 // proceso basado en microtúbulos // inferido de anotación electrónica	5874 // microtúbulo // inferido de anotación electrónica	5200 // constituyente estructural del citoesqueleto // inferido de anotación electrónica /// 5525 // enlazante de GTP // inferido de anotación electrónica	-	IPR008280 // Tubulina/FtsZ, terminal C /// IPR002453 // Beta tubulina /// IPR003008 // Tubulina/FtsZ, GTPasa /// IPR000217 //Tubulina /// IPR010916 // terminal N de la Caja TONB
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica /// 6839 // transporte mitocondrial // inferido de anotación electrónica	5739 // mitocondrias // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 // integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica /// 19866 // membrana interna // inferido de anotación electrónica	5488 // enlazamiento // inferido de anotación electrónica	Cadena_Transporte_Electrones	IPR001993 // Vehículo se substrato mitocondrial /// IPR002030 // Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR002113 // Translocador 1 de nucleótidos de adenina

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6511 // catabolismo de proteína dependiente de la ubiquitina // inferido de anotación electrónica	-	4197 // actividad de la endopeptidasa de tipo cisteína // inferido de anotación electrónica /// 4221 // actividad de la tiolesterasa de ubiquitina// inferido de anotación electrónica /// 8234 // actividad de la peptidasa tipo cisteína // inferido de anotación electrónica /// 16787 // actividad de la hidrolasa // inferido de anotación electrónica	-	IPR001394// Peptidasa C19, familia 2 hidrolasa terminal carboxilo de ubiquitina
-	-	-	-	-
6118 // p450;transporte de electrones;8.2e-195 // extendida: Desconocida	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	-	-	-
-	-	5529 // enlazante de azúcar // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001079 // Galectina, lectina enlazante de galactosa /// IPR008985 // Lectina/glucanasa similar a la concanavalina A
-	-	-	-	IPR005036 // Subunidad reguladora de fosfatasa putativa
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 // actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR007197 // Radical SAM /// IPR006638 // Proteína Elongator 3/MiaB/NifB
-	5615 // espacio extracelular // declaración trazable de autor	3824 actividad catalítica // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR007197 // Radical SAM /// IPR006638 // Proteína Elongator 3/MiaB/NifB

(continuación)

Proceso Biológico de Ontología de Genes	Componente celular de Ontología de genes	Función molecular de Ontología de genes	Ruta	InterPro
6810 // transporte // inferido de anotación electrónica	5743 // membrana interna mitocondrial // inferido de similitud de secuencia o estructural /// 16020 // membrana // inferido de anotación electrónica /// 16021 integrante de la membrana // inferido de anotación electrónica	5488 // enlazamiento // inferido de similitud de secuencia o estructural	-	IPR001993 // Vehículo se sustrato mitocondrial /// IPR002030 // Proteína no acopladora de grasa marrón mitocondrial /// IPR002067 // Proteína de vehículo mitocondrial /// IPR002113 // Translocador 1 de nucleótidos de adenina
-	-	-	-	IPR010916 // Terminal N de la caja TONB
-	-	-	-	IPR002097 // Profilina/alérgeno
-	-	-	-	-

La Tabla 1 muestra un análisis direccional de la expresión del gen que indica que el 98% de los genes que cambiaron la expresión del grupo de control y se expresaron comúnmente también en el grupo Oxaloacetato suplementado y el grupo de Restricción Calórica se movió en la misma dirección (sobrerregulado o subregulado). La tabla 1 ilustra además que tanto la restricción calórica y la suplementación de Oxaloacetato en la dieta provoca cambios en la expresión del gen en comparación con los genes de expresión en un grupo de control alimentado con tanta comida como ellos deseaban (alimentados *ad libitum*). Documenta los 363 genes que cambian en la expresión común del grupo de control, y el análisis direccional del cambio en la expresión del gen para Oxaloacetato y ratones de restricción calórica en comparación con el grupo control.

La Tabla 2 muestra incrementos y disminuciones en la expresión del gen de genes cambiados expresados comúnmente de 1.7 veces en bien sea ratones suplementados de Oxaloacetato o ratones con restricción calórica en comparación con un grupo control. La Tabla 2 demuestra que los genes expresados bien sea por el grupo de los ratones de restricción calórica o el grupo de ratones suplementado de Oxaloacetato que resultó en un incremento de 1,7 veces o mayor (o disminución) en la expresión en comparación con el grupo control. Tanto la esperanza de vida media y la esperanza de vida máxima del individuo se incrementan sustancialmente con la aplicación de Oxaloacetato en exceso para el organismo. Sin embargo, a diferencia de la CR, no hay necesidad para la reducción del consumo calórico. Es interesante observar que en el hígado no se observó incremento en el gen Sirt1 en los ratones, sin embargo esto no excluye el incremento de gen Sirt1 en otros tejidos. En nuestros experimentos de *C. elegans* representados en la Figura 3, el Sir2 (y sus homólogos, tales como Sirt1 en los humanos) mostró añadir aproximadamente un incremento del 10% en la vida útil sobre los animales de control. Otros genes beneficiosos, iniciados en la CR, operan en una ruta paralela pero independiente de los genes de tipo Sir2, también son activados por Oxaloacetato e incrementan la esperanza de vida en mayores cantidades, tanto como hasta un 26% adicional. Entre la activación de los genes de tipo Sir2 y los otros genes beneficiosos, ha sido demostrado que puede obtenerse un incremento total de hasta 36% en la esperanza de vida sobre los animales de control.

En una realización de la invención, se provee un suplemento nutricional que comprende una dosis efectiva de Oxaloacetato para usos tal como se definen en las reivindicaciones. El Oxaloacetato actúa para reducir los niveles de NADH en el citosol de la célula, que aumenta la relación NAD⁺/NADH a los niveles observados durante la CR, pero sin una restricción en calorías o la modificación genética del individuo. El contacto celular externo con un compuesto de Oxaloacetato, y la subsecuente transferencia del Oxaloacetato en la célula, conduce a cambios metabólicos que incrementan la relación NAD/NADH y activan genes beneficiosos. El Oxaloacetato es convertido en malato por la interacción con el malato deshidrogenasa citosólica. En esta conversión, el NADH se convierte en NAD⁺, lo que incrementa la relación NAD⁺/NADH intercelular. La presente divulgación está basada, en parte, en el sorprendente y novedoso descubrimiento de que el incremento de la relación NAD⁺/NADH indica la activación de los genes beneficiosos que entonces actúan sobre la célula para incrementar la esperanza de vida y reducir la aparición de la enfermedad relacionada con la edad.

En otra realización de la invención actual, se provee una dosis efectiva de Oxaloacetato para uso en el tratamiento de la artritis, endurecimiento de las articulaciones, y el cáncer. Se ha observado que los mamíferos que son sometidos a CR, tienen una incidencia reducida de trastornos neurológicos, incluyendo la enfermedad de Alzheimer. La adición de Oxaloacetato en exceso al citosol de la célula da como resultado el mismo mecanismo de señalización en las células como la CR para activar los genes necesarios beneficiosos, necesarios para la protección neurológica.

Son también incluidas en el significado de "enfermedad relacionada con la edad" preocupaciones estéticas, tales como la pérdida de firmeza y elasticidad de la piel, así como el incremento en la profundidad de arrugas y tamaños de poros asociados con el envejecimiento. "Enfermedad relacionada con la edad" incluye además, otros síntomas asociados con la piel envejecida, tales como arrugas, surcos, daño por el sol, aspecto opaco de la piel, flacidez de la piel, papada, queratosis, melasma y la hiperpigmentación.

El Oxaloacetato se puede utilizar para proteger el ADN y mejorar la reparación del ADN en la piel y otros tejidos sometidos a luz ultravioleta (UV). A diferencia de un protector solar que bloquea los rayos UV, el Oxaloacetato potencia las reparaciones al ADN de una manera similar como ocurre en la CR (Lipman et al.) porque la adición de Oxaloacetato en exceso imita las mismas condiciones de señalización intercelular como existen en la CR. En muchos estudios la CR ha demostrado que potencia la reparación de ADN como por mecanismos delineados en las referencias 36, 37, 38, 39 40 y 44. Una ventaja de usar el Oxaloacetato para imitar la CR en lugar de utilizar la CR es que Oxaloacetato se puede localizar en la piel, para crear condiciones de "CR localizada" en sólo la piel en contacto, mientras que todas las otras formas de la CR tienen lugar en el organismo completo. Así, el Oxaloacetato se puede combinar con un bloqueador solar de UV o un cosmético para producir potenciamiento progresivo de la reparación del ADN a las células de la piel del daño por los rayos UV. La reducción de este daño y la reparación del daño conducen a mantener la piel de aspecto más joven durante un período de tiempo más largo, conduce a la reducción de la incidencia de cáncer de piel y puede ser utilizado como un tratamiento o ayudar en el tratamiento de cáncer de piel.

El Oxaloacetato puede actuar en otra ruta para extender la esperanza de vida y reducir la aparición de la enfermedad relacionada con la edad al interferir con la señalización de la insulina. La señalización similar a insulina

ha demostrado que controla también el envejecimiento, el metabolismo y el desarrollo. Las mutaciones en el gen *daf-2* y el gen de la edad-1 fosfoinositida 3-quinasa de la *Caenorhabditis elegans* han conducido a incrementos en esperanza de vida. La ruta de señalización similar a la insulina también puede verse afectada por la restricción calórica para retardar el envejecimiento. Ha sido demostrado por Kahn, que el Oxaloacetato bloquea al menos una parte de las rutas de señalización de insulina (Kahn, et al, Insulin Increases NADH/NAD⁺ Redox State, Which Stimulates Guanylate Cyclase in Vascular Smooth Muscle, American Journal of Hypertension, Ltd. 2002, Vol.15, 273-279). La NADH también es importante para la señalización de insulina, como se muestra por MacDonald (MacDonald, et al, Histochemical Evidence for Pathways Insulin Cells Use to Oxidize Glycolysis-Derived NADH, Metabolism, Vol. 51, No. 3 (March), 2002, pp 318-321), y Oxaloacetato adicionado al citosol reduce la disponibilidad de NADH.

Una tercera ruta para extender la esperanza de vida y reducir la aparición de la enfermedad relacionada con la edad mediante el Oxaloacetato, puede estar en los efectos protectores de Oxaloacetato al ADN mitocondrial. Yamamoto, et al (Yamamoto et al, "Effect of alpha-ketoglutarate and Oxaloacetate on brain mitochondrial DNA damage and seizures induced by kainic acid in mice", Toxicology Letters: 2003: 143: 115-122) demostró que tanto Oxaloacetato y su precursor alfa-cetoglutarato protegieron el ADN mitocondrial del cerebro del daño en ratones. Sin embargo, Yamamoto falló al enseñar, si esta protección podría incrementar la esperanza de vida o reducir la aparición de la enfermedad relacionada con la edad, tal como se descubrió en esta divulgación.

El Oxaloacetato puede ser administrado solo para extender la esperanza de vida y reducir la aparición de la enfermedad relacionada con la edad o en combinación con otro agente terapéutico. Tal como se usa aquí, el término "agente terapéutico" es un término amplio que incluye agentes antibacterianos, agentes antivirales, antifúngicos, agentes quimioterapéuticos, antihistamínicos, proteínas, enzimas, hormonas, fármacos antiinflamatorios no esteroideos, compuestos inmunoestimuladores tales como citoquinas, y esteroides. Antibióticos adecuados incluyen, sin limitación, amoxicilina, ampicilina, bacampicilina, indanilo carbenicilina, mezlocilina, peperacilina, ticarcilina, ácido amoxicilina-clavulánico, ampicilina-sulbactam, bencilpenicilina, cloxacilina, dicloxacilina, meticilina, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina + tazobactam, ticarcilina + ácido clavulánico, nafcilina, cefadroxilo, cefazolina, cefalexina, cefalotina, cefapirina, cefradina, cefaclor, cefamandol, cefonicida, cefotetan, cefoxitina, cefprozil, ceftmetazol, cefuroxima, cefuroxima axetilo, larcabef, cefdinir, ceftibuteno, cefoperazona, cefixima, cefotaxima, cefpodoxima proxetilo, ceftazidima, ceftizoxima, ceftriaxona, cefepima, azitromicina, claritromicina, clindamicina, eritromicina, lincomicina, troleandomicina, cinoxacina, ciprofloxacina, enoxacina, gatifloxacina, grepafloxacina, levofloxacina, lomefloxacina, moxifloxacina, ácido nalidixico, norfloxacina, ofloxacina, esparfloxacina, trovafloxacina, ácido oxolínico, gemifloxacina, perfloxacina, imipenem cilastatina, meropenem, aztreonam, amikacina, gentamicina, kanamicina, neomicina, netilmicina, estreptomina, tobramicina, paaromomicina, teicoplanina, vancomicina, demeclociclina, doxiciclina, metaciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina, clortetraciclina, mafenida, sulfadiazina de plata, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, trimetoprim-sulfametoxazol, sulfametizol, rifabutina, rifampina, rifapentina, linezolid, quinopristin + dalfopristina, cloramfénico, colistimetato, fosfomicina, isoniazida, metenamina, metronidazol, mupirocina, nitrofurantoina, nitrofurazona, novobiocina, espectinomicina, trimetoprim, colistina, cicloserina, capreomicina, etionamida, pirazinamida, ácido para-aminosalicílico, y eritromicina etilsuccinato + sulfisoxazol. Ejemplos de agentes quimioterapéuticos adecuados incluyen un agente anticáncer tales como ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, estramustina, ifosfamida, prednimustina, busulfán, tiotepa, carmustina, lomustina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, vinblastina, vincristina, vindesina, etopósido, tenipósido, dactinomucina, doxorubicina, dunorubicina, epirubicina, bleomicina, nitomicina, cisplatino, carboplatino, procarbazona, amacrina, mitoxantrona, tamoxifeno, nilutamid o aminoglutamida. Compuestos inmunostimuladores incluyen, sin limitación, un adyuvante de vacuna, una vacuna, un péptido, una citoquina tales como IL-1, IL-2, IL-12, IL-15, IFN- α , IFN- β , o IFN- γ , o un flavonoide tal como los ácidos acéticos de flavona y ácidos xantenona 4-acéticos.

Cuando se administra en combinación con otro agente terapéutico, el Oxaloacetato puede ser administrado por separado o como una formulación única con el antibiótico. Si son administrados separadamente, el Oxaloacetato se debe dar de manera inmediata temporalmente con el antibiótico. En una realización, el agente terapéutico y Oxaloacetato se dan dentro de una semana uno de otro. En otra realización, el agente terapéutico y el Oxaloacetato se dan dentro de las veinticuatro horas uno de otro. En aún otra realización, el agente terapéutico y el Oxaloacetato se dan dentro de una hora uno de otro. La administración puede ser por vía oral, local o por inyección sistémica o infusión. Otros métodos de administración pueden ser también adecuados, como se apreciará por un experto en la técnica.

Se describen aquí métodos y composiciones para la modulación del peso corporal, la reducción de la grasa, el tratamiento de la obesidad, la reducción en la acumulación de la celulitis. Además de la activación de genes de CR beneficiosos, la administración de Oxaloacetato da como resultado la reducción de grasa, a pesar de la cantidad de alimentos que se consumen, tal como la diferenciación de las células en células de grasa es bloqueada por la activación de Sir2 (Sirt1 en humanos), lo cual también hace que las células de grasa actuales viertan su grasa. La activación del gen Sirt1 humano que normalmente se activa en CR embota la proteína PPAR gamma que activa los genes de almacenamiento de grasa. La activación de Sirt1 también hace que las células formadas de grasa viertan su grasa. Se provee un método de tratamiento de la obesidad a través de la administración de una dosis efectiva de

Oxaloacetato. La obesidad, definida como un exceso de grasa corporal en relación con la masa corporal magra, también contribuye a un sinnúmero de otras enfermedades, incluyendo, sin limitación, una incidencia incrementada de enfermedad de la arteria coronaria, apoplejía y diabetes. Por lo tanto, la administración de Oxaloacetato sería beneficiosa no sólo para el tratamiento de la obesidad, sino también para el tratamiento de las enfermedades asociadas con la obesidad. En una realización, se provee un método de tratamiento de un individuo no obeso para la reducción de la grasa corporal no deseada que comprende la administración de una dosis efectiva de Oxaloacetato.

En otra realización de la presente invención, el Oxaloacetato se puede utilizar para detener la propagación del cáncer a las células no cancerosas. Los mamíferos que se someten a la CR tienen hasta una tasa de cáncer menor al 40%. Se ha demostrado que la CR potencia la reparación del AND (Lipman et al, "The influence of dietary restriction on DNA repair in rodents: a preliminary study", *Mech Ageing Dev* 1989: 48: 135-43; Weraarchakul et al, "The effect of aging and dietary restriction on DNA repair", *Exp Cell Res* 1989; 181:197-204; Licastro et al, "Effect of dietary restriction upon the age-associated decline of lymphocyte DNA repair activity in mice", *Age* 1988: 11: 48-52; Srivastava et al, "Decreased fidelity of DNA polymerases and decreased DNA excision repair in aging mice: Effects of caloric restriction", *Biochem Biophys Res Commun* 1992: 182: 712-21; Tilley et al, "Enhanced unscheduled DNA synthesis by secondary cultures of lung cells established from calorically restricted aged rats", *Mech Ageing Dev* 1992: 63" 165-76), lo cual puede ser una razón para la reducción en las tasas de cáncer. La adición de Oxaloacetato en exceso al citosol de la célula da como resultado el mismo mecanismo de señalización en las células como la CR para activar los genes necesarios beneficiosos, necesarios para la protección del cáncer. Enfermedades malignas contra las cuales el tratamiento puede ser dirigido incluyen, pero no se limitan a, enfermedad de tumor sólido maligno primario y metastásico y enfermedades malignas hematológicas tal como la leucemia mielogenosa aguda y crónica, leucemia linfática aguda y crónica, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células vellosas, síndrome mielodisplásico, policitemia vera y la trombocitosis esencial.

Se divulgan aquí métodos y composiciones para combatir los efectos de la composición de alcohol. La administración de Oxaloacetato da como resultado un incremento en la relación NAD⁺/NADH, que puede combatir rápidamente los efectos del consumo de alcohol y reducir los síntomas asociados con la indulgencia excesiva de alcohol. Estos síntomas incluyen, sin limitación, dolor de cabeza, sensación deficiente de bienestar general, diarrea, pérdida del apetito, temblores, fatiga y náuseas. Otros síntomas incluyen disminución de los tiempos de reacción, menor capacidad de concentración, menor capacidad de gestión, y el incremento del riesgo de lesiones, incluso después de que algunos de los síntomas más evidentes de la resaca se han ido y el alcohol ya no puede ser detectado en la sangre. El método incluye la identificación de un individuo que ha consumido cantidades de alcohol y administrar a dicho individuo una cantidad efectiva de Oxaloacetato. Tal como se usa aquí, una cantidad efectiva de Oxaloacetato incluye de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 75 mg de Oxaloacetato por kg de peso. En una realización preferida, una cantidad efectiva de Oxaloacetato está entre aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg de Oxaloacetato por kg de peso corporal. Como se describirá en mayor detalla más adelante, en una realización preferida, el Oxaloacetato puede ser administrado mediante inyección o ingestión.

Preparaciones farmacéuticas y métodos de administración

El Oxaloacetato puede ser administrado a un individuo en dosis terapéuticamente efectivas tal como se define en las reivindicaciones. Tal como se usa aquí, "Oxaloacetato" incluye el ácido oxaloacético, la sal del ácido, u Oxaloacetato en una solución regulada, así como mezclas de los mismos.

Una dosis terapéuticamente eficaz se refiere a aquella cantidad de Oxaloacetato suficiente para dar como resultado el efecto deseado, tal como el tratamiento de los trastornos.

Dosis efectiva

La toxicidad y la eficacia terapéutica del Oxaloacetato pueden ser determinados mediante procedimientos farmacéuticos estándar en cultivos de células o animales experimentales, por ejemplo, para determinar la LD50 (la dosis letal para el 50% de la población) y la ED50 (la dosis terapéuticamente eficaz en el 50% de la población). La relación de dosis entre los efectos tóxicos y terapéuticos es el índice terapéutico y puede ser expresado como la relación LD50/ED50. La LD50 de alfa-cetoglutarato para los ratones es superior a 5 g/kg de peso corporal. La LD50 de Oxaloacetato está por encima de 5 g/kg de peso corporal. El Oxaloacetato tiene una toxicidad muy baja, como se esperaría de una sustancia química involucrada en el Ciclo del Ácido Cítrico de cada célula.

Estudios de toxicidad del oxaloacetato desarrollados en Japón en 1968 en ratas indican que los niveles de Oxaloacetato a los 83 mg/kg de peso corporal causaron cambios en los islotes pancreáticos. Algunos islotes se redujeron en tamaño y se hicieron hiperémicos, siendo atroficas las células alfa, mientras que las células beta fueron hipertróficas y se tiñeron densamente. En dosis más bajas, 41 mg/kg de peso corporal, el páncreas de las ratas sólo demostraron proliferación e hiperplasia de las células de los islotes. El hígado, la hipófisis, las glándulas adrenales y gonadales no mostraron cambios particulares (Yoshikawa, Kiyohiko, "Studies on Anti-diabetic Effect of Sodium Oxaloacetate", *Tohoku Journal of Experimental Medicine*, 1968, volume 96, pp. 127-141). Estudios adicionales realizados por el inventor utilizando Oxaloacetato en ratones a una dosis de 300% a 50,000% mayor que el

propuesto en humanos indicó toxicidad negativa y que los ratones viven más que el grupo de control. La seguridad de este compuesto en cantidades razonables está asegurada porque el compuesto es un metabolito humano.

En los estudios clínicos que examinan el efecto del Oxaloacetato sobre la diabetes en los humanos, 21 pacientes diabéticos recibieron de 100 mg a 1,000 mg (2-10 mg/kg de peso corporal). No hubo efectos secundarios negativos. En los pacientes en ayunas los niveles de glucosa en sangre descendieron un promedio de 24% y los niveles de glucosa en la orina descendieron en 19 de los 21 pacientes (Yoshikawa).

Un ejemplo de una dosis eficaz de Oxaloacetato administrada mediante una inyección intravenosa es de entre aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 g de Oxaloacetato por cada kg de peso corporal. En una realización preferida, la dosis efectiva de Oxaloacetato es de entre aproximadamente 2.0. mg y aproximadamente 40 mg por cada kg de peso corporal. La dosis efectiva puede ser administrada en inyecciones múltiples durante varias horas, o de forma continua. La dosificación oral efectiva variaría asimismo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1 g de Oxaloacetato por cada kg de peso corporal con el rango de dosificación efectiva preferida entre aproximadamente 2 mg a aproximadamente 40 mg de Oxaloacetato por cada kg de peso corporal. Por ejemplo, un macho adulto que pesa aproximadamente 80 kg sería administrado entre aproximadamente 150 mg a aproximadamente 3.5 g de Oxaloacetato oralmente por día. Son efectivas de forma dérmica, las formulaciones tópicas que comprenden concentraciones de aproximadamente 0.5 a 16 mM de Oxaloacetato. Estudios de la CR indican que la restricción de calorías cada tercer día producen los mismos resultados beneficiosos como la CR diaria. De la misma manera, en algunas realizaciones, el Oxaloacetato puede ser administrado cada tercer día, ya que una vez los genes son activados, el efecto dura por al menos un período de tiempo de dos días. En otras realizaciones, el Oxaloacetato es administrado 3 veces al día después de cada comida.

Formulaciones

Las composiciones farmacéuticas para uso de acuerdo con la presente invención pueden ser formuladas de manera convencional usando uno o más vehículos o excipientes fisiológicamente aceptables. Así, el Oxaloacetato y sus sales y solvatos fisiológicamente aceptables pueden ser formulados para la administración por inhalación o insuflación (bien sea a través de la boca o la nariz) o administración oral, bucal, tópica, transdérmica, parenteral o rectal.

El Oxaloacetato es ácido. Es improbable que la acidez afecte a los organismos que ingieren el compuesto en cantidades beneficiosas al igual que las condiciones interiores del estómago también son muy ácidas. La acidez puede afectar otros tejidos, incluyendo pero no limitado a la piel o los pulmones, que pueden beneficiarse de la aplicación directa de Oxaloacetato. Por lo tanto, en otra realización, una composición de la materia puede ser creada mezclando Oxaloacetato con una solución reguladora o una base o usada como una sal de Oxaloacetato, de este modo el compuesto entregado no es cáustico. Esto permitirá a las concentraciones más altas de Oxaloacetato ser administradas de forma segura para el organismo, especialmente si el Oxaloacetato no es administrado por ingestión oral.

Para la administración oral, las composiciones farmacéuticas pueden tomar la forma de, por ejemplo, tabletas o cápsulas preparadas por medios convencionales con excipientes farmacéuticamente aceptables tales como agentes aglomerantes (por ejemplo, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona o hidroxipropil metilcelulosa); agentes de relleno (por ejemplo, lactosa, celulosa microcristalina o hidrógeno fosfato de calcio); lubricantes (por ejemplo, estearato de magnesio, talco o sílica); desintegrantes (por ejemplo, almidón de patata o glicolato de almidón de sodio); o agentes humectantes (por ejemplo, lauril sulfato de sodio). Las tabletas pueden recubrirse por métodos bien conocidos en la técnica. Las preparaciones líquidas para administración oral pueden tomar la forma de, por ejemplo, soluciones, jarabes o suspensiones, o pueden presentarse como un producto seco para constitución con agua u otro vehículo adecuado antes del uso. Tales preparaciones líquidas pueden prepararse por medios convencionales con aditivos farmacéuticamente aceptables tales como agentes de suspensión (por ejemplo, jarabe de sorbitol, derivados de celulosa o grasas comestibles hidrogenadas); agentes emulsificantes (por ejemplo, lecitina o acacia); vehículos no acuosos (por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico o aceites vegetales fraccionados); y conservantes (por ejemplo, metilo o propil-p-hidroxibenzoatos o ácido sórbico). Las preparaciones también pueden contener sales reguladoras, agentes aromatizantes, colorantes y edulcorantes según sea apropiado.

Mientras que la absorción de Oxaloacetato en el tracto digestivo incrementará los niveles de Oxaloacetato de todo el organismo, el contacto inmediato de Oxaloacetato con las células en el tracto digestivo estará preferencialmente en contacto con las células del tracto digestivo, lo que permite la reducción de las enfermedades relacionadas con la edad tales como cáncer de colon, incluso si las cantidades ingeridas de Oxaloacetato son insuficientes para proveer un beneficio para todo el organismo.

Las preparaciones para administración oral pueden formularse adecuadamente para dar una liberación controlada del compuesto activo. Para la administración bucal, las composiciones pueden tomar la forma de tabletas o comprimidos formuladas de manera convencional. Para la administración por inhalación, los compuestos para uso

de acuerdo con la presente invención se suministran convenientemente en la forma de una presentación de pulverización en aerosol desde empaques presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo, diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado la unidad de dosificación puede determinarse proveyendo una

5

Para la protección del ADN de la exposición a la radiación UV y para potenciar la reparación del ADN del daño por la radiación UV, también para el tratamiento de los surcos o arrugas de la piel, un método preferido de administración de Oxaloacetato es por aplicación tópica. Las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas pueden ser hechas una amplia variedad de tipos de producto. Estos incluyen, pero no se limitan a lociones, cremas, aceites de playa, geles, barras, pulverizadores, ungüentos, pastes, pastas, espumas y cosméticos. Estos tipos de productos pueden comprender varios tipos de sistemas de vehículos farmacéuticos o cosméticos, incluyendo, pero no limitado a soluciones, emulsiones, geles y sólidos. Las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas formuladas como

10

15

20

Composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación comprenden además una cantidad adecuada de un emoliente tópico producto farmacéutica y cosméticamente aceptable. Como se usa aquí, "emolientes" se refiere a materiales usados para la prevención o alivio de la sequedad, así como para la protección de la piel. Se conoce una amplia variedad de emolientes adecuados y pueden ser utilizados aquí. Sagarin, Cosmetics, Science and Technology, 2nd Edition, Vol. 1, pp. 32-43 (1972), contiene numerosos ejemplos de materiales adecuados. Ejemplos de clases de emolientes útiles incluyen aceites de hidrocarburos y ceras tales como

aceite mineral, petrolato, parafina, ceresina, ozoquerita, cera microcristalina, polietileno y perhidroescualeno; aceite de silicona, tales como dimetilpolisiloxanos, metilfenil polisiloxanos, y copolímeros de silicona glicol solubles en agua y solubles en alcohol. Otros emolientes adecuados incluyen ésteres de triglicéridos tales como grasas y aceites vegetales y animales, incluyendo aceite de ricino, aceite de cártamo, aceite de semilla de algodón, aceite de maíz, aceite de oliva, aceite de hígado de bacalao, aceite de almendras, aceite de aguacate, aceite de palma, aceite de sésamo, y aceite de soja ; ésteres de acetoglicérido, tales como monoglicéridos acetilados; glicéridos etoxilados, tales como monoestearato de glicerilo etoxilado; ésteres de alquilo de ácidos grasos que incluyen metilo, isopropilo, y ésteres de butilo de ácidos grasos, ésteres de alquilo incluyendo laurato de hexilo, laurato de isohexilo, palmitato de iso-hexilo, palmitato de isopropilo, oleato de decilo, oleato de isodecilo, estearato de hexadecilo, estearato de decilo, isoestearato de isopropilo, adipato de diisopropilo, adipato de disohexilo, adipato de di-hexildecilo, sebacato de di-isopropilo, lactato de laurilo, lactato de miristilo, y lactato de cetilo; y ésteres de alquenilo de ácidos grasos tales como miristato de oleilo, estearato de oleilo, y oleato de oleilo. Otras clases de emolientes adecuados incluyen ácidos grasos tales como ácidos pelargónico, láurico, mirístico, palmítico, esteárico, isoesteárico, hidroxiesteárico, oleico, linoleico, ricinoleico, araquídico, behénico, y erúcico; alcoholes grasos tales como alcoholes laurilo, miristilo, cetilo, hexadecilo, estearilo, isoestearilo, hidroxiestearilo, oleilo, ricinoleilo, behenilo, y erucilo, así como 2-octil dodecanol; éteres de alcoholes grasos; alcoholes grasos etoxilados; éter-ésteres tales como ésteres de ácidos grasos de alcoholes grasos etoxilados; lanolina y derivados incluyendo aceite de lanolina, cera de lanolina, alcoholes de lanolina, ácidos grasos de lanolina, isopropilanolato, lanolina etoxilada, alcoholes de lanolina etoxilados, colesterol etoxilado, alcoholes de lanolina propoxilados, lanolina acetilada, alcoholes de lanolina acetilados, linoleato de alcoholes de lanolina, ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ricinoleato de alcoholes de lanolina, acetato de ésteres de alcoholes etoxilados, hidrogenólisis de lanolina, lanolina etoxilada hidrogenada, lanolina de sorbitol etoxilado, y bases de absorción de lanolina líquidos y semisólidos son ilustrativos de emolientes derivados de lanolina; alcoholes polihídricos y derivados de poliéter tales como propilen glicol, dipropilen glicol, polipropilen glicoles 2000 y 4000, glicoles de polioxietileno polioxipropileno, glicoles de polioxipropileno polioxietileno, glicerol, sorbitol, sorbitol etoxilado, hidroxipropilsorbitol, polietilen glicoles 200-6000, glicoles polietilen metoxi 350, 550, 750, 2000 y 5000, poli[óxido de etileno] homopolímeros (100,000-5,000,000), glicoles de polialquilen y derivados, hexilen glicol (2-metil-2,4-pentanodiol), 1,3-butilen glicol, 1,2,6-hexanotriol, etohexadiol USP (2-etilo,3-hexanodiol), C15-C18 vecinal glicol y derivados de polioxipropileno de trimetilolpropano; ésteres de alcohol polihídricos tales como ésteres de ácidos mono- y di-grasos de etilen glicol, ésteres de ácido mono y di- grasos de dietilen glicol, ésteres de ácido mono y di-grasos de polietilen glicol (200-6000), ésteres mono y di-grasos de propilen glicol, monooleato de polipropilen glicol 2000, monoestearato de polipropilen glicol 2000, monoestearato de propilen glicol etoxilado, ésteres ácidos mono- y di-grasos de glicerilo, ésteres de ácidos poli-grasos de poliglicerol, monoestearato de glicerilo etoxilado, 1,3-buten glicolmonoestearato, 1,3-butilen glicol diestearato, éster de ácido graso de polioxietilen polioli, ésteres ácidos grasos de sorbitano, y ésteres de ácidos grasos de polioxietilen sorbitano; ésteres de ceras

35

50

55

60

tales como cera de abejas, espermaceti, miristato de miristilo y estearato de estearilo; derivados de cera de abeja, por ejemplo, cera de abeja de polioxietilen sorbitol; ceras vegetales incluyendo ceras carnauba y candelilla; y fosfolípidos, tales como lecitina y derivados; esteroides incluyendo, por ejemplo, colesterol y ésteres de ácidos grasos de colesterol; amidas tales como amidas de ácidos grasos, amidas de ácidos grasos etoxilados y alcanolamidas de ácidos grasos sólidos.

Emolientes particularmente útiles que proveen acondicionamiento de la piel son glicerol, hexanotriol, butanotriol, ácido láctico y sus sales, urea, ácido pirrolidona carboxílico y sus sales, aminoácidos, guanidina, diglicerol y triglicerol.

Alternativamente, la composición puede formularse como una loción. Una loción puede hacerse a partir de un sistema de vehículo en solución. En algunas realizaciones, la loción incluye de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, por ejemplo, de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de un emoliente; y de aproximadamente 50% a aproximadamente 90%, por ejemplo, de aproximadamente 60% a aproximadamente 80% de agua.

Otro tipo de producto que puede formularse a partir de un sistema de vehículo en solución es una crema o una pomada. Un ungüento puede comprender una base simple de aceites animales o vegetales o hidrocarburos semisólidos (oleaginosos). Los ungüentos también pueden incluir bases de ungüento de absorción que absorben agua para formar emulsiones. Opcionalmente, el vehículo del ungüento es soluble en agua. Un ungüento puede incluir de aproximadamente 2% a aproximadamente 10% de un emoliente, más de aproximadamente 0.1% a aproximadamente 2% de un agente espesante. Ejemplos de agentes espesantes adecuados incluyen: derivados de celulosa (por ejemplo, celulosa de metilo e hidroxipropilmetilcelulosa), polímeros sintéticos de alto peso molecular (por ejemplo, polímero de carboxivinilo y alcohol de polivinilo), hidrocoloides vegetales (por ejemplo, goma karaya y goma tragacanto), espesantes de arcilla (por ejemplo, silicato y bentonita de magnesio y aluminio coloidal), y polímeros de carboxivinilo (CARBOPOLS®; vendidos por BF Goodrich Company, tales polímeros se describen en detalle en Brown, patente de los Estados Unidos No. 2,798,053, expedida el 2 de julio de 1975). Una divulgación más completa de agentes espesantes útiles aquí, se puede encontrar en Sagarin, *Cosmetics, Science and Technology*, 2nd Edition, Vol. 1, pp.72-73 (1972). Si el vehículo es formulado como una emulsión, de aproximadamente 1% a aproximadamente 10%, por ejemplo, de aproximadamente 2% a aproximadamente 5%, del sistema del vehículo comprende un emulsionante. Los emulsionantes adecuados incluyen emulsificantes no iónicos, aniónicos o catiónicos. Emulsionantes ejemplares se describen en, por ejemplo, McCutcheon's *Detergents and Emulsifiers*, North American Edition, pages 317-324 (1986). Los emulsionantes preferidos son aniónicos o no iónicos, aunque también se pueden emplear otros tipos.

Preparaciones para el cuidado de la piel de emulsión sencilla, tales como lociones y cremas, del tipo aceite en agua y agua en aceite son bien conocidos en las técnicas cosméticas y son útiles en las presentes realizaciones. También son útiles en las presentes realizaciones composiciones de emulsión multifase, tales como del tipo de agua en aceite en agua. En general, tales emulsiones sencillas o multifase contienen agua, emolientes y emulsionantes como ingredientes esenciales. También son útiles en las presentes realizaciones sistemas de vehículos de emulsión triples que comprenden una composición de emulsión fluida de aceite en agua en silicona.

Otro sistema de vehículo de emulsión útil en las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación es un sistema de vehículo de microemulsión. Un tal sistema comprende preferiblemente de aproximadamente 9% a aproximadamente escualano al 15%; de aproximadamente 25% a aproximadamente aceite de silicona al 40%; de aproximadamente 8% a aproximadamente 20% de un alcohol graso; de aproximadamente 15% a aproximadamente 30% de ácido mono-graso de polioxietilen sorbitano (disponible comercialmente bajo el nombre comercial Tweens) u otros no iónicos; y de aproximadamente 7% a aproximadamente agua al 20%. Este sistema de vehículo se combina con los agentes terapéuticos descritos anteriormente.

Si las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación se formulan como un gel o una barra cosmética, una cantidad adecuada de un agente espesante, según lo divulgado supra, se adiciona a una formulación de crema o loción. Las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación también pueden formularse como productos de maquillaje tales como, fundaciones, rubor y lápiz labial y pueden contener adyuvantes cosméticos convencionales, tales como colorantes, opacificantes, pigmentos y perfumes. Las bases son solución o a base de loción con cantidades apropiadas de espesantes tales como algaína, goma de xantano, goma de celulosa, cocamida DEA, alcohol de lanolina de goma guar, parafina, y propilen glicol, pigmentos incluyendo azul ultramarino, dióxido de titanio, y carmín, colorantes, tales como FD&C Rojo No. 40 y FD&C Amarillo No. 5, cremas hidratantes, y la fragancia. Opcionalmente, la base puede incluir un agente de protección solar. Las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación pueden contener, además de los componentes mencionados anteriormente, una amplia variedad de materiales adicionales solubles en aceite y/o materiales solubles en agua usados convencionalmente en composiciones tópicas, en sus niveles establecidos. Diversos materiales solubles en agua también pueden estar presentes en las composiciones de esta invención. Estos incluyen humectantes, tales como glicerol, sorbitol, propilen glicol, glucosa alcoxilada y hexanotriol, etil celulosa, alcohol polivinílico, carboximetil celulosa, gomas vegetales y arcillas tales como VEEGUM® (silicato de

aluminio magnesio, R. T. Vanderbilt, Inc.); proteínas y polipéptidos, conservantes tales como los ésteres de metilo, etilo, propilo y butilo del ácido hidroxibenzoico (Parabens®--Mallinckrodt Chemical Corporation), EDTA, metilisotiazolinona e imidazolidinil ureas (Germall 115®--Sutton Laboratories); y un agente alcalino tal como hidróxido de sodio o hidróxido de potasio para neutralizar, si se desea, parte de los ácidos grasos o espesante que puedan estar presentes.

El Oxaloacetato puede ser formulado como un producto para el cabello tal como un champú o acondicionador. El uso de estos productos tendría entonces un doble beneficio para el usuario incluyendo una reducción en el envejecimiento de la piel y retraso en la aparición de la enfermedad de la piel relacionada con la edad incluyendo el cáncer. El Oxaloacetato, cuando se aplica por vía tópica al cabello, también puede prevenir o reducir la pérdida de pelo y el encanecimiento.

Las composiciones tópicas farmacéuticas y cosméticas de la presente divulgación también pueden incluir una cantidad segura y eficaz de un agente potenciador de penetración. Otros aditivos de productos de cuidado de la piel convencionales también pueden ser incluidos en las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, se pueden utilizar colágeno, elastina, hidrolizados, aceite de onagra, aceite de jojoba, factor de crecimiento epidérmico, saponinas de soja, mucopolisacáridos, y mezclas de los mismos. También se pueden incluir varias vitaminas en las composiciones de la presente invención. Por ejemplo, pueden ser utilizadas la vitamina A, y sus derivados, vitamina B2, biotina, ácido pantoténico, Vitamina D, y mezclas de los mismos pueden ser utilizados.

La composición que comprende Oxaloacetato puede ser incorporada en composiciones de limpieza de la piel antiarrugas. Las composiciones de limpieza de la piel comprenden además de Oxaloacetato un agente surfactante cosméticamente aceptable. El término "surfactante cosméticamente aceptable" se refiere a un surfactante que no sólo es solo un limpiador efectivo de la piel, sino también puede ser utilizado sin indebida toxicidad, irritación, respuesta alérgica, y similares. Adicionalmente, el surfactante debe ser capaz de mezclarse con los componentes antiarrugas de una manera tal que no hay interacción que reduciría sustancialmente la eficacia de la composición para tratar las arrugas en la piel de mamíferos. Además de las cantidades cosméticamente efectivas de los ingredientes activos, las composiciones de limpieza de la piel de la presente divulgación contienen de aproximadamente 1% a aproximadamente 90%, preferiblemente de aproximadamente 5% a aproximadamente 10%, de un surfactante cosméticamente aceptable. La forma física de las composiciones para limpieza de la piel no es crítica. Las composiciones pueden ser, por ejemplo, formuladas como barras de tocador, líquidos, pastas o espumas. Las barras de tocador son las más preferidas ya que es la forma de un agente de limpieza más comúnmente utilizada para lavar la piel. El componente surfactante de las composiciones divulgadas es seleccionado del grupo que consiste de surfactantes aniónicos, no iónicos, zwitteriónicos, anfotéricos y anfóliticos, así como mezclas de estos surfactantes. Tales surfactantes son bien conocidos por los expertos en la técnica de la fabricación de detergentes. Las composiciones de limpieza de la presente divulgación pueden contener opcionalmente, en sus niveles establecidos en la técnica, materiales que se usan convencionalmente en composiciones de limpieza de la piel.

Otros productos para el cuidado de la piel para el tratamiento de arrugas de la piel pueden contener combinaciones de ingredientes activos adicionales. Tales combinaciones incluyen, por ejemplo, protectores solares y bloqueadores solares. La regulación óptima de arrugas en la piel como resultado de la exposición a la luz UV se puede conseguir mediante el uso de una combinación de Oxaloacetato junto con filtros solares o bloqueadores solares. Los bloqueadores solares útiles incluyen, por ejemplo, óxido de zinc y dióxido de titanio. El daño por la luz es una causa predominante de las arrugas en la piel. Así, para los fines de prevención de las arrugas, la combinación de las composiciones divulgadas con un UVA y/o UVB sería más deseable. La inclusión de protectores solares en las composiciones de la presente divulgación proveerá una protección inmediata contra los daños agudos por radiación UV. Así, el protector solar evitará además la formación de arrugas causado por la radiación UV, mientras que los agentes antiarrugas tratan las arrugas existentes y atrofia de la piel, y potencian la reparación del ADN en las células de la piel.

Una amplia variedad de agentes de protección solar convencionales son adecuados para uso en combinación con las formulaciones antiarrugas. Sagarin, et al., at Chapter VII, pages 189 et seq., of *Cosmetics Science and Technology*, divulga numerosos agentes adecuados. Agentes de protección solar adecuados específicos incluyen, por ejemplo: ácido p-aminobenzoico, sus sales y sus derivados (etilo, iso-butilo, ésteres de glicerilo, ácido p-dimetilaminobenzoico); antranilatos (es decir, o-aminobenzoatos; ésteres de metilo, mentilo, fenilo, bencilo, feniletilo, linalilo, terpinilo, y ciclohexenilo); salicilatos (ésteres de amilo, fenilo, bencilo, mentilo, glicerilo, y dipropilen glicol); derivados del ácido cinámico (ésteres de metilo y bencilo, alfa-fenil cinamonitrilo; butil cinamoil piruvato); derivados de ácido dihidroxicinámico (umbeliferona, metil umbeliferona, metilacetoumbeliferona); derivados de ácido trihidroxicinámico (esculetina, metilesculetina, dafnetina, y los glucósidos, esculina y dafnina); hidrocarburos (difenilbutadieno, estilbeno); dibenzalacetona y benzalacetofenona; naftolsulfonatos (sales de sodio de 2-naftol-3,6-disulfónico y de ácidos 2-naftol-6,8-disulfónico); ácido dihidroxinaftoico y sus sales; o- y p-hidroxibifenilidisulfonatos; (7-hidroxi, 7-metil, 3-fenil); diazoles (2-acetil-3-bromoindazol, fenil benzoxazol, metil naftoxazol, diversos benzotiazoles de arilo); sales de quinina (bisulfato, sulfato, cloruro, oleato, y tanato); derivados de quinolina (sales de 8-hidroxiquinolina, 2-fenilquinolina); benzofenonas sustituidas por hidroxi o metoxi; ácidos úrico y viloúrico; ácido

tánico y sus derivados (por ejemplo, hexaetiléter); (butil carbotoil)(6-propil piperonilo)éter; hidroquinona; benzofenonas (oxibenceno, sulisobenzona, dioxibenzona, benzoescorcinol, 2,2',4,4'-tetrahidroxi-benzofenona, 2,2'-dihidroxi-4,4'-dimetoxibenzofenona, octabenzona; 4-isopropildibenzoil-metano; butilmetoxi dibenzoilmetano; etocrileno; y 4-isopropil-dibenzoilmetano). se puede utilizar mezcla de compuestos de protección solar para optimizar las propiedades de protección solar deseadas de la formulación. Puede utilizarse una cantidad segura y efectiva de protector solar en las composiciones de la presente invención como se define en las reivindicaciones. El agente de protección solar debe ser compatible con los agentes antiarrugas. Generalmente, la composición puede comprender de aproximadamente 1% a aproximadamente 20%, preferiblemente de aproximadamente 2% a aproximadamente 10%, de un agente de protección solar. Las cantidades exactas variarán dependiendo del protector solar escogido y del Factor de Protección Solar deseado (SPF). También puede añadirse un agente a cualquiera de las composiciones de la presente invención para mejorar la sustantividad de la piel de esas composiciones, particularmente para potenciar su resistencia para ser lavado por el agua o por frotamiento.

En aún una realización adicional de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones, el Oxaloacetato suministrado por vía tópica puede ser mezclado con un agente potenciador de la penetración tal como dimetilsulfóxido (DMSO), combinaciones de ésteres de ácidos grasos de sacarosa con un sulfóxido u óxido fosfórico, o eugenol o, que permite una migración más rápida del Oxaloacetato en los tejidos dérmicos y luego además en los tejidos celulares más profundos, incluyendo los tejidos de la celulitis donde estimulación del gen Sirt1 causará una reducción del tejido graso.

En una realización, los compuestos divulgados se administran a través de un sistema de administración tópica. Matrices de polímeros implantables o inyectables, y formulaciones transdérmicas, de las que los ingredientes activos son liberados lentamente también son bien conocidos y pueden ser utilizados en los métodos divulgados. Los componentes de liberación controlada divulgado anteriormente pueden utilizarse como los medios para el suministro de los compuestos divulgados. Las composiciones pueden incluir además componentes adaptados para mejorar la estabilidad o la efectividad de la formulación aplicada, tales como conservantes, antioxidantes, potenciadores de la penetración de la piel y materiales de liberación sostenida. Ejemplos de tales componentes se describen en los siguientes trabajos de referencia incorporados aquí por referencia: Martindale-The Extra Pharmacopoeia (Pharmaceutical Press, London 1993) and Martin (ed.), Remington's Pharmaceutical Sciences.

Se pueden lograr preparaciones de liberación controlada mediante el uso de polímeros para complejar o absorber Oxaloacetato. La entrega controlada se puede ejercer seleccionando macromoléculas apropiadas tales como poliésteres, poliaminoácidos, polivinilpirrolidona, acetato de etileno vinilo, metilcelulosa, carboximetilcelulosa, y sulfato de protamina, y la concentración de estas macromoléculas así como los métodos de incorporación se seleccionan con el fin de controlar la liberación de compuesto activo.

Los hidrogeles, en donde el Oxaloacetato se disuelve en un constituyente acuoso para liberar gradualmente con el tiempo, se pueden preparar por copolimerización de monómeros monoolefínicos hidrofílicos, tales como metacrilato de etilen glicol. Pueden ser utilizados dispositivos de matriz, en donde el Oxaloacetato es dispersado en una matriz de material de vehículo. El vehículo puede ser poroso, no poroso, sólido, semisólido, permeable o impermeable. Alternativamente, se puede utilizar un dispositivo que comprende un reservorio central del compuesto de Oxaloacetato rodeado por una membrana controladora de la velocidad para controlar la liberación de Oxaloacetato. Las membranas que controlan la velocidad incluyen copolímero de acetato de etileno-vinilo o tereftalato de butileno/tereftalato de éter de politetrametileno. También se contempla el uso de depósitos de goma de silicona.

En otra realización, también se pueden utilizar para administrar Oxaloacetato, los parches transdérmicos; reservorios en estado de equilibrio intercalados entre un soporte impermeable y una cara de la membrana, y formulaciones transdérmicas. Son bien conocidos en la técnica los sistemas de administración transdérmica. Parches transdérmicos oclusivos para la administración de un agente activo a la piel o mucosa se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,573,996, 4,597,961 y 4,839,174. Un tipo de parche transdérmico es una matriz de polímero en el que se disuelve el agente activo en una matriz de polímero a través del cual el ingrediente activo se difunde a la piel. Tales parches transdérmicos se divulgan en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 4,839,174, 4,908,213 y 4,943,435. En una realización, el reservorio de estado estacionario porta dosis de Oxaloacetato en dosis de aproximadamente 2 mg a 40 mg por día.

Sistemas de parches transdérmicos actuales están diseñados para suministrar dosis más pequeñas durante periodos de tiempo más largos, hasta días y semanas. Se pueden utilizar para controlar la rata de liberación una membrana microporosa externa controladora de la velocidad, o microbolsas del Oxaloacetato divulgado dispersos a lo largo de una matriz de polímero de silicona. Tales medios para control la rata son descritos en la Patente de Estados Unidos No. 5,676,969. En otra realización, el Oxaloacetato es liberado desde el parche en la piel del paciente en aproximadamente 20-30 minutos o menos.

Estos parches y formulaciones transdérmicas se pueden utilizar con o sin el uso de un potenciador de la penetración tal como dimetilsulfóxido (DMSO), combinaciones de ésteres de ácidos grasos de sacarosa con un sulfóxido u óxido fosfórico, o eugenol. El uso de parches transdérmicos electrolíticos está también dentro del alcance de los métodos

divulgados aquí. Parches transdérmicos electrolíticos se describen en las Patentes de los Estados Unidos Nos. 5,474,527, 5,336,168, and 5,328,454.

El Oxaloacetato puede ser formulado para administración parenteral por inyección, por ejemplo, por inyección de bolus o una infusión continua. El Oxaloacetato inyectado puede ser mezclado con otros agentes beneficiosos antes de la inyección incluyendo pero no limitado a los antibióticos y otros medicamentos, soluciones salinas, plasma sanguíneo y otros fluidos. El contacto inmediato de los niveles elevados de Oxaloacetato con las células del sistema vascular dará como resultado la reducción de enfermedades relacionadas con la edad, tales como el endurecimiento de las arterias, incluso si las cantidades de Oxaloacetato son insuficientes para proveer beneficios relacionados con la edad a todo el organismo. Las formulaciones para inyección pueden ser presentadas en forma de dosificación unitaria, por ejemplo, en ampollas o en contenedores multidosis, con un conservante agregado. Las composiciones pueden tomar formas tales como suspensiones, soluciones o emulsiones en vehículos oleosos o acuosos, y pueden contener agentes de formulación tales como agentes de suspensión, estabilizantes y/o dispersantes. Alternativamente, el ingrediente activo puede estar en forma de polvo para constitución con un vehículo adecuado antes de su uso, por ejemplo, agua estéril libre de pirógenos,.

El Oxaloacetato también puede ser formulado en composiciones rectales tales como supositorios o enemas de retención, por ejemplo, que contienen bases de supositorio convencionales tales como manteca de cacao u otros glicéridos.

Además de las formulaciones descritas previamente, el Oxaloacetato también puede ser formulado como una preparación de depósito. Tales formulaciones de acción prolongada pueden ser administradas por implantación (por ejemplo subcutánea o intramuscular) o por inyección intramuscular. Así, por ejemplo, los compuestos pueden ser formulados con materiales poliméricos o hidrófobos adecuados (por ejemplo como una emulsión en un aceite aceptable) o resinas de intercambio iónico, o como derivados ligeramente solubles, por ejemplo, como una sal ligeramente soluble.

Las composiciones pueden, si se desea, ser presentadas en un paquete o dispositivo dispensador que puede contener una o más formas de dosificación unitaria que contienen el ingrediente activo. El empaque puede comprender, por ejemplo lámina de metal o plástico, tal como un paquete de blíster. El paquete o dispositivo dispensador puede estar acompañado de instrucciones para la administración.

El Oxaloacetato puede ser mezclado con alimentos de animales para incrementar la esperanza de vida y la salud general de mascotas y otros animales. El Oxaloacetato o bien puede ser formulada como parte de la comida animal o administradas por separado como un suplemento a la alimentación del animal. Como lo saben los expertos en la técnica, los alimentos secos para mascotas, alimentos típicamente secos para perros, normalmente contienen proteínas, grasas, fibra, carbohidratos sin fibra, minerales, vitaminas y componentes humectantes. Por ejemplo, como ingredientes principales, típicamente hay uno o dos granos de cereal, generalmente de maíz, trigo y/o arroz. Además, para una fuente de proteínas pueden contener harina de ave, carne de subproductos, harina de carne y hueso, u otro animal o harina de subproductos de pescado. A veces también, se pueden adicionar los suplementos de proteínas de granos tal como el gluten de maíz, harina de soja u otras harinas de semillas oleaginosas. Además de una cantidad efectiva de Oxaloacetato de entre aproximadamente 0.01% a 0.1% en peso del Chow, El Chow para animales de la presente invención incluye, adicionalmente lo que sigue: el contenido de nutrientes en la comida típica de material seco incluye proteína cruda de 14% a 50% , usualmente de 20% a 25%; grasa cruda de 5% a 25%; y fibra cruda usualmente está presente en el rango de aproximadamente 3% a 14%, usualmente aproximadamente 5% a 7%, con el mineral total o contenido de ceniza estando dentro del rango de 3% a 10%, usualmente de 4% a 7%. El punto importante no es la formulación precisa de la comida para mascotas, ya que muchas de estas, convencionales y satisfactorias, están disponibles en el mercado. Más bien, la clave del éxito es una cantidad suficiente de componente de Oxaloacetato sea añadida a las raciones de alimentos para mascotas, se utiliza cualquier formulación para proveer el nivel de actividad Oxaloacetato en los rangos necesarios para incrementar la esperanza de vida, reducir el peso corporal, y tratar trastornos relacionados con la edad.

EJEMPLOS

Los aspectos particulares aquí, pueden entenderse más fácilmente por referencia a los siguientes ejemplos, los cuales están destinados para ejemplificar las enseñanzas aquí, sin limitar su alcance a las realizaciones ejemplificadas particulares.

Ejemplo 1

El gusano nematodo *Caenorhabditis elegans* se usa comúnmente como un animal de prueba porque su genética es bien comprendida y las rutas de energía celular básicas son bien conservadas a lo largo de todas las especies animales, incluidos los humanos. Una prueba con estos gusanos bien comprendida sobre las rutas metabólicas de energía es una prueba en el reino animal. La conservación de las rutas de energía es una razón por la que la CR ha trabajado en todas las especies de animales probadas.

El *C. elegans* (N2 de tipo salvaje, de Carolina Biological Supply) se utilizó como un organismo de prueba para evaluar la adición de la terapia de Oxaloacetato (de Sigma Aldrich Company) aplicado a las células para extender la esperanza de vida y para actuar como una "imitación" de restricción calórica. El Oxaloacetato fue mezclado en una concentración de 16 mM en el agar de crecimiento de nematodos (de Carolina Biological Supply Company) en ocho placas experimentales en los que reside el *C. elegans*. También se preparó un conjunto similar de ocho placas de control con el mismo agar de crecimiento de nematodos. Tanto las ocho placas de Oxaloacetato y las ocho placas de control incluyen 80 µM de 5'fluorodesoxiuridina (de Sigma Aldrich Company) para eliminar el desarrollo de los huevos en la progenie en vivo. Además, se hicieron cinco "placas iniciadoras" utilizando agar de crecimiento de nematodo y no 5'fluorodesoxiuridina.

Todas las placas fueron sembraron con caldo Luria de bacterias 0.5 ml que contiene *E. coli* como una fuente de alimento para los nematodos. Las bacterias se dejaron crecer en las placas durante varios días a 37°C antes de la adición de *C. elegans*.

Diez nematodos *C. elegans* fueron transferidos a cada una de las cinco "placas iniciadoras" y fueron dejadas en las placas durante 12 horas para poner sus huevos. Los *C. elegans* fueron retirados y los huevos se dejaron crecer y convertirse en adultos jóvenes durante dos días. Luego fueron transferidos diez nematodos a cada placa de control y placa de Oxaloacetato "recolectando" gusanos con una microsonda de la placa iniciadora y moviéndolo sobre las placas de prueba de destino.

Fue designado "día 0" el día después de que los platos iniciadores han sido iniciados con los 10 *C. elegans*, y fue la hora estimada de nacimiento. Los *C. elegans* se mantuvieron fuera de la luz solar directa y se criaron a una temperatura de 21°C. Las placas con los *C. elegans* se contaron todos los días para determinar el número de nematodos muertos. Los nematodos se calificaron como muertos cuando ya no responden a una punzada suave con una sonda. La esperanza de vida se define como el tiempo transcurrido desde cuando los nematodos son incubados (esperanza de vida = 0) hasta cuando se les califica como muertos. Los nematodos que se arrastran fuera de las placas o de alguna otra forma se pierden durante el ensayo han sido excluidos de los cálculos. Los nematodos muertos fueron retirados de las placas cada día con microsonda. La población total es la suma de todos los gusanos encontrados muertos. El recuento de los nematodos se continuó hasta que todos los nematodos estaban muertos. Luego los datos se trazaron y se representaron en la Figura 2.

Los datos indicaron un incremento en la esperanza de vida promedio de 23.6% en los nematodos que vivieron en las placas de Oxaloacetato en comparación con el grupo control. La esperanza de vida máxima también se incrementó en las placas que contienen Oxaloacetato un 40%.

Ejemplo 2

El experimento en el Ejemplo 1 se repitió para un rango de concentraciones de Oxaloacetato en el agar de crecimiento de los nematodos. Un incremento en la esperanza de vida para *C. elegans* fue visto en Oxaloacetato 2 mM en el agar, y se incrementó con concentraciones de 4 mM, 6 mM, 8 mM, 10 mM, 12 mM, 14 mM y 16 mM. El mayor incremento en la esperanza de vida estaba en 16 mM (aproximadamente 25%) para las concentraciones probadas, y el incremento más bajo fue de un 2 mM (aproximadamente 10%).

Ejemplo 3

El experimento en el Ejemplo 1 se repitió pero también se utilizaron placas adicionales que contienen esplitomicina solas con el agar y esplitomicina con Oxaloacetato y el agar. La esplitomicina es un inhibidor selectivo para el gen Sir2 (Sir2a en la levadura, SIRT1 en los humanos). Los nematodos en las placas con la función Sir2 inhibida pero no Oxaloacetato vivieron durante períodos más cortos que el grupo de control como se refleja en la Figura 3. La Figura 3 ilustra que similar a la CR, el Oxaloacetato sobreexpone el gen Regulador de Información silencioso (Sir2) para incrementar la esperanza de vida. También muestra que otros genes activados por CR beneficiosos son sobreexpuestos y subregulados por Oxaloacetato para incrementar la esperanza de vida sin la activación de Sir2. Los nematodos en placas con el Oxaloacetato vivieron aproximadamente 36% más tiempo que el grupo de control. Los nematodos en las placas con función inhibida de Sir2 pero también Oxaloacetato incluido tenían una esperanza de vida incrementada sobre el grupo de control de 15%. Esto demuestra que el Sir2 constituye aproximadamente un tercio del incremento de la esperanza de vida en la CR, mientras que los otros genes beneficiosos de la CR contribuyen a tanto como 2/3 del incremento de la esperanza de vida. También demuestra que uno de los genes activados por la adición de Oxaloacetato es Sir2 (Sir2a en la levadura, SIRT1 en los humanos).

Ejemplo 4

La mosca de la fruta *Drosophila melanogaster* (tipo Vestigial, de Carolina Biological Supply) se utilizó como un organismo de prueba para evaluar la adición de la terapia de Oxaloacetato (de Sigma Aldrich Company) aplicada a las células para extender la esperanza de vida y para actuar como una "imitación" de restricción calórica. La mosca de la fruta es más compleja que el *C. elegans*, pero las rutas metabólicas que involucran la restricción calórica son un bloque de construcción básico de la vida, y son conservadas a lo largo del reino animal. En el grupo de prueba de

53 moscas en cuatro viales (2 machos vírgenes, 2 hembras vírgenes), se mezcló el Oxaloacetato en una concentración de 16 mM en los 15 ml de agua destilada utilizada para humedecer las 15 ml de alimento seco de mosca (de Carolina Biological Supply Company). Una pequeña cantidad de levadura se añadió en la parte superior de la comida de mosca. También se preparó un grupo de control similar de 56 moscas en 4 viales (2 machos vírgenes, hembras vírgenes), excepto que no se agregó Oxaloacetato.

Las moscas se mantuvieron en un espacio recibiendo la luz natural del sol reflejada a una temperatura de 21°C. Cada una de las moscas utilizadas emergió desde el estado de pupas dentro de 8 horas una de otra.

El día que las moscas fueron trasladados a los viales de prueba fue designado como "día 0", reflejando la aparición de la mosca en la edad adulta. Las moscas se mantuvieron fuera de la luz solar directa y se criaron a una temperatura de 21°C. Los viales de alimentos se prepararon cada 3 a 4 días y las moscas se transfirieron para prevenir la infestación de ácaros y otros organismos microbianos patógenos. Los viales con las moscas se contaron todos los días para determinar el número de muertas versus vivientes. Las moscas fueron calificadas como muertas cuando ya no responden a una punzada suave con una sonda. La esperanza de vida se define como el tiempo transcurrido desde cuando las moscas entran en la edad adulta (esperanza de vida = 0) hasta cuando se les califica como muertas. Han sido excluidas de los cálculos las moscas que se perdieron debido a la transferencia entre los viales de alimentos o de alguna otra forma se perdieron durante el ensayo. Las moscas muertas fueron retiradas de los viales cada día con microsonda. La población total es la suma de todas las moscas muertas encontradas. El recuento de las moscas se continuó hasta que todas las moscas estaban muertas. Luego los datos se trazaron y se representaron en la Figura 4.

Los datos indicaron un incremento en el promedio de la esperanza de vida de 20% en las moscas que vieron en los viales suplementados con Oxaloacetato en oposición con el grupo control.

Ejemplo 5

Se repitió el experimento en el Ejemplo 4, excepto que los viales de los alimentos no se cambiaron cada 3 a 4 días y 71 moscas fueron suplementadas con Oxaloacetato y 70 moscas no lo fueron. Esto dio como resultado infestaciones de patógenos microbianos que atacaron las moscas, colocando las moscas bajo "estrés". Es bien conocido en la literatura que los animales con restricción calórica sobreviven el estrés mejor que los animales de control alimentados con una dieta *ad libitum*. Los datos del experimento son trazados y son representados en la Figura 5.

Los datos indicaron un incremento del promedio de la esperanza de vida, tanto bajo tensión, y un incremento máximo de la esperanza de vida de 30%. El grupo suplementado de Oxaloacetato vivió significativamente más tiempo, lo que indica una resistencia mejorada al estrés (también se encuentra en los animales con restricción calórica).

Ejemplo 6

Ratones machos de tipo C57Bl/6 de aproximadamente 9 meses de edad se obtuvieron de Harlan, San Diego, CA como criadores jubilados. Estos ratones nacieron en el mismo día. El ratón de tipo C57Bl/6 es innato para reducir la variación genética entre los individuos. Los ratones fueron alojados en jaulas individuales y se les proporcionó cantidades *ad libitum* de pellas de alimentos fortificados (Kadee). La cantidad de alimento consumido se pesó diariamente, mientras que los ratones se pesaron semanalmente. Después de dos semanas, se estableció una línea base del promedio de la comida consumida por los ratones en 7.1 gramos por ratón por día. Además, después de un ayuno durante la noche, para cada ratón se registraron las lecturas de glucosa en sangre para cada ratón. En el punto de dos semanas los ratones se agruparon en tres grupos equivalentes (basados en el peso inicial y mediciones de glucosa en sangre en ayunas) de I) ocho "Ratones de Control" alimentados *ad libitum*; II) ocho ratones con "Restricción en Calorías", alimentados inicialmente con 20% menos que el grupo de control durante dos semanas, luego incrementado a ser alimentados con 40% menos que el grupo de control, y III) nueve ratones suplementados con "Oxaloacetato" que fueron alimentados con una dosis creciente de Oxaloacetato en su alimento, pero se les permitió comer libremente.

Los ratones macho de tipo C57Bl/6, cuando se les permite comer libremente, ganan peso con la edad de forma lineal. Los ratones se pesaron semanalmente durante 21 semanas y se registraron los pesos individuales y se promediaron para formar un "grupo promedio" para cada uno de los tres grupos. El aumento en el incremento en peso entre el grupo "Control" y el grupo suplementado con "Oxaloacetato" fue trazado como se representa en la figura. 6. Los datos indican que los ratones de control aumentan en peso de una manera lineal, mientras que la suplementación con Oxaloacetato disminuye la cantidad de peso corporal que los ratones obtendrán al comer libremente. Cuanto mayor sea la cantidad de suplementación de Oxaloacetato, mayor es la reducción en la ganancia de peso en una manera dependiente de la dosis. En el alimento con Oxaloacetato al 0.4%, los ratones de Oxaloacetato ganaron 20% menos de peso que el grupo de control, a pesar de que ambos grupos se les permitió comer libremente.

Los resultados de este experimento indican que la suplementación de Oxaloacetato se puede utilizar para reducir el peso corporal en mamíferos.

Ejemplo 7

El experimento en el Ejemplo 6 se repitió con ratones macho de un mes de edad (en comparación con los ratones de nueve meses usado en el Ejemplo 6). Como en el anterior Ejemplo 6, ratones jóvenes tipo C57B1/6 agrupados por peso en tres grupos, I) de Control; II) Restringido en Calorías; y III) Suplementados con Oxaloacetato. Sin embargo, en vez de aumentar lentamente la dosis de Oxaloacetato, los ratones fueron sometidos a una concentración de Oxaloacetato al 0.4% desde el inicio del experimento, y los ratones de restricción calórica se colocaron inmediatamente en una dieta restringida del 40%. Los ratones se pesaron semanalmente, y los resultados se representaron gráficamente como se representa en la Figura. 7.

La figura 7 muestra que los ratones jóvenes también responden a la suplementación de Oxaloacetato para una ganancia de peso reducida. Nótese que tomó aproximadamente tres semanas para que el efecto del Oxaloacetato sea visto completamente, después de cuyo punto el diferencial de peso permaneció constante debido a la dosificación no variable.

Ejemplo 8

Tres ratones de cada uno de los tres grupos de los ratones C57B1/6 del Ejemplo 6 fueron sacrificados después de 21 semanas. El hígado de cada animal fue extraído y cada conjunto de tres ratones fue agrupado y analizado para la actividad del gen como se describe por Cao et al. La expresión del gen del grupo de ratones agrupados demostró que cambia en respuesta a la suplementación con Oxaloacetato y de una manera similar a los ratones bajo CR, en comparación con los ratones del grupo de control. Los ratones de la CR mostraron un cambio medible en la expresión de 1,763 genes, mientras que los ratones de Oxaloacetato mostraron un cambio medible en 765 genes. Debido a que cada grupo era una agrupación de tres ratones, hay una variedad de respuestas individuales. Los cambios en los resultados físicos del grupo (por ejemplo, pérdida de peso, aumento de la esperanza de vida, y el aumento de la esperanza de vida) se deben a genes expresados en común por el grupo, no en la variación individual. Por lo tanto es importante tener en cuenta a los genes que cambiaron en la expresión del grupo de control, pero se expresan comúnmente entre el grupo de restricción calórica y el grupo suplementado con Oxaloacetato. Había 363 genes expresados en común entre el grupo de Oxaloacetato y el grupo de restricción calórica que cambió en la expresión genómica, en comparación con el grupo control. Un análisis direccional de estos 363 genes comunes indicó que 98% de los genes expresados cambiados en común entre el grupo de los ratones de Oxaloacetato y el grupo de los ratones restringido de calorías se movió en la misma dirección (sobrerregulado o subregulado) en comparación con el grupo de los ratones de control. Así, la suplementación de Oxaloacetato imitaba el mismo cambio genómico en los ratones al igual que los ratones bajo la restricción calórica, por 98% de los genes en común que cambiaron la expresión del grupo de control. Sin embargo, los ratones de Oxaloacetato, no tuvieron que restringir su dieta, pero comieron libremente. La similitud del 98% en el cambio entre los ratones alimentados con Oxaloacetato y los ratones de restricción calórica también se vinculan al hecho de que los ratones suplementados con Oxaloacetato no ganaron tanto peso como los ratones de control (Ejemplo 6 y 7 más arriba) y también viven más tiempo y son más saludables (Ejemplo 9 más abajo). La suplementación de Oxaloacetato imita la misma respuesta genómica crítica como la restricción calórica (Véase Figura 8). La dosis efectiva de Oxaloacetato suministrada a los *C. elegans* y *D. melanogaster* aumenta la esperanza de vida de un 20 a 36%, e incrementa un mínimo en la esperanza de vida de los ratones en un 10%.

Ejemplo 9

Los ratones C57B1/6 del Ejemplo 6 que no fueron sacrificados en el Ejemplo 8 continuaron siendo alimentados como tres grupos separados, 1) Control, 2) Restricción de Calorías y 3) Oxaloacetato suplementado (a una dosis constante de 0.4% en peso en los alimentos). Se observó que el grupo de Restricción Calórica y el grupo de Oxaloacetato fue el grupo más saludable durante el experimento, con una porción del grupo de Control siendo afectado por la inflamación caracterizada por episodios intermitentes de picazón y enrojecimiento de la piel. El experimento es en continuación tal como se presenta esta solicitud de patente, pero las indicaciones iniciales son que el grupo de Oxaloacetato está viviendo más tiempo que el grupo de control, y por lo menos igual al grupo de restricción calórica.

Los datos de esperanza de vida están representado por la figura 9, en la cual en el mes 21° en sus vidas, la suplementación de Oxaloacetato incrementó la esperanza de vida del grupo por un mínimo de 10% (y todavía continua) sobre el grupo de control, y por lo menos igual a (o mejor) que el grupo de restricción de calorías.

Ejemplo 10

Se identifica un individuo obeso que pesa aproximadamente 200 kg. Se le administran por vía oral 1,000 mg de Oxaloacetato durante un período de 30 días, tomados cada tercer día. El individuo no restringe calorías. Una reducción de la grasa corporal y el peso corporal es observada después del tratamiento.

Ejemplo 11

5 Se identifican individuos que presentan trastornos relacionados con la edad incluyendo enfermedades del corazón y osteoporosis. A la mitad de los individuos se les administra una dosis efectiva de aproximadamente 7 mg de Oxaloacetato por kg de peso corporal, tomadas cada tercer día durante un período de 30 días o más. A la otra mitad de los individuos se les administró un placebo. Los individuos que reciben Oxaloacetato demuestran una reducción de los síntomas asociados con el envejecimiento incluyendo una disminución en los niveles de glucosa en ayunas, los niveles de insulina en ayunas, triglicéridos, los niveles de Hs-CRP, el colesterol total, colesterol LDL, y la presión arterial sistólica y diastólica. Adicionalmente, también es observada una reducción en el riesgo para la aterosclerosis en comparación con los individuos no tratados.

10 **Ejemplo 12**

Dos grupos de individuos están expuestos a la radiación UV del sol. Un grupo se aplica una concentración de 8 mM de Oxaloacetato a la piel, mientras que el grupo de control no lo hace. Ambos grupos tienen su piel medida para la síntesis de ADN no programada (UDS), para medir la tasa relativa de reparación del ADN. El grupo con Oxaloacetato tiene un incremento significativo en la UDS sobre el grupo control.

15 **Ejemplo 13**

Dos grupos de individuos son diagnosticados con tipos similares de tumores de cáncer. Un grupo ingiere una dosis de 2,000 mg de Oxaloacetato por día, mientras que el grupo de control no lo hace. El Oxaloacetato reduce la cantidad de glucosa disponible para el tumor, lo que limita el crecimiento del tumor de una manera similar a la observada en la restricción calórica. El grupo de control no ve ninguna limitación en el crecimiento tumoral.

REIVINDICACIONES

1. El uso no terapéutico de una cantidad efectiva de una composición de Oxaloacetato para reducir la grasa corporal en un organismo, en donde el Oxaloacetato se refiere a ácido oxaloacético, la sal del ácido, u Oxaloacetato en una solución regulada, o mezclas de los mismos.
- 5 2. El uso no terapéutico de la reivindicación 1, en donde dicha composición es formulada para administración oral, administración tópica o administración parenteral.
3. El uso no terapéutico de la reivindicación 1, en donde dicha composición es formulada con un regulador.
4. El uso no terapéutico de la reivindicación 1, en donde dicho organismo es un mamífero, preferiblemente un humano.
- 10 5. Una cantidad eficaz de Oxaloacetato para uso en el tratamiento de cáncer, artritis, endurecimiento de las articulaciones, en donde Oxaloacetato se refiere a ácido oxaloacético, la sal del ácido, u Oxaloacetato en una solución regulada, o mezclas de los mismos.
6. El Oxaloacetato para uso de la reivindicación 5, donde dicho compuesto es formulado para administración oral, tópica o parenteral.
- 15 7. El Oxaloacetato para uso de la reivindicación 5, en donde dicho compuesto es formulado con un regulador.
8. El Oxaloacetato para uso de la reivindicación 5, en donde dicho organismo es un mamífero, preferiblemente un humano.
9. El Oxaloacetato para uso de la reivindicación 5 que comprende además administrar un agente terapéutico seleccionado del grupo que consiste de un agente antibacteriano, un agente antifúngico, un agente quimioterapéutico, una antihistamina, proteína, enzima, hormona, antiinflamatorios no esteroideos, un compuesto inmunoestimulador y un esteroide.
- 20 10. El Oxaloacetato para uso de la reivindicación 9, en donde dicho agente terapéutico es administrado separadamente de dicho compuesto o en donde dicho agente terapéutico es administrado sustancialmente de forma contemporánea con dicho compuesto.
- 25 11. Una cantidad farmacéuticamente efectiva de una composición de Oxaloacetato para uso en el tratamiento del cáncer, en donde Oxaloacetato se refiere a ácido oxaloacético, la sal del ácido, u Oxaloacetato en una solución regulada, o mezclas de los mismos.
- 30 12. La composición para uso de la reivindicación 11, que comprende además administrar un agente quimioterapéutico, seleccionado preferiblemente del grupo que consiste de ciclofosfamida, clorambucilo, melfalán, estramustina, ifosfamida, prednimustina, busulfán, tiotepa, carmustina, lomustina, metotrexato, azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, citarabina, fluorouracilo, vinblastina, vincristina, vindesina, etopósido, tenipósido, dactinomucina, doxorubina, daunorubicina, epirrubina, bleomicina, nitomicina, cisplatino, carboplatino, procarbazona, amacrina, mitoxantrona, tamoxifen, nilutamid, y aminoglutetida.
- 35 13. La composición para uso de la reivindicación 11, en donde dicha composición es administrada por vía oral o parenteral.
14. La composición para uso de la reivindicación 12, en donde dicho agente quimioterapéutico es administrado antes de la administración del compuesto, o en donde dicho agente quimioterapéutico es administrado después de administrar dicho compuesto, o en donde dicho agente quimioterapéutico es administrado sustancialmente de forma contemporánea con dicho compuesto.
- 40 15. La composición para uso de la reivindicación 11, en donde dicho cáncer es seleccionado del grupo que consiste de enfermedad de tumor sólido maligno primario y metastásico y una malignidad hematológica, preferiblemente en donde dicha malignidad hematológica es seleccionada del grupo que consiste de leucemia mielogenosa aguda y crónica, leucemia linfática aguda y crónica, mieloma múltiple, macroglobulinemia de Waldenström, leucemia de células vellosas, síndrome mielodisplásico, policitemia vera y trombocitosis esencial.

45

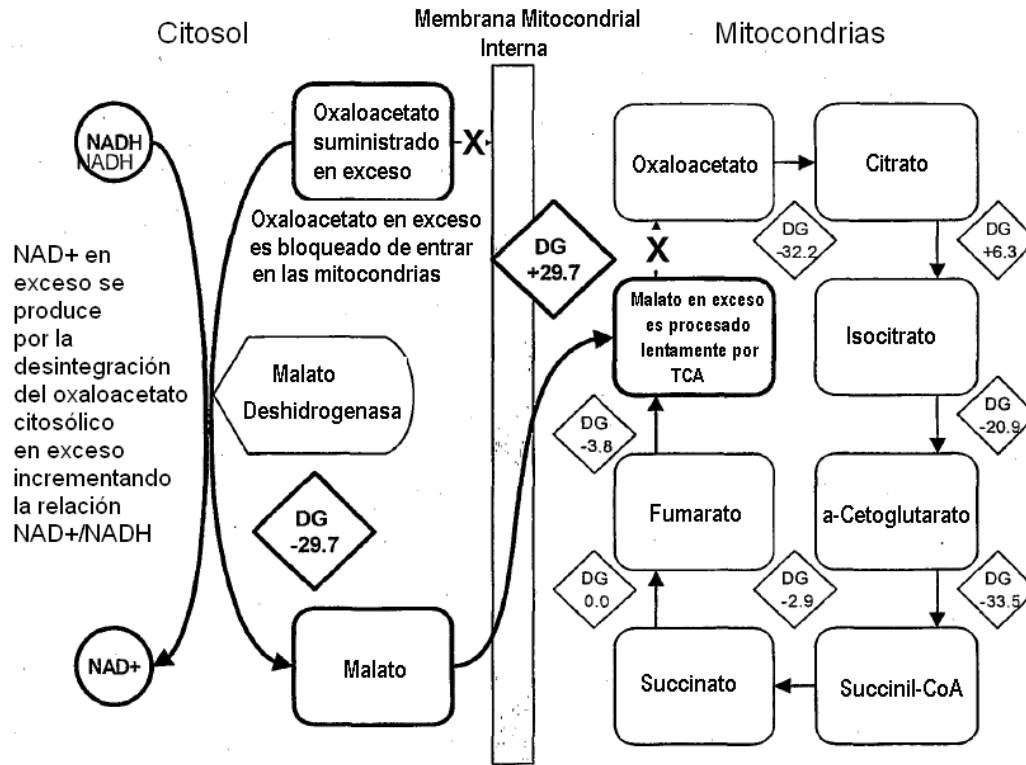


Figura 1. Diodo Biológico

La relación de NAD⁺/NADH se incrementa por la adición de Oxaloacetato.

5 El oxaloacetato extracelular suministrado penetra la membrana celular, pero no puede penetrar en la membrana mitocondrial interna. El Oxaloacetato se convierte en malato en el citosol debido al alto delta G negativo de la reacción.

10 El malato citosólico producido se difunde en las mitocondrias, pero solamente es convertido lentamente por el Ciclo del Ácido Cítrico de nuevo en Oxaloacetato (luego en Citrato) debido al alto delta G positivo de la reacción. La energía que típicamente abastece esta conversión no es accesible debido al punto de entrada de malato en el Ciclo del Ácido Cítrico. Esto mantiene la relación NAD⁺/NADH más alto que lo que ocurriría normalmente, imitando las condiciones de la Restricción Calórica. El incremento en NAD⁺/NADH actúa como una señal para regular genes para producir las reparaciones beneficiosos, reduce la incidencia de cáncer y otras enfermedades relacionadas con la edad, bloquea la producción de grasa, reduce la apoptosis y incrementa la esperanza de vida total del organismo.

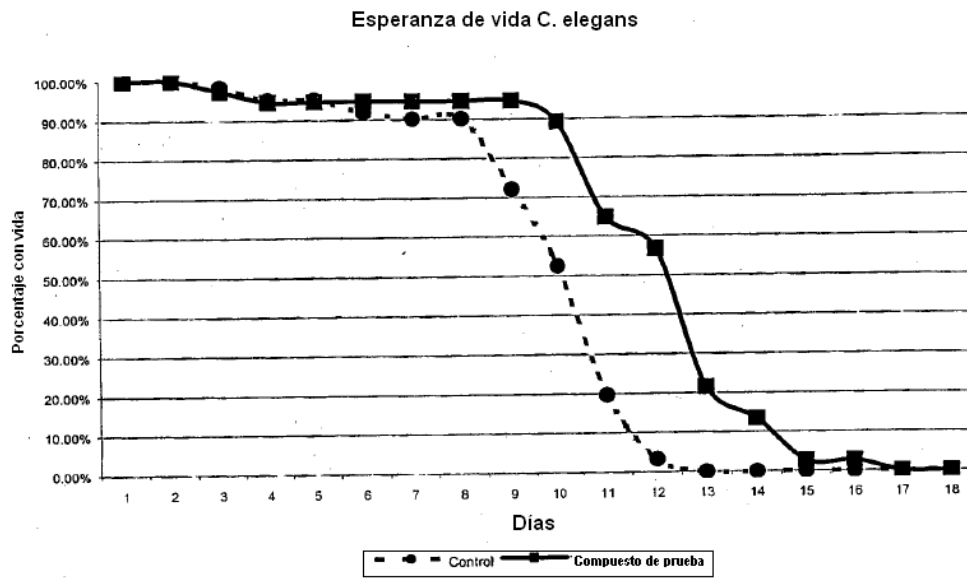


FIGURA 2

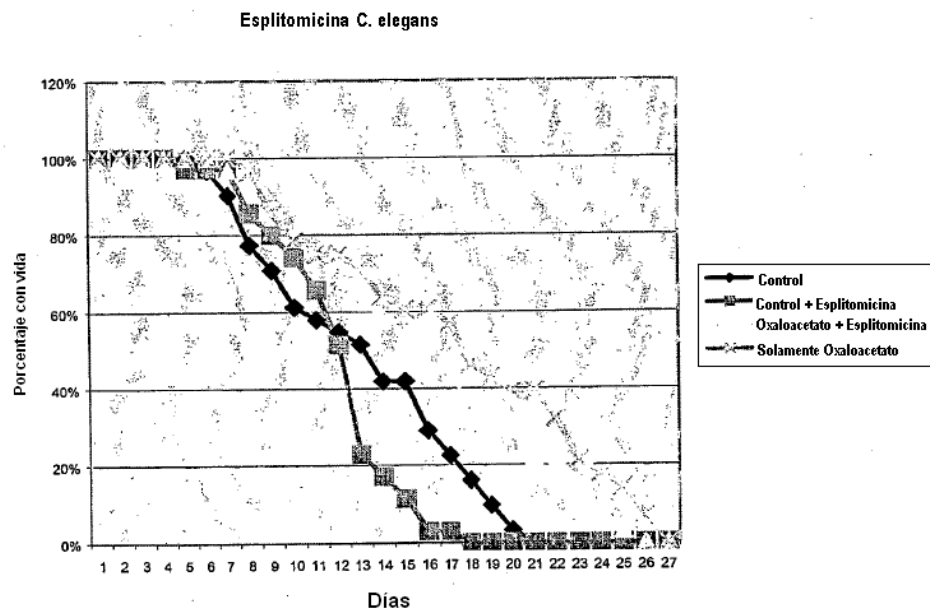


FIGURA 3

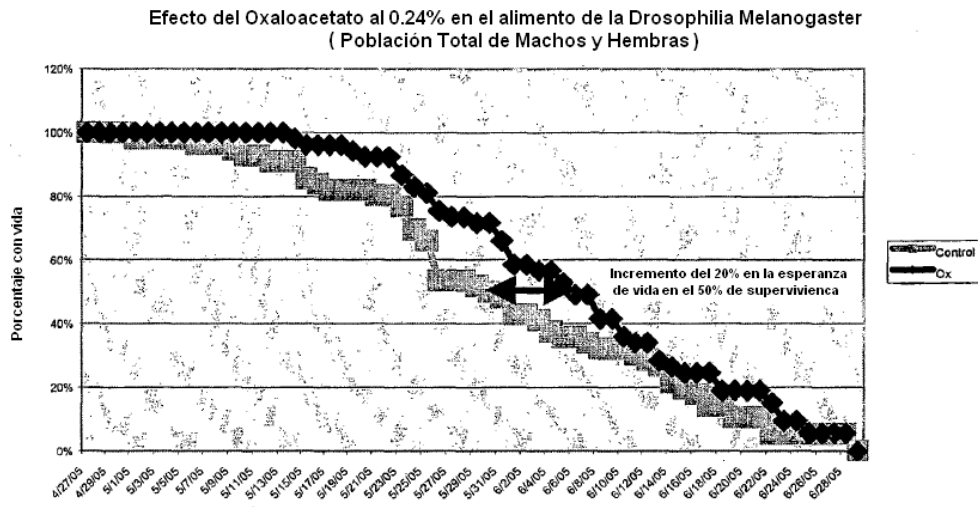


Figura 4

Esperanza de vida de la Mosca

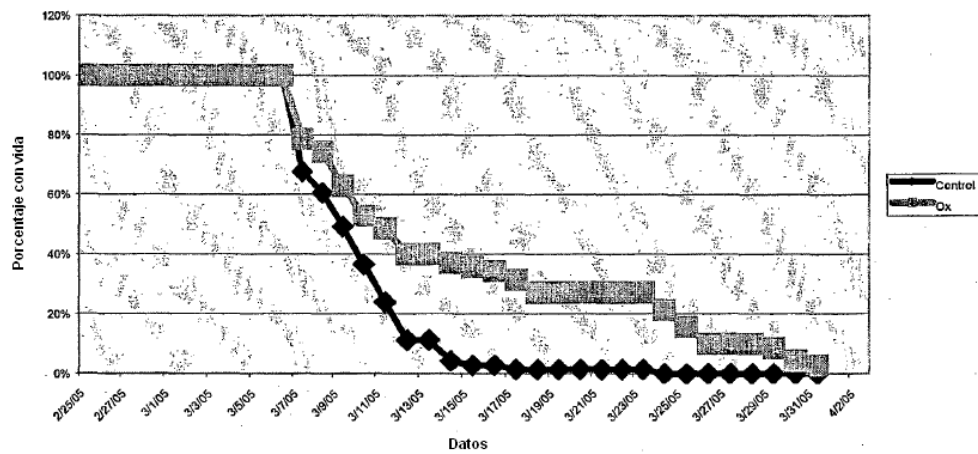


Figura 5

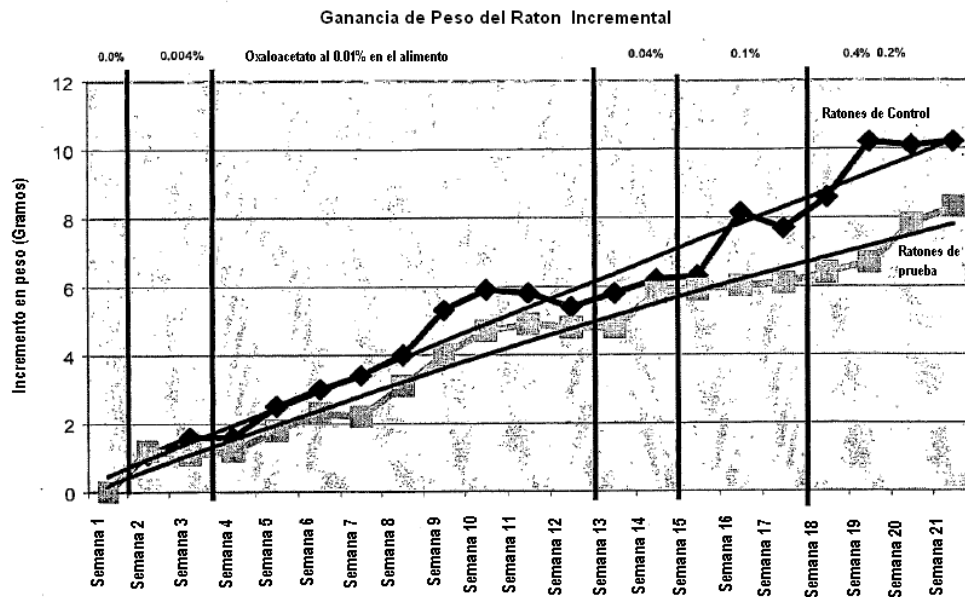


Figura 6

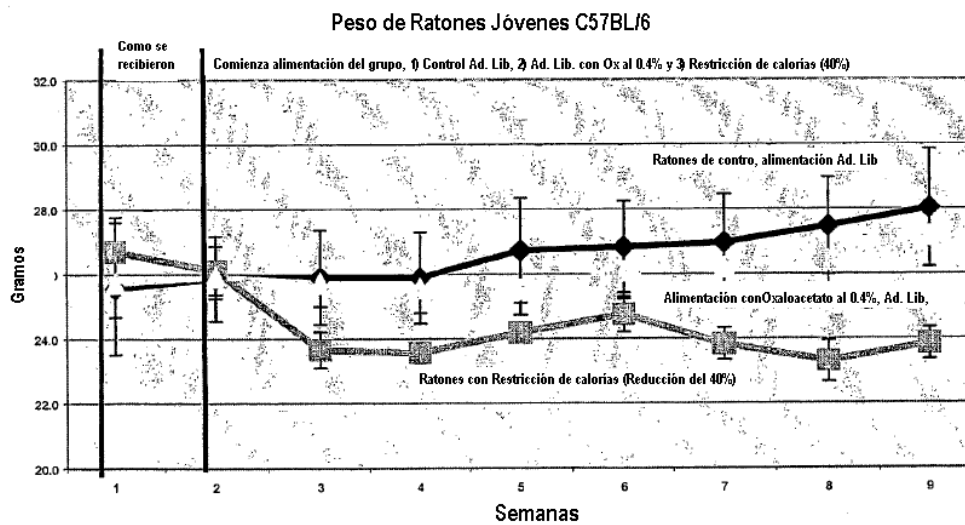


Figura 7

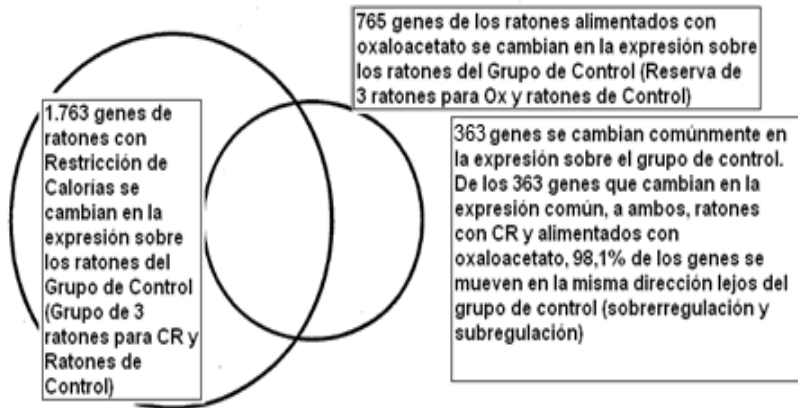


Figura 8

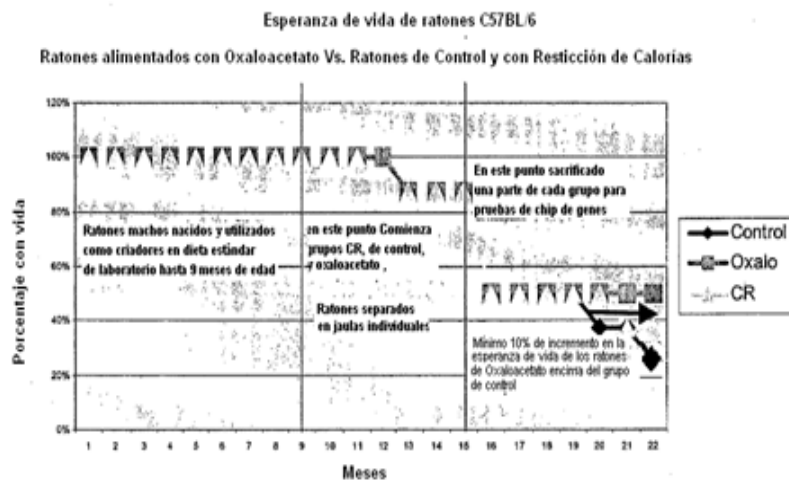


Figura 9