



CENTRO DE INVESTIGACIONES BIOLÓGICAS
DEL NOROESTE, S.C.

Programa de Estudios de Posgrado

ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA EN EMBRIONES
DE *Lutjanus argentiventris* (PETERS, 1869)

TESIS

Que para obtener el grado de

Maestro en Ciencias

Uso, Manejo y Preservación de los Recursos Naturales
(Orientación en Biotecnología)

Presenta

JUAN CARLOS ESQUER MENDIAS

La Paz, Baja California Sur, Agosto del 2012.

ACTA DE LIBERACION DE TESIS

En la Ciudad de La Paz, B. C. S., siendo las 10 horas del día 06 del Mes de Julio del 2012, se procedió por los abajo firmantes, miembros de la Comisión Revisora de Tesis avalada por la Dirección de Estudios de Posgrado del Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S. C., a liberar la Tesis de Grado titulada:

"ANÁLISIS DEL TRANSCRIPTOMA EN EMBRIONES DE *Lutjanus argentiventris* (PETERS, 1869)"

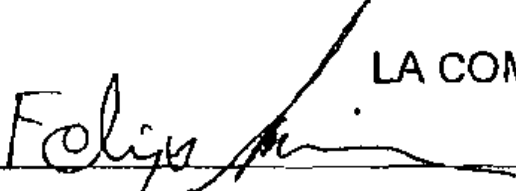
Presentada por el alumno:

Juan Carlos Esquer Mendias

Aspirante al Grado de MAESTRO EN CIENCIAS EN EL USO, MANEJO Y PRESERVACION DE LOS RECURSOS NATURALES CON ORIENTACION EN **Biotecnología**

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron su **APROBACION DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISION REVISORA


Dr. Felipe de Jesús Ascencio Valle
DIRECTOR DE TESIS


Dra. Gracia Alicia Gómez Anduro
CO-TUTOR


Dr. Rogerio Sotelo Mundo
CO-TUTOR


DRA. ELISA SERVIÉRE ZARAGOZA,
DIRECTORA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

COMITÉ TUTORIAL Y REVISOR

Director de tesis

Dr. Felipe de Jesús Ascencio Valle
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

Co-tutor

Dra. Gracia Alicia Gómez Anduro
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

Co-tutor

Dr. Rogerio Sotelo Mundo
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

JURADO DE EXAMEN

Dr. Felipe de Jesús Ascencio Valle
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

Dra. Gracia Alicia Gómez Anduro
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

Dr. Rogerio Sotelo Mundo
Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C.

SUPLENTE

Dr. Juan Carlos Pérez Urbiola
Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, S.C.

RESUMEN

El cultivo de peces marinos ha evolucionado lentamente, ya que existen muchas variables que pueden limitarlo antes de conseguir el cultivo sustentable de una especie. Uno de los principales factores que condicionan el cultivo es la alta tasa de mortalidad durante los estadios iniciales de una especie marina, principalmente durante las etapas de huevo y larva. Esto se da ya sea por factores ambientales (bióticos o abióticos), parentales o de manipulación. *Lutjanus argentiventris* es un pez marino del cual no existen cultivos comerciales, y los cultivos que hay son solo con fines de investigación. Uno de los principales problemas con esta especie es el tiempo de maduración (3 años) lo que la hace una especie poco atractiva para su cultivo, sin embargo es fácilmente manipulable y responde a estímulos ambientales para su desove (temperatura y fotoperiodo principalmente), por lo que es un buen modelo para realizar investigación, que se puede extrapolar a otros pargos como el huachinango del pacífico (*Lutjanus peru*). Es conocido que la dieta de los reproductores es fundamental para la calidad de huevos y larvas de muchas especies acuáticas, y se ha reportado que para un cultivo exitoso de peces marinos, es necesario generar dietas adecuadas a los reproductores. Se sabe que las fuentes de proteínas y lípidos del calamar han mejorado la calidad de huevos de varias especies de peces marinos, haciéndolos los componentes más efectivos de la dieta. Su eficacia ha sido atribuida a su superior calidad proteica, su alto contenido de fosfolípidos y colesterol, o a su aparente mejor coeficiente de digestibilidad de sus proteínas. Por lo que el objetivo principal de este trabajo es generar un antecedente de los transcritos presentes en embriones de *L. argentiventris* con el fin de conocer mejor su biología durante el desarrollo inicial con respecto al efecto de las dietas de los reproductores. Para este trabajo se hicieron dos tratamientos, uno de control y uno experimental. Durante el tratamiento control se colocaron los reproductores (N=23) en un tanque de recirculación, donde se controlaron todas las variables ambientales (Temperatura, fotoperiodo, salinidad, oxígeno, nitratos, nitritos), y se proporcionó una dieta exclusiva de calamar; mientras que en el tratamiento experimental (N=15), se modificó la monodieta de calamar a una dieta variada de calamar, lisa, sardina, sierra, y carápidos; esto con el fin de encontrar cambios en la progenie de forma morfométrica (desove), para lo cual se realizaron diferentes mediciones por microscopía en los huevos para obtener cuatro variables morfométricas; y molecular (transcriptoma), para lo cual se hizo una extracción de ARN total de los huevos, un microarreglo heterólogo (*Mus musculus*) y un análisis in silico. Se obtuvo una diferencia significativa ($P < 0.05$) en las variables morfométricas: Volumen del saco vitelino (VSV), Volumen de la Gota de Aceite (VGA), Diámetro de la Gota de Aceite (DGA) y Diámetro del Huevo (DH), así como una relación de viabilidad de los desoves mayor durante el tratamiento control (59.34%) con respecto al tratamiento experimental (26.32%). En cuanto al microarreglo, se obtuvo una placa de 23, 232 impresiones de las cuales 1235 no hubo hibridación con la sonda, y 3529 son secuencias no asociadas a algún gen. En análisis de valor de z-score arrojó solamente 551 genes sobreexpresados con un valor de z-score >2 , y 355 genes reprimidos (z-score <-2). Para el análisis bioinformático se realizó en las plataformas DAVID, Gene Set Analysis Toolkit V2, y KEGG (Brite y pathway), con lo que se obtuvo un análisis funcional de los genes dentro de tres categorías: Procesos biológicos,

componente celular, y función molecular. Mientras que en rutas metabólicas (KEGG Pathway) se obtuvo que la mayor participación de los genes se da en el metabolismo de nucleótidos y lípidos. Así como la sobreexpresión de genes en la ruta de señalización de p53. Este trabajo concluye con una extensa base de datos de los genes expresados y reprimidos en el microarreglo, así como su participación en las diferentes rutas metabólicas y/o de señalización.

Palabras clave: *Lutjanus arjentinensis*, desoves, dieta, reproductores, microarreglo, expresión génica.

Vo. Bo.

Dr. Felipe de Jesús Ascencio Valle

ABSTRACT

Marine fish farming has evolved slowly, as there are many variables that can limit before achieving the sustainable cultivation of specie. One of the major factors that determine the culture of a marine species is the high rate of mortality during the early development, mainly on egg and larval stage. This occurs either for environmental factors (biotic or abiotic), parental factors, or handling. *Lutjanus argentiventris* is a marine fish of which do not exist commercial cultures, and it is only cultured for research purposes. One of the main problems with this specie it is the maturation time (3 years), doing it unattractive for its culture, however, it is easy to handle and respond to environmental stimuli for its spawning (temperature and photoperiod), therefore it is a good model for research, and the results can be extrapolated to another snappers, as Huchinango (*Lutjanus peru*) for example. It is known that broodstock's diet is essential for the quality of eggs and larvae of many marine fish species, and it has been reported that it is necessary create appropriate diets for broodstock, if wants to get a successful fish marine culture. Also, it is know that the protein and lipid source of squid have improved the egg quality of some species of marine fishes, making it the most effective components of broodstock diet. Its effectiveness has been attributed mainly to its highly protein quality, its high cholesterol and phospholipids content, or its apparent better digestibility coefficient of its proteins. Thus, the main objective of this thesis it is to generate an antecedent of the present transcripts on *L. argentiventris* embryos, with the purpose of have a better knowledge about its early development biology, regarding the effect of broodstock diets. In this work were made two treatments, one control and another one experimental. During the control treatment were placed in a recirculation tank the broodstock fishes (N=23), where were controlled all the environmental variables (as temperature, photoperiod, salinity, oxygen, nitrates, nitrites), and it was provided an exclusively squid diet. While in the experimental treatment (N=15), it was modified the squid diet, with a mixed diet containing squid, lisa, sardine, pacific sierra, and carangid species. This, with the purpose of find some changes in two general ways. First, in a morphometric way (spawning), for this was made different measurements on eggs with microscopy to obtain four morphometric variables. Second, in a molecular way (transcriptome), for this were made RNA extractions from the eggs, then an heterologous microarray (with a *Mus musculus* chip), and finally an *in silico* analysis. It was obtained a significant difference ($P < 0.05$) for the four morphometric variables, for both treatments: Yolk sac volume (VSV), Oil globule volume (VGA), Oil globule diameter (DGA) and Egg diameter (DH). As well as, a higher relation of viability of spawning on the control treatment (59.34%), with respect to the experimental treatment (26.32%). Regarding the microarray, it was obtained a plate with 23,232 impressions, of which 1,235 were not hybridized, and 3,529 were not gene associated sequences. The z-score value shown that only 551 genes were upregulated (overexpressed) with a z-score > 2 , while 355 genes were repressed (z-score < -2). Bioinformatic analysis, it was made with DAVID, Gene Set Analysis ToolkitV2 and KEGG (Brite and pathway) platforms, with which was obtained a gene functional analysis grouped on three categories: Biological processes, Cellular component and Molecular function. Furthermore, in metabolic pathways (KEGG Pathway), it was obtained that the major genes participation is were in the nucleotide and

lipid metabolic pathways. As well as the overexpression of genes *Siah1b*, *Sesn3*, *Lrdd* and *Trp53*, on the signaling pathway of p53.

Key words: *Lutjanus arjентiventris*, spawning, diet, Broodstock, microarray, gene expression.

DEDICATORIA

A mi Familia por su apoyo en todo momento...

AGRADECIMIENTOS

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología por la beca otorgada (Registro: 236057) para la realización de la presente tesis.

Al Centro de Investigaciones Biológicas del Noroeste, por las facilidades otorgadas durante mi estancia. Así mismo al departamento de posgrado, a la Lic. Osvelia, y a la Dra. Elisa, por aclararme dudas, y soportarme durante mi estancia en el centro. A Horacio Sandoval y Manuel Melero por su ayuda en cuanto a soporte técnico, y aguantarme en el centro de cómputo.

Al Dr. Felipe Ascencio por dirigir este trabajo de tesis, así como por sus consejos, las charlas, su paciencia, y su apoyo en todo momento.

A mis co-tutores, la Dra. Gracia A. Gómez, por apoyarme durante la realización de este trabajo, así como al Dr. Rogerio Sotelo, por sus consejos y apoyo.

Al Dr. Juan Carlos Pérez Urbiola, por las facilidades y apoyo durante el bioensayo. Así como a la Dra. Norma Estrada, por todo el apoyo técnico para el análisis *in silico*.

A los técnicos de los diferentes laboratorios: María de Jesús Romero (Patogénesis Microbiana), Julio Antonio Hernández G. (Biología Molecular de Plantas), María del Carmen Rodríguez J. (Histología e Histoquímica), por las facilidades otorgadas. Y un agradecimiento especial al Técnico Jorge L. Sandoval S. (Patio de cultivo) por el apoyo durante el bioensayo.

A mi Familia simplemente por todo. A mi madre, que a pesar de las barreras, los años sin vernos, y su incansable lucha, siempre ha sabido darme su apoyo y amor incondicional; a mi padre, por su apoyo, sus palmaditas en la espalda, y ser mi ejemplo a seguir como persona; a Lulú, que es parte fundamental del pilar de la familia, sin su apoyo yo nunca hubiera salido adelante; a mis hermanos Elia, Eunice, Germán y Edith, por todas las risas, peleas, y momentos agradables; y a esas pequeñas personitas, Cabezas, Carola, Alexis,

Rodolfo, Angelito (y el que viene), que me sacan canas verdes por sus berrinches, aunque siempre terminan dibujando una sonrisa en mi rostro... ¡Muchas gracias por todo!

A mis amigos eternos, Humberto Quesada y Cesar Cota, que siempre me demuestran que la buena voluntad es lo que convierte a los amigos en hermanos.

Y por supuesto, a mis compañeros de maestría y agregados, pero en especial al lado divertido de la isla: Paos, Lalo, Sara, Saul “La ñora”, Alex “Aldoberto”, a la familia Sánchez-Ulate (Karruol, Mau, Frank Arnulfo y Mona), Cristal, Mario e Ivonne. Y por supuesto a Claus y Dany que hicieron un esfuerzo superior en soportarme diariamente, con y sin cucas.

¡Gracias a Todos!

CONTENIDO

| | |
|---|------|
| ACTA DE LIBERACIÓN DE TESIS | I |
| COMITÉ TUTORIAL Y REVISOR | II |
| RESUMEN | III |
| ABSTRACT..... | V |
| DEDICATORIA | VII |
| AGRADECIMIENTOS..... | VIII |
| CONTENIDO | X |
| LISTA DE FIGURAS..... | XII |
| LISTA DE TABLAS | XIII |
| 1. INTRODUCCIÓN..... | 1 |
| 1.1 Generalidades de la especie | 3 |
| Clasificación Taxonómica..... | 3 |
| Morfología..... | 4 |
| Distribución..... | 4 |
| Alimentación | 5 |
| Reproducción | 6 |
| 1.2 Efecto de la dieta de reproductores sobre la progenie | 7 |
| 1.3 Factores maternos en el desarrollo embrionario | 8 |
| 1.4. El transcriptoma | 9 |
| 2. ANTECEDENTES | 11 |
| 2.1 Investigación con <i>Lutjanus argentiventris</i> | 11 |
| 2.2 Dietas de reproductores y calidad de la progenie. | 13 |
| 3 JUSTIFICACIÓN..... | 15 |
| 4. OBJETIVOS..... | 16 |
| 4.1 Objetivo general..... | 16 |
| 4.2 Objetivos específicos | 16 |
| 5. HIPÓTESIS | 17 |
| 6. MATERIALES Y MÉTODOS..... | 18 |

| | | |
|-------|--|----|
| 6.1 | Bioensayo <i>in vivo</i> con Reproductores de <i>Lutjanus argentiventris</i> | 18 |
| 6.1.1 | Mantenimiento de organismos..... | 18 |
| | Instalación del sistema de recirculación..... | 18 |
| | Traslado de organismos reproductores al tanque de recepción de peces | 19 |
| 6.1.2 | Tratamiento Control: dieta de calamar | 20 |
| 6.1.3 | Tratamiento Experimental: dieta variada..... | 20 |
| 6.1.4 | Obtención de desoves | 20 |
| 6.1.5 | Análisis estadístico del bioensayo | 22 |
| 6.2 | Análisis del transcriptoma: expresión diferencial según la modificación de la dieta. ... | 23 |
| 6.2.1 | Extracción de ARN total..... | 23 |
| 6.2.2 | Electroforesis de ARN en gel de agarosa-formaldehído | 24 |
| 6.2.3 | Precipitación del ARN y envío de las muestras..... | 25 |
| 6.2.4 | Análisis de los datos del microarreglo..... | 26 |
| 7. | RESULTADOS | 27 |
| 7.1 | Desoves y biometrías..... | 27 |
| 7.2 | Análisis estadístico | 29 |
| 7.3 | Extracción de ARN, Microarreglo y análisis bioinformático..... | 35 |
| 8. | DISCUSIÓN..... | 46 |
| 8.1 | Bioensayo con reproductores..... | 46 |
| 8.2 | Expresión diferencial de genes en huevos de <i>Lutjanus argentiventris</i> en el microarreglo (chip <i>Mus musculus</i>) | 48 |
| | Genes <i>Hox</i> | 49 |
| | El gen <i>Dut</i> y la dUTPasa..... | 51 |
| | Sobreexpresión de <i>Trp53</i> : Tumor protein p53..... | 52 |
| | Metabolismo de Lípidos y Nucleótidos | 57 |
| 9. | CONCLUSIONES..... | 61 |
| 10. | LITERATURA CITADA | 62 |
| 11. | ANEXOS | 77 |
| 11.1 | Análisis en KEGG Brite. | 77 |

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| Figura 1. Pargo amarillo <i>Lutjanus argentiventris</i> | 4 |
| Figura 2. Distribución del genero <i>Lutjanus</i> , y de la especie <i>Lutjanus argentiventris</i> | 5 |
| Figura 3. Esquema del sistema de recirculación..... | 19 |
| Figura 4. Ensamblaje del tanque de recirculación. | 19 |
| Figura 5. Microscopía de huevos de <i>Lutjanus argentiventris</i> | 21 |
| Figura 6. Alimentación durante bioensayo | 28 |
| Figura 7. Histogramas de distribución normal..... | 30 |
| Figura 8. Gráfico de T de Student de las variables DGA y VGA..... | 33 |
| Figura 9. Gráfico de T de Student de las variables VSV y DH. | 34 |
| Figura 10. Electroforesis de agarosa-formaldehído..... | 35 |
| Figura 11. Microarreglo de ARN de huevos de <i>L. argentiventris</i> | 36 |
| Figura 12. Z-score de los genes expresados. | 37 |
| Figura 13. Cantidad de genes expresados (up) y reprimidos (down) | 38 |
| Figura 14. Anotación funcional de los genes con z-score > 2. | 39 |
| Figura 15. Mapa metabólico de los genes sobreexpresados en el microarreglo..... | 44 |
| Figura 16. Expresión diferencial de genes <i>hox</i> | 45 |
| Figura 17. Genes <i>hox</i> | 49 |
| Figura 18. Ruta de señalización de <i>p53</i> | 54 |
| Figura 19. Expresión diferencial de genes involucrados en reparación al ADN. | 59 |

LISTA DE TABLAS

| | |
|--|----|
| Tabla I. Clasificación taxonómica de <i>Lutjanus argentiventris</i> | 3 |
| Tabla II. Desoves de control y tratamiento experimental. | 27 |
| Tabla III. Biometrías de huevos por desove y tratamiento. | 28 |
| Tabla IV. Cantidad mensual de alimento durante el bioensayo (gr). | 29 |
| Tabla V. Test Kolgomorov-Smirnov. | 30 |
| Tabla VI. Test de Levene para homogeneidad de varianzas. | 31 |
| Tabla VII. T de Student (t-test). | 32 |
| Tabla VIII. Lectura del ARN. | 35 |
| Tabla IX. Anotación funcional de <i>Gene Set Analysis Toolkit V2</i> | 40 |
| Tabla X. Viabilidad de los desoves durante el tratamiento control y experimental. | 47 |
| Tabla XI. Ortología de genes en KEGG brite. | 77 |

1. INTRODUCCIÓN

En el 2008 se contabilizaron 142.3 millones de toneladas de pesca mundial, de los cuales 89.7 millones de toneladas fueron por captura y 52.5 por acuicultura. Esta última, ha ido aumentando más que cualquier otro sector de producción de alimentos de origen animal, con un crecimiento medio anual del 6.6 %, y con un valor en el mercado de 98,400 mdd (FAO, 2010).

La actividad acuícola, con el afán de disminuir el impacto por la pesca y por la calidad de la carne de los peces marinos, y principalmente por la remuneración económica para los productores, ha mostrado interés en el cultivo de peces marinos, que en el 2008 participo con 19.7 millones de toneladas (FAO, 2010). Sin embargo para que este se dé en forma tal que sea económicamente viable para los productores, es necesario conocer acerca de la biología de la especie a cultivar, tanto los factores ambientales que la afectan, como las condiciones de alimentación, comportamiento, patógenos, así también como condiciones que puedan afectar la expresión de genes y/o alteraciones del metaboloma.

En los peces, al igual que en los demás seres vivos, la alimentación es el proceso de adquisición de energía y nutrientes necesarios para el crecimiento, la reproducción y todas las funciones metabólicas de cada individuo (Wetzel, 2001). Las reservas energéticas de los reproductores son usadas para proveer una fuente de energía al embrión durante su desarrollo hasta el estado larvario, donde se da la apertura bucal y pueden comenzar a alimentarse por sí mismos.

Lutjanus argentiventris, descrito por primera vez por Peters en 1869, es un importante recurso pesquero. En el 2009 se registró una pesca de 4,336 toneladas de pargos en México (INEGI, 2010). El pargo amarillo, no es cultivado de manera comercial actualmente, y los cultivos que existen son con fines de investigación científica.

Uno de los principales problemas para el cultivo de esta especie es la alta mortalidad en los primeros estadios de desarrollo, y esto está directamente relacionado con las reservas

energéticas que los reproductores pasan a la progenie. La gran mayoría de los estudios definen la calidad de los huevos, por su contenido de lípidos y la sobrevivencia de las larvas que eclosionen de estos. Los huevos y larvas de muchas especies de peces exhiben variaciones extremas fenotípicas, por ejemplo el tamaño, la morfología, el tiempo de desarrollo, la tasa de crecimiento, depósito de lípidos, lo cual tiene importantes consecuencias en el subsecuente estado físico del pez (p. ej. Crecimiento o supervivencia), (Shima y Swearer, 2009).

Estos efectos en muchas especies pueden ser atribuidos a dos causas principales: factores ambientales e influencia parental. Los factores ambientales abarcan los procesos físicos y bióticos que actúan en el desarrollo de huevos, mientras que las influencias parentales se refieren principalmente a las contribuciones maternas, ya que estas son consideradas más importantes que las contribuciones paternas, por la provisión al embrión, ya que las condiciones de huevo (tamaño de huevo, tasa de desarrollo, metabolismo, crecimiento y viabilidad) son afectados por la condición corporal y el genotipo de la hembra (Green y McCormick, 2005).

La determinación de calidad de huevos en peces se muestra bajo la influencia de factores genéticos parentales (Bonnet et al., 2007). Los ARNm que se acumulan en el ovocito durante la ovogénesis son esenciales para el desarrollo embrionario inicial. Estos ARNm están involucrados en la formación de las células embrionarias germinales en el pez. Existe una relación entre los niveles de poliadenilación del ARNm materno y la capacidad de desarrollo en ovocitos, lo que apunta a una relación entre la estabilidad del ARNm materno y la capacidad de desarrollo del embrión (Bonnet et al., 2007; Link et al., 2006).

Durante la gametogénesis se da la expresión de una gran cantidad de genes en un proceso complejo. Cada gen se encuentra activo de acuerdo a las diferentes etapas del ciclo celular y durante el proceso meiótico. En las células germinales solo son expresados aquellos genes necesarios para su maduración, mientras que en células somáticas se encuentran en estado inactivo (Marlow, 2010).

Actualmente se realizan estudios del transcriptoma para determinar la expresión de genes durante un proceso celular determinado, los cuales son estudios muy valiosos en la diferenciación celular, principalmente en el conocimientos básico de regulación en organismos modelo como *D. melanogaster* (Jin et al., 2001), *C. elegans* (Shin et al., 2008), *S. cerevisiae* (Griffin et al., 2002), *Danio rerio* (Mathavan et al., 2005). El conocimiento sobre la expresión de genes relacionados al desarrollo gonádico, fecundación y desove de la especie de pargo amarillo es prácticamente inexistente. Es por ello que en el presente trabajo se tiene como objetivo principal de investigación, el análisis de expresión diferencial del transcriptoma en embriones de pargo amarillo *Lutjanus argentiventris* para poder obtener información que ayude a conocer mejor el efecto de la dieta en los reproductores sobre la progenie.

1.1 Generalidades de la especie

Clasificación Taxonómica

El pargo amarillo pertenece a la familia Lutjanidae, que cuenta con 4 subfamilias, 17 géneros y con 103 especies. El género más representativo de esta familia es el género *Lutjanus* con 65 especies, entre ellas *Lutjanus argentiventris*, una de las 10 especies del género que se distribuyen en el pacífico americano (Allen, 1985).

Tabla I. Clasificación taxonómica de *Lutjanus argentiventris*.

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Reino | <i>Animalia</i> |
| Phylum | <i>Chordata</i> |
| Clase | <i>Actinopterygii</i> |
| Orden | <i>Perciformes</i> |
| Familia | <i>Lutjanidae</i> |
| Subfamilia | <i>Lutjaninae</i> |
| Género | <i>Lutjanus</i> |
| Especie | <i>Argentiventris</i> |

Morfología

Este pargo tiene el cuerpo moderadamente comprimido y característicamente de color amarillo, que en estado adulto es ligeramente rosado en la parte anterior y posterior. En estado juvenil poseen una línea azul por debajo de los ojos, la cual desaparece con la edad. Presentan dientes cónicos o coniformes generalmente enfrente de la mandíbula, con vomerianos en forma de V o media luna, a veces triangular con una parte posterior alargada. Las aletas son generalmente de color amarillo o naranja; la aleta anal con III espinas y 8 radios; la caudal ligeramente bifurcada; la dorsal con X espinas y 14 radios; y la aleta pectoral con 16 a 17 radios y una serie de escamas sobre la línea lateral paralelas con ella; tiene en un número moderado de branquioespinas (12 a 13) en la rama inferior del primer arco branquial (Allen y Robertson, 1994).



Figura 1. Pargo amarillo *Lutjanus argentiventris*.

El pargo amarillo es una especie considerada de vida larga, con una longevidad máxima de 19 años, alcanzando la madurez a los 4 años, con una longitud de aproximadamente 404 mm. Su tamaño máximo (aproximado) es de 752 mm (Martínez-Andrade, 2003).

Distribución

Las especies de la familia Lutjanidae tienen una amplia distribución en aguas marinas tropicales y subtropicales, aunque tres especies de *Lutjanus* del indo-pacífico habitan en agua dulce. La familia Lutjanidae se puede dividir en cuatro faunas geográficamente

diferentes: Pacífico oriental, Indo-Pacífico occidental, Atlántico oriental y Atlántico occidental. Muchas de las especies, en particular los miembros de los géneros *Afareo*, *Aprion*, *Etelis*, *Lutjanus*, *Macolor*, *Paracaesio*, *Pinjalo* y *Pristipomoides* y tienen una amplia distribución que abarca extensas zonas de la región del Indo-Pacífico Occidental (Allen, 1985).

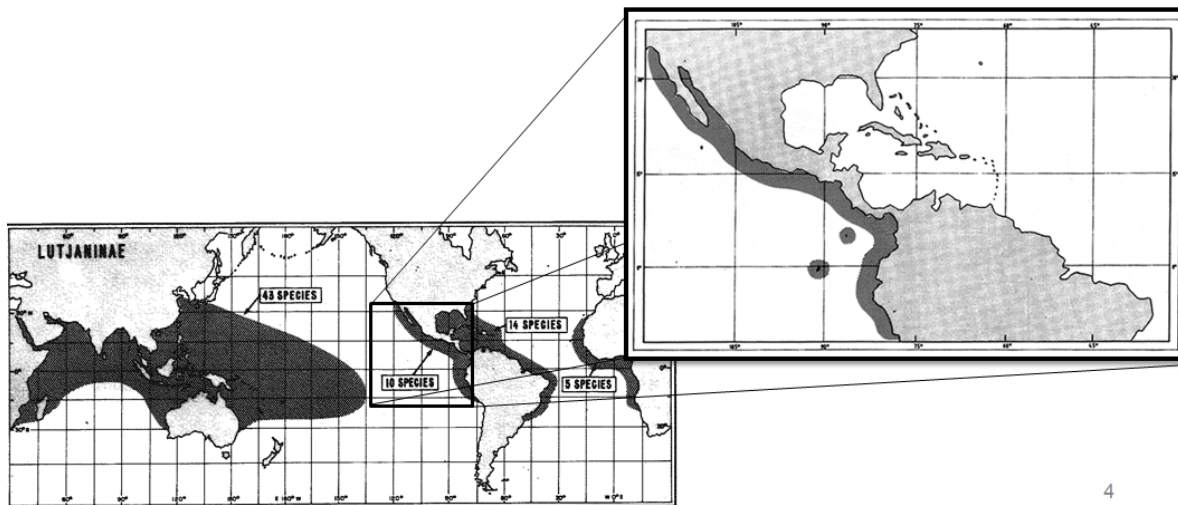


Figura 2. Distribución del género *Lutjanus*, y de la especie *Lutjanus argentiventris* (Allen, 1985).

Al ser el género *Lutjanus* el más representativo de la familia Lutjanidae con 65 especies, este se distribuye en las cuatro zonas geográficas. Solo 10 especies del género se distribuyen en el litoral americano. En particular, la especie *Lutjanus argentiventris*, se distribuye en el Pacífico oriental, desde el sur de California en Estados Unidos, hasta Perú, incluyendo las islas Cocos y Galápagos, así como el Golfo de California (Allen, 1985).

Alimentación

El pargo amarillo es un pez carnívoro con hábitos de caza principalmente nocturnos, que fundamentalmente se alimenta de peces y crustáceos (Allen, 1985). Santamaría-Miranda y colaboradores (2005), en un estudio realizado con las especies *L. argentiventris* y *L. colorado*, en el norte de Sinaloa, México, registraron 13 presas para el pargo amarillo en

contenidos estomacales, las cuales correspondieron a tres grupos taxonómicos: tunicados, crustáceos (importantes en número) y peces (importantes en peso).

En otro estudio, realizado en la Bahía de La Paz, Baja California Sur, Vázquez et al. (2008) encontraron en contenidos estomacales de machos y hembras adultos, así como de juveniles de pargo amarillo, un total de 54 presas diferentes, pertenecientes a 4 categorías generales: crustáceos (28), peces (22), cefalópodos (1), y gusanos (1). También fue encontrada materia orgánica no identificada así como plantas. De acuerdo al Índice de Importancia Relativa (IRI), este estudio arrojó que el alimento más importante en la dieta del pargo amarillo son los huevos de peces (64% IRI), seguido por la sardina *Harengula thrissina* (24 % IRI).

Reproducción

Los Lutjanidos son dioicos (sexos separados) con poco o nada de dimorfismo sexual en estructura o patrón de coloración. Son organismos gonocóricos, es decir, después de la diferenciación sexual, el sexo se mantiene durante todo el ciclo de vida del organismo (Allen, 1985).

La habilidad del ovocito para desarrollarse en un embrión viable depende de la acumulación de algunas moléculas e información maternal específica. El crecimiento del ovocito, está caracterizado por una intensa deposición de productos maternos, por ejemplo, ARNs, proteínas (incluyendo factores de crecimiento y de transcripción), lípidos, vitaminas y hormonas. La deposición de material y almacenamiento en peces teleósteos ocurre durante un arresto fisiológico de la célula en el borde de G2/M durante la primera profase meiótica. Mientras que el núcleo se mantiene en la etapa de diploteno, los ARNs maternos son producidos endógenamente por los ovocitos. El crecimiento del ovocito ocurre por el consumo de las proteínas precursoras del plasma vitelino del huevo (EYPP), predominantemente vitelogeninas (*Vtgs*) y lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) constituyentes de la ovogénesis durante la fase de la vitelogénesis (Babin et al., 2007). La vitelogenina (*Vtg*) es un precursor, rico en lípidos, de la mayoría de las proteínas

almacenadas en el saco vitelino de huevos de ovíparos vertebrados. Esta es sintetizada en el hígado bajo el control principalmente del 17β Estradiol, y después es secretada al torrente sanguíneo como un complejo proteínico de aproximadamente 500 kDa. Un receptor específico en el ovocito reconoce a la proteína y esta es capturada por endocitosis dependiente del receptor. Antes de la deposición en gránulos en el saco vitelino, la vitelogenina precursora es sometida a un corte proteolítico, lo cual da como resultado varias clases de proteínas en el huevo. En huevos de teleósteos, estas incluyen a la lipovitina I (90-110 kDa) y II (20-40 kDa), la altamente fosforilada fosfovítina, y en adición un β' -componente con un fragmento rico en cisteína. La mayoría de los eventos moleculares que intervienen en el proceso global requieren una estricta regulación, coordinadas bajo estricto control endocrino, y esta regulación hormonal puede ser interrumpida por componentes estrogénicos ambientales (Babin et al., 2007; Reith et al., 2001).

1.2 Efecto de la dieta de reproductores sobre la progenie

Es conocido que de acuerdo al estado nutricional de los reproductores se regula, directa o indirectamente, el desarrollo sexual, las características morfológicas, fisiológicas y bioquímicas de la progenie resultante y por tanto su calidad (Navas et al., 1997; Carrillo et al., 2000), por lo que se resalta la importancia de implementar dietas adecuadas a los reproductores para lograr huevos y larvas viables que aseguren la producción masiva de juveniles en la cual se debe basar el cultivo de las especies deseadas.

Aunque los requerimientos exactos de los componentes de las dietas difieren entre las especies, usualmente estas deben tener, para los reproductores, un alto contenido de proteína de alta calidad, vitaminas (principalmente E, C, A, D3 y complejo B), minerales y lípidos de origen marino (Harvey y Carolsfeld, 1993).

En cuanto a la composición de las dietas, se sabe que los lípidos son los componentes que más afectan la composición de los huevos e incluso como los factores dietéticos principales que determinan la reproducción exitosa y la supervivencia de la progenie (Izquierdo et al., 2001). Por otro lado, la influencia que tienen las proteínas en la dieta se relaciona con el

crecimiento, la fecundidad, la viabilidad y calidad de los huevos y en las malformaciones de las larvas, evidenciándose en los porcentajes de huevos flotantes y las tasas de eclosión de varias especies como el *P. major* (Watanabe et al., 1984d), *S. aurata* L. (Tandler et al., 1995) y *Dicentrarchus labrax* L. (Cerdá et al., 1994).

Existen varios componentes específicos con gran influencia tanto en la reproducción como en el desarrollo de huevos y larvas de distintas especies. De los más importantes, el contenido de ácidos grasos esenciales (AGE) de las gónadas y de los huevos tiene gran influencia (Watanabe et al., 1984a,b; Fernández-Palacios et al., 1995; Zohar et al., 1995; Navas et al., 1996), especialmente los ácidos grasos polinsaturados (PUFA) n-3 como el ácido docosahexanoico (DHA; 22:6n-3) y el ácido eicosapentanoico (EPA; 20:5n-3), que regulan la producción de prostaglandinas, que toman parte en varios procesos reproductivos, incluida la producción de esteroides y en el desarrollo gonadal, como la ovulación, y su influencia como feromonas estimulando la conducta sexual, sincronización de ambos sexos en el desove y en la fertilización (Sorensen et al., 1988).

1.3 Factores maternos en el desarrollo embrionario

Durante el inicio del desarrollo embrionario existe una dependencia de productos maternos, como nutrientes, moléculas de señalización, factores de crecimiento y diversos genes maternos. Estos últimos, los genes maternos, son aquellos genes cuyos productos, ARN o proteínas, son producidos o depositados en el ovocito, o están presentes en el huevo fertilizado o en el embrión antes del inicio de la expresión de los genes propios del cigoto. Los genes cuyo productos, ARN o proteína, son únicamente producidos después de la activación del cigoto, o durante la etapa de transición maternal-cigoto, son considerados genes cigóticos (Marlow, 2010). Esta dependencia de genes maternos deriva del hecho de que en las etapas iniciales del desarrollo embrionario son dirigidas por factores producidos durante la ovogénesis, los cuales son almacenados en forma de ARNm, proteína, o cualquier otra biomolécula (Lyman-Gingerich y Pelegri, 2007).

El huevo es una célula transcripcionalmente inactiva, y como tal, es un almacén de ARNm y proteínas maternas requeridas para la fertilización e iniciación del desarrollo cigótico (Babin et al., 2007). Después de la activación del genoma cigótico, algunos productos maternos deben evitar la degradación, ya que estos productos maternos continúan con su función en etapas posteriores a la activación del genoma cigótico y con frecuencia cooperan con productos cigóticos *de novo* para permitir un desarrollo normal (Marlow, 2010).

El crecimiento del ovocito, particularmente en especies ovíparas, se caracteriza por una intensa deposición de ARNs y proteínas, no necesariamente de la misma naturaleza y origen (Babin et al., 2007). La mayoría de los productos maternos parecen ser producidos endógenamente por el ovocito durante su desarrollo, sin embargo algunos productos son absorbidos por el ovocito del tejido circundante (Lyman-Gingerich y Pelegri, 2007).

El embrión depende exclusivamente de los productos genéticos maternos, ARNs, y proteínas para su desarrollo inicial hasta la activación de su propio genoma. Este periodo de tiempo de desarrollo, así como los procesos del desarrollo regulados bajo control materno mientras el embrión es transcripcionalmente inactivo varía entre diferentes organismos. En algunos animales, como el ratón, el humano y los nematodos, solo el primero o los dos primeros ciclos de división se llevan a cabo antes de que la transcripción del genoma embrionario se active. Mientras que otros organismos como *Drosophila*, *xenopus* y *zebrafish* dependen de los productos maternos por periodos de desarrollo más prolongados que incluyen varios ciclos de división (Marlow, 2010).

1.4. El transcriptoma

Existen cuatro niveles básicos de la expresión de la información genética contenida en un organismo, los cuales dan a este sus características individuales fenotípicas. Estos niveles son: el genoma, el transcriptoma, el proteoma y el metaboloma. Son ciclos continuos, más no irreversibles, de flujo de información genética los cuales están determinados por las necesidades adaptativas del organismo o especie, es decir, esta información solo se expresa bajo condiciones específicas.

El Genoma es el conjunto completo de ADN de un organismo, el cual contiene toda la información genética que el organismo necesita. Sin embargo, el genoma no tiene ninguna función molecular más que la de contener el completo conjunto de genes del organismo. El transcriptoma, es el conjunto completo de genes expresados bajo alguna condición particular, este se define en términos de moléculas de ARN presentes en una célula, un conjunto de células o todas las células de un organismo. Dado que algunos genes generan múltiples ARNm, el transcriptoma es probablemente más grande que el número de genes definido directamente en el genoma, y este incluye tanto ARNs codificantes como no codificantes. Así, el proteoma es el conjunto completo de proteínas, y se puede entender como el conjunto de proteínas codificadas por el genoma entero o producidas en una célula o tejido particular (Lewin, 2004). Mientras que el metaboloma es la interacción molecular de genoma, transcriptoma y proteoma durante el ciclo celular, así como de las interacciones celulares, tisulares, de señalamiento, y en conjunto todas aquellas interacciones que regulan el metabolismo de un organismo o especie bajo condiciones particulares, y generalmente se define como el conjunto completo de metabolitos que se se pueden encontrar en un organismo en un tiempo dado y bajo una condición determinada (Saito et al., 2010; Thakuria et al., 2012).

Existen múltiples trabajos de transcriptómica enfocados al desarrollo inicial de varias especies como *Mus musculus* (Isern et al., 2011; Bono et al., 2003), *C. elegans* (Stoeckius et al., 2009; Kato et al., 2009; Boulier y Jenna, 2009), *Oncorhynchus mykiss* (Bonnet et al., 2007), *Danio rerio* (Lyman-Gingerich y Pelegri, 2007; Vesterlund et al., 2011; Abrams y Mullins, 2009), entre otras. El tratar de entender que genes se transcriben bajo determinadas condiciones, la sobre expresión o represión de estos, y el papel que juegan dentro del desarrollo de un organismo, es fundamental para conocer la biología ontogénica del mismo, y poder generar mejores y más eficaces métodos para su desarrollo en condiciones controladas, ya sea para investigación o cultivo.

2. ANTECEDENTES

2.1 Investigación con *Lutjanus argentiventris*

A la fecha el conocimiento de aspectos genéticos de la especie *Lutjanus argentiventris* es prácticamente nulo. La mayor parte de los estudios realizados con la especie van enfocados al cultivo, hábitat y aspectos biológicos de la especie. Entre algunos de los estudios realizados con la especie están los siguientes.

Serrano-Pinto y Caraveo-Patiño (1999), realizaron un trabajo de supervivencia del pargo amarillo en cautiverio a diferentes concentraciones de salinidad, encontraron que la salinidad tiene un efecto negativo en el crecimiento de juveniles en cautiverio, y confirmaron que la especie es eurihalina, es decir, que puede sobrevivir en un amplio rango de salinidad. Alarcón et al. (2001) realizaron un trabajo del efecto de inhibidores de proteasas de plantas sobre las proteasas digestivas en las especies *L. argentiventris* y *L. novemfasciatus*, donde encontraron que los inhibidores de proteasas presentes en algunas semillas podían persistir en el tracto gastrointestinal de los peces, resistiendo al ácido y a la hidrólisis alcalina, y pudiendo tener efectos adversos al ser ingeridos. En otro estudio con la especie, Hernández-Rauda y Aldegunde (2002), buscaron los cambios en los niveles de dopamina, norepinefrina y serotonina en la pituitaria, telencéfalo e hipotálamo durante el desarrollo gonádico en machos adultos de *L. argentiventris*, encontrando que se muestran cambios característicos de las tres hormonas durante su desarrollo gonádico, mencionando que esto puede estar influenciado directamente por la secreción en la pituitaria de la GRH II, o indirectamente por la modulación de la actividad neuronal del telencéfalo-preóptico por la GnRH.

Muhilia-Melo et al. (2003), realizaron un trabajo de desove espontáneo de *L. argentiventris* mantenidos en jaulas flotantes, encontrando las temporadas de desove y su relación con el fotoperiodo y la temperatura, siendo la temporada óptima de abril a noviembre, con su máximo en agosto.

En un trabajo por un alumno del CIBNOR (Martínez-Lagos, 2003), se reporto el efecto de la manipulación de la temperatura y el fotoperiodo en condiciones controladas sobre la maduración y desove de *L. argentiventris*. Se encontró que con rango temperatura de 26°C a 29°C y un fotoperiodo de 14 a 16 horas, es el apropiado para la inducción al desove de la especie, también que la especie presenta un desarrollo gonádico asincrónico. Guerrero-Tortolero et al. (2008), en un trabajo sobre manipulación del fotoperiodo de *L. argentiventris*, reproductores inducidos fuera de la temporada de maduración, desove y diferencias en los perfiles de esteroides; arrojó como resultados, que el pargo amarillo puede madurar y desovar fuera de temporada, y que el fotoperiodo tiene influencia sobre la fecundidad. Aburto-Oropeza et al. (2009), investigaron sobre el reclutamiento y el cambio ontogénico de hábitat de *L. argentiventris* en el Golfo de California, donde resaltan la importancia de mantener los hábitats de crecimiento durante el desarrollo ontogénico de la especie, si es que se quiere hacer una pesquería sustentable de la misma. Por último, Piñón et al. (2009), realizaron un estudio sobre el ciclo reproductivo en hembras de *L. argentiventris*, haciendo énfasis en las etapas gonádicas, temporalidad de desoves y longitud a la madurez sexual, donde encontraron que esta especie tiene un desarrollo gonádico asincrónico, lo cual es común en la mayoría de los pargos (Grimes, 1987).

La mayor parte de la información sobre *L. argentiventris*, como ya se mostro, está relacionada a cuestiones de reproducción, hábitat, y cultivo. En cuanto a aspectos genéticos, dentro de la base de datos del Centro Nacional de Información sobre Biotecnología NCBI (por sus siglas en ingles, National Center for Biotechnology Information¹) solamente existen cuatro referencias, todas de genes mitocondriales:

- 1) *Lutjanus argentiventris voucher MFC095 cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds; mitochondrial*. GI: 294989094.
- 2) *Lutjanus argentiventris cytochrome oxidase subunit I (COI) gene, partial cds; mitochondrial*. GI: 171850680.

¹ National Center for Biotechnology Information <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>

- 3) *Lutjanus argentiventris cytochrome b (CytB) gene, partial cds; mitochondrial*. GI: 73427301.
- 4) *Lutjanus argentiventris 16S ribosomal RNA gene, partial sequence; mitochondrial*. GI: 61678381.

Estas secuencias presentes en la base de datos del NCBI, son un trabajo de *Barcoding* que realizan investigadores del departamento de oceanografía de la Universidad de California San Diego (sin publicar), utilizando los genes *CytB*, *16S rRNA* y *COI*, para el análisis filogenético de la especie.

Esto nos indica la falta información, a nivel genético, sobre la especie, y la necesidad de generación de conocimiento, para un mejor entendimiento sobre sus características biológicas, lo cual servirá para la mejora en la toma de decisiones sobre la investigación para un cultivo productivo.

2.2 Dietas de reproductores y calidad de la progenie.

Los primeros reportes de formulación de dietas para reproductores de peces marinos se llevaron a cabo con el madai *Pagrus major* en Japón (Watanabe et al., 1984a,b, 1991), esto se dio principalmente ya que a inicios de los años 1980s se volvió evidente que las dietas de los reproductores estaban limitando el desempeño de los desoves de especies de alta calidad, como el caso de la trucha arcoíris *Oncorhynchus mykiss* que indicaba efectos positivos y negativos en el desove a causa de la dieta de los reproductores (Takeuchi et al., 1981; Springate et al., 1985; Watanabe et al., 1984b). Después, en unión con trabajos posteriores se mostró la necesidad de preparar dietas adecuadas para los reproductores durante el periodo de pre-desove, y que la composición de estas tiene un marcado impacto en la calidad de huevos y larvas en varias especies de peces marinos (Bromage, 1995; Carrillo et al., 2000; Watanabe y Kiron, 1995).

Varios componentes en las dietas, como vitaminas, carotenoides, harina de calamar, aceite de calamar, aceite de krill, krill congelado y aceite orbital del atún, han mostrado una

mejora en la calidad de huevos en varias especies de peces marinos. Se sabe que las fuentes de proteínas y lípidos de calamar han mejorado la calidad de huevos de *P. major* (Watanabe et al., 1984b,d, 1985, 1991), *Sparus aurata* (Fernández-Palacios et al., 1997), y *Pseudocaranx dentex* (Vassallo-Agius et al., 2001a,b), haciéndolos los componentes más efectivos de la dieta. Su eficacia ha sido atribuida a su superior calidad proteica, su alto contenido de fosfolípidos y colesterol (Watanabe et al., 1991), o a su aparente mejor coeficiente de digestibilidad de sus proteínas (Fernández-Palacios et al., 1997).

3 JUSTIFICACIÓN

Existen pocos datos sobre el efecto a nivel transcriptoma que tiene la dieta de los peces marinos sobre la descendencia. En cuanto a la especie *Lutjanus argentiventris*, los datos genómicos son escasos, solo existen registradas algunas secuencias de genes mitocondriales para estudios de filogenética (barcoding).

Por lo que este trabajo intenta contribuir al conocimiento sobre los transcritos presentes durante el desarrollo embrionario, bajo el supuesto de que diferentes dietas en los reproductores provocan diferencias transcripcionales en el embrión. Y así, intentar encontrar cambios en el metabolismo inicial, y como los productos parentales actúan en las fases inicial del desarrollo gamético.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo general

Evaluar el efecto de la dieta de reproductores de *Lutjanus argentiventris* sobre los huevos a partir de su morfometría y el análisis *in silico* de los genes en un microarreglo heterólogo (*Mus musculus*)

4.2 Objetivos específicos

- Realizar un bioensayo con reproductores de *Lutjanus argentiventris* sometidos a dos dietas diferentes: dieta de calamar (control) y dieta variada (tratamiento), así como un análisis estadístico a partir de las variables morfométricas de los huevos.

- Realizar un análisis *In Silico* de los datos provenientes de un microarreglo heterólogo (Chip de *Mus musculus*), e identificar posibles vías metabólicas o de señalización que estén actuando a causa del estrés por la deficiencia nutricional causada por el cambio de la dieta.

5. HIPÓTESIS

Partiendo de la premisa de que una dieta a base de calamar es la más efectiva para reproductores, entonces:

H1: Si se modifica la dieta exclusiva de calamar para reproductores de *Lutjanus argentiventris*, agregando diferentes peces se tendrá una dieta con más variedad de nutrientes, pero se disminuirá el contenido de nutrientes de mayor calidad reportados en el calamar, por lo que se tendrá como respuesta un cambio significativo en la calidad del desove (morfométricamente) y se activará la respuesta molecular (transcriptómicamente) al estrés causado por la deficiencia nutricional.

H0: Si con la modificación de la dieta de calamar, por una dieta conjugada por menor cantidad de calamar y peces, en reproductores de *Lutjanus argentiventris*, no se obtendrá una respuesta significativa, morfológica o transcripcionalmente, por lo que se desechará un estrés causado por deficiencia nutricional de los reproductores sobre la progenie.

6. MATERIALES Y MÉTODOS

Este trabajo se divide en dos etapas generales. La primera de estas, es el trabajo con los organismos *in vivo*. El bioensayo consistió en mantener en un tanque con un sistema de recirculación a los organismos con control total de las variables ambientales, modificando solamente la dieta, y la temperatura-fotoperiodo para la inducción al desove. La dieta se modificó de acuerdo a como habían sido alimentados los organismos con anterioridad (control, dieta exclusiva con aleta de calamar), con respecto a una dieta alterna (experimental, dieta conbinada de aleta de calamar mas diferentes peces). La segunda etapa, consistió en el análisis *in silico* del transcriptoma de los embriones de *Lutjanus argentiventris* ayudándonos con herramientas moleculares y bioinformáticas. Para esta parte del estudio se mando hacer un microarreglo heterologo al Instituto de Fisiología Celular, de la Universidad Nacional Autónoma de México, hibridizando con un chip de genes de *Mus musculus*.

6.1 Bioensayo *in vivo* con Reproductores de *Lutjanus argentiventris*

6.1.1 Mantenimiento de organismos

Instalación del sistema de recirculación

El sistema se instaló en el patio de cultivo, al aire libre y con techo de mallasombra. Inicialmente se instaló el tanque para los peces, el hidrociclón y el tanque reservorio, para posteriormente instalarse los componentes como bombas, filtros, desproteinizador, chiller's, y el tanque colector de huevecillos. Para unir el tanque de peces, el tanque reservorio, el hidrociclón y la bomba, se usó tubería PVC de 3'', para las demás uniones se usaron tubos de 2'' y 1 ½'' según el requerimiento del flujo de agua.

El sistema conto con un sistema de entrada de agua automático, y un sistema de apagado de la bomba en caso de que el nivel de agua bajara. El sistema de filtración de agua, consistió de un filtro de arena Tagelus (TA 60D) con capacidad de área de filtrado de 3.1 pies cuadrados, el cual se llenó con piedra de coral, que sirvió como sustrato para bacterias

nitrificantes. Para la captura de sólidos se utilizó un hidrociclón de fibra de vidrio con fondo cónico con capacidad de 500 lts, que precipitaba y concentraba sólidos mayores a 1000 μ . Para la captura de sólidos menores a 1000 μ , se usa el biofiltro que captura partículas mayores de 100 μ , y finalmente una serie de dos filtros de bolsa de polipropileno de 50 μ y 10 μ .

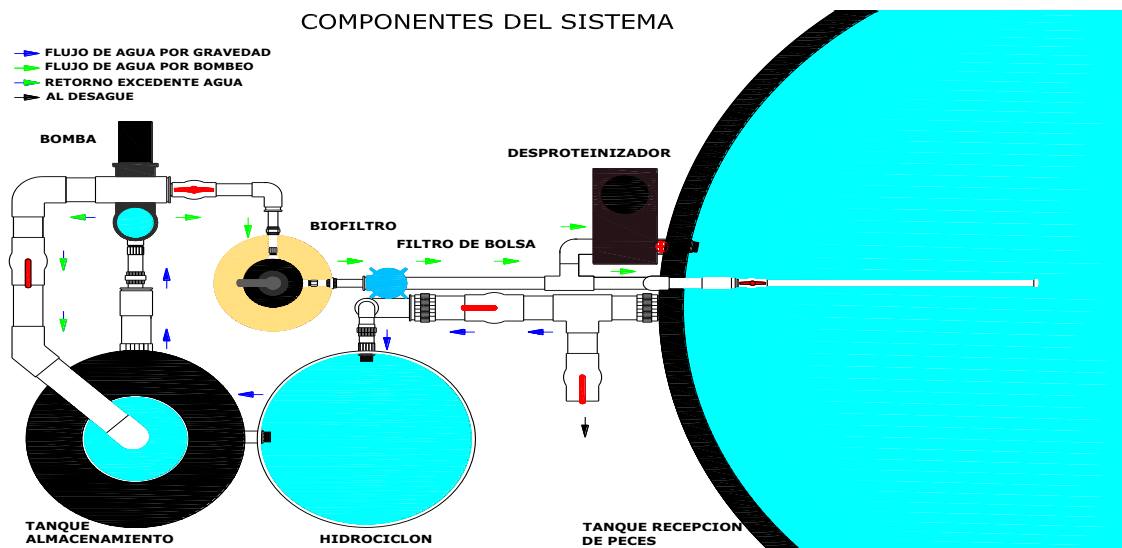


Figura 3. Esquema del sistema de recirculación (Biól. Mar. Jorge Sandoval, CIBNOR).

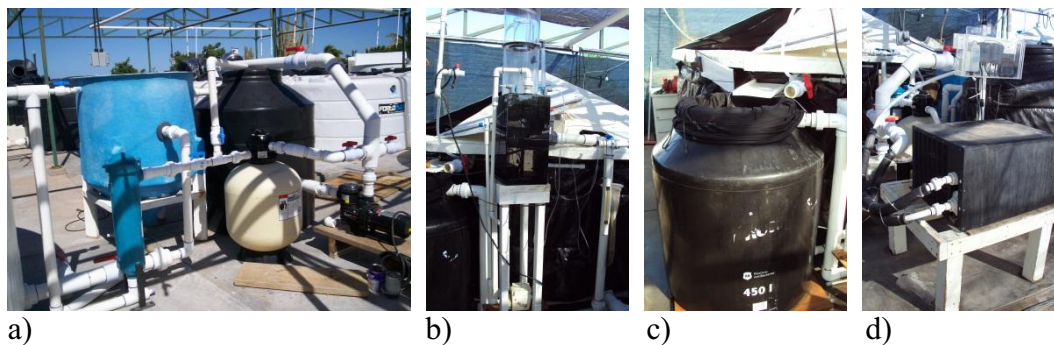


Figura 4. Ensamblaje del tanque de recirculación. a) Hidrociclón, tanque reservorio, biofiltro; b) desproteinizador; c) recolector de desoves; d) chiller.

Traslado de organismos reproductores al tanque de recepción de peces

Para el primer tratamiento, del área de supra litoral, se pasaron un total de 23 peces de 3-5 años de edad, mientras que para el segundo tratamiento un total de 15 organismos. Al

finalizar el primer bioensayo, un problema causado por parásitos protozoarios, provoco la mortalidad de la mayoría de los individuos en el tanque; por lo mismo, se decidió solo usar 15 individuos (diferentes) para el segundo bioensayo. Sin embargo, las condiciones fueron las mismas, lo que vario fue la densidad de la muestra y la dieta (tratamiento).

Antes de colocar los organismos en el tanque de recepción de peces se les dio un tratamiento preventivo de eliminación de ectoparásitos, el cual consistió en un baño con agua dulce durante 5 minutos. Después de esto, se pasaron al tanque de recepción de 7000 litros con flujo continuo y recirculación de agua.

6.1.2 Tratamiento Control: dieta de calamar

El tratamiento control consistió en una alimentación exclusiva de aleta de calamar. Los peces, un total de 23 reproductores, ya venían siendo alimentados diariamente con una dieta que consistía en su mayoría de aleta de calamar, en el área de supra litoral desde el mes de enero-2010 aproximadamente. A partir de que los reproductores fueron trasladados al tanque de recirculación, se siguió con la dieta de aleta de calamar a saciedad. Esta dieta fue el “tratamiento control”, ya que no se hizo una modificación a su dieta.

6.1.3 Tratamiento Experimental: dieta variada

El tratamiento experimental consistió en una alimentación variada, compuesta por sardina (14.55% total), calamar (56.77 % total), sierra (12.96 % total), lisa (11.09 % total) y algunos carrangidos (4.61 % total), suplementado con vitaminas. Se alimentó a saciedad a los reproductores. Este tratamiento fue la modificación del tipo de alimentación realizado con los peces en cautiverio, que consiste principalmente en aleta de calamar.

6.1.4 Obtención de desoves

La colecta de huevecillos se llevó cabo cada vez que ocurrió el desove, esta actividad se realizó temprano por las mañanas. El producto del desove fue colectado en una bolsa con malla de 250 μ en un tambo colector, por donde pasa el agua desbordándose desde el tanque

a través de una ranura en la parte superior. El tambo colector está conectado al sistema de recirculación.

Una vez colectados los huevecillos se realizó la limpieza, pasándolos por un tamiz de 1000μ para eliminar partículas mayores y se enjuaga levemente; posteriormente se realiza el conteo por el método volumétrico para saber la viabilidad y abundancia, en probetas de 1000 lt. Se registró el desove obtenido anotando el volumen total, volumen de huevecillos fecundados y volumen de huevecillos no fecundados. Se tomó una muestra de cada desove, la cual se utilizó para la biometría en microscopio óptico y análisis con el programa ImagePro Plus en el laboratorio de Histología del CIBNOR, del cual se obtuvieron las mediciones para determinación de variables para el análisis estadístico (figura 5).

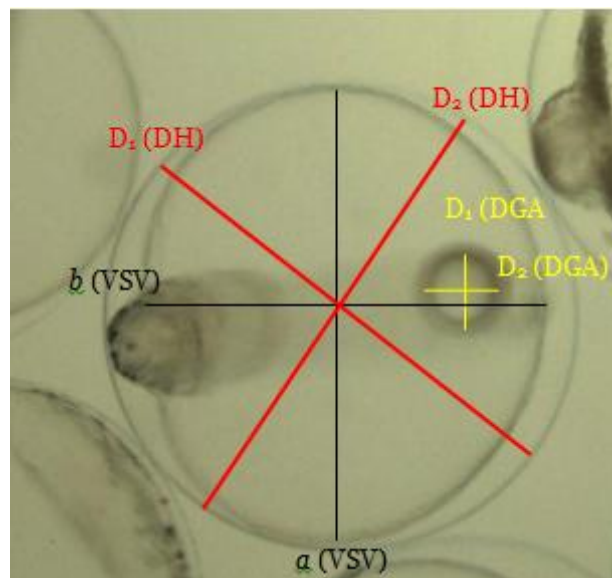


Figura 5. Microscopía de huevos de *Lutjanus argentiventris*. Las medidas se hicieron con objetivo de 10X.

Las variables que se obtuvieron fueron las siguientes:

- Diámetro de la gota de aceite (DGA). Esta se calculó sacando la media a dos diámetros (Williams, 2004).

- Volumen de la gota de aceite (VGA). Se calculó usando la formula volumétrica de la esfera: $V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot r^3$ donde r es la mitad de la media de dos diámetros (Williams, 2004).
- Volumen del saco vitelino (VSV). Se calculó usando la formula volumétrica de la semiesfera: $V = \frac{4}{3} \cdot \pi \cdot (a \cdot b^2)$; donde a es la mitad de la longitud máxima del saco vitelino, y b es la mitad del ancho máximo del saco vitelino (Bustos y Landeta, 2005).
- Diámetro del huevo (DH). Se calculó sacando la media de dos diámetros (Bustos y Landeta, 2005; Williams, 2004).

De cada desove se tomaron 3 muestras en tubos eppendorf de 1.5 mL y se criopreservaron a -80°C. Una vez que se obtuvieron los desoves se dio por finalizado el bioensayo con los reproductores y estos fueron trasladados de nuevo al área de supralitoral.

6.1.5 Análisis estadístico del bioensayo

Se realizó un análisis estadístico para corroborar si existía diferencia significativa entre ambos tratamientos. Se hizo un análisis de normalidad de los datos utilizando el Test de Kolgomorov-Smirnov por variable entre tratamientos, tomando como punto de decisión lo siguiente:

H0: Las variables en estudio siguen una distribución normal ($P > 0.05$)

H1: Las variables en estudio NO siguen una distribución normal ($P < 0.05$)

Seguido, se realizó un análisis de Homocedasticidad. Para este se utilizo el Test de Levene, tomando como punto de decisión lo siguiente:

H0: Las variables en estudio tienen varianzas homogéneas ($P > 0.05$)

H1: Las variables en estudio NO tienen varianzas homogéneas ($P < 0.05$)

Habiendo cumplido los supuestos de Normalidad y Homocedasticidad, se realizó la prueba de T de Student, tomando como punto de decisión lo siguiente:

H0: No existen diferencias significativas en las variables de ambos tratamientos ($P \geq 0.05$).

H1: Existen diferencias significativas en las variables de ambos tratamientos ($P < 0.05$).

Para realizar todos los análisis estadísticos se utilizó el programa SPSS Statistic Data 17.0.

6.2 Análisis del transcriptoma: expresión diferencial según la modificación de la dieta

6.2.1 Extracción de ARN total

Para la extracción de ARN total, se hizo un pool de huevos de los desoves del tratamiento Control, y otro del tratamiento Experimental. Después se procedió con la metodología de extracción de Fast RNA pro[®].

1. Se esterilizaron todos los instrumentos a utilizar en autoclave.
2. En un mortero frío se agregó el pool de huevecillos (tratamiento I y II, de forma independiente, utilizando diferentes morteros para evitar contaminación), los cuales se cubrieron con nitrógeno líquido, y se trituró.
3. El contenido se pasó a 3 tubos Eppendorf de 1.5 mL (500 µg), y a cada tubo se le agregó 1 mL de RNA pro, y perlas de cristal.
4. Los tubos se colocaron en el Fast Prep durante 40 segundos a velocidad 6.
5. Se centrifugó a 13000 rpm durante 5 minutos a 4°C.
6. El sobrenadante se pasó a 3 tubos Eppendorf de 1.5 mL nuevos, y se dejó 5 minutos a temperatura ambiente.
7. Se agregaron 300 µL de Cloroformo en la campana de extracción, se dio vortex por 10 segundos, y se dejó reposar 5 minutos a temperatura ambiente.
8. Se centrifugó a 13000 rpm durante 5 minutos a 4°C.

9. En esta etapa se formaron tres fases en el tubo, y se extrajo la fase superior del tubo, que es donde se encuentra el ARN, teniendo sumo cuidado de no tocar la fase intermedia, y se pasó a un tubo nuevo.
10. Se le agrego 500 μL de etanol absoluto frio, y se invirtió el tubo de 5 a 10 veces lentamente.
11. Se guardó a -80°C toda la noche.
12. Se centrifugó a 13000 rpm durante 5 minutos a 4°C .
13. Se retiró el sobrenadante y el pellet se dejó secar durante 10 minutos a temperatura ambiente.
14. Se resuspendió en 50 μL de H_2O DEPC, y se almaceno a -80°C .

6.2.2 Electroforesis de ARN en gel de agarosa-formaldehído

Las muestras de ARN total extraído de huevos de ambos tratamientos, se corrieron en un gel de agarosa- formaldehído para observar la integridad de las muestras. Primeramente y antes de correr las muestras, se hizo la lectura de absorbancia ($\text{Abs}_{260/280}$ y $\text{Abs}_{260/230}$) en NanoDrop para obtener la concentración de ARN por muestra ($\mu\text{g} / \mu\text{L}$).

Se preparó el gel de agarosa-formaldehído de acuerdo a la siguiente metodología.

1. Se preparó un gel de 50 mL con 25 posos.
2. En una probeta de 50 mL previamente rociada con RNAasaZAP y enjuagada con H_2O DEPC, se midió 33.6 mL del buffer MOPS/EDTA 10X (MOPS 0.2 M, acetato de Na 50 mM, EDTA 10 mM, aforado a 50 mL con H_2O DEPC, autoclave).
3. En un matraz previamente rociada con RNAasaZAP y enjuagada con H_2O DEPC, se colocó 0.5 gr de agarosa, y el buffer MOPS 10X, y se agito.
4. Para que la solución se disolviera, se colocó en un horno de microondas 40 segundos, hasta que la solución fue homogénea.
5. Se agregó 5 μl de SYBR SAFE, tomando las debidas precauciones ya que es fotosensible.
6. Se dejó enfriar dentro del microondas hasta aproximadamente 55°C .

7. En una campana de extracción, se agregó 1 mL de formaldehído 37%, se agito y se agregó a la cámara de electroforesis. El gel solidificó en un tiempo de 1 hora aproximadamente.

Las muestras se prepararon de acuerdo a la siguiente metodología.

1. Se realizó el cálculo para cargar de 3 a 5 μg de ARN por pozo, de acuerdo a la concentración ($\mu\text{g} / \mu\text{L}$) obtenida en el NanoDrop, y se ajustó a 10 μL con H₂O DEPC.
 - a. Por ejemplo, para la muestra TII_A, con una concentración de 4.389 $\mu\text{g} / \mu\text{L}$, se agrega 1 μL de muestra (ya que su concentración está en el rango de 3-5 μL), y 9 μL de H₂O DEPC, para un volumen final de 10 μL .
2. Se ajustó la temperatura del termoblock a 65°C.
3. Se colocaron las muestras por 10 minutos en el termoblock, y se pasaron inmediatamente a hielo.

Las muestras se cargaron en el gel de electroforesis de agarosa-formaldehído de acuerdo a la siguiente metodología.

1. Una vez solidificado el gel, se colocó dentro de la cámara de electroforesis, y se cubrió completamente con buffer MOPS/EDTA 1X.
2. Se mezclaron los 10 μL de las muestras de ARN con 5 μL de con el buffer de muestra para ARN (loading buffer) (0.75 ml de formamida deionizada, 0.15 mL MOPS 10X, 0.25 mL de glicerol, 0.08 mL de azul de bromofenol al 10% (^P/_V)).
3. El gel duró aproximadamente 90 minutos corriendo a 40 V.

6.2.3 Precipitación del ARN y envió de las muestras

El ARN obtenido, se mando al Instituto de Fisiología Celular-UNAM para hacer un microarreglo. Las muestras se precipitaron según los requerimientos pedidos por el IFC.

1. Se llevo la muestra a 50 μL con agua DEPC
2. Se agregaron 5 μL de acetato de sodio 3M, pH 5.2, y se agito brevemente en vortex

3. Se agregan 138 μ L de etanol 100% frio y se mezclo gentilmente por inversión hasta que la mezcla fuera homogénea.
4. Se conservo a -80°C hasta que la muestra se fuera a enviar.
5. Antes de enviar se centrifugo por 15 minutos a 14000 rpm, y se sellaron los tubos con parafilm.
6. Las muestras se enviaron a temperatura ambiente.

Se enviaron dos muestras, las más representativas de ambos tratamientos, tomando en cuenta las lecturas de $\text{Abs}_{260/260}$ y $\text{Abs}_{260/230}$, así como la visualización en el gel de electroforesis.

6.2.4 Análisis de los datos del microarreglo

Se mandaron dos muestras marcadas como 1 (control) y 2 (tratamiento) al Instituto de Fisiología Celular, UNAM, donde fueron marcadas e hibridizadas de la siguiente manera:

| Chip | Alexa555 | Alexa647 |
|------------|----------|----------|
| M22K_08_11 | 1 | 2 |

Se corrió un análisis estadístico con los datos del microarreglo con el software GeneArise. Posteriormente se hizo una anotación funcional en DAVID² que también se uso para convertir los ID's de los genes al formato de ENTREZ ID. Para un análisis completo se uso la plataforma KEGG³ utilizando las secciones KEGG *Pathway* y KEGG *Brite*, para identificar las rutas metabólicas en las cuales intervenían los genes seleccionados con un Z-Score >2 . Finalmente se corrieron los datos en la plataforma Gene Set Analysis Toolkit V2⁴ donde se realizó la ontología de los genes seleccionados, así como las diferentes herramientas bioinformáticas del NCBI para identificación de los genes seleccionados.

² DAVID Bioinformatics Resources 6.7. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID), NIH (<http://david.abcc.ncifcrf.gov/>).

³ KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes. (<http://www.genome.jp/kegg/kegg2.html>)

⁴ Vanderbilt University. (<http://bioinfo.vanderbilt.edu/webgestalt>)

7. RESULTADOS

7.1 Desoves y biometrías

Durante el tratamiento control, hubo un total de 5 desoves, de los cuales, solo 3 fueron viables (tabla I), mientras que los otros 2 desoves presentaron fecundidad nula y volumen relativamente bajo (< 5%). En el tratamiento experimental hubo un total de 5 desoves viables.

Tabla II. Desoves de control y tratamiento experimental. HV: Huevos viables; HnV: Huevos no viables; DT: Desove total.


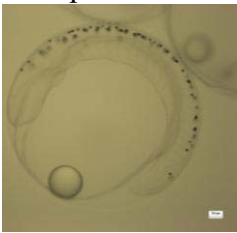
| Tratamiento | Desove | HV (mL) | HnV (mL) | DT (mL) |
|--------------|--------|---------|----------|---------|
| Control | 1 | 80 | 30 | 110 |
| | 2 | 220 | 300 | 520 |
| | 3 | 240 | 40 | 280 |
| Experimental | 1 | 50 | 120 | 170 |
| | 2 | 220 | 300 | 520 |
| | 3 | 240 | 40 | 280 |
| | 4 | 110 | 935 | 1045 |
| | 5 | 200 | 900 | 1100 |

Se alimentó diariamente a saciedad, con aleta de calamar durante el tratamiento control, y con una mezcla de clamar entero, aleta de calamar, sardina, lisa, sierra y carángidos, durante el tratamiento experimental (figura 6; tabla II). Durante cada desove se tomaron medidas morfométricas para conocer las propiedades del huevo: Volumen del saco vitelino, diámetro del huevo, diámetro de la gota de aceite, y volumen de la gota de aceite.

Los resultados de las biometrías a los huevos fueron obtenidos según las metodologías de medición descritas por Williams et al. (2004), y Bustos y Landeta (2005), como se describe

en el apartado de Metodología, arrojando los siguientes datos que en la Tabla III se muestran.

Tabla III. Biometrías de huevos por desove y tratamiento.

| Tratamiento | Desove | DGA (μm) | VGA (mm^3) | VSV (mm^3) | DH (μm) |
|---|--------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|
|  Control | 1 | 147.45 \pm 5.66 | 0.0016 \pm 0.0002 | 0.167 \pm 0.025 | 784.37 \pm 16.7 |
| | 2 | 152.32 \pm 8.26 | 0.0018 \pm 0.0003 | 0.157 \pm 0.023 | 775.83 \pm 16.79 |
| | 3 | 144.93 \pm 8.8 | 0.0016 \pm 0.0002 | 0.167 \pm 0.025 | 784.31 \pm 16.7 |
|  Experimental | 1 | 142.4 \pm 6.65 | 0.00155 \pm 0.0002 | 0.181 \pm 0.023 | 803.72 \pm 17.97 |
| | 2 | 141.19 \pm 6.52 | 0.00153 \pm 0.0002 | 0.188 \pm 0.027 | 804.32 \pm 16.22 |
| | 3 | 143.74 \pm 7.77 | 0.00156 \pm 0.0002 | 0.170 \pm 0.019 | 798.53 \pm 15.79 |
| | 4 | 143.7 \pm 7.75 | 0.00156 \pm 0.0002 | 0.190 \pm 0.025 | 810.15 \pm 19.25 |
| | 5 | 143.08 \pm 8.32 | 0.00154 \pm 0.0002 | 0.184 \pm 0.024 | 804.48 \pm 16.44 |

* Media \pm Desv. Est.

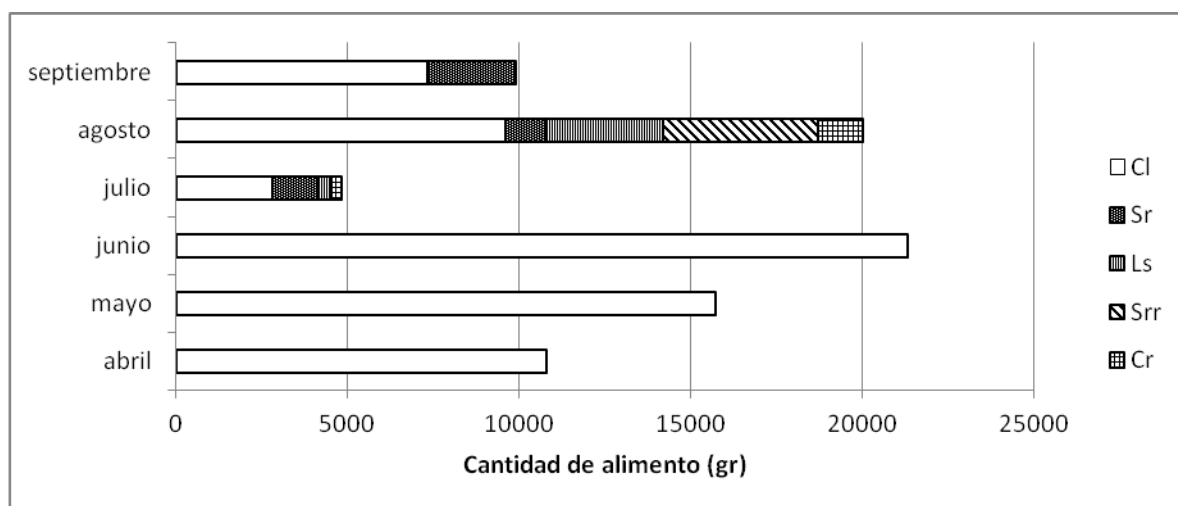


Figura 6. Alimentación durante bioensayo. Cl: Calamar; Sr: Sardina; Ls: Lisa; Srr: Sierra; Cr: Carrangidos.

Tabla IV. Cantidad mensual de alimento durante el bioensayo (gr).

| | abril | mayo | junio | julio | agosto | Septiembre |
|-------------|-------|-------|-------|-------|--------|------------|
| calamar | 10800 | 15700 | 21300 | 2800 | 9600 | 7300 |
| sardina | 0 | 0 | 0 | 1300 | 1150 | 2600 |
| lisa | 0 | 0 | 0 | 400 | 3450 | 0 |
| sierra | 0 | 0 | 0 | 0 | 4500 | 0 |
| carrangidos | 0 | 0 | 0 | 300 | 1300 | 0 |

* El tratamiento control duro del 14 de abril al 28 de junio; el tratamiento experimental del 26 de julio al 24 de septiembre del 2010.

Se indujo al desove por aumento del fotoperiodo y de la temperatura según lo descrito por Martínez-Lagos (2003). Durante los desoves se tomaron muestras en tubos Eppendorf de 1.5 mL, las cuales fueron llevadas a almacenamiento a -80°C . Posteriormente se tomaron muestras para su observación y análisis bajo microscopio, de donde se obtuvieron las fotografías necesarias para hacer las mediciones correspondientes.

7.2 Análisis estadístico

De las mediciones hechas, se obtuvieron cuatro variables que se usaron para realizar el análisis estadístico pertinente y buscar diferencias significativas entre el tratamiento control y el tratamiento experimental. Se realizó una prueba T de Student utilizando el software SPSS Statistic data 17.0. Los datos se convirtieron a LogN para pruebas de distribución normal y homocedasticidad.

Se aplicó el Test de Kolgomorov-Smirnov para verificar si los datos seguían una distribución normal (Figura 2, Tabla III).

Para la toma de decisión se aplicó el siguiente criterio:

H0: Las variables en estudio siguen una distribución normal

H1: Las variables en estudio NO siguen una distribución normal

Decisión:

Si $P(\text{Sig.}) < \alpha (0.05)$, Se rechaza H0.

Si $P(\text{Sig.}) > \alpha (0.05)$, NO se rechaza

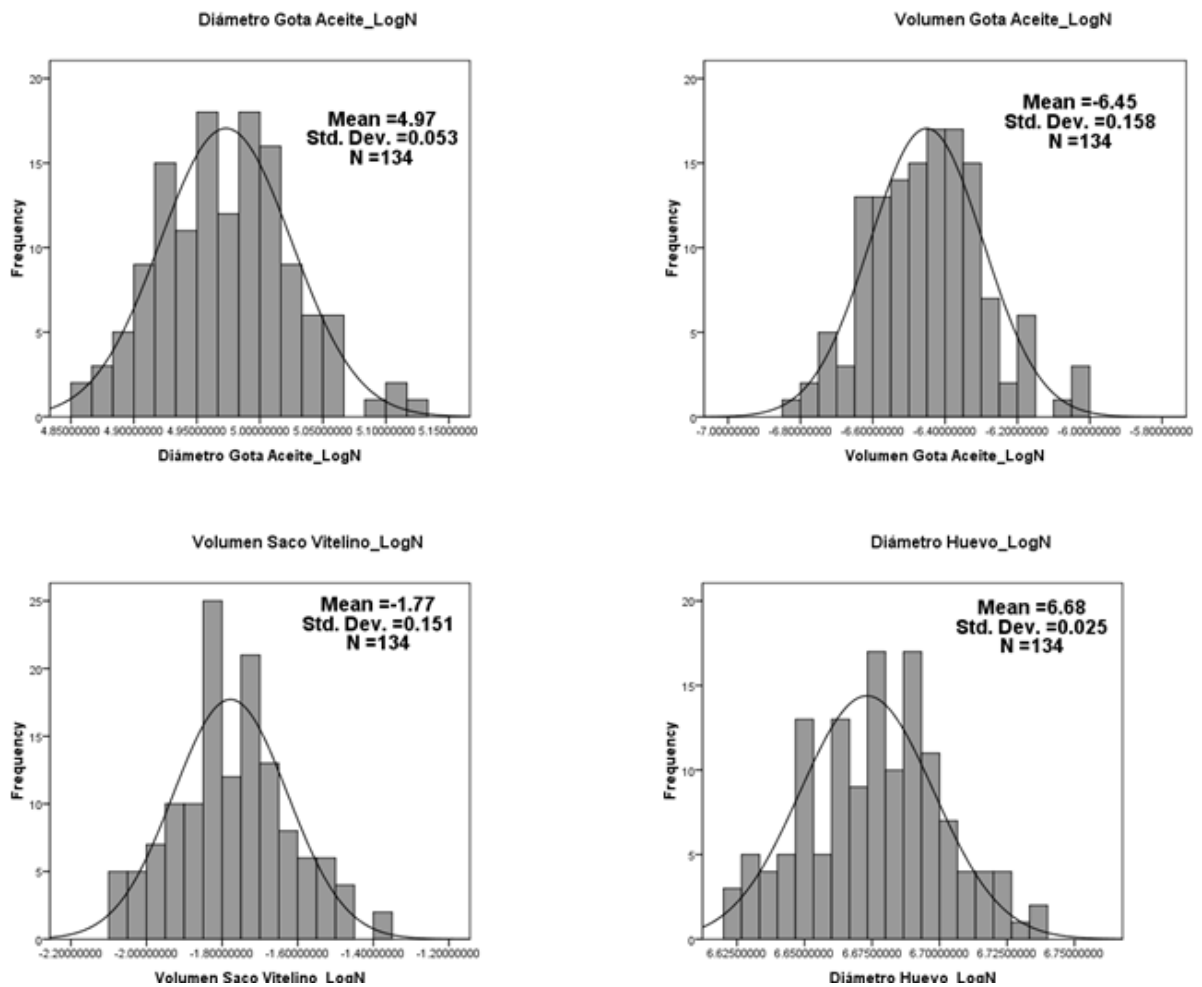


Figura 7. Histogramas de distribución normal.

Tabla V. Test Kolmogorov-Smirnov. *Sig.* (Equivalente a P en SPSS) fue $> \alpha$ en las cuatro variables, por lo que no se rechaza la H_0 , y se asume que existe una distribución normal. DGA $P=.978 (>\alpha)$; VGA $P=.978 (>\alpha)$; VSV $P=.905 (>\alpha)$; DH $P=.881 (>\alpha)$.

| | | DGA | VGA | VSV | DH |
|------------------------------------|----------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| N | | 134 | 134 | 134 | 134 |
| Parámetros Normales ^{a,b} | Media | 4.97324583E0 | -6.4505580E0 | -1.7697133E0 | 6.67620610E0 |
| | SD | 0.053 | 0.158 | 0.151 | 0.025 |
| Diferencias más extremas | Absoluto | 0.041 | 0.041 | 0.049 | 0.051 |
| | Negativo | 0.040 | 0.040 | 0.049 | 0.047 |
| | Positivo | -0.041 | -0.041 | -0.037 | -0.051 |
| Kolmogorov-Smirnov Z | | 0.475 | 0.475 | 0.566 | 0.578 |
| Asymp. Sig (2-tailed) | | 0.978 | 0.978 | 0.905 | 0.881 |

a. Test de distribución es normal

b. Calculado desde los datos

Después de probar que hubiera distribución normal en los datos (figura 7), se verificó la homocedasticidad. Para esto se utilizó el test de Levene. Como se muestra en la tabla VI, el test de Levene arrojó que las variables DGA, VGA, VSV y DH mostraron un Sig. (P) > 0.05, por lo cual se asume que existe homogeneidad de varianzas.

Tabla VI. Test de Levene para homogeneidad de varianzas. En todos los casos, Sig. (P) es > α (0.05).

| | Levene Statistic | Df1 | Df2 | Sig. |
|-----|------------------|-----|-----|-------|
| DGA | 3.459 | 1 | 132 | 0.065 |
| VGA | 3.459 | 1 | 132 | 0.065 |
| VSV | 0.246 | 1 | 132 | 0.621 |
| DH | 1.054 | 1 | 132 | 0.306 |

Una vez probado que existía una distribución normal y homogeneidad de varianzas se realizó el estadístico T de Student. Las variables DGA, VSV, VGA y DH mostraron una $P < \alpha$ (0.05), lo que nos indica que estadísticamente existe diferencia significativa entre el tratamiento control y el tratamiento experimental.

Tabla VII. T de Student (T-Test). Asumiendo varianzas iguales Sig. (P) (2-tailed) = .000 < α (0.05), por lo que se asume que existe diferencia significativa entre las variables de los tratamientos.

| | Test de Levene de igualdad de varianzas | | t-test de igualdad de medias | | | | | | | |
|-----|---|-------|------------------------------|--------|----------------|----------------------|---------------------------|---------------|---------------|---------------|
| | F | Sig. | t | df | Sig (2-tailed) | Diferencia de medias | Error estándar diferencia | Inferior | Superior | |
| DGA | Asumiendo var. Iguales | 3.459 | 0.65 | 4.042 | 132 | .000 | 0.3483666633 | .00861900908 | .01778741446 | .05188591820 |
| | Asumiendo Var. Dif. | | | 4.042 | 120.164 | .000 | 0.3483666633 | .00861900908 | .01777186592 | .05190146673 |
| VGA | Asumiendo var. Iguales | 3.459 | 0.65 | 4.042 | 132 | .000 | .10450947860 | .02585701104 | .05336175500 | .15565720219 |
| | Asumiendo Var. Dif. | | | 4.042 | 120.164 | .000 | .10450947860 | .02585701104 | .05331510950 | .15570384769 |
| VSV | Asumiendo var. Iguales | .246 | 0.621 | -3.744 | 132 | .000 | -.09320954269 | -.02489284258 | -.1424500457 | -.04396903960 |
| | Asumiendo Var. Dif. | | | -3.744 | 130.833 | .000 | -.09320954269 | -.02489284258 | -.1424541081 | -.04396497727 |
| DH | Asumiendo var. Iguales | 1.054 | 0.306 | -8.222 | 132 | .000 | -.02938965828 | -.03646006584 | -.3646006584 | -.02231925073 |
| | Asumiendo Var. Dif. | | | -8.222 | 130.862 | .000 | -.02938965828 | -.03646006584 | -.03646063475 | -.02231868181 |

De manera gráfica se puede observar que existe diferencia significativa entre las variables del tratamiento control y el tratamiento experimental (figuras 8 y 9).

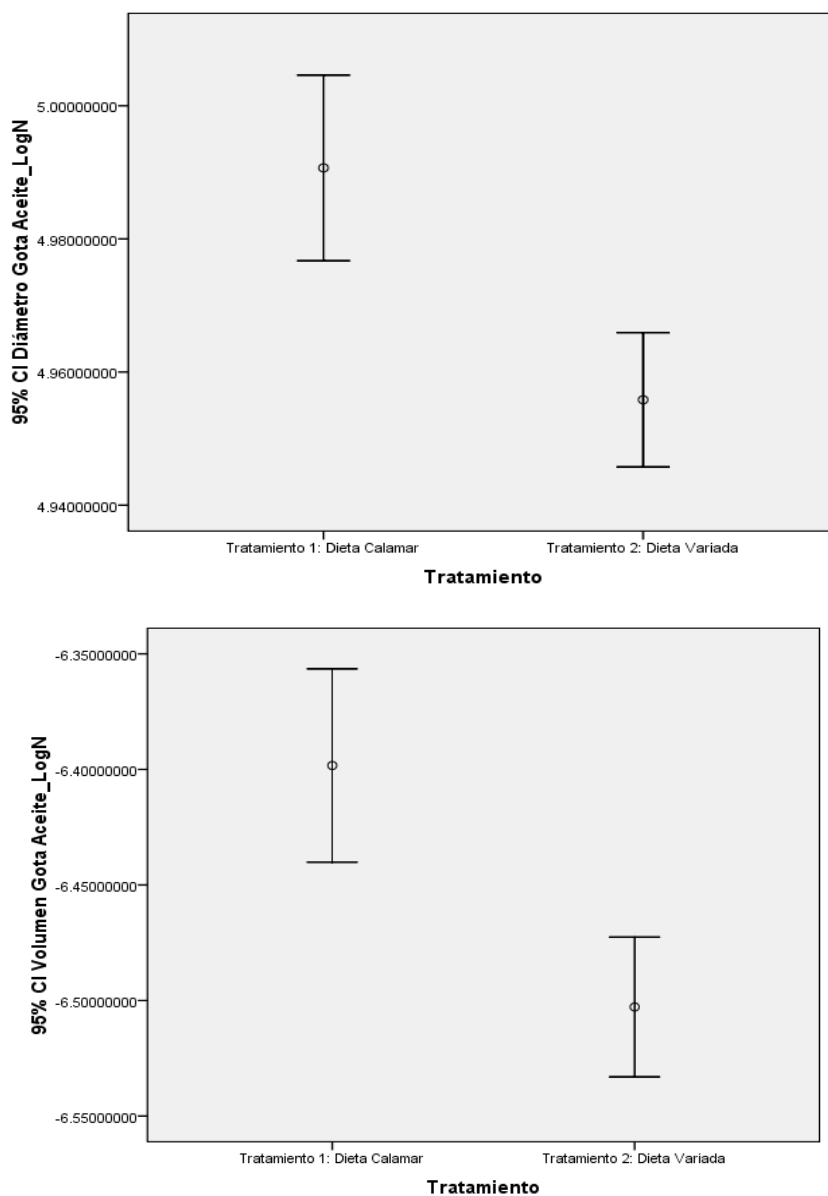


Figura 8. Gráfico de T de student de las variables DGA y VGA. Existe diferencia significativa ($P < 0.05$) entre las variables del T. Control y T. Experimental.

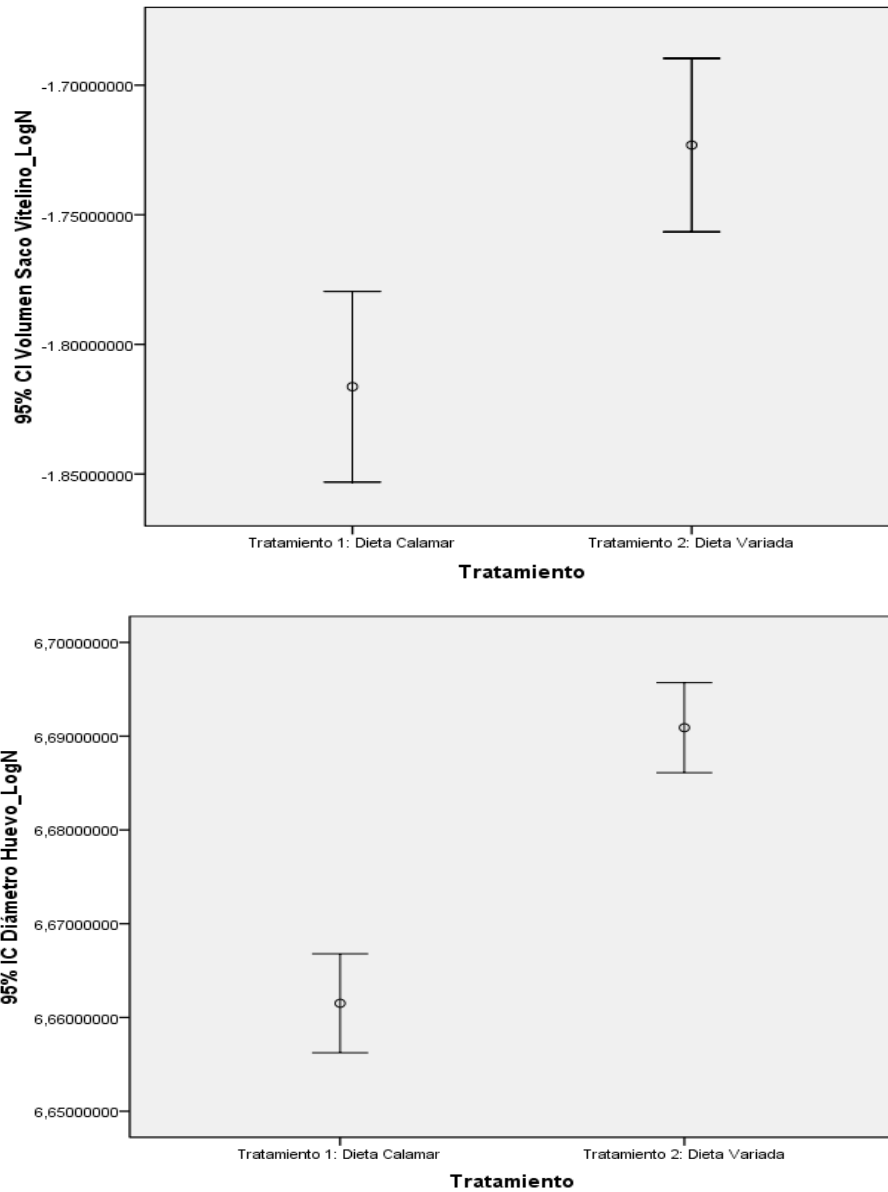


Figura 9. Gráfico de T de student de las variables VSV y DH. Existe diferencia significativa ($P < 0.05$) entre las variables del T. Control y T. Experimental.

Una vez realizado el análisis estadístico para ver si existían diferencias significativas entre el tratamiento control y el experimental, lo cual era fundamental para continuar con el experimento, se procedió a realizar la extracción de ARN y analizar el microarreglo.

7.3 Extracción de ARN, Microarreglo y análisis bioinformático.

La extracción de ARN se realizó usando la metodología de extracción de Fast RNA pro[®]. Se obtuvo la cuantificación en NanoDrop y se corrió en un gel de electroforesis de agarosa-formaldehído, lo cual nos indicó de forma cuantitativa y cualitativa la calidad del ARN extraído.

Tabla VIII. Lectura del ARN extraído en NanoDrop.

| ID | 260/280 | 260/230 | [ng/ μ L] |
|-----|---------|---------|---------------|
| 1* | 1.99 | 2.09 | 492.6 |
| 2** | 2.06 | 2.05 | 590.1 |

*Tratamiento control

**Tratamiento experimental

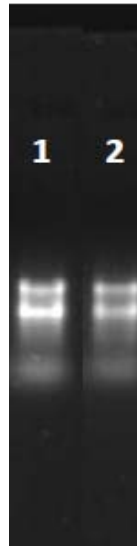


Figura 10. Electroforesis de Agarosa-formaldehído para visualización de la integridad del ARN. (1) Tratamiento control; (2) Tratamiento experimental.

El ARN se hibridizó con los fluoróforos Alexa555 y Alexa647 para hacer el microarreglo. Una vez impresa la placa, se leyó la intensidad. Como resultado se obtuvo una placa con 23,232 impresiones, de las cuales 1,235 no hubo hibridación, y 3,529 son secuencias no asociadas a algún gen.

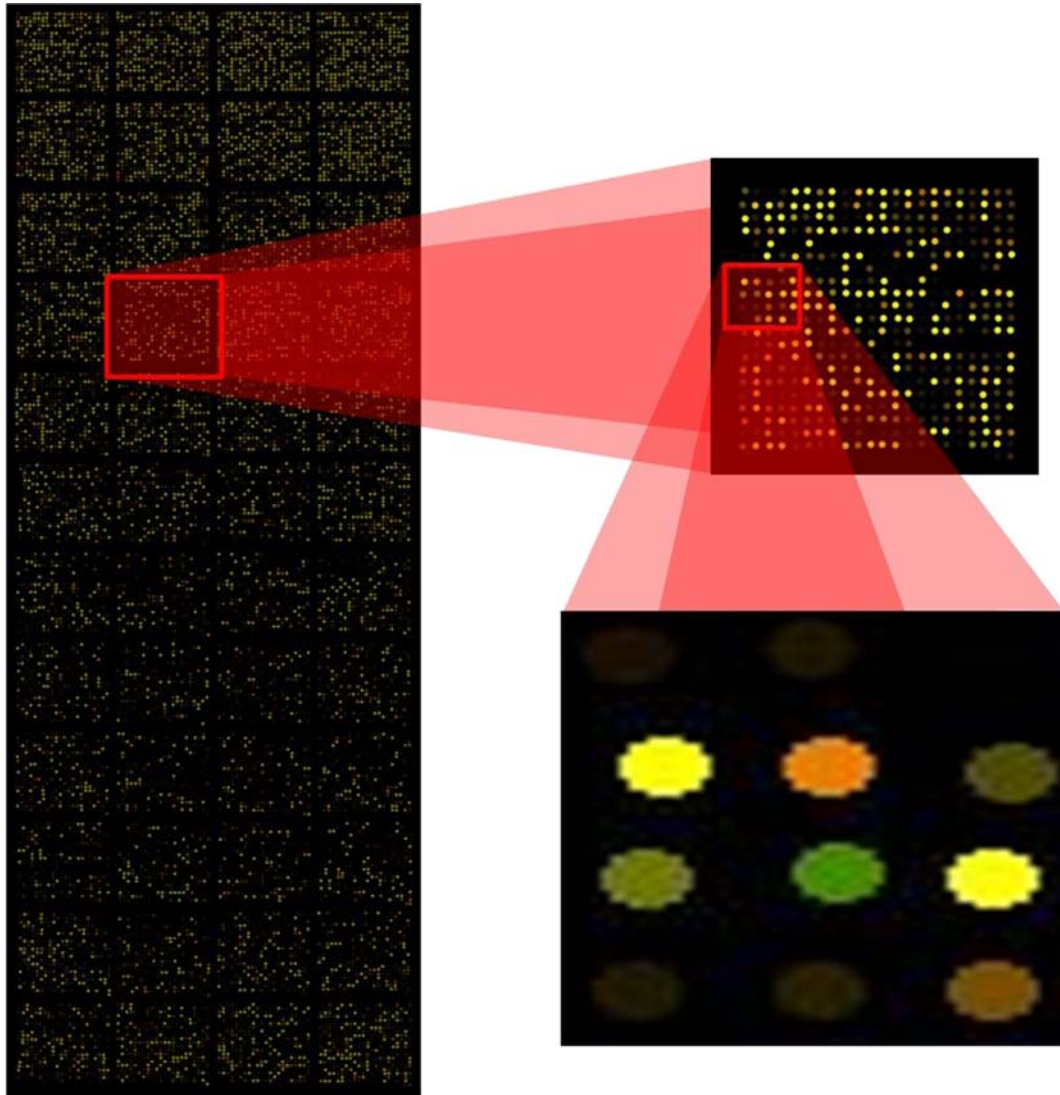


Figura 11. Microarreglo de ARN de huevos de *L. argentiventris*; hibridación con chip de *Mus musculus*.

Los datos arrojados por la lectura del microarreglo fueron analizados con el Software *GenArise*. Este software contiene las funciones específicas para llevar a cabo un análisis de los datos de microarreglos de cDNA para la detección de genes que son significativamente expresados de manera diferencial en condiciones diferentes.

El objetivo de *GenArise* es identificar cuales genes muestran buena evidencia de estar diferencialmente expresados. Esta función identifica los genes expresados diferencialmente por el cálculo del Z-score dependiente de la intensidad. Con este criterio, los elementos con

un Z-score > 2 desviaciones estándar serían los genes expresados diferencialmente de manera significativa.

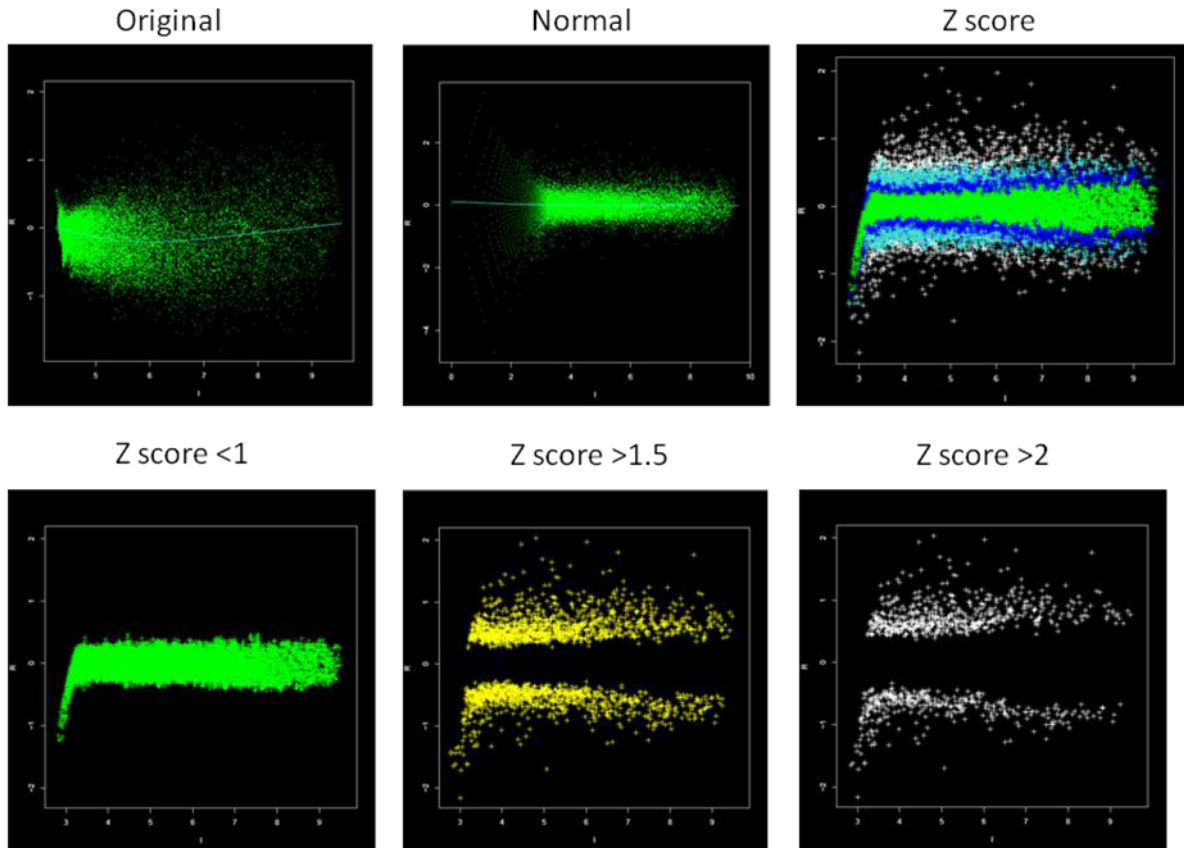


Figura 12. Z-score de los genes expresados.

En la figura 12, se observa que el Z-score > 2 proporciona aquellos genes que presentan una expresión diferencial significativa, es decir, los datos entre más alejados de 0 mayores a 2 son genes que solamente se expresaron en una condición, mientras los que están alejados de 0 menores a 2, son genes reprimidos.

Del total de genes expresados y reprimidos (figura 13) con un z-score > 2 se realizó un análisis funcional. De manera general, se agruparon en tres categorías: Proceso biológico, componente celular y función molecular. De esta forma se puede conocer más de la función del gen expresado o reprimido.

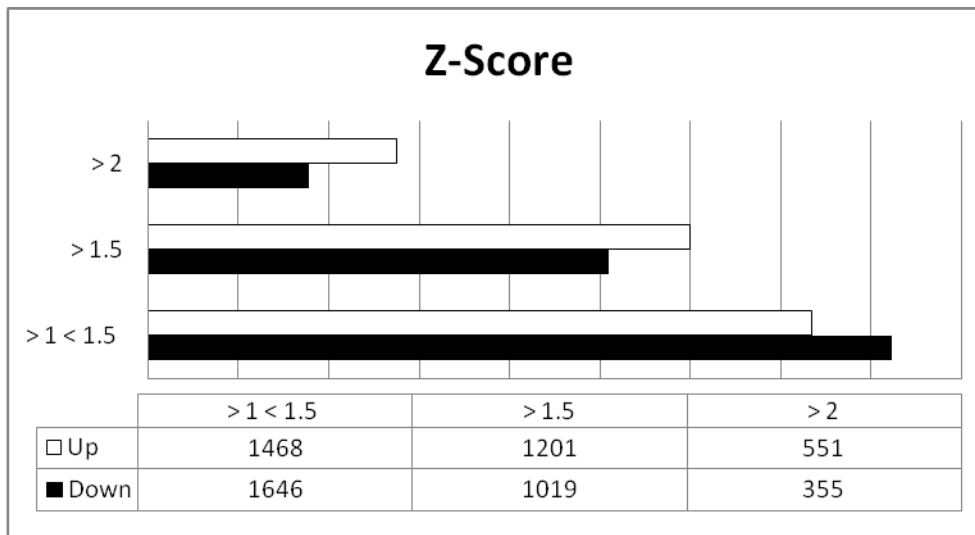


Figura 13. Cantidad de genes expresados (up) y reprimidos (down) por valor de Z-Score.

Dentro del grupo de “procesos biológicos” (figura 14a), los procesos metabólicos constituyen el grupo con mas genes involucrados (15%), sin tomar en cuenta a los genes sin clasificar (32%), seguidos por genes involucrados en la regulación biológica (11%), y siendo los genes implicados en el crecimiento (1%) los menos representativos.

En el grupo de “componente celular” (figura 14b), sin tomar en cuenta a los genes sin clasificar (40%), los genes involucrados como componentes de la membrana celular son los mas representativos (18%), seguidos por los genes del núcleo (12%) y complejos macromoleculares (7%).

Mientras que en el grupo de “función molecular” (figura 14c), los genes implicados en proteínas (13%), iones (9%) y ácidos nucleicos (8%) de unión son los más representativos, esto sin tomar en cuenta a los genes sin clasificar (38%).

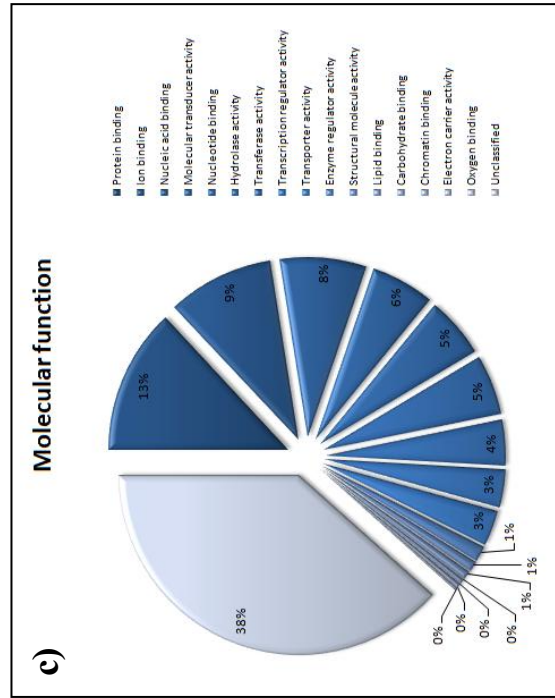
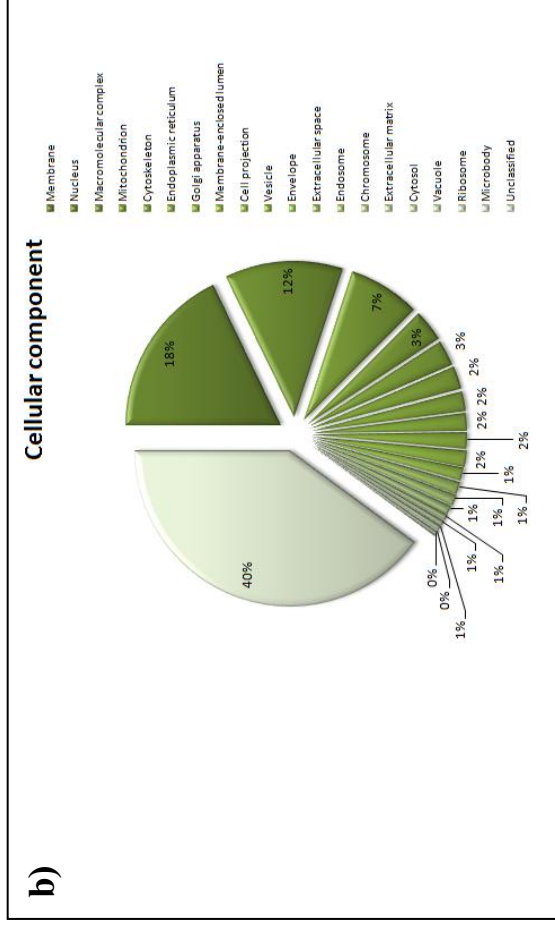
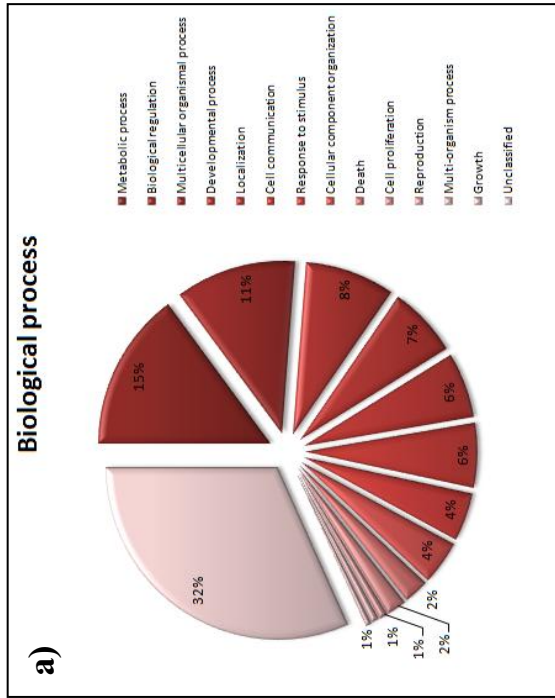


Figura 14. Anotación funcional de los genes con Z-Score > 2. (a) Procesos biológicos; (b) Componente celular; (c) Función molecular.

Para conocer cuántos y cuáles genes están actuando sobre determinado proceso biológico, función molecular o componente celular, se realizó un análisis en dos plataformas: KEGG y Gene Set Analysis Toolkit V2. La tabla VI muestra las categorías y el número de genes expresados de manera diferencial dentro de los tres grupos.

Tabla IX. Anotación funcional de *Gene Set Analysis Toolkit V2*.

| Grupo | Categoría | Número de genes |
|--|---|------------------------|
| Procesos biológicos | Transporte intercelular | 25 |
| | Regulación de diferenciación celular | 23 |
| | Localización celular de proteínas | 20 |
| | Procesos metabólicos de nucleobases, nucleósidos y nucleótidos | 20 |
| | Regulación de procesos de modificación de proteínas | 13 |
| | Regulación de la diferenciación de células mieloides | 7 |
| | Regulación de la diferenciación de leucocitos mieloides | 6 |
| | Diferenciación de osteoclastos | 5 |
| | Regulación de la diferenciación de osteoclastos | 5 |
| | Fosforilación de tirosina de proteínas | 4 |
| | STAT | |
| Función molecular | Unión de ácidos nucleicos | 100 |
| | Actividad de guanilato ciclasa | 3 |
| | Actividad hidrolasa, que actúa sobre anhídridos ácidos, en anhídridos que contienen fosforo | 27 |
| | Correceptor, actividad de ligando soluble | 2 |
| | Actividad ADP-sugar difosfatasa | 2 |
| | Actividad de ADP-ribosa difosfatasa | 2 |
| | Actividad de GTPasa | 9 |
| | Actividad de purina NTP-dependiente helicasa | 7 |
| | Actividad de ATP-dependiente helicasa | 7 |
| | Actividad de 3',5'-cyclic-AMP-phosphodiesterase | 3 |
| | Componente celular | Intracelular |
| Parte intracelular | | 331 |
| Extrínseco a la membrana plasmática | | 8 |
| Complejo de proteína G heterotrimérico | | 7 |

Tabla IX. Anotación funcional de *Gene Set Analysis Toolkit V2*. (Cont.)

| | |
|--|---|
| Complejo de proteína MHC | 6 |
| Complejo de proteína MHC clase I | 5 |
| Región perinuclear del citoplasma | 7 |
| Miofibrilla | 9 |
| Filamento delgado del musculo estriado | 3 |

Posteriormente con el análisis en KEGG Brite (tabla XI, ver anexos) se pudo conocer la expresión diferencial de los genes, cuales genes participan en determinado proceso, y si son genes expresados o reprimidos. Mientras que con la herramienta de KEGG Pathway podemos conocer de forma visual la expresión diferencial, ya sea en el completo mapa metabólico, o de forma individual por ruta metabólica o vía de señalización. Con estos análisis, y tomando en cuenta los genes con mayor Z-Score se puede determinar los genes con mayor significancia, y así enfocarse sobre un grupo determinado de genes.

En la tabla XI (ver Anexos) se muestran los genes que tuvieron una expresión diferencial en el microarreglo, en las principales rutas metabólicas o vías de señalización. Ya que esta lista es muy amplia y por razones de espacio, solamente se pusieron aquellos mas significativos y relacionados con los propósitos de este trabajo. La herramienta *Search&Color Brite* de la plataforma KEGG, arrojó los resultados en cinco categorías generales:

- a) Metabolismo
- b) Procesamiento de información genética
- c) Procesamiento de la información ambiental
- d) Procesos celulares
- e) Sistemas organismales.

Dentro de la categoría de Metabolismo, el que presenta mayor número de genes expresados diferencialmente en el microarreglo es el metabolismo de nucleótidos con un total de 32 genes. Dentro de esta categoría también se encuentran las siguientes subcategorías:

metabolismo de carbohidratos (7 genes), metabolismo de energía (5 genes), metabolismo de lípidos (22 genes), metabolismo de aminoácidos (18 genes), metabolismo de otros aminoácidos (6 genes), metabolismo y biosíntesis de glicanos (12 genes), metabolismo de cofactores y vitaminas (10 genes), metabolismo de terpenoides y policétidos (1 gen), metabolismo de otros metabolitos secundarios (1 gen), metabolismo y degradación de xenobióticos (6 genes).

En la categoría de Procesamiento de la información genética se divide en cuatro subcategorías: 1) transcripción (17 genes), 2) traducción (17 genes), 3) plegado, ordenamiento y degradación (18 genes), y 4) replicación y reparación (15 genes).

En la categoría de Procesamiento de la información ambiental, la subcategoría Transducción de señales es la que tiene mayor expresión de genes con un total de 63 genes, de los cuales 34 son genes con $z\text{-score} > 2$ y 29 con $z\text{-score} < -2$. Dentro de esta categoría también se encuentran otras dos subcategorías: transporte de membrana (2 genes) y moléculas de señalización e interacción (36 genes).

En cuanto a la categoría de Procesos celulares, está dividida en cuatro subcategorías: 1) transporte y catabolismo (29 genes), 2) motilidad celular (12 genes), 3) crecimiento y muerte celular (14 genes), y 4) comunicación celular (29 genes).

Por último, en la categoría de Sistemas orgánicos, las subcategorías Sistema nervioso y Sistema inmune son las que presentan mayor cantidad de genes expresados diferencialmente en sus procesos con 71 y 70 genes respectivamente. Dentro de esta categoría también se encuentran las siguientes subcategorías: sistema endocrino (27 genes), sistema circulatorio (17 genes), sistema digestivo (19 genes), sistema excretor (6 genes), sistema sensorial (10 genes), y desarrollo (9 genes).

El microarreglo arrojó un total de 551 genes sobreexpresados, con un $z\text{-score} > 2$. El gen que presenta mayor valor de $z\text{-score}$ es el gen *4933432B09Rik* ($z\text{-score} 5.45629E+14$), que codifica para la proteína no caracterizada LOC75729, del cual existe muy poca información

al respecto⁵. El segundo gen con mayor z-score, es el gen *Dut*, que codifica para la enzima, deoxyuridine trifosfatasa, que es la responsable de la hidrólisis de dUTP a dUMP y pirofosfato, proporcionando así sustrato para la timidilato sintasa y la eliminación de dUTP de la ruta de biosíntesis del ADN. A pesar de que el dUTP sea un intermediario en la síntesis normal de ADN, su acumulación e incorporación errónea en el ADN es letal en organismos tanto eucariotas como procariotas (Gadsden et al, 1993; el-Hajj et al, 1988). Este gen, como se muestra en la tabla XI (ver Anexos), participa en el metabolismo de pirimidinas regulando la la acumulación de dUTP. Seguido del gen *Dut* en valor de z-score se encuentran los siguientes genes: *Fndc8* (4.93303E+14), *Pde7b* (4.77493E+14), A830049F12Rik (4.76296E+14), *Rpl41* (4.67543E+14), 1700101O05Rik (4.64734E+14), *Farp1* (4.46002E+14), *Tnfrsf18* (4.45888E+14), *Prkd3* (4.31271E+14), *Etd* (4.2699E+14), *Lrdd* (4.11537E+14), *Hc* (4.0996E+14), *Nos3* (4.07904E+14), *Hfe2* (4.07324E+14).

⁵ 4933432B09Rik RIKEN cDNA 4933432B09 gene [*Mus musculus*]
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/?term=4933432B09Rik#general-protein-info>

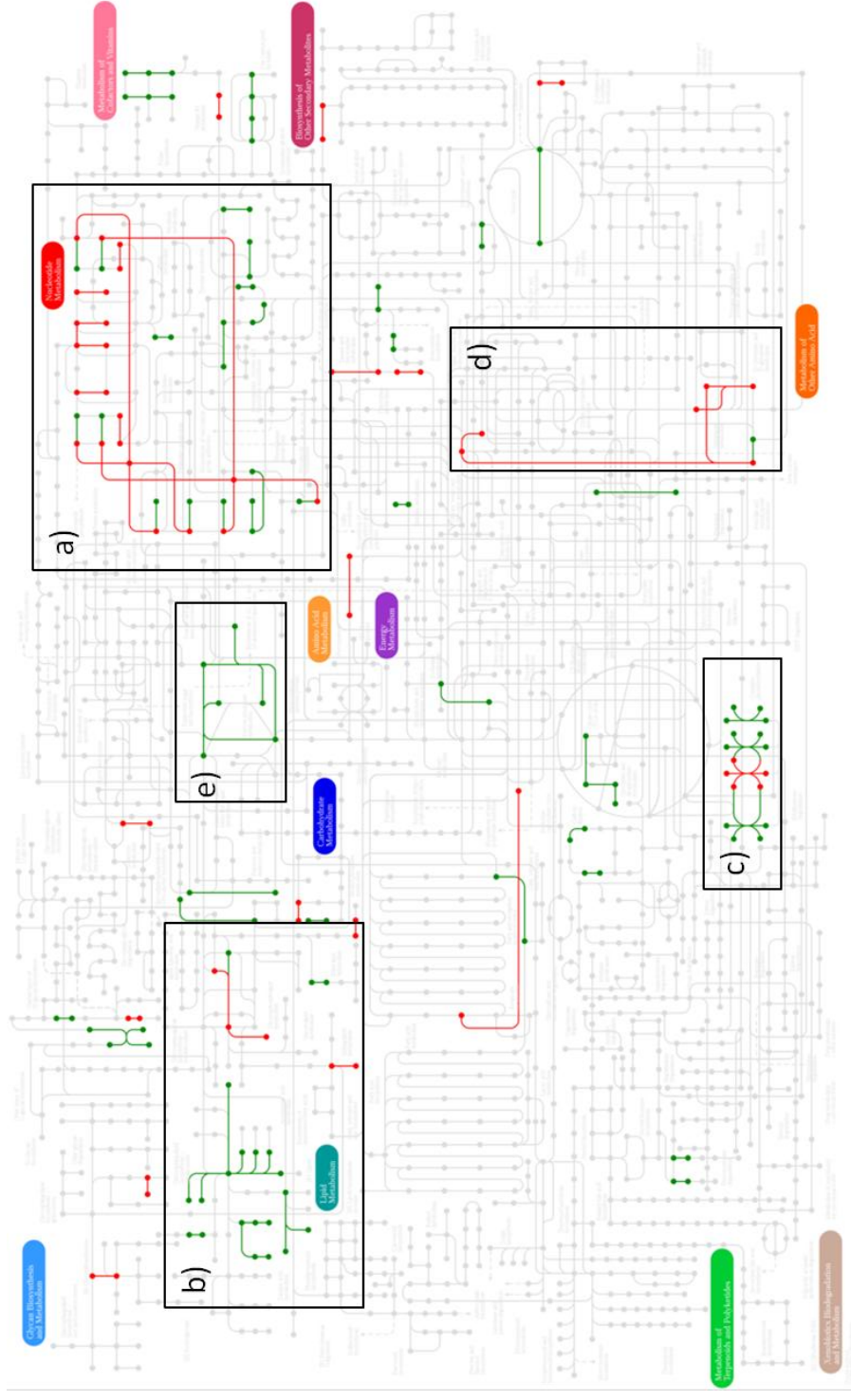


Figura 15. Mapa metabólico de los genes sobreexpresados en el microarreglo. a) Metabolismo de nucleótidos, b) Metabolismo de lípidos, c) fosforilación oxidativa, d) metabolismo de glutación, y e) metabolismo de carbohidratos. Líneas verdes Up (z-score >2), líneas rojas Down (z-score < -2).

Por otro lado los genes con z-score < -2 , el valor menor corresponde al gen *Hoxb13* ($-5.09315E+14$). Este gen codifica para un factor de transcripción que pertenece a la familia de genes homeobox, son genes altamente conservados en vertebrados y esenciales para el desarrollo embrionario (Norris et al., 2009a). En el microarreglo se encontraron 33 registros de genes *Hox*, de los cuales solo el gen *Hoxc12* mostro una sobreexpresión en su valor de z-score ($2.82344E+14$), y 11 más (figura 16) una expresión diferencial con z-score $> 1(-1)$, mientras que los 21 restantes su valor de z-score fue muy cercano a la media (0) por lo que no se representan de forma diferencial.

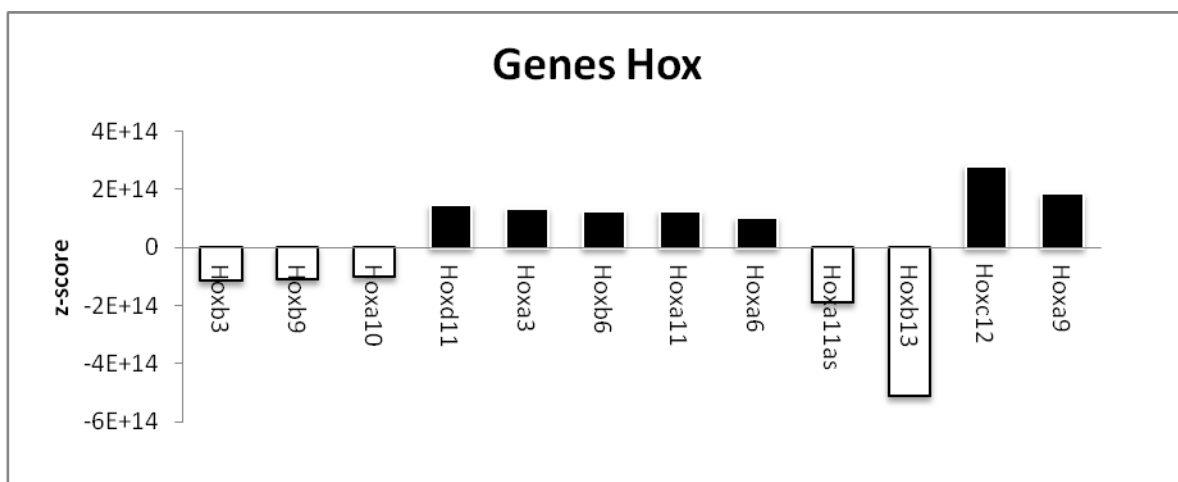


Figura 16. Expresión diferencial de genes *Hox*. El gen *Hoxc12* es el que presenta un mayor valor de z-score, mientras que el gen *Hoxb13* presenta el valor más bajo del grupo de genes *Hox*, y el valor más bajo de z-score en el microarreglo.

Finalmente, un grupo de genes asociados a la ruta de señalización de p53 se muestra sobreexpresado en el microarreglo. Los genes *Trp53* (z-score $2.36974E+14$), *Siah1b* (z-score $2.15416E+14$), *Sesn3* (z-score $2.67268E+14$) y *Lrdd* (z-score $4.11537E+14$), son genes involucrados en la respuesta al estrés ya sea por daño genotóxico, deficiencias nutricionales o activación de oncogenes, lo cual conlleva a un posible arresto del ciclo celular, senescencia celular, reparación y prevención de daño al ADN y/o apoptosis.

8. DISCUSIÓN

8.1 Bioensayo con reproductores

Se sabe que *Lutjanus argentiventris* en su hábitat natural tiene una dieta muy variada constituida principalmente de crustáceos, peces y moluscos. Santamaría-Miranda et al. (2005) reportaron 13 presas para la especie, en un muestreo de contenido estomacal de 87 individuos, en un estudio en Mazatlán, Sinaloa. Por otro lado Vázquez et al. (2008), en un estudio realizado en la bahía de La Paz B.C.S., reportan 54 presas para la especie, en contenidos estomacales de machos, hembras y juveniles, siendo los huevos de peces el principal componente de la dieta.

Los reproductores usados durante este trabajo habían sido alimentados generalmente con aleta de calamar (*Dosidicus gigas*) de manera habitual desde antes de empezar el bioensayo y el tratamiento experimental fue una variante a esta monodieta, como intento de igualar las condiciones del hábitat natural de la especie.

El tratamiento control, que consistió en un periodo de aclimatación de los peces reproductores en el sistema de recirculación, seguido por la inducción al desove por aumento de la temperatura y fotoperiodo (Martínez-Lagos, 2003), tuvo una duración de 76 días (14/04/10 – 28/06/10) donde se les dio un total de 47.8 ± 0.65 kg de aleta de calamar, con un promedio de 1.32 ± 0.52 kg diario, sin embargo el estrés causado por la manipulación provocó que hubiera días en los que no aceptaran en alimento durante la etapa de aclimatación. La dieta con aleta de calamar ha sido descrita como uno de las mejores en el cultivo de diferentes especies de peces marinos como *Pagrus major* (Watanabe et al., 1984a,b), *Paralabrax maculatofasciatus* (Avilés-Quevedo, 2005), *Sparus aurata* (Fernández-Palacios et al., 1997), y *Pseudocaranx dentex* (Vassallo-Agius et al., 2001), atribuyendo su eficacia a su superior calidad proteica y contenido de fosfolípidos y colesterol (Watanabe et al., 1991).

Sin embargo, los efectos que la dieta de calamar pudiera tener, a nivel transcriptoma, en la descendencia, no fueron apreciados en el microarreglo. Ambas dietas contenían calamar, por lo que al hacer la normalización de los datos, y el análisis por z-score se descartaron los efectos de la dieta de calamar, simplemente porque estaban presentes en ambas condiciones.

El tratamiento experimental tuvo una duración de 61 días (26/07/10 – 29/07/10), y se alimentó a los reproductores diariamente con una dieta compuesta, donde se les dio un total de 31.4 ± 0.36 kg, con un promedio de 1.87 ± 0.17 kg. La dieta estuvo compuesta por calamar con un total de 19.7 ± 0.41 kg y un promedio diario de 0.67 ± 0.07 kg; de sardina con un total de 3.7 ± 0.52 kg y un promedio diario de 0.53 ± 0.19 kg; de lisa con un total de 3.4 ± 0.14 kg y un promedio diario de 0.31 ± 0.04 kg; de sierra con un total de 4.5 ± 0.15 kg y un promedio diario de 0.346 ± 0.04 kg; y carángidos con un total de 1.3 ± 0.05 kg y un promedio diario de 0.43 ± 0.03 kg.

Durante la etapa de desoves, la mayor cantidad de huevos fue en el tratamiento experimental (max. 1100 ± 429 mL). Sin embargo, a pesar de haber mayores desoves, la viabilidad de los huevos fue menor que en el tratamiento control (tabla X).

Tabla X. Viabilidad de los desoves durante el tratamiento control y experimental. (Suma total \pm Desviación estándar).

| Tratamiento | No. Desoves | Desove total (mL) | Huevos viables (mL) | Huevos no viables (mL) | Relación de viabilidad (%) |
|--------------|-------------|-------------------|---------------------|------------------------|----------------------------|
| Control | 3 | 910 ± 205 | 540 ± 87 | 370 ± 153 | 59.34 |
| Experimental | 5 | 3115 ± 429 | 820 ± 80 | 2295 ± 429 | 26.32 |

* Viabilidad del desove por flotabilidad de huevos.

Esto concuerda con lo reportado por Avilés-Quevedo (2005), donde se les proporcionó a los reproductores de *Paralabrax maculatofasciatus* una dieta de lisa y calamar, dando como resultado mayor cantidad de huevos, aunque se registró el menor porcentaje de huevos viables durante el experimento (74-76%). Watanabe y Vasallo-Agius (2003), también atribuyen mejores resultados en los desoves y calidad de huevos y larvas para cuatro

especies de peces marinos *Pagrus major*, *Seriola quinqueradiata*, *Paralichthys olivaceus* y *Pseudocaranx dentex*, alimentados bajo diferentes regímenes de dieta, durante diferentes experimentos para el cultivo exitoso de estas especies en Japón, poniendo al calamar (fresco, en harina o aceite) como parte integral de las mejores dietas.

8.2 Expresión diferencial de genes en huevos de *Lutjanus argentiventris* en el microarreglo (chip *Mus musculus*)

Aparte del manejo de los reproductores y las técnicas de inducción al desove, está bien documentado que los factores nutricionales afectan en gran medida el desempeño reproductivo de los peces (Luquet y Watanabe, 1986; Bromage, 1998). Una vez fertilizados los huevos, estos son completamente dependientes de los nutrientes del vitelo como carbohidratos, lípidos y proteínas (Heming y Buddington, 1988), por lo que es de suma importancia que los reproductores tengan dietas que les permitan la acumulación de reservas que se usaran durante la época reproductiva. El microarreglo nos permite ver los genes expresados en los huevos en un momento determinado y bajo una condición específica.

De acuerdo con lo visto en el análisis bioinformático realizado, se puede observar la expresión de determinados genes en diferentes rutas metabólicas.

Existe solo un trabajo de análisis de transcriptoma en una especie de *Lutjanus* (*L. sanguineus*), en el cual hicieron una caracterización molecular de genes transcritos de la *heat shock proetin 70* (HSP70) durante la infección de *Vibrio harveyi*, encontrando que la regulación positiva transcripcional de HSC70 y HSP70 en respuesta a la infección por *V. harveyi* puede ser importante para la supervivencia de *L. sanguineus* (Zhang et al., 2011). Sin embargo, para la especie *Lutjanus argentiventris* no existen descripciones de genes, por lo que este es un trabajo inicial para conocer un poco de los transcritos presentes en el inicio del desarrollo de la especie.

Genes *Hox*

Dentro de los genes que han sido ampliamente estudiados en diferentes taxas y que están estrechamente relacionados con el desarrollo inicial, se encuentran los genes *Hox* (Norris et al., 2009a; Mayer, 1998; Deschamps et al., 1999). De los 33 genes *Hox* que aparecen en el microarreglo (figura 17), solo 12 de ellos presentan una expresión diferencial con valores de z-score >1, y solo dos presentan una expresión diferencial significativa (z-score >2) (figura 16). Deschamps et al. (1999), dividieron la génesis de los dominios de expresión *Hox* en el ratón en tres períodos: (I) el inicio de la transcripción de genes *Hox* en la región posterior de línea primitiva durante la gastrulación, (II) el establecimiento de los dominios de transcripción, desde las células precursoras del tejido embrionario hasta que se alcanzan los límites definitivos de la expresión en el embrión, y (III) el posterior mantenimiento de los estados de transcripción.

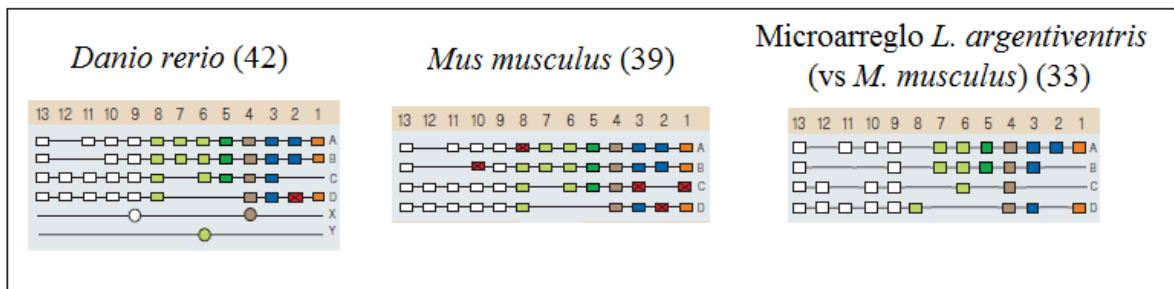


Figura 17. Genes *Hox*, comparación de genes presentes en el microarreglo con los reportados para zebrafish y ratón. (Modificado de Mayer, 1998).

Los invertebrados cordados tienen un clúster *Hox* y poca diversidad axial, mientras que en tetrápodos hay cuatro clústeres (A, B, C y D) y una substancial complejidad axial (García-Fernández y Holland, 1994). Los clúster de tetrápodos surgieron por duplicación de un clúster ancestral que contenía 13 genes (Holland y García-Fernández, 1996). Aunque se asume que los vertebrados tienen cuatro clústeres *Hox*, algunos estudios en peces teleósteos, el grupo más diverso de vertebrados, han revelado genes *Hox* inesperados.

A la fecha, la organización de los genes *Hox* ha sido estudiada con profundidad en solamente tres especies de teleósteos: en *Danio rerio* (figura 18) (Van der Hoeven et al., 1996; Sordino et al., 1996; Misof et al., 1996), *Fundulus heteroclitus* (Misof y Wagner,

1996), y *Fugu rubripes* (Aparicio et al., 1997). Con respecto a los genes *Hox* de *Fundulus heteroclitus*, por medio de un estudio por PCR, no se encontró un vínculo directo entre estos genes. Sin embargo, el estudio reveló un gen adicional para el complemento en tetrápodos en el grupo parálogo 1, lo que sugiere que el número exacto de genes *Hox* en los teleósteos puede ser más variable que en los vertebrados tetrápodos (Misof y Wagner, 1996). Aparicio et al. (1997) analizaron el ADN genómico de *Fugu rubripes*, comparándolo con los clústeres de genes *Hox* de tetrápodos y zebrafish, lo cual reveló distintos cambios con respecto a la organización de los clústeres de los genes *Hox* de ambos (tetrápodos y zebrafish), incluyendo varias pérdidas de genes. Los genes ausentes de *Fugu rubripes* con en relación a tetrápodos vertebrados son: *hoxa6*, *hoxa7*, *hoxb7*, *hoxb13*, *hoxd1*, *hoxd3*, *hoxd4*, *hoxd8* y *hoxd12*. Por lo tanto, a diferencia de la situación en zebrafish, no se encontró el grupo 7 de genes parálogo en *Fugu*, y el clúster *Hoxd* se ve radicalmente disminuido. Por otra parte, un gen adicional parálogo al grupo 2 se encuentra en el clúster *Hoxd* de *Fugu*, y también fueron encontrados pseudogenes correspondientes a *Hoxc1* y *Hoxc3*. Sin embargo, no existe evidencia de un clúster *Hox* adicional en *Fugu*. Como los estudios de mamíferos han implicado a los genes *Hox* en la determinación de la morfología del esqueleto, muchos de los cambios específicos de los complementos de genes *Hox* en *Fugu* pueden reflejar la anatomía especializada de las especies.

El gen *Hoxb13*, que presento el valor de z-score más bajo en el microarreglo (figura 16), ha sido reportado como un regulador de receptores de andrógeno. *Hoxb13* es expresado predominantemente en el brote de la cola y los dominios posteriores de la médula espinal, tracto digestivo y el seno urogenital (Zeltser et al., 1996). No es de extrañar por lo tanto, que se haya encontrado que *Hoxb13* juega un papel esencial en el desarrollo de la próstata (Huang et al., 2007). También, se ha visto que *Hoxb13* es un regulador multifacético en la biología de los receptores de andrógenos (RA), activando o reprimiendo la transcripción de distintos genes claves de RA. El complejo de acción de *Hoxb13* en la actividad transcripcional de RA se relaciona con su habilidad de regular, tanto negativa como positivamente, la interacción de RA con la cromatina, encontrándose que *Hoxb13* es un regulador crítico en la respuesta celular a los andrógenos (Norris et al., 2009b).

Dentro de los genes *Hox* en el microarreglo, se registro un sobreexpresante, el gen *Hoxa11as*, que es un transcrito antisentido, del cual se desconoce su función con exactitud. Se han sugerido varias funciones para el gen *Hoxa11as* (o gen *Hoxa11 antisense*). Por un lado, estos transcritos pueden ser “espurios” o sin una función (Hsieh-Li et al., 1995). Una segunda posibilidad, es que los transcritos antisentido funcionan en el sentido tradicional para codificar proteínas. Los transcritos *Hoxa11* antisentido también pueden servir como reguladores de la expresión del gen *Hoxa11*. La ocurrencia de ARNs antisentido como reguladores naturales ha sido mostrada en varios organismos. En procariotas, los transcritos antisentido parecen tener numerosas funciones, incluyendo la regulación de elementos movibles de transposición de ADN, control de la replicación de plásmidos e incompatibilidad, regulación de genes en bacteriófagos y, en algunos casos, control de genes cromosomales de *E. coli* (Simons, 1988). En *C. elegans*, se cree que el gen *lin-4* transcribe dos ARNs pequeños antisentido no codificantes de 22 y 61 nucleótidos que se aparean con el 3' UTR del gen *lin 14* y se bloquea la traducción (Lee et al., 1993). En organismos superiores han sido descritos algunos genes con transcritos antisentido con función desconocida o de regulación de genes (Miyajima et al., 1989; Lazar et al., 1989; Swiatek y Gridley, 1993).

El gen *Dut* y la dUTPasa

Por otro lado, el gen *Dut* presento una alta sobreexpresión en el microarreglo, siendo el segundo gen con valor de z-score más alto (5.41924E+14) después del gen *4933432B09Rik* (5.45629E+14) del cual se desconoce su función. *Dut* como se aprecia en la tabla XI (ver Anexos), participa en el metabolismo de pirimidinas.

El gen *Dut* codifica para la enzima dUTPasa (E.C. 3.6.1.23) que cataliza la hidrólisis de dUTP produciendo dUMP y PPi. De la acción de esta enzima, se produce el aporte del sustrato para la síntesis de dTMP por parte de la timidilato sintasa, y por lo tanto la síntesis del nucleótido de timina que posteriormente será incorporado al ADN (Wilson et al., 2009; Gadsden et al., 1993; El-Hajj et al., 1988). Las dUTPasas presentan un perfil de regulación que difiere dependiendo del organismo al que pertenesca la enzima. En eucariotas

superiores y en la mayoría de los organismos eucarióticos la dUTPasa está regulada durante el ciclo celular, alcanzando una mayor expresión al final de la fase G1 o comienzos de la fase S, la cual perdura durante toda esta fase de la expresión celular (Strahler et al., 1993). Dado el papel de la dUTPasa, es lógico pensar que los niveles de la enzima sean mayores durante la fase en la cual tiene lugar la replicación del ADN, ya que se necesita una concentración de nucleótidos adecuada para evitar una síntesis incorrecta o la generación de mutaciones (Johnston y Lowndes, 1992). La actividad de la dUTPasa se regula dependiendo del estadio de diferenciación celular; células en proliferación presentan una mayor actividad dUTPasa en comparación con células diferenciadas (Pardo y Gutiérrez, 1990; Hokari et al., 1995), y se ha descrito la existencia de una regulación a nivel transcripcional que podría inducir una activación de la dUTPasa en estados de daño excesivo del ADN (Kunz y Kohalmi, 1991) y de esta forma permitiría a la célula tener mayor disponibilidad de nucleótidos para reparar lesiones.

Sobreexpresión de *Trp53*: Tumor protein p53

Uno de los genes con mayor relevancia sobreexpresados en el microarreglo es el gen *Trp53* (z-score 2.36974E+14), el cual en el análisis en KEGG Brite (tabla XI; ver Anexos) muestra su participación en la ruta de señalización MAKP, Wnt y neutrófilo, el ciclo celular y apoptosis.

El gen *Trp53* codifica para la *Tumor protein p53*, la cual responde a diversos estreses celulares para regular los genes diana que inducen el arresto del ciclo celular, apoptosis, senescencia, la reparación del ADN, o cambios en el metabolismo. Toledo y Wahl (2006), mencionan que en células no estresadas *p53* se mantiene inactiva esencialmente por la acción de la ubiquitin ligasa MDM2, la cual inhibe la actividad transcripcional de *p53* y ubiquitina a *p53* para promover su degradación. Por otro lado, se sabe que la proteína *p53* es expresada en bajos niveles en células normales y en niveles altos en una variedad líneas celulares transformadas, donde se cree que contribuye a la transformación y formación tumores malignos. *p53* es una proteína de unión al ADN que contiene los dominios de activación de transcripción, unión al ADN y oligomerización. Se postula que la unión al

sitio de unión de *p53* activa la expresión de genes río abajo que inhibe el crecimiento y/o invasión, y esto funciona como un supresor de tumores. Se han encontrado múltiples variantes de *p53* debido a promotores alternativos así como múltiples “splicing” (corte y empalme) alternativos, estas variantes codifican distintas isoformas, las cuales pueden regular la actividad transcripcional de *p53* (tomado de RefSeq, <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/22059>).

Como se observa en la figura 18, se sobreexpresaron tres genes, aparte del gen *Trp53*, que actúan en la ruta de señalización de *p53*. El gen *Lrdd* (4.11537E+14), *Siah1b* (2.15416E+14) y *Sesn3* (2.67268E+14).

El gen *Lrdd* codifica para la proteína PIDD (*p53-Induced Protein with Death Domain*), que contiene dos dominios de unión a proteínas: un dominio de muerte (DD) en el C-terminal, y siete repeticiones ricas en leucina (LRR) en el N-terminal (Telliez et al., 2000).

PIDD ha sido identificado como un gen regulado río arriba (up) de *p53*, involucrado en la mediación de la apoptosis dependiente de *p53* (Lin et al., 2000). La habilidad de PIDD para interactuar con dos moléculas adaptadoras citoplasmáticas (RAIDD y FADD) sugiere que PIDD puede interactuar con la maquinaria apoptótica a diferentes niveles. A pesar de la inmensa evidencia que indica que *p53* promueve la apoptosis vía mitocondrial (Soengas et al., 1999; Schuler et al., 2000), también existe evidencia convincente que apoya una relación entre *p53* y la apoptosis por vía de muerte de receptores (Fridman y Lowe, 2003). Se sabe también, que la muerte celular mediada por *p53* puede ser atenuada por la sobreexpresión de *c-Flip-s* (ausente en el micoarreglo), un inhibidor específico de la *Caspase-8*, y por inhibición farmacológica de *caspase-8*, por lo menos en algunos tipos celulares (Kovar et al., 2000; Burns et al., 2001). Berube et al. (2005) encontraron que la expresión forzada de PIDD promueve la muerte celular por la activación de las vías *RAIDD/caspase-2* y *FADD/caspase-8*. Por lo tanto, PIDD puede representar otro vínculo entre las vías extrínsecas e intrínsecas de la apoptosis.

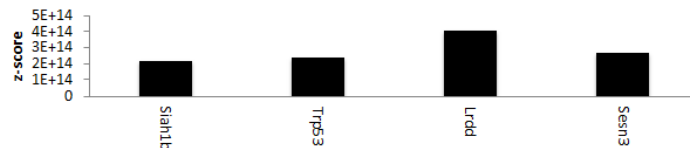
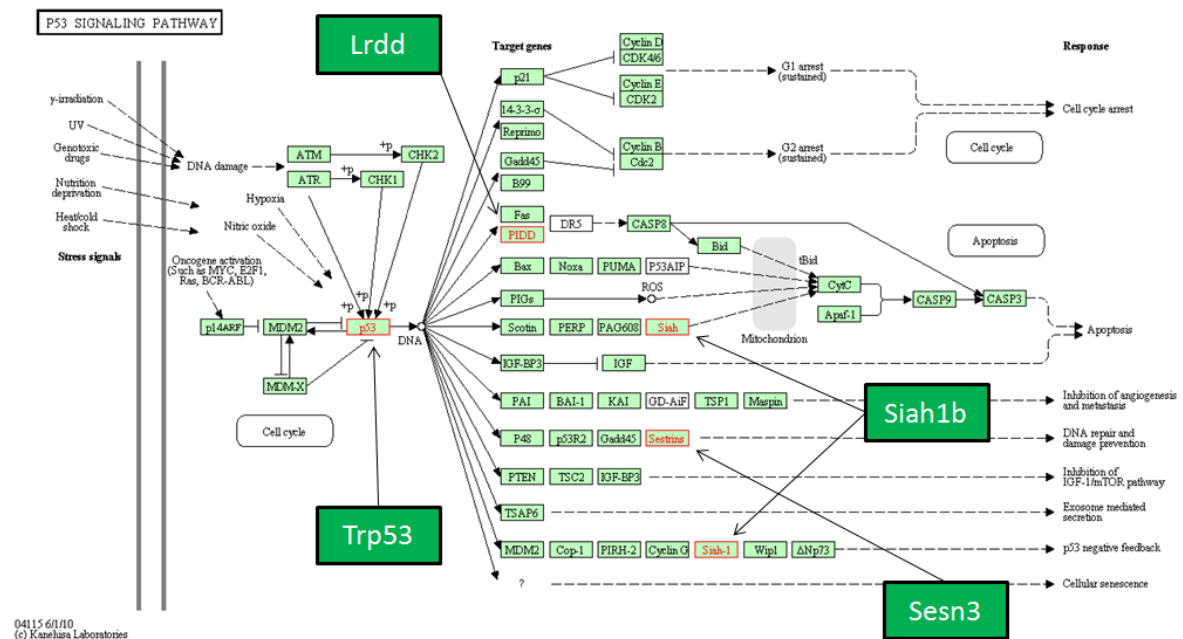


Figura 18. Ruta de señalización de *p53*. Genes activados dentro de la ruta de señalización de *p53* presentes en el microarreglo, con valores de z-score > 2 (marcados en rojo). La activación de *p53* es inducida por un número de señales estresoras, incluyendo el daño al ADN, el estrés oxidativo y la activación de oncogenes. La proteína *p53* es empleada como un activador transcripcional de genes regulados por *p53*. Esto resulta en tres rutas principales: el arresto del ciclo celular, senescencia celular o apoptosis. Otras funciones de los genes regulados por *p53* como comunicación con células adyacentes, reparación del daño del ADN o generar los bucles de retroalimentación positivos y negativos que incrementan o atenúan la función de la proteína *p53*, e integrar estas respuestas a estresores con otras vías de transducción de señales (tomado de KEGG, <http://www.genome.jp/kegg/pathway.html>).

Tinel y Tshopp (2004), mostraron que la activación de la caspase-2 ocurre en un complejo que tiene el dominio de muerte que contiene la proteína PIDD, cuya expresión es inducida por *p53*, y la proteína adaptadora RAIDD. El incremento en la expresión de PIDD resulta en una activación espontánea de caspase-2 y la sensibilización a la apoptosis por estímulos genotóxicos. Dado que PIDD funciona en la apoptosis mediada por *p53*, Tinel y Tshopp

(2004) concluyeron que el complejo formado por PIDD y caspase-2 probablemente regula la apoptosis inducida por genotoxinas.

Por otro lado, el gen *Siah1b* es sobreexpresado en el microarreglo (z-score 2.15416E+14), como se observa en la figura 18. Este gen participa en la ruta de señalización de *p53* y Wnt, y en la proteólisis mediada por ubiquitina (tabla XI; ver Anexos).

Las proteínas Siah son E3 ubiquitin ligasa, que son homologas a *Seven in absentia* (Sina), de *D. melanogaster*, una proteína requerida para el desarrollo del fotoreceptor R7 (Carthew y Rubin, 1990). En ratón se conocen tres genes no ligados *Siah*: *Siah1a*, *Siah1b* (colectivamente *Siah1*) y *Siah2*, mientras que en humanos se tienen solamente los genes SIAH1 Y SIAH2 (Della et al., 1993; Hu et al., 1997a).

La sobreexpresión de las proteínas *Siah* induce a la ubiquitinación y a la desestabilización dependiente del proteosoma de diversas proteínas sustrato. Estas incluyen a DCC (Hu et al., 1997b), Kid (Germani et al., 2000), β -catenin (Liu et al., 2001; Matsuzawa y Reed, 2001), c-myb (Tanikawa et al., 2000), Obf1 (Boehm et al., 2001; Tiedt et al., 2001), Numb (Susini et al., 2001), y TIEG1 (Johnsen et al., 2002), para *Siah1*, y DCC (Hu et al., 1997b), Bag-1 (Sourisseau et al., 2001), N-CoR (Zhang et al., 1998) y synaptophysin (Wheeler et al., 2002) para *Siah2*. Las proteínas *Siah1* y *Siah2* funcionan equivalentemente para inducir la degradación de algunos sustratos (p.e. DCC), mientras que otros sustratos (p.e. Bag-1) parecen ser los objetivos específicos ya sea de *Siah1* o *Siah2*.

Por último, el gen *Sesn3* aparece sobreexpresado en el microarreglo (z-score 2.67268E+14), como se observa en la figura 18. Este gen participa en la ruta de señalización de *p53* (tabla XI; ver Anexos). El gen *Sesn3* codifica para la proteína *Stresin*, la cual pertenece a una familia de proteínas de respuesta a estrés, altamente conservadas, y transcripcionalmente regulada por *p53* y *FoxO*, que exhiben actividad oxidoreductasa y pueden proteger a la célula de estrés oxidativo.

Se ha encontrado a *Sesn3* como un gen regulado por suero y factores de crecimiento (Nogueira et al., 2008). Mientras que *Sesn1* y *Sesn2* son principalmente sensibles a *p53* (Budanov et al., 2002; Velasco-Miguel et al., 1999), *Sesn3* es activado por los factores de transcripción *FoxO* (Nogueira et al., 2008), que también pueden contribuir a la inducción *Sesn1* (Nogueira et al., 2008; Tran et al., 2002).

Las proteínas *Sesns* se relacionan principalmente con el control Redox. Si bien las ROS (especies reactivas de oxígeno) pueden causar daños severo en muchos constituyentes celulares (Finkel & Holbrook, 2000), también pueden operar como segundos mensajeros involucrados en la regulación de la proliferación celular (Finkel, 2003; Martindale & Holbrook, 2002). Por ejemplo, las proteínas oncogénicas Ras inducen a la acumulación de ROS y se cree que las ROS son efectores importantes de la Ras GTPasa (Alexandrova et al., 2006; Irani et al., 1997). La activación de *Ras* resulta en la regulación negativa de la expresión de *Sesn1* y *Sesn3* y esto puede contribuir a la acumulación de ROS inducidos por Ras (Kopnin et al., 2007). La habilidad de *Ras* para causar la regulación negativa de *Sesn1* y *Sesn3* puede estar relacionada con su regulación positiva por factores de transcripción FoxO (Nogueira et al., 2008; Tran et al., 2002; Chen et al., 2010). La actividad de *FoxO* está sujeta a la regulación negativa por *Ras* mediante las protein kinasas AKT/PKB y ERK, las cuales retienen las proteínas FoxO en el citoplasma (Yang & Hung, 2009). Además, se ha encontrado que *Sesn3* es responsable de alguna actividad antioxidante de FoxO3A, y la expresión ectópica de la AKT activada incrementa la acumulación de ROS a través de la regulación negativa de la expresión de *Sesn3* (Nogueira et al., 2008). Las proteínas *Sesns* no son las únicas proteínas antioxidantes activadas por FoxO, la lista también incluye a la Superóxido dismutasa 2 (SOD2) y catalasa, así *Sesns* puede cooperar con otras proteínas antioxidantes para proporcionar un sistema de defensa antioxidante robusto desencadenado por FoxO en respuesta a diferentes estímulos ambientales (Salih & Brunet, 2008).

Metabolismo de Lípidos y Nucleótidos

De acuerdo con el análisis en la plataforma KEGG (tabla XI [Anexos]; Figura 15), el metabolismo de lípidos presenta una expresión de genes asociados principalmente en el metabolismo del ácido araquidónico.

Acorde a los datos del microarreglo, los genes sobreexpresados *Alox12* (z-score 2.57549E+13), *Ggt1* (z-score 2.31987E+14) y *Cyp2j9* (z-score 2.09178E+14) participan en la ruta metabólica del ácido araquidónico.

Se sabe que para el proceso reproductivo, existe una gran importancia de los micronutrientes, especialmente los ácidos grasos esenciales (AGE) de las gónadas de los reproductores y en los huevos, los cuales están muy influenciados por el contenido de estos en las dietas (Watanabe y Vasallo-Agius, 2003). El ácido araquidónico (ARA; 20:4n-6) ha sido reconocido como un componente importante para la calidad de los huevos por su aportación de material básico para la formación de esteroides y prostaglandinas (Bell et al., 1997), así como en el crecimiento y desarrollo de juveniles de algunas especies (Navas et al., 1997). Se ha mostrado una correlación en los niveles de ácido eicosapentaenoico (EPA; 20:5n-3) y ARA en la dieta, con respecto a las tasas de fertilización en la dorada (Fernández-Palacios et al., 1995), y también puede tener cierta relación con la motilidad del semen, por lo que la fertilización puede estar influenciada por la composición de AGE, lo que a su vez depende de la dieta (Izquierdo et al., 2001).

Existen tres familias de enzimas envueltas en el metabolismo oxidativo del ARA. Estas incluyen a las lipoxigenasas, como la Aquirodinato 12-lipoxigenasa (EC:1.13.11.31) codificada por el gen *Alox12*, las cuales producen Leucotrienes (LT), Ácidos Hydroperoxieicosatetraenoico (HPETEs), Ácidos hydroxieicosatetraenoicos (HETEs), y Ácidos hidroxiocetadecadienoico (HODEs); las cyclooxygenasas (COX-1 y COX-2), las cuales producen prostaglandinas, incluyendo G2 y H2, así como tromboxanos; y las Citocromo P-450 monooxigenasas, de las cuales el gen sobreexpresado *Cyp2j9* codifica

para una de estas enzimas (Citocromo P-450, familia 2, subfamilia J; EC:1.14.14.1), las cuales producen epóxidos y HETEs (Brash, 1999; Natarajan y Nadler, 2004).

Diferentes autores coinciden en que una deficiencia nutricional de los reproductores tiene como consecuencia una baja calidad de los desoves, y la importancia de dietas eficaces para los reproductores (Auro y Ocampo, 1999; Bell et al., 1997; Sargent, 1995; Watanabe et al., 1984a,b, 1991).

De acuerdo con los resultados de los desoves y biometrías de los huevos, se puede inferir que la calidad de dieta por aleta de calamar es mejor que la dieta compuesta por aleta de calamar y diferentes peces. Por un lado, el calamar ha sido reconocido como un componente importante en la dieta de varias especies de peces marinos, y es considerado como el componente más efectivo de la dieta de reproductores, cuya influencia en la fecundidad, huevos flotantes, ausencia de anormalidades en los huevos y porcentaje de eclosión, han sido atribuidos a varios aspectos, como su estrecha relación de lípidos y composición de ácidos grasos de la dieta, su nivel proteico o de mayor digestibilidad de esas proteínas, su alto contenido de fosfolípidos y colesterol, etc. (Watanabe et al., 1984a,b, 1991; Fernández-Palacios et al., 1997).

A pesar de no haber realizado una validación de los genes presentes en el microarreglo, ya que el tiempo fue apremiante en este trabajo, este es el primer registro de posibles genes presentes en embriones de *Lutjanus argentiventris*, y en general del género *Lutjanus*, del cual no se tiene registro alguno. El hecho de generar un microarreglo heterólogo (*M. musculus*) a partir de muestras de ARN de huevos, enfocándonos únicamente en los efectos del cambio de dieta de los reproductores como factor principal, obedece i) a la falta de información sobre genes presentes durante el desarrollo embrionario, así como sus dinámicas de expresión de acuerdo a los cambios provocados que pudieran estar afectando positiva o negativamente la embriogénesis, y posible identificación de factores nutricionales de la dieta de reproductores sobre la progenie de la especie *L. argentiventris*; y ii) el conocimiento existente sobre la alimentación de los reproductores de peces marinos. Es decir, al conocer los antecedentes históricos sobre la investigación de las dietas

de reproductores se establece que el cambio de una buena dieta de calidad como lo es la monodieta de calamar (Watanabe et al., 1984a,b, 1991; Watanabe y Kiron, 1995), por una dieta, que aunque más variada menos efectiva según los resultados de desoves y biometrías, provocará efectos sobre la expresión de genes en los embriones.

El hecho de que exista una mayor sobreexpresión de genes involucrados en el metabolismo de nucleótidos, puede obedecer ya sea a que existe una gran demanda de nucleótidos a causa de la replicación del ADN por las constantes divisiones mitóticas propias del desarrollo embrionario, o porque existe un daño al ADN causado por estrés oxidativo, a lo cual pudiera obedecer la sobreexpresión del gen *Sesn3* activado por el factor de transcripción *p53*, que como ya se menciono anteriormente, codifica para una proteína con actividad oxidoreductasa y pueden proteger a la célula de estrés oxidativo (Nogueira et al., 2008). Aunado a esto, en el análisis bioinformático en KEEG, aparece la expresión diferencial de 4 genes (figura 19), relacionados directamente con la reparación al ADN.

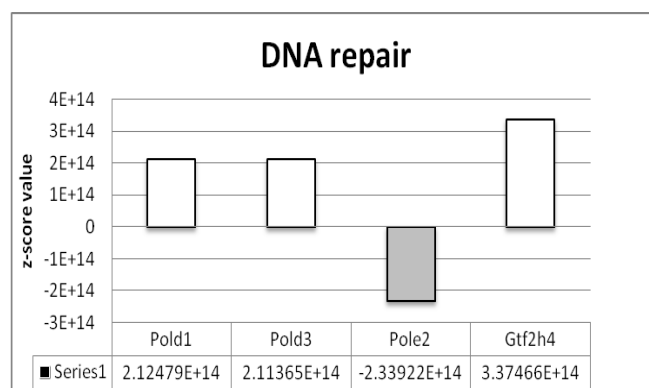


Figura 19. Expresión diferencial de genes involucrados en reparación al ADN.

Estos genes *Pold1* y *Pold3*, ambos codifican para subunidades de la DNA polimerasa delta (Pol δ), que participan en la replicación del ADN, reparación por escisión de bases, reparación por escisión de nucleótidos, reparación por mismatch, y en la recombinación homóloga (KEGG⁶; Song et al., 2009); el gen *Pole2*, que codifica para la subunidad B de la ADN polimerasa Epsilon (Pol ϵ), la cual participa en la replicación del ADN, reparación

⁶ KEGG- Search and color brite (http://www.genome.jp/kegg/tool/map_brite2.html)

por escisión de bases y reparación por escisión de nucleótidos (KEGG; Masahito et al., 2002); y por último, el gen *Gtf2h4*, que es componente del factor de transcripción TFIIF, el cual participa en la reparación por escisión de nucleótidos (KEGG; Egly, 2001).

Este trabajo queda como base para estudios posteriores sobre la influencia que pueden tener los transcritos iniciales durante el desarrollo ontogénico de *Lutjanus argentiventris* y a pesar de no haber realizado la validación de los genes, es una primera aproximación genómica a los efectos de las dietas en reproductores sobre la progenie.

9. CONCLUSIONES

Conforme con los resultados obtenidos, aunado a los antecedentes, el calamar es el mejor componente de la dieta, lo cual quedo corroborado por los resultados de los desoves y biometrías (huevos), donde hubo un declive en la calidad de los desoves con menor viabilidad durante el tratamiento experimental con respecto al control, así como un menor diámetro y volumen en la gota de aceite de tratamiento experimental con respecto al control, debiéndose esto probablemente al déficit de lípidos de mayor calidad presentes en la dieta exclusiva de calamar (control), con respecto a la dieta variada (T. experimental).

Con respecto a la especie *Lutjanus argentiventris*, este es el primer registro a nivel transcriptoma, con lo que se crea un panorama general de los genes presentes durante el desarrollo embrionario, quedando como antecedente para estudios posteriores.

10. LITERATURA CITADA

1. Abrams E.W. y M.C. Mullins. 2009. Early Zebrafish development: It's in the maternal genes. *Curr. Opin. Genet. Dev.* 19 (4): 396-403.
2. Aburto-Oropeza O., I. Domínguez-Guerrero, J. Cota-Nieto, y T. Plomozo-Lugo. 2009. Recruitment and ontogenetic habitat shifts of the yellow snapper (*Lutjanus argentiventris*) in the Gulf of California. *Mar Biol*, 156: 2461-2472.
3. Alarcón F.J., F.L. García-Carreño y M.A. Navarrete del Toro. 2001. Effect of plant protease inhibitors on digestive proteases in two fish species, *Lutjanus argentiventris* and *L. novemfasciatus*. *Fish Physiology and Biochemistry*, 24: 179-189.
4. Alexandrova A.Y., P.B. Kopnin, J.M. Vasiliev y B.P. Kopnin. 2006. ROS up-regulation mediates Ras-induced changes of cell morphology and motility. *Exp Cell Res*, 312 (11): 2066-2073.
5. Allen G.R. 1985. FAO Species Catalogue: Vol. 6 Snappers of the World, an Annotated and Illustrated Catalogue of Lutjanid Species Known to Date. FAO Fisheries Synopsis, 6 (125): 60-61.
6. Allen G.R. y D.R. Robertson. 1994. Fishes of the tropical eastern pacific. University of Hawaii Press, Honolulu. 332pp
7. Aparicio S., K. Hawker, A. Cottage, Y. Mikawa, L. Zuo, B. Venkatesh, E. Chen, R. Krumlauf, y S. Brenner. 1997. Organization of the *Fugu rubripes* *Hox* clusters, evidence for continuing evolution of vertebrate *Hox* complexes. *Nature Genet.* 16: 79-83.
8. Auro A., y L. Ocampo. 1999. Diagnóstico del Estrés en Peces. *Vet. Méx.*, 30 (4): 337-344.
9. Avilés-Quevedo M.A. 2005. Calidad de huevos y larvas según el manejo de los Reproductores de la cabrilla (*Paralabrax Maculatofasciatus*, Pisces: Serranidae). Tesis Doctorado. Universitat de Barcelona. 199 pp.
10. Babin P.J., O. Carnevali, E. Lubzens, y W.J. Schneider. 2007. Chapter 2: Molecular Aspects of Oocyte Vitellogenesis In Fish. Pp. 39-66. In: Babin P.J., J. Cerdà y E.

- Lubzens (Eds). 2007. The Fish Oocyte, From Basic Studies to Biotechnological Applications. Springer. 508p.
11. Bell J.G., Farndale, B.M., Bruce, M.P., Navas, J.M., Carillo, M. 1997. Effects of broodstock dietary lipid on fatty acid compositions of eggs from sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Aquaculture*, 149: 107-119
 12. Berube C., L.M. Boucher, W. Ma, A. Wakeham, L. Salmena, R. Hakem, W.C. Yeh, T.W. Mak, y S. Benchimol. 2005. Apoptosis caused by p53-induced protein with death domain (PIDD) depends on the death adapter protein RAIDD. *PNAS*, 102 (40): 14314-14319.
 13. Boehm J., Y. He, A. Greiner, L. Staudt, y T. Wirth. 2001. Regulation of BOB.1/OBF.1 stability by SIAH. *EMBO J.* 20: 4153-4162.
 14. Bonnet E., A. Fostier, y J. Bobe. 2007. Microarray-based analysis of fish egg quality after natural or controlled ovulation. *BMC Genomics*, 8: 55.
 15. Bono H., K. Yagi, T. Kasukawa, I. Nikaido, N. Tominaga, R. Miki, Y. Mizuno, Y. Tomaru, H. Goto, H. Nitanda, D. Shimizu, H. Makino, T. Morita, J. Fujiyama, T. Sakai, T. Shimoji, D.A. Hume, RIKEN GER Group y GSL Members, Y. Hayashizaki, y Y. Okazaki. 2003. Systematic expression profiling of the mouse transcriptome using RIKEN cDNA microarrays. *Genome Res.* 13: 1318-1323.
 16. Brash A.R. 1999. Lipoxygenases: occurrence, functions, catalysis, and acquisition of substrate. *J Biol Chem*; 274: 23679–82.
 17. Bromage N. 1998. Broodstock management and the optimisation of seed supplies. *Suisan Zoshoku* 46: 395-401.
 18. Boulter E.L., y S. Jenna. 2009. Genetic dissection on *Ceanorhabditis elegans* embryogenesis using RNA interference and flow cytometry. *Methods Mol. Biol.* 550: 181-194.
 19. Budanov A.V., T. Shoshani, A. Faerman, E. Zelin, I. Kamer, H. Kalinski, S. Gorodin, A. Fishman, A. Chajut, P. Einat, R. Skaliter, A.V. Gudkov, P.M. Chumakov, y E. Feinstein. 2002. Identification of a novel stressresponsive gene Hi95 involved in regulation of cell viability. *Oncogene*; 21(39): 6017-6031.

20. Burns T.F., E.J. Bernhard, y W.S. El-Deiry. 2001. Tissue specific expression of p53 target genes suggests a key role for KILLER/DR5 in p53-dependent apoptosis *in vivo*. *Oncogene*, 20: 4601-4612.
1. Bustos C.A., y M.F. Landaeta. 2005. Desarrollo de huevos y larvas tempranas de merluza del sur, *Merluccius australis*, cultivados bajo condiciones de laboratorio. *Gayana*. 69 (2): 402-408.
2. Carrillo M., S. Zanuy, F. Oyen, J. Cerda, J.M. Navas, y J. Ramos. 2000. Some criteria of the quality of the progeny as indicators of physiological broodstock fitness. In: Recent advances in Mediterranean Aquaculture finfish species diversification. *Cahiers*, 47: 61-73.
3. Carthew R.W., y G.M. Rubin. 1990. Seven in absentia, a gene required for specification of R7 cell fate in the Drosophila eye. *Cell*. 63: 561-577.
4. Cerdá J., M. Carrillo, S. Zanuy, y J. Ramos. 1994. Influence of nutritional composition of diet on sea bass, *Dicentrarchus labrax* L., reproductive performance and egg larval quality. *Aquaculture*, 128: 345-361.
5. Chen C., S. Jeon, P. Bhaskar, V. Nogueira, D. Sundararajan, I. Tonic, Y. Park, y N. Hay. 2010. FoxOs inhibit mTORC1 and activate akt by inducing the expression of sestrin3 and rictor. *Cell*, 18 (4): 592-604.
6. Della N. G., P. V. Senior, and D. D. Bowtell. 1993. Isolation and characterization of murine homologues of the Drosophila seven in absentia gene (sina). *Development* 117:1333-1343.
7. Deschamps J., E.V.D. Akker, S. Forlani, W. De Graaff, T. Oosterveen, B. Roelen y J. Roelfsema. 1999. Initiation, establishment and maintenance of Hox gene expression patterns in the mouse. *Int. J. Dev. Biol.* 43: 635-650
8. Egly J.M. 2001. TFIIH: from transcription to clinic. *FEBS Letters* 24884, 124-128.
9. El-Hajj H.H., H. Zhang, y B. Weiss. 1988. Lethality of a dut (deoxyuridine triphosphatase) mutation in *Escherichia coli*. *J. Bacteriol.* 170: 1069-1075.
10. FAO. 2010. El estado mundial de la pesca y la acuicultura 2010. Roma, FAO. 219p.

11. Fernández-Palacios H., M.S. Izquierdo, L. Robaina, A. Valencia, M. Salhi y D. Montero. 1997. The effect of dietary protein and lipid from squid and fish meals on egg quality of broodstock for gilthead sea bream (*Sparus aurata*). *Aquaculture* 148: 233–246.
12. Finkel T. 2003. Oxidant signals and oxidative stress. *Curr Opin Cell Biol*; 15 (2): 247–254.
13. Finkel T. y N.J. Holbrook. 2000. Oxidants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*; 408(6809): 239–247.
14. Fridman J.S. y S.W. Lowe. 2003. Control of apoptosis by p53. *Oncogene*, 22: 9030-9040.
15. Gadsden, M.H., E.M. McIntosh, J.C. Game, P.J Wilson, y R.H. Haynes. 1993. dUTP pyrophosphatase is an essential enzyme in *Saccharomyces cerevisiae*. *EMBO J.*, 12, 4425–4431.
16. García-Fernández J., y P. W. H. Holland. 1994. Archetypal organization of the amphioxus Hox gene cluster. *Nature*, 370:563-6.
17. Germani A., H. Bruzzoni-Giovanelli, A. Fellous, S. Gisselbrecht, N. Varin-Blank, y F. Calvo. 2000. SIAH-1 interacts with alpha-tubulin and degrades the kinesin Kid by the proteasome pathway during mitosis. *Oncogene* 19: 5997–6006.
18. Green B.S., M.I. McCormick. 2005. Maternal and paternal influences determine size, growth and performance in a tropical reef fish larvae. *Marine Ecology Progress Series*, 289: 263-272
19. Griffin T.J., S.P. Gygi, T. Ideker, B. Rist, J. Eng, L. Hood y R. Aebersold. 2002. Complementary profiling of gene expression at the transcriptome and proteome levels in *Saccharomyces cerevisiae*. *Molecular & Cellular Proteomics*. 323-333pp.
20. Grimes, C.B. 1987. Reproductive biology of the Lutjanidae: a review. *En: Tropical snappers and groupers: biology and fisheries management*. Polovina J. J. y S. Ralston (Eds). West View Press, Boulder, CO, pp. 239–294.
21. Guerrero-Tortolero D.A., R. Campos-Ramos, J.C. Pérez-Urbiola y A. Muhlia-Melo. 2008. Photoperiod manipulation of yellow snapper (*Lutjanus argentiventris*)

- broodstock induced out-of-season maturation, spawning, and differences in steroid profiles. *Cybium*, 32(2) suppl.: 327-328.
22. Harvey B., y J. Carolsfeld. 1993. Induced breeding in tropical fish culture. International Development research centre, Ottawa, 144 pp.
 23. Heming, T.A. y R.K. Buddington. 1988. Yolk absorption in embryonic and larval fishes. In: Hoar, W.S., Randall, D.J. (Eds.), *Fish Physiology: Part A*, vol. XI. Academic Press, New York, pp. 407–446.
 24. Hernández-Rauda R. y M. Aldegunde. 2002. Changes in dopamine, norepinephrine and serotonin levels in the pituitary, telencephalon and hypothalamus during gonadal development of male *Lutjanus argentiventris* (Teleostei). *Marine Biology*, 141: 209–216.
 25. Hetman J. M., S. H. Soderling, N. A. Glavas, y J. A. Beavo. 2000. Cloning and characterization of PDE7B, a cAMP-specific phosphodiesterase. *Proc Natl Acad Sci*; 97(1):472-476.
 26. Hokari S., S., Horikawa, K. Tsukada y Y. Sakagishi. 1995. Expression of deoxyuridine triphosphatase during liver regeneration in rat. *Biochem Mol Biol Int*, 37: 583-590.
 27. Holland P.W.H., y J. García-Fernández. 1996. Hox Genes and Chordate Evolution. *Developmental Biology*, 173: 382–395.
 28. Hsieh-Li H.M., D.P. Witte, M. Weinstein, W. Branford, H. Li, K. Small y S.S. Potter. 1995. *Hoxa 11* structure, extensive antisense transcription, and function in male and female fertility. *Development*, 121: 1373-1385.
 29. Hu, G., S. Zhang, M. Vidal, J. L. Baer, T. Xu, y E. R. Fearon. 1997b. Mammalian homologs of seven in absentia regulate DCC via the ubiquitinproteasome pathway. *Genes Dev.* 11: 2701–2714.
 30. Hu, G., Y.L. Chung, T. Glover, V. Valentine, A.T. Look, y E.R. Fearon. 1997a. Characterization of human homologs of the *Drosophila* seven in absentia (*sina*) gene. *Genomics* 46: 103–111.

31. Huang L., Y. Pu, D. Hepps, D. Danielpour, y G.S. Prins. 2007. Posterior Hox Gene Expression and Differential Androgen Regulation in the Developing and Adult Rat Prostate Lobes. *Endocrinology*, 148(3): 1235-1245.
32. INEGI. 2010. El sector alimentario en Mexico 2010. Instituto nacional de estadística y geografía (México).
33. Irani K., Y. Xia, J.L. Zweier, S.J. Sollott, C.J. Der, E.R. Fearon, M. Sundaresan, T. Finkel, y P.J. Goldschmidt-Clermont. 1997. Mitogenic signaling mediated by oxidants in Ras-transformed fibroblasts. *Science*, 275 (5306) :1649-1652.
34. Isern J., Z. He, S.T. Fraser, S. Nowotschin, A. Ferrer-Vaquer, R. Moore, A.K. Hadjantonakis, V. Schulz, D. Tuck, P.G. Gallagher, y M.H. Baron. 2011. Single-lineage transcriptome analysis reveals key regulatory pathways in primitive erythroid progenitors in the mouse embryo. *Blood*. 117 (18): 4924-4934.
35. Izquierdo M.S., H. Fernández-Palacios, y A.G.J. Tacon. 2001. Effect of broodstock nutrition on reproductive performance of fish. *Aquaculture*, 197: 25– 42.
36. Jin W., R.M. Riley, R.D. Wolfinger, K.P. White, G. Passador-Gurgell y G. Gibson. 2001. The contributions of sex, genotype and age to transcriptional variance in *Drosophila melanogaster*. *Nature Genetics* 29: 389 – 395.
37. Johnsen S.A., M. Subramaniam, D.G. Monroe, R. Janknecht, y T. C. Spelsberg. 2002. Modulation of TGF β /Smad transcriptional responses through targeted degradation of the TGF β inducible early gene-1 by the human seven in absentia homologue. *J. Biol. Chem.* 277:30754–30759.
38. Johnston L.H. y N.F. Lowndes. 1992. Cell cycle control of DNA synthesis in budding yeast. *Nucleic Acids Res*, 20: 2403-2410.
39. Kato M., A. de Lancastre, Z. Pincus, y F.J. Slack. 2009. Dynamic expression of small non-coding RNAs, including novel microRNAs and piRNAs/21U-RNAs, during *Caenorhabditis elegans* development. *Genome Biol.* 10 (5): R54.
40. Kopnin P.B., L.S. Agapova, B.P. Kopnin, y P.M. Chumakov. 2007. Repression of sestrin family genes contributes to oncogenic Ras-induced reactive oxygen species up-regulation and genetic instability. *Cancer Res*, 67 (10): 4671-4678.

41. Kovar H., G. Jug, D. Printz, S. Bartl, G. Schmid, y J. Wesierska-Gadek. 2000. Characterization of distinct consecutive phases in non-genotoxic p53-induced apoptosis of Ewing tumor cells and the rate-limiting role of caspase 8. *Oncogene*. 19: 4096-4107.
42. Kunz B.A. y S.E. Kohalmi. 1991. Modulation of mutagenesis by deoxyribonucleotide levels. *Annu Rev Genet*, 25: 339-359.
43. Lazar, M.A., R.A. Hodin, D.S. Darling, y W.W. Chin. 1989. A novel member of the thyroid/steroid hormone receptor family is encoded by the opposite strand of the rat c-erb A and transcriptional unit. *Mol. Cell. Biol.*, 9: 1128-1136.
44. Lee R., R.L. Feinbaum, y V. Ambros. 1993. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell*, 75: 843-854.
45. Lewin B. 2004. *Genes VIII*. Pearson Prentice Hall. 1003 pp.
46. Lin Y, W. Ma, y S. Benchimol. 2000. Pidd, a new death-domain-containing protein, is induced by p53 and promotes apoptosis. *Nat Genet*, 26(1):122-7.
47. Link V., A. Shevshenko y A.P. Heisenberg. 2006. Proteomics of Early Zebrafish Embryos. *BMC Developmental Biology*, 6: 1.
48. Liu, J., J. Stevens, C. A. Rote, H. J. Yost, Y. Hu, K. L. Neufeld, R. L. White, y N. Matsunami. 2001. Siah-1 mediates a novel β -catenin degradation pathway linking p53 to the adenomatous polyposis coli protein. *Mol. Cell* 7:927–936.
49. Luquet, P. y T. Watanabe. 1986. Interaction “nutrition– reproduction” in fish. *Fish Physiol. Biochem.* 2: 121–129.
50. Lyman-Gingerich J., y F. Pelegri. 2007. Chapter 6: Maternal Factors in Fish Oogenesis and Embryonic Development. Pags. 142-169. En: Babin P.J., J. Cerdà y E. Lubzens (Eds). 2007. *The Fish Oocyte, From Basic Studies to Biotechnological Applications*. Springer. 508p.
51. Marlow F.L. 2010. *Maternal Control of Development in Vertebrates: My Mother Made Me Do It!*. Morgan and Claypool Publishers Life Sciences series. Pp.196.
52. Martindale J.L. y N.J. Holbrook. 2002. Cellular response to oxidative stress: signaling for suicide and survival. *J Cell Physiol*; 192 (1): 1-15.

53. Martínez-Andrade F (2003) A comparison of life histories and ecological aspects among snappers. Dissertation, Louisiana State University.
54. Martínez-Lagos, R.A. 2003. Maduración y desove del pargo Amarillo *Lutjanus argentiventris* (Peters, 1869) en condiciones controladas de temperatura y fotoperiodo. Tesis de maestría. CIBNOR.
55. Masahito W., H. Miyazawa, R.S. Wang, T. Mizuno, A. Sato, M. Asashima, y F. Hanaoka. 2002. The Second Largest Subunit of Mouse DNA Polymerase ϵ , DPE2, Interacts with SAP18 and Recruits the *Sin3* Co-Repressor Protein to DNA1. *J. Biochem.* 131: 307-311.
56. Mathavan S., S.G.P. Lee, A. Mak, L.D. Miller, K.R.K. Murthy, K.R. Govindarajan, Y. Tong, Y.L. Wu, S.H. Lam, H. Yang, Y. Ruan, V. Korzh, Z. Gong, E.T. Liu, y T. Lufkin. 2005. Transcriptome analysis of zebrafish embryogenesis using microarrays. *PLoS Genet* 1(2): e29
57. Matsuzawa, S., y J. C. Reed. 2001. *Siah-1*, *SIP*, and *Ebi* collaborate in a novel pathway for β -catenin degradation linked to p53 responses. *Mol. Cell.* 7: 915-926.
58. Mayer A. 1998. Developmental biology: Hox gene variation and evolution. *Nature*, 391: 225-228.
59. Misof B.Y., M.J. Blanco, G.P. Wagner. 1996. PCR-survey of *Hox* genes of the zebrafish: new sequence information and evolutionary implications. *J. Exp. Zool.* 274: 193-206.
60. Misof B.Y., y G.P. Wagner. 1996. Evidence for four *Hox* clusters in the teleost, *Fundulus heteroclitus*. *Mol. Phylogen. Evoln.* 5: 309-322.
61. Miyajima, N., R Horinchi, Y. Shibuya, S. Fukushige, K. Matsubara, K. Toyoshima y T. Yamamoto. 1989. Two erb A homologs encoding proteins with different T3 binding capacities are transcribed from opposite DNA strands of the same genetic locus. *Cell*, 57: 31-39.
62. Muhilia-Melo A., D.A. Guerrero-Tortolero, J.C. Perez-Urbiola y R. Campos-Ramos. 2003. Results of spontaneous spawning of yellow snapper (*Lutjanus argentiventris* peters, 1869) reared in inland ponds in La Paz, Baja California Sur, Mexico. *Fish Physiology and Biochemistry* 28: 511–512.

63. Natarajan R., y J.L. Nadler. 2004. Lipid inflammatory mediators in diabetic vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; 24: 1542–8.
64. Navas J.M., M. Bruce, M. thrush, B.M. Farndale, N. Bromage, S. Zanuy, M. Carrillo, J.G. Bell, y J. Ramos. 2007. The impact of seasonal alterations in the lipid composition of broodstock diets on egg quality en the Euroean sea bass. *J. Fish Biol.*, 51: 760-773.
65. Navas J.M., M. Trush, J. Ramos, M Bruce, M. Carrillo, S. Zanuy, y N. Bromage. 1996. The effect of seasonal alteration in the lipid composition of broodstock diet on egg quality in the European sea bass (*Dicentrarchus labrax*). *Proc. V intern. Symp. Rep. of fish.* 99. 108-110.
66. Nogueira V., Y. Park, C.C. Chen, P.Z. Xu, M.L. Chen, I. Tonic, T. Unterman, N. Hay. 2008. Akt determines replicative senescence and oxidative or oncogenic premature senescence and sensitizes cells to oxidative apoptosis. *Cancer Cell*; 14(6): 458–470.
67. Norris J.D., C. Chang, B.M. Wittmann, R. Stein, H. Cui, D. Fan, J.D. Joseph, y D.P. McDonnell. 2009a. The Homeodomain Protein HOXB13 Regulates the Cellular Response to Androgens. *Mol Cell.* 36(3): 405–416.
68. Norris J.D., J.D. Joseph, A.B. Sherk, D. Juzumiene, P.S. Turnbull, S.W. Rafferty, H. Cui, E. Anderson, D. Fan, D.A. Dye, X. Deng, D. Kazmin, C.Y. Chang, T.M. Willson, y D.P. McDonnell. 2009b. Differential presentation of protein interaction surfaces on the androgen receptor defines the pharmacological actions of bound ligands. *Chem. Biol*;16: 452–460.
69. Pardo E.G. y C. Gutierrez. 1990. Cell cycle- and differentiation stage-dependent variation of dUTPase activity in higher plant cells. *Exp Cell Res*, 186: 90-98.
70. Peters, W.C.H. 1869. Uber neue oder weniger bekannte Fische des Berliner Zoologischen Museums. *Monatsber. Akad. Wiss. Berlin.* 703-11 p.
71. Piñón A., F. Amezcua, y N. Duncan. 2009. Reproductive cycle of female yellow snapper *Lutjanus argentiventris* (Pisces, Actinopterygii, Lutjanidae) in the SW Gulf of California: gonadic stages, spawning seasonality and length at sexual maturity. *J. Appl. Ichthyol.* 25, 18–25.

72. Reith, M., J. Munholland, J. Kelly, R.N. Finn, Y H. Jørgen Fyhn. 2001. Lipovitellins Derived from two Forms of Vitellogenin are Differentially Processed During Oocyte Maturation in Haddock (*Melanogrammus aeglefinus*). *Journal of Experimental Zoology (Mol Dev Evol)* 291:58–67.
73. Saito K., y F. Matsuda. 2010. Metabolomics for functional genomics, systems biology, and biotechnology. *Annu. Rev. Plant Biol.* 61: 463-89.
74. Salih D.A., y A. Brunet. 2008. FoxO transcription factors in the maintenance of cellular homeostasis during aging. *Curr Opin Cell Biol*; 20 (2): 126-136.
75. Santamaría-Miranda A., M. Saucedo-Lozano, M.N. Herrera-Moreno¹ y J.P. Apún-Molina. 2005. Hábitos alimenticios del pargo amarillo *Lutjanus argentiventris* y del pargo rojo *Lutjanus colorado* (Pisces: Lutjanidae) en el norte de Sinaloa, México. *Revista de Biología Marina y Oceanografía* 40(1): 33 – 44.
76. Sargent, J.R., 1995. Origins and functions of lipids in fish eggs: nutritional implications. In: N.R. Bromage and J.R. Roberts (Editors), *Broodstock Management and Egg and Larval Quality*, Blackwell Science, Oxford, pp. 353-372.
77. Schuler M., E. Bossy-Wetzel, J.C. Goldstein, P. Fitzgerald, y D.R. Green. 2000. p53 Induces Apoptosis by Caspase Activation through Mitochondrial Cytochrome *c* Release. *J. Bio. Chem.*, 275 (10): 7337–7342.
78. Serrano-Pinto V. y J. Caraveo-Patiño. 1999. Survival of amarillo snapper *Lutjanus argentiventris* (Peters 1869) at different salinities in captivity. *Aquaculture Research*, 30: 467-470.
79. Shima J.S y S. Swearer. 2009. Larval quality is shaped by matrix effects: implications for connectivity in a marine metapopulation. *Ecology*, 90(5): 1255–1267.
80. Shin H., M. Hirst, M.N. Bainbridge, V. Magrini, E. Mardis, D.G. Moerman, M.A. Marra, D.L. Baillie y S.J.M. Jones. 2008. Transcriptome analysis for *Caenorhabditis elegans* based on novel expressed sequence tags. *BMC Biology*, 6: 30
81. Simons R. W. 1988. Naturally occurring antisense RNA control: a brief review. *Gene*, 72: 35-43.

82. Soengas M.S., R. M. Alarcón, H. Yoshida, A. J., Giaccia, R. Hakem, T. W. Mak, y S. W. Lowe. 1999. Apaf-1 and Caspase-9 in p53-Dependent Apoptosis and Tumor Inhibition. *Science*, 284 (5411): 156-159.
83. Song N.M., X.Y. Zhu, L. Shi, J. An, Y.W. Wu, y J.L. Sang. 2009. Identification and functional analysis of a CDE/CHR element in the POLD1 promoter. *Sci China Ser C-Life Sci*, 52(6): 551-559
84. Sordino P., D. Duboule, y T. Kondo. 1996. Zebrafish *Hoxa* and *Evx-2* genes: cloning, developmental expression and implications for the functional evolution of posterior *Hox* genes. *Mech. Dev.* 59, 165-175.
85. Sorensen P.W., T.J. Hara, N.E. Stacey, y F.W. Goetz. 1988. F prostaglandins function as potent stimulants that comprise the post-ovulatory female sex pheromone in goldfish. *Biol. Reprod.* 39: 1039-1050.
86. Sourisseau T., C. Desbois, L. Debure, D.D. Bowtell, A.C. Cato, J. Schneikert, E. Moyses, y D. Michel. 2001. Alteration of the stability of Bag-1 protein in the control of olfactory neuronal apoptosis. *J. Cell Sci.* 114: 1409-1416.
87. Springate, J.R.C., Bromage, N.R., y Cumarantunga, R., 1985. The effects of different ration on fecundity and egg quality in the rainbow trout (*Salmo gairdneri*). In: Cowey, C.B., Mackie, A.M., Bell, J.G. (Eds.), *Nutrition and Feeding in Fish*. Academic Press, London, pp. 371– 393.
88. Strahler J.R, X.X. Zhu, N. Hora, Y.K. Wang, P.C. Andrews, N.A. Roseman, J.V. Neel, L. Turka, y S.M. Hanash. 1993. Maturation stage and proliferation-dependent expression of dUTPase in human T cells. *Proc Natl Acad Sci*, 90: 4991-4995.
89. Susini L., B.J. Passer, N. Amzallag-Elbaz, T. Juven-Gershon, S. Prieur, N. Privat, M. Tuynder, M.C. Gendron, A. Israel, R. Amson, M. Oren, y A. Telerman. 2001. *Siah-1* binds and regulates the function of Numb. *Proc. Natl. Acad. Sci.*, 98: 15067– 15072.
90. Stoeckius M., J. Maaskola, T. Colombo, H.P. Rahn, M.R. Friedländer, N. Li, W. Chen, F. Piano, y N. Rajewsky. 2009. Large scale sorting of *C. elegans* embryos reveals the dynamics of small RNA expression. *Nat Methods.* 6 (10): 745-751.

91. Swiatek P.J. y Gridley T. 1993. Perinatal lethality and defects in hindbrain development in mice homozygous for a targeted mutation of the zinc finger gene *Krox20*. *Genes Dev.*, 7: 2071-2084.
92. Takeuchi, T., Watanabe, T., Ogino, C., Saito, M., Nishimura, K., Nose, T., 1981. Effects of low protein– high calorie diets and deletion of trace elements from a fish meal diet on reproduction of rainbow trout. *Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish.* 47: 645– 654.
93. Tandler A., M. Harel, W.M. Koven, y S. Kolkovsky. 1995. Broodstock and larvae nutrition in gilthead seabream *Spaurus aurata* new findings on its involent in improving growth, survival and swim bladder inflation. *Isr. J. Aquacult. Bamidgeh.*, 47: 95-111.
94. Tanikawa J., E. Ichikawa-Iwata, C. Kanei-Ishii, A. Nakai, S. Matsuzawa, J.C. Reed, y S. Ishii. 2000. p53 suppresses the c-Myb-induced activation of heat shock transcription factor 3. *J. Biol. Chem.* 275:15578–15585.
95. Telliez J.B., K.M. Bean, y L.L. Lin. 2000. LRDD, a novel leucine rich repeat and death domain containing protein. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1478: 280-288.
96. Thakuria J.V., A.W. Zaranek, G.M. Church, y G.T. Berry. 2012. Back to the future: From genome to metabolome. *Human Mutation.* 33 (5): 809-812.
97. Tiedt R., B.A. Bartholdy, G. Matthias, J.W. Newell, y P. Matthias. 2001. The RING finger protein Siah-1 regulates the level of the transcriptional coactivator OBF-1. *EMBO J.* 20: 4143-4152.
98. Tinel, A., y J. Tschopp. 2004. The PIDDosome, a protein complex implicated in activation of caspase-2 in response to genotoxic stress. *Science* 304: 843-846.
99. Toledo, F., y G.M. Wahl. 2006. Regulating the p53 pathway: in vitro hypotheses, in vivo veritas. *Nat. Rev. Cancer*, 6: 909-923.
100. Tran H., A. Brunet, J.M. Grenier, S.R. Datta, A.J. Jr Fornace, P.S. DiStefano, L.W. Chiang, y M.E. Greenberg. 2002. DNA repair pathway stimulated by the forkhead transcription factor FOXO3a through the Gadd45 protein. *Science*; 296 (5567): 530-534.

101. Van der Hoeven F., P. Sordino, N. Fraudeau, J.C. Izpisua-Belmonte, y D. Duboule. 1996. Teleost *HoxD* and *HoxA* genes: comparison with tetrapods and functional evolution of the HOXD complex. *Mech. Dev.* 54, 9-21.
102. Vassallo-Agius, R., H. Imaizumi, T. Watanabe, T. Yamazaki, S. Satoh y V. Kiron. 2001a. Effect of squid meal in dry pellets on the spawning performance of striped jack *Pseudocaranx dentex*. *Fish. Sci.* 67: 271–280.
103. Vassallo-Agius, R., T. Watanabe, H. Imaizumi, T. Yamazaki, S. Satoh, V. Kiron. 2001b. Effects of dry pellets containing astaxanthin and squid meal on the spawning performance of striped jack *Pseudocaranx dentex*. *Fish. Sci.* 67, 667–674.
104. Vázquez R.I., J. Rodríguez, L.A. Abitia, y F. Galván. 2008. Food habits of the yellow snapper *Lutjanus argentiventris* (Peters, 1869) (Percoidei: Lutjanidae) in La Paz Bay, Mexico. *Revista de Biología Marina y Oceanografía*, 43(2): 295-302.
105. Velasco-Miguel S., L. Buckbinder, P. Jean, L. Gelbert, R. Talbott, J. Laidlaw, B. Seizinger, y N. Kley. 1999. PA26, a novel target of the p53 tumor suppressor and member of the GADD family of DNA damage and growth arrest inducible genes. *Oncogene*; 18(1): 127-137.
106. Vesterlund L., H. Jiao, P. Unneberg, O. Hovatta, y J. Kere. 2011. The zebrafish transcriptome during early development. *BMC Developmental Biology*. 11: 30.
107. Watanabe T., T. Kotzumi, H. Suzuki, S. Satoh, T. Takeuchi, N. Yoshida, T. Kitada, y Y. Tsukashima. 1985. Improvement of quality of read sea bream eggs by feeding broodstock on diet containing cuttlefish meal or on raw krill shortly before spawning. *Nippon Suisan Gakkaishi*. 51: 1511-1521.
108. Watanabe T., T. Takeuchi, M. Saito, y K. Nishimura. 1984d. Effect of low protein-high calorie or essential fatty acid deficiency diet on reproduction of rainbow trout. *Nippon Suisan Gakkaishi*. 50: 1207-1215.
109. Watanabe, T., A. Itoh, A. Murakami, Y. Tsukashima, C. Kitajima y S. Fujita. 1984a. Effect of nutritional quality of diets given to broodstock on the verge

- of spawning on reproduction of red sea bream. Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish. 50: 1023–1028.
110. Watanabe, T., A. Itoh, C. Kitajima y S. Fujita. 1984b. Effect of protein levels on reproduction of red sea bream. Bull. Jpn. Soc. Sci. Fish. 50: 1015– 1022.
111. Watanabe, T., M.J. Lee, J. Mizutani, T. Yamada, S. Satoh, T. Takeuchi, N. Yoshida, T. Kitada y T. Arakawa. 1991. Effective components in cuttlefish meal and raw krill for the improvement of quality of red sea bream *Pagrus major* eggs. Nippon Suisan Gakkaishi 57: 681– 694.
112. Watanabe, T., y V. Kiron. 1995. Red sea bream (*Pagrus major*). In: Bromage, N.R., Roberts, R.J. (Eds.), Broodstock Management and Egg and Larval Quality. Blackwell, Oxford, pp. 398-413.
113. Wetzel, R. G. 2001. Limnology. Lake and river ecosystems. Third Edition. Academic Press. U.S.A. 1006 pp.
114. Wheeler T.C., L.S. Chin, Y. Li, F.L. Roudabush, y L. Li. 2002. Regulation of synaptophysin degradation by mammalian homologues of seven in absentia. J. Biol. Chem. 277:10273–10282.
115. Williams K., N. Papanikos, R.P. Phelps, y J.D. Shardo. 2004. Development, growth, and yolk utilization of hatchery-reared red snapper *Lutjanus campechanus* larvae. Mar Ecol Prog Ser. 275: 231–239.
116. Wilson P.M., W. Fazzone, M.J. LaBonte, H.J. Lenz, y R.D. Ladner. 2009. Regulation of human dUTPase gene expression and p53-mediated transcriptional repression in response to oxaliplatin-induced DNA damage. Nucleic Acids Research, 37 (1): 78-95.
117. Yang J.Y., y M.C. Hung. 2009. A new fork for clinical application: targeting forkhead transcription factors in cancer. Clin Cancer Res; 15 (3): 752-757.
118. Zeltser L., C. Desplan, y N. Heintz. 1996. Hoxb-13: a new Hox gene in a distant region of the HOXB cluster maintains colinearity. Development, 122: 2475-2484.

119. Zhang J., M.G. Guenther, R.W. Carthew, y M.A. Lazar. 1998. Proteasomal regulation of nuclear receptor corepressor-mediated repression. *Genes Dev.* 12:1775–1780.
120. Zhang X., H. Pang, Z. Wu y J. Jian. 2011. Molecular characterization of heat shock protein 70 gene transcripts during *Vibrio harveyi* infection of humphead snapper, *Lutjanus sanguineus*. *Fish Physiol Biochem.*, 37 (4): 897-910.
121. Zohar Y., M. Harel, S. Hassin, y A. Tandler. 1995. Gilt-head sea bream. In: *Broodstock management and larval quality* (ed.N.R. Bromage y R.J. Roberts). Blackwell Science Ltd., Oxford. Pp. 94-117.

11. ANEXOS

11.1 Análisis en KEGG Brite.

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojos** Z-Score < -2; **Verdes** Z-Score > 2.

KEGG Orthology (KO) - *Mus musculus* (mouse)

a) Metabolismo

Metabolismo de carbohidratos

00010 Glycolysis / Gluconeogenesis [PATH:mmu00010]
56847 Aldh1a3, ALDH6, RALDH3, V1; aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily
00030 Pentose phosphate pathway [PATH:mmu00030]
83553 Tkt1l, C79967, MGC132800; transketolase-like 1 (EC:2.2.1.1)
00051 Fructose and mannose metabolism [PATH:mmu00051]
16548 Khk; ketohexokinase (EC:2.7.1.3)
00052 Galactose metabolism [PATH:mmu00052]
53418 B4galt2, Ggtb2; UDP-Gal:betaGlcNAc beta 1,4- galactosyltransferase
00562 Inositol phosphate metabolism [PATH:mmu00562]
18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta
18803 Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1
(EC:3.1.4.11)
75678 Ippk, 1810043M15Rik, InsP6; inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase

Metabolismo de energía

00190 Oxidative phosphorylation [PATH:mmu00190]
66377 Ndufc1, 2310016K22Rik, KFYI, MGC106656; NADH dehydrogenase (ubiquinone
22273 Uqcrc1, 1110032G10Rik, MGC97899; ubiquinol-cytochrome c reductase core
100048613 cytochrome c oxidase subunit 7C, mitochondrial-like
12867 Cox7c, COXVIIc, Cox7c1, MGC102143; cytochrome c oxidase, subunit VIIc (EC:1.9.3.1)
11973 Atp6v1e1, 2410029D23Rik, Atp6e, Atp6e2, Atp6v1e, D6Ertd385e, E2, P31

Metabolismo de lípidos

00062 Fatty acid elongation [PATH:mmu00062]
70757 Ptplb, 6330408J20Rik, AI255777, AI481689, HACD2; protein tyrosine phosphatase
00071 Fatty acid metabolism [PATH:mmu00071]
270076 Gcdh, 9030411L18, AI266902, D17825; glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase
(EC:1.3.99.7)
50790 Acsl4, 9430020A05Rik, ACS4, AU018108, FacI4, Lacs4; acyl-CoA synthetase long-chain
family member 4 (EC:6.2.1.3)
12896 Cpt2, AI323697, CPTII; carnitine palmitoyltransferase 2 (EC:2.3.1.21)
666168 Cyp4a31, MGC18880, RP23-118K16.4; cytochrome P450, family 4, subfamily a,
polypeptide 31
100040843 Cyp4a32, OTTMUSG00000008689; cytochrome P450, family 4, subfamily a,
polypeptide 32
13117 Cyp4a10, AI647584, Cyp4a, D4Rp1, RP1; cytochrome P450, family 4, subfamily a,
polypeptide 10 (EC:1.14.15.3)
00140 Steroid hormone biosynthesis [PATH:mmu00140]
13079 Cyp21a1, 21-OH, 21OH, 21OHA, 21OHB, CYP21OH-A, Cyp21, Cyp21-ps1, Cyp21B,
Cyp21a2-ps, Cyp21a2ps, MGC156449, Oh21-1, Oh21-2; cytochrome P450, family 21, subfamily a,
polypeptide 1
00561 Glycerolipid metabolism [PATH:mmu00561]
16891 Lipg, 3110013K01Rik, EL, lipase, mEDL; lipase, endothelial (EC:3.1.1.3)

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|--|--|
| <p>64899 Lpin3, 9130206L11Rik, AA438110, AV236139, KIAA4023, MGC143991, MGC143992, mKIAA4023; lipin 3 (EC:3.1.3.4) 00564 Glycerophospholipid metabolism [PATH:mmu00564] 77582 Mboat7, 5730589L02Rik, BB1, Leng4, Lpiat, mBB1; membrane bound O-acyltransferase domain containing 7 64899 Lpin3, 9130206L11Rik, AA438110, AV236139, KIAA4023, MGC143991, MGC143992 00565 Ether lipid metabolism [PATH:mmu00565] 18472 Pafah1b1, LIS-1, Lis1, MGC25297, MMS10-U, Mdsh, Ms10u, Pafaha; platelet-activating factor acetylhydrolase, isoform 1b, subunit 1 (EC:3.1.1.47) 00600 Sphingolipid metabolism [PATH:mmu00600] 74442 Sgms2, 4933405A16Rik, 5133401H06Rik, AI854299; sphingomyelin synthase 00590 Arachidonic acid metabolism [PATH:mmu00590] 11684 Alox12, 9930022G08Rik, Alox12p, P-12LO; arachidonate 12-lipoxygenase (EC:1.13.11.31) 74519 Cyp2j9, 8430417E17Rik, MGC141274; cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide 14598 Ggt1, CD224, GGT, GGT_1, GGT-1, Ggtp, dwg; gamma-glutamyltransferase 1 666168 Cyp4a31, MGC18880, RP23-118K16.4; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 31 100040843 Cyp4a32, OTTMUSG00000008689; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 32 13117 Cyp4a10, AI647584, Cyp4a, D4Rp1, RP1; cytochrome P450, family 4, subfamily 00591 Linoleic acid metabolism [PATH:mmu00591] 74519 Cyp2j9, 8430417E17Rik, MGC141274; cytochrome P450, family 2, subfamily 01040 Biosynthesis of unsaturated fatty acids [PATH:mmu01040] 70757 Ptplb, 6330408J20Rik, AI255777, AI481689, HACD2; protein tyrosine phosphatase-like (proline instead of catalytic arginine), member b</p> | <p>64899 77582 64899 18472 74442 11684 74519 14598 666168 100040843 13117 74519 70757</p> |
|--|--|

Metabolismo de nucleótidos

| | |
|--|--|
| <p>00230 Purine metabolism [PATH:mmu00230] 53893 Nudt5; nudix (nucleoside diphosphate linked moiety X)-type motif 5 (EC:3.6.1.13) 50773 Nt5c, Dnt, Dnt1, Umph-2, Umph2; 5',3'-nucleotidase, cytosolic (EC:3.1.3.5) 10004 2069 Gm15210, OTTMUSG00000019498; predicted gene 15210 23918 Impdh2, IMPD; inosine 5'-phosphate dehydrogenase 2 (EC:1.1.1.205) 56520 Nme4, 2610027N22Rik, 2810024O08Rik, 5730493H09Rik, NM23-M4, Nm23M4; non-metastatic cells 4, protein expressed in (EC:2.7.4.6) 76025 Cant1, 5830420C20Rik, Apy1h, D11Bwg0554e, Entpd8, SCAN-1, Shapy; calcium activated nucleotidase 1 (EC:3.6.1.6) 66355 Gmpr, 2310004P21Rik, AV028449; guanosine monophosphate reductase (EC:1.7.1.7) 100043714 Gm10774; predicted pseudogene 10774 625405 Gm13015, OTTMUSG00000009925; predicted gene 13015 66491 Polr2l, 2510029B14Rik; polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide L (EC:2.7.7.6) 20018 Polr1d, 1110003G10Rik, 16kDa, AU018636, C81327, MGC107156, Rpo1-3, mRPA16; polymerase (RNA) I polypeptide D 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, accessory subunit 18974 Pole2; polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit) (EC:2.7.7.7) 60596 Gucy1a3, 1200016O07Rik; guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (EC:4.6.1.2) 54195 Gucy1b3, GC-S-beta-1, GCbeta1; guanylate cyclase 1, soluble, beta 3 (EC:4.6.1.2) 14917 Gucy2c, AI893437, GC-C, Gcc, MGC107510; guanylate cyclase 2c 18583 Pde7a, AU015378, AW047537; phosphodiesterase 7A (EC:3.1.4.17) 29863 Pde7b; phosphodiesterase 7B (EC:3.1.4.17)</p> | <p>53893 50773 10004 23918 56520 76025 66355 100043714 625405 66491 20018 18971 67967 18974 60596 54195 14917 18583 29863</p> |
|--|--|

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|---|---|
| 18577 | Pde4a, D9Ertd60e, Dpde2; phosphodiesterase 4A, cAMP specific (EC:3.1.4.17) |
| 22262 | Uox, AI663847; urate oxidase (EC:1.7.3.3) |
| 00240 Pyrimidine metabolism [PATH:mmu00240] | |
| 56520 | Nme4, 2610027N22Rik, 2810024O08Rik, 5730493H09Rik, NM23-M4, Nm23M4; non-metastatic cells 4, protein expressed in (EC:2.7.4.6) |
| 76025 | Cant1, 5830420C20Rik, Apy1h, D11Bwg0554e, Entpd8, SCAN-1, Shapy; calcium activated nucleotidase 1 (EC:3.6.1.6) |
| 100043714 | Gm10774; predicted pseudogene 10774 |
| 625405 | Gm13015, OTTMUSG00000009925; predicted gene 13015 |
| 66491 | Polr2l, 2510029B14Rik; polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide L (EC:2.7.7.6) |
| 20018 | Polr1d, 1110003G10Rik, 16kDa, AU018636, C81327, MGC107156, Rpo1-3, mRPA16; polymerase (RNA) I polypeptide D |
| 18971 | Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| 67967 | Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, accessory subunit |
| 18974 | Pole2; polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit) (EC:2.7.7.7) |
| 50773 | Nt5c, Dnt, Dnt1, Umph-2, Umph2; 5',3'-nucleotidase, cytosolic (EC:3.1.3.5) |
| 110074 | Dut, 5031412I06Rik, 5133400F09Rik, D2Bwg0749e, Dutp, dUTPase; deoxyuridine triphosphatase (EC:3.6.1.23) |

Metabolismo de aminoácidos

| | |
|--|--|
| 00260 Glycine, serine and threonine metabolism [PATH:mmu00260] | |
| 100047252 | phosphoserine aminotransferase-like |
| 107272 | Psat1, D8Ertd814e, EPIP, PSA, Psat; phosphoserine aminotransferase 1 (EC:2.6.1.52) |
| 26912 | Gcat, AI526977, Kbl; glycine C-acetyltransferase (2-amino-3-ketobutyrate-coenzyme A ligase) (EC:2.3.1.29) K00639 |
| 192166 | Sardh, MGC6279; sarcosine dehydrogenase (EC:1.5.99.1) |
| 00310 Lysine degradation [PATH:mmu00310] | |
| 270076 | Gcdh, 9030411L18, AI266902, D17825; glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase (EC:1.3.99.7) |
| 235626 | Setd2, 4921524K10Rik, BC031601, KMT3A; SET domain containing 2 (EC:2.1.1.43) |
| 26433 | Plod3, AI414586, LH3; procollagen-lysine, 2-oxoglutarate 5-dioxygenase |
| 00330 Arginine and proline metabolism [PATH:mmu00330] | |
| 12709 | Ckb, B-CK, Bck, Ck-3, Ck3, Ckbb; creatine kinase, brain (EC:2.7.3.2) |
| 18127 | Nos3, 2310065A03Rik, Nos-3, eNOS, ecNOS; nitric oxide synthase 3, endothelial cell |
| 00340 Histidine metabolism [PATH:mmu00340] | |
| 13195 | Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28) |
| 56847 | Aldh1a3, ALDH6, RALDH3, V1; aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A3 (EC:1.2.1.5) |
| 00350 Tyrosine metabolism [PATH:mmu00350] | |
| 13195 | Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28) |
| 56847 | Aldh1a3, ALDH6, RALDH3, V1; aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily A3 (EC:1.2.1.5) |
| 00360 Phenylalanine metabolism [PATH:mmu00360] | |
| 13195 | Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28) |
| 56847 | Aldh1a3, ALDH6, RALDH3, V1; aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily |
| 00380 Tryptophan metabolism [PATH:mmu00380] | |
| 70789 | Kynu, 4432411A05Rik; kynureninase (L-kynurenine hydrolase) (EC:3.7.1.3) |
| 270076 | Gcdh, 9030411L18, AI266902, D17825; glutaryl-Coenzyme A dehydrogenase (EC:1.3.99.7) |
| 13195 | Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28) |

Metabolismo de otros aminoácidos

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | |
|--------------|---|
| 00410 | beta-Alanine metabolism [PATH:mmu00410] |
| 56847 | Aldh1a3, ALDH6, RALDH3, V1; aldehyde dehydrogenase family 1, subfamily |
| 00430 | Taurine and hypotaurine metabolism [PATH:mmu00430] |
| 14598 | Ggt1, CD224, GGT, GGT_1, GGT-1, Ggtp, dwg; gamma-glutamyltransferase |
| 00460 | Cyanoamino acid metabolism [PATH:mmu00460] |
| 14598 | Ggt1, CD224, GGT, GGT_1, GGT-1, Ggtp, dwg; gamma-glutamyltransferase |
| 00480 | Glutathione metabolism [PATH:mmu00480] |
| 14598 | Ggt1, CD224, GGT, GGT_1, GGT-1, Ggtp, dwg; gamma-glutamyltransferase 1 |
| 14629 | Gclc, D9Wsu168e, GLCL-H, Ggcs-hs, Glclc; glutamate-cysteine ligase, catalytic subunit (EC:6.3.2.2) |
| 16790 | Anpep, AP-M, AP-N, Apr, Cd13, P150; alanyl (membrane) aminopeptidase |

b) Procesamiento de la información genética

Transcripción

| | |
|------------------|---|
| 03020 | RNA polymerase [PATH:mmu03020] |
| 100043714 | Gm10774; predicted pseudogene 10774 |
| 625405 | Gm13015, OTTMUSG00000009925; predicted gene 13015 |
| 66491 | Polr2l, 2510029B14Rik; polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide L (EC:2.7.7.6) |
| 20018 | Polr1d, 1110003G10Rik, 16kDa, AU018636, C81327, MGC107156, Rpo1-3, mRPA16; polymerase (RNA) I polypeptide D |
| 03022 | Basal transcription factors [PATH:mmu03022] |
| 66464 | Taf12, 20kDa, 2810422D08Rik, AW557038, Taf2J; TAF12 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor |
| 623205 | Gm11189, OTTMUSG00000000057; TAF13 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor pseudogene |
| 99730 | Taf13, 1810004N01Rik, 2010309N11Rik, AI847295, TAFII18; TAF13 RNA polymerase II, TATA box binding protein (TBP)-associated factor |
| 14885 | Gtf2h4, AW545633, BTF2_p52, TFIIF, p44, p52; general transcription factor II |
| 03040 | Spliceosome [PATH:mmu03040] |
| 13204 | Dhx15, DBP1, Ddx15, HRH2, MGC117685, mDEAH9; DEAH (Asp-Glu-Ala-His) box polypeptide 15 (EC:3.6.4.13) |
| 20630 | Snrpc, Snrp1c, U1-C, U1C; U1 small nuclear ribonucleoprotein C |
| 432554 | Gm12183, OTTMUSG00000005521; DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 5 pseudogene |
| 13207 | Ddx5, 2600009A06Rik, G17P1, HUMP68, Hlr1, MGC118083, p68; DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 5 (EC:3.6.4.13) |
| 66618 | Snrnp27, 2610209M04Rik, AI449063, AU022368, Ry1; small nuclear ribonucleoprotein 27 (U4/U6.U5) |
| 66585 | Snrnp40, 0610009C03Rik, Prp8bp, Wdr57; small nuclear ribonucleoprotein 40 (U5) |
| 66877 | Crnk1l, 1200013P10Rik, 5730590A01Rik, C80326, crn; Crn, crooked neck-like 1 (Drosophila) |
| 19655 | Rbmx; RNA binding motif protein, X chromosome |
| 225027 | Srsf7, 35kDa, 9430065L19Rik, 9G8, MGC38287, NX-96, Sfrs7; serine/arginine-rich splicing factor 7 |

Traducción

| | |
|---------------|---|
| 03010 | Ribosome [PATH:mmu03010] |
| 20042 | Rps12, MGC102111, MGC102112, MGC102499, MGC117504; ribosomal protein S12 |
| 67945 | Rpl41, 1810055P16Rik, 2210411K19Rik; ribosomal protein L41 |
| 00970 | Aminoacyl-tRNA biosynthesis [PATH:mmu00970] |
| 107045 | Lars, 2310045K21Rik, 3110009L02Rik, AW536573; leucyl-tRNA synthetase (EC:6.1.1.4) |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|---|---|
| | 23874 Farsb, C76708, Farsa, Farsl, Farslb, Frsb; phenylalanyl-tRNA synthetase, beta |
| 03013 RNA transport [PATH:mmu03013] | |
| | 67053 Rpp14, 2610511E03Rik, AA682089; ribonuclease P 14 subunit (human) (EC:3.1.26.5) |
| | 72322 Xpo5, 2410004H11Rik, 2700038C24Rik, AI648907, AW549301, Exp5, RanBp21, mKIAA1291; exportin 5 |
| | 13628 Eef1a2, Eef1a, S1, wasted, wst; eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 2 K03231 |
| | 13627 Eef1a1, MGC102592, MGC103271, MGC118397, MGC18758, MGC27859, MGC7551, MGC8115, MGC8209; eukaryotic translation elongation factor 1 alpha 1 |
| | 100044900 SUMO-conjugating enzyme UBC9-like K10577 enzyme E2I (EC:6.3.2.19) |
| | 22196 Ube2i, 5830467E05Rik, F830028O17Rik, UBC9, Ubce2i, Ubce9; ubiquitin-conjugating |
| | 26908 Eif2s3y, Eif-2gy, Spy, Tfy; eukaryotic translation initiation factor 2, subunit 3, structural gene Y-linked |
| | 13681 Eif4a1, BM-010, Ddx2a, Eif4; eukaryotic translation initiation factor 4A1 (EC:3.6.4.13) |
| | 100041953 Gm10094; predicted gene 10094 |
| | 20220 Sap18, C530046K05Rik, D11ErtD539e, EMegR4, Sinbp1; Sin3-associated polypeptide |
| 03015 mRNA surveillance pathway [PATH:mmu03015] | |
| | 100041953 Gm10094; predicted gene 10094 |
| | 20220 Sap18, C530046K05Rik, D11ErtD539e, EMegR4, Sinbp1; Sin3-associated polypeptide 18 |
| | 105083 Pelo, AA409897, AI852218; pelota homolog (Drosophila) |

Replicación y reparación

| | |
|--|--|
| 03030 DNA replication [PATH:mmu03030] | |
| | 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| | 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, accessory subunit |
| | 18974 Pole2; polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit) (EC:2.7.7.7) |
| 03410 Base excision repair [PATH:mmu03410] | |
| | 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| | 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, accessory subunit |
| | 18974 Pole2; polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit) (EC:2.7.7.7) |
| 03420 Nucleotide excision repair [PATH:mmu03420] | |
| | 14885 Gtf2h4, AW545633, BTF2_p52, TFIIH, p44, p52; general transcription factor II H, polypeptide 4 |
| | 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| | 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, accessory subunit |
| | 18974 Pole2; polymerase (DNA directed), epsilon 2 (p59 subunit) (EC:2.7.7.7) |
| 03430 Mismatch repair [PATH:mmu03430] | |
| | 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| | 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, |
| 03440 Homologous recombination [PATH:mmu03440] | |
| | 18971 Pold1, 125kDa; polymerase (DNA directed), delta 1, catalytic subunit (EC:2.7.7.7) |
| | 67967 Pold3, 2410142G14Rik, C85233, P66, P68; polymerase (DNA-directed), delta 3, |
| 03460 Fanconi anemia pathway [PATH:mmu03460] | |
| | 15205 Hes1, Hry, bHLHb39; hairy and enhancer of split 1 (Drosophila) |

c) Procesamiento de la información ambiental

Transporte de membrana

| | |
|--|--|
| 02010 ABC transporters [PATH:mmu02010] | |
| | 12780 Abcc2, AI173996, Abc30, ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2 |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

11307 Abcg1, AW413978, Abc8, MGC141022, White; ATP-binding cassette, sub-family G (WHITE), member 1

Transducción de señales

04010 MAPK signaling pathway [PATH:mmu04010]

12292 Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit

14673 Gna12, AI414047, AI504261, Galpha12, MGC130498; guanine nucleotide binding protein, alpha 12

14184 Fgfr3, CD333, FR3, Fgfr-3, Flg-2, HBGFR, Mfr3, sam3; fibroblast growth factor receptor 3

109880 Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ert631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1)

17451 Mos, c-mos; Moloney sarcoma oncogene (EC:2.7.11.1)

21803 Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1

56274 Stk3, 0610042I06Rik, MST, Mst2, Mst3, mess1; serine/threonine kinase 3 (Ste20, yeast homolog)

330177 Taok3, 2900006A08Rik, A130052D22, A430105I05Rik; TAO kinase 3 (EC:2.7.11.1)

381921 Taok2, 1110033K02Rik, B230344N16, KIAA0881, MAP3K17, PSK, PSK1, TAO1, TAO2, mKIAA0881; TAO kinase 2 (EC:2.7.11.1)

16476 Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene

22059 Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53

04012 ErbB signaling pathway [PATH:mmu04012]

13866 Erbb2, Erbb-2, HER-2, HER2, Neu, c-erbB2, c-neu, mKIAA3023; v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)

18803 Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11)

16476 Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene

109880 Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ert631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1)

18708 Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)

04310 Wnt signaling pathway [PATH:mmu04310]

22408 Wnt1, Int-1, Wnt-1, sw, swaying; wingless-related MMTV integration site 1

14362 Fzd1, AW227548, FZ-1, Fz1; frizzled homolog 1 (Drosophila)

12387 Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1

17128 Smad4, AW743858, D18Wsu70e, DPC4, Madh4; MAD homolog 4 (Drosophila)

16476 Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene

17393 Mmp7, MAT; matrix metalloproteinase 7 (EC:3.4.24.23)

22059 Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53

20438 Siah1b, AA960570, Sinh1b; seven in absentia 1B

18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11)

04330 Notch signaling pathway [PATH:mmu04330]

18132 Notch4, Int-3, Int3; Notch gene homolog 4 (Drosophila)

15205 Hes1, Hry, bHLHb39; hairy and enhancer of split 1 (Drosophila)

04340 Hedgehog signaling pathway [PATH:mmu04340]

24069 Sufu, 2810026F04Rik, Su(fu); suppressor of fused homolog (Drosophila)

22408 Wnt1, Int-1, Wnt-1, sw, swaying; wingless-related MMTV integration site 1

04350 TGF-beta signaling pathway [PATH:mmu04350]

21803 Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1

17128 Smad4, AW743858, D18Wsu70e, DPC4, Madh4; MAD homolog 4 (Drosophila)

15902 Id2, AI255428, C78922, Idb2, bHLHb26; inhibitor of DNA binding

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | | |
|--|--------|---|
| | 21781 | Tfdp1, Dp1, Drtf1; transcription factor Dp 1 |
| | 04370 | VEGF signaling pathway [PATH:mmu04370] |
| | 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 18127 | Nos3, 2310065A03Rik, Nos-3, eNOS, ecNOS; nitric oxide synthase 3, endothelial cell |
| | 04630 | Jak-STAT signaling pathway [PATH:mmu04630] |
| | 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 |
| | 50929 | Il22, IL-22, IL-22a, ILTIFa, Iltif, MGC129416, MGC129417; interleukin 22 |
| | 16189 | Il4, BSF-1, Il-4; interleukin 4 |
| | 12803 | Cntf, AI429687, MGC41235; ciliary neurotrophic factor |
| | 12804 | Cntfr, Cntfralpha; ciliary neurotrophic factor receptor |
| | 16186 | Il2rg, CD132, [g]c, gamma(c), gc; interleukin 2 receptor, gamma chain |
| | 24064 | Spry2, sprouty2; sprouty homolog 2 (Drosophila) |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 04020 | Calcium signaling pathway [PATH:mmu04020] |
| | 15564 | Htr5b, 5-Ht5b, MGC141198; 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5B |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| | 14680 | Gnal, 2610011C15Rik, 9630020G10Rik, AI843190, Galphaolf, Gna10, Golf, MGC90869; guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, olfactory type |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 14811 | Grin2a, GluN2A, NMDAR2A, NR2A; glutamate receptor, ionotropic, NMDA2A (epsilon 1) |
| | 14829 | Grpr, GRP-R, MGC130509; gastrin releasing peptide receptor |
| | 13866 | ErbB2, Erbb-2, HER-2, HER2, Neu, c-erbB2, c-neu, mKIAA3023; v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian) |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itpr2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itpr5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 18127 | Nos3, 2310065A03Rik, Nos-3, eNOS, ecNOS; nitric oxide synthase 3, endothelial cell |
| | 04070 | Phosphatidylinositol signaling system [PATH:mmu04070] |
| | 75678 | Ippk, 1810043M15Rik, InsP6; inositol 1,3,4,5,6-pentakisphosphate 2-kinase (EC:2.7.1.158) |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itpr2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itpr5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 04150 | mTOR signaling pathway [PATH:mmu04150] |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 18654 | Pgf, AI854365, PIGF, Plgf; placental growth factor |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ertd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

d) Procesos celulares

| Transporte y catabolismo | |
|---|---|
| 04144 Endocytosis [PATH:mmu04144] | |
| 21803 | Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1 |
| 22042 | Tfrc, 2610028K12Rik, AI195355, AI426448, AU015758, CD71, E430033M20Rik, Mtvr-1, Mtvr1, TFR, TFR1, TR, Trfr, p90; transferrin receptor |
| 14184 | Fgfr3, CD333, FR3, Fgfr-3, Flg-2, HBGFR, Mfr3, sam3; fibroblast growth factor receptor 3 |
| 11771 | Ap2a1, Adtaa; adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit |
| 12389 | Cav1, Cav, Cav-1; caveolin 1, caveolae protein |
| 15019 | H2-Q8, H-2Q8, MMS10-T, Ms10t, Qa-2, Qa-8, Qa8; histocompatibility 2, Q region locus 8 |
| 15018 | H2-Q7, H-2Q7, Ped, Q9, Qa-2, Qa-7, Qa7; histocompatibility 2, Q region locus 7 |
| 15013 | H2-Q2, BE136769, Gm11132, H-2Q2, gs14-2; histocompatibility 2, Q region locus 2 |
| 110557 | H2-Q6, 0610037M15Rik, H-2Q6, Qa-6, Qa6; histocompatibility 2, Q region locus 6 |
| 15006 | H2-Q1, H-2Q1, MGC91064, Q1, Q1b, Q1d, Q1k, Qa-1, Qa1, Qed-1; histocompatibility 2, Q region locus 1 |
| 16186 | Il2rg, CD132, [g]c, gamma(c), gc; interleukin 2 receptor, gamma chain |
| 52348 | Vps37a, 2210018P21Rik, 4930592A21Rik, AW261445, D8Erd531e; vacuolar protein sorting 37A (yeast) |
| 66371 | Chmp4c, 2010012P02Rik, 2210015K02Rik, 2310010I16Rik, MGC144772, MGC144773, Shax3, Snf7-3; charged multivesicular body protein 4C |
| 75767 | Rab11fip1, 2010200K21Rik, 4833414G05Rik, MGC159103, Rcp; RAB11 family interacting protein 1 (class I) |
| 19334 | Rab22a, 3732413A17Rik, AI662177, AW319644, AW550514, E130120E14Rik, Rab22; RAB22A, member RAS oncogene family |
| 04145 Phagosome [PATH:mmu04145] | |
| 15019 | H2-Q8, H-2Q8, MMS10-T, Ms10t, Qa-2, Qa-8, Qa8; histocompatibility 2, Q region locus 8 |
| 15018 | H2-Q7, H-2Q7, Ped, Q9, Qa-2, Qa-7, Qa7; histocompatibility 2, Q region locus 7 |
| 15013 | H2-Q2, BE136769, Gm11132, H-2Q2, gs14-2; histocompatibility 2, Q region locus 2 |
| 110557 | H2-Q6, 0610037M15Rik, H-2Q6, Qa-6, Qa6; histocompatibility 2, Q region locus 6 |
| 15006 | H2-Q1, H-2Q1, MGC91064, Q1, Q1b, Q1d, Q1k, Qa-1, Qa1, Qed-1; histocompatibility 2, Q region locus 1 |
| 22042 | Tfrc, 2610028K12Rik, AI195355, AI426448, AU015758, CD71, E430033M20Rik, Mtvr-1, Mtvr1, TFR, TFR1, TR, Trfr, p90; transferrin receptor |
| 11973 | Atp6v1e1, 2410029D23Rik, Atp6e, Atp6e2, Atp6v1e, D6Erd385e, E2, P31, Vma4; ATPase, H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (EC:3.6.3.14) |
| 16402 | Itga5, Cd49e, Fnra, VLA5; integrin alpha 5 (fibronectin receptor alpha) |
| 04142 Lysosome [PATH:mmu04142] | |
| 72175 | Mfsd8, 2810423E13Rik, AI836898, AV142426, Cln7, MGC132949, MGC132950; major facilitator superfamily domain containing 8 |
| 11766 | Ap1g2, Adtg2, G2ad, MGC118107; adaptor protein complex AP-1, gamma 2 subunit |
| 64933 | Ap3m2, 5830445E16Rik, AP-3B; adaptor-related protein complex 3, mu 2 subunit |
| 94178 | Mcoln1, 2210015I05Rik, MGC7172, TRPML1, mucolipidin; mucolipin 1 |
| 04146 Peroxisome [PATH:mmu04146] | |
| 50790 | Acs14, 9430020A05Rik, ACS4, AU018108, Fac14, Lacs4; acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (EC:6.2.1.3) |
| 04140 Regulation of autophagy [PATH:mmu04140] | |
| 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 K05414 interferon alpha |
| Crecimiento y muerte celular | |
| 04110 Cell cycle [PATH:mmu04110] | |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | | |
|-------|-------|--|
| | 13555 | E2f1, E2F-1, KIAA4009, mKIAA4009; E2F transcription factor 1 |
| | 21781 | Tfdp1, Dp1, Drtf1; transcription factor Dp 1 |
| | 21803 | Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1 |
| | 17128 | Smad4, AW743858, D18Wsu70e, DPC4, Madh4; MAD homolog 4 (Drosophila) |
| | 22059 | Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53 |
| | 56452 | Orc6, 6720420I10Rik, MGC91038, Orc6l; origin recognition complex, subunit 6 |
| 04114 | | Oocyte meiosis [PATH:mmu04114] |
| | 17451 | Mos, c-mos; Moloney sarcoma oncogene (EC:2.7.11.1) |
| | 16439 | Itpr2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itpr5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 04210 | | Apoptosis [PATH:mmu04210] |
| | 22059 | Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53 |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 04115 | | p53 signaling pathway [PATH:mmu04115] |
| | 22059 | Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53 |
| | 57913 | Lrdd, 1200011D09Rik, AU042446, Pidd; leucine-rich and death domain containing |
| | 20438 | Siah1b, AA960570, Sinh1b; seven in absentia 1B |
| | 75747 | Sesn3, 5630400E15Rik, BC003348, MGC7182, SEST3; sestrin 3 |

Comunicación celular

| | | |
|--|--------|--|
| | 04510 | Focal adhesion [PATH:mmu04510] |
| | 16401 | Itga4, CD49D; integrin alpha 4 |
| | 16402 | Itga5, Cd49e, Fnra, VLA5; integrin alpha 5 (fibronectin receptor alpha) |
| | 18654 | Pgf, AI854365, PIGF, Plgf; placental growth factor |
| | 13866 | ErbB2, Erbb-2, HER-2, HER2, Neu, c-erbB2, c-neu, mKIAA3023; v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian) |
| | 17907 | Mylpf, 2410014J02Rik, MLC-2, Mlc2; myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle |
| | 109711 | Actn1, 3110023F10Rik, Actn1a; actinin, alpha 1 |
| | 11472 | Actn2, 1110008F24Rik, MGC107582; actinin alpha 2 |
| | 22793 | Zyx, 9530098H06Rik, R75157; zyxin |
| | 12387 | Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1 |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ert631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| | 12389 | Cav1, Cav, Cav-1; caveolin 1, caveolae protein |
| | 04520 | Adherens junction [PATH:mmu04520] |
| | 109711 | Actn1, 3110023F10Rik, Actn1a; actinin, alpha 1 |
| | 11472 | Actn2, 1110008F24Rik, MGC107582; actinin alpha 2 |
| | 12387 | Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1 |
| | 13866 | ErbB2, Erbb-2, HER-2, HER2, Neu, c-erbB2, c-neu, mKIAA3023; v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian) |
| | 17128 | Smad4, AW743858, D18Wsu70e, DPC4, Madh4; MAD homolog 4 (Drosophila) |
| | 04530 | Tight junction [PATH:mmu04530] |
| | 12739 | Cldn3, AI182374, Cpetr2, mRVP1; claudin 3 |
| | 12387 | Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1 |
| | 17907 | Mylpf, 2410014J02Rik, MLC-2, Mlc2; myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle |
| | 75723 | Amotl1, 2310010G08Rik, 2310067L22Rik, 4932416D09Rik, mFLJ00155; angiomin-like 1 |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|---------------|---|
| 109711 | Actn1, 3110023F10Rik, Actn1a; actinin, alpha 1 |
| 11472 | Actn2, 1110008F24Rik, MGC107582; actinin alpha 2 |
| 04540 | Gap junction [PATH:mmu04540] |
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 60596 | Gucy1a3, 1200016O07Rik; guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (EC:4.6.1.2) |
| 54195 | Gucy1b3, GC-S-beta-1, GCbeta1; guanylate cyclase 1, soluble, beta 3 (EC:4.6.1.2) |

e) Sistemas organismales

Sistema inmune

| | |
|------------------|--|
| 04640 | Hematopoietic cell lineage [PATH:mmu04640] |
| 16189 | Il4, BSF-1, Il-4; interleukin 4 |
| 22042 | Tfrc, 2610028K12Rik, AI195355, AI426448, AU015758, CD71, E430033M20Rik, Mtvr-1, Mtvr1, TFR, TFR1, TR, Trfr, p90; transferrin receptor |
| 16790 | Anpep, AP-M, AP-N, Apn, Cd13, P150; alanyl (membrane) aminopeptidase (EC:3.4.11.2) |
| 16401 | Itga4, CD49D; integrin alpha 4 |
| 16402 | Itga5, Cd49e, Fnra, VLA5; integrin alpha 5 (fibronectin receptor alpha) |
| 04610 | Complement and coagulation cascades [PATH:mmu04610] |
| 15139 | Hc, C5, C5a, He; hemolytic complement |
| 04620 | Toll-like receptor signaling pathway [PATH:mmu04620] |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 |
| 56066 | Cxcl11, Cxc11, H174, I-tac, Ip9, Itac, Scyb11, Scyb9b, b-R1, betaR1; chemokine (C-X-C motif) ligand 11 |
| 04621 | NOD-like receptor signaling pathway [PATH:mmu04621] |
| 17951 | Naip5, Birc1e, Lgn1, Naip-rs3; NLR family, apoptosis inhibitory protein 5 |
| 04622 | RIG-I-like receptor signaling pathway [PATH:mmu04622] |
| 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 |
| 26900 | Ddx3y, 8030469F12Rik, D1Pas1-rs1, Dby; DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 3, Y-linked (EC:3.6.4.13) |
| 04623 | Cytosolic DNA-sensing pathway [PATH:mmu04623] |
| 20018 | Polr1d, 1110003G10Rik, 16kDa, AU018636, C81327, MGC107156, Rpo1-3, mRPA16; polymerase (RNA) I polypeptide D |
| 100043714 | Gm10774; predicted pseudogene 10774 |
| 625405 | Gm13015, OTTMUSG00000009925; predicted gene 13015 |
| 66491 | Polr2l, 2510029B14Rik; polymerase (RNA) II (DNA directed) polypeptide L (EC:2.7.7.6) |
| 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 |
| 04650 | Natural killer cell mediated cytotoxicity [PATH:mmu04650] |
| 15019 | H2-Q8, H-2Q8, MMS10-T, Ms10t, Qa-2, Qa-8, Qa8; histocompatibility 2, Q region locus 8 |
| 15018 | H2-Q7, H-2Q7, Ped, Q9, Qa-2, Qa-7, Qa7; histocompatibility 2, Q region locus 7 |
| 15013 | H2-Q2, BE136769, Gm11132, H-2Q2, gs14-2; histocompatibility 2, Q region locus 2 |
| 110557 | H2-Q6, 0610037M15Rik, H-2Q6, Qa-6, Qa6; histocompatibility 2, Q region locus 6 |
| 15006 | H2-Q1, H-2Q1, MGC91064, Q1, Q1b, Q1d, Q1k, Qa-1, Qa1, Qed-1; histocompatibility 2, Q region locus 1 |
| 15896 | Icam2, CD102, Icam-2, Ly-60; intercellular adhesion molecule 2 |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | |
|--|--|
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ertd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| 15970 | Ifna7, Ifa7; interferon alpha 7 |
| 04612 Antigen processing and presentation [PATH:mmu04612] | |
| 15019 | H2-Q8, H-2Q8, MMS10-T, Ms10t, Qa-2, Qa-8, Qa8; histocompatibility 2, Q region locus 8 |
| 15018 | H2-Q7, H-2Q7, Ped, Q9, Qa-2, Qa-7, Qa7; histocompatibility 2, Q region locus 7 |
| 15013 | H2-Q2, BE136769, Gm11132, H-2Q2, gs14-2; histocompatibility 2, Q region locus 2 |
| 110557 | H2-Q6, 0610037M15Rik, H-2Q6, Qa-6, Qa6; histocompatibility 2, Q region locus 6 |
| 15006 | H2-Q1, H-2Q1, MGC91064, Q1, Q1b, Q1d, Q1k, Qa-1, Qa1, Qed-1; histocompatibility 2, Q region locus 1 |
| 04660 T cell receptor signaling pathway [PATH:mmu04660] | |
| 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 16189 | Il4, BSF-1, Il-4; interleukin 4 |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| 04662 B cell receptor signaling pathway [PATH:mmu04662] | |
| 12518 | Cd79a, Ig-alpha, Iga, Igalpha, Ly-54, Ly54, mb-1; CD79A antigen (immunoglobulin-associated alpha) |
| 17060 | Blnk, BASH, Bca, Ly-57, Ly57, Lyw-57, SLP-65; B-cell linker |
| 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 12517 | Cd72, CD72c, Ly-19, Ly-32, Ly-m19, Lyb-2; CD72 antigen |
| 04664 Fc epsilon RI signaling pathway [PATH:mmu04664] | |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 16189 | Il4, BSF-1, Il-4; interleukin 4 |
| 04666 Fc gamma R-mediated phagocytosis [PATH:mmu04666] | |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| 17118 | Marcks, Macs, PKCSL; myristoylated alanine rich protein kinase C substrate |
| 04670 Leukocyte transendothelial migration [PATH:mmu04670] | |
| 16401 | Itga4, CD49D; integrin alpha 4 |
| 12739 | Cldn3, AI182374, Cpetr2, mRVP1; claudin 3 |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 12387 | Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1 |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| 17907 | Mylpf, 2410014J02Rik, MLC-2, Mlc2; myosin light chain, phosphorylatable, fast skeletal muscle |
| 109711 | Actn1, 3110023F10Rik, Actn1a; actinin, alpha 1 |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | | |
|-------|--------|--|
| | 11472 | Actn2, 1110008F24Rik, MGC107582; actinin alpha 2 |
| | 56508 | Rapgef4; Rap guanine nucleotide exchange factor (GEF) 4 |
| 04672 | | Intestinal immune network for IgA production [PATH:mmu04672] |
| | 16189 | Il4, BSF-1, Il-4; interleukin 4 |
| | 21803 | Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1 |
| | 16401 | Itga4, CD49D; integrin alpha 4 |
| | 17000 | Ltbr, AI256028, CD18, LTbetaR, Ltbr, TNF-R-III, TNFCR, TNFR-RP, TNFR2-RP, TNFRrp, Tnfr, Tnfrsf3; lymphotoxin B receptor |
| 04062 | | Chemokine signaling pathway [PATH:mmu04062] |
| | 56066 | Cxcl11, Cxc11, H174, I-tac, Ip9, Itac, Scyb11, Scyb9b, b-R1, betaR1; chemokine (C-X-C motif) ligand 11 |
| | 20292 | Ccl11, Scya11, eotaxin; chemokine (C-C motif) ligand 11 |
| | 14191 | Fgr; Gardner-Rasheed feline sarcoma viral (Fgr) oncogene homolog (EC:2.7.10.2) |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ertd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 14702 | Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 |
| | 14706 | Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4 |
| | 66066 | Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |

Sistema endócrino

| | | |
|-------|-----------|--|
| 04910 | | Insulin signaling pathway [PATH:mmu04910] |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 108099 | Prkag2, 2410051C13Rik, AAKG, AAKG2, AI854673, H91620p, WPWS; protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ertd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| 04920 | | Adipocytokine signaling pathway [PATH:mmu04920] |
| | 50790 | Acsl4, 9430020A05Rik, ACS4, AU018108, Facl4, Lacs4; acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (EC:6.2.1.3) |
| | 108099 | Prkag2, 2410051C13Rik, AAKG, AAKG2, AI854673, H91620p, WPWS; protein kinase, AMP-activated, gamma 2 non-catalytic subunit |
| 03320 | | PPAR signaling pathway [PATH:mmu03320] |
| | 16204 | Fabp6, I-15P, I-BABP, ILBP, ILBP3, Illbp; fatty acid binding protein 6, ileal (gastrotropin) |
| | 22259 | Nr1h3, AU018371, LXR, RLD1, Unr1; nuclear receptor subfamily 1, group H, member 3 |
| | 50790 | Acsl4, 9430020A05Rik, ACS4, AU018108, Facl4, Lacs4; acyl-CoA synthetase long-chain family member 4 (EC:6.2.1.3) |
| | 666168 | Cyp4a31, MGC18880, RP23-118K16.4; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 31 |
| | 100040843 | Cyp4a32, OTTMUSG00000008689; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 32 |
| | 13117 | Cyp4a10, AI647584, Cyp4a, D4Rp1, RP1; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 10 (EC:1.14.15.3) |
| | 12896 | Cpt2, AI323697, CPTII; carnitine palmitoyltransferase 2 (EC:2.3.1.21) |
| 04912 | | GnRH signaling pathway [PATH:mmu04912] |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnaxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nesp1, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |

Tabla XI. Ortolología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | | |
|--|--------|---|
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itpr2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itpr5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| | 04914 | Progesterone-mediated oocyte maturation [PATH:mmu04914] |
| | 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| | 17451 | Mos, c-mos; Moloney sarcoma oncogene (EC:2.7.11.1) |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Erttd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| | 04916 | Melanogenesis [PATH:mmu04916] |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| | 22408 | Wnt1, Int-1, Wnt-1, sw, swaying; wingless-related MMTV integration site 1 |
| | 14362 | Fzd1, AW227548, FZ-1, Fz1; frizzled homolog 1 (Drosophila) |
| | 12387 | Ctnnb1, Bfc, Catnb, Mesc; catenin (cadherin associated protein), beta 1 |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 04614 | Renin-angiotensin system [PATH:mmu04614] |
| | 16790 | Anpep, AP-M, AP-N, Apn, Cd13, P150; alanyl (membrane) aminopeptidase (EC:3.4.11.2) |
| | 11609 | Agtr2, AI316812, AW107640; angiotensin II receptor, type 2 |

Sistema circulatorio

| | | |
|--|-----------|---|
| | 04260 | Cardiac muscle contraction [PATH:mmu04260] |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 22273 | Uqcrc1, 1110032G10Rik, MGC97899; ubiquinol-cytochrome c reductase core protein 1 (EC:1.10.2.2) |
| | 100048613 | cytochrome c oxidase subunit 7C, mitochondrial-like |
| | 12867 | Cox7c, COXVIIc, Cox7c1, MGC102143; cytochrome c oxidase, subunit VIIc (EC:1.9.3.1) |
| | 04270 | Vascular smooth muscle contraction [PATH:mmu04270] |
| | 666168 | Cyp4a31, MGC18880, RP23-118K16.4; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 31 |
| | 100040843 | Cyp4a32, OTTMUSG00000008689; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 32 |
| | 13117 | Cyp4a10, AI647584, Cyp4a, D4Rp1, RP1; cytochrome P450, family 4, subfamily a, polypeptide 10 (EC:1.14.15.3) |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itpr2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itpr5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Erttd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| | 14673 | Gna12, AI414047, AI504261, Galpha12, MGC130498; guanine nucleotide binding protein, alpha 12 |
| | 51801 | Ramp1, 9130218E19Rik, MGC38240; receptor (calcitonin) activity modifying protein 1 |
| | 54409 | Ramp2; receptor (calcitonin) activity modifying protein 2 |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|-------|--|
| 60596 | Gucy1a3, 1200016O07Rik; guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (EC:4.6.1.2) |
| 54195 | Gucy1b3, GC-S-beta-1, GCbeta1; guanylate cyclase 1, soluble, beta 3 (EC:4.6.1.2) |

Sistema digestivo

04970 Salivary secretion [PATH:mmu04970]

| | |
|-------|---|
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 60596 | Gucy1a3, 1200016O07Rik; guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (EC:4.6.1.2) |
| 54195 | Gucy1b3, GC-S-beta-1, GCbeta1; guanylate cyclase 1, soluble, beta 3 (EC:4.6.1.2) |

04971 Gastric acid secretion [PATH:mmu04971]

| | |
|-------|---|
| 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| 20606 | Sstr2, SSTR-2, Smstr-2, Smstr2, sst2; somatostatin receptor 2 |

04972 Pancreatic secretion [PATH:mmu04972]

| | |
|-------|---|
| 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| 66473 | Ctrb1, 2200008D09Rik, AI504462, Ctrb, Prt-2; chymotrypsinogen B1 (EC:3.4.21.1) |

04976 Bile secretion [PATH:mmu04976]

| | |
|-------|---|
| 12780 | Abcc2, AI173996, Abc30, Cmoat, Mrp2, cMRP; ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MRP), member 2 |
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |

04973 Carbohydrate digestion and absorption [PATH:mmu04973]

| | |
|-------|--|
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
|-------|--|

04974 Protein digestion and absorption [PATH:mmu04974]

| | |
|-------|--|
| 66473 | Ctrb1, 2200008D09Rik, AI504462, Ctrb, Prt-2; chymotrypsinogen B1 (EC:3.4.21.1) |
|-------|--|

04977 Vitamin digestion and absorption [PATH:mmu04977]

| | |
|-------|---|
| 65969 | Cubn, AA408369, AL022750, D2Wsu88e; cubilin (intrinsic factor-cobalamin receptor) |
|-------|---|

04978 Mineral absorption [PATH:mmu04978]

| | |
|-------|--|
| 58800 | Trpm7, 2310022G15Rik, 4833414K03Rik, 5033407O22Rik, CHAK, CHAK1, LTrpC-7, Ltrp7, Ltrpc7, TRPPLIK; transient receptor potential cation channel, subfamily M, member 7 (EC:2.7.11.1) |
|-------|--|

Sistema excretor

04962 Vasopressin-regulated water reabsorption [PATH:mmu04962]

| | |
|-------|---|
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
|-------|---|

04960 Aldosterone-regulated sodium reabsorption [PATH:mmu04960]

| | |
|-------|--|
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
|-------|--|

04961 Endocrine and other factor-regulated calcium reabsorption [PATH:mmu04961]

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2. (Cont.)

| | |
|---|--|
| <p>14683 Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus</p> <p>11771 Ap2a1, Adtaa; adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit</p> <p>18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11)</p> <p>04966 Collecting duct acid secretion [PATH:mmu04966]</p> <p>11973 Atp6v1e1, 2410029D23Rik, Atp6e, Atp6e2, Atp6v1e, D6Ertd385e, E2, P31, Vma4; ATPase, H⁺ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (EC:3.6.3.14)</p> | <p>04724 Glutamatergic synapse [PATH:mmu04724]</p> <p>140919 Slc17a6, 2900073D12Rik, DNPI, VGLUT2; solute carrier family 17 (sodium-dependent inorganic phosphate cotransporter), member 6</p> <p>14806 Grik2, AW124492, Glur-6, Glur6, Glurbeta2; glutamate receptor, ionotropic, kainate 2 (β 2)</p> <p>14811 Grin2a, GluN2A, NMDAR2A, NR2A; glutamate receptor, ionotropic, NMDA2A (epsilon 1)</p> <p>18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11)</p> <p>16439 Itp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2</p> <p>14683 Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus</p> <p>14702 Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2</p> <p>14706 Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4</p> <p>66066 Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11</p> <p>04727 GABAergic synapse [PATH:mmu04727]</p> <p>14409 Gabrr2; gamma-aminobutyric acid (GABA) C receptor, subunit rho 2</p> <p>12292 Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent</p> <p>14702 Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2</p> <p>14706 Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4</p> <p>66066 Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11</p> <p>232333 Slc6a1, A730043E01, GABATHG, GABATR, GAT-1, Gabt, Gabt1, Gat1, XT-1, Xtrp1; solute carrier family 6 (neurotransmitter transporter, GABA), member 1</p> <p>04725 Cholinergic synapse [PATH:mmu04725]</p> <p>18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11)</p> <p>16439 Itp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2</p> <p>14702 Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2</p> <p>14706 Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4</p> <p>66066 Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11</p> <p>18708 Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha)</p> <p>12292 Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit</p> <p>04728 Dopaminergic synapse [PATH:mmu04728]</p> <p>13195 Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28)</p> <p>18798 Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11)</p> <p>16439 Itp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2</p> <p>14683 Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus</p> <p>14680 Gnal, 2610011C15Rik, 9630020G10Rik, AI843190, Galphaolf, Gna10, Golf, MGC90869; guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, olfactory type</p> <p>14702 Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2</p> <p>14706 Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4</p> |
|---|--|

Tabla XI. Ortología de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | | |
|-------|--------|---|
| | 66066 | Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 |
| | 14811 | Grin2a, GluN2A, NMDAR2A, NR2A; glutamate receptor, ionotropic, NMDA2A (epsilon 1) |
| 04726 | | Serotonergic synapse [PATH:mmu04726] |
| | 13195 | Ddc, Aadc; dopa decarboxylase (EC:4.1.1.28) |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 74519 | Cyp2j9, 8430417E17Rik, MGC141274; cytochrome P450, family 2, subfamily j, polypeptide |
| 9 | | |
| | 11684 | Alox12, 9930022G08Rik, Alox12p, P-12LO; arachidonate 12-lipoxygenase (EC:1.13.11.31) |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| | 15564 | Htr5b, 5-Ht5b, MGC141198; 5-hydroxytryptamine (serotonin) receptor 5B |
| | 14702 | Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 |
| | 14706 | Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4 |
| | 66066 | Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Erttd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| 04720 | | Long-term potentiation [PATH:mmu04720] |
| | 14811 | Grin2a, GluN2A, NMDAR2A, NR2A; glutamate receptor, ionotropic, NMDA2A (epsilon 1) |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Erttd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| 04730 | | Long-term depression [PATH:mmu04730] |
| | 60596 | Gucyl1a3, 1200016O07Rik; guanylate cyclase 1, soluble, alpha 3 (EC:4.6.1.2) |
| | 54195 | Gucyl1b3, GC-S-beta-1, GCbeta1; guanylate cyclase 1, soluble, beta 3 (EC:4.6.1.2) |
| | 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Erttd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| | 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |
| | 14673 | Gna12, AI414047, AI504261, Galpha12, MGC130498; guanine nucleotide binding protein, alpha 12 |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| 04723 | | Retrograde endocannabinoid signaling [PATH:mmu04723] |
| | 140919 | Slc17a6, 2900073D12Rik, DNPI, VGLUT2; solute carrier family 17 (sodium-dependent inorganic phosphate cotransporter), member 6 |
| | 12292 | Cacna1s, AW493108, Cav1.1, Cchl1a3, fmd, mdg, sj; calcium channel, voltage-dependent, L type, alpha 1S subunit |
| | 18798 | Plcb4, A930039J07Rik, AI854601, C230058B11Rik; phospholipase C, beta 4 (EC:3.1.4.11) |
| | 16439 | Itrp2, AI649341, InsP3R-2, InsP3R-5, Ip3r2, Itrp5; inositol 1,4,5-triphosphate receptor 2 |
| | 14702 | Gng2, 1110003P13Rik, 82; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 2 |
| | 14706 | Gng4; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 4 |
| | 66066 | Gng11, 0610037B21Rik; guanine nucleotide binding protein (G protein), gamma 11 |
| 04721 | | Synaptic vesicle cycle [PATH:mmu04721] |
| | 140919 | Slc17a6, 2900073D12Rik, DNPI, VGLUT2; solute carrier family 17, member 6 |

Tabla XI. Ortológia de genes en KEGG Brite. **Rojo** Z-Score < -2; **Verde** Z-Score > 2.
(Cont.)

| | |
|---------------|--|
| 19339 | Rab3a; RAB3A, member RAS oncogene family |
| 13852 | Stx2, AW538950, Epim, G1-536-1, MGC54718, Syn-2, repro34; syntaxin 2 |
| 11771 | Ap2a1, Adtaa; adaptor protein complex AP-2, alpha 1 subunit |
| 11973 | Atp6v1e1, 2410029D23Rik, Atp6e, Atp6e2, Atp6v1e, D6Ertd385e, E2, P31, Vma4; ATPase H+ transporting, lysosomal V1 subunit E1 (EC:3.6.3.14) |
| | 04722 Neurotrophin signaling pathway [PATH:mmu04722] |
| 109880 | Braf, 9930012E13Rik, AA120551, AA387315, AA473386, B-raf, Braf-2, Braf2, C230098H17, C87398, D6Ertd631e; Braf transforming gene (EC:2.7.11.1) |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 18803 | Plcg1, AI894140, Cded, Plc-1, Plc-gamma1, Plcg-1; phospholipase C, gamma 1 (EC:3.1.4.11) |
| 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| 22059 | Trp53, Tp53, bbl, bfy, bhy, p44, p53; transformation related protein 53 |

Sistema sensorial

| | |
|---------------|---|
| | 04744 Phototransduction [PATH:mmu04744] |
| 19674 | Revrn, CAR, MGC129468, S-modulin; recoverin |
| | 04740 Olfactory transduction [PATH:mmu04740] |
| 18347 | Olf48, C3, IC3, MOR232-5; olfactory receptor |
| 18373 | Olf9, MOR269-3; olfactory receptor 9 |
| 18365 | Olf65, 5'[b]3, 5'beta3, MOR1-1, MOR1-2, ORL670, Olf64; olfactory receptor 65 |
| 18323 | Olf25, MOR170-4, MTPCR18; olfactory receptor 25 |
| 18366 | Olf64, 5'[b]2, 5'beta2, MOR1-1, MOR1-2, ORL533; olfactory receptor 64 |
| 18329 | Olf30, MOR2811, MTPCR07; olfactory receptor 30 |
| 257884 | Olf744, MOR106-13P; olfactory receptor 744 |
| 14680 | Gnal, 2610011C15Rik, 9630020G10Rik, AI843190, Galphaolf, Gna10, Golf, MGC90869; guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating, olfactory type |
| | 04742 Taste transduction [PATH:mmu04742] |
| 14683 | Gnas, 5530400H20Rik, A930027G11Rik, C130027O20Rik, GPSA, GSP, Galphas, Gnas1, Gnasxl, Gsa, MGC118029, Nesp, Nespl, Oed-Sml, Oedsml, P1, P2, P3, PHP1A, PHP1B, POH; GNAS (guanine nucleotide binding protein, alpha stimulating) complex locus |

Desarrollo

| | |
|--------------|--|
| | 04320 Dorso-ventral axis formation [PATH:mmu04320] |
| 18132 | Notch4, Int-3, Int3; Notch gene homolog 4 (Drosophila) |
| | 04360 Axon guidance [PATH:mmu04360] |
| 13638 | Efna3, AW494418, EFL-2, Ehk1-L, Epl3, LERK-3, MGC129300, MGC129301; ephrin A3 |
| 65254 | Dpysl5, CRAM, CRMP-5, Crmp5; dihydropyrimidinase-like 5 |
| 26456 | Sema4g, AI507908, AW554132; sema domain, immunoglobulin domain (Ig), transmembrane domain (TM) and short cytoplasmic domain, (semaphorin) 4G |
| 20359 | Sema6b, MGC143995, MGC143996, Sema, Seman, VIb, semaZ; sema domain, transmembrane domain (TM), and cytoplasmic domain, (semaphorin) 6B |
| | 04380 Osteoclast differentiation [PATH:mmu04380] |
| 18708 | Pik3r1, AA414921, C530050K14, PI3K, p50alpha, p55alpha, p85alpha; phosphatidylinositol 3-kinase, regulatory subunit, polypeptide 1 (p85 alpha) |
| 21803 | Tgfb1, TGF-beta1, TGFbeta1, Tgfb, Tgfb-1; transforming growth factor, beta 1 |
| 21943 | Tnfsf11, Ly109l, ODF, OPG, OPGL, RANKL, Trance; tumor necrosis factor (ligand) superfamily, member 11 |
| 16476 | Jun, AP-1, Junc, c-jun; Jun oncogene |
| 17060 | Blnk, BASH, Bca, Ly-57, Ly57, Lyw-57, SLP-65; B-cell linker |
