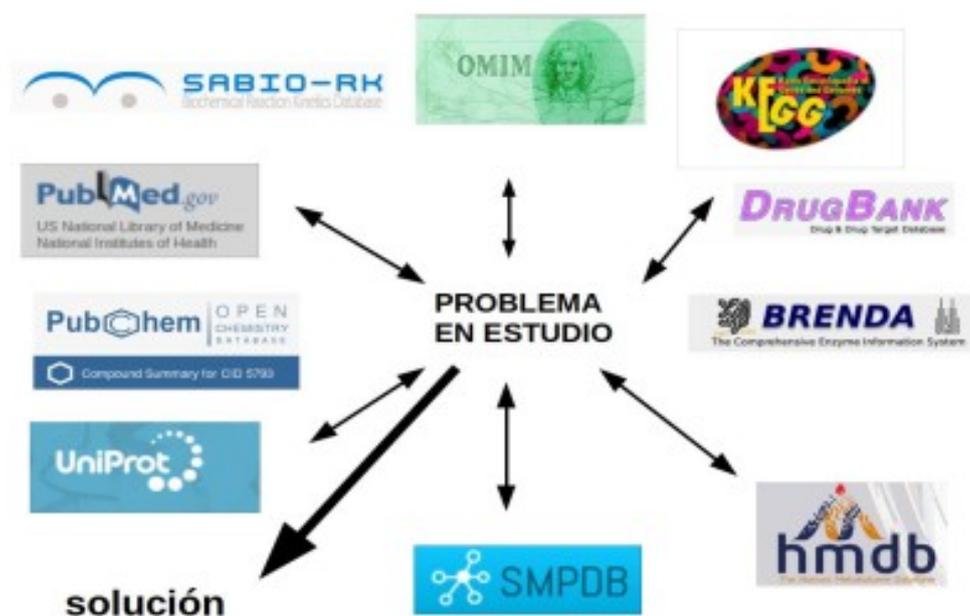


BASES DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS

Silvina P. Vaquero
Maela Lupo
Alfredo Rigalli



1º Edición



ISBN 978-987-88-6647-5



9 789878 866475

BASES DE DATOS PARA EL ESTUDIO DE LAS CIENCIAS BIOMÉDICAS

1era. EDICIÓN

Silvina Patricia Vaquero
Maela Lupo
Alfredo Rigalli

2022

Centro Universitario de Estudios Medioambientales
C.U.E.M
Facultad de Ciencias Médicas
Universidad nacional de Rosario



Vaquero, Silvina Patricia

Bases de datos para el estudio de las ciencias biomédicas / Silvina Patricia Vaquero ; Maela Lupo ; Alfredo Rigalli. - 1a edición para el alumno - Rosario : Alfredo Rigalli, 2022.

Libro digital, PDF

Archivo Digital: descarga y online

ISBN 978-987-88-6647-5

1. Bases de Datos. 2. Ciencias Naturales. 3. Medicina. I. Lupo, Maela. II. Rigalli, Alfredo. III. Título.

CDD 610.28

AUTORES

Vaquero, Silvina Patricia. Estudiante de medicina de la Facultad de Ciencias médicas de la UNR. Directora del departamento de extensión del CUEM.

Lupo, Maela. Licenciada en biotecnología y Doctora en Ciencias Biomédicas. Docente de la FCM-UNR e Investigadora del CONICET. Directora del CUEM.

Rigalli, Alfredo. Bioquímico y doctor en Bioquímica. Docente e investigador de la Facultad de Ciencias Médicas de la UNR. Investigador del CONICET

Contenido

CBDCBM 1: INTRODUCCIÓN AL USO DE BASE DE DATOS.....	6
¿Qué son las bases de datos para el estudio de las ciencias biomédicas?.....	6
¿Cuáles son estas bases de datos?.....	6
¿Cómo vamos a utilizar estas bases de datos?.....	8
CBDCBM 2: INTRODUCCIÓN.....	17
CBDCBM 3: PROPIEDADES ÁCIDO-BASE Y CARÁCTER HIDROFÓBICO E HIDROFÍLICO DE UN COMPUESTO. APLICACIONES A LA FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.....	35
CBDCBM 4. CARÁCTER HIDROFÓBICO E HIDROFÍLICO. COEFICIENTE DE PARTICIÓN SOLVENTE ORGÁNICO-AGUA. APLICACIONES A LA FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.....	48
Vinculación entre bases de datos.....	54
CBDCBM 5: INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LAS VÍAS METABÓLICAS.....	64
CBDCBM 6: EXPLORANDO PROPIEDADES DE ENZIMAS, EXPRESIÓN, ACTIVIDAD Y RELACIÓN A PATOLOGÍAS.....	83
CBDCBM 7: GEN. RNAm. PROTEÍNAS. MUTACIONES. INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO.....	104
CBDCBM 8: ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO.....	118
CBDCBM 9: EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS.....	147
Inmunohistoquímica y Western Blot.....	153
Inmunohistoquímica fluorescencia.....	156
Microarray de ARN.....	158
Rhea.....	173
CBDCBM 10: INTERACCIÓN ENTRE PROTEÍNAS.....	177
CBDCBM 11: INTERACCIÓN DROGAS - PROTEÍNAS.....	198
CBDCBM 12: METABOLISMO Y NUTRICIÓN.....	229
CBDCBM 13: CIENCIOMETRÍA.....	258
CBDCBM 14: DATOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. TRANSPORTADORES DE SOLUTOS.....	276
ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD.....	276
BASES DE DATOS SOBRE TRANSPORTADORES.....	284
ÁTOMOS – ISÓTOPOS.....	292

CBDCBM 1: INTRODUCCIÓN AL USO DE BASE DE DATOS

¿Qué son las bases de datos para el estudio de las ciencias biomédicas?

Son sitios de internet que contienen información con validación experimental, actualizada y dinámica. Existe un gran número de bases de datos disponibles. En este curso nos centraremos solo en algunas de ellas, conociendo su información, forma de acceder a ella y vinculación entre las diferentes bases.

Estas bases de datos tienen cambios diarios y actualizaciones permanentes.

¿Cuáles son estas bases de datos?

Una de las bases que utilizaremos es UniProt (www.uniprot.org). Esta, como todas las que veremos en este curso, son de acceso gratuito. La base UniProt centra información sobre proteínas, todas validadas y cargadas manualmente y controladas en su información. La mayor proporción de estas proteínas son de eucariotas y, dentro de ellas, de diferentes especies. Dentro de esta base de datos, existen diversas divisiones. Nosotros nos centraremos en la base SwissProt, que recolecta datos de proteínas de diversos orígenes y es sometida a procesos de curado, es decir, de control respecto de la información en ella contenida.

Otra de las bases importantes que vamos a estudiar es HMDB (*The Human Metabolome Data Base*) (www.hmdb.ca). Contiene, fundamentalmente, moléculas del metabolismo, aunque también se encuentran enfermedades y fármacos.

Una de las base de datos que estudiaremos en este curso es SMPDB (*Small Molecules Pathway Data Base*) (www.smpdb.ca). En ella podremos encontrar esquemas metabólicos que relacionan moléculas con enzimas, sustratos, productos, coenzimas. SMPDB sufrió una modificación, ya que solo muestra datos de vías metabólicas de humanos, mientras que PathBank (www.pathbank.org), es una base de datos con información sobre el metabolismo de todas las especies.

La base KEGG (*Kyoto Encyclopedia Genes and Genome*) (www.genome.jp) es una compleja red metabólica que contiene, prácticamente, toda la información sobre metabolismo, drogas, enfermedades, con un acceso un poco más complejo, pero extremadamente completa. Muestra el listado de las vías metabólicas disponibles, con su nombre y un vínculo que permite ser clickeado para acceder a la información.

Otra base que estudiaremos es OMIM (*Online Mendelian Inheritance in Man*) (www.omim.org). En ella se encuentra información sobre genes y enfermedades genéticas de herencia mendeliana, así como fenotipos genéticos en el ser humano, fundamentalmente. Aquí encontraremos información muy orientada hacia las ciencias biomédicas, con las características de la enfermedad, la descripción genética, el tratamiento, entre otros detalles importantes.

La base PubChem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov>) pertenece al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos y muestra información interesante, básicamente, sobre drogas, con

características farmacológicas, literatura respecto de la droga, bioactividad, pero también encontraremos datos sobre patentes de estas drogas y posibles vendedores de las mismas.

La base BRENDA (*Brunswick Enzyme Data Base*) (<http://www.brenda-enzymes.org>) es extremadamente importante a la hora de estudiar enzimas. Es una base de datos creada en la Universidad de Brunswick, Alemania. En ella podremos encontrar la nomenclatura de las enzimas, se pueden seleccionar enzimas de acuerdo a los organismos en los que se encuentran presentes, estabilidad a diferentes propiedades físico-químicas, las rutas metabólicas a las que pertenecen, estructura y parámetros enzimáticos, que son -todos ellos- datos fundamentales para comprender su funcionamiento.

Otra base interesante para el trabajo con enzimas es SABIO-RK (*System for the Analysis of Biochemical Pathways - Reaction Kinetics*) (<http://sabio.h-its.org>), creada en la Universidad de Heidelberg, Alemania. Muestra información compartida y complementaria con la base BRENDA.

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) es una base de datos de información científica del Instituto de Salud de Estados Unidos. Contiene más de 34 millones de citas en la literatura biomédica. Aquí encontraremos toda la información que luego formará parte de todas las bases que vimos anteriormente. Esta base muestra los resúmenes de los trabajos científicos realizados y, en algunos casos, podremos encontrar los trabajos completos con posibilidad de descarga en formato pdf. A partir de la información vertida en esta base de datos, se fundamentan las otras bases, por lo cual es un sitio interesante para corroborar la exactitud de los datos encontrados en las bases de datos.

DrugBank (<http://www.drugbank.ca>) es una base de datos que contiene información sobre drogas, extremadamente detallada en lo que respecta a sus características químicas, farmacológicas y farmacéuticas. En ella podremos encontrar información sobre drogas específicamente, aunque también sobre algunos metabolitos.

La base HPA (*The human protein atlas*) (www.proteinatlas.org) es una base de datos que muestra información sobre proteínas humanas, orientada especialmente a su distribución en células y tejidos. En ella se presenta el nivel de expresión de cada proteína, medida -generalmente- por técnicas de anticuerpos específicos o a través de RNA celular.

Estudiaremos algunas bases de datos relacionadas a alimentos, como Argenfoods (www.argenfoods.unlu.edu.ar), la cual es administrada por la Universidad de Luján, y presenta datos medidos en alimentos de la República Argentina, con información sobre las técnicas utilizadas para realizar cada determinación, así como vínculos con otras bases de alimentos internacionales.

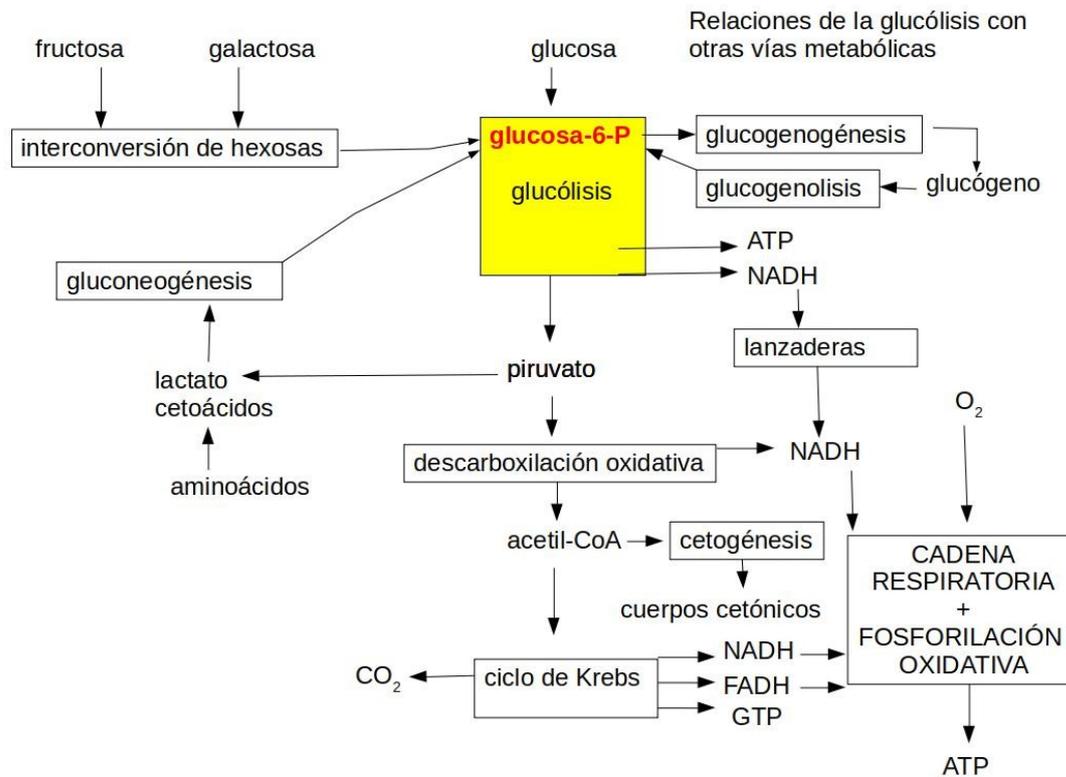
La base de datos Infoods (www.fao.org/infoods) es internacional, con información de diversos países y características similares a Argenfoods, pero con información de diversos países.

Foodb (*Food database*) (www.foodb.ca), que también es referida a alimentos, permite realizar búsquedas por alimentos o componentes, con información muy variada y complementaria con las dos anteriormente mencionadas.

La base de datos Nutrinfo (www.nutrinfo.com/vademecum) es muy valiosa para trabajos de nutrición, ya que se presenta información sobre alimentos, con nombre, sabor, composición por porción; de gran valor para realizar estudios energéticos.

¿Cómo vamos a utilizar estas bases de datos?

Supongamos una situación: estamos estudiando diabetes mellitus, centrados en el metabolismo de la glucosa. Veamos un breve resumen.



La glucosa es un monosacárido constituyente de todos los alimentos que contienen carbohidratos. Cuando esta ingresa al organismo, se transforma en glucosa-6-fosfato y participa de un proceso metabólico conocido como glucólisis. A partir de la glucosa-6-fosfato, se puede metabolizar hasta piruvato, también puede -por vía de la glucogenogénesis- formar glucógeno. A su vez, la glucosa-6-fosfato, a través de la interconversión de hexosas, puede ser producida a partir de fructosa o galactosa. La glucosa-6-fosfato también puede originarse por gluconeogénesis, a partir de sustancias como el propio piruvato, lactato o cetoácidos provenientes de algunos aminoácidos.

El piruvato, generado por la vía glucolítica, puede sufrir descarboxilación oxidativa transformándose en acetil-CoA, que es el sustrato de una vía metabólica muy conocida, como es el Ciclo de Krebs, vía que genera CO₂ como desecho, y NADH y FADH, que son coenzimas reducidas capaces de ser utilizadas por la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa -en presencia de oxígeno- terminarán formando ATP, que es la molécula que puede aportar energía a los tres procesos endergónicos que ocurren en los seres vivos: transporte activo, movimiento y biosíntesis.

Supongamos que nos surge interés en conocer detalles químicos respecto de la glucosa. ¿Cómo podemos hacer? Si bien el acceso a información sobre la glucosa podría hacerse desde diversas bases de datos, según la necesidad, comenzaremos utilizando HMDB (www.hmdb.ca).



En la parte superior derecha vemos que se puede realizar la búsqueda por metabolito, enfermedad, ruta metabólica, proteínas o reacciones. Buscaremos por metabolito. En general, en las bases de datos se debe introducir el nombre en inglés, ya veremos cómo encontrarlo si lo desconocemos. En nuestro caso, introduciremos “glucose” y haremos clic sobre “search”:



A continuación, muestra un número con la cantidad de resultados sobre glucosa que encontró en la página, como se muestra a continuación:



Search Results for metabolite

Searching metabolite for **glucose** returned 210 results.

Este número puede variar, dependiendo de la precisión en la búsqueda y en diferentes días. Generalmente, cuando buscamos “glucosa”, del cual existen muchos metabolitos, la cantidad de resultados suele mostrar un número elevado. Entonces, debemos buscar la que nosotros necesitamos, en nuestro caso, “D-glucose”:

HMDB0000122 **D-Glucose** (2R,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol

492-61-5

Matched description: ... **Glucose** is a monosaccharide containing six carbon atoms and an aldehyde group. It is referred to as ... an aldohexose. The **glucose** molecule can exist in an open-chain (acyclic) and ring (cyclic) form ... and at pH 7 the cyclic one is predominant. **Glucose** is a primary source of energy for all living ...

Matched name: ... **D-Glucose** ...

Matched synonyms: ... **Glucose** ... **b-D-Glucose** ... **β-D-glucose** ...

Blood Breast Milk Cerebrospinal Fluid (CSF) Feces Saliva Sweat Urine

Para ingresar, cliqueamos sobre “D-glucose” (en la página se muestra de color azul). Podremos observar una gran cantidad de datos. En primer lugar se muestra la fecha de creación del registro de D-glucosa, en este caso es el año 2005, la fecha de la última actualización. Después se encuentra un número, el HMDB ID (en nuestro ejemplo, HMDB0000122), que permite una búsqueda mucho más directa dentro de la base de datos.

Record Information	
Version	5.0
Status	Detected and Quantified
Creation Date	2005-11-16 15:48:42 UTC
Update Date	2021-11-15 21:04:27 UTC
HMDB ID	HMDB0000122
Secondary Accession Numbers	<ul style="list-style-type: none"> • HMDB0000516 • HMDB0003340 • HMDB0006564 • HMDB00122 • UNK0000122 Show more accession numbers

Si seguimos leyendo, encontraremos una descripción que ayuda a tener una idea clara sobre en qué procesos participa el metabolito en cuestión, cuál es su función dentro de los organismos, en qué lugares se puede hallar, entre otros datos. Esto es extremadamente útil fundamentalmente para metabolitos no tan conocidos por nosotros. Clickeando sobre “Read more...” podremos seguir leyendo la información.

Description	Glucose is a monosaccharide containing six carbon atoms and an aldehyde group. It is referred to as an aldohexose. The glucose molecule can exist in an open-chain (acyclic) and ring (cyclic) form, the latter being the result of an intramolecular reaction between the aldehyde C atom and the C-5 hydroxyl group to form an intramolecular hemiacetal. In aqueous solution, both forms are in equilibrium and at pH 7 the cyclic one is predominant. Glucose is a primary source of energy for all living organisms. It is a fundamental metabolite found in all organisms, ranging from bacteria to plants to humans. Most of the world's glucose is made by plants and algae during photosynthesis from water and carbon dioxide, where it is used to make cellulose (and other polymeric forms of glucose called polysaccharides) that stabilize plant cell walls. Glucose is also found in fruits and other parts of plants in its free state. In animals, glucose can be generated from the breakdown of glycogen in a process known as glycogenolysis. Glucose can also be synthesized de novo in animals. In particular it can be synthesized in the liver and kidneys from non-carbohydrate intermediates, such as pyruvate and glycerol, by a process known as gluconeogenesis. Humans also consume large amounts of glucose as part of their regular diet. Ingested glucose initially binds to the receptor for sweet taste on the tongue in humans. This complex of the proteins T1R2 and T1R3 makes it possible to identify glucose-containing food sources. Glucose in the body mainly comes from Read more...
-------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Luego se muestra la estructura química, escrita en una manera particular. En algunos casos se mostrará, también un vínculo para acceder a la estructura 3D, en este caso, no está disponible. Muchas veces, cambia de un día a otro, porque son bases extremadamente dinámicas.

A continuación, se listan los sinónimos que presenta el metabolito que estamos estudiando.

Synonyms	Value	Source
	Glucose	ChEMBL, HMDB
	b-D-Glucose	Generator
	β-D-glucose	Generator
	b-D-Glucopyranose	HMDB, Generator
	b-Dextrose	HMDB
	α-Glucose	HMDB

[Show more...](#)

Luego, se presenta la fórmula química molecular, su peso molecular, la nomenclatura de la IUPAC, que no es utilizada en las ciencias biomédicas, y a continuación se muestra el nombre tradicional. Muchos compuestos tienen varios nombres, pero uno es el tradicional usado en las ciencias biomédicas, y se encuentra en este sitio. Luego se muestran otros datos.

Chemical Formula	C ₆ H ₁₂ O ₆
Average Molecular Weight	180.1559
Monoisotopic Molecular Weight	180.063388116
IUPAC Name	(2R,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol
Traditional Name	glucoside
CAS Registry Number	492-61-5
SMILES	OC[C@H]1O[C@@H](O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
InChI Identifier	InChI=1S/C6H12O6/c7-1-2-3(8)4(9)5(10)6(11)12-2/h2-11H,1H2/t2-,3-,4+,5-,6-/m1/s1
InChI Key	WQZGKKKJFFOK-VFUOTLCSA-N

El siguiente ítem es la taxonomía química. En él se informa que la glucosa pertenece al grupo de los compuestos orgánicos y, si colocamos el *mouse* sobre “Organic compounds” obtendremos alguna otra información sobre qué son los compuestos orgánicos. También informa sobre a qué clase pertenece, así como a qué subclase, brindando información de cada uno de los compuestos que estudiamos.

Chemical Taxonomy	
Description	Belongs to the class of organic compounds known as hexoses. These are monosaccharides in which the sugar unit is a six-carbon containing moiety.
Kingdom	Organic compounds
Super Class	Organic oxygen compounds
Class	Organoxygen compounds
Sub Class	Carbohydrates and carbohydrate conjugates
Direct Parent	Hexoses
Alternative Parents	<ul style="list-style-type: none"> Oxanes Secondary alcohols Hemiacetals Polyols Oxacyclic compounds Primary alcohols Hydrocarbon derivatives

Continuando, podemos encontrar, en el apartado “Ontology”, efectos fisiológicos sobre la salud de nuestro objeto de estudio.

Ontology	
Physiological effect	Adverse health effect
	Genetic disorder
	Inborn errors of metabolism
	<ul style="list-style-type: none"> Fabry disease Galactosemia (PMID: 6433315, PMID: 7119120, PMID: 7119120) Krabbe disease
	Genetic hormonal aberration
	Congenital adrenal hyperplasia
	<ul style="list-style-type: none"> 21-hydroxylase deficiency - Concentration is elevated compared to control group (PMID: 6876115, PMID: 11828238, PMID: 17186999, +44 More) Glucagon deficiency - Concentration is decreased compared to control group (PMID: 24341803, PMID: 7623444, PMID: 21359215, +5 More) Mitochondrial trifunctional protein deficiency - Concentration is decreased compared to control group (PMID: 22492562, PMID: 12215968, PMID: 172850, +14 More) Glucose transporter type 1 deficiency syndrome - Concentration is decreased compared to control group (PMID: 14769490, PMID: 15622525, PMID: 18502700)
	Metabolic disorder
	Non-genetic or non-specified gene disorder
	Lactose intolerance
	Endocrine system disorder
	Diabetes mellitus (PMID: 23637065, PMID: 19468821, PMID: 21736852, +20 More)
	Pituitary, hypothalamus, or pineal disorder
	Growth hormone deficiency - Concentration is elevated compared to control group (PMID: 16384844, PMID: 26541327, PMID: 15448432, +30 More)
	Nervous system disorder
	Central nervous system disorder
	Psychiatric disorder (PMID: 11739473, PMID: 22944140, PMID: 16959481, +6 More)

Otra información interesante se encuentra en “Disposition”, que muestra la ruta de exposición, por ejemplo, enteral a través de la ingestión (como es el caso de la glucosa). Las fuentes (*Source*) pueden ser endógenas o a través de alimentos.

Esta base de datos, como todas las que estudiaremos en este curso, brinda mucha información. En este video y en este texto se mostrarán los más interesantes para el estudio de las ciencias biomédicas.

Otro dato interesante que se presenta es el rol (*Role*) que cumple la glucosa: a nivel de la industria se encuentra en alimentos y nutrición y, a nivel biológico, cumple su función como metabolito.

A continuación, sigue sector con información en extremo importante, que son las propiedades físicas (*Physical properties*). Aquí se muestran diferentes propiedades, como el punto de fusión. Nos informan que la glucosa funde entre 146-150 °C, sin referencia disponible. Pero, por ejemplo, para el LogP -que habla de la solubilidad en medios acuosos y solventes orgánicos, que estudiaremos más adelante en este curso-, tenemos la referencia. En este apartado se muestran propiedades medidas.

Physical Properties			
State	Solid		
Experimental Molecular Properties	Property	Value	Reference
	Melting Point	146 - 150 °C	Not Available
	Boiling Point	Not Available	Not Available
	Water Solubility	1200 mg/mL	Not Available
	LogP	-3.24	SANGSTER (1994)

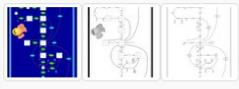
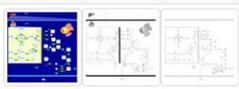
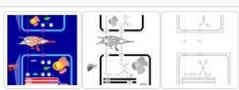
Después, encontramos variables predictivas (*Predicted properties*), que se realizan a través de *softwares* que tienen cargados una gran cantidad de valores y permite estimar datos. Estos valores no son experimentales pero, en general, son muy cercanos a ellos. Esta información es muy útil a la hora de trabajar en las ciencias biomédicas.

Predicted Molecular Properties			
Property	Value	Source	
Water Solubility	782 g/L	ALOGPS	
logP	-2.6	ALOGPS	
logP	-2.9	ChemAxon	
logS	0.64	ALOGPS	
pKa (Strongest Acidic)	11.3	ChemAxon	
pKa (Strongest Basic)	-3	ChemAxon	
Physiological Charge	0	ChemAxon	
Hydrogen Acceptor Count	6	ChemAxon	
Hydrogen Donor Count	5	ChemAxon	
Polar Surface Area	110.38 Å²	ChemAxon	

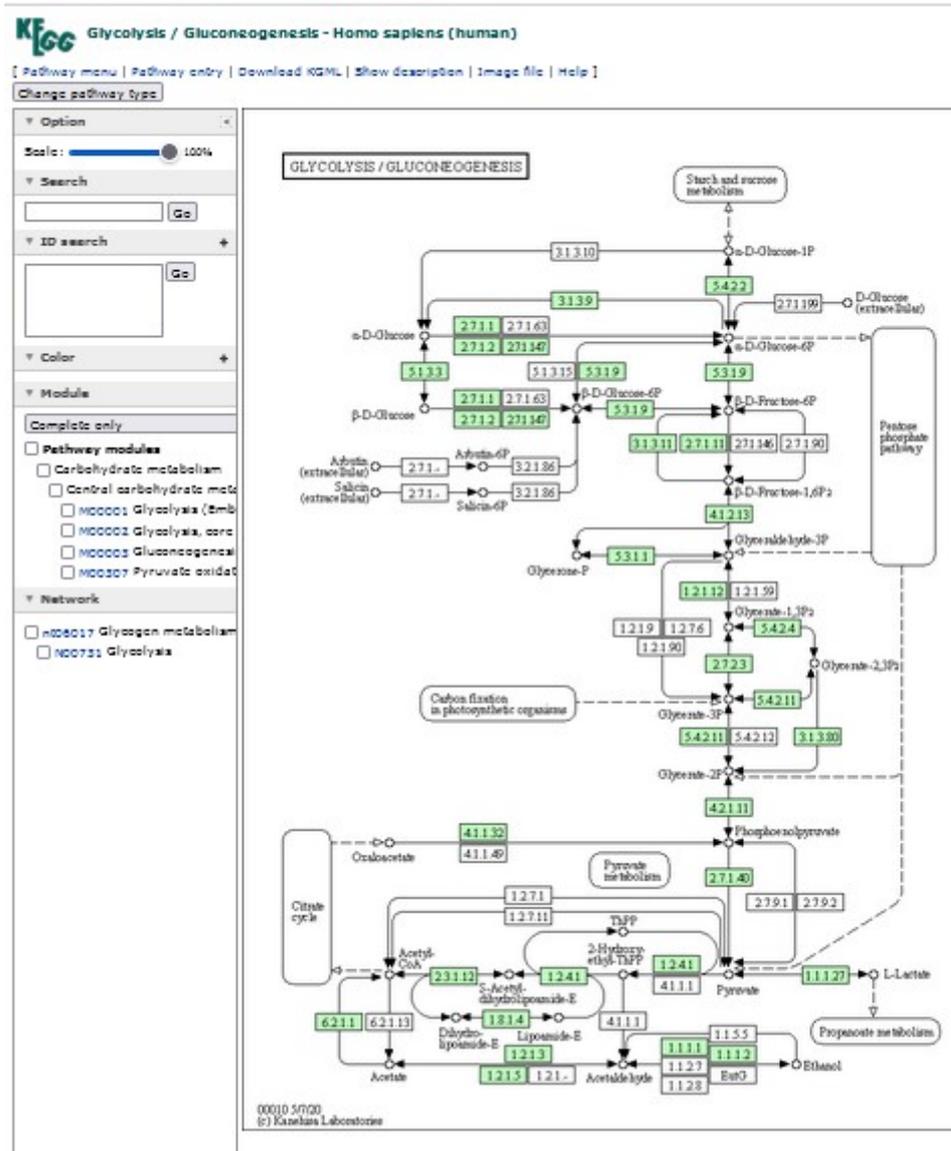
Otro dato importante que encontramos en esta base de datos son las propiedades biológicas (*Biological properties*), como la localización celular, en qué especímenes se encuentra, tejidos en los que ha sido demostrada la presencia de glucosa.

Biological Properties	
Cellular Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Extracellular • Lysosome • Endoplasmic reticulum • Golgi apparatus
Biospecimen Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Blood • Breast Milk • Cerebrospinal Fluid (CSF) • Feces • Saliva • Sweat • Urine
Tissue Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Adipose Tissue • Adrenal Cortex • Adrenal Gland • Adrenal Medulla • Bladder • Brain • Epidermis • Eye Lens • Fibroblasts • Intestine • Kidney • Liver • Lung • Neuron • Ovary • Pancreas • Placenta • Prostate • Skeletal Muscle • Testis

Esta parte es fundamental para el estudio de las ciencias biomédicas: las rutas metabólicas (*pathways*).

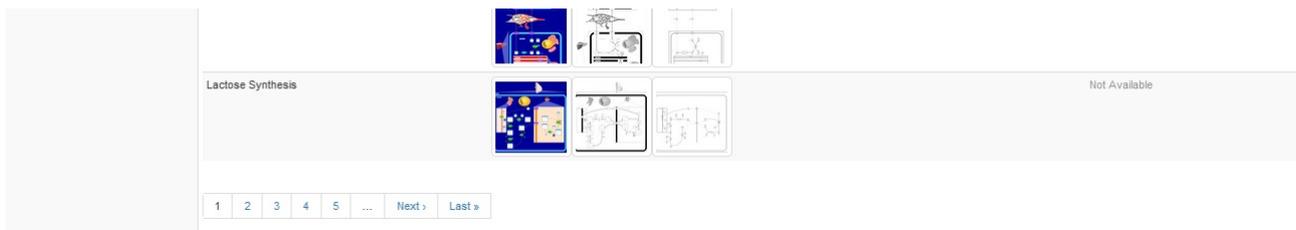
Pathways	Name	SMPDB/PathBank	KEGG
	Glycolysis		
	Galactose Metabolism		
	Gluconeogenesis		
	Glucose-Alanine Cycle		Not Available
	Lactose Synthesis		Not Available

Por ejemplo, la primera ruta metabólica que se describe es la glucólisis, que justamente es la que estábamos recordando cuando comenzamos esta clase. En esta ruta se vincula a dos bases: SMPDB y KEGG. Para la primera base, se muestran varios formatos que representan la misma vía metabólica, mientras que para KEGG, solo uno. Para ver esa vía metabólica, hacemos clic sobre la imagen correspondiente, lo que nos lleva, automáticamente, a la base elegida. Para este ejemplo, veremos KEGG:



En esta imagen se muestra la glucólisis y la glucogenogénesis para *Homo sapiens*. Los recuadros que contienen números son las enzimas que catalizan cada una de las reacciones. A esto volveremos en clases posteriores.

Regresando a HMDB, el apartado de rutas metabólicas es extenso, ya que, como podemos apreciar, en cada página hay cinco de estas vías, pero en la parte inferior del mismo encontramos más.



Si presionamos sobre “last” veremos que hay 7 páginas, o sea, aproximadamente, 35 esquemas sobre rutas metabólicas en las que participa la glucosa y con las cuales podemos interactuar.

Para el trabajo en las ciencias médicas, el siguiente apartado es extremadamente importante, ya que contiene las concentraciones normales. Existe un listado extenso, como se puede observar si oprimimos “show more...”. En este sector se muestra el biospecimen (ej.: sangre), el estado (detectado y/o cuantificado), el valor, edad, sexo, condición (normal o patológico), y se muestran las referencias a partir de las cuales se obtuvo la información mostrada en cada línea.

Normal Concentrations								
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details	
Blood	Detected and Quantified	3100-5600 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	10832746		
Blood	Detected and Quantified	3890-5550 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	29030856		
Blood	Detected and Quantified	4880 (4670-5190) uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	28754454		
Blood	Detected and Quantified	3300-6900 uM	Children (1-13 years old)	Not Specified	Normal	36641327		

[Show more...](#)

Luego, se muestran, siguiendo el mismo criterio, valores anormales de nuestro metabolito de interés.

Abnormal Concentrations								
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details	
Blood	Detected and Quantified	>11100 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...		
Blood	Detected and Quantified	1000-4100 uM	Children (1-13 years old)	Male	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency	9727719		
Blood	Detected and Quantified	>7000 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...		

[Show more...](#)

A continuación, se presentan enfermedades y desórdenes asociados, en nuestro caso, a la glucosa. Se muestran diferentes patologías con el trabajo experimental citado a partir del cual se obtuvo la información para la publicación en esta base de datos.

Associated Disorders and Diseases	
Disease References	<p>Growth hormone deficiency</p> <p>1. Darzy KH, Murray RD, Gleason HK, Pezzoli SS, Thorne MQ, Shalel SM: The impact of short-term fasting on the dynamics of 24-hour growth hormone (GH) secretion in patients with severe radiation-induced GH deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006 Mar;91(3):987-94. Epub 2005 Dec 29. [PubMed:16384844]</p> <p>Acute myelogenous leukemia</p> <p>1. Tatlids L, Vitols S, Gruber A, Paul C, Axelsson M: Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis. <i>Cancer Lett.</i> 2001 Sep 20;170(2):169-75. [PubMed:11463495]</p> <p>Hyperlipoproteinemia</p> <p>1. Sinha S, Miers A, Kumar V, Jayanthan MD, Raj CS, Dandau DM, Srinivas D, Dasaki: Proton magnetic resonance spectroscopy and single photon emission computed tomography study of the brain in subarachnoid</p>

Dentro del mismo apartado de enfermedades y desórdenes asociados se puede encontrar vínculos a la base OMIM, que, recordamos, es una base de datos de enfermedades genéticas con herencia mendeliana, que veremos en clases posteriores. Clicando sobre cada código nos redirigimos a la base OMIM de la patología requerida.

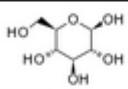
Associated OMIM IDs
• 139250 ↗ (Growth hormone deficiency)
• 602439 ↗ (Acute myelogenous leukemia)
• 238600 ↗ (Hyperliproteinemia)
• 210200 ↗ (3-Methyl-crotonyl-glycinuria)
• 240200 ↗ (Addison's Disease)
• 248250 ↗ (Primary hypomagnesemia)
• 248450 ↗ (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)
• 605911 ↗ (3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency)
• 610006 ↗ (Short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
• 201910 ↗ (21-Hydroxylase deficiency)
• 231530 ↗ (3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)

Luego, se presentan los vínculos externos (*External links*). Muestra otras bases de datos donde se encuentra nuestro metabolito de estudio, la glucosa, donde podemos encontrar información extra.

External Links	
DrugBank ID	DB02379 ↗
Phenol Explorer Compound ID	Not Available
FoodB ID	FOOD11824 ↗
KNAPSAcK ID	C00001122 ↗
Chempid ID	58238 ↗
KEGG Compound ID	C00221 ↗
PubChem ID	5091 ↗

Antes vimos, en la base KEGG, las rutas metabólicas en las que participa la glucosa. Sin embargo, si ahora nos dirigimos desde el vínculo que nos muestra en la base KEGG, obtendremos otra información, ya que son datos de la glucosa como metabolito.

KEGG COMPOUND: C00221

Entry	C00221 Compound			
Name	beta-D-Glucose; beta-D-Glucopyranose			
Formula	C6H12O6			
Exact mass	180.0634			
Mol weight	180.1559			
Structure	 C00221 Mol file KCF file DB search			
Comment	D-Glucose [CPD:C00031]			
Reaction	R00826 R01520 R01521 R01522 R01600 R01602 R02187 R03256 R04783 R05979 R06077 R06092 R06110 R06144 R09086 R09568 R10035 R10039 R10040 R10236 R11791 R12664 R12969 R12983			
Pathway	map00010 Glycolysis / Gluconeogenesis map00030 Pentose phosphate pathway map01100 Metabolic pathways map01110 Biosynthesis of secondary metabolites map01120 Microbial metabolism in diverse environments map01200 Carbon metabolism			
Enzyme	1.1.1.47	1.1.3.4	1.1.3.5	2.3.1.213
	2.7.1.1	2.7.1.2	2.7.1.63	2.7.1.147
	3.1.6.3	3.2.1.21	3.2.1.23	3.2.1.62
	3.2.1.85	3.2.1.106	3.2.1.205	3.2.1.216
	4.3.3.5	5.1.3.3	5.1.3.44	
Other DBs	CAS: 492-61-5 PubChem: 3521 ChEBI: 15983 Pub-CCD: BGC[POBj] 3DMET: B01193 NIKKAJI: J44.213E			
KCF data	show			

» Japanese version

DBGET integrated database retrieval system

All links
 Pathway (6)
 KEGG PATHWAY (6)
 Chemical substance
 PubChem (1)
 ChEBI (1)
 3DMET (1)
 HMDB (1)
 MASSBANK (2)
 NIKKAJI (1)
 Pub-CCD (1)
 Chemical reaction (1)
 KEGG ENZYME (15)
 KEGG REACTION (2)
 Gene (4323)
 KEGG GENES (4323)
 All databases (4323)
[Download RDF](#)

Como podemos ver, tenemos información compartida con HMDB, como el nombre, la fórmula, la masa, su peso molecular y su estructura. Sin embargo, esta base KEGG brinda información sobre reacciones químicas en las que participa la glucosa. También se listan las vías metabólicas y las enzimas que utilizan glucosa como sustrato, entre otros detalles que iremos estudiando en el desarrollo del curso.

Otro de los vínculos externos que nos presenta HMDB es a PubChem, otra de las bases que veremos en este curso, que proporciona información sobre la glucosa.

beta-D-Glucose

PubChem CID	64689
Structure	 <p>2D 3D</p> <p>Find Similar Structures</p>
Molecular Formula	C ₆ H ₁₂ O ₆
Synonyms	beta-D-glucose beta-D-glucopyranose 492-61-5 glucoside Curdlan

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 Structures
- 2 Biologic Description
- 3 Names and Identifiers
- 4 Chemical and Physical Properties
- 5 Spectral Information
- 6 Related Records
- 7 Chemical Vendors
- 8 Drug and Medication Information
- 9 Food Additives and Ingredients
- 10 Pharmacology and Biochemistry

Volviendo a HMDB, encontramos el apartado de referencias (*References*), donde encontramos citas que pueden ser útiles como base experimental o trabajos científicos que avalen los hallazgos que se encuentran en esta base.

References	
Synthesis Reference	Li, Dalin; Ruan, Yi; Song, Wen; Wang, Yongjun. Improved process for producing glucose. Faming Zhuanli Shenqing Gongkai Shuomingshu (2003), 4 pp
Material Safety Data Sheet (MSDS)	Not Available
General References	<ol style="list-style-type: none"> Sreekumar A, Poisson LM, Rajendran TM, Khan AP, Cao Q, Yu J, Laxman B, Mehra R, Lonigro RJ, Li Y, Nyati MK, Ahsan A, Kalyana-Sundaram S, Han B, Cao X, Byun J, Omenn GS, Ghosh D, Pennathur S, Alexander DC, Berger A, Shuster JR, Wei JT, Varambally S, Beecher C, Chinnaiyan AM: Metabolic profiles delineate potential role for sarcosine in prostate cancer progression. <i>Nature</i>. 2009 Feb 12;457(7231):910-4. doi: 10.1038/nature07762. [PubMed:19212411] Subramanian A, Gupta A, Saxena S, Gupta A, Kumar R, Nigam A, Kumar R, Mandal SK, Roy R: Proton MR CSF analysis and a new software as predictors for the differentiation of meningitis in children. <i>NMR Biomed</i>. 2005 Jun;18(4):213-25. [PubMed:15627241] Commodari F, Arnold DL, Sanctuary BC, Shoubridge EA: 1H NMR characterization of normal human cerebrospinal fluid and the detection of methylmalonic acid in a vitamin B12 deficient patient. <i>NMR Biomed</i>. 1991 Aug;4(4):192-200. [PubMed:1931558] Bales JR, Higham DP, Howe I, Nicholson JK, Sadler PJ: Use of high-resolution proton nuclear magnetic resonance spectroscopy for rapid multi-component analysis of urine. <i>Clin Chem</i>. 1984 Mar;30(3):426-32. [PubMed:6321058] Honnell CJ, Ganuth SM: Urinary excretion of acetylcarotene during human diabetic and fasting ketosis. <i>Am J Physiol</i>. 1982 Jun;243(2):E168-72. [PubMed:6810706] <p>Show more...</p>

Finalmente, encontramos el sector de enzimas (*Enzymes*). En cada enzima se encuentra un pequeño detalle, con la función general y la específica, el nombre del gen que la codifica, un *link* a la base UniProt, el peso molecular de la enzima y la reacción en la que interviene. También se pueden obtener más detalles de la enzima.

Only showing the first 10 proteins. There are 33 proteins in total. [Show all enzymes and transporters](#)

Enzymes

1. Glucokinase [Enzyme Details](#)

General function: Involved in ATP binding

Specific function: Catalyzes the initial step in utilization of glucose by the beta-cell and liver at physiological glucose concentration. Glucokinase has a high Km for glucose, and so it is effective only when glucose is abundant. The role of GCK is to provide G6P for the synthesis of glycogen. Pancreatic glucokinase plays an important role in modulating insulin secretion. Hepatic glucokinase helps to facilitate the uptake and conversion of glucose by acting as an insulin-sensitive determinant of hepatic glucose usage.

Gene Name: GCK

Uniprot ID: [P35557](#)

Molecular weight: 52191.07

Reactions

Adenosine triphosphate + D-Glucose → ADP + Glucose 6-phosphate [details](#)

Adenosine triphosphate + D-Glucose → ADP + beta-D-Glucose 6-phosphate [details](#)

2. Hexokinase-3 [Enzyme Details](#)

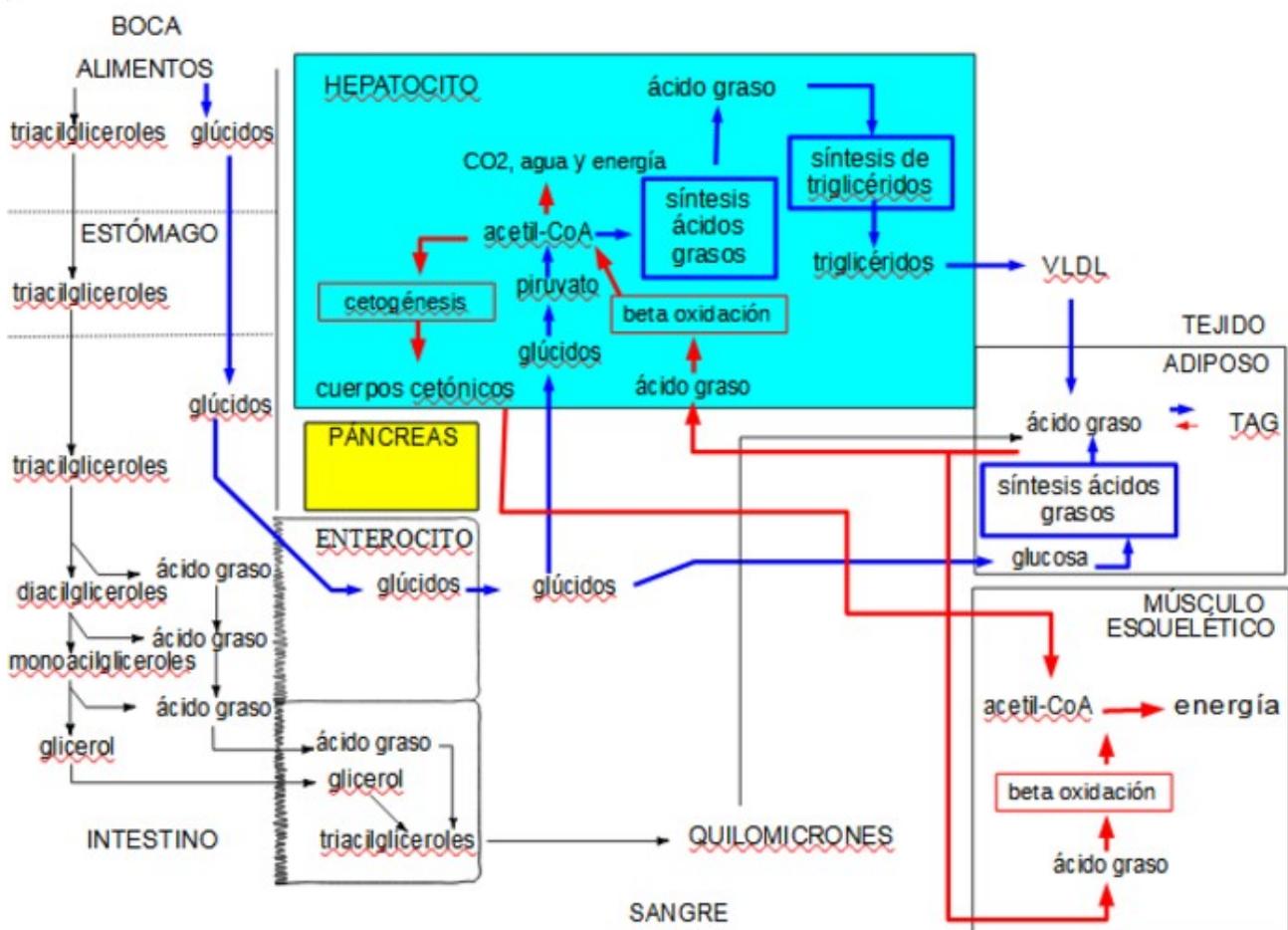
[Ir al índice](#)

CBDCBM 2: INTRODUCCIÓN

Es habitual que enfrentemos problemas a solucionar, en el estudio de las ciencias biomédicas. Para ello, se necesita información o datos que podemos haber obtenido nosotros pero que, muchas veces, son insuficientes. La solución a este problema podemos encontrarla en la información que se presenta en las diversas bases de datos. Es importante conocer qué información muestra cada una de ellas, para saber donde encontrar datos que nos ayuden a resolver nuestro problema.

En la clase de hoy estudiaremos las bases KEGG, HMDB y SMPDB.

Veamos un ejemplo: supongamos que estamos estudiando la digestión y el metabolismo de los lípidos.



En la figura anterior, vemos un esquema sencillo de la digestión, la absorción, la distribución, el catabolismo y el anabolismo de los principales lípidos de nuestra dieta, que son los triacilglicérolos.

Los alimentos, que ingresan por la boca, contienen, en gran proporción, triacilglicérolos y glúcidos. Estos pasan por el estómago y, en el intestino, sufren digestión. Los triacilglicérolos se digieren, por acción de la lipasa y los ácidos biliares; hasta ácidos grasos y glicerol, que se absorben, se resintetizan, en las células de la mucosa intestinal. Luego, son transportados por los quilomicrones y almacenados como triacilglicérolos en el tejido adiposo.

Por otra parte, los glúcidos, que pueden ser mono o polisacáridos, son absorbidos, pasan a la sangre y pueden dirigirse al tejido adiposo, donde son transformados en ácidos grasos por un proceso de síntesis, y son almacenados como triglicéridos, o pueden dirigirse al hígado y otros tejidos, donde son metabolizados hasta acetyl-CoA; a partir del cual pueden sintetizarse ácidos grasos, triacilglicéridos, y estos podrán ser exportados en formato de lipoproteínas VLDL, para ser transportados como ácidos grasos al interior del tejido adiposo, y luego ser almacenados como triglicéridos.

Además, el acetyl-CoA puede producir energía en el hepatocito y en otros tejidos, o puede formar cuerpos cetónicos -de acuerdo al estado metabólico- y, de esta manera, viajar a través de la sangre al músculo esquelético, donde puede producir energía. Ante la demanda energética, los triacilglicéridos almacenados serán utilizados, transformándose en ácidos grasos por enzimas específicas, activadas por ciertas hormonas características del estado de ayuno. Estos ácidos grasos podrán ir a producir energía en el hepatocito, o en el músculo esquelético y otros tejidos mediante el proceso de betaoxidación.

Supongamos que, después de haber visto este recorrido metabólico, nos interesa conocer más sobre el glicerol: sus vías metabólicas o su metabolismo, pero en más detalle.

La mayoría de las palabras a las que accederemos en las bases de datos están en idioma inglés. Esto, en algunos casos, puede ser una complicación. Sin embargo, tenemos algunas soluciones. Habitualmente, el nombre es muy parecido al que manejamos en español; de esta manera la escritura en inglés puede ser encontrada y se sugerían nombres si no se encuentra en la base la palabra completa como nosotros la escribimos. Además, se puede colocar una parte de ella evitando el sector de la palabra donde figuran estructuras como, por ejemplo, las que se listan a continuación: gluco- que la encontraremos como glyco-, sintetasa, ya que la hallaremos como synthetas, esfingo- que aparecerá como sphyngo-, glicer-, dado que la hallaremos como glycer-. La lista puede continuar... Un mecanismo muy accesible y al alcance de todos es el uso de Wikipedia. Buscamos en esta base de datos la palabra deseada en castellano y luego le pedimos cambiar de idioma; así podremos obtener la palabra que buscamos, si es que existe información en esta base de datos.

Vayamos ahora a la práctica. Realicemos la primera interacción de bases de datos, en este caso, entre la base HMDB y otras, como KEGG o SMPDB.

Pasemos a la búsqueda de información sobre el glicerol en la base HMDB. Buscaremos la molécula “glicerol”, para lo cual introduciremos “glicerol” en el sector de búsqueda (“search”) y seleccionaremos “metabolites”. Luego presionaremos “Search” para que comience la búsqueda de nuestra molécula de interés.



Como podemos apreciar, lo escribimos en español y no lo encuentra. Sin embargo, nos muestra algunas opciones sobre lo que podríamos estar buscando:

Search Results for metabolite

Searching metabolite for **glicerol** returned no results.

Did you mean?

- glycerol
- glycerol
- glyceryl

Haciendo clic sobre “glycerol” accederemos a la página de este compuesto en la base HMDB.

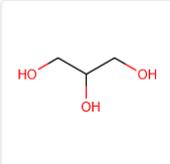
En la parte superior muestra la cantidad de moléculas que ha encontrado. En general, selecciona en primer lugar a la que estamos buscando, como se observa en la imagen:

HMDB0000131 **Glycerol** propane-1,2,3-triol

56-81-5

Matched description: ... **Glycerol** or glycerin is a colourless, odourless, viscous liquid that is sweet-tasting and mostly ... formulations. **Glycerol** is an important component of triglycerides (i.e. fats and oils) and of ... phospholipids. **Glycerol** is a three-carbon substance that forms the backbone of fatty acids in fats. When ...
Matched name: ... **Glycerol** ...

Blood Cerebrospinal Fluid (CSF) Feces Saliva Sweat Urine

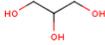


Clicando sobre ella, nos lleva a la base de datos del compuesto.

Al inicio hay algunos detalles, como, por ejemplo, la fecha de la última actualización, así como otros detalles importantes. Por ejemplo, nos indica que es una sustancia que ha sido detectada y cuantificada, así como el número de identificación, de importancia a la hora de realizar una búsqueda.

Record Information	
Version	5.0
Status	Detected and Quantified
Creation Date	2005-11-16 15:48:42 UTC
Update Date	2020-11-09 23:12:17 UTC
HMDB ID	HMDB0000131
Secondary Accession Numbers	• HMDB00131

En el siguiente apartado se muestra una definición completa, que podríamos utilizar, ya que puede ser copiado y pegado en un archivo de texto. También se presenta la estructura del glicerol.

Metabolite Identification	
Common Name	Glycerol
Description	Glycerol or glycerin is a colourless, odourless, viscous liquid that is sweet-tasting and mostly non-toxic. It is widely used in the food industry as a sweetener and humectant and in pharmaceutical formulations. Glycerol is an important component of triglycerides (i.e. fats and oils) and of phospholipids. Glycerol is a three-carbon substance that forms the backbone of fatty acids in fats. When the body uses stored fat as a source of energy, glycerol and fatty acids are released into the bloodstream. The glycerol component can be converted into glucose by the liver and provides energy for cellular metabolism. Normally, glycerol shows very little acute toxicity and very high oral doses or acute exposures can be tolerated. On the other hand, chronically high levels of glycerol in the blood are associated with glycerol kinase deficiency (GKD). GKD causes the condition known as hyperglycerolemia, an accumulation of glycerol in the blood and urine. There are three clinically distinct forms of GKD: infantile, juvenile, and adult. The infantile form is the most severe and is associated with vomiting, lethargy, severe developmental delay, and adrenal insufficiency. The mechanisms of glycerol toxicity in infants are not known, but it appears to shift metabolism towards chronic acidosis. Acidosis typically occurs when arterial pH falls below 7.35. In infants with acidosis, the initial symptoms include poor feeding, vomiting, loss of appetite, weak muscle tone (hypotonia), and lack of energy (lethargy). These can progress to heart, liver, and kidney abnormalities, seizures, coma, and possibly death. These are also the characteristic symptoms of untreated GKD. Many affected children with organic acidemias experience intellectual disability or delayed development. Patients with the adult form of GKD generally have no symptoms and are often detected fortuitously.
Structure	

A continuación, se listan los sinónimos, o sea, otras formas en las que podemos llamar al glicerol, por ejemplo: 1,2,3-Propanetriol. Como vemos en la imagen, al final de la lista aparece “Show more...”, sitio al que podemos acceder si necesitamos buscar otros sinónimos, ya que la lista es más extensa de lo que se muestra en este sector.

Synonyms	Value	Source
	1,2,3-Propanetriol	ChEBI
	1,2,3-Trihydroxypropane	ChEBI
	Glycerin	ChEBI
	Glycerine	ChEBI
	Glyceritol	ChEBI
	Glycerolum	ChEBI

[Show more...](#)

Luego, se presentan otros datos, como ser la fórmula química, el peso molecular, el nombre según la IUPAC, entre otros registros importantes.

Chemical Formula	C ₃ H ₈ O ₃
Average Molecular Weight	92.0938
Monoisotopic Molecular Weight	92.047344122
IUPAC Name	propane-1,2,3-triol
Traditional Name	glycerol
CAS Registry Number	56-81-5
SMILES	OCC(O)CO
InChI Identifier	InChI=1S/C3H8O3/c4-1-3(6)2-5/h3-6H,1-2H2
InChI Key	PEDCQBHVIMGVHV-UHFFFAOYSA-N

Al seguir, se muestra una taxonomía química (“Chemical taxonomy”), apartado en el cual se presenta una breve descripción, el reino, la superclase, la clase y subclase a la cual pertenece el metabolito, a qué otros compuestos está emparentado, entre otros datos de interés.

Chemical Taxonomy	
Description	Belongs to the class of organic compounds known as sugar alcohols. These are hydrogenated forms of carbohydrate in which the carbonyl group (aldehyde or ketone, reducing sugar) has been reduced to a primary or secondary hydroxyl group.
Kingdom	Organic compounds ↗
Super Class	Organic oxygen compounds ↗
Class	Organoxygen compounds ↗
Sub Class	Carbohydrates and carbohydrate conjugates ↗
Direct Parent	Sugar alcohols ↗
Alternative Parents	<ul style="list-style-type: none"> • Secondary alcohols ↗ • Polyols ↗ • Primary alcohols ↗ • Hydrocarbon derivatives ↗
Substituents	<ul style="list-style-type: none"> • Sugar alcohol • Secondary alcohol • Polyol • Hydrocarbon derivative • Primary alcohol • Alcohol • Aliphatic acyclic compound
Molecular Framework	Aliphatic acyclic compounds
External Descriptors	<ul style="list-style-type: none"> • triol (CHEBI:17754 ↗) • alditol (CHEBI:17754 ↗) • Glycerols (C00116 ↗) • a sugar alcohol (GLYCEROL ↗)

El siguiente apartado es “Ontology”, en él se muestra diferente información, como, por ejemplo, los efectos fisiológicos del glicerol

Ontology	
Physiological effect	<p>Adverse health effect</p> <ul style="list-style-type: none"> Genetic disorder <ul style="list-style-type: none"> Inborn errors of metabolism <ul style="list-style-type: none"> ◦ Galactosemia (PMID: 6433315, PMID: 7119120, PMID: 7119120) ◦ Glycerol kinase deficiency (PMID: 14708889, PMID: 32966057, PMID: 6299616, +2 More) Digestive system disorder <ul style="list-style-type: none"> Gastrointestinal disorder <ul style="list-style-type: none"> Upper GI Disorder <ul style="list-style-type: none"> ◦ Eosinophilic esophagitis (PMID: 17334708, PMID: 32966057, PMID: 22623390, +128 More)

También podemos observar la ubicación (“Disposition”), que muestra en qué sitios se puede encontrar el glicerol. Si nos posicionamos sobre cada palabra coloreada de azul obtendremos más información sobre ella.

Disposition	Biological location
	<ul style="list-style-type: none"> Cellular substructure <ul style="list-style-type: none"> ◦ Extracellular Non-excretory biofluid <ul style="list-style-type: none"> ◦ Blood ◦ Saliva Excreta <ul style="list-style-type: none"> ◦ Feces ◦ Sweat ◦ Urine Tissue <ul style="list-style-type: none"> Connective tissue <ul style="list-style-type: none"> ◦ Adipose tissue Epithelium

En la primera parte del apartado “Disposition” se listan las localizaciones biológicas donde puede encontrarse nuestro metabolito de estudio. Luego, aparecen -dentro del mismo sector “Disposition”- las fuentes (“Sources”), mostrando cuáles son esos posibles orígenes a partir de los cuales se puede obtener el glicerol. Esta información puede complementarse con las bases de datos de alimentos, que veremos más adelante en este curso.

Source
<ul style="list-style-type: none"> Exogenous <ul style="list-style-type: none"> Food <ul style="list-style-type: none"> Fruits <ul style="list-style-type: none"> Berries <ul style="list-style-type: none"> ◦ Black raisin ◦ Chinese plum ◦ Green plum ◦ Wampee

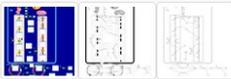
Al continuar analizando la base de datos, encontraremos las propiedades físicas (“Physical properties”), con información muy útil, al que volveremos en clases posteriores.

Physical Properties			
State	Liquid		
Experimental Molecular Properties	Property	Value	Reference
	Melting Point	20 °C	Not Available
	Boiling Point	Not Available	Not Available
	Water Solubility	1000 mg/mL	Not Available
	LogP	-1.76	HANSCH,C ET AL. (1995)
Experimental Chromatographic Properties	Not Available		
Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source
	Water Solubility	1170 g/L	ALOGPS
	logP	-1.9	ALOGPS
	logP	-1.8	ChemAxon
	logS	1.1	ALOGPS
	pKa (Strongest Acidic)	13.61	ChemAxon
	pKa (Strongest Basic)	-3	ChemAxon
	Physiological Charge	0	ChemAxon
Hurttanen & Center Count	3	ChemAxon	

Más adelante encontraremos, dentro de las propiedades biológicas (“Biological properties”) las localizaciones celulares del glicerol, así como información sobre en qué especímenes (como sangre, sudor, líquido cefalorraquídeo, heces, saliva, orina) y tejidos se puede encontrar el glicerol.

Biological Properties	
Cellular Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Extracellular • Mitochondria
Biospecimen Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Blood • Cerebrospinal Fluid (CSF) • Feces • Saliva • Sweat • Urine
Tissue Locations	<ul style="list-style-type: none"> • Adipose Tissue • Bladder • Brain • Epidermis • Kidney • Liver • Neuron • Pancreas • Placenta • Prostate • Skeletal Muscle • Spleen • Testis • Thyroid Gland

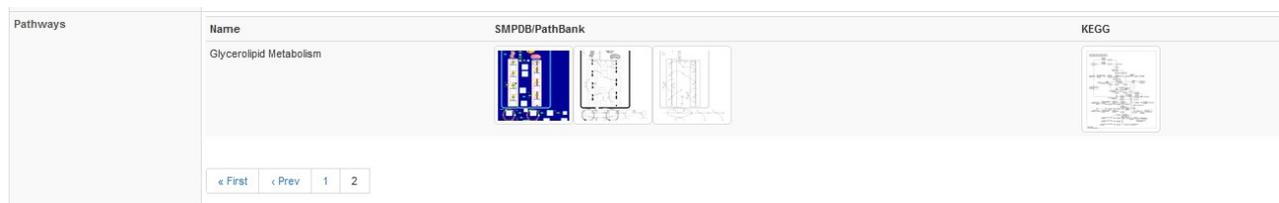
A pesar de la vasta información que se presenta en esta base de datos, en la clase de hoy nos centraremos en las vías metabólicas (“Pathways”).

Pathways	Name	SMPDB/PathBank	KEGG
	Glycerolipid Metabolism		
	Galactose Metabolism		
	Glycerol Kinase Deficiency		Not Available

En este sector se listan las diferentes vías metabólicas en las que interviene el glicerol. Como podemos observar en la parte superior del apartado “Pathways”, existen vínculos de la base HMDB

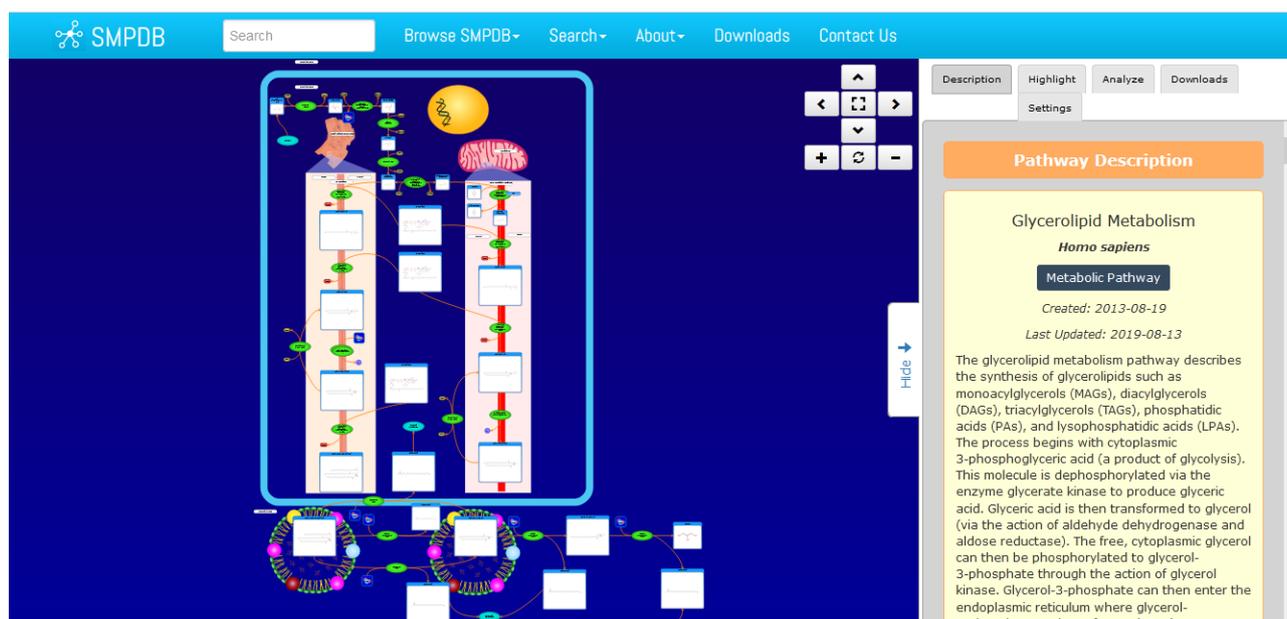
(en la cual estamos trabajando) con otras bases de datos, como SMPDB y KEGG, ambas relacionadas a vías metabólicas.

Analicemos, en la página 2 del apartado de rutas metabólicas, el metabolismo de lo glicerolípidos.



Como podemos observar, se puede acceder a SMPDB (*Small Molecules Pathway DataBase*), que es una base de datos de metabolismo de pequeñas moléculas; y a la base KEGG, de la Universidad de Kyoto. Para acceder a cualquier de ellas, debemos hacer clic sobre el ícono de la vía metabólica.

Al ingresar a la base SMPDB observaremos un esquema de la ruta metabólica de los glicerolípidos, que podremos ampliar para obtener mayor información, girando la rueda del *mouse*.

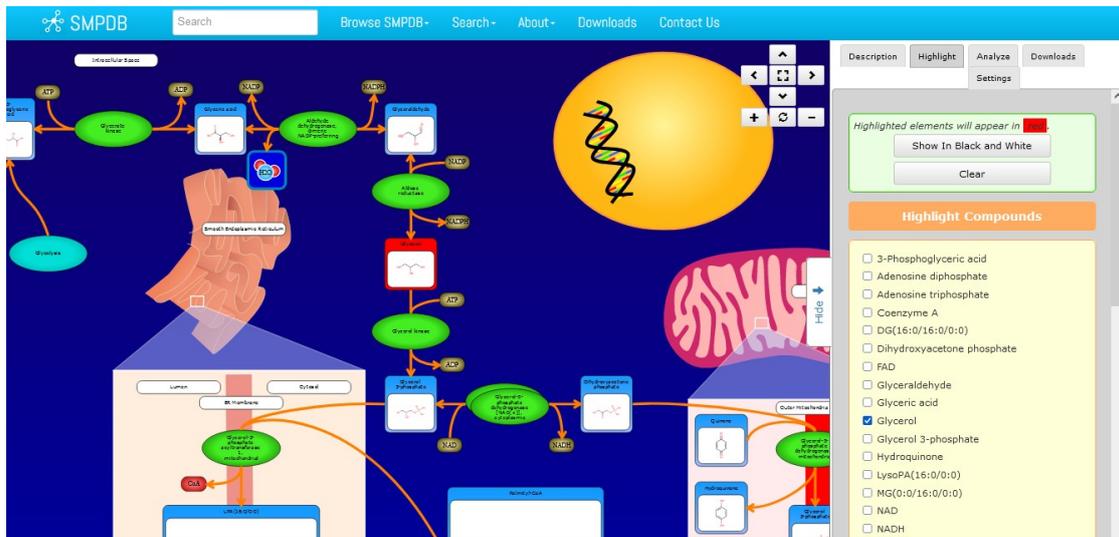


Manteniendo presionado el botón izquierdo del *mouse* podremos mover de sitio la vía metabólica, lo cual es útil cuando tenemos una vista más detallada (ampliada), y queremos recorrer la ruta en su totalidad.

A la derecha de la pantalla se observa una descripción, que, al igual que con el mapa metabólico, presionando “control” en el teclado al mismo tiempo que giramos la rueda del *mouse* se puede ampliar o reducir de tamaño. En este sector se muestra la teoría sobre el metabolismo de los glicerolípidos, con información que es permanentemente actualizada. Al final se muestran las referencias bibliográficas de donde se obtuvo la información para elaborar estos mapas. Cada una de estas referencias están vinculadas a la base de datos donde fue publicado el trabajo, en su mayoría Pubmed, otra de las bases que estudiaremos en este curso.

Si queremos identificar el glicerol en esta vía metabólica, podemos encontrarlo fácilmente ingresando en el apartado “Highligt”, donde se mostrarán todos los elementos que forman parte de

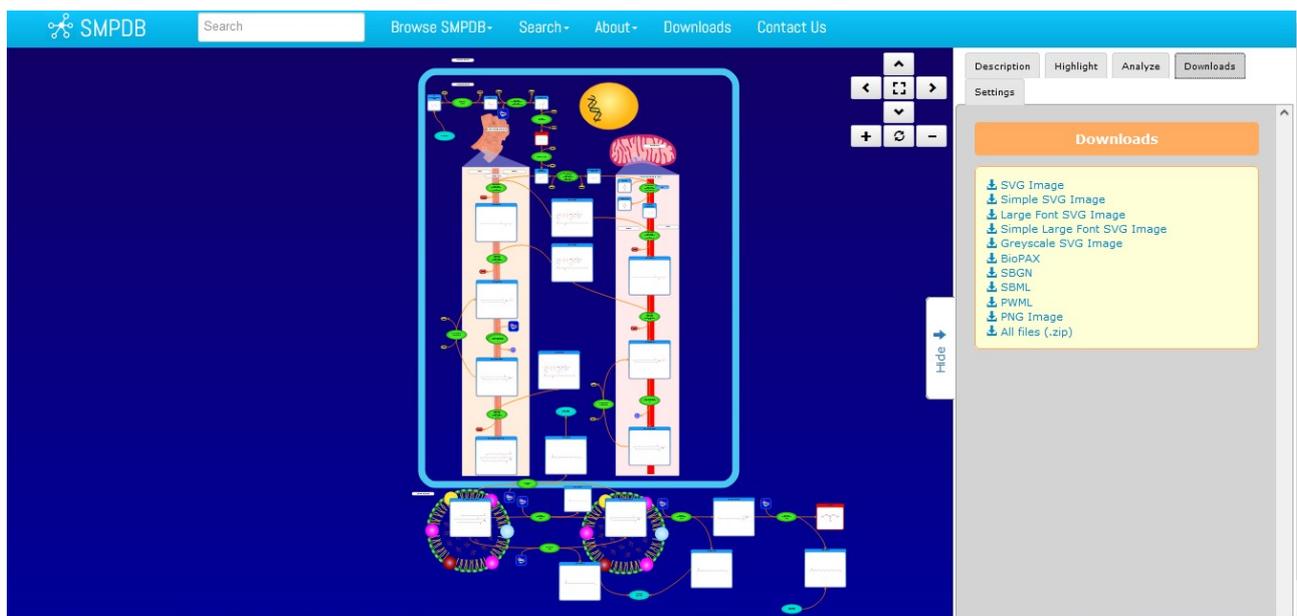
este metabolismo. Buscamos “glicerol” en la lista (que está ordenada alfabéticamente) y clicamos en el recuadro a su lado. El elemento buscado (glicerol, en nuestro ejemplo) aparecerá pintado de color rojo.



Si lo des clicamos, cambia de color. Esto facilita encontrar el o los elementos que estamos buscando. Para una mejor vista, conviene colocar el mapa en una vista pequeña, para que se lo pueda observar completo y, luego de encontrar el metabolito que estamos buscando, agrandarlo para obtener mayor información.

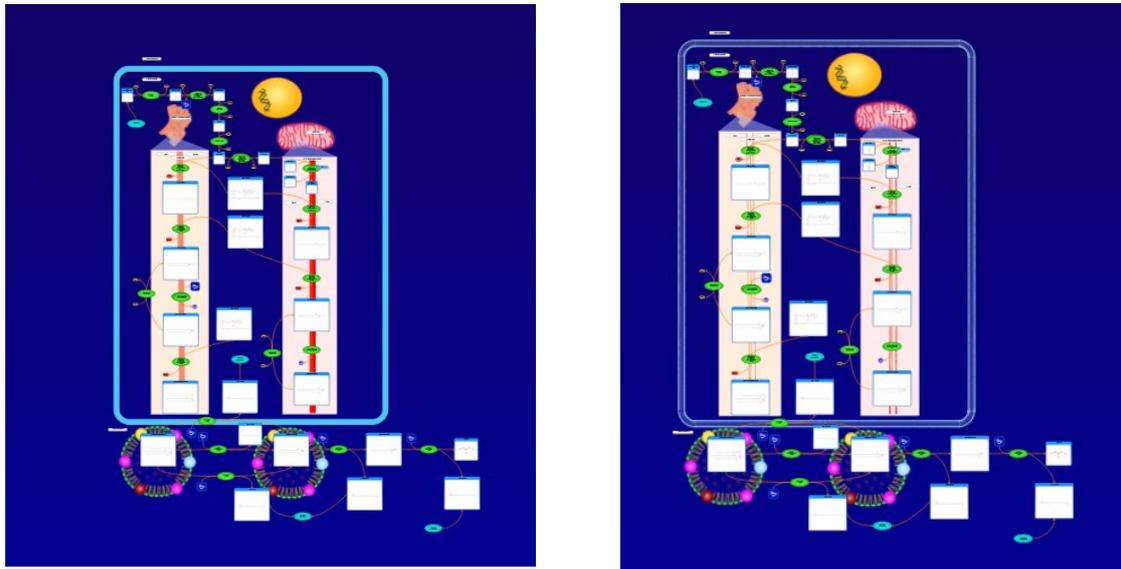
También podemos seleccionarlo por concentración, a partir de la información brindada en el apartado “Analyze”, aunque no lo veremos en esta clase.

El mapa metabólico que nos muestra esta base se puede descargar en nuestra computadora. Para realizar esta acción, presionamos “Download” y se despliega una serie de formatos para guardar el archivo.



Puede ser útil, desde “Settings” cambiar de la forma en la que se presenta el esquema.

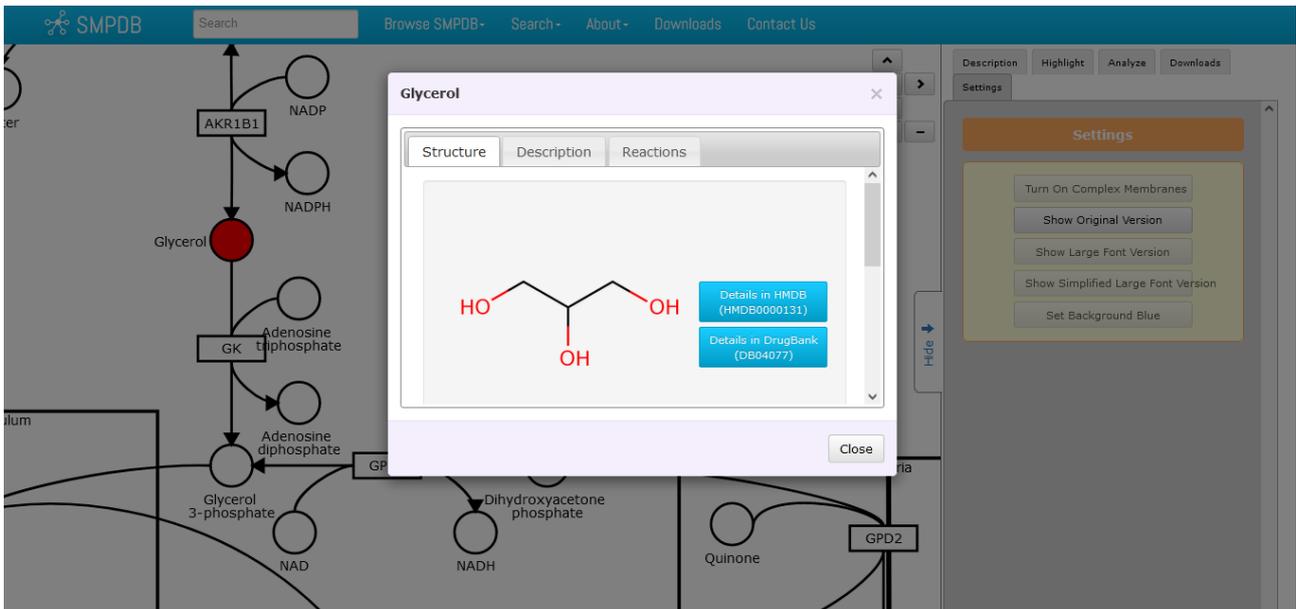
Clicando sobre “Turn on complex membranes” obtendremos la imagen que se muestra a continuación, cambio que puede resultar útil en ciertas circunstancias, por ejemplo, para poder diferenciar qué es una membrana y qué no lo es..



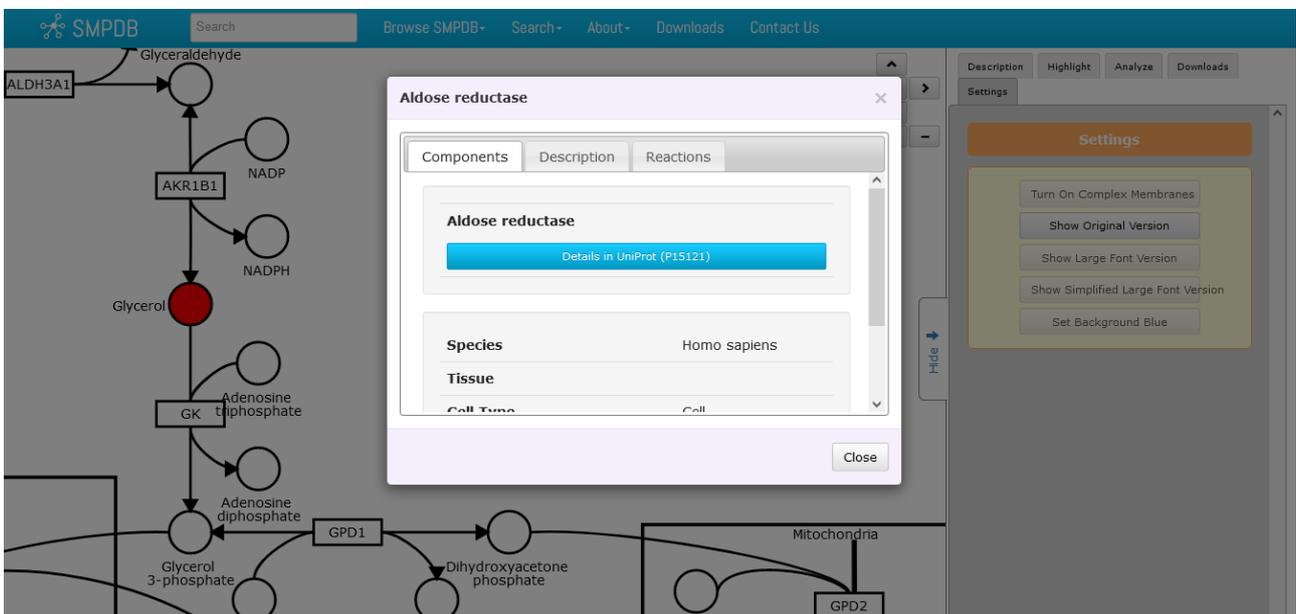
Al hacer clic sobre “Show simplified version” sucede un cambio interesante, ya que se muestra la ruta metabólica con una representación más sencilla.

Como podemos observar, el glicerol (que habíamos seleccionado para que se muestre resaltado en color rojo), sigue apareciendo en ese color, sobre un fondo blanco con letras negras, lo que facilita su ubicación. Además, es interesante observar que este metabolito aparece en dos partes de la ruta metabólica.

Si ampliamos la ruta metabólica y clicamos sobre el círculo rojo que representa al glicerol, veremos más información sobre este.

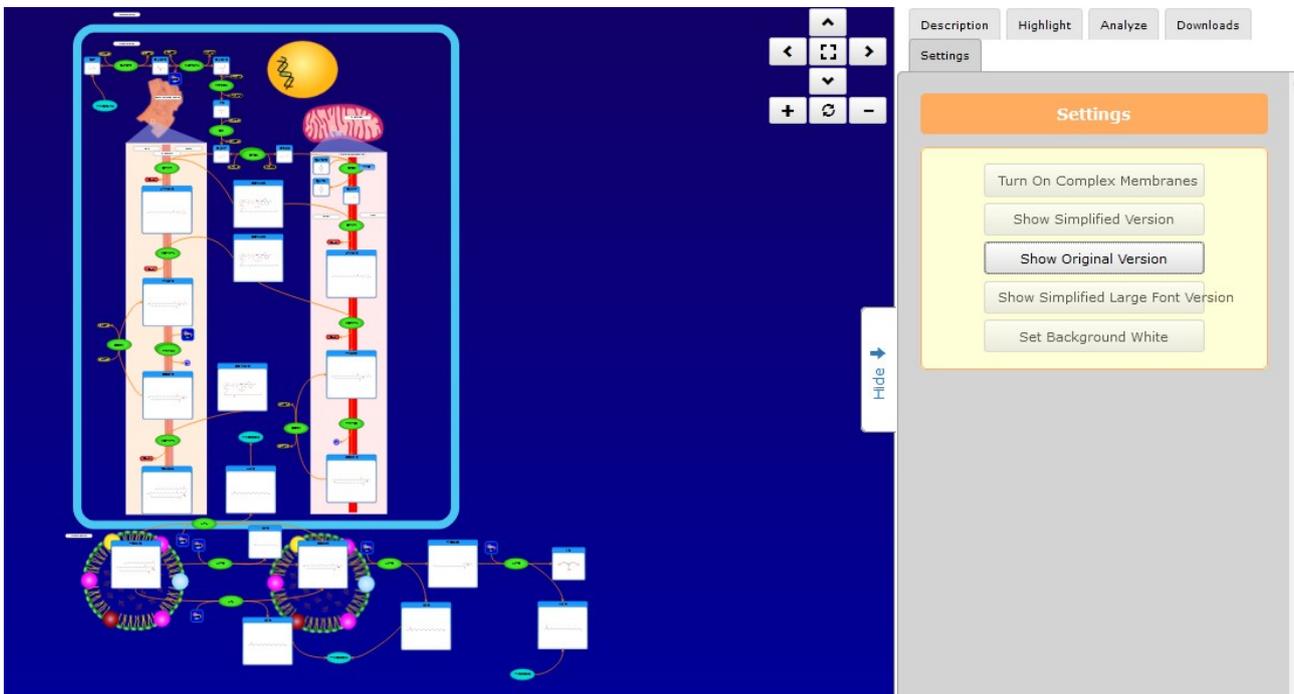


Como podemos apreciar, en la parte superior de la ventana que se abrió, hay tres pestañas: “Structure”, que es donde estamos posicionados, sitio en el que se representa la estructura química del glicerol; “Description”, que aporta una descripción sobre el compuesto; y “Reactions”, sector en el cual se muestra la reacción que estamos analizando en este paso de la vía metabólica. En “Structure” podremos encontrar dos vínculos: uno a la base HMDB (desde la cual partimos al comienzo de la clase) y otro a DrugBank, otra de las bases de datos que estudiaremos en este curso. En este gráfico simplificado, veremos recuadros que representan a las enzimas; y círculos, a los sustratos. Si deseamos obtener información sobre alguna enzima, debemos clicar sobre el recuadro para obtener la información que muestra esta base de datos.

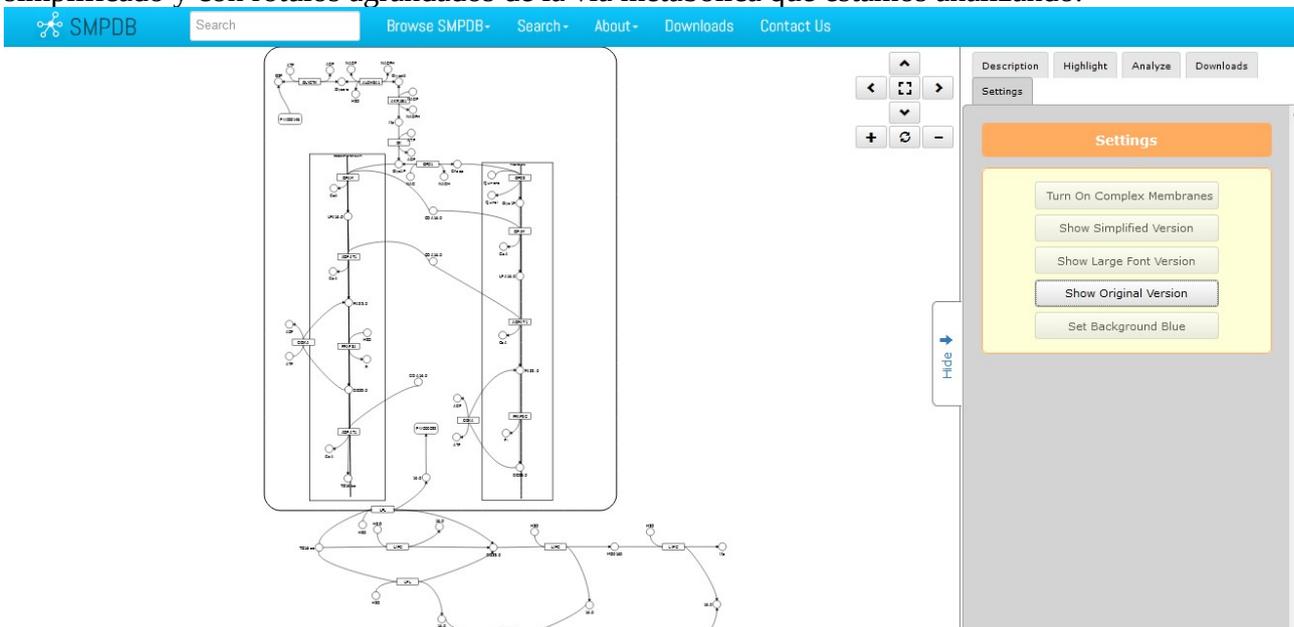


En la ventana que se abre muestra el nombre de la enzima. Además, se presenta un *link* a otra base de datos, en este caso es UniProt. En “Description” se muestra información sobre la función de esta enzima, y, en “Reactions”, cuál es la reacción que cataliza, en este sector de la vía metabólica.

Al clicar sobre “Show large font version” se amplian los rótulos del mapa metabólico. Recordemos que esta misma acción puede ser realizada, bien manteniendo presionada la tecla “Control” de nuestro teclado y girando la rueda del *mouse*, bien clicando sobre el signo más que aparece en la esquina superior derecha del esquema.



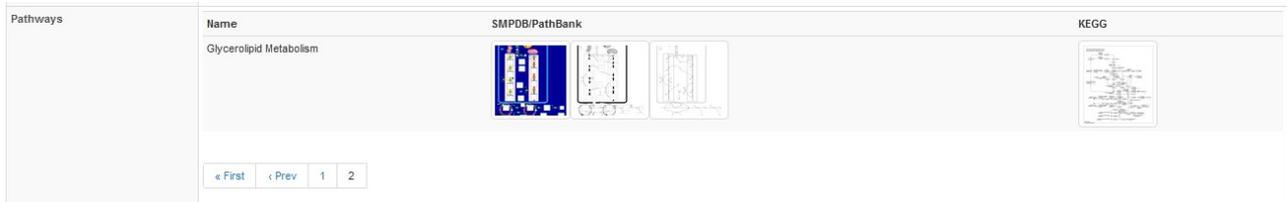
Mientras que, al hacer clic sobre “Show simplified large font version” se obtiene un esquema simplificado y con rótulos agrandados de la vía metabólica que estamos analizando.



Finalmente, para concluir el trabajo de la clase de hoy en esta base de datos, SMPDB, podremos clicar sobre “Set background blue” o “Set background white”, con lo que se cambia a azul o blanco el color del fondo del esquema. Estas modificaciones pueden ser útiles a la hora de trabajar, dependiendo de las necesidades puntuales del usuario.

Siempre aparece -en el botón que clicamos para modificar algún formato- la opción “Show original version”, que vuelve al esquema inicial del cual partimos.

Cerremos, por ahora, la base SMPDB, y volvamos a la base HMDB, con la cual iniciamos la clase de hoy, para ir a investigar la base KEGG, a la cual ingresamos clicando sobre el ícono del mapa metabólico que se muestra.



KEGG Glycerolipid metabolism - Homo sapiens (human)

[Pathway menu | Pathway entry | Download KEGML | Image file | Help]

Change pathway type

Option

Scale: 100%

Search

ID search

Color

Module

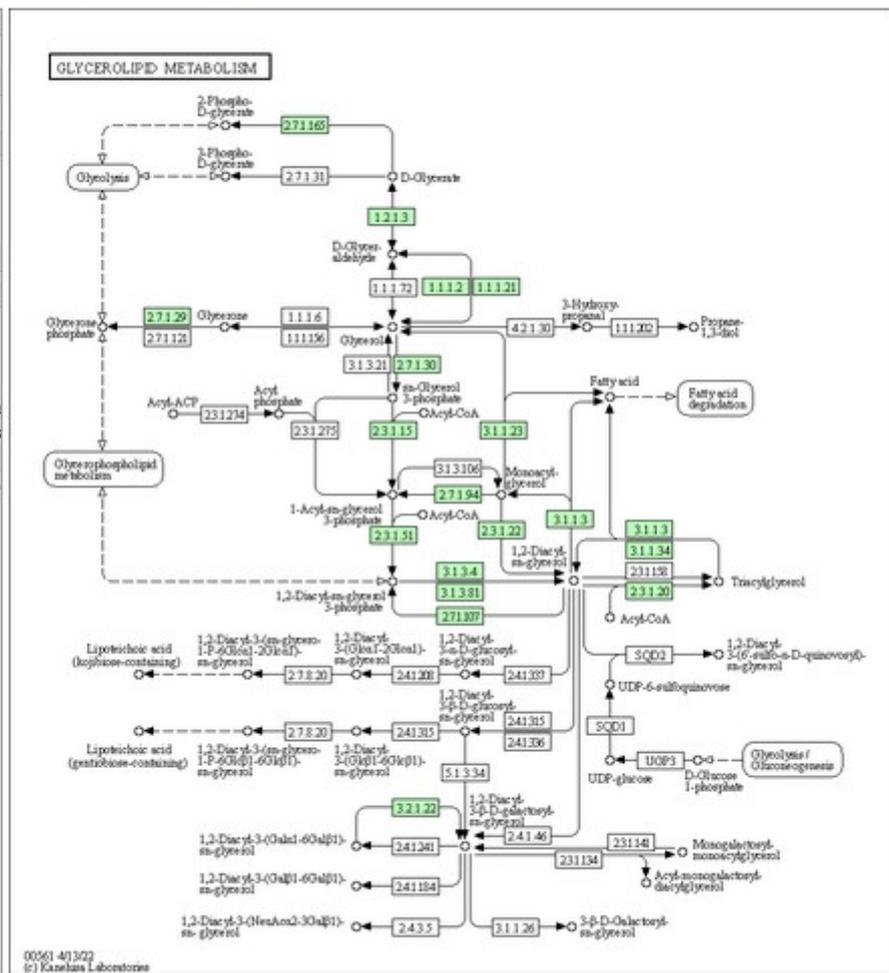
Complete only

Pathway modules

- lipid metabolism
- lipid metabolism
- MOCOS9 Triacylglycerol b
- MOCOS9 Acylglycerol dec

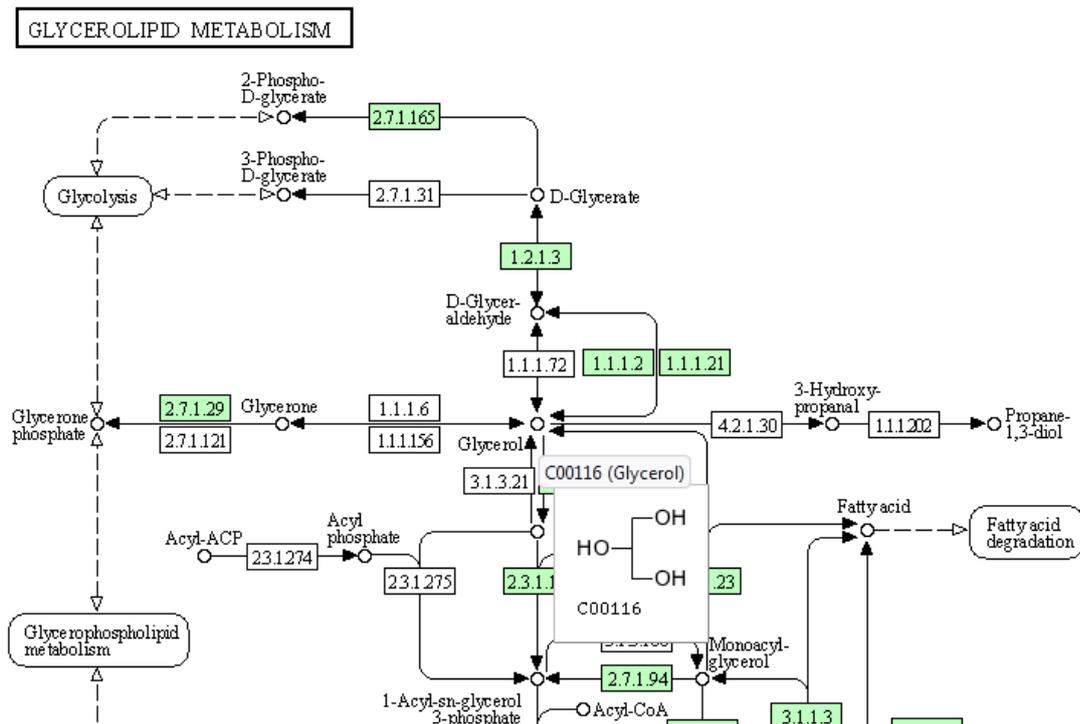
Related Enzyme

01004 lipid biosynthesis protein



Como podemos observar, en la parte superior, figura la ruta metabólica y a qué especie pertenece (“Glycerolipid metabolism - Homo sapiens (human)”). Podemos localizar, dentro de la complejidad

de la vía metabólica, el glicerol. Colocando el mouse sobre él, veremos un *link* y la fórmula química del metabolito.



Los recuadros coloreados de verde son las enzimas que encontramos en la especie que estamos analizando, en este caso, el ser humano. En cambio, los recuadros blancos son enzimas que pertenecen a otros organismos, pero que no se encuentran en el ser humano. Como sabemos, los organismos tienen información genética distinta, y pueden metabolizar cada sustancia, por ejemplo el glicerol, de diversas maneras.

Si quisiéramos modificar la especie de estudio, debemos ir a “Change pathway type” y elegir la especie que deseamos, de la lista que aparece en la ventana que se despliega.



Select pathway type for 00561

▼ ▼ ▼ ▼

▼ Reference

[map](#) Reference pathway
[ko](#) Reference pathway (KO only)
[ec](#) Reference pathway (EC only)
[rn](#) Reference pathway (Reaction only)

▼ Organism specific

▼ Animals

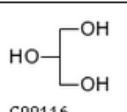
▼ Mammals

hsa	Homo sapiens (human)	19/44
ptr	Pan troglodytes (chimpanzee)	19/44
pps	Pan paniscus (bonobo)	19/44
ggo	Gorilla gorilla gorilla (western lowland gorilla)	19/44
pon	Pongo abelii (Sumatran orangutan)	19/44
nle	Nomascus leucogenys (northern white-cheeked lemur)	19/44
mcc	Macaca mulatta (rhesus monkey)	19/44
mcf	Macaca fascicularis (crab-eating macaque)	19/44
csab	Chlorocebus sabaeus (green monkey)	19/44
caty	Cercocebus atys (sooty mangabey)	19/44

Cuando nos encontramos en el mapa metabólico, podemos buscar, por ejemplo, el glicerol. Como vemos, este metabolito puede ser transformado en D-gliceraldehído, a través de dos enzimas diferentes, de manera reversible. Sin embargo, en el humano, el glicerol no puede ser transformado en glicerona, ya que las enzimas necesarias para realizar dicha conversión, no se encuentran.

Si queremos profundizar en esta vía metabólica, continuando con el glicerol, nos posicionamos con el *mouse* sobre el citado metabolito, clicamos sobre él, y accedemos a una página de la misma base de datos en la que estamos trabajando -KEGG-, que brinda más información sobre nuestro compuesto de interés.


COMPOUND: C00116
Help

Entry	C00116 Compound
Name	Glycerol; Glycerin; 1,2,3-Trihydroxypropane; 1,2,3-Propanetriol
Formula	C3H8O3
Exact mass	92.0473
Mol weight	92.0938
Structure	 <p style="text-align: center;">C00116</p> <div style="display: flex; justify-content: center; gap: 10px;"> Mol file KCF file DB search </div>
Remark	Same as: D00028
Reaction	R00841 R00847 R00850 R01034 R01036 R01039 R01041 R01043 R01044 R01045 R01047 R01104 R01350 R01351 R01352 R02591 R03331 R03616 R07293 R07298 R07390 R08372 R08658 R10563 R11127 R12243
Pathway	map00040 Pentose and glucuronate interconversions map00052 Galactose metabolism map00561 Glycerolipid metabolism map01100 Metabolic pathways

All links
[Pathway \(10\)](#)
 [KEGG PATHWAY \(8\)](#)
 [KEGG MODULE \(2\)](#)
[Drug \(1\)](#)
 [KEGG DRUG \(1\)](#)
[Chemical substance \(13\)](#)
 [PubChem \(1\)](#)
 [ChEBI \(1\)](#)
 [3DMET \(1\)](#)
 [HMDB \(1\)](#)
 [HSDB \(1\)](#)
 [KNApSAcK \(1\)](#)
 [MASSBANK \(5\)](#)
 [NIKKAJI \(1\)](#)
 [PDB-CCD \(1\)](#)
[Chemical reaction \(47\)](#)
 [KEGG ENZYME \(21\)](#)
 [KEGG REACTION \(26\)](#)
[Gene \(34139\)](#)
 [KEGG GENES \(34139\)](#)
[All databases \(34210\)](#)

[Download RDF](#)

Este sector de la base de datos brinda información, tal como otros nombres con los que se conoce al glicerol, su fórmula química, su masa y peso molecular, la estructura química, en qué reacciones participa, así como diferentes rutas metabólicas en las que se encuentra, también se listan las

enzimas que participan en cada uno de los pasos de las vías metabólicas que interactúan con el glicerol.

Si, por ejemplo, clicamos sobre alguna de las reacciones, en el apartado “Reaction”, la página nos dirigirá a otro sector con mayor información sobre cada una de las reacciones en particular.

KEGG REACTION: R00841 Help

Entry	R00841	Reaction
Name	sn-glycerol-3-phosphate phosphohydrolase	
Definition	sn-Glycerol 3-phosphate + H2O ⇌ Glycerol + Orthophosphate	
Equation	C00093 + C00001 ⇌ C00116 + C00009	
Reaction class	RC00017 C00093_C00116	
Enzyme	3.1.3.21	
Pathway	rn00561 Glycerolipid metabolism rn01100 Metabolic pathways	
Orthology	K06116 glycerol-1-phosphatase [EC:3.1.3.21] K06117 glycerol-1-phosphatase [EC:3.1.3.21] K24189 (DL)-glycerol-3-phosphatase [EC:3.1.3.21]	
Other DBs	RHEA: 66375	

All links

- Ontology (2)
- KEGG BRITE (2)
- Pathway (4)
- KEGG PATHWAY (4)
- Chemical substance (4)
- KEGG COMPOUND (4)
- Chemical reaction (3)
- KEGG ENZYME (1)
- KEGG RCLASS (1)
- SABIO-RK (1)
- Gene (1308)
- KEGG ORTHOLOGY (3)
- KEGG GENES (1305)
- All databases (1321)

[Download RDF](#)

DBGET integrated database retrieval system

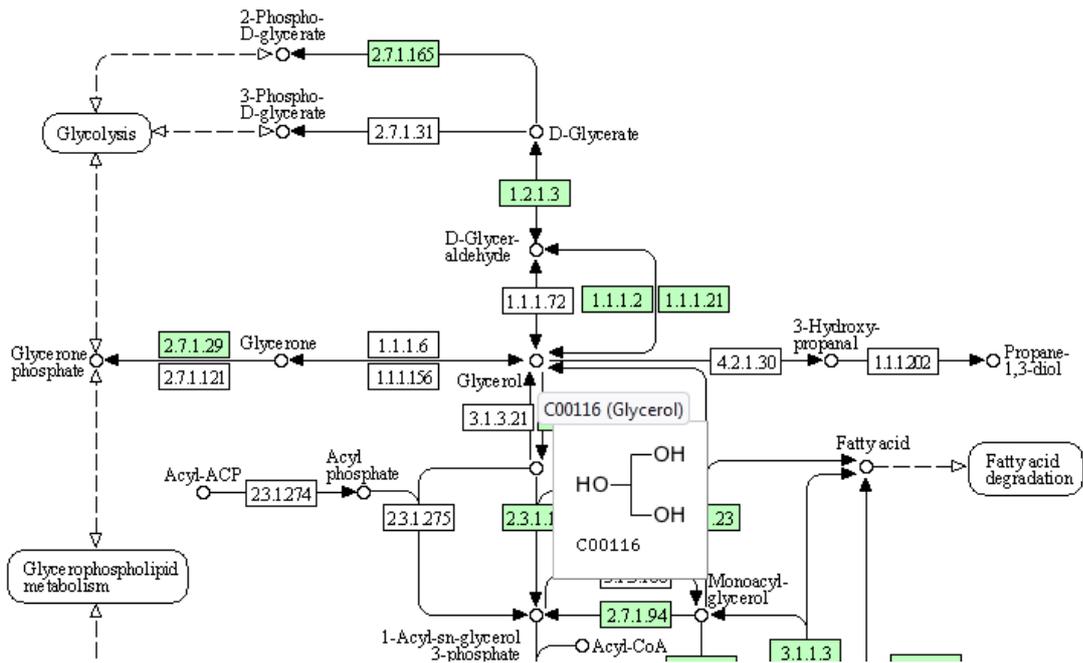
Otra opción que nos brinda este sector de la página es clicar sobre una enzima, en el sector “Enzyme”, donde obtendremos una descripción detallada de la misma.

Entry	EC 1.1.1.2 Enzyme
Name	alcohol dehydrogenase (NADP+); aldehyde reductase (NADPH2); NADP-alcohol dehydrogenase; NADP+-aldehyde reductase; NADP+-dependent aldehyde reductase; NADPH-aldehyde reductase; NADPH-dependent aldehyde reductase; nonspecific succinic semialdehyde reductase; ALR 1; low-Km aldehyde reductase; high-Km aldehyde reductase; alcohol dehydrogenase (NADP)
Class	Oxidoreductases; Acting on the CH-OH group of donors; With NAD+ or NADP+ as acceptor BRITE hierarchy
Sysname	alcohol:NADP+ oxidoreductase
Reaction(IUBMB)	an alcohol + NADP+ = an aldehyde + NADPH + H+ [RN:R07328]
Reaction(KEGG)	R07328 > R00625 R00746 R01041 R05231; (other) R01481 Reaction
Substrate	alcohol [CPD:C00069]; NADP+ [CPD:C00006]
Product	aldehyde [CPD:C00071]; NADPH [CPD:C00005]; H+ [CPD:C00080]
Comment	A zinc protein. Some members of this group oxidize only primary alcohols; others act also on secondary alcohols. May be identical with EC 1.1.1.19 (L-glucuronate reductase), EC 1.1.1.33 [mevaldate reductase (NADPH)] and EC 1.1.1.55 [lactaldehyde reductase (NADPH)]. Re-specific with respect to NADPH.
History	EC 1.1.1.2 created 1961
Pathway	ec00010 Glycolysis / Gluconeogenesis ec00040 Pentose and glucuronate interconversions ec00053 Ascorbate and aldarate metabolism ec00561 Glycerolipid metabolism ec00620 Pyruvate metabolism

All links
Pathway (20) KEGG PATHWAY (18) KEGG MODULE (2)
Chemical substance (14) KEGG COMPOUND (14)
Chemical reaction (11) KEGG REACTION (6) KEGG RCLASS (5)
Gene (18992) KEGG ORTHOLOGY (3) KEGG GENES (5638) KEGG MGENES (7774) RefGene (5577)
Protein sequence (8372) UniProt (3174) SWISS-PROT (28) RefSeq(pep) (5061) PDBSTR (95) PMD (14)
DNA sequence (149103) RefSeq(nuc) (141937) GenBank (4445) EMBL (2721)
3D Structure (41) PDB (41)
Protein domain (20) InterPro (19) PROSITE(DOC) (1)
All databases (176573)
Download RDF

Además de la manera en la que accedimos recién a las enzimas, existe otra posibilidad, quizás más sencilla. Si volvemos al esquema de la vía metabólica, podemos buscar las enzimas que, como recordamos, se encuentran en recuadros coloreados de verde.

GLYCEROLIPID METABOLISM



Volviendo al glicerol y a la información brindada sobre este metabolito en la base KEGG, encontraremos un apartado denominado “Brite”, con clasificaciones que también se encuentran en la base HMDB. Como podemos apreciar, el glicerol es un azúcar-alcohol, que se encuentra en el grupo de los monosacáridos, pertenecientes a los carbohidratos y, estos, forman parte de los compuestos con actividad biológica.

Brite	<p>Compounds with biological roles [BR:br08001]</p> <p>Carbohydrates</p> <p> Monosaccharides</p> <p> Sugar alcohols</p> <p> C00116 Glycerol</p> <p>Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [BR:br08303]</p> <p>A ALIMENTARY TRACT AND METABOLISM</p> <p> A06 DRUGS FOR CONSTIPATION</p> <p> A06A DRUGS FOR CONSTIPATION</p> <p> A06AG Enemas</p> <p> A06AG04 Glycerol</p> <p> D00028 Glycerin (JP18/USP) <JP></p> <p> A06AX Other drugs for constipation</p> <p> A06AX01 Glycerol</p> <p> D00028 Glycerin (JP18/USP) <JP></p> <p>Therapeutic category of drugs in Japan [BR:br08301]</p> <p> 2 Agents affecting individual organs</p> <p> 23 Digestive organ agents</p>
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En este apartado también se encuentran otras características, con gran cantidad de detalles.

Para concluir con los datos vertidos sobre el glicerol en la base KEGG, encontramos los vínculos a otras bases de datos, que brindan información complementaria sobre el metabolito que estamos estudiando. Clicando sobre los vínculos entraremos en las diferentes bases de datos.

Other DBs	CAS: 56-81-5 PubChem: 3416 ChEBI: 17754 KNApSAcK: C00001163 PDB-CCD: GOL[PDBj] 3DMET: B00032 NIKKAJI: J1.916J
------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

[Ir al índice](#)

CBDCBM 3: PROPIEDADES ÁCIDO-BASE Y CARÁCTER HIDROFÓBICO E HIDROFÍLICO DE UN COMPUESTO. APLICACIONES A LA FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA

Los órganos, tejidos, células y estructuras subcelulares están formados por estructuras químicas, que llevan adelante todo lo que ocurre en un organismo vivo. Conocerlas permite comprender qué y cómo está ocurriendo, realmente, lo que estamos presenciando.

Las sustancias químicas se pueden clasificar desde diferentes puntos de vista y, en función de esta clasificación, podemos inferir sobre las propiedades de los compuestos en cuestión, así como predecir su función y comportamiento.

Veremos dos formas comunes, y muy útiles, para el estudio de propiedades de las moléculas.

A los compuestos químicos los podemos clasificar según:

- criterio 1: Acidez
 - ácidos
 - bases
 - neutros
- criterio 2: Solubilidad en agua
 - hidrofóbicos
 - hidrofílicos

Estos dos criterios son fundamentales para interpretar procesos de pasaje a través de membrana, de absorción y excreción y, por ende, respuestas farmacocinéticas y farmacodinámicas de tóxicos y fármacos.

Comencemos analizando el criterio 1:

¿Qué es un ácido? Un ácido es una sustancia que puede ceder un hidrogenión, también llamado protón o hidronio.

¿Qué es un protón, hidrogenión o hidronio? Es un átomo de hidrógeno con carga positiva que se halla, habitualmente, unido a una molécula de agua. Se debe escribir H_3O^+ , al que se llama hidronio o hidrogenión, pero se lo representa habitualmente como H^+ .

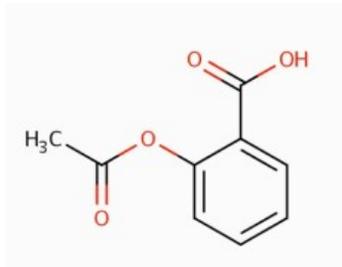
Como un ácido puede ceder un protón, es obvio que debe tenerlo. Al ácido lo representamos -de manera general- AH, siendo H el protón que tiene y que, por lo tanto, puede ceder.

Una característica a tener presente es que, para ser un ácido, una sustancia debe, en primer lugar, tener un protón, y, en segundo lugar, debe poder cederlo. La falta de cualquiera de estas, inhabilita a la sustancia para comportarse como ácido. La tenencia del protón se observa en la estructura química. La posibilidad de cederlo se demuestra si tiene hidrógeno unido a átomos específicos. La sola presencia de hidrógeno (H) no garantiza que sea un ácido; al menos, de importancia para las ciencias biomédicas. ¿Cuáles son estos átomos específicos a los que el hidrógeno debe unirse para conferir carácter ácido a la sustancia que integra? El hidrógeno tiene que estar unido a átomos de

oxígeno (O) o nitrógeno (N), preferentemente (puede haber algunas excepciones, de escasa importancia en las ciencias biomédicas).

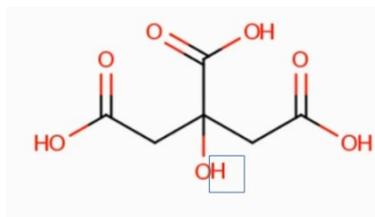
Veamos diferentes estructuras y analicemos, por mera observación, si pueden, o no, comportarse como ácidos.

Ejemplo 1: aspirina



Dentro de la estructura química vemos varios hidrógenos, algunos no están visibles, como en los vértices del anillo aromático, y otros que sí lo están. Como podemos ver, hay hidrógenos unidos a oxígeno (OH) o a carbono (H_3C). Aquellos hidrógenos unidos a oxígeno son los que pueden tener comportamiento ácido, no así los hidrógenos unidos a carbono. Por lo tanto, en este caso, el único hidrógeno que podría tener comportamiento ácido es aquel que se encuentra unido al oxígeno (OH).

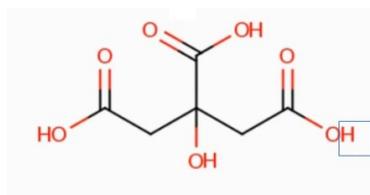
Ejemplo 2: ácido cítrico



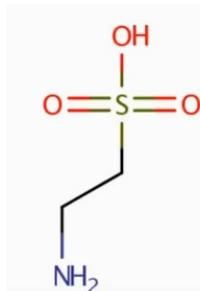
El ácido cítrico también tiene varios hidrógenos, todos ellos unidos a oxígeno. Sin embargo, acá debemos agregar una nueva regla. Por ejemplo, el H marcado, está unido a oxígeno, que está unido a un átomo de carbono (C), que se halla unido solamente a otros átomos de carbono. (Los átomos de carbono están representados en la imagen como los vértices del zigzag). En este caso, tampoco el hidrógeno tiene comportamiento ácido. En cambio, cuando el hidrógeno está unido a un oxígeno, unido a carbono unido a otro oxígeno sí tiene comportamiento ácido.

Resumiendo, para que una molécula tenga comportamiento ácido, debe contener hidrógeno, que deben estar unidos a oxígeno o nitrógeno, pero estos tienen que estar unidos a carbono que tenga otro oxígeno unido.

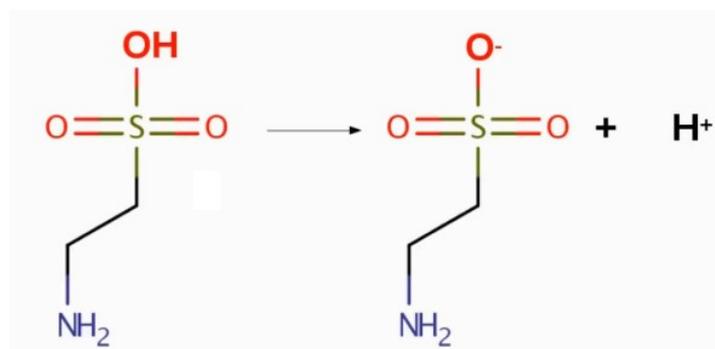
Por lo tanto, el hidrógeno marcado en el recuadro tiene comportamiento ácido.



Ejemplo 3: taurina



El aminoácido taurina tiene un oxígeno unido a hidrógeno, que está unido a un azufre (S) que está unido a oxígenos, por lo tanto, el hidrógeno unido a oxígeno (OH) tendrá comportamiento ácido y podrá ser cedido por la molécula. Centremos la atención en ese hidrógeno.



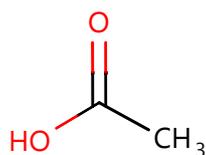
La taurina cedió un H^+ , originando una sustancia con una carga negativa. La sustancia (taurina) se comportó como un ácido.

La capacidad de ceder un protón depende de la relación entre el pH del medio y el pKa del ácido.

¿Qué es el pKa? Es un número, hallado experimentalmente, que permite predecir si una sustancia liberará un protón, y en qué condición lo hará.

¿Cuál es esa relación mencionada? Si el pH de la solución en la que se encuentra la sustancia es mayor que el pKa, más del 50 % de las moléculas ceden su protón (es decir, el ácido se disocia). En cambio, si el pH es menor que el pKa, más del 50 % de las moléculas se quedan con el protón unido (por lo tanto, no se disocia y no tendrá carga negativa).

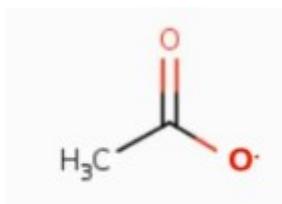
Veamos un ejemplo: el ácido acético, cuya fórmula es



El hidrógeno del grupo H_3C (o CH_3), al estar unido a un carbono, no tendrá comportamiento ácido. En cambio, el hidrógeno unido al oxígeno (OH), que está unido a un carbono unido a otro oxígeno, sí lo tiene.

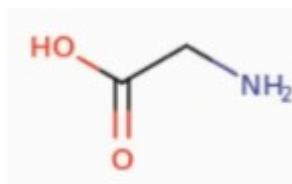
Evidentemente, el ácido acético es un ácido, ya que tiene H unido a O. La pregunta es ¿cuál es su pKa? La respuesta es 4,54; información que obtenemos en las bases de datos que veremos en esta clase.

Ahora bien, tratemos de responder ¿cuál es la estructura del ácido acético a pH 6? Como el pH de la solución (6, en este caso) es mayor que el pKa del ácido (4,54) más del 50 % de las moléculas perderán su protón, y, por lo tanto, la hallaremos como un anión:

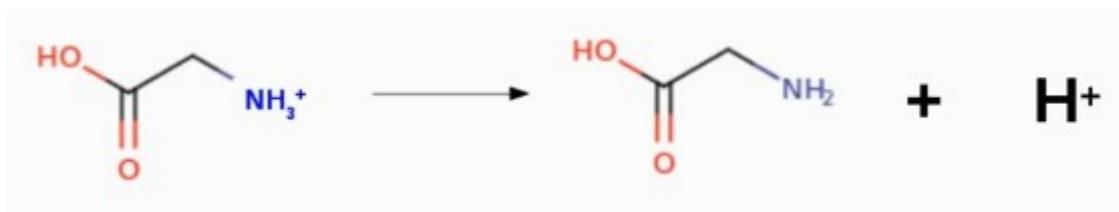


Esta estructura se denomina acetato, que es un anión, o -lo que es lo mismo- una molécula con carga negativa.

Veamos ahora otro ejemplo, tomando la glicina, cuya estructura es:



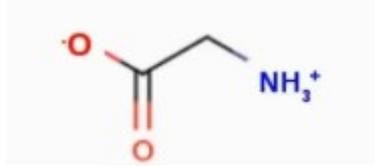
La glicina tiene un grupo carboxilo (COOH), con un hidrógeno que puede ser cedido. Pero también tiene un grupo amino. Cuando una molécula tiene un grupo amino (NH_2), también podemos considerarla como un ácido, ya que el grupo amino puede captar un protón, transformándose en un grupo amonio (NH_3^+), como muestra la siguiente imagen:



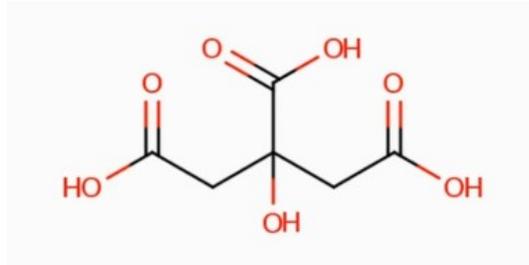
Por lo tanto, la glicina tiene dos grupos ácidos y debe tener dos valores de pKa. Buscando en las bases de datos, encontramos los valores de pKa 2,31 y 9,24.

Un dato importante para interpretar los valores de pKa es que los pKa de los H unidos a O, en general, son menores a 7 (grupo carboxilo $-\text{COOH}$), mientras que los pKa de H unidos a N suelen ser mayores a 7 (grupo NH_2).

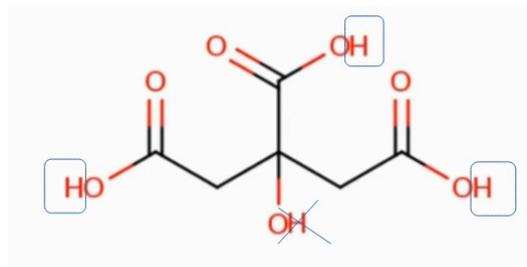
¿Cuál sería la estructura de la glicina a pH 7? Como el pH es mayor al pKa 2,31, el grupo carboxilo está disociado. En cambio, como el pH es menor que el pKa 9,24, el grupo amino no está disociado. Entonces, la estructura será:



Analizamos la molécula de citrato. ¿Cuántos grupos ácidos ve en esta molécula? ¿Cuántos pKa espera encontrar en una base de datos? La estructura del citrato es:



El hidrógeno tachado en la siguiente imagen no tiene comportamiento ácido, ya que está unido a un hidrógeno unido a carbono que está unido solo a otros carbonos. En cambio, los hidrógenos recuadrados sí tienen comportamiento ácido, ya que están unidos a oxígeno que está unido a un carbono que tiene unido otros oxígenos.

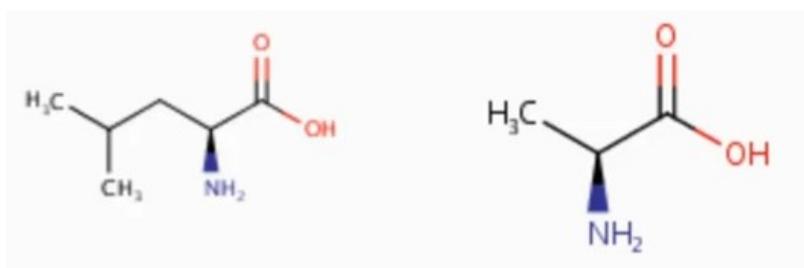


Analizamos, ahora el criterio 2:

¿Qué es una sustancia hidrofóbica y una sustancia hidrofílica? Hidrofóbica significa poco soluble en agua (rechaza el agua), mientras que hidrofílica, bastante soluble en agua (tiene afinidad por el agua).

Como regla general práctica, es útil saber que una sustancia es más hidrofílica cuanto más oxígeno, nitrógeno o carga tiene, y cuanto menos carbonos presenta en su estructura. En cambio, una sustancia es más hidrofóbica cuanto más carbonos tiene, pero presenta menos oxígeno, nitrógeno o carga.

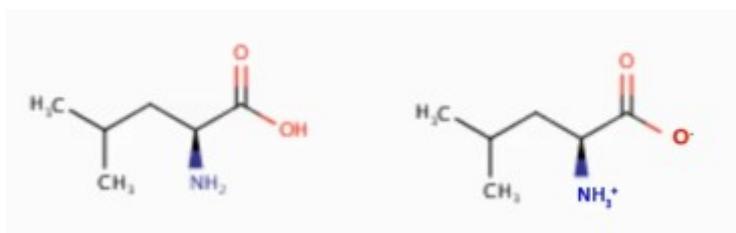
Veamos algunos ejemplos. Analizando su estructura química, ¿cuál de las siguientes sustancias le parece más hidrofóbica?



Ambas sustancias son aminoácidos, muy similares en su estructura, con un grupo carboxilo, un carbono alfa y un grupo amino, seguida por una cadena carbonada.

Teniendo en cuenta la regla general que vimos recién, no podemos responder la pregunta analizando los oxígenos o los nitrógenos, ya que las dos moléculas contienen la misma cantidad de estos elementos. Pero sí podremos responderla por el número de carbonos, ya que la molécula de la izquierda tiene 6 carbonos, mientras que la de la derecha, solamente 3. Recordemos que una molécula es más hidrofóbica cuanto más carbonos tenga, por lo que la molécula de la izquierda será la más hidrofóbica de este par.

Analicemos otro ejemplo y respondamos la misma pregunta:



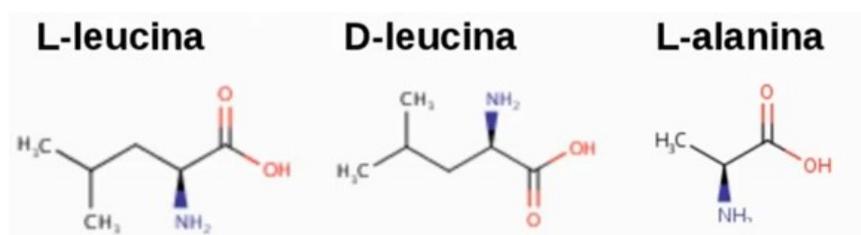
Siempre debemos mirar O, N, cargas y los C. En este caso, es complejo responder por la estructura química, dado que ambas moléculas contienen 2 oxígenos, 1 nitrógeno y 6 carbonos. Esto obedece a que ambas son la misma molécula, pero con diferente grado de ionización. Entonces, debemos recurrir al análisis de las cargas. La molécula de la izquierda tiene una carga negativa (O^-) y una positiva (NH_3^+), mientras que la de la derecha es neutra, vale decir, no tiene carga. Por lo tanto, la molécula de la izquierda es más hidrofóbica que la representada a la derecha de la imagen.

Ahora bien, las fórmulas químicas, los valores de pKa, así como las solubilidades son datos que podemos hallar en las bases de datos que estamos estudiando.

En general, cuando hablamos de una sustancia, no decimos que es “soluble” o “insoluble”, sino qué solubilidad tiene, aclarando siempre el solvente. Por ejemplo, la L-alanina tiene una $S_{H_2O}=204$ mg/ml.

Solamente analizando el valor de la solubilidad (por ejemplo, en agua) no podemos concluir si una sustancia es soluble o no lo es, ya que este parámetro cobra valor al compararlo con otro; definiendo qué sustancia es “más soluble” o “menos soluble” en el solvente mencionado.

Analicemos algunos ejemplos.



Las tres moléculas mostradas son aminoácidos, con sus grupos carboxilo y amino presentes en cada una de ellas. Todas tienen igual cantidad de oxígenos y nitrógenos, por lo que, en principio, podemos analizar los carbonos, para detectar la solubilidad. Así, veremos que la L-leucina y la D-leucina, por ser isómeros de la misma molécula, contienen la misma cantidad de carbonos, pero, la L-alanina tiene menos, convirtiéndose en la más hidrofílica de las tres. Entre la L-leucina y la D-leucina no se podría inferir porque tienen la misma composición.

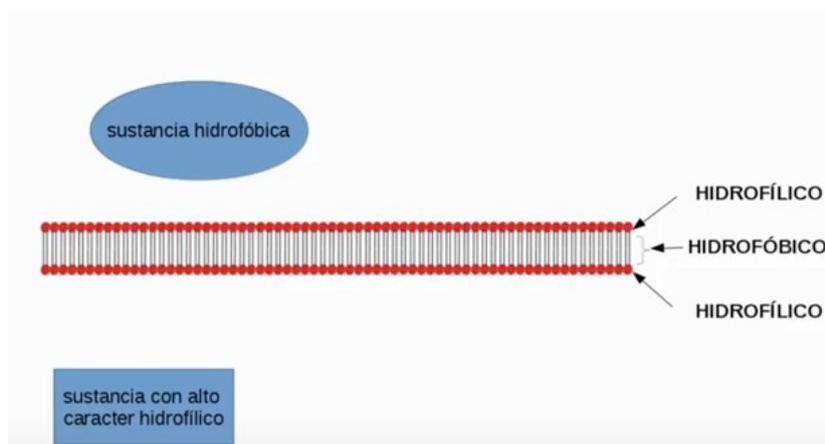
En estos casos, es útil acudir a las bases de datos, en busca de información (veremos en esta clase cómo se realiza esta búsqueda). Así, encontraremos que la solubilidad en agua de la L-leucina es de 21,5 mg/ml; la de la D-leucina es de 21,5 mg/ml, y la que L-alanina es de 204 mg/ml. Como es esperable, la solubilidad en agua de la L-leucina y de la D-leucina son coincidentes, ya que tienen la misma fórmula química, con diferente isomería óptica a nivel del carbono alfa. En cambio, la alanina, que contiene menos carbonos, tiene una solubilidad en agua casi diez veces superior. Vale decir, la menor cantidad de carbonos le confiere una solubilidad en agua mayor, o sea, es más hidrofílica en comparación con las otras moléculas analizadas.

En este punto, es importante conocer una regla útil, que es la de la proporción, definida por la relación existente entre $C/(O+N)$.

Si analizamos para la primera molécula (L-leucina), esta proporción sería $6/(2+1)=2$. La misma proporción arroja la segunda molécula (D-leucina), mientras que la tercera (L-alanina) tiene una proporción $3/(2+1)=1$. Entonces, como regla práctica, cuanto más alta es la proporción, menor es la solubilidad en agua.

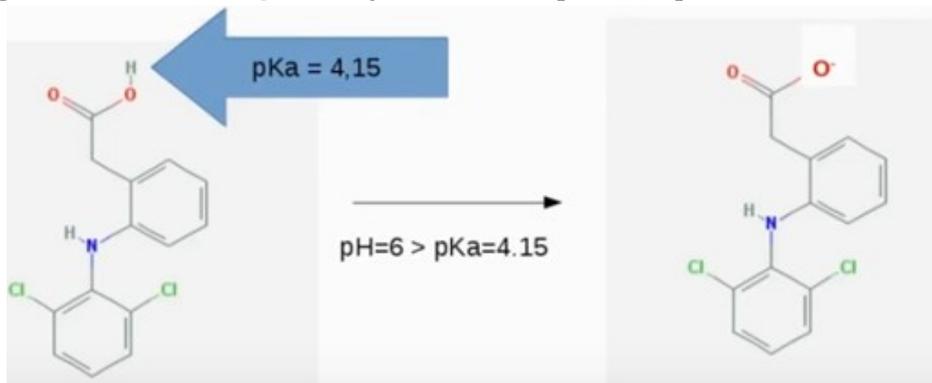
Para comenzar a aplicar estos conocimientos, recordemos, en primer término, la estructura de las membranas. Estas son una bicapa formada por fosfolípidos, con una cabeza hidrofílica y dos colas hidrofóbicas, que se unen a las colas hidrofóbicas de las moléculas que se encuentran enfrentadas, formando la bicapa.

Las sustancias hidrofóbicas e hidrofílicas mostrarán un comportamiento diferente. Así, las sustancias con carácter hidrofílico estarán disueltas en el medio acuoso, pero no podrá atravesar la membrana biológica, por poseer un sector hidrofóbico. Es así que la sustancia hidrofílica permanecerá de un lado de la membrana. En cambio, una sustancia hidrofóbica, como es soluble y afín al interior de la membrana biológica, podrá atravesarla sin dificultad.



Veamos, en conjunto, las propiedades estudiadas, analizando algunas situaciones. Para ello, estudiemos el diclofenac, que es un antiinflamatorio no esteroideo. Supongamos que tiene un

transportador y se absorbe atravesando la membrana por difusión simple, tratemos de responder la siguiente pregunta: la absorción, ¿será mayor o menor a pH 6 o a pH 3?



Para analizar el pasaje a través de una membrana, es fundamental conocer si la sustancia tiene más o menos carácter hidrofílico a los pH que queremos analizar (6 y 3, en nuestro ejemplo). Para esto, vayamos a las bases de datos, donde encontraremos que el pKa es de 4,15. Como el pH 6 es mayor que el pKa, la sustancia de la izquierda va a ceder el hidrogeni3n, transformándose en una molécula con carga negativa (molécula a la derecha), o sea, en un anión.

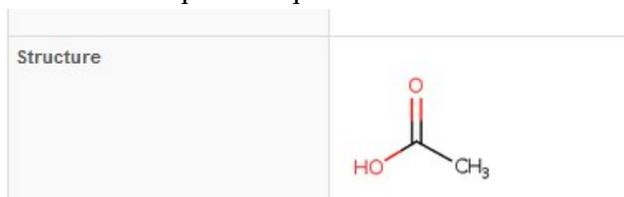
La estructura de la derecha, como podemos observar en la imagen, tiene -a igual cantidad de átomos de carbono, nitr3geno y oxígeno- mayor carga, por lo que es más hidrofílica y, por lo tanto, se absorberá menos a pH 6 que a pH 3.

Para simplificar, podremos concluir que, cuando el pH es menor que el pKa, la molécula permanecerá con la estructura con el hidrógeno unido. En contraposición, si el pH es mayor que el pKa, el hidrógeno se habrá perdido, transformando a la sustancia en un anión.

Vayamos en la búsqueda de la información requerida en las bases de datos. Para ello, podremos ingresar a la base HMDB, y buscar, por ejemplo, el ácido acético (*acetic acid*).

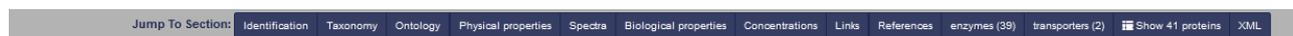


Al ingresar, en el primer sector de la base de datos se muestra información importante, pero analicemos, en particular, la estructura química que se muestra:



El OH tiene comportamiento ácido, ya que el H está unido a un O unido a un C que tiene, a su vez, unido otro oxígeno. No sucede lo mismo con el CH₃, que no muestra comportamiento ácido. Pero, ¿cómo sabemos cuál es el pKa de este ácido? Si bien podremos obtener esa información en diferentes bases de datos, comencemos por la que estamos recorriendo, HMDB.

Para ello, en la parte superior de la pantalla, podremos clicar sobre “Physical properties” (propiedades físicas), lo que nos llevará directamente a ese apartado. Otra opción es bajar con la barra lateral o con la rueda del *mouse*, hasta llegar al sector de las propiedades físicas.



En esta sección, encontramos información medida experimentalmente (*Experimental molecular properties*) e información estimada a través de simuladores (*Predicted molecular properties*).

Physical Properties			
State	Liquid		
Experimental Molecular Properties	Property	Value	Reference
	Melting Point	16.6 °C	Not Available
	Boiling Point	Not Available	Not Available
	Water Solubility	1000 mg/mL	Not Available
	LogP	-0.17	HANSCH,C ET AL. (1995)
Experimental Chromatographic Properties	Not Available		
Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source
	Water Solubility	323 g/L	ALOGPS
	logP	-0.12	ALOGPS
	logP	-0.22	ChemAxon
	logS	0.73	ALOGPS
	pKa (Strongest Acidic)	4.54	ChemAxon

El pKa, en este caso, se encuentra dentro de las propiedades predichas o calculadas, que arroja un valor de 4,54; clasificando a la molécula como una sustancia con fuerte carácter ácido (*strongest acidic*). Esta información también puede encontrarse en otras bases de datos, a las que arribaremos a través de los enlaces presentes en esta base. Para ello, clicando sobre “Links” en la parte superior de la pantalla o deslizando la barra lateral, llegaremos al apartado “External links”, con vínculos hacia otras bases de datos con información complementaria sobre nuestro compuesto de estudio.



External Links	
DrugBank ID	DB03186 ↗
Phenol Explorer Compound ID	Not Available
FooDB ID	FDB019725 ↗
KNAPSAcK ID	C00001176 ↗
Chempid ID	171 ↗
KEGG Compound ID	C00033 ↗
BioCyc ID	ACET ↗
BIGG ID	33590 ↗
Wikipedia Link	Acetic_acid ↗
METLIN ID	3206 ↗
PubChem Compound	176 ↗
PDB ID	Not Available
ChEBI ID	15366 ↗
Food Biomarker Ontology	Not Available
VMH ID	AC ↗
MarkerDB ID	MDB0000021 ↗
Good Scents ID	Not Available

Ingresemos, por ejemplo, a DrugBank, para lo cual realizaremos clic sobre el vínculo (pintado de color azul), con el nombre identificatorio del compuesto en esa base (en este caso, DB03166).

The screenshot shows the DrugBank website interface. The top navigation bar includes links for 'Browse', 'COVID-19', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Solutions', and 'About'. A search bar is present with the text 'Drugs'. Below the navigation, there is a banner for the 'Clinical API: Drug-Drug Interaction Checker'. The main content area is titled 'Acetic acid' and includes 'Watch' and 'Star' buttons. The left sidebar lists various categories such as Identification, Pharmacology, Interactions, Products, Categories, Chemical Identifiers, References, Clinical Trials, Pharmacoeconomics, Properties, Spectra, and Transporters (2). The main content area displays the following information:

Summary	Acetic acid is an antimicrobial agent used to treat susceptible infections of the external auditory canal.		
Brand Names	<i>Fem Ph, Naturalyte, Relagard, Selectbag One</i>		
Generic Name	Acetic acid	DrugBank Accession Number	DB03166
Background	Acetic acid is a product of the oxidation of ethanol and of the destructive distillation of wood. It is used locally, occasionally internally, as a counterirritant and also as a reagent. (Stedman, 26th ed) Acetic acid otic (for the ear) is an antibiotic that treats infections caused by bacteria or fungus.		
Type	Small Molecule	Groups	Approved

La información disponible en DrugBank, en muchas ocasiones, es compartida con otras bases de datos. A la izquierda se listan los tópicos sobre el metabolito que estamos estudiando, a modo de atajos de búsqueda. Nos interesa, en este momento, el pKa, que se encuentra dentro de “Properties”. Clicando allí ingresaremos al sector que nos brinda la información requerida.

The screenshot shows the 'Properties' section of the Acetic acid profile. The table below lists the properties and their values:

PROPERTY	VALUE	SOURCE
melting point (°C)	16.6 °C	PhysProp
boiling point (°C)	117.9 °C	PhysProp
water solubility	1E+006 mg/L (at 25 °C)	MERCK INDEX (1996)
logP	-0.17	HANSCH,C ET AL. (1995)
logS	1.22	ADME Research, USCD
pKa	4.76 (at 25 °C)	SERJEANT,EP & DEMPSEY,B (1979)

PROPERTY	VALUE	SOURCE
Water Solubility	323.0 mg/mL	ALOGPS
logP	-0.12	ALOGPS
logP	-0.22	ChemAxon
logS	0.73	ALOGPS
pKa (Strongest Acidic)	4.54	ChemAxon
Physiological Charge	-1	ChemAxon

En esta base de datos, se muestra el pKa medido experimentalmente, que arroja un valor de 4,76; así como el valor predicho de 4,54.

En esta base de datos también podemos encontrar vínculos a otras, para lo cual, en la lista de la izquierda, clicamos sobre “References”, y allí, “External links”.

Identification	KEGG Drug	D00010
Pharmacology	KEGG Compound	C00033
Interactions	PubChem Compound	176
Products	PubChem Substance	46506148
Categories	ChemSpider	171
Chemical Identifiers	BindingDB	50074329
References	RxNav	168
Synthesis Reference	ChEBI	15366
General References	ChEMBL	CHEMBL539
External Links	ZINC	ZINC00005224164
PDB Entries	PharmGKB	PA448021
Clinical Trials	Guide to Pharmacology	GtP Drug Page
Pharmacoeconomics	PDBe Ligand	ACY
Properties	Drugs.com	Drugs.com Drug Page
Spectra	Wikipedia	Acetic_acid

Wikipedia, por ejemplo, es una buena opción para complementar la información. Para ello, clicamos sobre el *link* “Acetic_acid” que se encuentra al lado del nombre de la base de datos, e ingresaremos directamente.

Properties [\[edit \]](#)

Acidity [\[edit \]](#)

The hydrogen centre in the **carboxyl group** (–COOH) in carboxylic acids such as acetic acid can separate from the molecule by ionization:

$$\text{CH}_3\text{COOH} \rightleftharpoons \text{CH}_3\text{CO}_2^- + \text{H}^+$$

Because of this release of the **proton** (H⁺), acetic acid has acidic character. Acetic acid is a weak **monoprotic acid**. In aqueous solution, it has a **pK_a** value of 4.76.^[14] Its **conjugate base** is **acetate** (CH₃COO[−]). A 1.0 M solution (about the concentration of domestic vinegar) has a **pH** of 2.4, indicating that merely 0.4% of the acetic acid molecules are dissociated.^[15] However, in very dilute (< 10^{−6} M) solution acetic acid is >90% dissociated.

Structure [\[edit \]](#)

In solid acetic acid, the molecules form chains, individual molecules being interconnected by **hydrogen bonds**.^[16] In the vapour at 120 °C (248 °F), **dimers** can be detected. Dimers also occur in the liquid phase in dilute solutions in non-hydrogen-bonding solvents, and a certain extent in pure acetic acid,^[17] but are disrupted by hydrogen-bonding solvents. The dissociation **enthalpy** of the dimer is estimated at 65.0–66.0 kJ/mol, and the dissociation entropy at 154–157 J mol^{−1} K^{−1}.^[18] Other carboxylic acids engage in similar intermolecular hydrogen bonding interactions.^[19]

Properties	
Chemical formula	CH ₃ COOH
Molar mass	60.052 g·mol ^{−1}
Appearance	Colourless liquid
Odor	Heavily vinegar-like
Density	1.049 g/cm ³ (liquid); 1.27 g/cm ³ (solid)
Melting point	16 to 17 °C; 61 to 62 °F; 289 to 290 K
Boiling point	118 to 119 °C; 244 to 246 °F; 391 to 392 K
Solubility in water	Miscible
log P	−0.28 ^[4]
Vapor pressure	11.6 mmHg (20 °C) ^[5]
Acidity (pK _a)	4.756
Conjugate base	Acetate
Magnetic susceptibility (χ)	−31.54·10 ^{−6} cm ³ /mol
Refractive index (n _D)	1.371 (n _D = 18.19)
Viscosity	1.22 mPa s
Dipole moment	1.74 D
Thermochemistry	
Heat capacity (C)	123.1 J K ^{−1} mol ^{−1}

Esta base tiene la ventaja de tener teoría, que puede resultar útil en caso de no ser expertos en el tema.

Volviendo a HMDB, investiguemos otra sustancia, el diclofenac. Para ello, ingresemos “diclofenac” y luego clicamos sobre “Search”.

HMDB0014724 **Diclofenac**
2-[(2,6-dichlorophenyl)amino]phenylacetic acid

15307-88-5

Matched description: ... **Diclofenac** is only found in individuals that have used or taken this drug. It is a non-steroidal ... the sodium salt. [PubChem]The antiinflammatory effects of **diclofenac** are believed to be due to ... of their synthesis is responsible for the analgesic effects of **diclofenac**. Antipyretic effects may ...

Matched name: ... **Diclofenac** ...

Matched synonyms: ... **Diclofenac** acid ... **Diclofenac** potassium ... Sodium **diclofenac** ...

Luego de ingresar, encontraremos vasta información, entre la que se encuentra la fórmula química.



Si la analizamos, nos daremos cuenta que es un ácido. Yendo hacia las propiedades físicas (“Physical properties”), como aprendimos anteriormente, observaremos que el pKa no figura entre las propiedades medidas, pero sí dentro de las predichas.

Property	Value	Source
Water Solubility	0.0045 g/L	ALOGPS
logP	4.98	ALOGPS
logP	4.26	ChemAxon
logS	-4.8	ALOGPS
pKa (Strongest Acidic)	4	ChemAxon
pKa (Strongest Basic)	-2.1	ChemAxon

Otra forma de obtener información sobre el pKa del diclofenac es a través de los vínculos externos (“External links”), desde donde podremos ingresar, por ejemplo, a DrugBank.

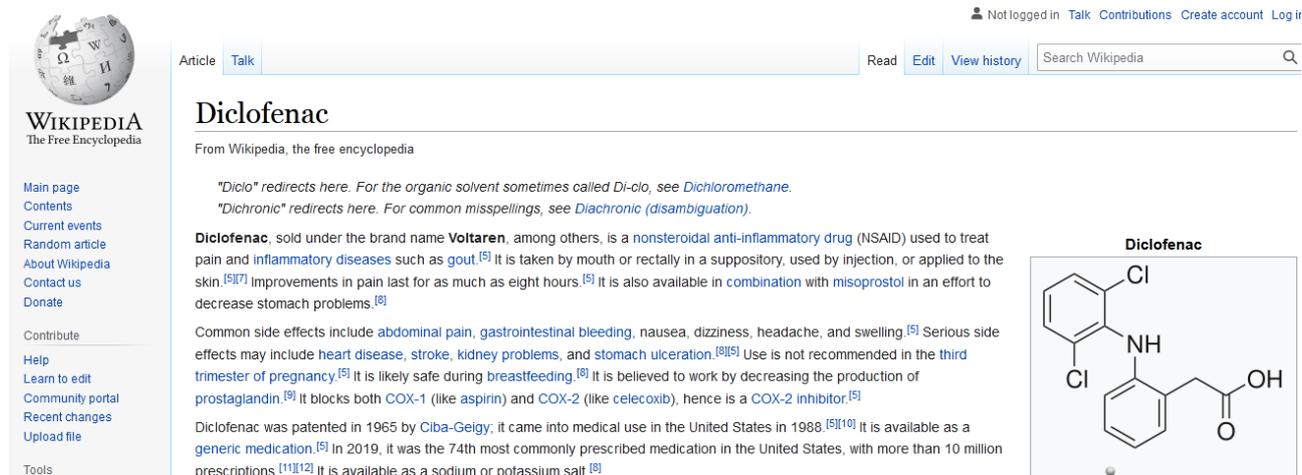
PROPERTY	VALUE	SOURCE
melting point (°C)	283-285 °C	Not Available
water solubility	2.37 mg/L (at 25 °C)	FINIJA ET AL. (1986)
logP	4.51	AVDEEFA (1997)
pKa	4.15	SANGSTER (1994)

Como podemos observar, en DrugBank se muestra el pKa medido experimentalmente, con un valor de 4,15; mientras que en HMDB este valor no estaba disponible, sino que se mostraba solamente el valor calculado.

También, podremos ingresar a otras bases de datos, como Wikipedia, por ejemplo, a través de los vínculos externos (“External links”) que se hallan en el apartado “References” de la lista desplegada a la izquierda de la pantalla.

External Links	Link
Human Metabolome Database	HMDB0014724
KEGG Drug	D07816
KEGG Compound	C01690
PubChem Compound	3033
PubChem Substance	46504644
ChemSpider	2925
BindingDB	13066
RxNav	3355
ChEBI	47381
ChEMBL	CHEMBL139
ZINC	ZINC000000001281
Therapeutic Targets Database	DAP00620
PharmGKB	PA449293
Guide to Pharmacology	GtP Drug Page
PDBe Ligand	DIF
RxList	RxList Drug Page
Drugs.com	Drugs.com Drug Page
Wikipedia	Diclofenac

Ingresando a Wikipedia, podemos observar que, en este caso, no disponemos de la información del pKa. Por lo tanto, no toda la información se encuentra en todas las bases.



WIKIPEDIA
The Free Encyclopedia

Not logged in | Talk | Contributions | Create account | Log in

Article | Talk | Read | Edit | View history | Search Wikipedia

Diclofenac

From Wikipedia, the free encyclopedia

"Diclo" redirects here. For the organic solvent sometimes called *Di-clo*, see *Dichloromethane*.
"Dichronic" redirects here. For common misspellings, see *Diachronic (disambiguation)*.

Diclofenac, sold under the brand name **Voltaren**, among others, is a **nonsteroidal anti-inflammatory drug** (NSAID) used to treat pain and **inflammatory diseases** such as **gout**.^[5] It is taken by mouth or rectally in a suppository, used by injection, or applied to the skin.^{[5][7]} Improvements in pain last for as much as eight hours.^[5] It is also available in combination with **misoprostol** in an effort to decrease stomach problems.^[8]

Common side effects include **abdominal pain**, **gastrointestinal bleeding**, nausea, dizziness, headache, and swelling.^[5] Serious side effects may include **heart disease**, **stroke**, **kidney problems**, and **stomach ulceration**.^{[8][5]} Use is not recommended in the **third trimester of pregnancy**.^[5] It is likely safe during **breastfeeding**.^[6] It is believed to work by decreasing the production of **prostaglandin**.^[9] It blocks both **COX-1** (like **aspirin**) and **COX-2** (like **celecoxib**), hence is a **COX-2 inhibitor**.^[5]

Diclofenac was patented in 1965 by **Ciba-Geigy**; it came into medical use in the United States in 1988.^{[5][10]} It is available as a **generic medication**.^[5] In 2019, it was the 74th most commonly prescribed medication in the United States, with more than 10 million prescriptions.^{[11][12]} It is available as a sodium or potassium salt.^[8]

Diclofenac

O=C(O)CC(Nc1ccc(Cl)c(Cl)c1)c2ccccc2

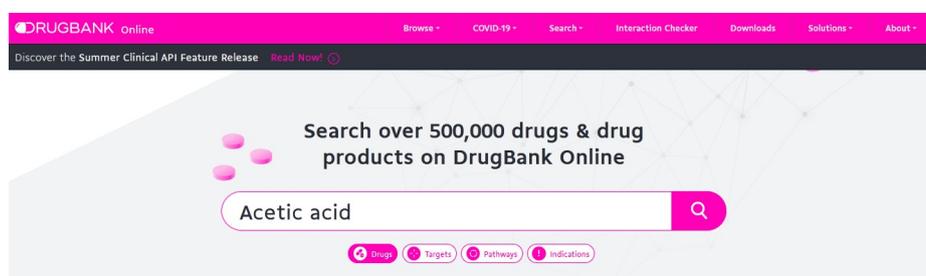
Es por este motivo que conocer diversas bases de datos nos posibilitará obtener la información que necesitamos.

Aclaración. Las bases de datos con las que trabajamos en este curso son realmente dinámicas, y pueden modificarse con frecuencia, incluso diariamente. Por ejemplo, al momento de grabar el video que acompaña esta clase, no está disponible el enlace para acceder a DrugBank desde HMDB.

External Links	
DrugBank ID	Not Available
Phenol Explorer Compound ID	Not Available

Trabajar con las bases de datos requiere una cierta flexibilidad de nuestra parte al momento de acceder a las mismas. Que no esté disponible un vínculo para acceder no significa que en esa base de datos no haya información sobre el compuesto que estamos estudiando, sino que, por alguna cuestión de programación, el enlace temporalmente no está habilitado.

Entonces, si necesitamos ingresar, por ejemplo, a la base DrugBank, podemos abrir una nueva ventana, buscar DrugBank en el buscador y escribir, en el sector *ad-hoc*, el nombre del compuesto que estamos estudiando y clicamos sobre la lupa para que realice la búsqueda.



DRUGBANK Online

Browse · COVID-19 · Search · Interaction Checker · Downloads · Solutions · About

Discover the Summer Clinical API Feature Release [Read Now!](#)

Search over 500,000 drugs & drug products on DrugBank Online

Acetic acid

Drugs | Targets | Pathways | Indications

[Ir al índice](#)

CBDCBM 4. CARÁCTER HIDROFÓBICO E HIDROFÍLICO. COEFICIENTE DE PARTICIÓN SOLVENTE ORGÁNICO-AGUA. APLICACIONES A LA FARMACODINAMIA Y FARMACOCINÉTICA.

Para comenzar la clase de hoy, buscaremos en la base HMDB (<https://hmdb.ca>) la hormona T3, también llamada Liothyronine, para lo cual -luego de acceder a la base de datos- en la parte superior colocaremos T3, elegiremos (si no aparece por defecto) “metabolites” y luego clicaremos sobre “Search”.



Luego, buscaremos Liothyronine y clicaremos sobre su nombre, para acceder a la información de la base HMDB.

HMDB0000265
6889-02-3

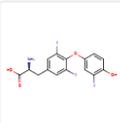
Liothyronine

(2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3-iodophenoxy)-3,5-diiodophenyl]propanoic acid

Blood Saliva Urine

Matched description: ... Liothyronine is a T3 thyroid hormone normally synthesized and secreted by the thyroid gland in much ... smaller quantities than thyroxine (T4). Most T3 is derived from peripheral monodeiodination of T4 ... delivered and used by the tissues is mainly T3. Liothyronine is mildly toxic by ingestion and is an ...

Matched synonyms: ... L-T3 ... T3 ... T3 Thyroid hormone ...



Una vez que ingresamos, nos dirigiremos al sector de las propiedades físicas (“Physical properties”), al cual podremos acceder deslizando la barra lateral o buscando en la lista que aparece en la parte superior de la página.

Jump To Section: Identification Taxonomy Ontology Physical properties Spectra Biological properties Concentrations Links References enzymes (9) Show 9 proteins XML

Physical Properties

Property	Value	Reference
Metting Point	Not Available	Not Available
Boiling Point	Not Available	Not Available
Water Solubility	Not Available	Not Available
LogP	Not Available	Not Available

Esta información, como se observa en la imagen, podría no estar disponible, por alguna cuestión de programación o inherente a la página. En caso de que esto suceda, podremos acceder a la información que requerimos ingresando a la página DrugBank (<https://drugbank.ca>) y colocando T3 en el sector de búsqueda.

DRUGBANK Online

Discover the Summer Clinical API Feature Release [Read Now!](#)

Search over 500,000 drugs & drug products on DrugBank Online

T3

Drugs Targets Pathways Indications

Luego de hacer clic sobre la lupa, ingresaremos a la información disponible en esta base sobre la hormona T3. Una vez allí, buscaremos las propiedades físicas. Desplegando la barra lateral izquierda, podremos encontrar “Properties” y, dentro de este apartado, la información requerida.

DRUGBANK Online

Discover the Summer Clinical API Feature Release [Read Now!](#)

Identification
Pharmacology
Interactions
Products
Categories
Chemical Identifiers
References
Clinical Trials
Pharmacoeconomics
Properties
State
Experimental Properties
Predicted Properties
Predicted ADMET
Features

State Solid

PROPERTY	VALUE	SOURCE
melting point (°C)	230 °C	'MSDS'
boiling point (°C)	563 °C at 760 mmHg	'MSDS'
water solubility	Very slightly soluble	'MSDS'
logP	3.0	'MSDS'
logS	-5.22	ADME Research, USCD
pKa	8.4	Harrold M. and Zavod R. 2013. Medicinal Chemistry.

PROPERTY	VALUE	SOURCE
Water Solubility	0.0195 mg/mL	ALOGPS
logP	0.82	ALOGPS
logP	2.8	ChemAxon
logS	-4.5	ALOGPS

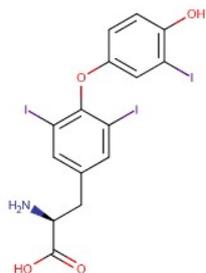
Como siempre, otra opción es deslizar la barra de desplazamiento, para acceder a la información de las propiedades físicas (o cualquier otra que nos sea de utilidad).

Dicho esto, vayamos a recordar un poco sobre la teoría que precisaremos para entender los temas de esta clase.

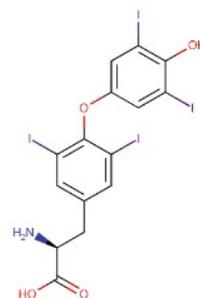
Solubilidad en agua y solventes orgánicos

Estas propiedades son importantes para el estudio de, por ejemplo, los fármacos en interacción con nuestro organismo.

En la clase anterior, estudiamos algunos conceptos sobre la solubilidad en el agua. Definimos una proporción $C/(O+N)$, con una regla práctica, que afirma que cuanto más alta es esa relación, menor es la solubilidad en el agua (vale decir, es más hidrofóbico). Pero, veamos lo que sucede con el siguiente ejemplo:



T3 (C₁₅H₁₁I₃NO₄)



T4 (C₁₅H₁₁I₄NO₄)

Si calculamos el cociente entre carbonos dividido entre la suma de oxígenos y nitrógenos, ambas dan el mismo resultado, 3. Esto se debe a que ambas hormonas tienen la misma estructura química, a diferencia del yodo, dado que la T4 tiene un yodo más que la T3. Por el resto, ambas sustancias son idénticas.

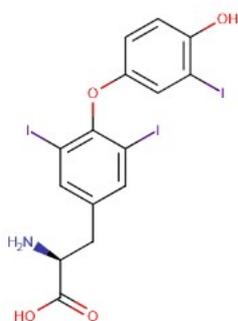
¿Qué sucedió acá? Al ser moléculas prácticamente iguales, la regla que aprendimos no nos permite predecir cuál de las dos sustancias será más soluble y cuál menos soluble en agua. Entonces, seguramente nos preguntaremos: ¿existen otros recursos?

La respuesta es sí. Ya que existe la razón P o coeficiente de partición solvente orgánico/agua, para el cual, habitualmente, se utiliza logP. Para interpretar este dato, utilicemos la siguiente regla:

- si la solución es más soluble en solvente orgánico → $\log P > 0$
- si la solución tiene igualdad en la solubilidad (agua y solvente orgánico) → $\log P = 0$
- si la solución es más soluble en agua → $\log P < 0$

Veamos un ejemplo de cómo alcanzar el logP: supongamos que la solubilidad de una solución en un solvente orgánico es diez veces mayor que en el agua, esto puede calcularse como $P=10/1$ por lo que, aplicando el logaritmo de P, obtenemos que $\log P=1$.

El dato del logP lo podremos encontrar en las bases de datos. Retomemos el ejemplo que veníamos estudiando: T3 y T4.



Busquemos la información de la solubilidad en agua (S_{agua}) y el logP de ambas hormonas en la base HMDB, y completemos con los datos obtenidos.

T3

$S_{\text{agua}} = 0,02$
 $\log P = 0,82$

T4

$S_{\text{agua}} = 0,009$
 $\log P = 1,15$

Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source	T3
	Water Solubility	0.02 g/L	ALOGPS	
	logP	0.82	ALOGPS	

Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source	T4
	Water Solubility	0.009 g/L	ALOGPS	
	logP	1.15	ALOGPS	

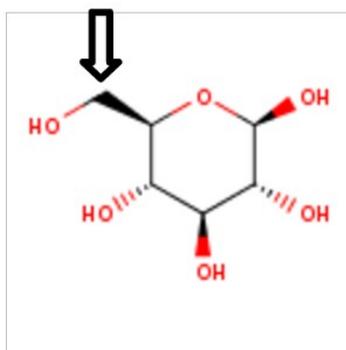
Como se puede apreciar en la base de datos HMDB, existen dos valores de logP para cada una de estas hormonas. Esto obedece a que están calculados por diferentes *software*, mencionados en "Source". Tomaremos los datos de ALOGPS, ya que es la misma fuente que brinda la información sobre la solubilidad en agua.

Retomando con la resolución del problema planteado. Si observamos la solubilidad, T4 es, prácticamente, la mitad de la que posee T3. El logP de T4 es mayor que el logP de T3. Si recordamos, un valor de logP mayor que 0 significa que la sustancia tiene mayor afinidad para disolverse en solventes orgánicos, por lo tanto, es menos hidrofílica. Comparando entre ambas hormonas, T4 es menos hidrofílica que T3. Esto podría explicar el por qué de la mayor actividad de T3, ya que esta, al ser una sustancia más hidrofílica -sea por comparar sus solubilidades o los logP- que T4, tendría más probabilidad de existir disuelta en el plasma y, como consecuencia, ejercer más acción.

Busquemos, ahora, en las bases de datos una sustancia completamente hidrosoluble, como puede ser la glucosa. Vayamos a HMDB y coloquemos "glucose" en el buscador.



Al ingresar, clicaremos sobre D-glucose, para ingresar a la información provista en la base de datos HMDB. Como podremos apreciar, en la fórmula química que se muestra al comienzo de la página, tiene 6 carbonos, 5 de los cuales se hallan en el anillo piranosa y otro en el sitio señalado con la flecha. Además, posee 6 átomos de oxígeno.



Si calculásemos la proporción $C/(N+O)$ daría un resultado de 1, que es una relación pequeña.

Dentro de la misma base de datos, vayamos a “Physical properties” para encontrar información sobre la solubilidad y logP de la glucosa. Como se puede apreciar, el logP tiene un valor negativo, con una solubilidad en agua de 782 g/L.

Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source
	Water Solubility	782 g/L	ALOGPS
	logP	-2.6	ALOGPS

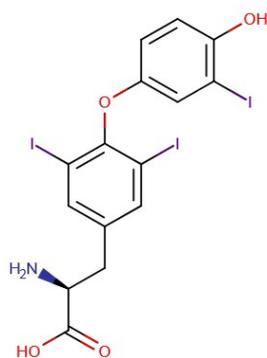
De esto se desprende que la glucosa es una molécula extremadamente soluble en agua.

El logP ayuda, entonces, a inferir qué sustancia es más hidrofóbica o hidrofílica comparada con otra, cuando la proporción $C/(N+O)$ o las cargas son idénticas en ambas moléculas. Esta información es de utilidad, por ejemplo, al momento de indicar un fármaco a un paciente, para conocer si una sustancia atraviesa con facilidad una membrana, o si se puede disolver en determinado solvente.

Recordando, a menor solubilidad en agua, los valores de logP serán más altos.

Detalles para la interpretación de estructuras químicas

Para ejemplificar, buscaremos T3 (o *Lyiothyronine*) en la base HMDB, cuya estructura química se copia a continuación:



Busquemos, ahora, en “Physical properties” las propiedades predictivas (“Predicted properties”), y analicemos algunos datos provistos por la base de datos, en función de la estructura química de nuestra molécula de interés.

Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source
	Water Solubility	0.02 g/L	ALOGPS
	logP	0.82	ALOGPS
	logP	2.8	ChemAxon
	logS	-4.5	ALOGPS
	pKa (Strongest Acidic)	0.3	ChemAxon
	pKa (Strongest Basic)	9.48	ChemAxon
	Physiological Charge	0	ChemAxon
	Hydrogen Acceptor Count	4	ChemAxon
	Hydrogen Donor Count	3	ChemAxon

Como podremos apreciar, la base muestra la presencia de dos pKa, lo que se explica por la existencia de dos grupos ácidos en la molécula que estamos analizando. En general, estos grupos ácidos son grupos carboxilo -COOH- y aminos -NH₂-. Como ya estudiamos en la clase anterior, los grupos carboxilo, en general, tienen valores de pKa inferiores a 7 (habitualmente, inferiores a 5). En cambio, los pKa de los grupos amino muestran valores superiores a 7, habitualmente mayores a 9. Esto significa que, a pH fisiológico, el carboxilo tiene carga negativa, mientras que el grupo amino habitualmente tienen carga positiva, salvo excepciones.

Volviendo a la base de datos y a la información de la hormona T3, podremos observar que tiene dos valores de pKa: 0,3 (correspondería al grupo carboxilo) y 9,48 (se espera que pertenezca al grupo amino).

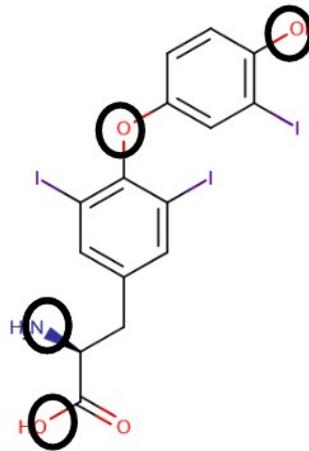
Ahora bien, ¿qué significa que el pKa sea de 0,3? Significa que, si el pH fuera de 0,3, el 50 % de las moléculas estarían sin carga, y el resto, con carga negativa. En cambio, cuando el pH sea mayor a 0,3, prácticamente la totalidad de las moléculas tendrá, en ese grupo carboxilo, carga negativa.

El otro pKa -9,48- indica que, si el pH es menor a 9,48, el 50 % de las moléculas tendría -en el grupo amino- carga positiva y, si supera ese valor de pH, no tendrían carga.

Saber eso ayuda a interpretar la carga fisiológica (“Physiological charge”) de la molécula, dato también brindado en la base HMDB. Para analizar esta variable, debemos saber que se supone un pH neutro. La base de datos indica que esta molécula, a pH fisiológico, tendría una carga neta de cero. Como analizamos recién, esto es lógico. ¿Por qué? La explicación es simple: a pH 7 estamos por encima del pKa del grupo carboxilo (que, recordemos, es de 0,3); por lo que este grupo tendrá carga negativa. Por otro lado, a pH 7 estamos por debajo del pKa del grupo amino (9,48), por lo que habrá carga positiva en ese sector de la molécula. Ambas cargas (positiva y negativa) se neutralizan, otorgando una carga fisiológica de cero.

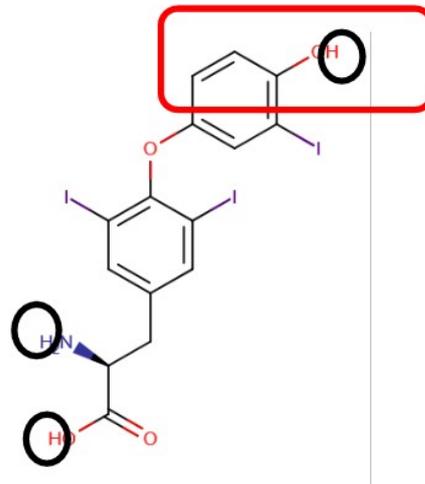
A continuación, se muestran los grupos que pueden ser aceptores o dadores de hidrógeno (“Hydrogen acceptor count” y “Hydrogen donor count”), pero estos son datos potenciales, ya que lo más frecuente de encontrar son las ionizaciones de los grupos amino y carboxilo.

Sin embargo, se menciona que los grupos aceptores de hidrógeno son cuatro. Estos grupos son aquellos que, en general, presentan oxígeno, nitrógeno o flúor. Si analizamos la imagen de la molécula, veremos remarcados los posibles sitios aceptores de hidrógeno:



Vale decir, aquellos grupos con potencial capacidad de aceptar hidrógenos son aquellos átomos de oxígeno, nitrógeno o flúor, que tengan pares electrónicos libres y que no sean oxígeno unidos por doble enlace. Por supuesto, esto depende del pH y, a pH fisiológico, el único grupo que podría aceptar un hidrógeno sería el grupo amino.

Con respecto a la los grupos dadores de hidrógeno, se informa que son tres. Pero, ¿cuáles son? Veamos en la siguiente imagen:



Los grupos oxhidrilo unidos a anillos aromáticos (lo que se conoce como oxhidrilos fenólicos) pueden mostrar comportamiento ácido a cierto pH (en general, alejado del pH fisiológico), pero que, en algunas preparaciones farmacológicas puede ser de interés (recuadro rojo en la imagen).

Vinculación entre bases de datos

Tomemos, como ejemplo, a la tiroxina (o T4), que ya hemos estudiado en esta clase, y busquémosla en la base HMDB.

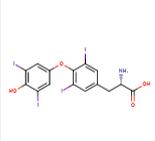
HMDB0000248
Thyroxine

Blood
Saliva
Urine

51-48-9
(2S)-2-amino-3-[4-(4-hydroxy-3,5-diodophenoxy)-3,5-diodophenyl]propanoic acid

Matched description: ... Thyroxine (3,5,3',5'-tetraiodothyronine) or T4 is one of two major hormones derived from the ... is thyroxine (T4), which has a longer half-life than T3. In humans, the ratio of T4 to T3 released ... into the blood is approximately 14:1. T4 is converted to the active T3 (three to four times more ...

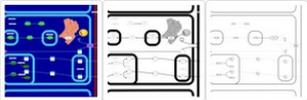
Matched synonyms: ... L-T4 ... T4 ... T4 Thyroid hormone ...



Vayamos a las propiedades físicas (“Physical properties”). Aquí encontraremos la información que estamos estudiando en esta clase. El logP, según diferentes predictores, es mayor a cero; lo que significa que se trata de una molécula de baja solubilidad en agua (o, lo que es lo mismo, soluble en solventes orgánicos).

Predicted Molecular Properties	Property	Value	Source
	Water Solubility	0.009 g/L	ALOGPS
	logP	1.15	ALOGPS
	logP	3.73	ChemAxon

Como esta molécula es una hormona que viaja en sangre, y debido a su baja solubilidad en agua (plasma), probablemente presente una proteína de transporte. Para encontrarla, buscaremos alguna vía metabólica, para lo cual nos dirigiremos a “Pathways” (localizada en el apartado “Biological properties”) dentro de la misma base HMDB.

Pathways	Name	SMPDB/PathBank	KEGG
	Tyrosine metabolism	Not Available	
	Thyroid hormone synthesis		Not Available

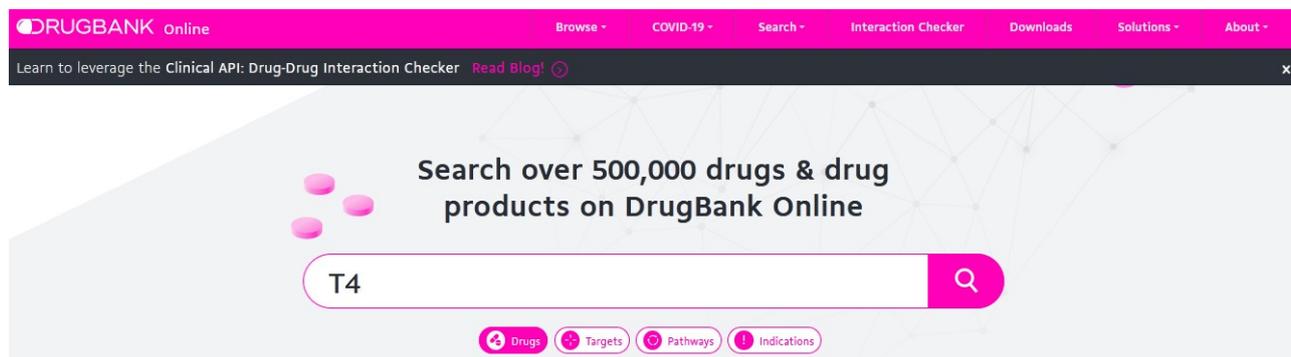
Ingresemos al vínculo ofrecido para la base SMPDB.

Como ya aprendimos, aparecen con rótulos en color rojo la estructura de la que estamos hablando, en nuestro ejemplo, la T4. Clicquemos en alguna de los recuadros referidos a esta hormona. Podremos observar que se despliega una ventana, con cierta información:

En la primera solapa, “Structure” se muestra la fórmula química de la T4, así como dos vínculos hacia bases de datos conocidas por nosotros: HMDB y DrugBank. Clicando sobre cada uno de los recuadros azules nos redirigiremos a esas bases de datos, para ampliar la información sobre nuestra molécula de interés.

En la segunda solapa, “Description” se muestra información sobre la molécula, que podremos copiar y pegar en un archivo, en caso de que necesitemos hacerlo. Por último, en la solapa “Reactions” se muestra información sobre la reacción específica que está sucediendo con -en nuestro ejemplo- la T4, en el recuadro que clicamos para abrir esa ventana.

Vayamos, ahora, a DrugBank (www.drugbank.ca), ingresemos en el buscador “T4” y presionemos sobre la lupa para que comience la búsqueda.



Aquí se puede observar información sobre T4 o *Levothyroxine*.

Generic Name	DrugBank Accession Number
Levothyroxine	DB00451

Vayamos a buscar información sobre la solubilidad en agua y logP de esta molécula, dado que -por la información que obtuvimos hasta el momento y las inferencias que hemos podido realizar- sospechamos que esta hormona puede tener proteínas a las que se una, por su baja solubilidad en agua. Para ello, recurramos al sector “Pharmacology” de la lista desplegada a la izquierda de la pantalla.

Clicando allí, seremos dirigidos al apartado con la información necesaria para el estudio de estos temas.

DRUGBANK Online | Browse | COVID-19 | Search | Interaction Checker | Downloads | Solutions | About

Drug Discovery and AI: Academic Research Worth Talking About | Read Blog!

Identification
Pharmacology
 Indication
 Associated Conditions
 Contraindications & Blackbox Warnings
 Pharmacodynamics
 Mechanism of action
 Absorption
 Volume of distribution
 Protein binding
 Metabolism
 Route of elimination
 Half-life
 Clearance
 Adverse Effects
 Toxicity
 Pathways
 Pharmacogenomic Effects/ADRs
Interactions
 Products
 Categories

Indication
 Levothyroxine is indicated as replacement therapy in primary (thyroidal), secondary (pituitary) and tertiary (hypothalamic) congenital or acquired hypothyroidism. It is also indicated as an adjunct to surgery and radioiodine therapy in the management of thyrotropin-dependent well-differentiated thyroid cancer.

Reduce drug development failure rates
 Build, train, & validate machine-learning models with evidence-based and structured datasets. [SEE HOW →](#)

Associated Conditions
[View As Table](#)
 Adiposity | Edematous Fibrosclerotic Panniculopathy (Cellulite) | Hypothyroidism | Myxedema coma | Euthyroid Goitre
 Thyrotropin dependent Thyroid cancer

Contraindications & Blackbox Warnings
Avoid life-threatening adverse drug events
 Improve clinical decision support with information on contraindications & blackbox warnings, population restrictions, harmful risks, & more. [LEARN MORE →](#)

Pharmacodynamics
 Oral levothyroxine is a synthetic hormone that exerts the same physiologic effect as endogenous T_4 , thereby maintaining normal T_4 levels when a deficiency is present.
 Levothyroxine has a narrow therapeutic index and is titrated to maintain a euthyroid state with TSH (thyroid stimulating hormone) within a therapeutic range of 0.4–4.0 mIU/L.¹⁹ Over- or under-treatment with levothyroxine may have negative effects on growth and development, cardiovascular function, bone metabolism, reproductive function, cognitive function, emotional state, gastrointestinal function and glucose and lipid metabolism. The dose of levothyroxine should be titrated slowly and carefully and patients should be monitored for their response to

Como se puede observar, la lista de la izquierda, al clicar “Pharmacology” despliega un menú con los apartados que se encuentran dentro de esta sección. Lo mismo sucede con cada una de los *ítems* de la lista.

Para lo que necesitamos estudiar en esta clase, busquemos -dentro de “Pharmacology”-, el apartado “Protein binding”, donde encontraremos información sobre la/s proteína/s de unión a la T4.

Protein binding

Circulating thyroid hormones are greater than 99% bound to plasma proteins, including thyroxine-binding globulin (TBG), thyroxine-binding prealbumin (TBPA) and albumin (TBA). The higher affinity of both TBG and TBPA for T4 partially explains the higher serum levels, slower metabolic clearance and longer half-life of T4 compared to T3. Protein-bound thyroid hormones exist in reverse equilibrium with small amounts of free hormone where only unbound hormone is metabolically active.¹⁵

Aquí encontramos el nombre de la principal proteína de ligamiento: thyroxine-binding globulin (TBG), molécula sobre la cual podremos encontrar información en otras bases de datos. Recurramos, por ejemplo, a UniProt (www.uniprot.org).

UniProt | BLAST | Align | Peptide search | ID mapping | SPARQL | Release 2022_03 | Statistics

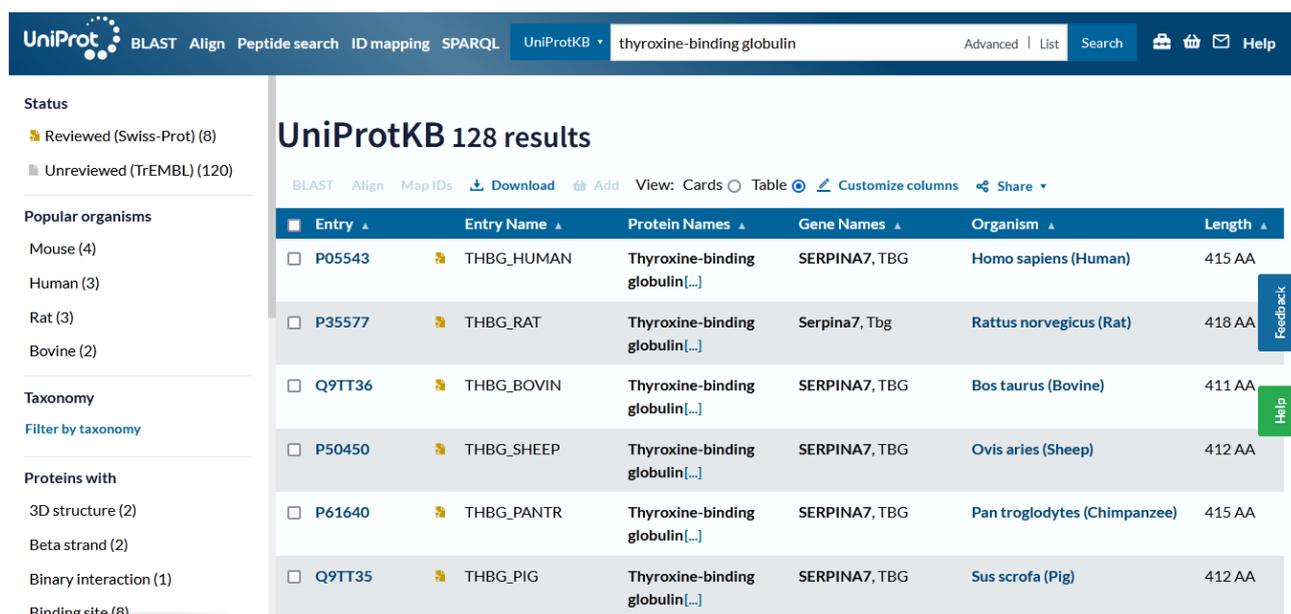
Find your protein

UniProtKB | thyroxine-binding globulin | Advanced | List | Search

Examples: Insulin_APP_Human_P05067_organism_id:9606

En el buscador colocaremos el nombre de la proteína que deseamos encontrar, en nuestro ejemplo, *thyroxine-binding globulin* y haremos clic en “Search”.

Como podemos apreciar, al abrirse la base de datos, encontraremos múltiples datos de proteínas ligadoras de tiroxina.



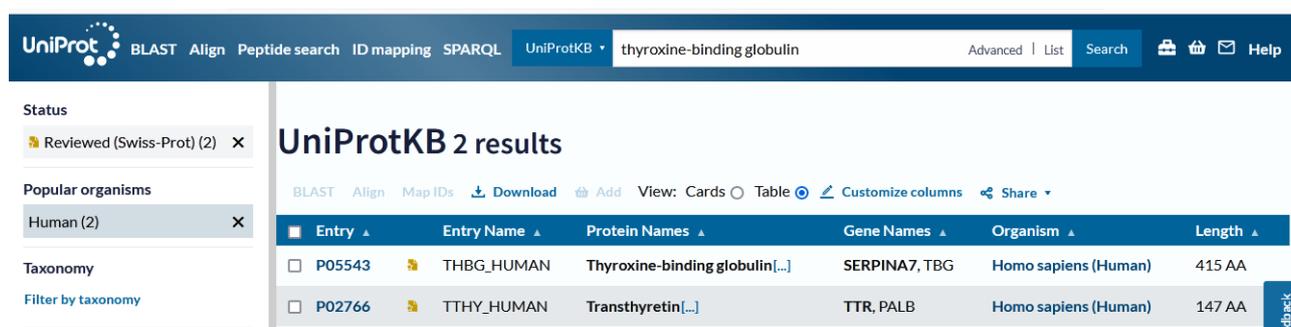
UniProtKB 128 results

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
<input type="checkbox"/> P05543	THBG_HUMAN	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Homo sapiens (Human)	415 AA
<input type="checkbox"/> P35577	THBG_RAT	Thyroxine-binding globulin[...]	Serpina7, Tbg	Rattus norvegicus (Rat)	418 AA
<input type="checkbox"/> Q9TT36	THBG_BOVIN	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Bos taurus (Bovine)	411 AA
<input type="checkbox"/> P50450	THBG_SHEEP	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Ovis aries (Sheep)	412 AA
<input type="checkbox"/> P61640	THBG_PANTR	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Pan troglodytes (Chimpanzee)	415 AA
<input type="checkbox"/> Q9TT35	THBG_PIG	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Sus scrofa (Pig)	412 AA

La base UniProt tiene dos formas de filtrar los datos: Swiss-Prot son proteínas revisadas, datos más confiables; y TrEMBL, que son datos no revisados por lo que se asocian a menor confiabilidad.

Como nosotros estamos trabajando con procesos bioquímicos pertenecientes a seres humanos, clicaremos sobre “Human” en la lista de la izquierda de la pantalla, y podremos seleccionar si deseamos obtener información de la base Swiss-Prot o TrEMBL. Elijamos Swiss-Prot.

Ahora, nos quedamos solamente con dos de las muchas proteínas que se mostraban en la página principal antes de aplicar los filtros (humanos y Swiss-Prot).



UniProtKB 2 results

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
<input type="checkbox"/> P05543	THBG_HUMAN	Thyroxine-binding globulin[...]	SERPINA7, TBG	Homo sapiens (Human)	415 AA
<input type="checkbox"/> P02766	TTHY_HUMAN	Transthyretin[...]	TTR, PALB	Homo sapiens (Human)	147 AA

La THBG_HUMAN (P05543) es la que se mencionaba en DrugBank como proteína ligadora. Vayamos a conocerla más en profundidad. Para ello, cliquemos en P05543 (código con el cual podremos encontrarla en futuras búsquedas en esta base de datos).

Function
 Names & Taxonomy
 Subcellular Location
 Disease & Variants
 PTM/Processing
 Expression
 Interaction
 Structure
 Family & Domains
 Sequence
 Similar Proteins

P05543 · THBG_HUMAN
 Thyroxine-binding globulin · *Homo sapiens* (Human) · Gene: SERPINA7 (TBG) · 415 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 5/5

Entry Feature viewer Publications External links History

BLAST Align Download Add Add a publication Entry feedback

Functionⁱ
 Major thyroid hormone transport protein in serum.

Features
 Showing features for binding siteⁱ.

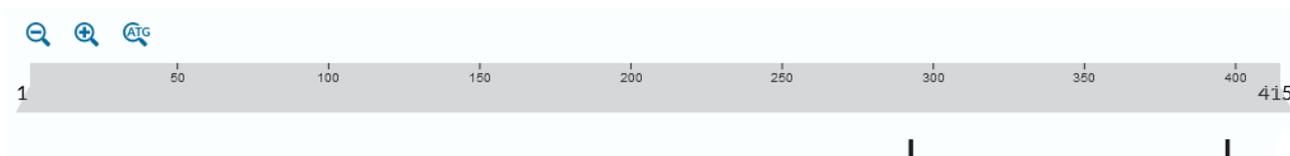
Feedback Help

Se muestra la función de la THBG, explicando que es la principal proteína de transporte de hormonas tiroideas en el suero.

A continuación, se exponen los sitios de unión de la proteína que estamos estudiando y el número representa la ubicación de los aminoácidos involucrados en esas uniones.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
-- Select --			
▶ Binding site		293	thyroxine (UniProtKB ChEBI) 1 Publication
▶ Binding site		398	thyroxine (UniProtKB ChEBI) 1 Publication

También se muestra un esquema representando -en forma lineal- la estructura primaria de la proteína. Las pequeñas barritas que se encuentran debajo representan los aminoácidos que se unen a la tiroxina, uno en posición 293 y el otro, 398. Podremos obtener más información sobre estos aminoácidos, para especular cuál es la forma en la que están unidos a la tiroxina.



La tiroxina es una molécula con una importante cantidad de átomos. Podría ser que la proteína tenga sitios de unión a dos tiroxinas, o bien que ambos aminoácidos se unan a una misma molécula. Esto puede obedecer a que las proteínas son moléculas flexibles, por lo que los aminoácidos 293 y 398 podrían estar lejanos o muy próximos, por algún plegamiento que pueda sufrir en su estructura secundaria.

Vayamos en la búsqueda de los mencionados aminoácidos. ¿Cómo hacemos esto? Yendo a “Sequence” de la barra lateral izquierda.

Function

Names & Taxonomy

Subcellular Location

Disease & Variants

PTM/Processing

Expression

Interaction

Structure

Family & Domains

Sequence

Similar Proteins

Features

Showing features for binding site¹.

1 50 100 150 200 250 300 350 400 415

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Binding site		293	thyroxine (UniProtKB ChEBI) 1 Publication
▶ Binding site		398	thyroxine (UniProtKB ChEBI) 1 Publication

Dentro de este apartado de secuencia de aminoácidos, encontraremos la lista de cada uno de ellos, separados de a diez, para una mejor organización y conteo de los mismos.

Tools Download Add Highlight Copy sequence

Length 415 Last updated 1996-02-01 v2

Mass (Da) 46,325 Checksum¹ 8B24EF8C7CEF8FOA

10 20 30 40 50 60 70 80 90
MSPFLYLVL VLGLHATIHC ASPEGKVTAC HSSQPNATLY KMSSINADFA FNLYRRFTVE TPKNIIFFSP VSISAALVML SFGACCSTQT

100 110 120 130 140 150 160 170 180
EIVETLGFNL TDTPMVEIQH GFQHLICSLN FPKKELELQI GNALFIGKHL KPLAKFLNDV KTLYETEVFS TDFSNISAAK QEINSHVEMQ

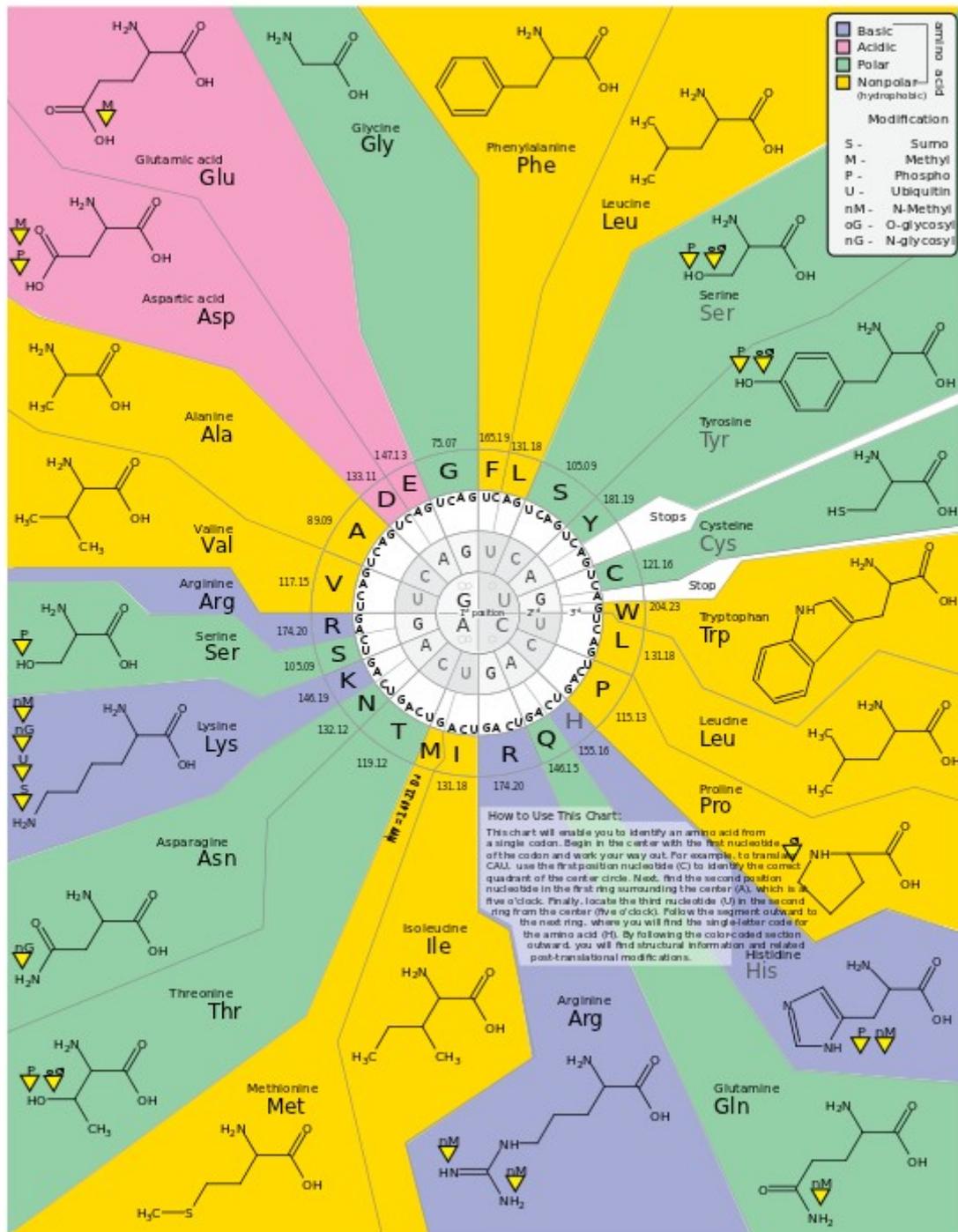
190 200 210 220 230 240 250 260 270
TKGKVVGLIQ DLKPNTIMVL VNYIHFKAQW ANPFDPSKTE DSSSFLIDKT TTVQVPMHQ MEQYYHLVDM ELNCTVLQMD YSKNALALFV

280 290 300 310 320 330 340 350 360
LPKEGQMESV EAAMSSKTLK KWNRLQKGW VDLFVPKFSI SATYDLGATL LKMGIQHAYS ENADFSGLTE DNGLKLSNAA HKAVLHIGEK

370 380 390 400 410
GTEAAVPEV ELSDQPENTF LHPPIQIDRS FMLLILERST RSILFLGKVV NPTEA

En este caso, utilizan un código de una letra para referenciar a cada uno de los aminoácidos. Existen otras formas, por ejemplo, un código de tres letras, o bien, utilizar su nombre completo. En la imagen siguiente encontrará más información sobre la nomenclatura y propiedades de los aminoácidos.

Como se puede observar, el aminoácido 293 está representado con una letra “N”, mientras que el 398, con una “R”.



El aminoácido N es una asparagina, y el R, arginina.

La asparagina, analizando la fórmula química que se presenta, podemos concluir que es un aminoácido hidrofílico (polar) pero neutro (sin carga); en cambio, la arginina es un aminoácido básico. El código de colores nos explica si un aminoácido es básico, ácido, polar o no polar.

Recapitulando, en la posición 293 se encuentra un aminoácido neutro y en la posición 398, uno con carga positiva.

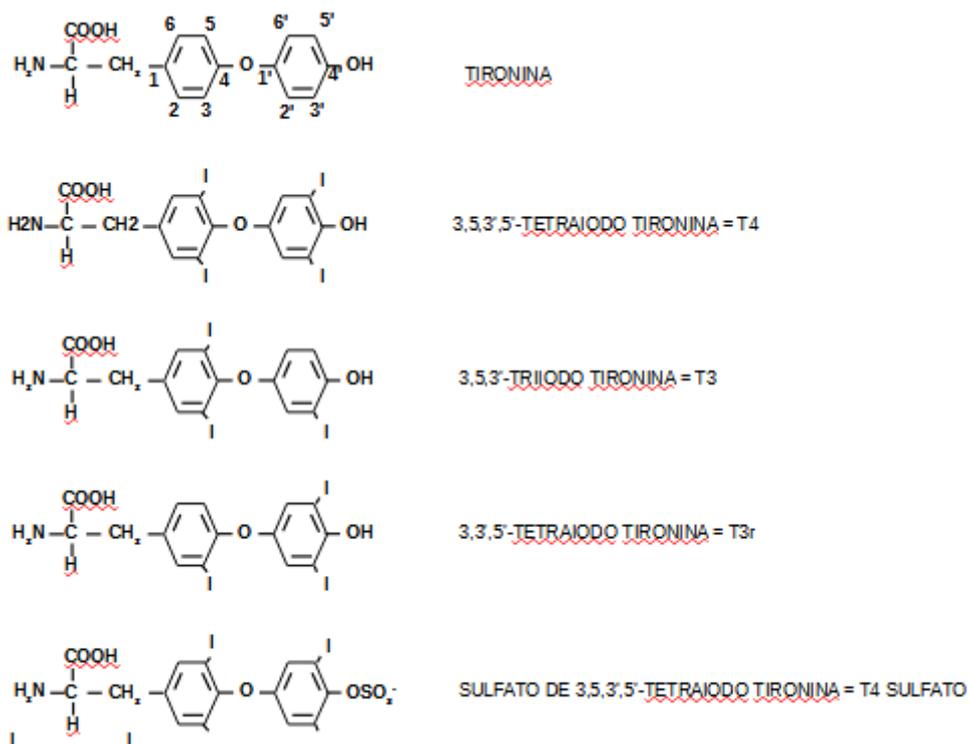
Si recordamos, la T4 es una hormona derivada de aminoácidos con un grupo carboxilo y un grupo amino, que contiene anillos aromáticos. Sabiendo esto, se podría especular que -quizás- el aminoácido 398 (con carga positiva) podría estar interactuando a través de su grupo carboxilo ionizado; mientras que el aminoácido 293 podría relacionarse con alguna estructura neutra de la hormona.

Cuando analizamos la tiroxina, la carga neta es cero, lo que indica que el carboxilo tiene carga negativa y el amino, positiva.

[Ir al índice](#)

CBD CBM 5: INTRODUCCIÓN AL ESTUDIO DE LAS VÍAS METABÓLICAS

Para comenzar la clase de hoy, veamos un ejemplo: supongamos que deseamos estudiar las hormonas tiroideas. Sabemos que estas sustancias tienen, como base estructural, la tironina y, según la cantidad de átomos de yodo emplazados en las posiciones 3, 5, 5' y 3' se pueden generar diferentes compuestos, a saber: T4, T3, T3r, T4 sulfato.



Si quisiéramos obtener información de cada una de estas moléculas, como ya aprendimos en clases anteriores, podríamos ingresar a HMDB. Sin embargo, si lo que necesitamos es información sobre vías metabólicas, existen bases de datos que las muestran, vinculando cada una de estas estructuras con otras.

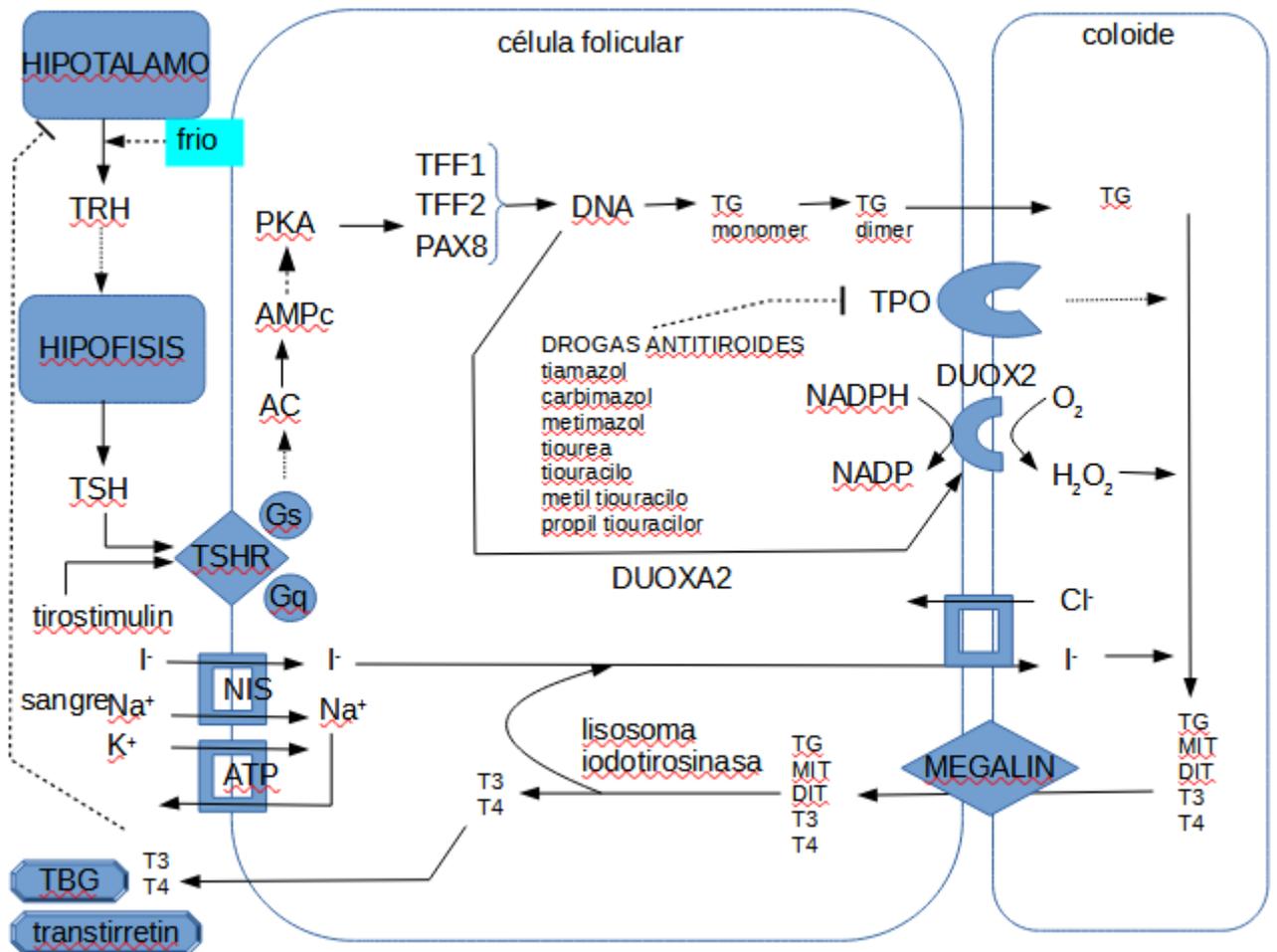
Por ejemplo, en el siguiente esquema se muestra la síntesis de las hormonas tiroideas. Como ya sabemos, estas hormonas se sintetizan en las células foliculares de la tiroides, y -luego- son enviadas al coloide.

Este mecanismo es integrado y depende, entre otras cosas, de la interrelación con la hipófisis y el hipotálamo. Este produce factores liberadores, como el TRH, estimulado por algunos efectos (por ejemplo, el frío). El TRH se unirá a receptores en las células tirotróficas de la hipófisis, estimulando la secreción de la TSH (hormona liberadora de tirotrófina), que tiene receptores de membrana en las células foliculares, asociadas a proteínas G_s y G_q. La unión de TSH desencadena un proceso que culmina con la producción de la tiroglobulina, que es una proteína. La tiroglobulina, por acción de la enzima dualoxigenasa (DUOX2) -que genera peróxido de hidrógeno (H₂O₂)- y la tiroperoxidasa

incluirá iodo en los residuos de tirosina, dando lugar a los compuestos conocidos como MIT, DIT, T3 y T4.

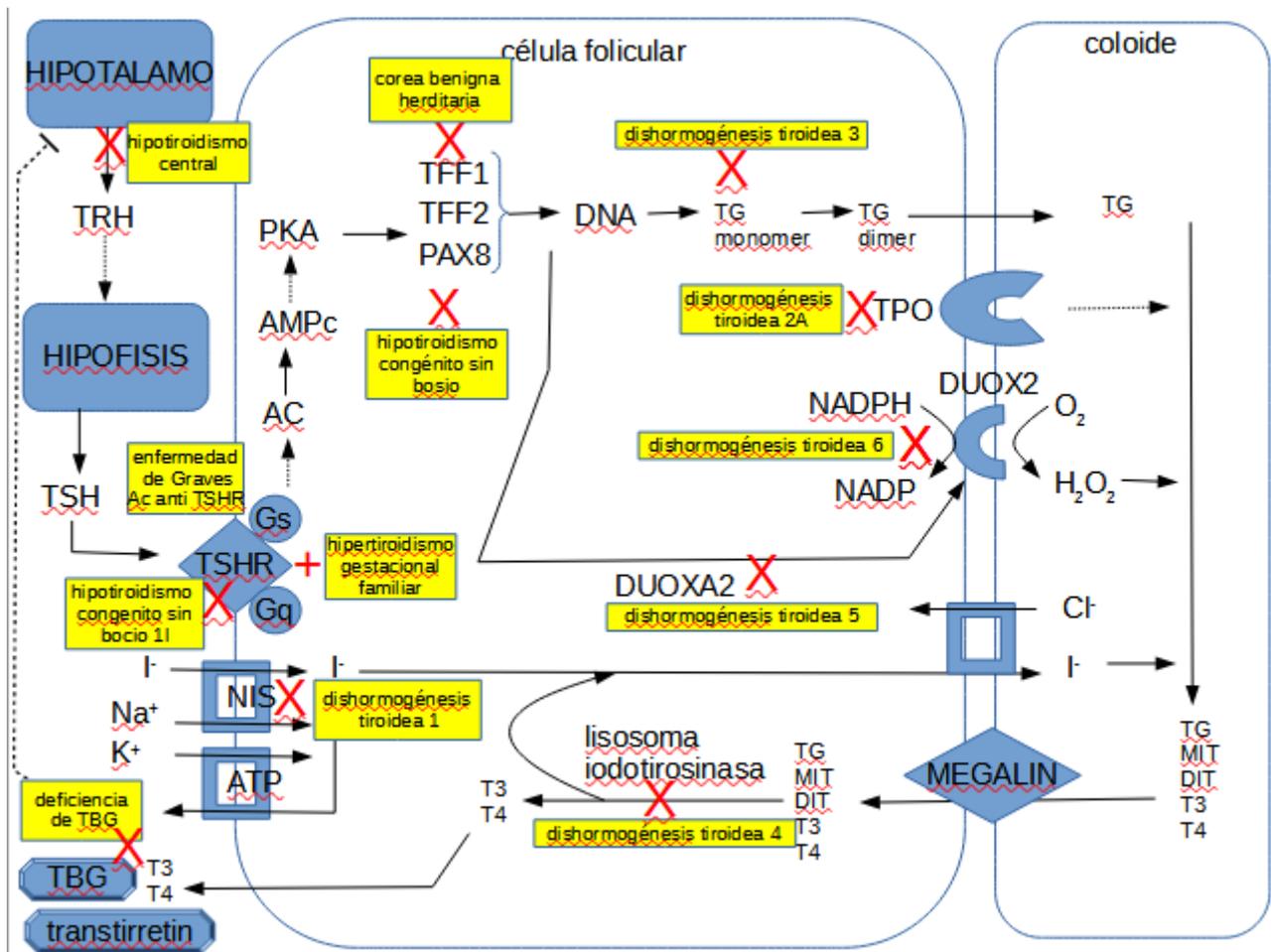
El iodo proviene desde la sangre y llega al coloide utilizando un mecanismo de simporte con sodio, y un mecanismo de contranporte con cloruro.

Cuando se requieren las hormonas, se endocitan, se procesan a nivel de los lisosomas y se introducen en el plasma, uniéndose a proteínas como la TBG (*tiroxin-binding globulin*) o la transtirretina, dado que estas hormonas presentan características hidrofóbicas.



Asociadas a estos procesos metabólicos se presentan numerosas enfermedades, algunas de las cuales se muestran en el siguiente esquema.

A modo de ejemplo, si hay un déficit en el gen productor de la proteína que genera TRH, se desarrollará una enfermedad conocida como hipotiroidismo central. Si, en cambio, existiesen anticuerpos anti-receptor TSH se presentaría la enfermedad de Graves. En caso de que exista un déficit del receptor de TSH (encargado del reconocimiento de TSH) se mostrará el hipotiroidismo congénito sin bocio tipo 1, y la lista es extensa, ya que existen múltiples patologías congénitas asociadas a las diferentes proteínas vinculadas en este proceso.



El problema que se nos plantea es ¿dónde encontrar esta información? Una base recomendable para encontrar procesos metabólicos o celulares es la base www.genome.jp, a la cual accederemos.

Ingresemos a “Kegg pathway”, donde encontraremos rutas metabólicas.

KEGG Databases Tools Auto annotation Kanehisa Lab

KEGG Search Help [» Japanese](#)

KEGG Home
[Release notes](#)
[Current statistics](#)

KEGG Database
[KEGG overview](#)
[Searching KEGG](#)
[KEGG mapping](#)
[Color codes](#)

KEGG Objects
[Pathway maps](#)
[Brite hierarchies](#)
[KEGG DB links](#)

KEGG Software
[KEGG API](#)
[KGML](#)

KEGG FTP
[Subscription](#)
[Background info](#)

[GenomeNet](#)

[DBGET/LinkDB](#)

[Feedback](#)
[Copyright request](#)

[Kanehisa Labs](#)

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KEGG is a database resource for understanding high-level functions and utilities of the biological system, such as the cell, the organism and the ecosystem, from molecular-level information, especially large-scale molecular datasets generated by genome sequencing and other high-throughput experimental technologies.
See [Release notes](#) (July 1, 2022) for new and updated features.

- Main entry point to the KEGG web service**
[KEGG2](#) [KEGG Table of Contents](#) [[Update notes](#) | [Release history](#)]
- Data-oriented entry points**
 - KEGG PATHWAY** [KEGG pathway maps](#)
 - [KEGG BRITE](#) [BRITE hierarchies and tables](#)
 - [KEGG MODULE](#) [KEGG modules](#)
 - [KEGG ORTHOLOGY](#) [KO functional orthologs](#) [[Annotation](#)]
 - [KEGG GENES](#) [Genes and proteins](#) [[SeqData](#)]
 - [KEGG GENOME](#) [Genomes](#) [[KEGG Virus](#)]
 - [KEGG COMPOUND](#) [Small molecules](#)
 - [KEGG GLYCAN](#) [Glycans](#)
 - [KEGG REACTION](#) [Biochemical reactions](#) [[RModule](#)]
 - [KEGG ENZYME](#) [Enzyme nomenclature](#)
 - [KEGG NETWORK](#) [Disease-related network variations](#)
 - [KEGG DISEASE](#) [Human diseases](#)
 - [KEGG DRUG](#) [Drugs](#) [[New drug approvals](#)]
- Organism-specific entry points**
[KEGG Organisms](#) Enter org code(s) [hsa](#) [hsa eco](#)

KEGG Databases Tools Auto annotation Kanehisa Lab

KEGG **KEGG PATHWAY Database**
Wiring diagrams of molecular interactions, reactions and relations

KEGG2 PATHWAY BRITE MODULE KO GENES COMPOUND DISEASE DRUG

Select prefix: Enter keywords: [Help](#)

[[New pathway maps](#) | [Update history](#)]

Pathway Maps

KEGG PATHWAY is a collection of manually drawn pathway maps representing our knowledge of the molecular interaction, reaction and relation networks for:

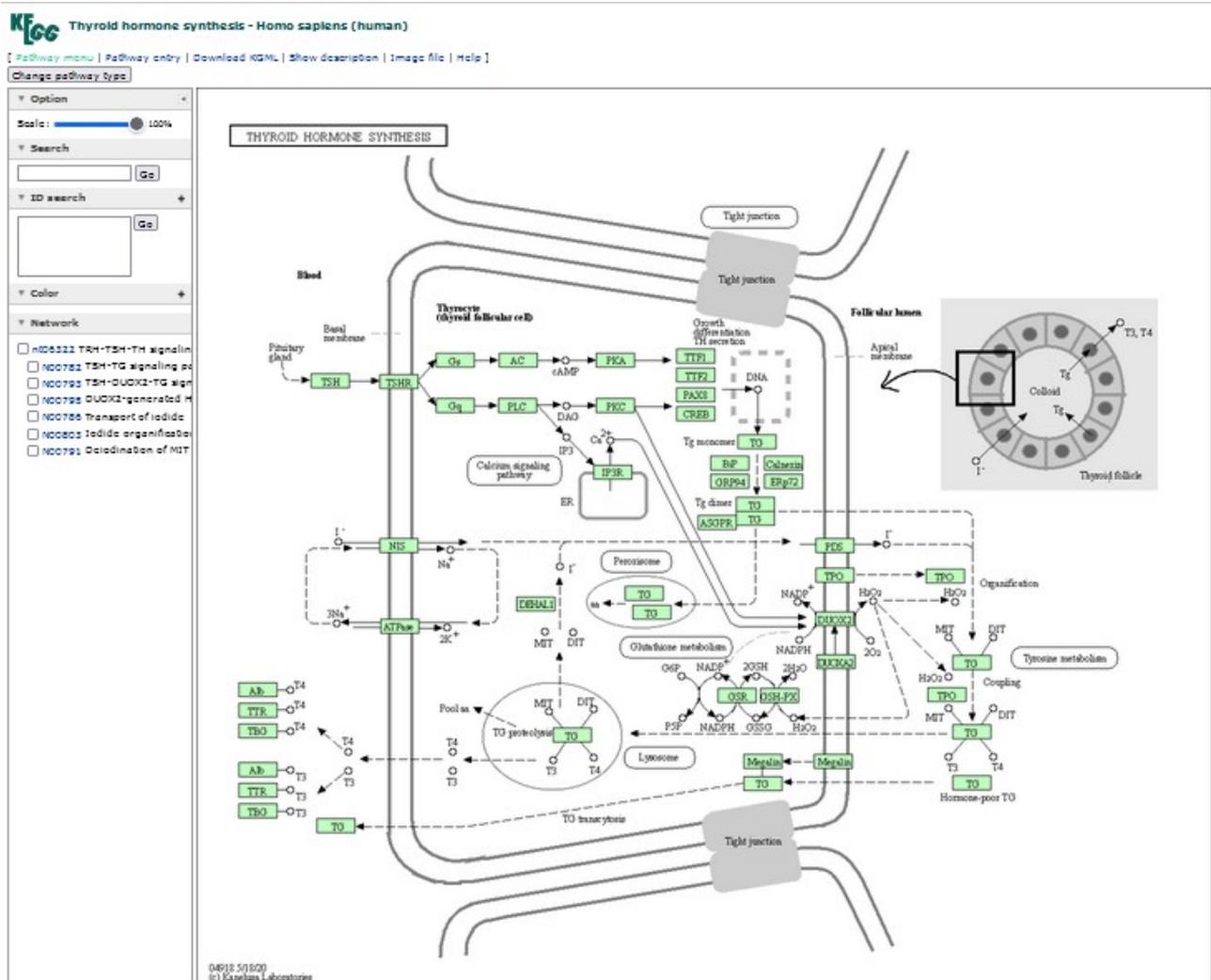
- 1. Metabolism**
Global/overview Carbohydrate Energy Lipid Nucleotide Amino acid Other amino Glycan Cofactor/vitamin Terpenoid/PK Other secondary metabolite Xenobiotics Chemical structure
- 2. Genetic Information Processing**
- 3. Environmental Information Processing**
- 4. Cellular Processes**
- 5. Organismal Systems**
- 6. Human Diseases**
- 7. Drug Development**

KEGG PATHWAY is the reference database for pathway mapping in [KEGG Mapper](#).

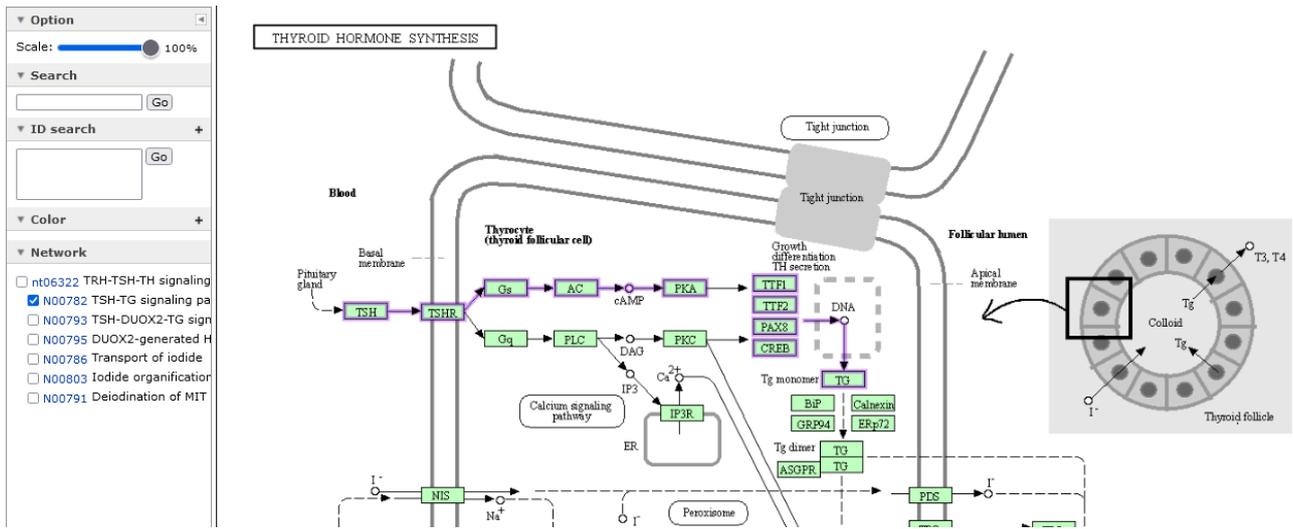
Como podemos apreciar, existe vasta información, que iremos desglosando en clases posteriores. Sin embargo, en la clase de hoy nos centraremos en "Organismal systems", para lo cual clicaremos sobre el nombre para ingresar a los datos ofrecidos por la página.

Ya dentro del apartado de sistemas, encontraremos una lista con las diferentes rutas metabólicas, separadas por sistemas; así, por ejemplo, se listan el sistema inmune, el endocrino, el circulatorio, y la lista continúa...

Para la clase de hoy, ingresemos -dentro de sistema endocrino- a la síntesis de las hormonas tiroideas (“Thyroid hormone synthesis”), para hallar la página que se muestra a continuación.



Cada recuadro representa a una molécula que participa en esta vía metabólica. A la izquierda de la imagen podemos encontrar las diferentes redes que forman la vía metabólica que estamos estudiando. Si clicamos en alguno de esos recuadros obtendremos cuáles son los pasos que se requieren para cumplir ese objetivo. Veamos un ejemplo para comprenderlo mejor. Marquemos, por ejemplo, el camino de señalización de TSH y tiroglobulina (“TSH-TG signaling pathway”) y observemos qué sucede. Como podremos observar, un sector del gráfico se coloreó en lila, mostrando cuáles de todas las reacciones y las moléculas de la ruta metabólica están vinculadas con la señalización de la TSH y la TG.



Otra opción que nos brinda esta base de datos es obtener información sobre cada una de las moléculas que se presentan en la ruta metabólica. Por ejemplo, busquemos la tiroperoxidasa (TPO) y cliquemos sobre el recuadro. Seremos redirigidos a otro sector de la base de datos Kegg, con información particular sobre este compuesto.

Entry	7173	CDS	T01001
Symbol	TPO, MSA, TDH2A, TPX		
Name	(RefSeq) thyroid peroxidase		
KO	K00431 thyroid peroxidase [EC:1.11.1.8]		
Organism	hsa Homo sapiens (human)		
Pathway	hsa00350 Tyrosine metabolism hsa01100 Metabolic pathways hsa04918 Thyroid hormone synthesis hsa05320 Autoimmune thyroid disease		
Module	hsa_M00043 Thyroid hormone biosynthesis, tyrosine => triiodothyronine/thyroxine		
Network Element	nt06322 TRH-TSH-TH signaling N00789 Mutation-inactivated TPO to iodide organification/coupling reactions N00790 Mutation-inactivated TG to iodide organification/coupling reactions N00803 Iodide organification/coupling reactions		
Disease	H00251 Thyroid dysmorphogenesis		
Drug target	Benzylthiouracil: D07519 Carbimazole: D07616 Methylthiouracil: D07231 Propylthiouracil: D00562 <JP/US> Thiamazole: D00401 <JP/US>		
Brite	KEGG Orthology (KO) [BR: hsa00001] 09100 Metabolism 09105 Amino acid metabolism 00350 Tyrosine metabolism 7173 (TPO) 09150 Organismal Systems 09152 Endocrine system 04918 Thyroid hormone synthesis 7173 (TPO) 09160 Human Diseases 09163 Immune disease		

All links
Ontology (2)
KEGG BRITE (2)
Pathway (5)
KEGG PATHWAY (4)
KEGG MODULE (1)
Network (3)
KEGG NETWORK (3)
Disease (3)
KEGG DISEASE (1)
OMIM (2)
Drug (5)
KEGG DRUG (5)
Chemical substance (10)
KEGG COMPOUND (10)
Chemical reaction (5)
KEGG ENZYME (1)
KEGG REACTION (4)
Genome (1)
KEGG GENOME (1)
Gene (23)
KEGG ORTHOLOGY (1)
RefGene (15)
NCBI-PROTEINID (1)
NCBI-Gene (1)
HGNC (1)
Ensembl (1)
NAGAHAMA-S (1)
OC (1)
PHAROS (1)
Protein sequence (25)
UniProt (3)
SWISS-PROT (1)
RefSeq(pep) (21)
DNA sequence (66)
RefSeq(nuc) (22)
GenBank (22)
EMBL (22)
Protein domain (8)
Pfam (8)
All databases (156)
Download RDF

Se muestra el nombre de la enzima, en qué organismo se encuentra presente, las vías metabólicas en las que interviene, entre otros datos de interés.

Un apartado interesante es el de enfermedades asociadas (“Disease”). Aquí encontraremos la/s enfermedad/es relacionadas con esta enzima, en caso de que existan. En nuestro ejemplo, vemos que se relaciona con la dishormogénesis tiroidea, siendo esta la única entidad patológica vinculada.

Luego se muestran las drogas que tienen la capacidad de mejorar la salud de los pacientes que presenten dicha patología.

También se muestran vínculos hacia otras bases de datos, con información complementaria sobre nuestra molécula de estudio. Cuando esta sea una proteína, la base UniProt es muy útil. Ingresems al *link*.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search

P07202 · PERT_HUMAN
 Thyroid peroxidase · **Homo sapiens (Human)** · EC:1.11.1.8 · Gene: TPO · 933 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 5/5

Entry Feature viewer Publications External links History

BLAST Align Download Add Add a publication Entry feedback

Function
 Iodination and coupling of the hormonogenic tyrosines in thyroglobulin to yield the thyroid hormones T₃ and T₄. By Similarity

Catalytic Activity
 $2 \text{H}^+ + \text{H}_2\text{O}_2 + 2 \text{iodide} = \text{diiodine} + 2 \text{H}_2\text{O}$ By Similarity
 EC:1.11.1.8 (UniProtKB | ENZYME | Rhea)
 Source: Rhea 23336 ↗

Feedback Help

Hide Rhea reaction

El ícono amarillo que se encuentra al lado del nombre de la proteína significa que pertenece a Swiss Prot, que se asocia con una entrada controlada en la base de datos.

A la izquierda se lista un menú, con las opciones de información sobre la proteína que estamos analizado.

Debajo del nombre de la enzima (P07202 · PERT_HUMAN) se muestra el nombre completo de la enzima, la especie en la que se está analizando, un código EC de enzimas, el nombre del gen, la cantidad de aminoácidos y la evidencia que existe. En este caso, la evidencia es a nivel de proteína; lo cual significa que ella ha sido encontrada. Finalmente se muestra el “Annotation score” que orienta sobre la certeza de la información que se muestra. En nuestro ejemplo, esta puntuación es de 5/5.

A continuación, se muestra la función de la proteína que estamos estudiando y la acción catalítica en la cual interviene.

Más abajo se muestra información sobre los cofactores, o sea, aquellas sustancias que requiere para ejercer correctamente su acción. En este caso, es el calcio y un grupo hemo.

Luego, aparece la vía metabólica a la cual pertenece la proteína que estamos estudiando, que -en este caso- ya la conocemos, es la biosíntesis de hormonas tiroideas.

Al seguir descubriendo la base de datos, encontramos algunas características sobre la proteína, en el apartado “Features”. La barra gris representa la proteína y, los números son los aminoácidos. Luego, se muestra una serie de datos. Por ejemplo, en el aminoácido 238 se localiza un sitio de unión al grupo hemo, unión que se efectúa de manera covalente. En el aminoácido 239, por su parte, se ubica un sitio activo, que es un aceptor de protones. Y la lista continúa...

Features

Showing features for binding siteⁱ, active siteⁱ, siteⁱ, domainⁱ, regionⁱ.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Binding site	238		heme b (UniProtKB ChEBI); covalent By Similarity
▶ Active site	239		Proton acceptor 1 Automatic Annotation
▶ Binding site	240		Ca ²⁺ (UniProtKB ChEBI) 1 Automatic Annotation

Si seguimos recorriendo la base de datos, encontraremos algunas palabras clave relacionadas con la proteína que estamos estudiando, vinculadas a la función molecular, a los procesos biológicos en los que participa y cuáles son sus ligandos.

Keywordsⁱ

Molecular function	#Oxidoreductase #Peroxidase
Biological process	#Hydrogen peroxide #Thyroid hormones biosynthesis
Ligand	#Calcium #Heme #Iron #Metal-binding

Como estamos estudiando una enzima, encontraremos vínculos a otras bases de datos sobre enzimas, por ejemplo, la base Brenda.

Enzyme and pathway databases

BRENDA	1.11.1.8 2681	SIGNOR	P07202
	3.6.1.52 2681	Signalink	P07202
PathwayCommons	P07202	UniPathway	UPA00194
Reactome	R-HSA-209968 Thyroxine biosynthesis	ENZYMEDIA	Search...

Más abajo se muestra la ubicación subcelular (“Subcellular location”) donde se explica en qué sitios se ubica la proteína en la célula, con la ubicación topológica de los dominios.

Después, aparecen las enfermedades (“Disease & Variants”), sector en el que se mencionan las enfermedades relacionadas con la proteína de estudio, y se informa sobre cuáles son las variantes de la proteína que la generan. También se agrega el *link* para acceder a la base de datos OMIM, que estudiaremos más adelante, que informa sobre enfermedades asociadas a herencia mendeliana.

Disease & Variantsⁱ

Involvement in diseaseⁱ

No disease ID

Note | An alternative splicing in the thyroperoxidase mRNA can cause Graves' disease

Thyroid dyshormonogenesis 2A (TDH2A)

17 Publications

Note | The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description | A disorder due to defective conversion of accumulated iodide to organically bound iodine. The iodide organification defect can be partial or complete.

See also | MIM:274500 [↗](#)

Natural variants in TDH2A

VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION	
VAR_021623	240	D>N	in TDH2A; loss of activity; dbSNP:rs1427024341	1 Publication
VAR_021625	326	A>T	in TDH2A; dbSNP:rs371367459	1 Publication
VAR_025784	378	E>K	in TDH2A; dbSNP:rs1297312788	1 Publication

Luego, como se puede apreciar, aparecen las diferentes variantes en las que puede evidenciarse la patología que estamos estudiando; en nuestro caso, la dishormogénesis tiroidea 2A. Esas variaciones indican en qué gen se ubica la mutación. Por ejemplo, la primera que aparece en la lista, es una variación que se produce en el aminoácido 240, que cambia un aminoácido D (aspartato) por un N (asparagina), se continúa con una pequeña descripción (pérdida de actividad) y el trabajo publicado que dio origen a esta información.

Si, en la lista que aparece a la izquierda, clicamos sobre “PTM/Processing” seremos dirigidos a un apartado de procesamiento.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION	
▶ Signal		1-18		1 Automatic Annotation BLAST Add
▶ Chain	PRO_0000023662	19-933	Thyroid peroxidase	BLAST Add
▶ Glycosylation		129	N-linked (GlcNAc...) asparagine	1 Automatic Annotation BLAST Add

En este sector, nos informa que la proteína tiene un péptido señal que se encuentra entre los aminoácidos 1 y 18, que luego sigue la cadena de la enzima (entre los aminoácidos 19 y 933). Luego, se listan algunos sitios de importancia para el estudio de la proteína; por ejemplo, en el aminoácido 129 se localiza un lugar de glicosilación (esquematizado con una línea negra vertical); entre los aminoácidos 142 y 158 existe una unión disulfuro (marcados en la representación esquemática como un “puente” de color verde), por citar solo algunos.

A continuación, se explica la modificación pos-traduccional.

Post-translational Modificationⁱ

Glycosylated.

Heme is covalently bound through a H₂O₂-dependent autocatalytic process. Heme insertion is important for the delivery of protein at the cell surface.

Cleaved in its N-terminal part.

Volvamos, ahora, hacia atrás, a la base KEGG, para reencontrarnos con la información de la TPO en esta base.

KEGG		Homo sapiens (human): 7173		Help
Entry	7173	CDS	T01001	
Symbol	TPO, MSA, TDH2A, TPX			
Name	(RefSeq) thyroid peroxidase			
KO	K00431 thyroid peroxidase [EC:1.11.1.8]			
Organism	hsa Homo sapiens (human)			
Pathway	hsa00350 Tyrosine metabolism hsa01100 Metabolic pathways hsa04918 Thyroid hormone synthesis hsa05320 Autoimmune thyroid disease			
Module	hsa_M00043 Thyroid hormone biosynthesis, tyrosine => triiodothyronine/thyroxine			
Network Element	nt06322 TRH-TSH-TH signaling N00789 Mutation-inactivated TPO to iodide organification/coupling reactions N00790 Mutation-inactivated TG to iodide organification/coupling reactions N00803 Iodide organification/coupling reactions			
Disease	H00251 Thyroid dysmorphogenesis			
Drug target	Benzylthiouracil: D07519 Carbimazole: D07616 Methylthiouracil: D07231 Propylthiouracil: D00562 <JP/US> Thiamazole: D00401 <JP/US>			
Brite	KEGG Orthology (KO) [BR: hsa00001] 09100 Metabolism 09105 Amino acid metabolism 00350 Tyrosine metabolism 7173 (TPO) 09150 Organismal Systems 09152 Endocrine system 04918 Thyroid hormone synthesis 7173 (TPO) 09160 Human Diseases			
All links				
Ontology (2) KEGG BRITE (2) Pathway (5) KEGG PATHWAY (4) KEGG MODULE (1) Network (3) KEGG NETWORK (3) Disease (3) KEGG DISEASE (1) OMIM (2) Drug (5) KEGG DRUG (5) Chemical substance (10) KEGG COMPOUND (10) Chemical reaction (5) KEGG ENZYME (1) KEGG REACTION (4) Genome (1) KEGG GENOME (1) Gene (23) KEGG ORTHOLOGY (1) RefGene (15) NCBI-PROTEINID (1) NCBI-Gene (1) HGNC (1) Ensembl (1) NAGAHAMA-S (1) OC (1) PHAROS (1) Protein sequence (25) UniProt (3) SWISS-PROT (1) RefSeq(pep) (21) DNA sequence (66) RefSeq(nuc) (22) GenBank (22) EMBL (22) Protein domain (8) Pfam (8) All databases (156) Download RDF				

Como podemos apreciar, en el apartado “Disease” (Enfermedad) se muestra la patología relacionada con esta enzima, la dishormogénesis tiroidea, que es la misma que estudiamos en UniProt. Pero, si clicamos en el vínculo H00251 que aparece al lado del nombre de la patología, iremos a una base de datos de KEGG sobre patologías. Veamos:

Entry	H00251 Disease
Name	Thyroid dysmorphogenesis; Dysmorphogenetic goiter
Description	Thyroid dysmorphogenesis is a genetically heterogeneous group of inherited disorders in the enzymatic cascade of thyroid hormone synthesis that result in congenital hypothyroidism due to genetic defects in the synthesis of thyroid hormones.
Category	Endocrine disease
Brite	Human diseases [BR:br08402] Endocrine and metabolic diseases Thyroid gland diseases H00251 Thyroid dysmorphogenesis Human diseases in ICD-11 classification [BR:br08403] 05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases Endocrine diseases Disorders of the thyroid gland or thyroid hormones system 5A00 Hypothyroidism H00251 Thyroid dysmorphogenesis BRITE hierarchy
Related pathway	hsa00350 Tyrosine metabolism hsa04918 Thyroid hormone synthesis
Network	nt06322 TRH-TSH-TH signaling
Gene	(Type 1) SLC5A5 [HSA:6528] [KO:K14385] (Type 2A) TPO [HSA:7173] [KO:K00431] (Type 2B) SLC26A4 [HSA:5172] [KO:K14702] (Type 2B) FOXI1 [HSA:2299] [KO:K09401] (Type 4) IYD [HSA:389434] [KO:K17231] (Type 5) DUOX2 [HSA:405753] [KO:K17232] TG [HSA:7038] [KO:K10809] (Type 6) DUOX2 [HSA:50506] [KO:K13411]
Other DBs	ICD-11: 5A00.00 ICD-10: E07.1 MeSH: C564766 C563206 C536648 C562769 C562770 C562771 C564608 OMIM: 274400 274500 274600 274800 274900 607200 188450
Reference	PMTD-17551472

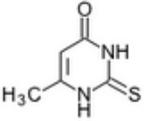
All links
Network (8) KEGG NETWORK (8)
Disease (7) OMIM (7)
Gene (16) KEGG ORTHOLOGY (8) KEGG GENES (8)
Literature (6) PubMed (6)
All databases (37)
Download RDF

Se nos muestra el nombre de la enfermedad, una breve descripción, a qué categoría pertenece (en este caso, sistema endocrino). Más abajo se listan los genes asociados a esta enfermedad. Como se evidencia, la dishormogénesis tiroidea tipo 2A se asocia a la TPO, enzima que estamos analizando en la clase de hoy. Sin embargo, no es la única dishormogénesis tiroidea que existe, ya que la alteración de diversas proteínas producen diferentes tipos de dishormogénesis tiroidea.

Si volvemos hacia atrás, a la página de TPO en la base KEGG, hallaremos, a continuación de la enfermedad, las drogas que se emplean para su tratamiento. Si, por ejemplo, quisiéramos obtener más información sobre el “Methylthiouracil” bastará clicar sobre el vínculo D07231.

Disease	H00251 Thyroid dysmorphogenesis
Drug target	Benzylthiouracil: D07519 Carbimazole: D07616 Methylthiouracil: D07231 Propylthiouracil: D00562<JP/US> Thiamazole: D00401<JP/US>

Ahora, seremos dirigidos al un sector de drogas de la base KEGG, donde se mostrará información sobre el fármaco que necesitamos conocer.

Entry	D07231 Drug
Name	Methylthiouracil (INN); Thimecil (TN)
Formula	C5H6N2OS
Exact mass	142.0201
Mol weight	142.1789
Structure	 <p>D07231</p> <p>Mol file KCF file DB search</p>
Simcomp	Neighbor
Class	Hormonal agent DG01934 Antithyroid agent
Remark	Same as: C19265 ATC code: H03BA01
Efficacy	Antithyroid, Thyroid hormone synthesis inhibitor
Target	TPO [HSA:7173] [KO:K00431]
Pathway	hsa04918 Thyroid hormone synthesis
Interaction	DDI search
Brite	Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification [BR:br08303] H SYSTEMIC HORMONAL PREPARATIONS, EXCL. SEX HORMONES AND INSULINS H03 THYROID THERAPY H03B ANTITHYROID PREPARATIONS H03BA Thiouracils H03BA01 Methylthiouracil D07231 Methylthiouracil (INN) Drug groups [BR:br08330] Hormonal agent DG01934 Antithyroid agent D07231 Methylthiouracil Target-based classification of drugs [BR:br08310]

All links
Ontology (3) KEGG BRITE (3)
Drug (2) KEGG DGROUP (1) LigandBox (1)
Chemical substance (5) KEGG COMPOUND (1) PubChem (1) ChEBI (1) HSDB (1) NIKKAJI (1)
Gene (2) KEGG ORTHOLOGY (1) KEGG GENES (1) All databases (12)
Download RDF

Se muestra el nombre, al fórmula química, su clase (es un agente antitiroideo), y la eficacia (es un inhibidor de la síntesis de hormonas tiroideas), así como otra información de utilidad. También podremos dirigirnos a otras bases de datos, en caso de que necesitemos más datos. De las que se muestran en esta base de datos, quizás PubChem sea la de mayor utilidad. Vayamos a ella, clicando sobre el *link*...

Other DBs	CAS: 56-04-2 PubChem: 51091569 ChEBI: 82346 LigandBox: D07231 NIKKAJI: J4.566G
KCF data	Show

SUBSTANCE RECORD

56-04-2

PubChem SID	51091569
Structure	 2D
Source	KEGG
External ID	D07231
Source Category	Curation Efforts Research and Development
Version	7 Revision History
Status	Live
Related Compounds	PubChem CID CID 667493 (Methylthiouracil)
Dates	Modify: 2018-08-17 Deposit: 2008-09-10 Available: 2008-09-10

Please note that the substance record is presented as provided to PubChem by the source (depositor). For standardized chemical structure and/or annotation information, please visit the summary page for [CID 667493](#).

PubChem

Cite Download

CONTENTS

- Title and Summary
- 1 2D Structure
- 2 Identity
- 3 Depositor Comments
- 4 Related Records
- 5 Entries Crosslinks
- 6 Information Sources

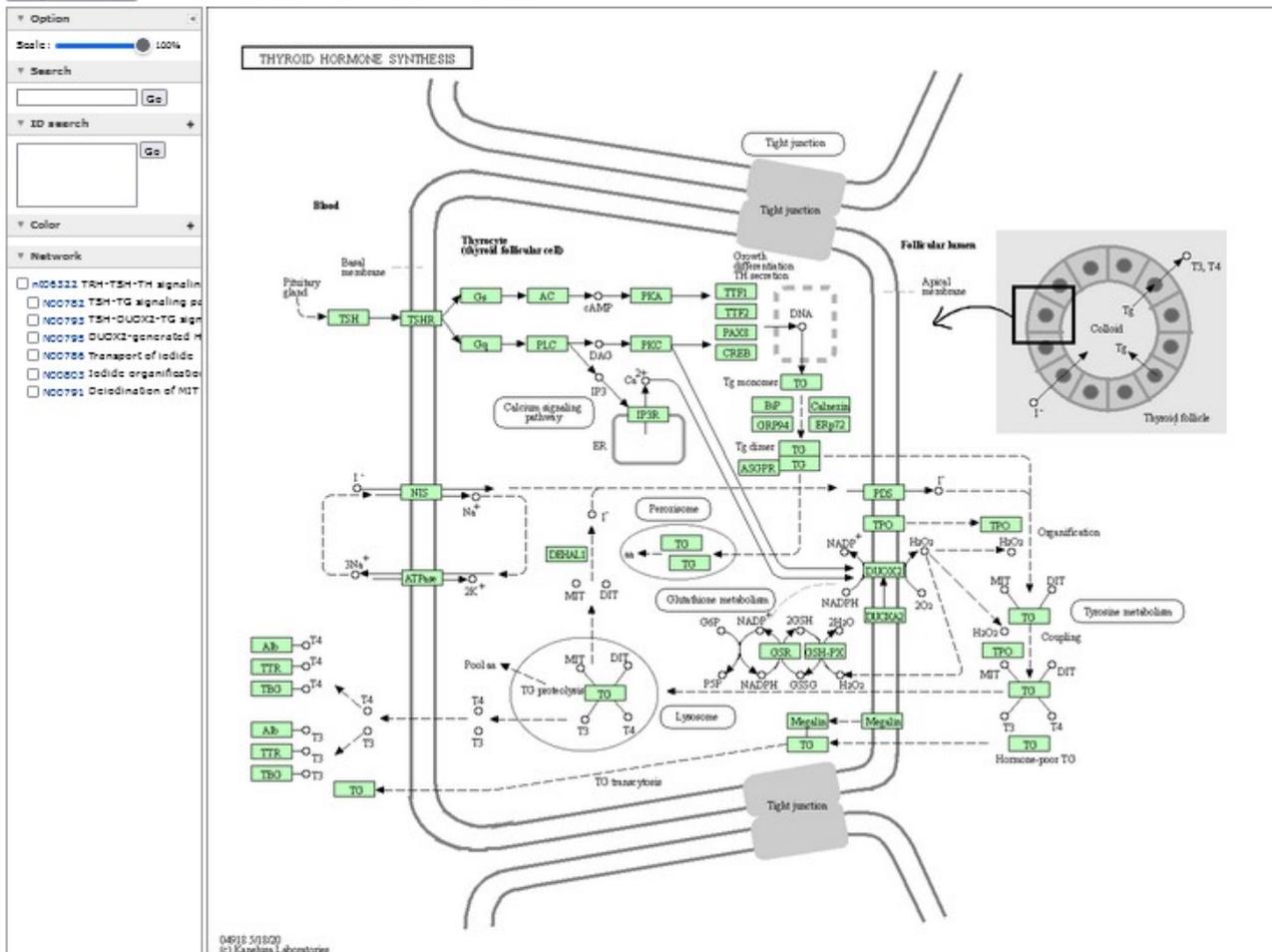
En esta base de datos, a la derecha, veremos una lista con los tópicos que podremos seleccionar. Otra opción es navegar por la página, deslizando la barra lateral o girando la rueda del *mouse*.

Si, ahora, volvemos al esquema de la ruta metabólica con que comenzamos la clase de hoy...

KEGG Thyroid hormone synthesis - Homo sapiens (human)

[Pathway menu | Pathway entry | Download KGML | Show description | Image file | Help]

Change pathway type



... encontraremos algo importante. En la parte superior de la página aparece “Show description”. Si clicamos allí, se nos mostrará una breve descripción del esquema que estamos estudiando.

KEGG Thyroid hormone synthesis - Homo sapiens (human)

[Pathway menu | Pathway entry | Download KGML | Hide description | Image file | Help]

Thyroid hormones triiodothyronine (T3) and thyroxine (T4) are essential for normal development, growth and metabolic homeostasis in all vertebrates, and synthesized in the thyroid gland. The functional unit of the thyroid gland is the follicle, delimited by a monolayer of thyrocytes. Polarized thyrocytes surround the follicular lumen; with their basal and apical surfaces facing the bloodstream and the lumen, respectively. To synthesize thyroid hormones, thyrocytes take up iodide at their basal side and concentrate it into the lumen. They also secrete in this lumen the specialized protein thyroglobulin (TG) which serves as a store for the hormones. In the follicular lumen oxidation of iodine, iodination of tyrosines (MIT, 3-monoiodotyrosine; DIT, 3,5-diiodotyrosine) and coupling of iodotyrosines takes place on tyrosine residues in TG, resulting in T3 and T4 synthesis. Iodinated TG is resorbed through the apical membrane and degraded to form T3/T4 in lysosomes; the T3/T4 is then secreted through the basal membrane.

Veamos información sobre el receptor de TSH (TSHR) (remarcado en rojo en el esquema anterior, para una más fácil ubicación). Para ello, como siempre, clicaremos sobre el recuadro, en la base de datos. Como ya sabemos, seremos dirigidos a un sector de la base KEGG que muestran más información sobre cada uno de los metabolitos involucrados en la ruta metabólica.



Homo sapiens (human): 7253

Help

Entry	7253	CDS	T01001
Symbol	TSHR, CHNG1, LGR3, hTSHR-I		
Name	(RefSeq) thyroid stimulating hormone receptor		
KO	K04249	thyrotropin receptor	
Organism	hsa Homo sapiens (human)		
Pathway	hsa04024	cAMP signaling pathway	
	hsa04080	Neuroactive ligand-receptor interaction	
	hsa04918	Thyroid hormone synthesis	
	hsa04923	Regulation of lipolysis in adipocytes	
	hsa05320	Autoimmune thyroid disease	
Network	nt06322	TRH-TSH-TH signaling	
Element	N00782	TSH-TG signaling pathway	
	N00783	Mutation-inactivated TSH to TSH-TG signaling pathway	
	N00784	Mutation-inactivated TSHR to TSH-TG signaling pathway	
	N00785	Mutation-inactivated PAX8 to TSH-TG signaling pathway	
	N00793	TSH-DUOX2-TG signaling pathway	
	N00794	Mutation-inactivated DUOX2 to TSH-DUOX2-TG signaling	

All links

- Ontology (2)
 - KEGG BRITE (2)
- Pathway (5)
 - KEGG PATHWAY (5)
- Network (7)
 - KEGG NETWORK (7)
- Disease (6)
 - KEGG DISEASE (2)
 - OMIM (4)
- Genome (1)
 - KEGG GENOME (1)
- Gene (34)
 - KEGG ORTHOLOGY (1)
 - RefGene (8)
 - NCBI-PROTEINID (1)
 - NCBI-Gene (1)
 - HGNC (1)
 - Ensembl (1)
 - RIKEN BRC-DNA (19)
 - OC (1)
 - PHAROS (1)
- Protein sequence (7)

Pero, ¿qué pasaría si estamos estudiando el receptor de la TSH y necesitamos información de dos especies diferentes, por ejemplo, ser humano y ratón? El mecanismo para obtener estos datos es dirigirnos a la base UniProt, como ya aprendimos a hacer.

Function
 Receptor for the thyroid-stimulating hormone (TSH) or thyrotropin. Also acts as a receptor for the heterodimeric glycoprotein hormone (GPHA2:GPHB5) or thyrostimulin. The activity of this receptor is mediated by G proteins which activate adenylate cyclase. Plays a central role in controlling thyroid cell metabolism.

Llegamos a la información brindada en UniProt sobre el receptor de tirotrófina (TSH). Pero en humanos, porque veníamos de una ruta metabólica en humanos. Entonces, deberíamos buscar todos los receptores de TSH que se conocen en la actualidad. ¿Cómo? Colocando el nombre “Thyrotropin receptor” en la ventana de búsqueda, y clicando “Search”.

Ahora, se mostrarán todos los receptores de TSH que existen cargados en esta base de datos, en todas las especies estudiadas.

UniProtKB 4,440 results

BLAST Align Map IDs Download Add View: Cards Table Customize columns Share

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
<input type="checkbox"/> P16473	TSHR_HUMAN	Thyrotropin receptor [...]	TSHR, LGR3	Homo sapiens (Human)	764 AA
<input type="checkbox"/> P34981	TRFR_HUMAN	Thyrotropin-releasing hormone receptor [...]	TRHR	Homo sapiens (Human)	398 AA
<input type="checkbox"/> P14763	TSHR_CANLF	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Canis lupus familiaris (Dog) (Canis familiaris)	764 AA
<input type="checkbox"/> Q27987	TSHR_BOVIN	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Bos taurus (Bovine)	763 AA
<input type="checkbox"/> P21463	TSHR_RAT	Thyrotropin receptor [...]	Tshr	Rattus norvegicus (Rat)	764 AA
<input type="checkbox"/> P47750	TSHR_MOUSE	Thyrotropin receptor [...]	Tshr	Mus musculus (Mouse)	764 AA
<input type="checkbox"/> P56495	TSHR_SHEEP	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Ovis aries (Sheep)	764 AA
<input type="checkbox"/> Q8SPP9	TSHR_PIG	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Sus scrofa (Pig)	764 AA

Podremos clicar sobre cada una de las casillas al costado de los receptores de humano y ratón.

BLAST Align Map IDs Download Add View: Cards Table Customize columns Share 2 rows selected out of 25

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
<input checked="" type="checkbox"/> P16473	TSHR_HUMAN	Thyrotropin receptor [...]	TSHR, LGR3	Homo sapiens (Human)	764 AA
<input type="checkbox"/> P34981	TRFR_HUMAN	Thyrotropin-releasing hormone receptor [...]	TRHR	Homo sapiens (Human)	398 AA
<input type="checkbox"/> P14763	TSHR_CANLF	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Canis lupus familiaris (Dog) (Canis familiaris)	764 AA
<input type="checkbox"/> Q27987	TSHR_BOVIN	Thyrotropin receptor [...]	TSHR	Bos taurus (Bovine)	763 AA
<input type="checkbox"/> P21463	TSHR_RAT	Thyrotropin receptor [...]	Tshr	Rattus norvegicus (Rat)	764 AA
<input checked="" type="checkbox"/> P47750	TSHR_MOUSE	Thyrotropin receptor [...]	Tshr	Mus musculus (Mouse)	764 AA

Y utilizemos una herramienta, que aparece en la barra superior, que se presenta como “Align”, para lo cual clicaremos sobre ella.

Align

Find a protein sequence by UniProt ID (e.g. P05067 or A4_HUMAN or UPI0000000001) to align with the Clustal Omega program. You can also paste a list of IDs.

UniProt IDs

OR

Enter multiple protein or nucleotide sequences, separated by a FASTA header. You may also load from a text file.

```
>sp|P16473|TSHR_HUMAN OS=Homo sapiens OX=9606 GN=TSHR PE=1 SV=2
MRPADLLQLV LLLDLPRDLG GMGCSPPCE CHQEEDFRVT CKDIQRIPSL PPSTQTLKLI
ETHLRTIPSH AFSNLPNISR IYVSIDVTLQ QLESHSFYNL SKVTHIEIRN TRNLTYIDPD
ALKEPLLLKF LGIFNTGLKM FPDLTQVYST DIFFILEITD NPYMTSIPVN AFQGLCNETL
TLKLYNNGFT SVQGYAFNGT KLDVAVLNKN KYLTVIDKDA FGGVYSGPSL LDVSTSVTA
LPSKGLLEHLK ELIARNTWTL KKLPLSLSLF HLTRADLSYP SHCCAFKNQK KIRGILESML
CNESMQSLR QRKSVNALNS PLHQEYEENL GDSIVGYKEK SKFQDTHNNA HYYVFFEEQE
DEIIGFQQEL KNPQEETLQA FDSHYDYTIC GDSMDVCTP KSDEFNCPED IMGYKFLRIV
VNFVSLALL GNVFVLLILL TSHYKLNPR FLMCNLAFAF FCMGMYLLLI ASVDLYTHSE
VNHATDQOT GRCNTAGEE TVEASELSV TLTVTLERL VATTETAMPID RYTRIDHACA
```

Your input contains 2 sequences

Name your Align job

sp|P16473|TSHR_HUMAN +1

Advanced parameters

Limpiar Run Align

Ahora, haremos correr el programa, presionando “Run Align”, proceso que puede demorar unos segundos. Mientras, aparecerá el siguiente mensaje:

Tool results

Your tool analysis results from the last 7 days are listed below. If you have tools jobs running, you can navigate away to other pages and you will be notified once the job is completed.

Job type	Name	Created	Status	
ALIGN	sp P16473 TSHR_HUMAN +: clustalo-R20220824-120954-0287-2498632-p1m	2022-08-24 08:09	Running	

Cuando se completó, se cambia el mensaje, apareciendo

Tool results

Your tool analysis results from the last 7 days are listed below. If you have tools jobs running, you can navigate away to other pages and you will be notified once the job is completed.

Job type	Name	Created	Status	
ALIGN	sp P16473 TSHR_HUMAN +: clustalo-R20220824-120954-0287-2498632-p1m	2022-08-24 08:09	Completed	

Si, ahora, clicamos sobre “Completed”, se muestran las proteínas humana y de ratón, comparadas, con secuencias de códigos de una letra, que podremos analizar con el esquema que ya conocemos de la clase anterior.

Align results

[Overview](#) [Phylogenetic Tree](#) [Percent Identity Matrix](#) [Text Output](#) [Input Parameters](#) [API Request](#)

BLAST [Align](#) [Map IDs](#) [Download](#) [Add](#) [Resubmit](#)

[Highlight properties](#) [Select annotation](#) View: Overview Wrapped

sp|P16473|TSHR_HUMAN **MRPADLLQLVLLLDLPRDLG**MGMCSSPPCECHQEEDFRVTCKDIQRIP 48
 sp|P47750|TSHR_MOUSE **MRPGSLLLVLALLALSRLRG**KECASPPCECHQEEDFRVTCKELHRIP 48

P16473:Signal

sp|P16473|TSHR_HUMAN SLPPSTQTLKLIETHLR**T**IPSHAFSNLPNISRIYV**S**IDVTLQQL**E**SHS 96
 sp|P47750|TSHR_MOUSE SLPPSTQTLKLIETHL**K**TIPSLAFSSLPNISRIY**L**SIDATLQRL**E**PHS 96

P16473:Signal

sp|P16473|TSHR_HUMAN FYNLSKV**T**HIEIRNTRN**L**TYIDPDAL**K**ELPLLKFLGIFNTGL**K**MF**P**DL 144
 sp|P47750|TSHR_MOUSE FYNLS**K**M**T**HIEIRN**R**S**L**TYIDPDAL**T**ELPLLKFLGIFNTGL**R**IF**P**DL 144

P16473:Signal

sp|P16473|TSHR_HUMAN **T**KV**Y**ST**D**IF**F**ILEITDN**P**Y**M**TS**I**P**V**NA**F**Q**G**LC**N**ET**L**T**L**K**L**Y**N**NG**F**TS**V** 192
 sp|P47750|TSHR_MOUSE **T**K**I**Y**S**T**D**IF**F**ILEITDN**P**Y**M**TS**V****P**EN**A**F**Q**LC**N**ET**L**T**L**K**L**Y**N**NG**F**TS**V** 192

Aquellos aminoácidos que coinciden están resaltados en color violeta, mientras que, cuando difieren no están pintados.

El péptido señal se muestra en color rojo que, como recordaremos, era de 20 aminoácidos en el humano y de 21 aminoácidos en el ratón.

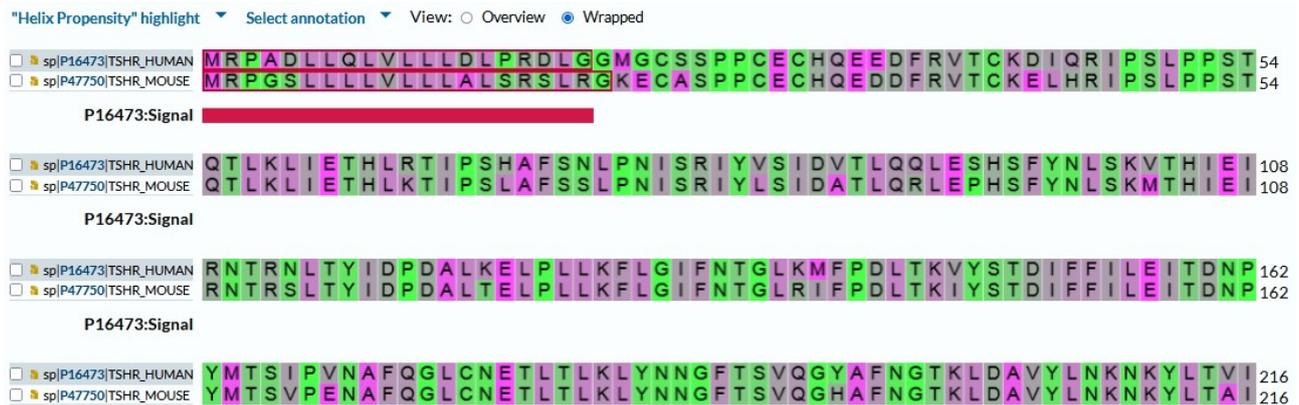
Esta información puede ser descargada, clicando “Download”.

Si desplegamos el menú en “Highlight properties”, tendremos la posibilidad de resaltar algunas propiedades que nos sean de utilidad para lo que estamos estudiando. Veamos, por ejemplo, qué sucede, si clicamos -dentro de “Physical properties”- “aromatic”.

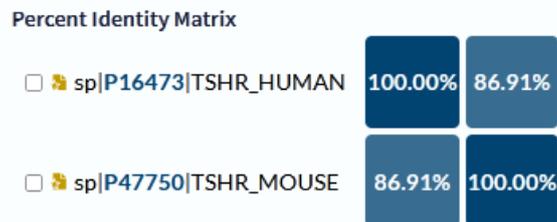


Como se puede observar, se resaltaron en color azul todos los aminoácidos aromáticos de la lista.

Podremos resaltar otras propiedades, por ejemplo, dentro de “Structural properties”, buscaremos “Helix propensity”, y se mostrarán, como diferentes colores, los sitios donde encontraremos hélices y podremos compararlas entre ambas especies.



Otros datos de utilidad que nos brinda este apartado de la base de datos UniProt, es “Percent Identity Matrix”, o sea, la matriz porcentual de igualdad.



Esto muestra que la proteína que estamos estudiando -TSHR- en humano y ratón tienen un 86,91 % de similitud.

En “Text Output” se ofrece otra forma de presentación de los aminoácidos que puede ser muy útil en determinadas situaciones.

Align results

[Overview](#) [Phylogenetic Tree](#) [Percent Identity Matrix](#) [Text Output](#) [Input Parameters](#) [API Request](#)

```
CLUSTAL O(1.2.4) multiple sequence alignment

sp|P16473|TSHR_HUMAN      MRPADLLQLVLLLDLPRDLGGMGCSPPCECHQEEDFRVTCKDIQRIPSLPPSTQTLKLI  60
sp|P47750|TSHR_MOUSE     MRPGSLLLLVLLLALSRLRGKECASPPCECHQEEDFRVTCKELHRIPSLPPSTQTLKLI  60
                          ***.* *  ***** * * * *  *.:*****.:*****.:.:*****
                          .

sp|P16473|TSHR_HUMAN      ETHLRTIPSHAFSNLPNISRIYVSDVTLQQLESHSFYNLSKVTHIEIRNTRNLTYIDPD  120
sp|P47750|TSHR_MOUSE     ETHLKTIPSLAFSSLPNISRIYLSIDATLQRLPHSFYNLSKMTHEIRNTRSLTYIDPD  120
                          ****.* ** *  *****.:**.* **  *****.:*****.:*****
                          .

sp|P16473|TSHR_HUMAN      ALKELPLLKFLGIFNTGLKMPDLTKVYSTDIFFILEITDNPYMTSIPVNAFQGLCNETL  180
sp|P47750|TSHR_MOUSE     ALTELPLLKFLGIFNTGLRIFPDLTKIYSTDIFFILEITDNPYMTSVPENAFQGLCNETL  180
                          **.:*****.:*****.:*****.:*****.:*****.* *****
                          .
```

En esta presentación de los aminoácidos, donde hay asterisco significa coincidencia, mientras que si se muestra un punto, esos aminoácidos difieren en ambas especies estudiadas.

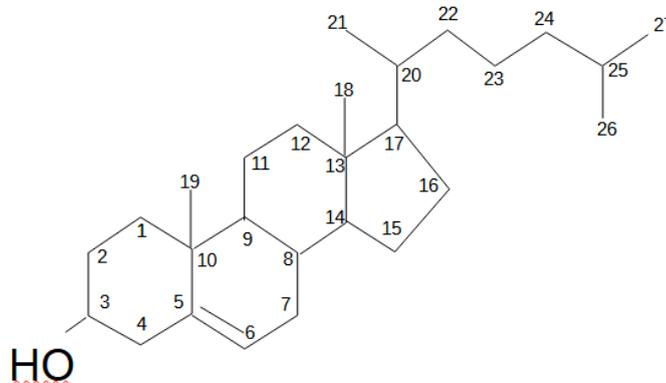
[Ir al índice](#)

CBDCBM 6: EXPLORANDO PROPIEDADES DE ENZIMAS, EXPRESIÓN, ACTIVIDAD Y RELACIÓN A PATOLOGÍAS

A modo de ejemplo, para comenzar la clase de hoy, repasemos la síntesis y el metabolismo de las hormonas esteroideas. Sabemos que:

1. ocurre en ciertas glándulas de secreción interna, como gónadas y corteza suprarrenal
2. la síntesis ocurre a partir del colesterol
3. involucra diversas enzimas, con un predominio de las de tipo hidroxilasas, dependientes de citocromo P450
4. los productos principales son:
 - corteza suprarrenal
 - región glomerular → aldosterona (principal mineralocorticoide)
 - región fascicular → cortisol (glucocorticoide)
 - región reticular → DHEA (dehidroepiandrosterona)
 - ovarios → estradiol
 - ovarios y placenta → progesterona
 - testículos → testosterona

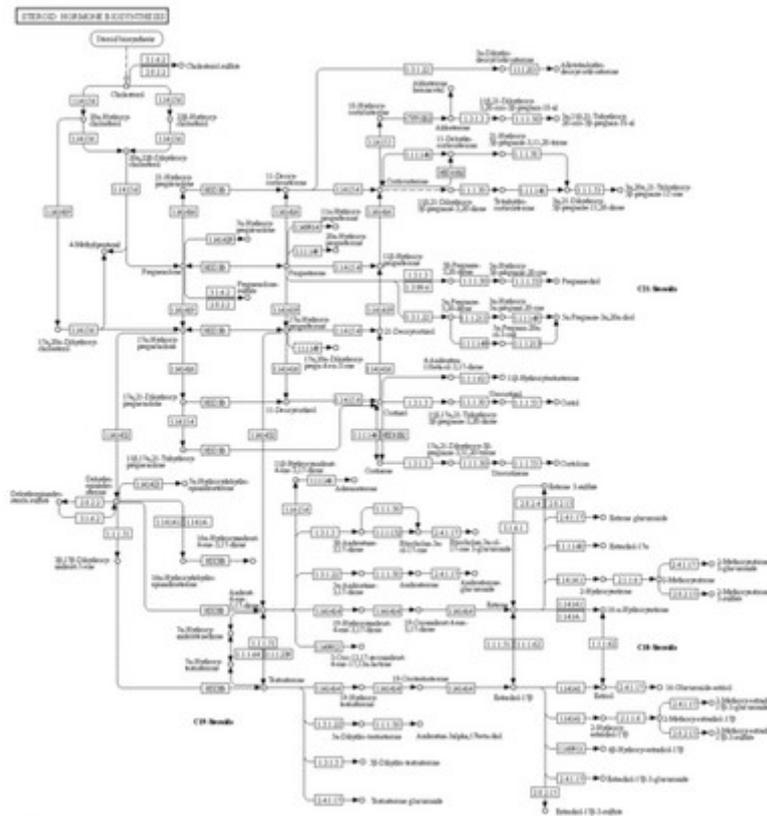
Como dijimos, las hormonas esteroideas se sintetizan del colesterol. Veamos su estructura:



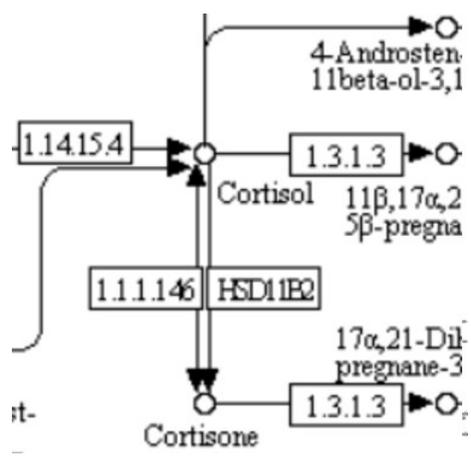
Como podemos apreciar, la estructura básica consiste en cuatro anillos fusionados, formando el ciclopentanoperhidrofenantreno, con algunos grupos metilos (posición 18 y 19) y una cadena lateral desde el carbono 17 al 27. Los números presentados corresponden a la numeración de esta molécula, dato importante para comprender el metabolismo de las hormonas esteroideas.

Hoy, trabajaremos con algunas estructuras cuyo punto principal de metabolización se encuentra en torno al carbono 11.

El siguiente esquema, en el que no puede divisarse prácticamente nada debido a la gran cantidad de moléculas y reacciones que se presentan, corresponde a la biosíntesis de hormonas esteroideas obtenido en la base KEGG.

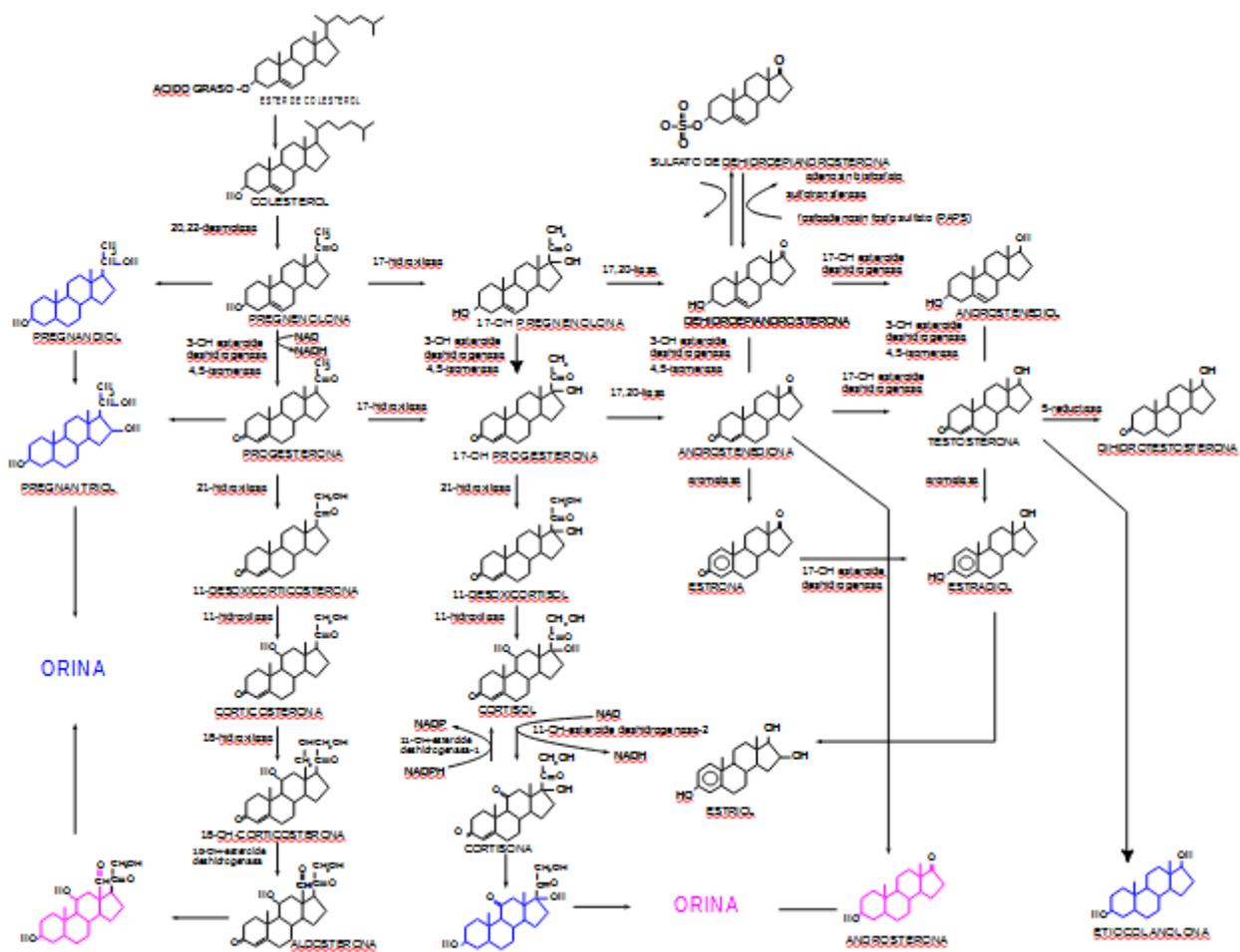


Vamos a centrarnos, fundamentalmente, en el metabolismo del cortisol a cortisona, sector que se muestra ampliado en la siguiente imagen:



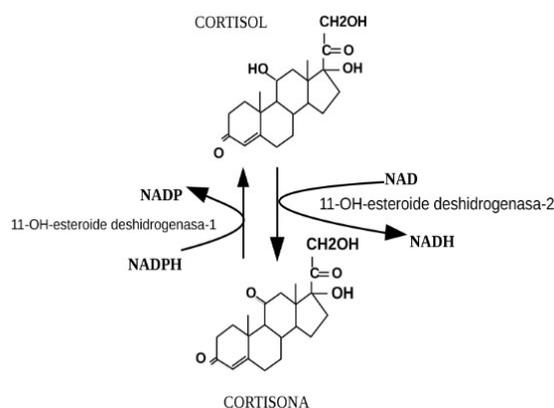
Los círculos representan moléculas (cortisol y cortisona, en nuestro ejemplo) y los recuadros, las enzimas que permiten catalizar la reacción. Las flechas señalan el sentido de la reacción. Si solo hay una flecha, la reacción no es reversible, mientras que, cuando existen dos flechas en la misma línea de reacción, esta es reversible.

En el siguiente esquema se representan los diversos procesos de esteroidogénesis, simplificado, haciendo más hincapié en las estructuras que en las enzimas.



Como ya aprendimos, las hormonas esteroideas se sintetizan a partir del colesterol, e incluyen aldosterona, testosterona, estradiol, glucocorticoides, etc.

Centraremos el estudio en la reacción que aparece ampliada en la siguiente imagen, que involucra cortisol y cortisona, así como en las enzimas, dentro de las cuales nos focalizaremos en dos: la deshidrogenasa tipo 1 y tipo 2, que catalizan la reacción. Aprenderemos qué diferencias existen entre estas enzimas y por qué cada una de ellas cataliza la reacción en un sentido diferente, obteniendo información de las bases de datos, que nos permitirán deducir cuál es el sentido biológico de estos compuestos.



Para comenzar, ingresemos a la base KEGG, a través del sitio www.genome.jp, y busquemos las vías metabólicas con las que estuvimos trabajando en la primera parte de esta clase. Para ello, nos dirigiremos a Kegg Pathway.

KEGG Home
Release notes
Current statistics

KEGG Database
KEGG overview
Searching KEGG
KEGG mapping
Color codes

KEGG Objects
Pathway maps
Brite hierarchies
KEGG DB links

KEGG Software
KEGG API
KGML

KEGG: Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes

KEGG is a database resource for understanding high-level functions and utilities of the biological system, such as the cell, the organism and the ecosystem, from molecular-level information, especially large-scale molecular datasets generated by genome sequencing and other high-throughput experimental technologies.
See [Release notes](#) (July 1, 2022) for new and updated features.

● **Main entry point to the KEGG web service**
KEGG2 KEGG Table of Contents [Update notes | Release history]

● **Data-oriented entry points**
KEGG PATHWAY KEGG pathway maps
KEGG BRITE BRITE hierarchies and tables
KEGG MODULE KEGG modules
KEGG ORTHOLOGY
 KO functional orthologs [Annotation]

Pathway
Brite
Brite table
Module
Network
KO (Function)

Una vez que ingresemos, buscaremos “Metabolism” y, luego -dentro de “Lipid metabolism”, “Steroid hormone biosynthesis”.

00020 M Lipid metabolism

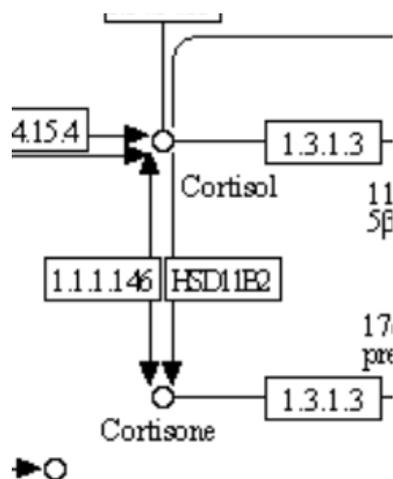
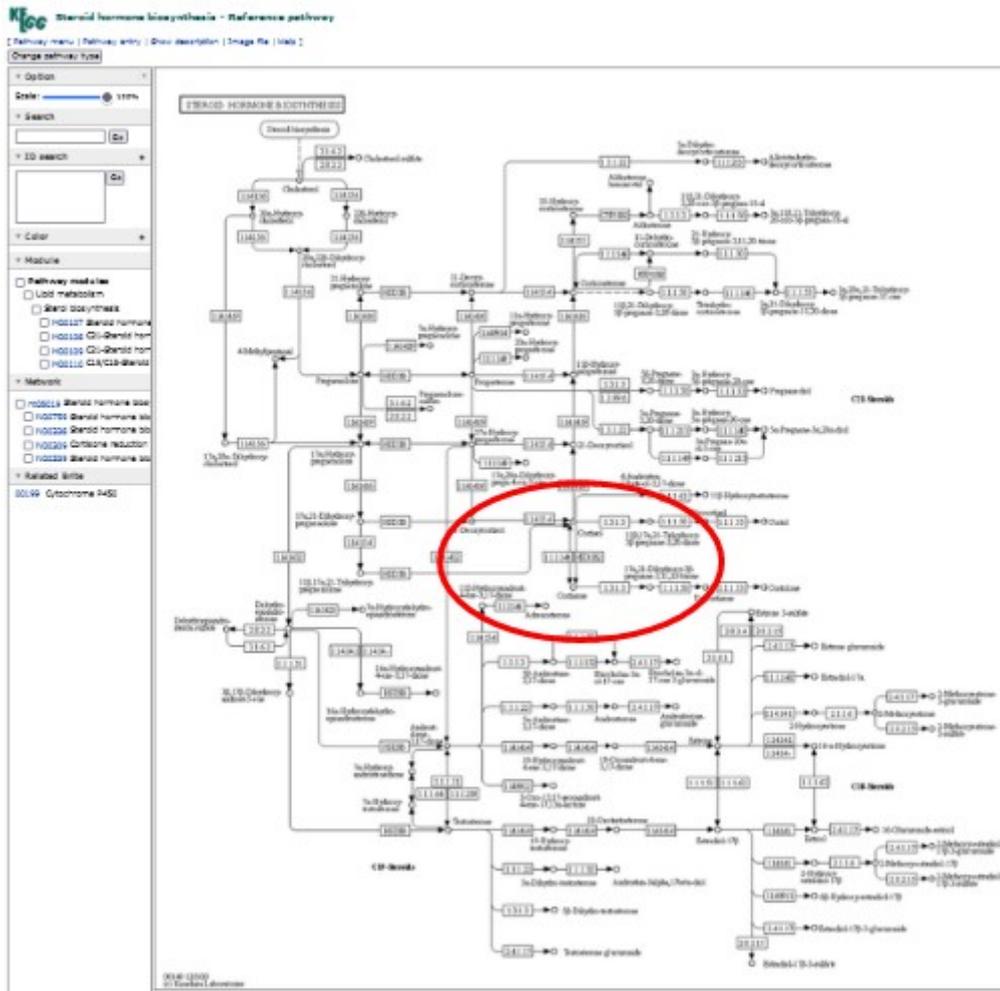
1.3 Lipid metabolism

00061 M Fatty acid biosynthesis
 00062 M Fatty acid elongation
 00071 M N Fatty acid degradation
 00073 Cutin, suberine and wax biosynthesis
 00100 M Steroid biosynthesis
 00120 M N Primary bile acid biosynthesis
 00121 Secondary bile acid biosynthesis
 00140 M N **Steroid hormone biosynthesis**
 00561 M Glycerolipid metabolism
 00564 M Glycerophospholipid metabolism
 00565 M Ether lipid metabolism
 00600 M N Sphingolipid metabolism
 00590 Arachidonic acid metabolism
 00591 Linoleic acid metabolism
 00592 M alpha-Linolenic acid metabolism
 01040 M N Biosynthesis of unsaturated fatty acids

En este momento, se mostrará la información relacionada con la biosíntesis de hormonas esteroideas.

Nuestra intención, en la clase de hoy, es trabajar con el cortisol, la cortisona y las enzimas que posibilitan esa interconversión. Para ello, busquemos, dentro del esquema de KEGG, estas moléculas, que se encuentran remarcadas por el óvalo rojo, para una más fácil localización.

Nos centraremos, fundamentalmente en las dos enzimas que producen las interconversiones entre las moléculas de cortisol y de cortisona, marcadas en los recuadros como 1.1.1.146 y HSD11B2.



La enzima marcada en el recuadro como 1.1.1.146 corresponde a la esteroide deshidrogenasa 11 B1, y la HSD11B2, a la esteroide deshidrogenasa 11 B2, información que aparecerá al colocar el cursor sobre el recuadro de las enzimas.

Para ingresar a cualquiera de estas enzimas, bastará clicar sobre el recuadro con su número identificador. Vayamos a conocer más sobre la enzima 1.1.1.146.

KEGG ORTHOLOGY: K15680 Help

Entry	K15680 KO
Symbol	HSD11B1
Name	corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 [EC:1.1.1.146]
Pathway	map00140 Steroid hormone biosynthesis map00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 map01100 Metabolic pathways map05204 Chemical carcinogenesis - DNA adducts
Module	M00109 C21-Steroid hormone biosynthesis, progesterone => cortisol/cortisone
Disease	H01111 Cortisone reductase deficiency
Brite	KEGG Orthology (KO) [BR:ko00001] 09100 Metabolism 09103 Lipid metabolism 00140 Steroid hormone biosynthesis K15680 HSD11B1; corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 09111 Xenobiotics biodegradation and metabolism 00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 K15680 HSD11B1; corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 09160 Human Diseases 09161 Cancer: overview 05204 Chemical carcinogenesis - DNA adducts K15680 HSD11B1; corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme Enzymes [BR:ko01000] 1. Oxidoreductases 1.1 Acting on the CH-OH group of donors 1.1.1 With NAD+ or NADP+ as acceptor 1.1.1.146 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase K15680 HSD11B1; corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme < BRITE hierarchy >
Other DBs	RN: R02836 R03848 R04758 R04840 R09420 GO: 0070524

All Links

- Ontology (3)
 - [KEGG BRITE \(2\)](#)
 - [GO \(1\)](#)
- Pathway (9)
 - [KEGG PATHWAY \(8\)](#)
 - [KEGG MODULE \(1\)](#)
- Disease (1)
 - [KEGG DISEASE \(1\)](#)
- Drug (6)
 - [KEGG DRUG \(6\)](#)
- Chemical reaction (8)
 - [KEGG ENZYME \(1\)](#)
 - [KEGG REACTION \(5\)](#)
 - [KEGG RCLASS \(2\)](#)
- Gene (830)
 - [KEGG GENES \(638\)](#)
 - [KEGG MGENES \(88\)](#)
 - [RefGene \(98\)](#)
 - [OC \(6\)](#)
- Literature (2)
 - [PubMed \(2\)](#)
- [All databases \(859\)](#)

[Download RDF](#)

Al ser redirigidos, aparecerá la página que se mostró recién, pero para acceder a más información sobre la enzima, deberemos buscar, más abajo en la misma página, la información que se muestra a continuación, más específica sobre datos de la enzima.

Entry	EC 1.1.1.146 Enzyme
Name	11beta-hydroxysteroid dehydrogenase; corticosteroid 11beta-dehydrogenase; beta-hydroxysteroid dehydrogenase; 11beta-hydroxy steroid dehydrogenase; corticosteroid 11-reductase; dehydrogenase, 11beta-hydroxy steroid
Class	Oxidoreductases; Acting on the CH-OH group of donors; With NAD+ or NADP+ as acceptor BRITE hierarchy
Sysname	11beta-hydroxysteroid:NADP+ 11-oxidoreductase
Reaction (IUBMB)	an 11beta-hydroxysteroid + NADP+ = an 11-oxosteroid + NADPH + H+ [RN:R03203]
Reaction (KEGG)	R03203 > R02836 R03848 R04758 R04840; (other) R09420 Reaction
Substrate	11beta-hydroxysteroid [CPD:C01058]; NADP+ [CPD:C00006]
Product	11-oxosteroid [CPD:C01985]; NADPH [CPD:C00005]; H+ [CPD:C000080]
History	EC 1.1.1.146 created 1972
Pathway	ec00140 Steroid hormone biosynthesis ec00980 Metabolism of xenobiotics by cytochrome P450 ec01100 Metabolic pathways
Orthology	K15680 corticosteroid 11-beta-dehydrogenase isozyme 1 K22418 11beta/17beta-hydroxysteroid dehydrogenase

ALL links
Pathway (7)
KEGG PATHWAY (6)
KEGG MODULE (1)
Chemical substance (15)
KEGG COMPOUND (15)
Chemical reaction (8)
KEGG REACTION (6)
KEGG RCLASS (2)
Gene (1611)
KEGG ORTHOLOGY (2)
KEGG GENES (1282)
KEGG MGENES (194)
RefGene (133)
Protein sequence (289)
UniProt (54)
SWISS-PROT (15)
RefSeq(pep) (30)
PDBSTR (185)
PMD (5)
DNA sequence (65)
RefSeq(nuc) (36)
GenBank (20)
EMBL (9)
3D Structure (52)
PDB (52)
Protein domain (4)
InterPro (3)
PROSITE(DOC) (1)
All databases (2051)
Download RDF

Tratemos de encontrar, dentro de “Other DBs”, más información sobre esta enzima. Un sitio útil y muy completo es la base Brenda. Accedamos a ella, clicando sobre el vínculo. Si no es posible acceder de esta manera, otra opción es copiar el nombre de la enzima (HSD11B1, en nuestro ejemplo), dirigirnos a la base UniProt y pegar el nombre que copiamos recién. Tras el ingreso, elegiremos que nos muestre solamente la información relacionada a esta proteína en Homo sapiens y, dentro de esta lista, elegiremos la primera que se muestra, con código P28845. Para ingresar clicaremos sobre el código y seremos redirigidos.

UniProtKB 5 results

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
P28845	DH11_HUMAN	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 [...]	HSD11B1, HSD11, HSD11L, SDR26C1	Homo sapiens (Human)	292 AA
O95479	G6PE_HUMAN	GDH/6PGL endoplasmic bifunctional protein[...]	H6PD, GDH	Homo sapiens (Human)	791 AA
A0A087WU76	A0A087WU76_HUMAN	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1	HSD11B1	Homo sapiens (Human)	182 AA
A0A0A0MQV1	A0A0A0MQV1_HUMAN	11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1	HSD11B1	Homo sapiens (Human)	278 AA
X5D2L1	X5D2L1_HUMAN	Hydroxysteroid 11-beta dehydrogenase 1 isoform A	HSD11B1	Homo sapiens (Human)	292 AA

En el primer sector nos muestra las funciones que presenta esta enzima, según diferentes publicaciones, con el vínculo hacia cada una de ellas.

Podemos, ahora, buscar el vínculo hacia la base Brenda dentro de UniProt y acceder a ella.

Enzyme and pathway databases

BRENDA | 1.1.1.146 [2681](#)
1.1.1.B40 [2681](#)

Dentro de la base Brenda, buscaremos los parámetros enzimáticos en la lista que se despliega sobre el lado izquierdo de la pantalla. Para acceder, deberemos ingresar en “Functional Parameters” y, allí, elegir “KM Values”.

Ya dentro del apartado de valores de KM, encontraremos una amplia tabla con información para analizar.

KM VALUE [mM]	SUBSTRATE	ORGANISM	UNIPROT	COMMENTARY	LITERATURE	IMAGE
0.79	(+)-11-dihydroorcin	Mus musculus	-	37°C, pH 10.8-11.0	655217	-
0.075	1,2-dehydrocorticisol	Cavia porcellus	-	-	285967	
0.0002 - 0.0073	11-Dehydrocorticosterone	8 entries				
0.0014 - 0.027	11beta,17,21-trihydroxy-pregn-4-ene-3,20-dione	9 entries				
0.000034 - 0.0195	11beta,21-dihydroxy-pregn-4-en-3,20-dione	9 entries				
0.000685	11beta-hydroxyandrostenedione	Homo sapiens	P80365	isoform 11betaHSD2, pH and temperature not specified in the publication	761757	
0.000023 - 0.0169	11beta-hydroxyprogesterone	2 entries				
0.000056 - 0.000147	11beta-hydroxytestosterone	2 entries				
0.204	16alpha-methyl-1,2-dehydrocorticisol	Cavia porcellus	-	-	285967	
0.487	16alpha-Methylcorticisol	Cavia porcellus	-	-	285967	
0.0036 - 0.0095	17,21-dihydroxy-pregn-4-ene-3,11,20-trione	6 entries				
0.02	2,3-benzoylphenyl-propanoic acid	Homo sapiens	-	microsomal fraction from transformed Pichia pastoris strain with human enzyme	285945	
0.00144 - 0.00283	21-hydroxy-pregn-4-en-3,11,20-trione	4 entries				
0.581 - 0.961	5,5-dimethyl-3-(3-fluorophenyl)-4-(4-methylsulphonylphenyl)-2-(5H-furanone)-lactol	2 entries				
0.0012	5alpha-androstane-3beta,7alpha,17beta-triol	Homo sapiens	-	pH 7.4, 28°C	695146	
0.021	5alpha-androstane-3beta,7beta,17beta-triol	Homo sapiens	-	pH 7.4, 28°C	695146	
0.000039	7-keto,27-hydroxycholesterol	Homo sapiens	P28845	isoform 11beta-HSD1, at pH 7.4, temperature not specified in the	761665	

Debemos buscar el KM para el cortisol...

0.000029 - 0.000566	7beta,26-dihydroxycholesterol	Methanobrevibacter auratus	2 entries				
0.000056	7beta,27-dihydroxycholesterol	Homo sapiens	P28845, R4G104	isoform 11beta-HSD2, at pH 7.4, temperature not specified in the publication	761666		
0.00073 - 3.6	7beta-hydroxycholesterol	5 entries					
0.0003 - 0.043	corticosterone	3 entries					
0.000237 - 0.1	cortisol	15 entries					
0.00028 - 0.193	corticisol	15 entries					
0.02	dehydrocorticosterone	Homo sapiens	-	37°C, pH 7.4, Hill coefficient of 2.7	854637		
0.37	metapyrone	Homo sapiens	-	microsomal fraction from transformed Pichia pastoris strain with human enzyme	285945		
0.0000102 - 0.091	NAD+	2 entries					
0.000069 - 0.00427	NADP+	6 entries					
0.0035 - 0.00372	NADPH	3 entries					
0.042	oracin	Homo sapiens	-	37°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 expressed in Escherichia coli	666133		
additional information	additional information	Homo sapiens	-	37°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 expressed in Escherichia coli	666133		

Como podemos apreciar, existen varias entradas con información sobre el KM de la enzima para el cortisol, información a la que accederemos colocando el puntero del *mouse* sobre el número de entradas que se muestran y haciendo clic.

0.1	cortisol <input type="checkbox"/>	Homo sapiens	-	37.0°C, pH 7.4, V149R mutant 11beta-HSD1, V149E mutant 11beta-HSD1, and N-terminal 15 amino acid truncated V149R and V149E mutant 11beta-HSD1	654698	
0.00034			-	37.0°C, pH 7.4, oxidation of cortisol by lysates of HEK-293 cells transfected with 11beta-HSD1	656227	
0.003		Cavia porcellus	-	37.0°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 expressed in Escherichia coli	656133	
0.003		Homo sapiens	-	37.0°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 expressed in Escherichia coli	656133	
0.002		Felis catus	-	kidney enzyme, pH 7.4, 37.0°C	654889	
0.042		Homo sapiens	-	37.0°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 oxidized with K3Fe(CN)6	659419	
0.0017			-	37.0°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1	657253	
0.0008			-	37.0°C, pH 7.4, recombinant 11beta-HSD1 in intact HEK-293 cells transfected with 11beta-HSD1	656227	
0.041			-	-	655216	
0.041			-	37.0°C, pH 7.4, Hill coefficient of 1.0, no cooperative kinetic	654837	
0.0096			-	pH 7.5, 22.0°C, recombinant wild-type isozyme 11beta-HSD1	659419	
0.0065			-	pH 7.4, 28.0°C	655146	
0.000237		Sus scrofa	-	enzyme from caput epididymidis, cosubstrate NADP+, 37.0°C, pH not specified in the publication	655090	
0.000254			-	enzyme from testis, cosubstrate NADP+, 37.0°C, pH not specified in the publication	655090	
0.000433			-	enzyme from bulbourethral gland, cosubstrate NADP+, 37.0°C, pH not specified in the publication	655090	

Para elegir cuál vamos a analizar, debemos tener en cuenta los parámetros que se muestran en la lista, por ejemplo, temperatura, pH, etc., para poder comparar enzimas bajo las mismas condiciones.

Elegiremos la enzima que trabaja a 37 °C, con pH 7,4 y es una enzima recombinante, que la encontraremos en el renglón remarcado, que tiene un KM de 0,0017 mM (milimolar), pero lo transformaremos en micromolar (uM), obteniendo un valor de 1,7 uM.

Volvamos a la base Brenda y busquemos la información de KM para la cortisona, de la misma manera que lo hicimos para el cortisol, tratando de encontrar las mismas condiciones (37 °C, pH 7,4 y enzima recombinante). El valor que arroja la base de datos es de 0,0006 mM que, al transformarlo en uM se convierte en 0,6 uM.

En este momento, deberemos repetir lo mismo para la otra enzima, la HSD11B2, para lo cual retornaremos a la base KEGG y haremos el mismo procedimiento. Podremos ingresar por UniProt y buscar el vínculo hacia la base Brenda, con vasta información sobre enzimas.

En este caso, para la cortisona, el KM es de 0,52 uM. Como se puede apreciar, no figura el cortisol en la lista, sin embargo, figura con otro nombre, uno sistemático que suele emplearse a manera de generalización, el 11beta,17,21-trihydroxy-pregn-4-ene-3,20-dione; que, como se muestra en la siguiente imagen y usted puede corroborar ingresando a la base de datos, se corresponde al cortisol. De las opciones brindadas, elegiremos la última, que corresponde al cortisol en Homo sapiens, con un KM de 0,047 uM.

0.0014	11beta,17,21-trihydroxy-pregn-4-ene-3,20-dione <input type="checkbox"/>	Homo sapiens	-	i.e. cortisol, temperature not specified in the publication, pH 5.5-6	285955	
0.008		Cavia porcellus	-	i.e. cortisol	285954	
0.00047		Homo sapiens	-	i.e. cortisol	285953	

Para poder interpretar las funciones biológicas de estas enzimas, además de los parámetros que ya buscamos -KM- debemos conocer la concentración sanguínea de cada una de ellas. Para encontrarlas, acudiremos a la base HMDB, que ya conocemos.

Aquí colocaremos cortisol en el buscador, una vez que encontramos nuestra molécula de interés, nos dirigiremos al apartado “Normal concentrations” y buscaremos cuál es la concentración de cortisol en sangre, en adultos mayores de 18 años, de ambos sexos; obteniendo diversos valores, según diferentes publicaciones. Elegiremos el primer valor de la lista que cumpla las condiciones que se solicitaron: 0,32 uM. Si bien se muestra un desvío estándar (± 19 uM), a los fines de este ejercicio, olvidemos ese dato, ya que es solamente para aprender a interpretar la función de una enzima dependiendo de su KM y su concentración en sangre.

Para obtener la concentración de cortisona, haremos el mismo procedimiento. Seguramente usted halló un valor de 0,062 μM .

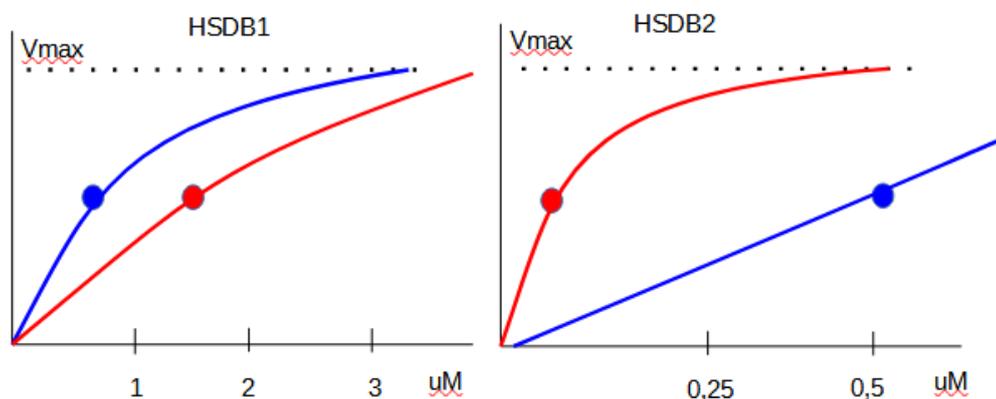
Llevemos toda esta información a una tabla, a manera de resumen para una mejor comprensión del tema.

	HSDB1	HSDB2	
	KM (μM)	KM(μM)	CONCENTRACIÓN SANGUINEA (μM)
CORTISOL	1,7	0,047	0,32
CORTISONA	0,6	0,52	0,062

Analícemos, ahora, esta información. En las gráficas siguientes se trabajará con color rojo para hacer referencia al cortisol, y con azul para la cortisona.

En la imagen siguiente se grafica la velocidad en función de la concentración de sustrato, a la izquierda para la enzima 1; y a la derecha, para la enzima 2. La línea de puntos representa la velocidad máxima (V_{max}) de ambas enzimas. En las abscisas se muestran las concentraciones de cada enzima.

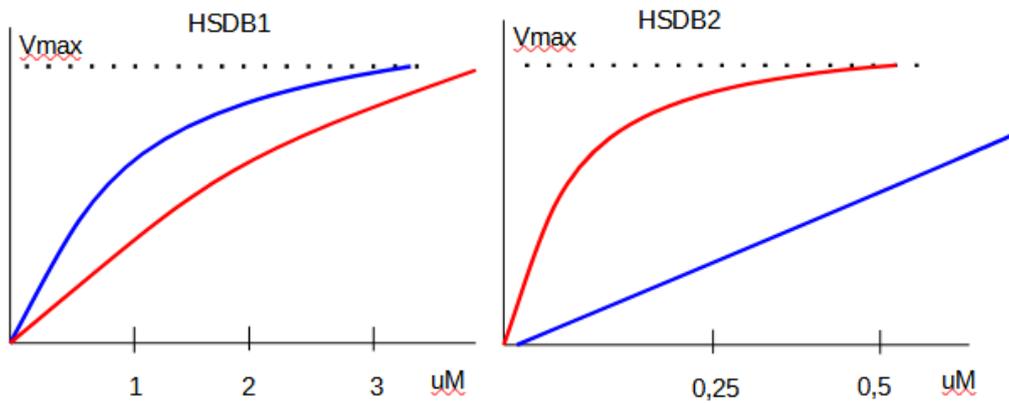
Si bien puede ayudarse con los videos que se anexaron a esta clase, a modo de resumen, podemos decir que el KM es la concentración de sustrato que presenta la mitad de la velocidad máxima de una enzima. Los puntos de la siguiente gráfica representan los KM de cada enzima para ambos sustratos (cortisol y cortisona).



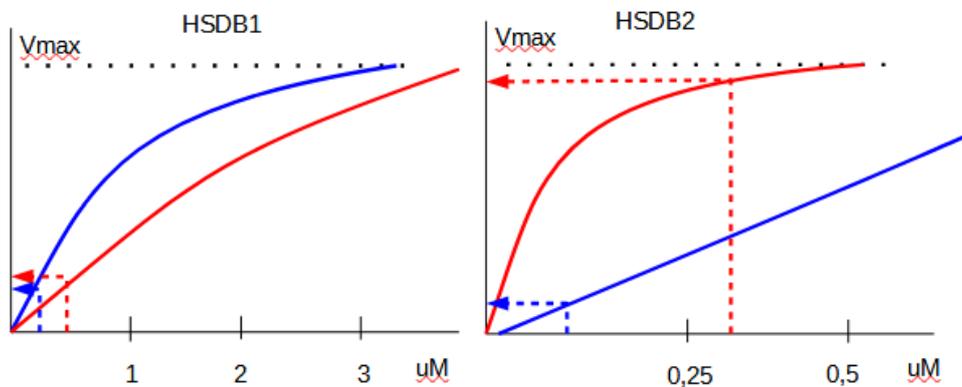
La función graficada corresponde a la ecuación de Michaelis-Menten.

Luego de trazadas las gráficas, podremos analizar la actividad que mostrará cada una de las enzimas a las diferentes concentraciones sanguíneas, que podrían aproximarse a las concentraciones intracelulares.

A modo de simplificación, eliminamos los puntos que representan los KM, sin modificar la función.



Tomemos, ahora, las concentraciones de cortisol (0,32 μM) y de cortisona (0,062 μM) y realicemos la inferencia de la velocidad de la enzima a esas concentraciones. Para ello, realizaremos las líneas punteadas que se muestran a continuación:



Ahora bien, ¿cómo se interpreta la gráfica anterior?

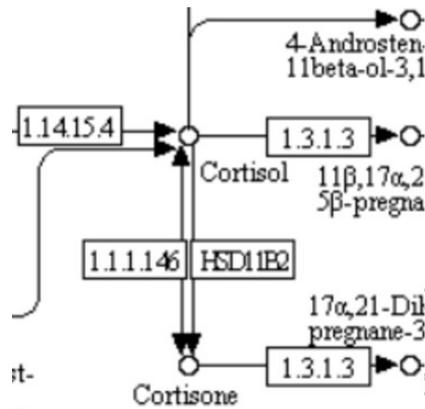
Para el caso de la enzima 1 (HSDB1), vemos que las velocidades con ambos sustratos es aproximadamente igual. En cambio, con la enzima 2 la cosa difiere bastante, ya que la velocidad con el cortisol es mucho mayor que con la cortisona; dado que la velocidad de la enzima trabajando con cortisol a esa concentración está -prácticamente- en su V_{max} .

Del análisis de la información anterior, se puede concluir que con las concentraciones sanguíneas analizadas, la enzima 1, para ambos sustratos, tiene aproximadamente la misma velocidad. En cambio, con las mismas concentraciones de sustratos, la enzima 2 trabaja a mucha más velocidad con el cortisol que con la cortisona y, por lo tanto, la enzima tendría más afinidad por el uso de cortisol.

Si recordamos lo que aprendimos al comienzo de la clase, cuando analizamos la información brindada por la base KEGG, la reacción que se dirige de cortisol a cortisona es catalizada en ambos sentidos por la isoenzima de la izquierda (HSDB1), o sea, es una reacción reversible; lo que se explica porque la enzima tiene prácticamente la velocidad con ambos sustratos.

A diferencia de lo que sucedió con la enzima HSDB1, podemos observar que la enzima HSDB2 cataliza la conversión de cortisol en cortisona, de manera no reversible o unidireccional. Esto es

explicado por la velocidad que tiene el cortisol utilizando esta enzima; comparada con la velocidad que muestra con la cortisona que es, prácticamente, despreciable.



Estos datos son interesantes para la interpretación de algunas patologías, que estudiaremos a continuación.

Vayamos a la base UniProt y busquemos la enzima HSD11b1, como ya aprendimos a hacer. Ingresaremos a la siguiente página.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced List Search Help

P28845 · DHI1_HUMAN
 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 1 · Homo sapiens (Human) · EC:1.1.1.146 · Gene: HSD11B1 (HSD11, HSD11L, SDR26C1) · 292 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 65

Function
 Names & Taxonomy
 Subcellular Location
 Disease & Variants
 PTM/Processing
 Expression
 Interaction
 Structure
 Family & Domains
 Sequence
 Similar Proteins

Entry Feature viewer Publications External links History

BLAST Align Download Add Add a publication Entry feedback

Function¹
 Controls the reversible conversion of biologically active glucocorticoids such as cortisone to cortisol, and 11-dehydrocorticosterone to corticosterone in the presence of NADP(H) (PubMed:10497248, PubMed:12460758, PubMed:14973125, PubMed:15152005, PubMed:15280030, PubMed:17593962, PubMed:21453287, PubMed:27927697, PubMed:30902677).
 Participates in the corticosteroid receptor-mediated anti-inflammatory response, as well as metabolic and homeostatic processes (PubMed:12414862, PubMed:10497248, PubMed:15152005, PubMed:21453287).
 Plays a role in the secretion of aqueous humor in the eye, maintaining a normotensive, intraocular environment (PubMed:11481269).
 Bidirectional in vitro, predominantly functions as a reductase in vivo, thereby increasing the concentration of active glucocorticoids (PubMed:12414862).

En este momento de la clase, queremos centrarnos en las patologías que pueden asociarse a esta enzima, por lo que nos dirigiremos a “Disease & Variants” de la lista desplegada sobre la izquierda de la pantalla.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced List Search Help

Function
 Names & Taxonomy
 Subcellular Location
 Disease & Variants
 PTM/Processing
 Expression
 Interaction
 Structure

Disease & Variants¹
 Involvement in disease¹
 Cortisone reductase deficiency 2 (CORTRD2)
 1 Publication

Note | The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description | An autosomal dominant error of cortisone metabolism characterized by a failure to regenerate cortisol from cortisone, resulting in increased cortisol clearance, activation of the hypothalamic- pituitary axis and ACTH-mediated adrenal androgen excess. Clinical features include hyperandrogenism resulting in hirsutism, oligo- amenorrhea, and infertility in females and premature pseudopuberty in males.

See also | MIM:614662

Se muestra una patología, la deficiencia de la enzima cortisona reductasa, que es otro nombre que puede recibir la cortisol deshidrogenasa.

Se explica que esta enfermedad es causada por una variante que afecta el gen de la enzima que estamos estudiando. Es una enfermedad autosómica dominante, responsable de una falla en la regeneración de cortisol a partir de cortisona, motivo por el cual aumenta el *clearance* de cortisol, y se produce una activación del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, que determina un exceso de andrógenos.

La cortisona es un metabolito inactivo que puede generar cortisol. Si no existe la enzima que lo convierte (HSDB1), no se va a producir ese pasaje de cortisona a cortisol. De esta manera, los niveles de cortisol descenderán, lo que puede determinar -por acción sobre el hipotálamo y la hipófisis-, un ascenso de la ACTH (adrenocorticotrofina) que estimulará las otras vías. Es así que puede suceder un aumento de andrógenos, como la DHEA, por la falta de la enzima HSDB1.

Trataremos de hacer una interpretación similar, para la otra enzima que estudiamos en esta clase, la HSD11b2. Vayamos a buscar información sobre esta enzima en la base UniProt.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search Help

P80365 · DH12_HUMAN
 11-beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 2 · Homo sapiens (Human) · EC:1.1.1.- · Gene: HSD11B2 (HSD11K, SDR9C3) · 405 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 5/5

Function
 Names & Taxonomy
 Subcellular Location
 Disease & Variants
 PTM/Processing
 Expression
 Interaction
 Structure
 Family & Domains
 Sequence
 Similar Proteins

Entry Feature viewer Publications External links History

BLAST Align Download Add Add a publication Entry feedback

Function¹
 Catalyzes the conversion of biologically active 11beta-hydroxyglucocorticoids (11beta-hydroxysteroid) such as cortisol, to inactive 11-ketoglucocorticoids (11-oxosteroid) such as cortisone, in the presence of NAD⁺ (PubMed:7859916, PubMed:8538347, PubMed:10497248, PubMed:22796344, PubMed:27927697, PubMed:30902677, PubMed:33387577, PubMed:12788846, PubMed:17314322).
 Functions as a dehydrogenase (oxidase), thereby decreasing the concentration of active glucocorticoids, thus protecting the nonselective mineralocorticoid receptor from occupation by glucocorticoids (PubMed:7859916, PubMed:10497248, PubMed:33387577, PubMed:12788846, PubMed:17314322).
 Plays an important role in maintaining glucocorticoids balance during preimplantation and protects the fetus from excessive maternal corticosterone exposure (By similarity).

Feedback Help

Como dedujimos por el estudio de los KM, esta enzima cataliza la conversión del cortisol (molécula activa), a cortisona (molécula inactiva), en presencia de NAD⁺. Tratemos de encontrar patologías asociadas a esta enzima, para lo cual nos dirigiremos, como hicimos recién, a “Disease & Variants”.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search Help

Disease & Variants¹
 Involvement in disease¹
 Apparent mineralocorticoid excess (AME)
 13 Publications

Note | The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

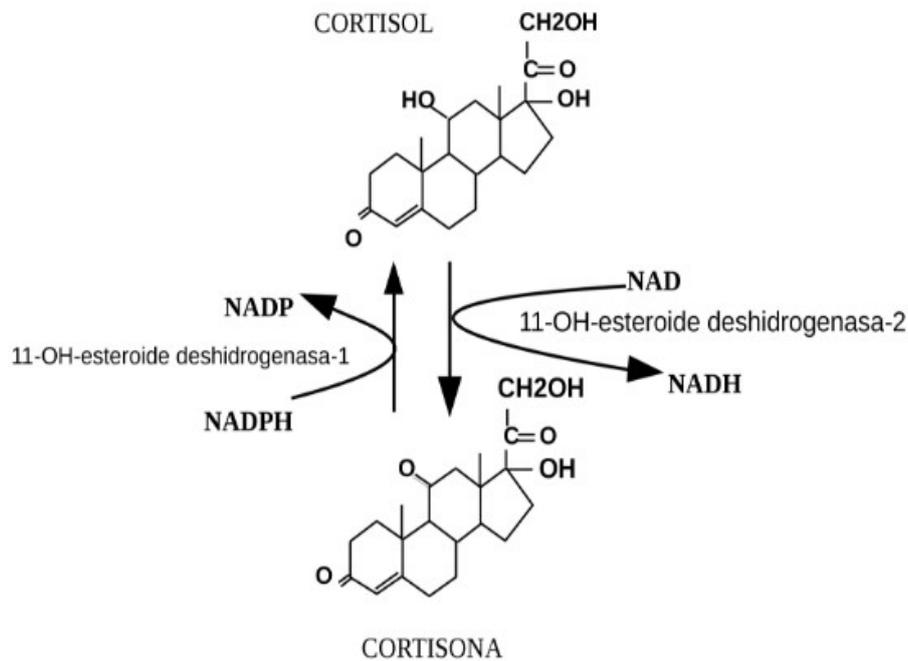
Description | An autosomal recessive form of low-renin hypertension. It is usually diagnosed within the first years of life and is characterized by polyuria and polydipsia, failure to thrive, hypernatremia, severe hypertension with low renin and aldosterone levels, profound hypokalemia with metabolic alkalosis, and most often nephrocalcinosis.

See also | MIM:218030

Feedback

Se muestra una patología, el exceso aparente de mineralocorticoides, conocido como AME, enfermedad causada por variantes que afectan el gen con información para producir de esta enzima. Es una enfermedad autosómica recesiva asociada a la presencia de hipertensión con bajos niveles de renina.

Esta patología puede interpretarse con el esquema de la vía metabólica que estuvimos utilizando en la clase de hoy.



Al faltar la enzima HSD11b2, no existe transformación de cortisol a cortisona determinando valores de cortisol elevados. La similitud estructural entre el cortisol y la aldosterona hace que, cuando los niveles de cortisol sean muy elevados, se produzcan efectos similares a la aldosterona que es una hormona que incrementa los canales de sodio y la función de la bomba sodio-potasio-ATPasa a nivel renal, de allí la hipernatremia, la hipertensión, sin la activación del eje renina-angiotensina, que es una de las vías normales de aumento de la tensión arterial.

Veamos, ahora, información sobre la ubicación celular de proteínas. Para ello, buscaremos -en UniProt- la HSD11b2 pero, en esta oportunidad, busquemos “Subcellular Location”. Veremos que se muestran dos registros posibles: “UniProt Annotation” (que analizaremos a continuación) y “GO Annotation” (que veremos más adelante en esta clase).

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence
Similar Proteins

Subcellular Locationⁱ

UniProt Annotation GO Annotation

- Microsome 1 Publication
- Endoplasmic reticulum 2 Publications

Feedback Help

En esta parte de la base de datos se muestra información sobre dónde puede encontrarse la proteína dentro de la célula. Particularmente, esta enzima se presenta en el microsoma y en el retículo endoplasmático. Colocando el puntero del *mouse* sobre esas localizaciones, se despliega una ventana con información.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence
Similar Proteins

Subcellular Locationⁱ

UniProt Annotation GO Annotation

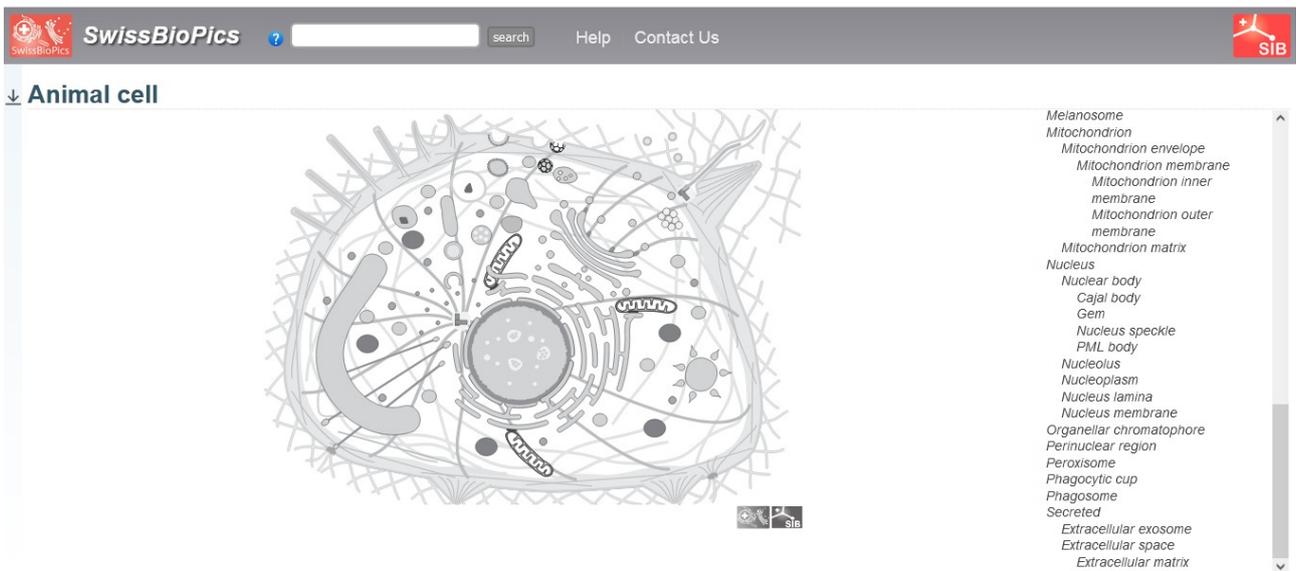
Endoplasmic reticulum
The endoplasmic reticulum (ER) is an extensive network of membrane tubules, vesicles and flattened cisternae (sac-like structures) found throughout the eukaryotic cell, especially those responsible for the production of hormones and other secretory products.

Microsome
The microsomes are a heterogenous set of vesicles 20-200nm in diameter and formed from the endoplasmic reticulum when cells are disrupted. The vesicles are isolated by differential centrifugation and are composed of three structural features: rough vesicles, smooth vesicles and ribosomes. Numerous enzyme activities are associated with the microsomal fraction.

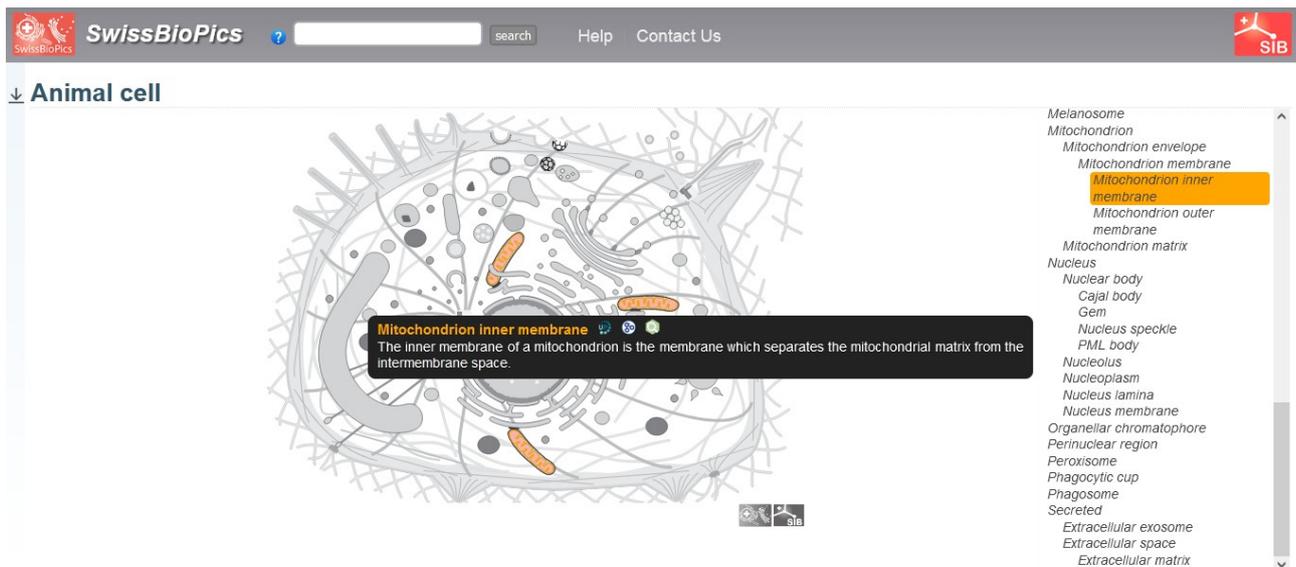
- Microsome 1 Publication
- Endoplasmic reticulum 2 Publications

Feedback Help

Si tuviéramos alguna duda sobre los componentes celulares, se presentan vínculos a una base de datos denominada SwissBioPics (<https://www.swissbiopics.org>) con información sobre los componentes celulares. Para acceder, debemos clicar sobre el ícono marcado en la imagen anterior.



Pasando el *mouse* sobre la célula que está esquematizada, se irán marcando cada uno de los sitios, mostrando su nombre resaltado en la lista de la derecha de la pantalla. Si clicamos sobre alguna estructura, por ejemplo, la membrana interna de una mitocondria, obtendremos algo de información sobre la misma.



Volviendo a UniProt, si, ahora, analizamos el otro registro que se presenta, “GO Annotation”, encontraremos que la enzima se encuentra presente en gotas de lípidos (*lipid droplet*) y en el nucleoplasma, estructuras que aparecen resaltadas en un color beige claro. Nuevamente, podremos pasar el puntero del *mouse* por sobre el esquema y nos ofrecerá más información sobre la estructura que estemos estudiando, por ejemplo, las vesículas con lípidos.

UniProt BLAST Align Peptide search ID mapping SPARQL UniProtKB Advanced | List Search Help

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
Sequence
Similar Proteins

Subcellular Location¹

UniProt Annotation GO Annot

Lipid droplet
The lipid droplet is a dynamic cytoplasmic organelle which consists of a heterogeneous macromolecular assembly of lipids and proteins covered by a unique phospholipid monolayer. Lipid droplets may play a role in lipid metabolism and storage, and they may be involved in the regulation of intracellular trafficking and signal transduction.

cytoplasmic reticulum membrane
acellular membrane-bounded organelle
lipid droplet
nucleoplasm

Complete GO annotation on QuickGO

Feedback
Help

Información similar podrá ser encontrada en otra base de datos: <http://compartments.jensenlab.org/>.
Accedamos a ella.

COMPARTMENTS

Subcellular localization database

Search Downloads About

Search for a protein: (examples: #1 #2) search

Developed by Janos Binder, Sune Frankild, Kalliopi Tsaftou, Christian Stoltte, Sean O'Donoghue, Reinhard Schneider, and Lars Juhl Jensen from the Novo Nordisk Foundation Center for Protein Research (CPR), the Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), and the Commonwealth Scientific and Industrial Research Organisation (CSIRO).

Tras colocar el nombre de la enzima y clicar sobre “Search” accederemos a la información de su localización subcelular. Como podremos apreciar, se muestra información de tres especies diferentes: ingresemos a la de Homo sapiens, que es la especie que veníamos estudiando.

COMPARTMENTS

Subcellular localization database

[Search](#)
[Downloads](#)
[About](#)

Search for a protein: (examples: #1 #2)

Search results

Matched name	Primary name	Type	Identifier
Hsd11b2	Hsd11b2	Mus musculus gene	ENSMUSP00000034363
Hsd11b2	Hsd11b2	Rattus norvegicus gene	ENSRNOP00000023130
HSD11B2	HSD11B2	Homo sapiens gene	ENSP00000316786

Esta base de datos muestra un esquema similar al que ofrece UniProt.

Debajo de la representación esquemática de la célula, se muestra, con colores en degradé entre el blanco y el negro pasando por diferentes tonos de verde, el nivel de confianza; lo que podría definirse como la certeza que se tiene de la existencia de la enzima en la posición subcelular estudiada. Posicionándonos con el cursor del *mouse* en diferentes sectores de la célula, obtendremos más información.

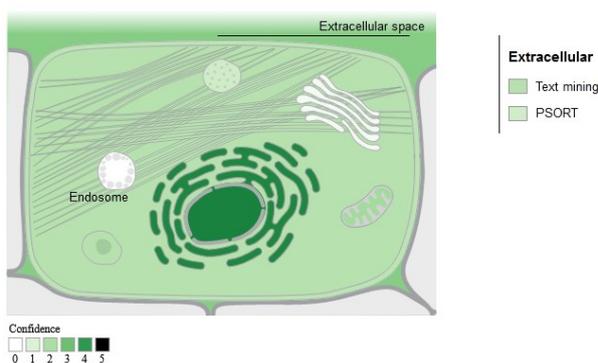
HSD11B2 localizations

HSD11B2 [ENSP00000316786]

Short chain dehydrogenase/reductase family 9C member 3; Catalyzes the conversion of cortisol to the inactive metabolite cortisone. Modulates intracellular glucocorticoid levels, thus protecting the nonselective mineralocorticoid receptor from occupation by glucocorticoids; Short chain dehydrogenase/reductase superfamily

Synonyms: HSD11B2, HSD11B2p, hHSD11B2, P80365, R4GN04 ...

Linkouts: STRING Pharos UniProt OMIM



Por ejemplo, en el líquido extracelular, el color muestra un grado de confianza de 2, y la información desplegada explica que se llegó a ella a través de minería de datos (*Text mining*). En cambio, si nos posicionamos sobre el retículo endoplasmático, que se aprecia de un color verde intenso, observaremos que la información fue obtenida por conocimiento (*knowledge*) de la enzima a ese nivel subcelular.

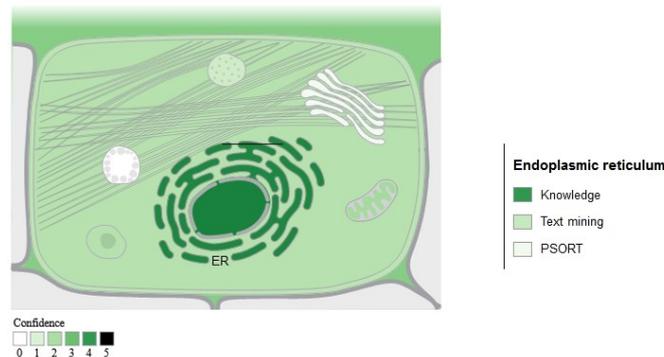
HSD11B2 localizations

HSD11B2 [ENSP00000316786]

Short chain dehydrogenase/reductase family 9C member 3; Catalyzes the conversion of cortisol to the inactive metabolite cortisone. Modulates intracellular glucocorticoid levels, thus protecting the nonselective mineralocorticoid receptor from occupation by glucocorticoids; Short chain dehydrogenase/reductase superfamily

Synonyms: HSD11B2, HSD11B2p, hHSD11B2, P80365, R4GN04 ...

Linkouts: STRING Pharos UniProt OMM



A continuación, se muestra la información obtenida por experimentación, por conocimiento y no por inferencia, y la fuente de los datos obtenidos. Por ejemplo, a nivel del nucleoplasma, la información proviene de la base HPA (*The Human Protein Atlas*), base que estudiaremos en este curso y que analiza la presencia de proteínas en diferentes tejidos y espacios subcelulares a través de técnicas de inmunohistoquímica de alta confiabilidad. En la columna siguiente a la fuente, se muestra la evidencia, a través de códigos. El código “IDA” significa “inferred from direct assay”, vale decir, información inferida a partir de un ensayo directo. “TAS” es una explicación trazable de autores, códigos que son útiles debido a la vastedad de su número y que aprenderemos a buscar al finalizar esta clase.

Knowledge

Name	Source	Evidence	Confidence
Nucleoplasm	HPA	IDA	★★★★☆
Endoplasmic reticulum membrane	Reactome	TAS	★★★★☆
Lipid droplet	HPA	IDA	★★★★☆
Intracellular membrane-bounded organelle	GO_Central	IBA	★★★☆☆

Luego, se explica que no hay evidencia de datos experimentales más allá de la información que puede hallarse en la base HPA.

Experiments

No evidence of this type.

Al seguir recorriendo la base de datos, se ofrece el apartado “Text mining” o minería de datos. Esto puede explicarse por un proceso que analiza información proveniente de diversos textos y, tras la identificación de patrones entre diferentes términos se consigue información que no se halla explícita en el texto que los contiene.

Text mining

Next >

Name	Z-score	Confidence
Nucleus	4.5	★★★★☆
NMS complex	3.8	★★★★☆
CENP-A containing nucleosome	3.5	★★★★☆
Extracellular region	3.5	★★★★☆
Mitochondrion	3.4	★★★★☆
Plasma membrane	3.2	★★★★☆
Cytoskeleton	3.2	★★★★☆
Cytosol	3.0	★★★★☆
Endoplasmic reticulum	3.0	★★★★☆
Glucose transporter complex	2.9	★★★★☆

Para interpretar este apartado, debemos conocer que, cuanto más alto sea el Z-score, más alta será la confianza en el dato.

Finalmente, se listan las predicciones, que se realizan a partir de diferentes *software* o herramientas, destinadas a este fin.

Predictions

Name	Source	Evidence	Confidence
Extracellular region	PSORT	13/32	★★★★☆
Lysosome	YLoc	64.7%	★★★★☆
Mitochondrion	PSORT	6/32	★★★★☆
Peroxisome	PSORT	5/32	★★★★☆
Endoplasmic reticulum	PSORT	3/32	★★★★☆
Cytosol	PSORT	3/32	★★★★☆
Golgi apparatus	YLoc	20.2%	★★★★☆

Retomando el tema de los códigos de la evidencia (como IDA y TAS), a los que nos enfrentamos en esta base de datos, podremos encontrar información sobre su significado en la base <http://geneontology.org>, a la que accederemos escribiendo en el buscador de internet <http://geneontology.org/docs/guide-go-evidence-codes/>.

Aquí se presentan los diferentes códigos que se utilizan en las bases de datos. La lista, como se aprecia, es extensa, y de su recorrido surgirá la posibilidad de conocer estos códigos, que tanta información brindan sobre la obtención de información en las bases de datos.

- curatorial statements
- automatically generated annotations

Experimental evidence codes

The EXPERIMENTAL (EXP) evidence codes indicate that there is evidence from an experiment directly supporting the annotation of the gene. For example, an association between a gene product and its subcellular localization as determined by immunofluorescence would be supported by the Inferred from Direct Assay (IDA) evidence code, a subtype of EXP evidence. Use of an experimental evidence code in a GO annotation indicates that the cited paper displayed results from a physical characterization of a gene or gene product that has supported the association of a GO term. The experimental evidence codes are:

- [Inferred from Experiment \(EXP\)](#)
- [Inferred from Direct Assay \(IDA\)](#)
- [Inferred from Physical Interaction \(IPI\)](#)
- [Inferred from Mutant Phenotype \(IMP\)](#)
- [Inferred from Genetic Interaction \(IGI\)](#)
- [Inferred from Expression Pattern \(IEP\)](#)

Each of the experimental evidence codes have a corresponding 'high throughput' evidence code (HTP). HTP are a type of experimental evidence that indicate that the annotation is supported by high throughput methodologies. The high throughput evidence codes are:

- [Inferred from High Throughput Experiment \(HTP\)](#)
- [Inferred from High Throughput Direct Assay \(HDA\)](#)
- [Inferred from High Throughput Mutant Phenotype \(HMP\)](#)
- [Inferred from High Throughput Genetic Interaction \(HGI\)](#)

[Ir al índice](#)

CBDCBM 7: GEN. RNAm. PROTEÍNAS. MUTACIONES. INTRODUCCIÓN A LAS ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

Comencemos la clase de hoy, recordando algunos conceptos, que serán de utilidad para el desarrollo de la misma.

El ADN es un biopolímero de desoxinucleótidos, que forman una doble hebra, complementaria y antiparalela. Su función es almacenar la información genética, es decir, las instrucciones para formar las proteínas de un organismo. Esta información, necesaria para la síntesis de proteínas, está escrita en un código, conocido como código genético.

Las bases nitrogenadas son cuatro, y tres bases consecutivas codifican un aminoácido en particular, lo que se conoce como codón o triplete.

El código genético puede definirse como cada combinación posible de las cuatro bases nitrogenadas, tomadas de a tres, responsables de codificar un aminoácido específico.

El conjunto de todos los codones con la información para la síntesis de una proteína, se conoce como gen.

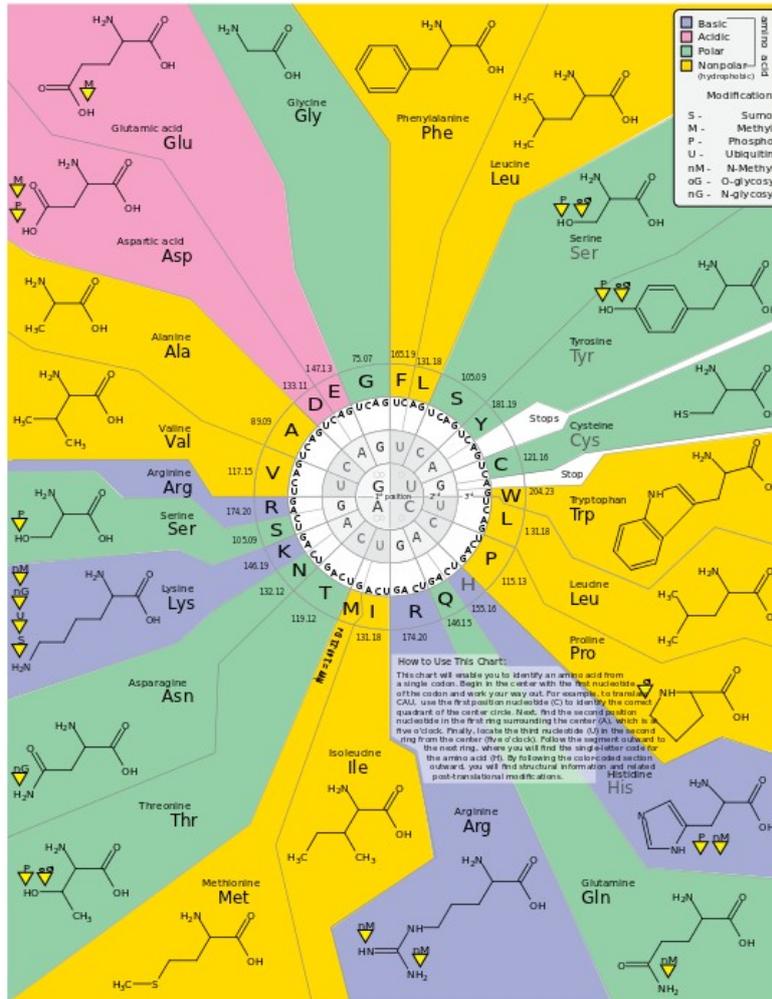
A partir de las cuatro bases nitrogenadas, tomadas de a tres y en cualquier orden, sin importar si se repiten o no, otorgan 64 combinaciones posibles, de las cuales:

- 60 codifican un aminoácido en particular, de los 20 que forman las proteínas
- 1 es el triplete de iniciación, que siempre se encuentra al principio del gen, y es ATG (en ADN) o AUG (en ARN)
- 3 son tripletes de finalización y nunca se hallan en las proteínas. Estos son: TAA, TAG, TGA (en el ADN) o UAA, UAG o UGA (en el ARN)

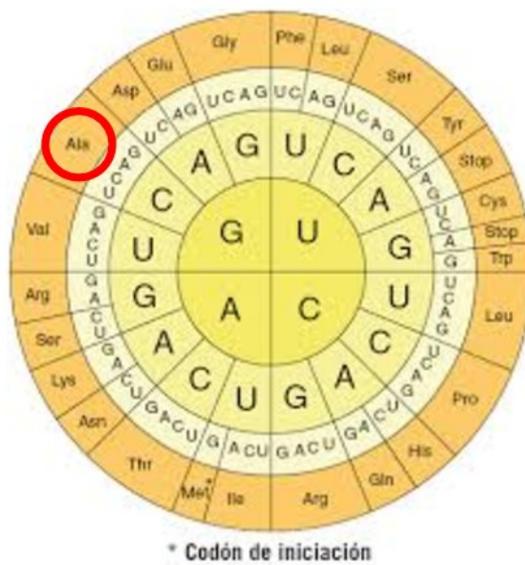
A continuación, se muestra una estructura simplificada de lo que podría ser un gen, que comienza con ATG, seguido por una serie de tripletes, para finalizar en el codón TAA, que era uno de los de finalización. En la segunda línea se muestra la hebra complementaria. Los números 5' y 3' indican los extremos de la cadena de desoxinucleótidos que, como se puede observar, son antiparalelas (una comienza con 5' y finaliza con 3', y la otra, al revés).

5' A ATG CTC ATT AAC CTT CCC GCT TAA T 3'
3' T TAC GAG TAA TTG GAA GGG CGA ATT A 5'

En la siguiente imagen se muestra un esquema, ya conocido por nosotros, con información útil sobre los aminoácidos, que incluye fórmula, peso molecular, características propias (polar, no polar, básico, ácido), nomenclatura con códigos (una y tres letras), nombre completo del aminoácido, etc.



Veamos, ahora, otra manera de representar el código genético:



En estos círculos concéntricos se representa cada aminoácido, con el codón o triplete que lo codifica. Veamos un ejemplo:

Analicemos el aminoácido “alanina”. Este se encuentra codificado por cuatro codones: GCU, GCC, GCA, GCG.

Como podemos observar, algunos aminoácidos son codificados por diferentes tripletes, como es el caso de la alanina, mientras que otros, como la metionina, solo son codificados por un solo triplete (en este caso, AUG). En otros casos, los aminoácidos pueden ser codificados por dos o tres tripletes diferentes.

Volvamos al ejemplo que vimos anteriormente sobre la molécula de ARN:

```
ADN      5' A ATG CTC ATT AAC CTT CCC GCT TAA T 3'
          3' T TAC GAG TAA TTG GAA GGG CGA ATT A 5'

ARN      5' A AUG CUC AUU AAC CUU CCC GCU UAA U 3'
```

La molécula de ARN se sintetiza utilizando la hebra complementaria de ADN como molde y, como se puede apreciar, es exactamente igual que la cadena de ADN con la información genética, con la diferencia de que la timina del ADN es reemplazada por uracilo en el ARN.

¿Cuántos tripletes tiene la molécula de ARN que presentamos recién? Veamos: el triplete de iniciación (AUG), luego continúan 6 tripletes, para culminar con el de finalización. Sabiendo esto, pensemos: ¿cuántos aminoácidos tendrá la estructura primaria de la proteína que se sintetizará a partir de ese gen? La respuesta es 7, porque la molécula tiene 7 tripletes (recordemos que el triplete de finalización no codifica ningún aminoácido). ¿Y cuáles son esos aminoácidos? Veamos:

```
AUG CUC AUU AAC CUU CCC GCU
Met - Leu - Ile - Asn - Leu - Pro - Ala.
```

Esta información surge de la interpretación de los esquemas de código genético.

Este ejemplo es solo a manera didáctica, ya que, normalmente, las proteínas tienen un número de aminoácidos mucho mayor, como ya hemos visto en las bases de datos.

Analicemos, ahora, qué sucede cuando se modifica, por algún motivo, una base nitrogenada de un codón, para lo cual, nos serviremos de un ejemplo. Volvamos a la estructura que ya conocemos, pero cambiando, en el cuarto triplete, una adenina por una guanina (en la hebra complementaria, será una timina por una citosina):

```
5' A ATG CTC ATT AAC CTT CCC GCT TAA T 3'
3' T TAC GAG TAA TTG GAA GGG CGA ATT A 5'

5' A ATG CTC ATT GAC CTT CCC GCT TAA T 3'
3' T TAC GAG TAA CTG GAA GGG CGA ATT A 5'
```

Esto es lo que se conoce como mutación, que puede asociarse -o no- a un cambio en la estructura del ADN. Para saber si existirá dicho cambio, debemos conocer cuál es el aminoácido que se formará ahora, tras la mutación de esa base. Antes de continuar, debemos realizar el pasaje a ARN, con lo cual queda:

5' A AUG CUC AUU GAC CUU CCC GCU UAA T 3'

Para obtener la información del aminoácido, volvamos a nuestro esquema del código genético y busquemos qué aminoácido es codificado por el triplete GAC: Asp. Entonces, ahora, la proteína quedará constituida por los siguientes:

Met - Leu - Ile - Asp - Leu - Pro - Ala.

Esta proteína que se generó ahora se conoce como “proteína mutante”, y puede cumplir su función normalmente, pasando desapercibida y sin producir patologías; o bien puede ser la responsable del desarrollo de alguna enfermedad de origen genético, que estudiaremos en esta clase.

Para obtener más información, vayamos a la base UniProt e ingresemos la lacticodeshidrogenasa, o LDH. Como podremos apreciar, la lista es vasta, sin embargo, podremos restringirla seleccionando “Human” para que solamente nos muestre las LDH pertenecientes a humanos.

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
Q9BYZ2	LDH6B_HUMAN	L-lactate dehydrogenase A-like 6B[...]	LDHAL6B, LDHAL6, LDHL	Homo sapiens (Human)	381 AA
P07195	LDHB_HUMAN	L-lactate dehydrogenase B chain[...]	LDHB	Homo sapiens (Human)	334 AA
P07864	LDHC_HUMAN	L-lactate dehydrogenase C chain[...]	LDHC, LDH3, LDHX	Homo sapiens (Human)	332 AA
P00338	LDHA_HUMAN	L-lactate dehydrogenase A chain[...]	LDHA, PIG19	Homo sapiens (Human)	332 AA
Q6ZMR3	LDH6A_HUMAN	L-lactate dehydrogenase A-like 6A[...]	LDHAL6A, LDHL2	Homo sapiens (Human)	332 AA

Seleccionaremos, para comenzar el trabajo en esta clase, la LDHA, P00338.

Function: L-lactate dehydrogenase A chain - Homo sapiens (Human) · EC:1.1.1.27 · Gene: LDHA · 332 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 95

En la función, se nos explica que esta enzima está involucrada en la conversión simultánea de piruvato y lactato, con la concomitante interconversión de NADH y NAD⁺.

Veamos algunos detalles particulares que nos interesan para los contenidos de esta clase.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Binding site		29-57	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI) 1 Publication
▶ Binding site		99	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI) 1 Publication
▶ Binding site		106	substrate
▶ Binding site		138	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI) 1 Publication
▶ Binding site		138	substrate
▶ Binding site		169	substrate
▶ Active site		193	Proton acceptor
▶ Binding site		248	substrate

En este sector se muestra la proteína, como una barra, de color gris, indicando que tiene 332 aminoácidos. Si cliqueamos sobre las lupas que se muestran encima de esa barra, podremos modificar la cantidad de aminoácidos que se pueden ver, apareciendo -por defecto- la longitud completa de la proteína.

Debajo de esa barra gris se muestran una serie de marcas, que representan los sitios de unión a diferentes sustancias, y el sitio activo.

Si hacemos clic sobre *binding site* o *active site* tendremos una definición de estos términos.

Features

Showing features for binding site¹, active site¹.

← Help
↗ ×

Search
🔍

Binding site

This subsection of the **Function** section describes the interaction between protein residues and a chemical entity. Priority is given to the annotation of physiological ligands (metals, cofactors, substrates and products of enzymes, allosteric regulators, physiological inhibitors/activators, ligands of receptors/sensors and transporters/channels, effectors of transcriptional regulators, chromophores...).

In this subsection, we primarily annotate data originating from 3D structures.

← Help
↗ ×

Search
🔍

Active site

This subsection of the **Function** section is used for enzymes and indicates the residues directly involved in catalysis.

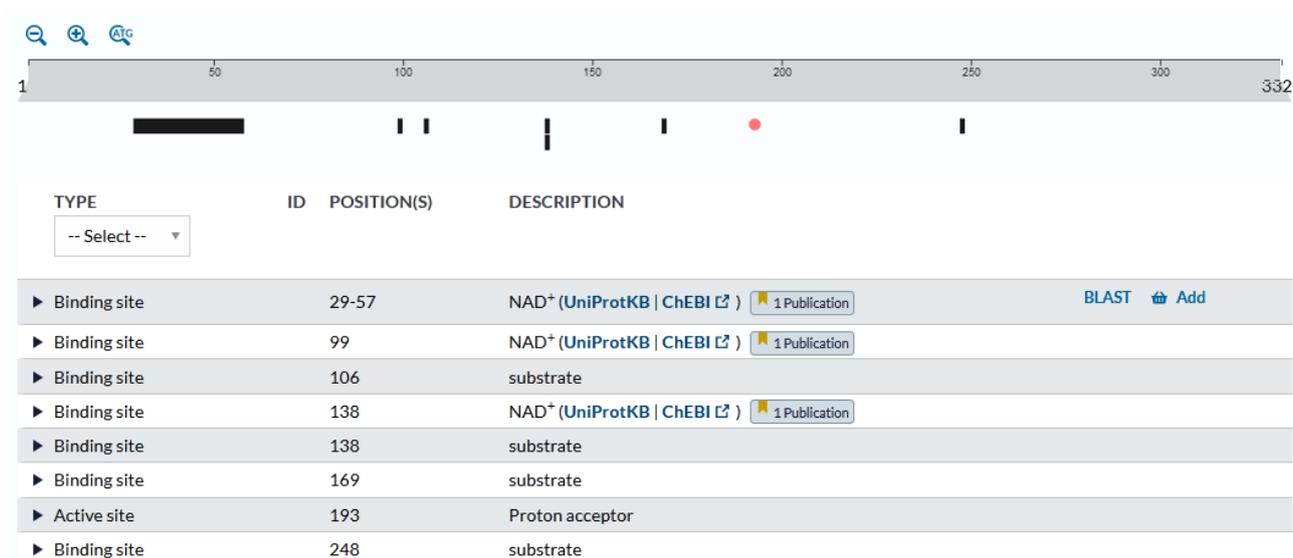
Example: **Q9F6D4**

When the exact role of an active site residue is known, this is indicated using a semi-controlled vocabulary in the 'Description' field. The possible roles are:

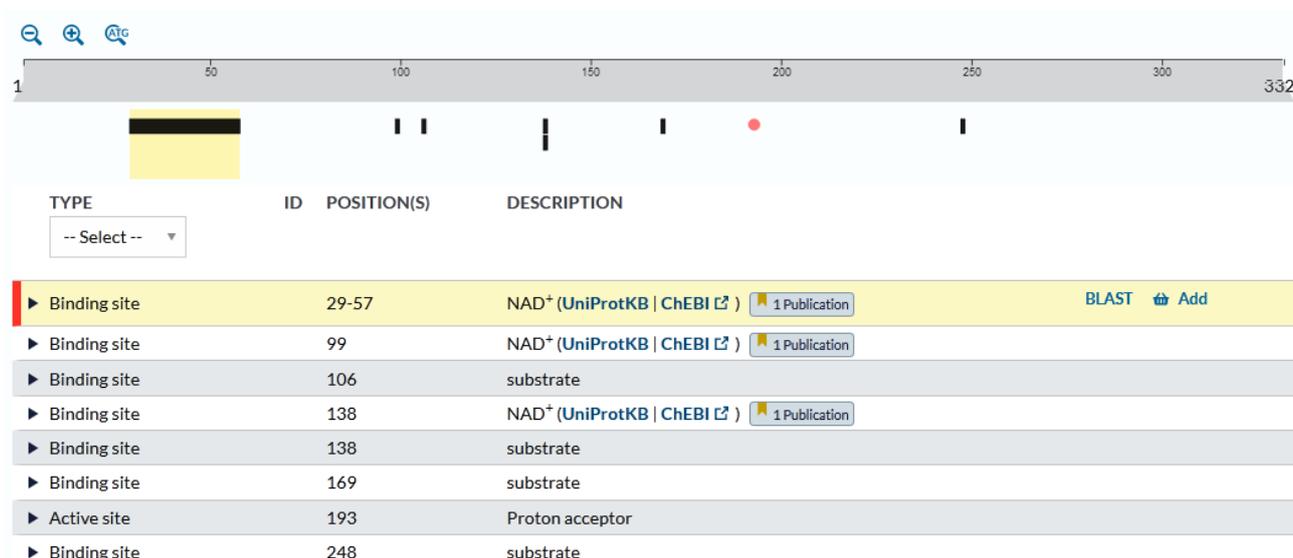
- Charge relay system
- Electrophile

A modo de resumen, se puede decir que el sitio de unión es el lugar donde se une una sustancia en particular; mientras que el sitio activo es la parte de la enzima involucrada en la catálisis.

Como se puede apreciar en la siguiente imagen, se muestran los sitios de unión (*binding site*) y el sitio activo (*active site*), con la posición que ocupan los aminoácidos (*Position(s)*) y luego, una breve descripción de cuál es el sustrato que se une o qué sucede en el sitio activo.



Podemos, si clicamos sobre las marcas que se ubican debajo de la barra gris, dirigirnos al renglón correspondiente de la lista, como se muestra en la siguiente imagen.



Se puede apreciar que, por ejemplo, el NAD -coenzima utilizada por la LDH- se une en los sectores de los aminoácidos 29 al 57, 99 y 138. Esto puede parecer raro, por la distancia que aparentemente presentan estos aminoácidos entre sí. Sin embargo, debemos recordar que las proteínas tienen estructura tridimensional, por lo cual, probablemente, esos aminoácidos (29 a 57, 99 y 138) se encuentren relativamente próximos entre sí.

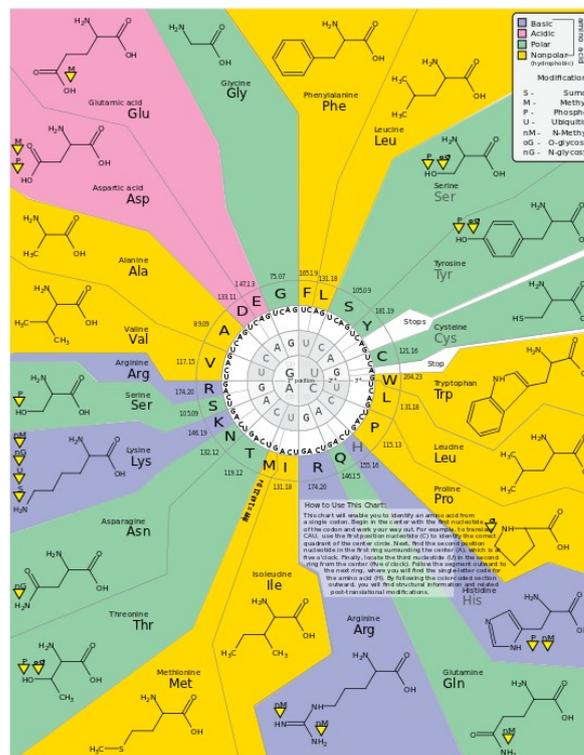
El sustrato, que -en el caso de esta enzima- es el piruvato o el lactato, se une en los aminoácidos 106, 138, 169 y 248.

Si queremos conocer qué aminoácido ocupa cada una de esas posiciones, por ejemplo en el sitio activo -193- deberemos buscar, en la lista desplegada sobre el margen izquierdo de la pantalla, “Sequence & Isoforms”.

The screenshot shows the UniProt interface for protein P00338-1. On the left, there is a navigation menu with options like 'Function', 'Names & Taxonomy', 'Subcellular Location', etc. The main content area is titled 'Sequence & Isoforms' and includes a 'Tools' section with 'Download', 'Add', 'Highlight', and 'Copy sequence' buttons. Below this, the protein's length (332) and mass (36,689 Da) are listed. A table of amino acid sequences is shown, with the 193rd position highlighted by a blue background and the letter 'H'.

10	20	30	40	50	60	70	80	90	100	110
MATLKQDLIV	NLLKKEQTPQ	NKITVVGVGVA	VGHACATISIL	MKDLADELAL	VDVIEDKIKG	EMMDLQHGSL	FLRTPKIVSG	KDYNVTANSG	LVITTAGARQ	QEGESRLNIV
120	130	140	150	160	170	180	190	200	210	220
QRNVNIFKFI	IPNVVKYSPN	CKLLIVSNPV	DILTYVAWKI	SGFKPNRVIG	SGCNLDOSARF	RYLMGERLGV	HPLSCHGWVL	GEHGDSVVPV	WSGMNVAQVS	LKTLHPDLGT
230	240	250	260	270	280	290	300	310	320	330
DKDKEQNKVE	HKQVVEAYE	VTKLKGYSW	AIGLSVADLA	ESIMKNLRRV	HPVSTMIGKL	YGKIDDFVLS	VPCLLQNGI	SDLVKVTLTS	EEEARLKSSA	DTLWGIQKEL

Recordemos que queríamos buscar el aminoácido 193. Como se aprecia en la imagen, los aminoácidos están separados en grupos de 10, para mejor visualización, por lo que será relativamente sencillo encontrar el aminoácido que necesitamos, que se representa por la letra H. Para saber más sobre el mismo, deberemos recurrir al esquema del código genético que ya conocemos.



Como seguramente encontró, el aminoácido H es histidina que, por el color violeta corresponde a un aminoácido básico. Si agrandamos la imagen, veremos que la histidina está codificada por dos posibles codones: CAU o CAC.

Si, en una persona que debiera tener el codón CAU se produce una mutación y se cambia la tercera base nitrogenada por una citosina, quedaría CAC, por lo que se deduce que, en este caso, sería una mutación silenciosa, ya que codifica el mismo aminoácido.

Pero, ¿qué pasaría si cambia la primera base nitrogenada por una guanina? En este caso, el codón quedaría GAU, codificando un aspartato -que es ácido-, produciendo, seguramente, una mutación no silente.

Continuemos recorriendo la base UniProt, recordando que la base Brenda muestra vasta información sobre enzimas, molécula que estamos estudiando en esta clase, y cuyo link podremos hallar fácilmente dentro del primer apartado, “Function”.

Enzyme and pathway databases

BRENDA	1.1.1.27 2681	SIGNOR	P00338 ↗
PathwayCommons	P00338 ↗	SignalLink	P00338 ↗
Reactome	R-HSA-70268 ↗ Pyruvate metabolism	UniPathway	UPA00554UER00611
SABIO-RK	P00338 ↗	ENZYME	Search... ↗

En el apartado “Names & Taxonomy” podemos encontrar información interesante, a saber, el nombre recomendado y otros nombres alternativos, así como su abreviatura (LDH-A) y el número EC que identifica a las enzimas. Estos datos son importantes porque, muchas veces, las proteínas no aparecen con el nombre con el cual las buscamos, lo cual obedece a los diferentes nombres alternativos que presenta cada molécula.

Names & Taxonomy ⁱ	
Protein namesⁱ	
Recommended name	L-lactate dehydrogenase A chain Curated
EC number	EC:1.1.1.27 1 Publication (UniProtKB ENZYME ↗ Rhea ↗)
Short names	LDH-A
Alternative names	Cell proliferation-inducing gene 19 protein LDH muscle subunit (LDH-M) 1 Publication Renal carcinoma antigen NY-REN-59

Vayamos, ahora, al sector “PTM/Processing” para conocer sobre el procesamiento de esta enzima.

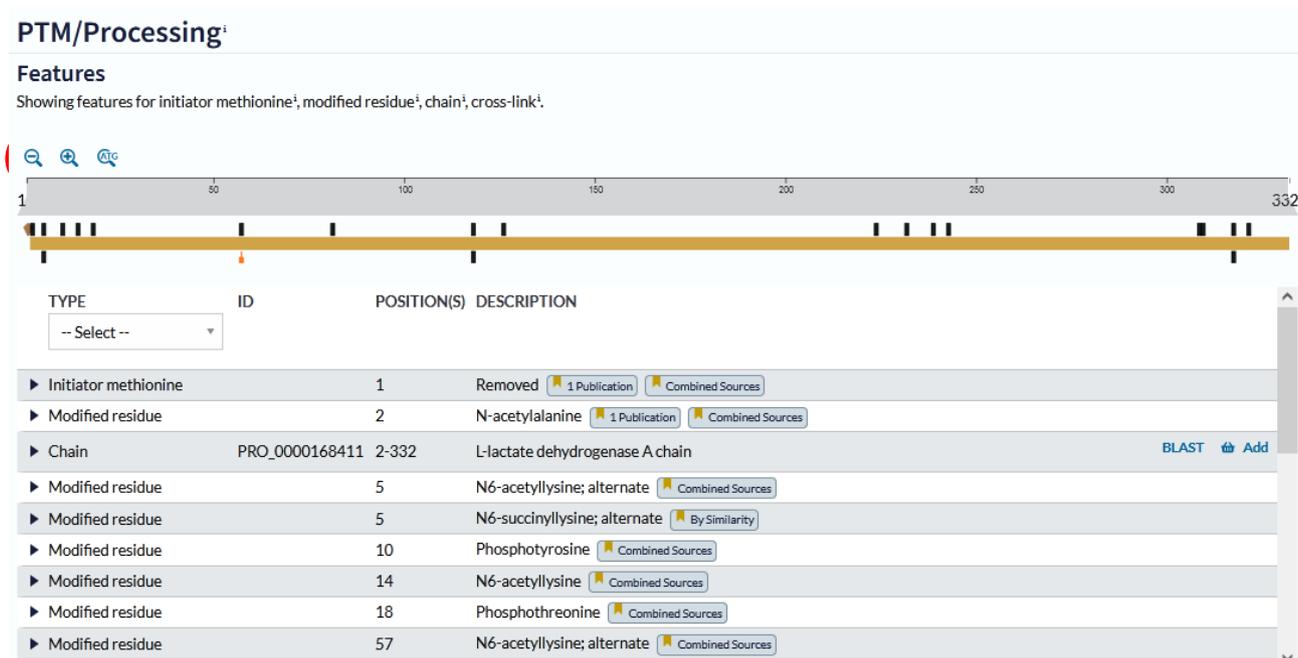
Comúnmente, las proteínas son sintetizadas en los ribosomas y luego son sometidas a procesamientos que, básicamente, pueden estar representados por corte de secuencias de aminoácidos con su consecuente eliminación, o bien la eliminación de algún aminoácido en particular; siendo otra opción la modificación química de algunos aminoácidos, fundamentalmente en su cadena lateral. Asimismo, otro procesamiento posible es el establecimiento de puentes disulfuro, así como la unión a grupos prostéticos (estructuras no proteicas).

Resumiendo, en este sector denominado “PTM/Processing” es donde hallaremos todas esas posibles modificaciones que se pudieron producir en nuestra molécula de interés.

PTM/Processingⁱ

Features

Showing features for initiator methionineⁱ, modified residueⁱ, chainⁱ, cross-linkⁱ.

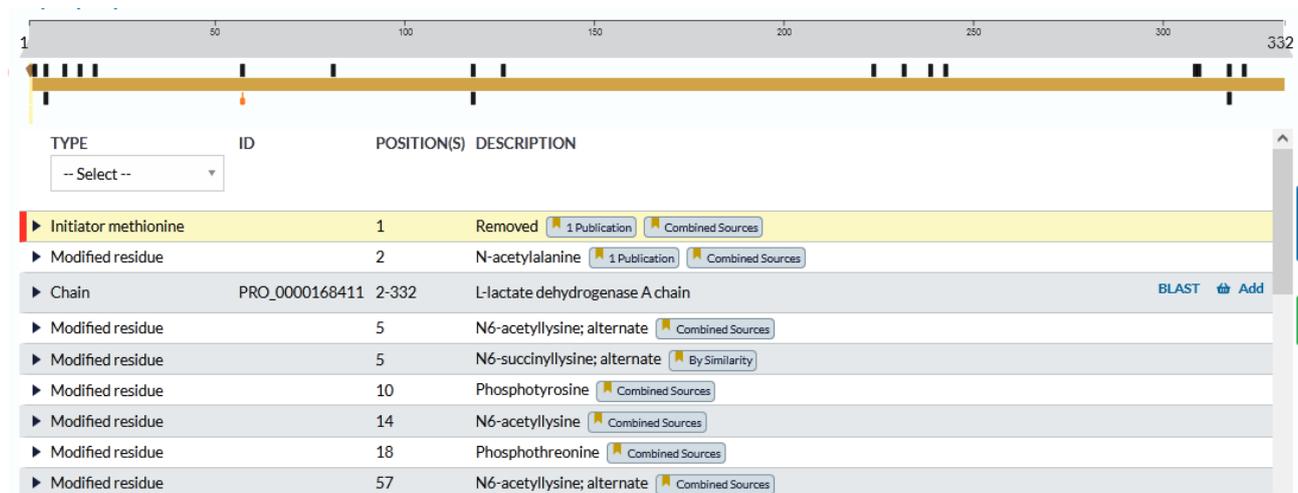


TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Initiator methionine		1	Removed 1 Publication Combined Sources
▶ Modified residue		2	N-acetylaniline 1 Publication Combined Sources
▶ Chain	PRO_0000168411	2-332	L-lactate dehydrogenase A chain BLAST Add
▶ Modified residue		5	N6-acetyllysine; alternate Combined Sources
▶ Modified residue		5	N6-succinyllysine; alternate By Similarity
▶ Modified residue		10	Phosphotyrosine Combined Sources
▶ Modified residue		14	N6-acetyllysine Combined Sources
▶ Modified residue		18	Phosphothreonine Combined Sources
▶ Modified residue		57	N6-acetyllysine; alternate Combined Sources

La barra ocre representa la proteína, desde el aminoácido 1 hasta el 332. Podríamos agrandar o reducir la secuencia mostrada, clicando sobre las lupas con el signo más o menos, señaladas en la imagen anterior.

Cada una de las marcas que aparecen arriba y debajo de la barra representa los aminoácidos que muestran cambios en el procesamiento. Haciendo clic sobre cada una de esas marcas, nos dirigiremos al aminoácido en cuestión en la lista que se muestra debajo de la barra, con el fin de obtener más información, acerca de la posición que ocupa ese aminoácido y qué sucede allí.

Veamos, por ejemplo, qué sucede si cliqueamos sobre la primera marca, resaltada en la siguiente imagen:



TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Initiator methionine		1	Removed 1 Publication Combined Sources
▶ Modified residue		2	N-acetylaniline 1 Publication Combined Sources
▶ Chain	PRO_0000168411	2-332	L-lactate dehydrogenase A chain BLAST Add
▶ Modified residue		5	N6-acetyllysine; alternate Combined Sources
▶ Modified residue		5	N6-succinyllysine; alternate By Similarity
▶ Modified residue		10	Phosphotyrosine Combined Sources
▶ Modified residue		14	N6-acetyllysine Combined Sources
▶ Modified residue		18	Phosphothreonine Combined Sources
▶ Modified residue		57	N6-acetyllysine; alternate Combined Sources

Como podemos apreciar, se pinta de color amarillo la información sobre el aminoácido en cuestión, en la lista. En este caso, se nos informa que es el aminoácido de iniciación, metionina, que ocupa la posición 1 y explica que, en la proteína activa, este aminoácido ha sido removido.

En la segunda línea de la lista de procesamientos, se explica que un residuo ha sido modificado, en posición 2, y se trata de la N-acetylalanina. Además, se presentan *links* a las publicaciones que demostraron estas modificaciones.

Un caso interesante es lo que sucede en el aminoácido 5, ya que pueden presentarse dos opciones diferentes: una acetilación de lisina o una succinilación de lisina.

Así podríamos seguir analizando las modificaciones que suceden en nuestra molécula de interés.

Estos datos ofrecidos en la lista de modificaciones por procesamiento son interesantes, dado que una mutación puntual no silenciosa ocasionaría que algún proceso no suceda. Por ejemplo, si en el aminoácido 5, en lugar de existir una lisina hubiera otro, tal vez, no sucedería la acetilación o la succinilación y, si estas acciones fuesen imprescindibles para la actividad catalítica, esta enzima no sería capaz de cumplir su función.

Si, con el nombre que se brinda en ese listado, no nos fuese posible identificar cuál es el aminoácido, podremos -viendo el número- buscarlo. ¿Cómo? Yendo a “Sequence & Isoforms”.

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains
| Sequence & Isoforms
Similar Proteins

Sequence & Isoforms¹

BLAST 5 isoforms Align 5 isoforms

This entry describes 5 isoforms¹ produced by **Alternative splicing**.

P00338-1
This isoform has been chosen as the **canonical** sequence. All positional information in this entry refers to it. This is also the sequence that appears in the downloadable versions of the entry.

Name 1 See also sequence in UniParc or sequence clusters in UniRef

Tools Download Add Highlight Copy sequence

Length 332
Mass (Da) 36,689

Last updated 2007-01-23 v2
Checksum¹ 401E8604CEB7F908

MATLKDQLY¹⁰ NLLKEEQTPQ²⁰ NKITVVGVGA³⁰ VGMACAISIL⁴⁰ MKDLADELAL⁵⁰ VDVIEDKLGK⁶⁰ EEMDLQHGSL⁷⁰ FLRTPKIVSG⁸⁰ KDYNVTAHSK⁹⁰ LVIITAGARQ¹⁰⁰ QEGESRLNLV¹¹⁰ QRNVNIFRFI¹²⁰
IPNVVKYSPN¹³⁰ CKLLIVSNPV¹⁴⁰ DILTYVAWKI¹⁵⁰ SGFPKIRVIG¹⁶⁰ SGCNLD SARF¹⁷⁰ RYLMGERLGV¹⁸⁰ HPLSCHGWL¹⁹⁰ GEHGDSSVPV²⁰⁰ WSGMNVAVGS²¹⁰ LKTLHPDLGT²²⁰ DKDKQNKKEV²³⁰ HKQVVESAYE²⁴⁰
VIKLKGYSW²⁵⁰ AIGLSVADLA²⁶⁰ ESIMKNLRRV²⁷⁰ HPVSTMIGL²⁸⁰ YGIKDDVFLS²⁹⁰ VPCLLGQNGI³⁰⁰ SLDVKVTLTS³¹⁰ EEEARLKKSA³²⁰ DTLWGIQKEL³³⁰ QF

Como se observa en la imagen, los aminoácidos están separados de a diez, para una mejor visualización y conteo y se muestra con el código de una letra, que ya manejamos y puede encontrar en la imagen del código genético adjuntada en esta clase.

En este apartado se muestran la secuencia de aminoácidos de la forma canónica y las isoformas que puede presentar la proteína que estamos estudiando. En nuestro ejemplo, pueden existir cinco isoformas posibles, producidas por *splicing* alternativo.

En general, la isoforma 1 (P00338-1) es denominada forma canónica, que es la forma más común o más frecuente.

La P00338-2 es una isoforma que sufre diferencias de la forma canónica, en los aminoácidos 230 a 274, diferencias que se muestran en la base de datos (la primera parte es la que corresponde a la forma canónica y luego de la flecha se muestra la modificación sufrida por la proteína). Dentro de la misma isoforma, los aminoácidos 275 a 332 se han eliminado. Toda esta información es acompañada de vínculos a las publicaciones que dieron origen a ese conocimiento.

P00338-2

Name 2

See also sequence in UniParc or sequence clusters in UniRef

Differences from canonical 230-274: 230-274:

VHKQVVESAYEVIKLGKGYTSWAIGLSVADLAESIMKNLRRVHPVS →
CRYTLGDPKGAAILKSSDVISFHCLGYNRIILGGGCACCPFYLICD

1 Publication

275-332: 275-332: Missing 1 Publication

Un análisis interesante que podemos realizar es, volviendo a la primera parte de esta base de datos -“Function”-, buscar los aminoácidos importantes que se unen a sustrato y analizar si podría producirse alguna modificación con las isoformas.

Teniendo en cuenta la isoforma 2, que presenta modificaciones en los aminoácidos 230 a 274, busquemos cuáles son los aminoácidos que se unen a sustrato dentro de esas posiciones:

▶ Binding site	29-57	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI)	1 Publication
▶ Binding site	99	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI)	1 Publication
▶ Binding site	106	substrate	
▶ Binding site	138	NAD ⁺ (UniProtKB ChEBI)	1 Publication
▶ Binding site	138	substrate	
▶ Binding site	169	substrate	
▶ Active site	193	Proton acceptor	
▶ Binding site	248	substrate	

Vemos que el aminoácido 248 es el único -de ese sector modificado en la isoforma- que se une a sustrato. Tratemos de encontrar cuál es el aminoácido en cuestión:

- de la forma canónica → T
- de la isoforma 2 → D

Si el aminoácido en posición 248 no hubiese cambiado, no se modificaría la unión a sustrato. Como se modificó, puede ser que exista alguna alteración en esta unión a sustrato, aunque es un análisis complejo.

Vayamos, ahora, -dentro de “Sequence & Isoforms” a “Tools” y conozcamos alguna de las herramientas que nos ofrece la base UniProt para analizar proteínas.

Sequence & Isoformsⁱ

[BLAST 5 isoforms](#) [Align 5 isoforms](#)

This entry describes 5 isoformsⁱ produced by **Alternative splicing**.

P00338-1

This isoform has been chosen as the **canonical** sequence. All positional information in this entry refers to it. This is also the sequence that appears in the downloadable versions of the entry.

Name 1

See also [sequence in UniParc](#) or [sequence clusters in UniRef](#)

Tools ▾ [Download](#) [Add](#) [Highlight](#) ▾ [Copy sequence](#)

BLAST

ProtParam

ProtScale

Compute pI/Mw

PeptideMass

PeptideCutter

Last updated 2007-01-23 v2
Checksumⁱ 401E8604CEB7F908

20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
EEQTPQ NKITVVGGA VGMACAISIL MKDLADELAL VDVIEDKLGK EMMDLQHGSL FLRTPKIVSG KDYIVTAMSK LVIITAGARQ QEGESRLNLV QRNVNIFKFI

140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240
IVSNPV DILTYVAVKI SGFPKNRVIG SGCNLD SARF RYLMGERLGV HPLSCHGWVL GEHGDSSVPV WSGMNVAGVS LKTLHPDLGT DKDKEQWKEV HKQVVEAYE

260 270 280 290 300 310 320 330
SVADLA ESIMKNLRRV HPVSTMIKGL YGIKDDVFLS VPCILGQNGI SDLVKVTLTS EEEARLKKSA DTLWGIQKEL QF

En la clase de hoy conoceremos “Peptide cutter”, para lo cual haremos clic sobre su nombre, para ingresar al sector de la base de datos que nos brinda información sobre el corte de péptidos.

Expasy Home | [Contact](#)

PeptideCutter

PeptideCutter [\[references / documentation\]](#) predicts potential cleavage sites cleaved by proteases or chemicals in a given protein sequence. PeptideCutter returns the query sequence with the possible cleavage sites mapped on it and /or a table of cleavage site positions.

Enter a UniProtKB (Swiss-Prot or TrEMBL) protein identifier, ID (e.g. ALBU_HUMAN), or accession number, AC (e.g. P04406), or an amino acid sequence (e.g. 'SERVELAT'):

P00338

the cleavage of the protein. the fields.

En el estudio de una proteína pueden realizarse diversos análisis, entre los cuales se encuentra la electroforesis y el fraccionamiento proteico. El corte con enzimas es un patrón característico de cada proteína, dado que, como las enzimas cortan aminoácidos en particular, si una proteína ha sufrido mutaciones o cambios en algún aminoácido, las fracciones proteicas que originará serán diferentes al ser tratadas con enzimas.

A manera de ejemplo, sigamos trabajando con la proteína P00338, LDH-A. Se listan todas las enzimas que se pueden utilizar para tratar esta proteína:

Esta base de datos nos informa que el corte se produce a la derecha del aminoácido marcado. Como podemos apreciar, el aminoácido 5 es representado por una letra K, entonces, el primer péptido incluye los aminoácidos MATLK, y ahí se genera el corte. Luego, se produce otra secuencia peptídica, que consta de los aminoácidos DQLIYNLLK, y así sucesivamente con toda la proteína.

Esta información es útil en el caso de realizar una electroforesis, ya que -si se corta una molécula de LDH-A con tripsina- tendríamos bandas correspondientes a cada uno de esos oligopéptidos que se fueron generando tras los cortes.

[Ir al índice](#)

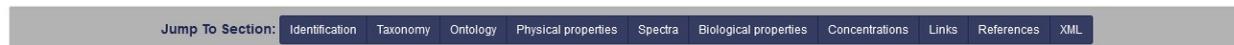
CBDCBM 8: ENFERMEDADES DE ORIGEN GENÉTICO

Comencemos la clase de hoy utilizando la base HMDB, buscando “glucose” y elijamos “D-glucose”.

Ya conocemos esta base de datos, pero recordemos que en la parte superior tenemos un menú de búsqueda, que facilita el recorrido por sus secciones.



Showing metabocard for D-Glucose (HMDB0000122)



Vayamos a “Concentrations”. Veremos que tenemos dos apartados, uno con concentraciones normales (“Normal Concentrations”) y otro, con las anormales (“Abnormal Concentrations”); cada uno de las cuales presenta una larga lista, ya que, al finalizar las líneas que se muestran en la imagen, aparece la leyenda “Show more” que despliega un listado más extenso.

Normal Concentrations							
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details
Blood	Detected and Quantified	3100-5600 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	10832746	details
Blood	Detected and Quantified	3890-5550 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	29030856	details
Blood	Detected and Quantified	4860 (4670-5190) uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	28754454	details
Blood	Detected and Quantified	3300-6900 uM	Children (1-13 years old)	Not Specified	Normal	26541327	details
Show more...							
Abnormal Concentrations							
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details
Blood	Detected and Quantified	>11100 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...	details
Blood	Detected and Quantified	1000-4100 uM	Children (1-13 years old)	Male	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency	9727719	details
Blood	Detected and Quantified	>7000 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...	details
Show more...							

En esta clase nos centraremos en la información que aparece a continuación, las patologías asociadas al metabolito que estamos estudiando (“Associated Disorders and Diseases”). En este caso particular, se muestran una gran cantidad de entidades nosológicas, como podrá apreciar en la base de datos.

Disease References	
	<p>Growth hormone deficiency</p> <p>1. Darzy KH, Murray RD, Gleeson HK, Pezzoli SS, Thorne MO, Shalet SM: The impact of short-term fasting on the dynamics of 24-hour growth hormone (GH) secretion in patients with severe radiation-induced GH deficiency. <i>J Clin Endocrinol Metab.</i> 2006 Mar;91(3):987-94. Epub 2005 Dec 29. [PubMed:16384844] ↗</p>
	<p>Acute myelogenous leukemia</p> <p>1. Tatidis L, Vitols S, Gruber A, Paul C, Axelson M: Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis. <i>Cancer Lett.</i> 2001 Sep 20;170(2):169-75. [PubMed:11463495] ↗</p>
	<p>Hyperlipoproteinemia</p> <p>1. Sinha S, Misra A, Kumar V, Jagannathan NR, Bal CS, Pandey RM, Singhania R, Deepak: Proton magnetic resonance spectroscopy and single photon emission computed tomography study of the brain in asymptomatic young hyperlipidaemic Asian Indians in North India show early abnormalities. <i>Clin Endocrinol (Oxf).</i> 2004 Aug;61(2):182-9. [PubMed:15272912] ↗</p>
	<p>3-Methyl-crotonyl-glycinuria</p> <p>1. G.Fraundienst-Egger, Friedrich K. Trefz (2017). MetaGene: Metabolic & Genetic Information Center (MIC: http://www.metagene.de). METAGENE consortium.</p>
	<p>Addison's Disease</p> <p>1. G.Fraundienst-Egger, Friedrich K. Trefz (2017). MetaGene: Metabolic & Genetic Information Center (MIC: http://www.metagene.de). METAGENE consortium.</p>

Centremos nuestra atención en la leucemia mielógena aguda (“Acute myelogenous leukemia”). Como se observa, se presenta un trabajo, sobre el catabolismo del colesterol en pacientes con esta patología, trabajo publicado en “Cancer letters”, con un link a PubMed que se muestra al final del párrafo en la base de datos. Cliqueando sobre ese link, accedamos a la publicación

The screenshot shows the PubMed.gov interface. At the top, there's the NIH National Library of Medicine logo and a search bar. Below the search bar, the article title is displayed in bold: "Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis". The authors listed are L Tatidis, S Vitols, A Gruber, C Paul, and M Axelson. The PMID is 11463495 and the DOI is 10.1016/s0304-3835(01)00592-4. On the right side, there are buttons for "Cite", "Favorites", and "Share" (with social media icons for Twitter, Facebook, and LinkedIn). There are also buttons for "Save", "Email", "Send to", and "Display options" at the bottom of the search results area.

En esta página, se muestra la revista en la cual ha sido publicado el trabajo, su título y autores. Si hacemos clic en “+ expand” podremos ampliar la información, obteniendo datos tales como el sitio de realización del mismo y, en muchos casos, un correo electrónico para contactar a sus autores.

Affiliations – collapse

Affiliation

- 1 Division of Clinical Pharmacology, Department of Medicine, Karolinska Institute and Hospital, S-171 76 Stockholm, Sweden. lota@mb.ks.se

Luego de esa información, se muestra un resumen o *abstract* del trabajo.

Abstract

Hypocholesterolemia is a frequent finding in patients with acute myelogenous leukemia (AML) and in other types of malignancies. Since bile acids are major excretion products of cholesterol, the hepatic degradation of cholesterol to bile acids was investigated in AML patients by analyzing a circulating marker for bile acid synthesis. In addition, plasma levels of a marker for cholesterol synthesis were determined. The plasma levels of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one, reflecting bile acid production, were markedly lower in patients with AML than in healthy controls. The median levels were 3.3 and 18.5ng/ml ($P < 0.0001$) in the AML patients ($n = 29$) and the healthy subjects ($n = 16$), respectively. The plasma levels of 7-dehydrocholesterol, reflecting hepatic cholesterol synthesis, were similar for the AML patients and the controls. The results show that the conversion of cholesterol to bile acids was suppressed in AML patients, a phenomenon that may result in a decreased intestinal absorption of cholesterol and subsequent hypocholesterolemia.

Bien a continuación del *abstract*, o bien en el menú a la derecha de la pantalla, se muestran los artículos similares al que estamos leyendo (“Similar articles”).

Abstract

Hypocholesterolemia is a frequent finding in patients with acute myelogenous leukemia (AML) and in other types of malignancies. Since bile acids are major excretion products of cholesterol, the hepatic degradation of cholesterol to bile acids was investigated in AML patients by analyzing a circulating marker for bile acid synthesis. In addition, plasma levels of a marker for cholesterol synthesis were determined. The plasma levels of 7 α -hydroxy-4-cholesten-3-one, reflecting bile acid production, were markedly lower in patients with AML than in healthy controls. The median levels were 3.3 and 18.5ng/ml ($P < 0.0001$) in the AML patients ($n = 29$) and the healthy subjects ($n = 16$), respectively. The plasma levels of 7-dehydrocholesterol, reflecting hepatic cholesterol synthesis, were similar for the AML patients and the controls. The results show that the conversion of cholesterol to bile acids was suppressed in AML patients, a phenomenon that may result in a decreased intestinal absorption of cholesterol and subsequent hypocholesterolemia.

Similar articles

[Effects of treatment with deoxycholic acid and chenodeoxycholic acid on the hepatic synthesis of cholesterol and bile acids in healthy subjects.](#)

Einarsson C, Hillebrant CG, Axelson M.

Hepatology. 2001 May;33(5):1189-93. doi: 10.1053/jhep.2001.23790.

PMID: 11343248 Clinical Trial.

[Significance of plasma 7 \$\alpha\$ -hydroxy-4-cholesten-3-one and 27-hydroxycholesterol concentrations as markers for hepatic bile acid synthesis in cholesterol-fed rabbits.](#)

Honda A, Yoshida T, Xu G, Matsuzaki Y, Fukushima S, Tanaka N, Doy M, Shefer S, Salen G.

Metabolism. 2004 Jan;53(1):42-8. doi: 10.1016/j.metabol.2003.07.018.

PMID: 14681840

PAGE NAVIGATION

Title & authors

< Abstract

Similar articles

Cited by

Publication types

MeSH terms

Substances

Related information

LinkOut - more resources

Algo interesante de esta base de datos, es la obtención del trabajo completo (“Full text”). En algunos casos está disponible de manera gratuita, en otros, tiene un costo económico. Para acceder al texto completo, se debe clicar en el recuadro debajo de “Full text links”, que dice “Elsevier - Full text article”. En este caso, no es un trabajo de acceso gratuito, como seguramente pudo apreciar. En caso de ser gratuito, aparecerá “Free”.

> [Cancer Lett.](#) 2001 Sep 20;170(2):169-75. doi: 10.1016/s0304-3835(01)00592-4.

Cholesterol catabolism in patients with acute myelogenous leukemia and hypocholesterolemia: suppressed levels of a circulating marker for bile acid synthesis

L Tatidis ¹, S Vitols, A Gruber, C Paul, M Axelson

FULL TEXT LINKS

ELSEVIER
FULL TEXT ARTICLE

ACTIONS

“ Cite

☆ Favorites

Si quisiéramos comprar el trabajo en formato .pdf, deberíamos clicar sobre “Purchase PDF” en el sector superior de la página.

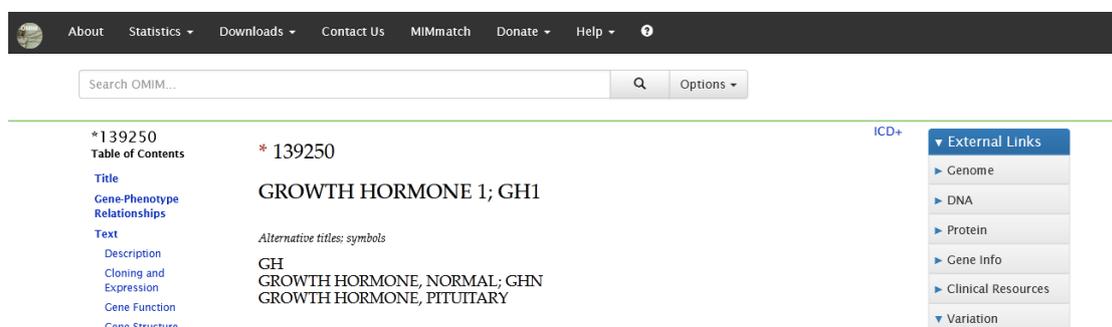


El Ministerio de Ciencia y Tecnología paga para obtener acceso a ciertas revistas y publicaciones, motivo por el cual, si se desea tener acceso a algún trabajo con costo, se podría buscar en el listado de publicaciones del citado Ministerio, a fin de saber si está disponible a través de esa vía.

Volviendo a la base HMDB, debajo de las patologías y desórdenes asociados, encontraremos enlaces a la base OMIM, para cada una de las enfermedades listadas en el apartado anterior. Recordemos que la base OMIM muestra enfermedades con herencia mendeliana en seres humanos.

Associated OMIM IDs	
• 139250	(Growth hormone deficiency)
• 602439	(Acute myelogenous leukemia)
• 238600	(Hyperlipoproteinemia)
• 210200	(3-Methyl-crotonyl-glycinuria)
• 240200	(Addison's Disease)
• 248250	(Primary hypomagnesemia)
• 246450	(3-Hydroxy-3-methylglutaryl-CoA lyase deficiency)
• 605911	(3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency)
• 610006	(Short/branched chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency)
• 201910	(21-Hydroxylase deficiency)
• 231530	(3-Hydroxyacyl-CoA dehydrogenase deficiency)
• 300438	(2-Methyl-3-hydroxybutyryl-CoA dehydrogenase deficiency)
• 613743	(Adrenal insufficiency, congenital, with 46,XY sex reversal, partial or complete)
• 201810	(Adrenal hyperplasia, congenital, due to 3-beta-hydroxysteroid dehydrogenase 2 deficiency)
• 608594	(Lipodystrophy, Congenital Generalized)

Si, por ejemplo, hacemos clic en el vínculo hacia la deficiencia de hormona de crecimiento (“Growth hormone deficiency”), accederemos a la base OMIM de esta patología.



En esta base se muestran las deficiencias relacionadas a la hormona de crecimiento (en nuestro ejemplo), en el sector denominado “Gene-Phenotype Relationships”. También se muestra el tipo de herencia. AR es autosómica recesiva, AD es autosómica dominante.

Gene-Phenotype Relationships

Location	Phenotype Clinical Synopses	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key
17q23.3	Growth hormone deficiency, isolated, type IA	262400	AR	3
	Growth hormone deficiency, isolated, type IB	612781		3
	Growth hormone deficiency, isolated, type II	173100	AD	3
	Kowarski syndrome	262650	AR	3

A continuación se muestra una breve descripción de la hormona, con un vínculo al trabajo que originó el conocimiento para esta descripción.

TEXT

▼ Description

Growth hormone (GH) is synthesized by acidophilic or somatotrophic cells of the anterior pituitary gland. Human growth hormone has a molecular mass of 22,005 and contains 191 amino acid residues with 2 disulfide bridges (Niall et al., 1971). [+](#)

Luego, aparece más información sobre las enfermedades que pueden presentarse asociadas a esta hormona de crecimiento. Siempre, resaltado en azul, aparecerán los enlaces para las publicaciones a partir de las cuales se obtuvo la información necesaria para obtener los datos vertidos en esta base. La mayoría de estos enlaces nos vincularán con PubMed, ya sea para obtener el enlace o descargar el texto completo.

The image shows a snippet of a PubMed article. A floating text box contains the following text: "Mendlewicz, J., Linkowski, P., Kerkhofs, M., Leproult, R., Copinschi, G., Van Cauter, E. Genetic control of 24-hour growth hormone secretion in man: a twin study. J. Clin. Endocr. Metab. 84: 856-862, 1999. [PubMed: 10084561] [Full Text]". The sidebar on the right lists various categories: Protein, Gene Info, Clinical Resources, Variation (with sub-items: ClinVar, gnomAD, GWAS Catalog, GWAS Central, HCMD, NHLBI EVS, PharmgKB), and Animal Models.

Haciendo clic sobre alguno de los enlaces que aparecen en la ventana flotante accederemos al trabajo.

The image shows a PubMed search result page. At the top is the PubMed.gov logo and a search bar. Below the search bar are buttons for "Save", "Email", "Send to", and "Display options". The main content area displays the article title "Genetic control of 24-hour growth hormone secretion in man: a twin study" and the authors "J Mendlewicz¹, P Linkowski, M Kerkhofs, R Leproult, G Copinschi, E Van Cauter". The affiliation is listed as "Department of Psychiatry, Erasme Hospital, Université Libre de Bruxelles, Brussels, Belgium." The PMID is 10084561 and the DOI is 10.1210/jcem.84.3.5525. On the right side, there are sections for "FULL TEXT LINKS" (with the Endocrine Society logo), "ACTIONS" (with buttons for "Cite" and "Favorites"), and "SHARE" (with social media icons for Twitter, Facebook, and LinkedIn).

Veamos, ahora, el uso de la base KEGG para el estudio de patologías. Vayamos a www.genome.jp y busquemos “KEGG PATHWAY”. Existen otras maneras de acceder a la misma información de esta base, pero, ahora, aprenderemos esta forma.



KEGG PATHWAY Database

Wiring diagrams of molecular interactions, reactions and relations

KEGG2 PATHWAY BRITE MODULE KO GENES COMPOUND DISEASE DRUG

Select prefix: map Organism Enter keywords: [] Go Help

[New pathway maps | Update history]

Pathway Maps

KEGG PATHWAY is a collection of manually drawn pathway maps representing our knowledge of the molecular interaction, reaction and relation networks for:

1. Metabolism

Global/overview Carbohydrate Energy Lipid Nucleotide Amino acid Other amino Glycan Cofactor/vitamin Terpenoid/PK Other secondary metabolite Xenobiotics Chemical structure

2. Genetic Information Processing

3. Environmental Information Processing

4. Cellular Processes

5. Organismal Systems

6. Human Diseases

7. Drug Development

KEGG PATHWAY is the reference database for pathway mapping in **KEGG Mapper**.

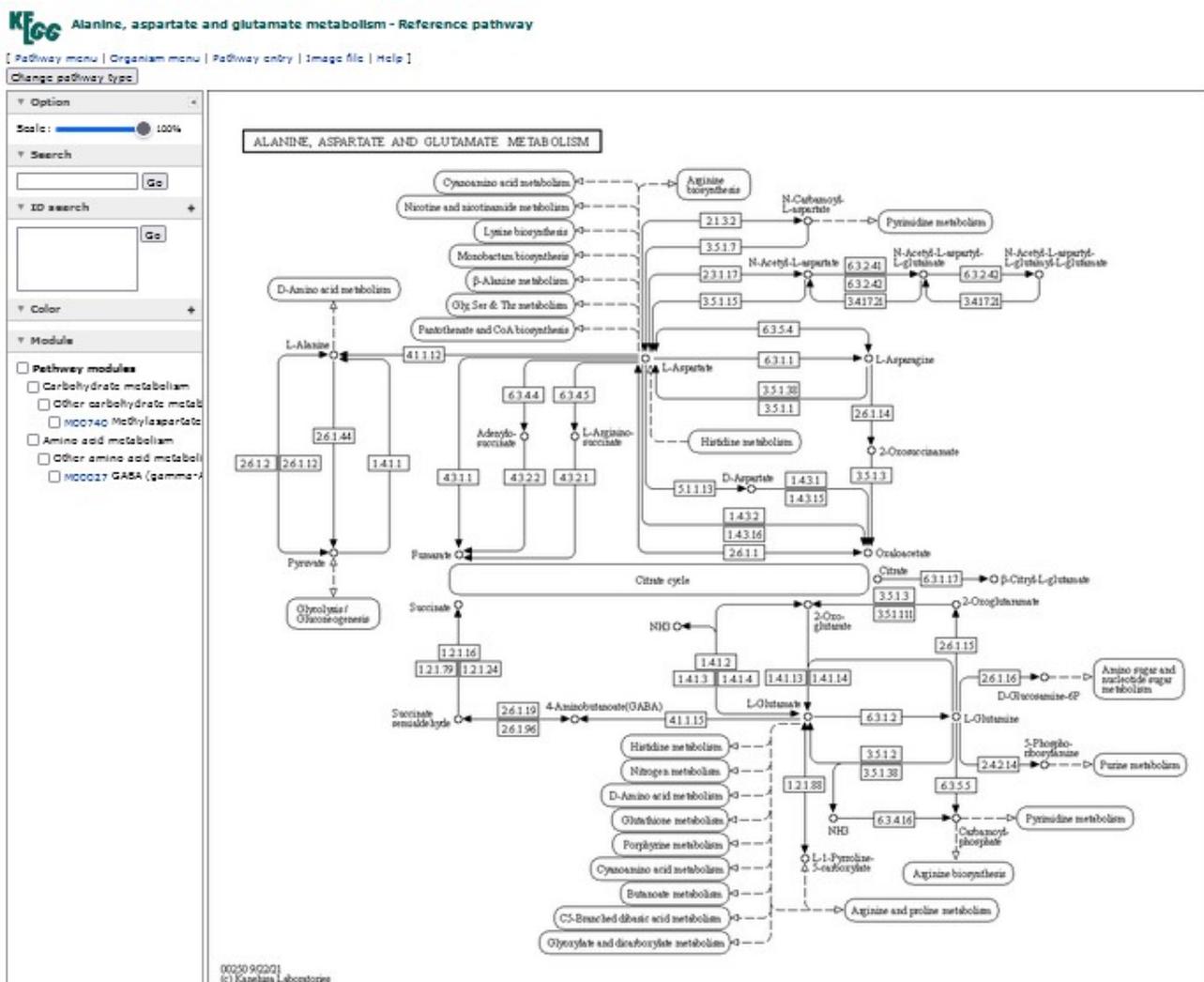
Una vez aquí, podríamos ingresar por “Disease”, en el menú superior; sin embargo, muchas veces -cuando estudiamos enfermedades- accedemos a partir de una proteína que (por presentar alguna mutación o estar ausente) desencadena la patología en cuestión. Entonces, busquemos, dentro de

“Metabolism”, a modo de ejemplo, “Amino acid” y encontraremos una lista de enfermedades relacionadas al metabolismo de los aminoácidos. Veamos...

1.5 Amino acid metabolism

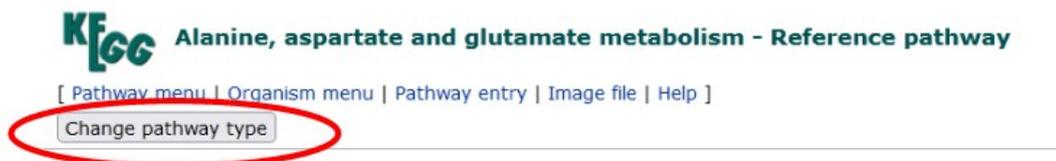
- 00250 M Alanine, aspartate and glutamate metabolism
- 00260 M Glycine, serine and threonine metabolism
- 00270 M Cysteine and methionine metabolism
- 00280 M N Valine, leucine and isoleucine degradation
- 00290 M Valine, leucine and isoleucine biosynthesis
- 00300 M Lysine biosynthesis
- 00310 M Lysine degradation
- 00220 M N Arginine biosynthesis
- 00330 M Arginine and proline metabolism
- 00340 M Histidine metabolism
- 00350 M N Tyrosine metabolism
- 00360 M Phenylalanine metabolism
- 00380 M Tryptophan metabolism
- 00400 M N Phenylalanine, tyrosine and tryptophan biosynthesis

Analicemos algunas patologías relacionadas al metabolismo de la alanina, el aspartato y el glutamato, para lo cual clicaremos sobre el primer vínculo que se muestra.

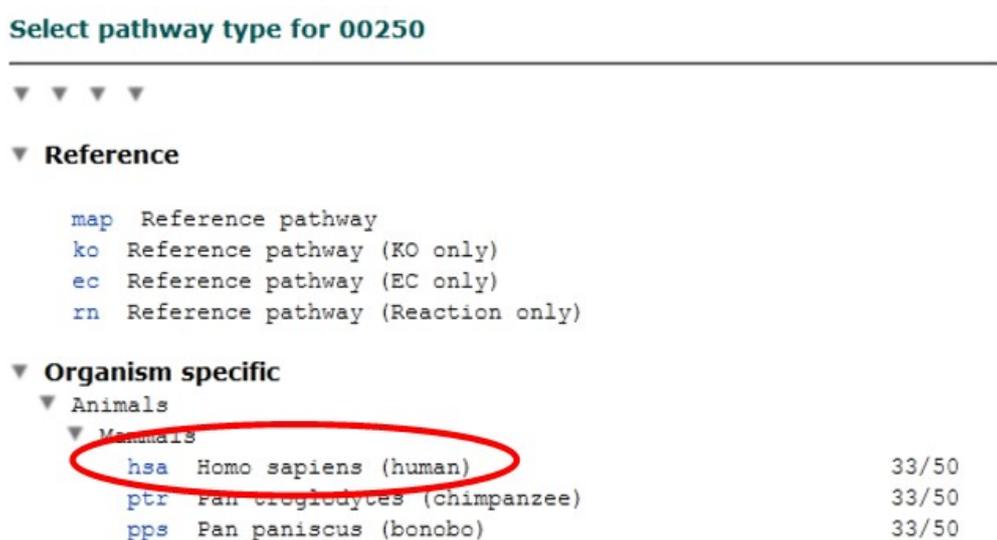


Ingresaremos a un mapa metabólico, en el cual las enzimas están representadas por rectángulos con su número identificador dentro, mientras que los metabolitos, por círculos. Las flechas indican en qué sentido suceden las reacciones químicas. Cuando la flecha está en blanco se muestra el vínculo a otros mapas metabólicos, dentro de la misma base de datos.

Como queremos trabajar con enfermedades humanas, deberemos seleccionar cuáles de todas las enzimas mostradas, se presentan en los seres humanos, para lo cual deberemos ir a “Change pathway type”, en el sector superior de la pantalla.

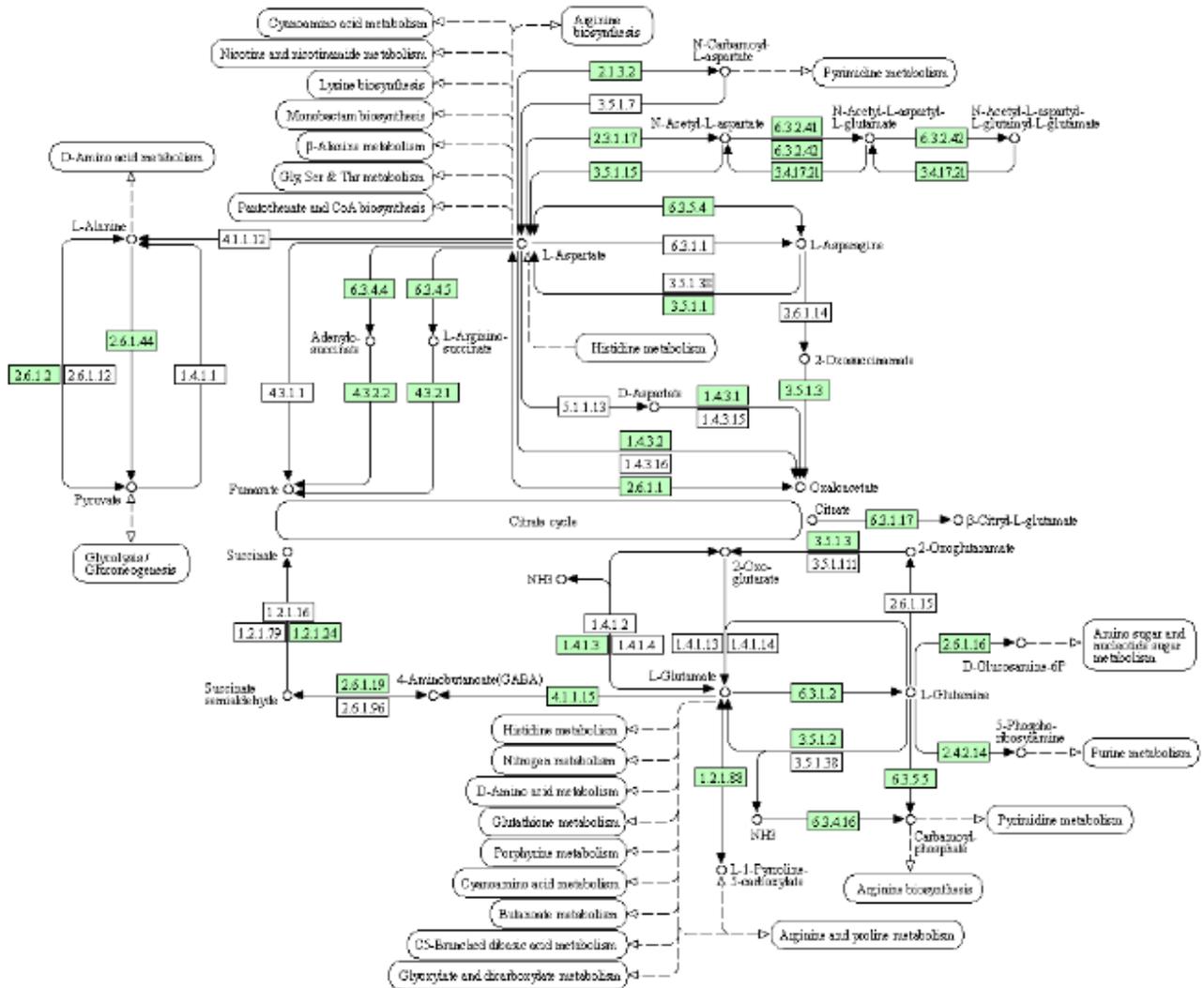


Ahora, se desplegará una ventana, con todas las especies para las cuales existe información en esta base de datos, y deberemos seleccionar “Homo sapiens (human)”, clicando sobre el vínculo “hsa”.



En este momento, aparecerán resaltadas en color verde aquellas enzimas que forman parte de las rutas metabólicas de la alanina, aspartato y glutamato, en los humanos.

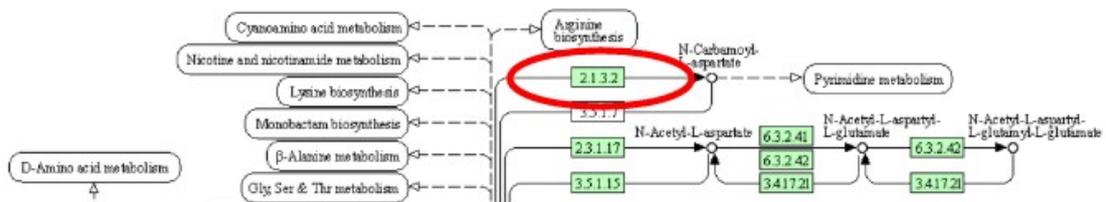
ALANINE, ASPARTATE AND GLUTAMATE METABOLISM



Todas aquellas enzimas (rectángulos) que permanecen en color blanco son enzimas que se encuentran en otras especies, mientras que en humanos no ha sido demostrada su presencia.

Centrémonos, a modo de ejemplo, en la enzima resaltada en la siguiente imagen, la 2.1.3.2, busquemos más información, haciendo clic sobre el recuadro verde.

ALANINE, ASPARTATE AND GLUTAMATE METABOLISM



Seremos redirigidos a otro sector de la base KEGG, con información sobre enzimas:

[Help](#)

Entry	790 CDS T01001
Symbol	CAD, CDG1Z, DEE50, EIEE50, GATD4
Name	(RefSeq) carbamoyl-phosphate synthetase 2, aspartate transcarbamylase, and dihydroorotase
KO	K11540 carbamoyl-phosphate synthase / aspartate carbamoyltransferase / dihydroorotase [EC:6.3.5.5 2.1.3.2 3.5.2.3]
Organism	hsa Homo sapiens (human)
Pathway	hsa00240 Pyrimidine metabolism hsa00250 Alanine, aspartate and glutamate metabolism hsa01100 Metabolic pathways hsa01240 Biosynthesis of cofactors
Module	hsa_M00051 De novo pyrimidine biosynthesis, glutamine (+ PRPP) => UMP
Disease	H00118 Congenital disorders of glycosylation type I H00606 Early infantile epileptic encephalopathy
Brite	KEGG Orthology (KO) [BR:hsa00001]

All links

Ontology (3)
KEGG BRTE (3)
Pathway (5)
KEGG PATHWAY (4)
KEGG MODULE (1)
Disease (4)
KEGG DISEASE (2)
OMIM (2)
Chemical substance (14)
KEGG COMPOUND (14)
Chemical reaction (10)
KEGG ENZYME (3)
KEGG REACTION (7)
Genome (1)
KEGG GENOME (1)
Gene (41)
KEGG ORTHOLOGY (1)
RefGene (7)
NCBI-PROTEINID (1)
NCBI-Gene (1)
HGNC (1)

Como se aprecia, se muestra el nombre, los símbolos que pueden representarla, en qué organismos se halla presente, las rutas metabólicas en las que participa, entre otra información de interés. Pero, para la clase de hoy, nos interesa centrarnos en “Disease” o enfermedades. En este caso, existen dos enfermedades descritas relacionadas con la enzima: los desórdenes congénitos de la glicosilación tipo I, y la encefalopatía epiléptica temprana infantil, a las que podemos acceder a través de los *links* que se encuentran al lado de los nombres de cada una de ellas.

Veamos, por ejemplo, la información que existe sobre “Congenital disorders of glycosylation type I”.

[Help](#)

Entry	H00118 Disease
Name	Congenital disorders of glycosylation type I
Description	Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of disorders caused by defects in various genes for N-glycan biosynthesis. CDG type I is defined by mutations in genes encoding enzymes which involves disrupted synthesis of the lipid linked oligosaccharide precursor and its transfer to polypeptide chain of protein, affecting N-glycan assembly in cytosol and endoplasmic reticulum. An increasing number of disorders have been discovered, with many subtypes identified. PMM2-CDG is the most common form, with over 800 patients diagnosed mostly in Europe. Almost all type present in infancy. These diseases demonstrate a broad range of clinical manifestation, associated with developmental delay, psychomotor retardation, hypotonia, seizures, hepatomegaly, microcephaly, and pericardial effusion.
Category	Congenital disorder of metabolism

All links

Network (1)
KEGG NETWORK (1)
Disease (29)
OMIM (29)
Gene (57)
KEGG ORTHOLOGY (28)
KEGG GENES (29)
Literature (28)
PubMed (28)
All databases (115)

Download RDF

Se muestra el nombre, una breve descripción de la patología, a qué categoría pertenece, además de otros datos.

En el apartado “Brite” muestra una categorización, partiendo desde lo general (desórdenes congénitos del metabolismo), hasta llegar a lo más particular (desórdenes congénitos de glicosilación tipo I). También se muestra otra forma de categorización, a partir de una enfermedad endocrina, nutricional o metabólica.

Brite	Human diseases [BR:br08402] Congenital disorders of metabolism Congenital disorders of glycan/glycoprotein metabolism H00118 Congenital disorders of glycosylation type I Human diseases in ICD-11 classification [BR:br08403] 05 Endocrine, nutritional or metabolic diseases Metabolic disorders Inborn errors of metabolism 5C54 Inborn errors of glycosylation or other specified protei H00118 Congenital disorders of glycosylation type I
--------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Más abajo, en la misma base de datos, se muestran vínculos hacia otras bases, con información sobre esta misma patología. Por ejemplo, a la base OMIM, que ya conocemos y muestra información sobre patologías de herencia mendeliana en seres humanos.

Other DBs	ICD-11: 5C54.0 ICD-10: E77.8 MeSH: D018981 OMIM: 212065 602579 603147 601110 608799 609180 607143 608104 607906 608093 608540 608776 610768 612015 612937 613661 612379 614507 300884 614921 615042 615273 615596 615597 300934 616457 617082 613861 301031
------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Volviendo a la parte superior de esta página, hallaremos, a la derecha, un listado, a través del cual también podremos acceder a la base OMIM.

KEGG DISEASE: Congenital disorders of glycosylation type I Help

Entry	H00118	Disease
Name	Congenital disorders of glycosylation type I	
Description	Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a group of disorders caused by defects in various genes for N-glycan biosynthesis. CDG type I is defined by mutations in genes encoding enzymes which involves disrupted synthesis of the lipid linked oligosaccharide precursor and its transfer to polypeptide chain of protein, affecting N-glycan assembly in cytosol and endoplasmic reticulum. An increasing number of disorders have been discovered, with many subtypes identified. PMM2-CDG is the most common form, with over 800 patients diagnosed mostly in Europe. Almost all type present in infancy. These diseases demonstrate a broad range of clinical manifestation associated	

All links
Network (1)
KEGG NETWORK (1)
Disease (29)
OMIM (29)
Gene (57)
KEGG ORTHOLOGY (28)
KEGG GENES (29)
Literature (28)
PubMed (28)
All databases (115)
Download RDF

Como seguramente notó, al lado de OMIM figura el número 29, que representa 29 entradas de patologías; las mismas que había en el listado del apartado “Other DBs”. Cuando ingresemos por este último atajo, encontraremos un listado de las patologías, a las que podremos acceder para ingresar a OMIM.



LinkDB Search

Mode: Single Entry to Database
From: KEGG DISEASE H00118
To: OMIM
Hits: 29 from 1 database

ID	Definition
212065	
300884	
300934	
301031	
601110	
602579	
603147	
607143	
607906	
608093	
608104	
608540	
608776	
608799	
609180	
610768	
612015	
612379	
612937	
613661	
613861	
614507	
614921	
615042	
615273	
615596	
615597	
616457	
617082	

DBGET integrated database retrieval system, [GenomeNet](#)

Si, por ejemplo, clicamos sobre el primer enlace (212065), seremos redirigidos a la base OMIM sobre “Congenital disorder of glycosylation, tipe Ia; CDG1A”, vale decir, una de las variantes de la patología que estamos estudiando.

The screenshot shows the OMIM database interface. At the top, there is a navigation bar with links: About, Statistics, Downloads, Contact Us, MIMmatch, Donate, Help. Below this is a search bar with the text "Search OMIM..." and a search button. The main content area displays the entry for #212065. On the left, there is a table of contents with links for Title, Phenotype-Gene Relationships, Clinical Synopsis, Phenotypic Series, Text, Description, Clinical Features, and Other Features. The main text area shows the title "CONGENITAL DISORDER OF GLYCOSYLATION, TYPE Ia; CDG1A" and a list of alternative titles: "CDG Ia; CDG1a", "JAEKEN SYNDROME", "PHOSPHOMANNOMUTASE 2 DEFICIENCY", and "CARBOHYDRATE-DEFICIENT GLYCOPROTEIN SYNDROME, TYPE Ia, FORMERLY". On the right, there is a section for "External Links" with a dropdown menu showing "Protein" and "Clinical Resources". The "Clinical Resources" section includes links to Clinical Trials, EuroCentent, Gene Reviews, Genetic Alliance, MedlinePlus Genetics, GTR, GARD, OrphaNet, and POSSUM.

Como ya aprendimos, en esta base se muestra una descripción de la patología, con sus referencias bibliográficas.

También se muestra una sinopsis clínica, la serie fenotípica y gráficas genéticas, ingresando a cada uno de los apartados.

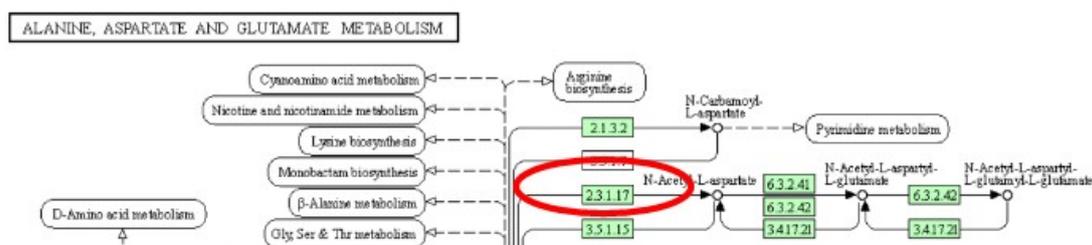
Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
16p13.2	Congenital disorder of glycosylation, type Ia	212065	AR	3	PMM2	601785

Clinical Synopsis ▾
Phenotypic Series ▾
PheneGene Graphics ▾ ?

Esta es una de las formas que existen para acceder a la información sobre enfermedades, a través de la base KEGG.

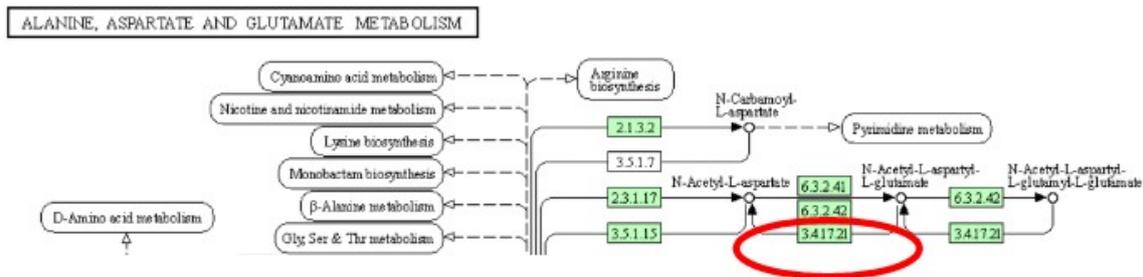
Como veremos a continuación, no todas las enzimas tienen enfermedades asociadas en el cuadro que se muestra en la base KEGG. Analicemos la enzima 2.3.1.17.



Entry	339983 CDS T01001
Symbol	NAT8L, CML3, NACED, NAT8-LIKE
Name	(RefSeq) N-acetyltransferase 8 like
KO	K18309 aspartate N-acetyltransferase [EC:2.3.1.17]
Organism	hsa Homo sapiens (human)
Pathway	hsa00250 Alanine, aspartate and glutamate metabolism hsa01100 Metabolic pathways
Brite	KEGG Orthology (KO) [BR: hsa00001] 09100 Metabolism 09105 Amino acid metabolism 00250 Alanine, aspartate and glutamate metabolism 339983 (NAT8L) Enzymes [BR: hsa01000] 2. Transferases 2.3 Acyltransferases 2.3.1 Transferring groups other than aminoacyl groups 2.3.1.17 aspartate N-acetyltransferase 339983 (NAT8L) BRITE hierarchy
SSDB	Ortholog Paralog Gene cluster GFIT
Motif	Pfam: Acetyltransf_1 Acetyltransf_7 Acetyltransf_10 Acetyltransf_CG Acetyltransf_3 FR47 Acetyltransf_15 Acetyltransf_8 DUF898 Motif
Other DBs	NCBI-GeneID: 339983 NCBI-ProteinID: NP_848652 OMIM: 610647 HGNC: 26742 Ensembl: ENSG00000185818 Pharos: Q8N9F0 (Tbio) UniProt: Q8N9F0

Sin embargo, existe un *link* a la base OMIM. En estos casos, deberíamos investigar si las enfermedades que se muestran en la base OMIM tienen estrecha relación con la enzima, o se vinculan por algún otro mecanismo.

Una información importante que podemos obtener de estas bases de datos tiene relación con el uso de fármacos. Sabemos que, en su gran mayoría, estos interactúan con proteínas. Entonces, en algunas enfermedades podremos encontrar la asociación de una enfermedad a una proteína en particular y, además, drogas que actúan sobre esa proteína. Por ejemplo, veamos qué sucede con la enzima 3.4.17.21.



Al ingresar, veremos un apartado denominado “Drug target” (objetivo farmacológico), con una lista de drogas farmacológicas que interactúan con la enzima en cuestión.

KEGG Homo sapiens (human): 2346 Help

Entry	2346 CDS T01001
Symbol	FOLH1, FGCP, FOLH, GCP2, GCPII, NAALAD1, PSM, PSMA, mGCP
Name	(RefSeq) folate hydrolase 1
KO	K14592 glutamate carboxypeptidase II (folate hydrolase 1) [EC:3.4.17.21]
Organism	hsa Homo sapiens (human)
Pathway	hsa00250 Alanine, aspartate and glutamate metabolism hsa01100 Metabolic pathways hsa04977 Vitamin digestion and absorption
Drug target	Acapatamab: D12121 Capromab pendetide: D03372 Gallium (68Ga) gozetotide: D12257<US> Indium (111In) capromab pendetide: D04525 Iofolastat I 123: D10070 Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan: D12335<US> Piflufolastat F-18: D12132<US> Technetium Tc99m trofolastat chloride: D10683

Otra forma de acceder, es a través de la lista desplegada a la derecha de la pantalla, clicando sobre “KEGG Drug”, que, como se observa, muestra un número (8), que es la misma cantidad que se listó en el apartado “Drug target” que vimos recién.

All links
Ontology (3)
KEGG BRITE (3)
Pathway (3)
KEGG PATHWAY (3)
Disease (1)
OMIM (1)
Drug (8)
KEGG DRUG (8)
Chemical substance (5)
KEGG COMPOUND (5)
Chemical reaction (3)
KEGG ENZYME (1)



LinkDB Search

Mode: Single Entry to Database
From: KEGG HSA 2346
To: KEGG DRUG
Hits: 8 from 1 database

ID	Definition
D03372	Capromab pendetide (USAN)
D04525	Indium In 111 capromab pendetide (USP); Prostascint (TN)
D10070	Iofolastat I 123 (USAN); Trofex (TN)
D10683	Technetium Tc99m trofolastat chloride (USAN/INN)
D12121	Acapatamab (USAN)
D12132	Piflufolastat F-18 (USAN); Pylarify (TN)
D12257	Gallium Ga 68 gozetotide (USAN); Gallium Ga-68 PSMA-11 (TN); Illuccix (TN)
D12335	Lutetium Lu 177 vipivotide tetraxetan (USAN); Pluvicto (TN)

DBGET integrated database retrieval system, GenomeNet

Si, por ejemplo, clicamos sobre el *link* de “Capromab pendeteide” (D03372), obtendremos información sobre ese fármaco:

KEGG DRUG: Capromab pendetide [Help](#)

Entry	D03372 Drug
Name	Capromab pendetide (USAN)
Efficacy	Diagnostic (prostatic tumor), PSMA antibody
Comment	Monoclonal antibody PSMA (prostate-specific membrane antigen)
Target	FOLH1 (PSMA) [HSA:2346] [KO:K14592]
Brite	Target-based classification of drugs [BR:br08310] Enzymes Hydrolases (EC3) Metalloproteases Metalloproteases FOLH1 (PSMA) D03372 Capromab pendetide (USAN) BRITE hierarchy
Other DBs	CAS: 145464-28-4 PubChem: 17397521

[All links](#)

- Ontology (1)
 - KEGG BRITE (1)
- Chemical substance (1)
 - PubChem (1)
- Gene (2)
 - KEGG ORTHOLOGY (1)
 - KEGG GENES (1)
- All databases (4)

[Download RDF](#)

[» Japanese version](#) [» Back](#)

Se muestra, en “Comment”, información sobre el tipo de droga (en este caso, un anticuerpo monoclonal). Además, en “Target” están las proteínas sobre las que actúa este fármaco. También se presentan vínculos a otras bases de datos relacionadas a drogas.

Enfoquemos, ahora, el estudio desde la base UniProt, útil para comenzar la búsqueda de proteínas. Para comenzar, escribamos en el buscador de UniProt “insulin”. Seleccionemos las de humanos, revisadas (“Reviewed”), ambas de la lista de la izquierda, a modo de filtro, para disminuir la cantidad de entradas mostradas.



Status
Reviewed (Swiss-Prot)
(430)
Unreviewed (TrEMBL)
(23,980)

Popular organisms
Human (207)
Zebrafish (137)
Mouse (111)
Rat (100)
Bovine (95)

Aparecerá una lista con 60 proteínas relacionadas a la insulina, en humanos, con entrada revisada. Elijamos la P01308.

UniProtKB 60 results

Entry	Entry Name	Protein Names	Gene Names	Organism	Length
P01308	INS_HUMAN	Insulin	INS	Homo sapiens	110 AA

P01308 · INS_HUMAN

Insulin · **Homo sapiens (Human)** · Gene: INS · 110 amino acids · Evidence at protein level · **Annotation score: 5/5**

En esta clase, nos vamos a centrar en la información brindada en el apartado “Disease & Variants”, al que podremos acceder a través de la lista a la izquierda de la pantalla.

- Function
- Names & Taxonomy
- Subcellular Location
- Disease & Variants
- PTM/Processing
- Expression
- Interaction
- Structure
- Family & Domains
- Sequence & Isoform
- Similar Proteins

Disease & Variantsⁱ

Involvement in diseaseⁱ

Hyperproinsulinemia (HPRI)

4 Publications

Note | The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description | An autosomal dominant condition characterized by elevated levels of serum proinsulin-like material.

See also | MIM:616214

Natural variants in HPRI

VARIANT ID	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION
VAR_003971	34	H>D	in HPRI; Providence; dbSNP:rs121918101 1 Publication
VAR_003974	89	R>H	in HPRI; impairs post-translational cleavage; dbSNP:rs28933985 2 Publications
VAR_003975	89	R>L	in HPRI; Kyoto; dbSNP:rs28933985 1 Publication

Diabetes mellitus, insulin-dependent, 2 (IDDM2)

1 Publication

Analicemos la hiperproinsulinemia (HRP). Se muestra una pequeña descripción y, además, las variantes que se conocen sobre la enfermedad. En este caso, son tres. En estas variantes, se ha

producido una mutación que originó el cambio de un aminoácido. Por ejemplo, en la posición 34 se cambió un aminoácido H por uno D. Para conocer más sobre estos aminoácidos podríamos recurrir al esquema del código genético que ya conocemos. En el aminoácido 89 sucede lo mismo, pero pueden ser dos los aminoácidos por los que se cambie el aminoácido R: H o L, originando dos variantes diferentes de la misma patología. También se muestran *links* a las publicaciones a partir de las cuales se obtuvo la información para realizar este ingreso en UniProt.

Como es evidente, se puede ingresar a PubMed, obteniendo el trabajo completo, en este caso, ya que es de descarga gratuita. Otra opción, desde la misma base UniProt, es ver el resumen (*View abstract*), a fin de obtener la información global del trabajo.

Si decidimos descargar el trabajo completo, a punto de partida de la base PubMed, debemos clicar sobre “Free full text”.

> Proc Natl Acad Sci U S A. 1987 Apr;84(8):2194-7. doi: 10.1073/pnas.84.8.2194.

A mutation in the B chain coding region is associated with impaired proinsulin conversion in a family with hyperproinsulinemia



ACTIONS

Se abrirá una nueva ventana, donde encontraremos la forma de descargar el trabajo, en formato .pdf, en nuestra computadora.

Volviendo a PubMed, como ya hemos aprendido, debajo del resumen encontraremos los artículos similares.

Retornemos a UniProt, para seguir analizando esta patología. Se muestra un vínculo para acceder a la base OMIM.

Disease & Variantsⁱ

Involvement in disease¹

Hyperproinsulinemia (HPRI)

4 Publications

Note | The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry

Description | An autosomal dominant condition characterized by elevated levels of serum proinsulin-like material.

See also | **MIM:616214** [↗](#)

- #616214
- Table of Contents
- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Clinical Synopsis
- Text
 - Description
 - Clinical Features
 - Inheritance
 - Molecular Genetics
- See Also
- References
- Creation Date
- Edit History

616214

ICD+

HYPERPROINSULINEMIA

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11p15.5	Hyperproinsulinemia	616214	AD	3	INS	176730

Clinical Synopsis

PheneGene Graphics

TEXT

A number sign (#) is used with this entry because hyperproinsulinemia is caused by heterozygous mutation in the INS gene (176730) on chromosome 11p15.

- External Links
 - Protein
 - Clinical Resources
 - Clinical Trials
 - GTR
 - Animal Models

Si vamos a “Clinical Synopsis” encontraremos una breve descripción sobre la patología en estudio.

616214

HYPERPROINSULINEMIA

INHERITANCE

- Autosomal dominant

ENDOCRINE FEATURES

- Hyperproinsulinemia (asymptomatic in some patients)
- Hyperinsulinemia (in some patients)
- Hyperglycemia (in some patients)
- Normal response to exogenously administered insulin

MOLECULAR BASIS

- Caused by mutation in the insulin gene (INS, 176730.0001)

Creation Date: Joanna S. Amberger : 2/9/2015

Edit History: joanna : 02/09/2015

Vayamos, ahora, a UniProt, pero busquemos otra proteína: ldh (lactodeshidrogenasa). Elijamos humanos y busquemos la LDH cadena C (LDHC_HUMAN), P07864.

P07864 · LDHC_HUMAN

L-lactate dehydrogenase C chain · *Homo sapiens* (Human) · EC:1.1.1.27 · Gene: LDHC (LDH3, LDHX) · 332 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 5/5

Si, dentro de esta proteína, nos dirigimos al sector de enfermedades y variantes (“Disease & Variants”), encontraremos diversas variantes de la proteína, sin embargo, no se muestran enfermedades descriptas relacionadas con ella.



Cada uno de esos puntos representa un sitio de mutación de algún aminoácido, responsable de la producción de diversas variantes.

Si clicamos sobre alguno de ellos en particular, nos llevará a la información particular de ese aminoácido, en la vasta lista que se muestra, resaltado en amarillo.

VARIANT ID(S)	POSITION(S)	CHANGE	DESCRIPTION	DISEASE ASSOCIATION	PROVENANCE
CA5911534 rs769632709	28	T>N		No	gnomAD ClinGen ExAC gnomAD
CA5911536 rs762680632	30	A>T		No	ClinGen ExAC gnomAD

Se muestra el código de la variante (“Variant ID(S)”), la posición en la que ocurre la mutación, vale decir, el sitio que ocupa el aminoácido que es reemplazado, luego explica qué aminoácido es reemplazado por cual, y a continuación se explica si, esa mutación, se asocia o no con el desarrollo de alguna enfermedad (“Disease association”).

Que en UniProt no se encuentre información sobre patologías no quiere significar que no existan. Si necesitamos encontrar información sobre enfermedades vinculadas a la LDH, podremos acceder, a partir de UniProt, al *link* a la base Brenda y buscar más datos. Para ello, dentro del apartado “Function” buscaremos los enlaces a otras bases de datos (“Enzyme and pathway databases”) y, allí, a la base Brenda.

Enzyme and pathway databases

[BRENDA](#) | [1.1.1.27](#) [2681](#)

[PathwayCommons](#) | [P07864](#)

[Reactome](#) | [R-HSA-70268](#) [Pyruvate metabolism](#)

Esta base ya es conocida para nosotros, y se especializa en enzimas.



Information on EC 1.1.1.27 - L-lactate dehydrogenase and Organism(s) Homo sapiens and UniProt Accession P07864

for references in articles please use BRENDA:EC1.1.1.27

En el menú que aparece a la izquierda, podemos buscar “Diseases”, para encontrar información relativa a enfermedades vinculadas a esta enzima. Como puede observar, la lista es muy extensa. En la siguiente imagen se muestra solamente el comienzo.

Disease on EC 1.1.1.27 - L-lactate dehydrogenase and Organism(s) Homo sapiens and UniProt Accession P07864

print visible entries
print all entries

Go back to the full version
of the Enzyme Summary Page.

Please use the Disease Search for a specific query.

top print hide 11136 entries Go to Disease Search

DISEASE ▲▼	TITLE OF PUBLICATION ▲▼	LINK TO PUBMED ▲▼
Abducens Nerve Diseases	Reversible Hypopituitarism Associated with Intravascular Large B-Cell Lymphoma: Case Report of Successful Immunotherapy.	26936510
Aberrant Crypt Foci	A 116-kDa phytyglycoprotein inhibits aberrant crypt foci formation through modulation of manganese superoxide dismutase, inducible nitric oxide synthase, cyclooxygenase-2, nuclear factor-kappa B, activator protein-1, and proliferating cell nuclear antigen in 1,2-dimethylhydrazine/dextran sodium sulfate-treated ICR mice.	18941370
	Inhibitory effect of phytyglycoprotein on tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 at initiation stage of colon cancer in 1,2-dimethylhydrazine-treated ICR mice.	17868752
Abortion, Missed	Biochemical clinical factors associated with missed abortion independent of maternal age: A retrospective study of 795 cases with missed abortion and 694 cases with normal pregnancy.	30558023
Abortion, Spontaneous	Elevated non-essential metals and the disordered metabolism of essential metals are associated to abnormal pregnancy with spontaneous abortion.	32890886
Abortion, Threatened	[Serum lactate dehydrogenase (LDH) activity in threatened abortion, prolonged pregnancy and late pregnancy toxemia]	7286726
Abruptio Placentae	Protein Creatinine Ratio in Random Urine Sample of Hypertensive Pregnant Women: Maternal and Perinatal Outcomes.	21174587
	Serum lactic dehydrogenase in abruptio placentae.	14014544

Esta tabla tiene tres columnas. En la primera aparece el nombre de la enfermedad; en la segunda, el título de la publicación que originó el conocimiento, y en la tercera se muestra el enlace para acceder a ella en PubMed. Por ejemplo, busquemos -dentro de la acidosis- “A clinical study for the durability of oxygenators on cardiopulmonary support” y accedamos al trabajo en PubMed.

Comparative Study > Artif Organs. 1997 Jul;21(7):772-8.
doi: 10.1111/j.1525-1594.1997.tb03740.x

A clinical study for the durability of oxygenators on cardiopulmonary support

A Usui¹, F Murakami, H Ooshima, Y Tomita, K Yoshida, M Hibi, M Kawamura, M Muras

Affiliations + expand

PMID: 9212956 DOI: 10.1111/j.1525-1594.1997.tb03740.x

FULL TEXT LINKS

WILEY Full Text Article

ACTIONS

Cite

Favorites

Estuvimos buscando enfermedades accediendo desde bases de datos sobre proteínas o mapas metabólicos, buscando los metabolitos y tratando de encontrar afecciones vinculadas a ellos. Ingreseemos, ahora, a través de OMIM, directamente. Para ello, accedamos a la base www.omim.org/. Recordemos que, en esta base de datos, se presenta información de enfermedades genéticas de herencia mendeliana en el ser humano. Colocaremos en el buscador la enfermedad que deseamos conocer, supongamos que es la porfiria.



OMIM®

An Online Catalog of Human Genes and Genetic Disorders

Updated September 15, 2022

[porphyria](#)

Se muestra una lista de enfermedades denominadas porfiria, relacionadas con el metabolismo de las porfirinas.

- Search: 'Porphyria'
 Results: 40 entries. [Show 100](#) | [Download As](#) | [« First](#) | [« Previous](#) | [Next](#) | [Last »](#)
- 1: # 176000. **PORPHYRIA, ACUTE INTERMITTENT; AIP**
PORPHYRIA, ACUTE INTERMITTENT, NONERYTHROID VARIANT, INCLUDED
 Cytogenetic locations: 11q23.3,
 Matching terms: porphyria
[► Phenotype-Gene Relationships](#) | [► ICD+](#) | [► Links](#)
 - 2: # 176100. **PORPHYRIA CUTANEA TARDA**
PORPHYRIA, HEPATOERYTHROPOIETIC, INCLUDED; HEP, INCLUDED
 Cytogenetic locations: 1p34.1, 6p22.2
 Matching terms: porphyria
[► Phenotype-Gene Relationships](#) | [► ICD+](#) | [► Links](#)
 - 3: # 176200. **VARIEGATE PORPHYRIA; VP**
VARIEGATE PORPHYRIA, HOMOZYGOUS VARIANT, INCLUDED
 Cytogenetic locations: 1q23.3, 6p22.2
 Matching terms: porphyria
[► Phenotype-Gene Relationships](#) | [► ICD+](#) | [► Links](#)
 - 4: # 612740. **PORPHYRIA, ACUTE HEPATIC**
LEAD POISONING, SUSCEPTIBILITY TO, INCLUDED
 Cytogenetic locations: 9q32,
 Matching terms: porphyria

Si, por ejemplo, nos interesa conocer más acerca de la porfiria intermitente aguda, cliquearemos sobre “Porphyria, acute intermittent” y accederemos a la información.

Display: Highlights

<p>#176000 Table of Contents Title Phenotype-Gene Relationships Clinical Synopsis Text Description Clinical Features Biochemical Features Inheritance Pathogenesis</p>	<p># 176000</p> <p>PORPHYRIA, ACUTE INTERMITTENT; AIP</p> <p><i>Alternative titles; symbols</i></p> <p>PORPHYRIA, SWEDISH TYPE PORPHOBILINOGEN DEAMINASE DEFICIENCY PBGD DEFICIENCY UROPORPHYRINOGEN SYNTHASE DEFICIENCY UPS DEFICIENCY</p>	<p style="text-align: right;">ICD+</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px;"> <p>▼ External Links</p> <p>► Protein</p> <p>▼ Clinical Resources</p> <p>Clinical Trials</p> <p>EuroGentest</p> <p>Gene Reviews</p> <p>Genetic Alliance</p> <p>GTR</p> <p>GARD</p> <p>OrphaNet</p> <p>► Animal Models</p> </div>
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Como seguramente se habrá dado cuenta, es posible ingresar a una base directamente, o a través de *links* desde otras bases de datos, pero siempre se arriba al mismo sitio.

En la base OMIM de la porfiria intermitente aguda, como siempre, encontraremos una descripción, así como información de los genes vinculados al desarrollo de esa patología con su tipo de herencia, en este caso, es AD (autosómica dominante). Todo ello con sus correspondientes vínculos a otras bases de datos, incluida PubMed para encontrar el trabajo que originó el dato para ser publicado en estas bases.

Phenotype-Gene Relationships

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
11q23.3	Porphyria, acute intermittent	176000	AD	3	HMBS	609806
11q23.3	Porphyria, acute intermittent, nonerythroid variant	176000	AD	3	HMBS	609806

Clinical Synopsis ▾

PheneGene Graphics ▾ ?

▼ TEXT

A number sign (#) is used with this entry because acute intermittent porphyria (AIP) is caused by heterozygous mutation in the gene encoding hydroxymethylbilane synthase (HMBS; 609806), also referred to as porphobilinogen deaminase (PBGD), on chromosome 11q23.

▼ Description

Porphyrias are inherited defects in the biosynthesis of heme. Acute intermittent porphyria, the most common form of porphyria, is an autosomal dominant disorder characterized by recurrent attacks of abdominal pain, gastrointestinal dysfunction, and neurologic disturbances. In the classic form of

Veamos, ahora, la base SMPDB (www.smpdb.ca), y -allí- busquemos “Pathways”, clicando sobre “Browse SMPDB” para que se despliegue un menú.



Una vez dentro de las vías metabólicas (“Pathway”), aparecerán listadas todas las que se encuentran en esta base de datos. Pero, podemos aplicar filtros, a fin de encontrar lo que necesitamos sobre un determinado tema. Por ejemplo, busquemos, en el sitio “Filter by Pathway Type”, “Disease” y luego, debemos presionar sobre “Go” para tener acceso a la información solicitada.

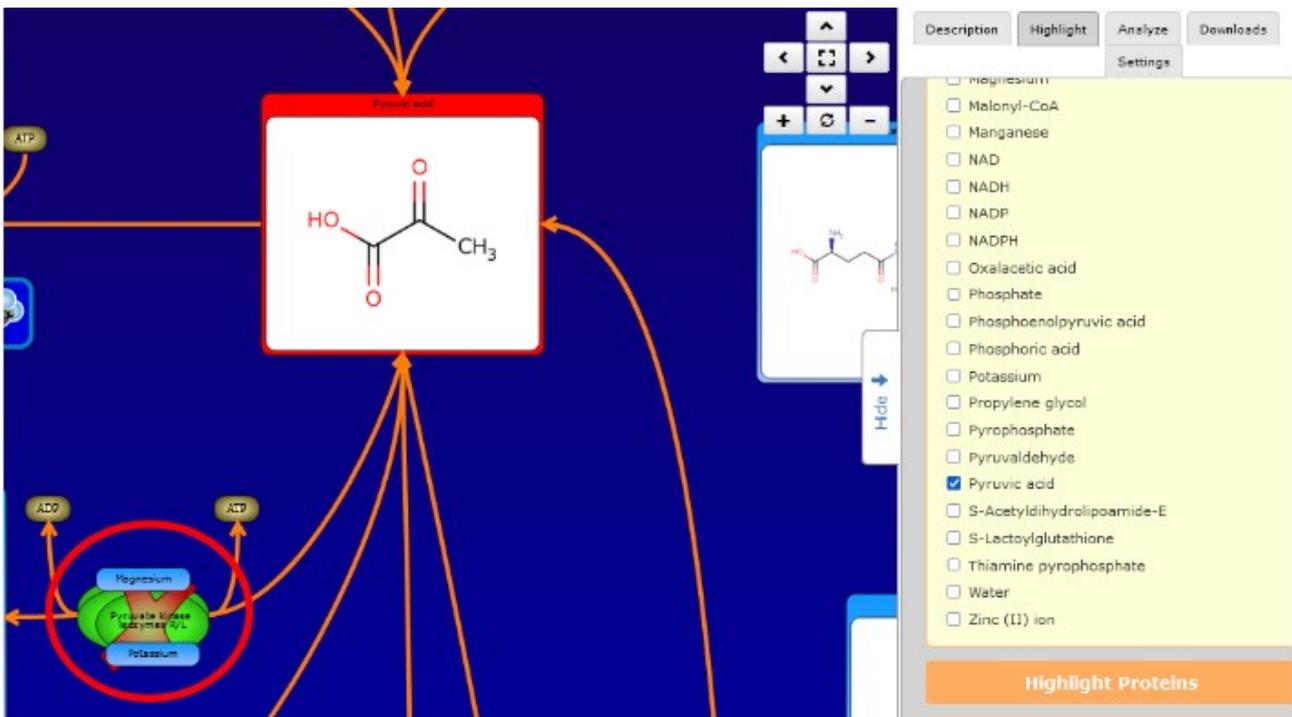
Como es posible observar, se presenta una vasta serie de patologías con una ruta metabólica, una breve descripción.

Se muestra una breve descripción acerca de la deficiencia de la enzima piruvatoquinasa, el mapa metabólico, al cual podremos acceder a través del enlace que se muestra debajo del esquema, con la leyenda “View Pathway”, o bien clicando sobre el esquema, directamente.

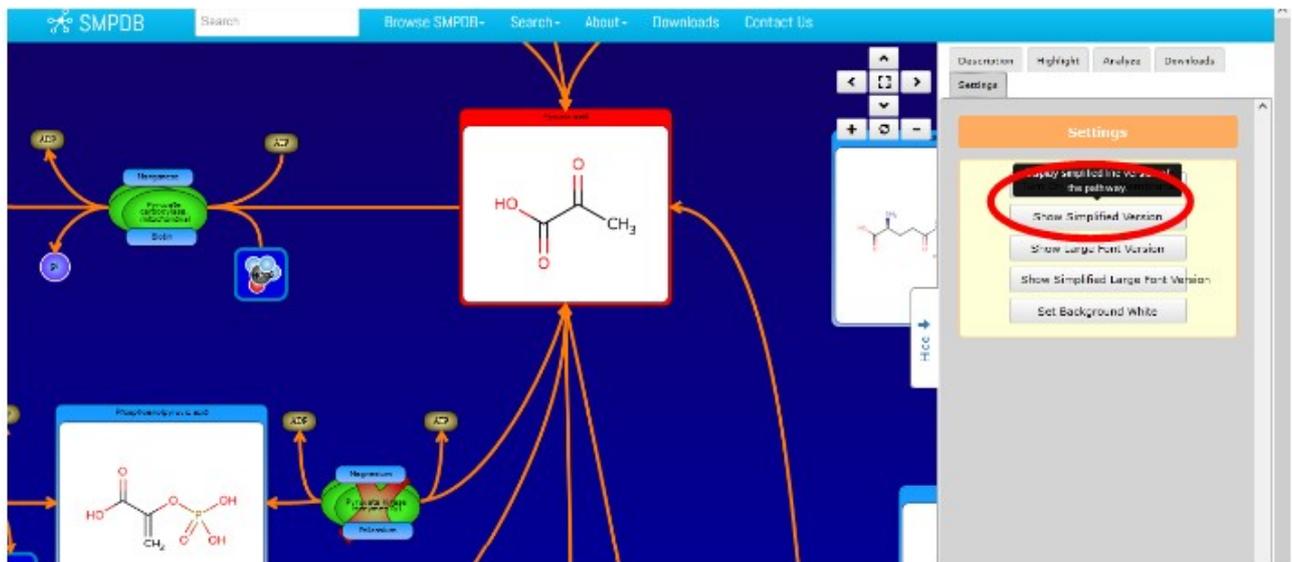
The image shows a screenshot of the SMPDB (Small Molecule Pathway Database) website. The main content area displays a metabolic pathway map for Pyruvate Kinase Deficiency. The map is a complex network of chemical structures and enzymes, with two specific pathways highlighted in red boxes. To the right of the map is a sidebar with a 'Pathway Description' section containing text about the disorder, its symptoms, and treatment. Below the description is a 'References' section. The top of the page features a navigation bar with 'SMPDB', a search bar, and links for 'Browse SMPDB', 'Search', 'About', 'Downloads', and 'Contact Us'.

A la derecha, se muestra una descripción de la enfermedad que estamos estudiando, y, a continuación, referencias bibliográficas sobre la información aquí vertida, con vínculos a otras bases de datos.

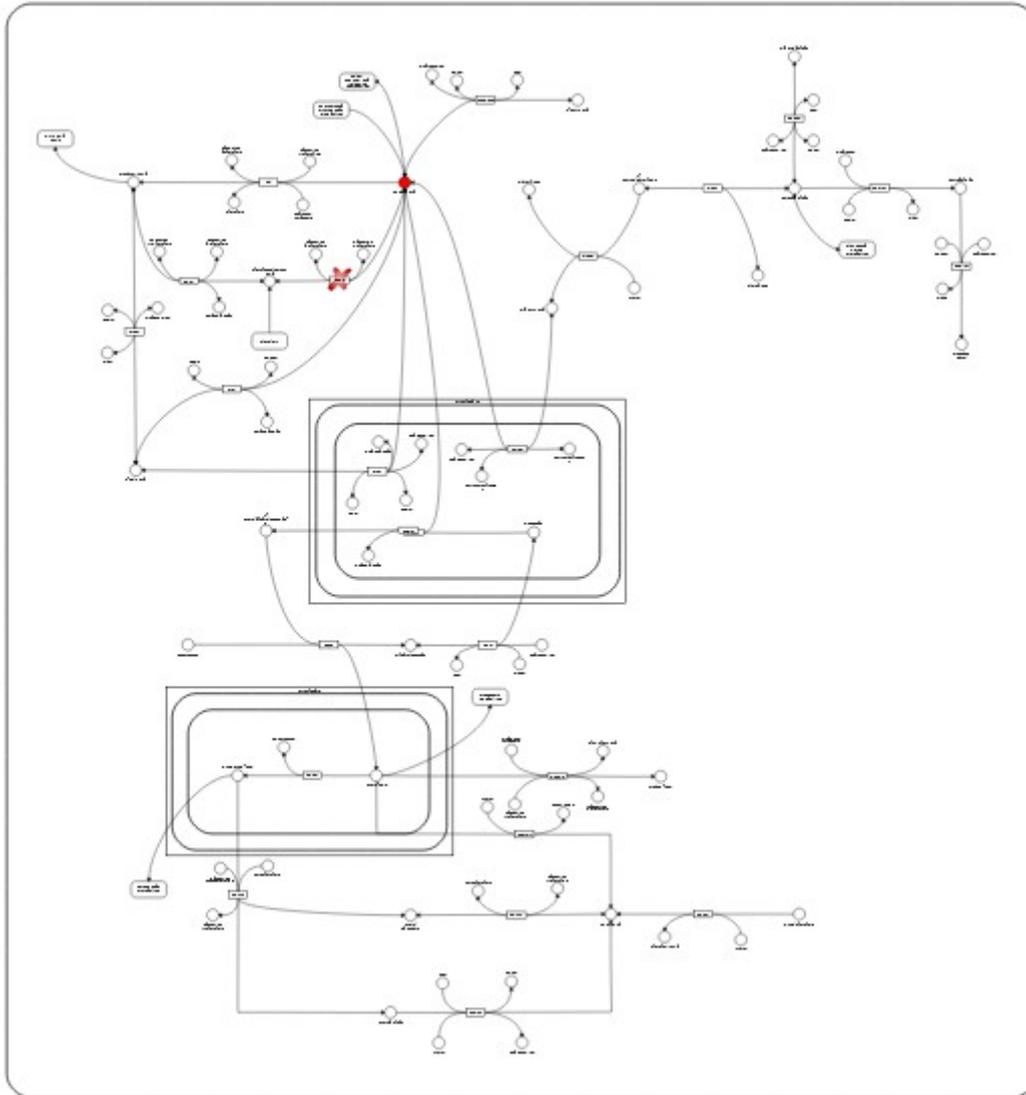
Si necesitamos identificar el piruvato, por ejemplo, podremos hacerlo desde “Highlights”, clicando en la casilla de “Pyruvic acid” y veremos que aparece resaltado en rojo en el mapa metabólico. Y, como estamos estudiando el déficit de la piruvatoquinasa, encontraremos a esa enzima “tachada”, representando su deficiencia, en esta patología, como se observa en la siguiente imagen.



Muchas veces, puede resultar útil, para comenzar a analizar estos esquemas, utilizar las formas simplificadas. Para acceder a ellas, debemos dirigirnos a “Settings” y buscar “Show simplified version”.



De esta manera, el mapa metabólico se mostrará en blanco y negro, pero con los metabolitos que habíamos resaltado (piruvato, en nuestro ejemplo) en color rojo. Así, la visualización global de la información puede realizarse de manera más sencilla.



Para concluir la clase de hoy, revisemos la base MalaCards (<https://www.malacards.org>), que contiene información sobre enfermedades en seres humanos. Accedamos a ella.

GeneCardsSuite
GeneCards
GeneCaRNA
MalaCards
PathCards
VarElect
GeneAnalytics
GeneALaCart
GenesLikeMe

MalaCards

HUMAN DISEASE DATABASE

Search
Advanced

Home
User Guide
Analysis Tools
Release Notes
Disease Lists/Categories
About
Log In
Sign Up

MalaCards: The human disease database

MalaCards is an integrated database of human maladies and their annotations, modeled on the architecture and richness of the popular GeneCards database of human genes. [more...](#)

Disease network for Gastroesophageal Reflux (GER)

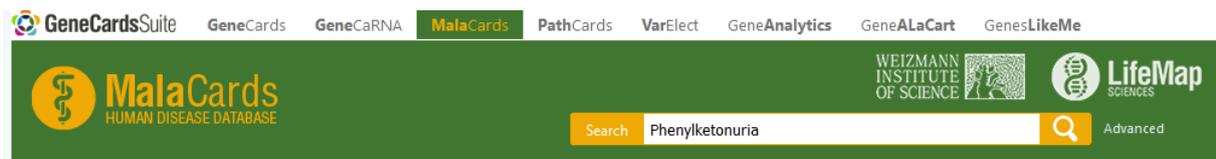
21952 disease entries, consolidated from [75 sources](#)

Rappaport et al, [MalaCards: an amalgamated human disease compendium with diverse clinical and genetic annotation and structured search](#), NAR 2017 Database Issue

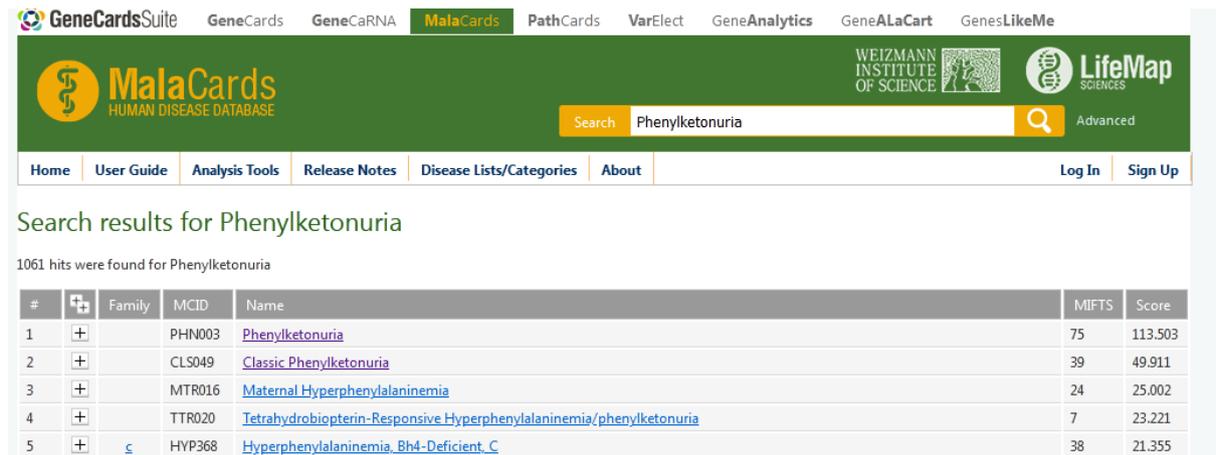
NGS Analysis

Affiliated Databases

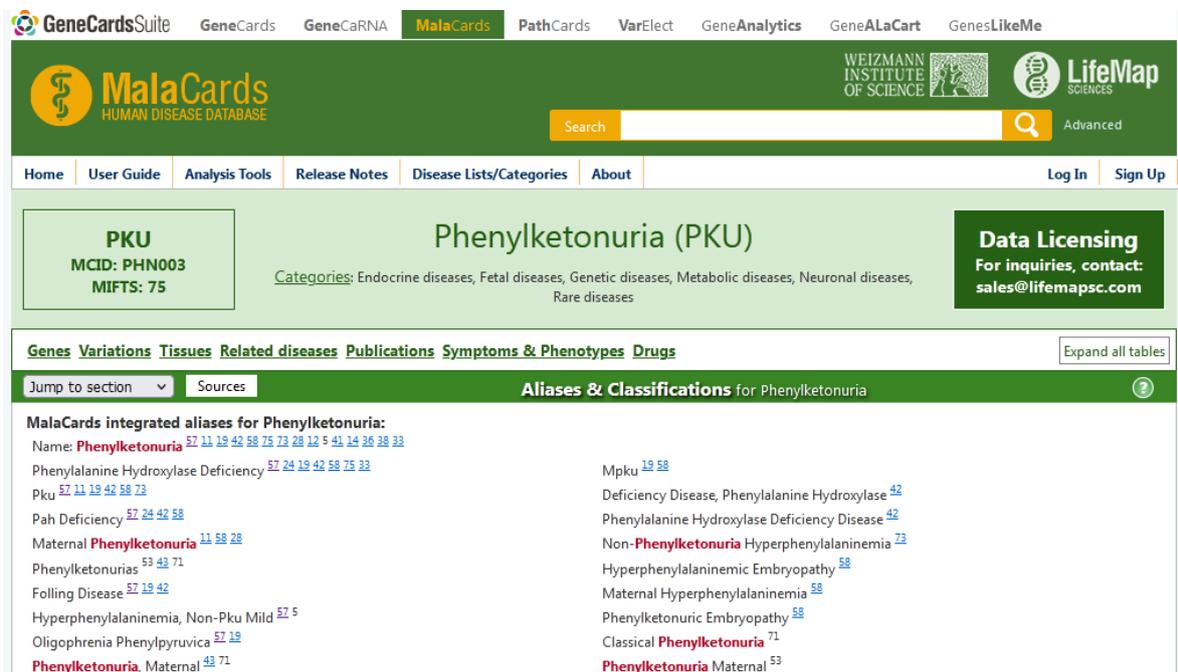
Coloquemos en el buscador “Phenylketonuria” y hagamos clic sobre la lupa, para comenzar a recorrer la información de esta base.



Al realizarlo, obtendremos un gran listado con información sobre diferentes entidades vinculadas a la fenilcetonuria.



Vayamos, por ejemplo, al primer enlace, el de “Phenylketonuria”.



Aquí encontraremos mucha información, por ejemplo, el tipo de herencia, su prevalencia, cómo se clasifica esta patología, vínculos a otras bases de datos, entre otros.

En los “External Ids” se muestran enlaces a otras bases de datos, algunas de las cuales ya son conocidas para nosotros, como por ejemplo, la base OMIM. Vayamos a ella...

External Ids:

Disease Ontology ¹¹ [DOID:9281](#)

OMIM® ⁵⁷ [261600](#)

ICD9CM ³⁴ [270.1](#)

MeSH ⁴³ [D010661](#) [D017042](#)

NCIt ⁴⁹ [C81315](#)

SNOMED-CT ⁶⁸ [154735006](#) [297225000](#)

MESH via Orphanet ⁴⁴ [D010661](#)

ICD10 via Orphanet ³² [E70.0](#) [E70.1](#)

UMLS via Orphanet ⁷² [C0031485](#) [C0085547](#)

Orphanet ⁵⁸ [ORPHA2209](#) [ORPHA716](#) [ORPHA79253](#)

MedGen ⁴⁰ [C0031485](#) [C0085547](#) [C0751434](#) [more](#)

SNOMED-CT via HPO ⁶⁹ [12479006](#) [126660000](#) [128306009](#) [more](#)

ICD11 ³³ [444122923](#) [444122923/other](#) [444122923/unspecified](#)

UMLS ⁷¹ [C0031485](#) [C0085547](#) [C0751434](#) [more](#)

Cuando lleguemos a la información sobre la fenilcetonuria en OMIM, encontraremos la disposición que ya conocemos de esta base, que incluye una breve descripción, información sobre el tipo de herencia y los cromosomas involucrados, vínculos a otras bases de datos para ampliar la información...

#261600
Table of Contents

- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Clinical Synopsis
- Text
 - Description
 - Clinical Features
 - Other Features

261600

PHENYLKETONURIA; PKU

Alternative titles: symbols

PHENYLALANINE HYDROXYLASE DEFICIENCY
PAH DEFICIENCY
OLIGOPHRENIA PHENILPYRUVICA
FOLLING DISEASE

ICD+

External Links
Protein
UniProt
Clinical Resources
Animal Models
Cell Lines

Como esta enfermedad obedece al déficit de una enzima, en la lista de la derecha (“External links”) podremos encontrar, en “Protein”, el enlace para UniProt. Ingresando a la misma, encontraremos la enzima Phenylalanine-4-hydroxylase, que es la enzima involucrada en esta patología.

P00439 · PH4H_HUMAN

Phenylalanine-4-hydroxylase · *Homo sapiens* (Human) · EC:1.14.16.1 · Gene: PAH · 452 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: [5/5](#)

Si, dentro de esta base, nos dirigimos al apartado “Disease & Variants” encontraremos la fenilcetonuria, que estamos estudiando.

Disease & Variants¹

Involvement in disease¹

Phenylketonuria (PKU)

 38 Publications

Note	The disease is caused by variants affecting the gene represented in this entry
Description	Autosomal recessive inborn error of phenylalanine metabolism, due to severe phenylalanine hydroxylase deficiency. It is characterized by blood concentrations of phenylalanine persistently above 1200 μmol (normal concentration 100 μmol) which usually causes intellectual disability (unless low phenylalanine diet is introduced early in life). They tend to have light pigmentation, rashes similar to eczema, epilepsy, extreme hyperactivity, psychotic states and an unpleasant 'mousy' odor.
See also	MIM:261600

Podremos, en esta base, encontrar la gran cantidad de variantes que pueden existir y qué aminoácidos están involucrados en cada una de ellas.

[Ir al índice](#)

CBD CBM 9: EXPRESIÓN DIFERENCIAL DE PROTEÍNAS

Antes de comenzar esta clase, revisemos algunos conceptos básicos que nos permitirán comprender mejor los temas abordados.

Todas las proteínas que se pueden sintetizar en un organismo están codificadas en el ADN, en uno o más genes.

Un organismo no puede sintetizar una proteína cuya información está ausente en su ADN.

Células distintas del mismo organismo pueden sintetizar proteínas diferentes, pero siempre dentro de aquellas cuya información está presente en el ADN.

La expresión de proteínas diferentes por células del mismo organismo implica que ciertos genes estén activos o inactivos.

El proceso de activación o inactivación de genes se produce durante el proceso de diferenciación.

Un gen puede expresarse; es decir, a partir de él se puede sintetizar una molécula de ARNm, que saldrá al citoplasma, se unirá al ribosoma y formará proteínas. Esto significa que, si un gen se expresa:

- hallaremos RNAm del gen
- hallaremos, también, la proteína correspondiente

Por lo tanto, si a nivel experimental hacemos las mediciones de estas moléculas, podremos evidenciar su presencia.

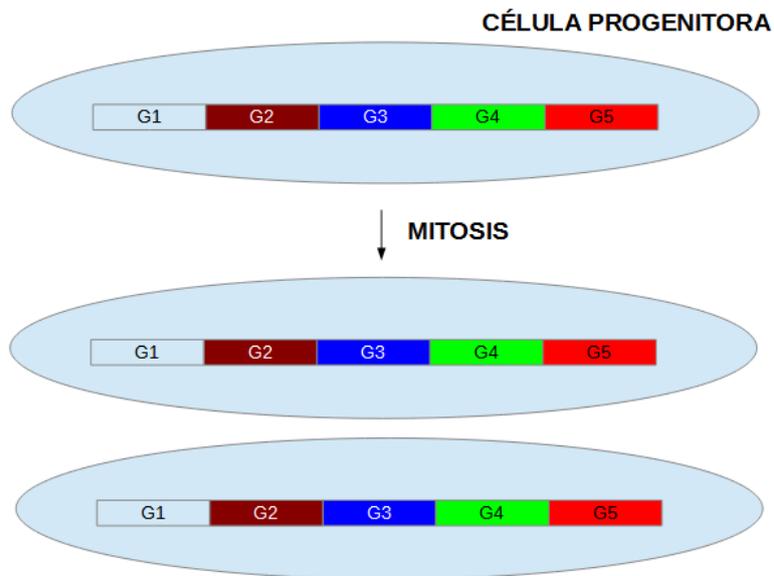
Si bien puede haber otras técnicas, para detectar cada una de ellas se puede utilizar:

- ARNm → PCR, microarrays de ARN o ADN
- proteínas → in vitro → electroforesis y Western Blot
→ in situ → inmunohistoquímica (IHQ)

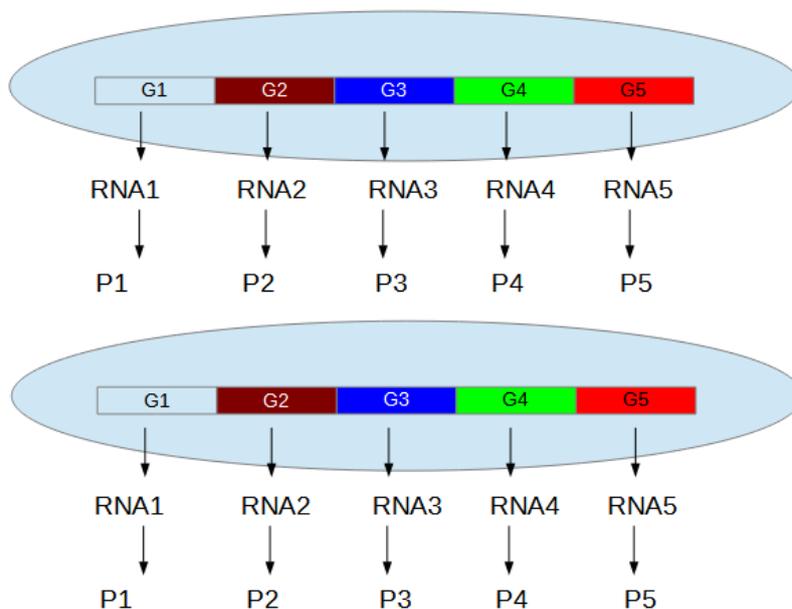
Apliquemos, ahora, estos conceptos para comprender mejor el tema.

Para comenzar, supongamos que el primer óvalo celeste de la siguiente imagen es una célula progenitora, vale decir, una célula que dará origen a otras células. Todas las células de nuestro organismo (con excepción del glóbulo rojo) contienen material genético, que están representados (en la imagen) con rectángulos de colores. Cada uno de estos colores está representando una porción del ADN con información para sintetizar una proteína, llamadas -en nuestro gráfico- G1 (gen 1), G2 (gen 2), G3 (gen 3), G4 (gen 4) y G5 (gen 5).

Si la célula progenitora sufre una división celular mitótica, dará dos células hijas idénticas, con la misma información genética.



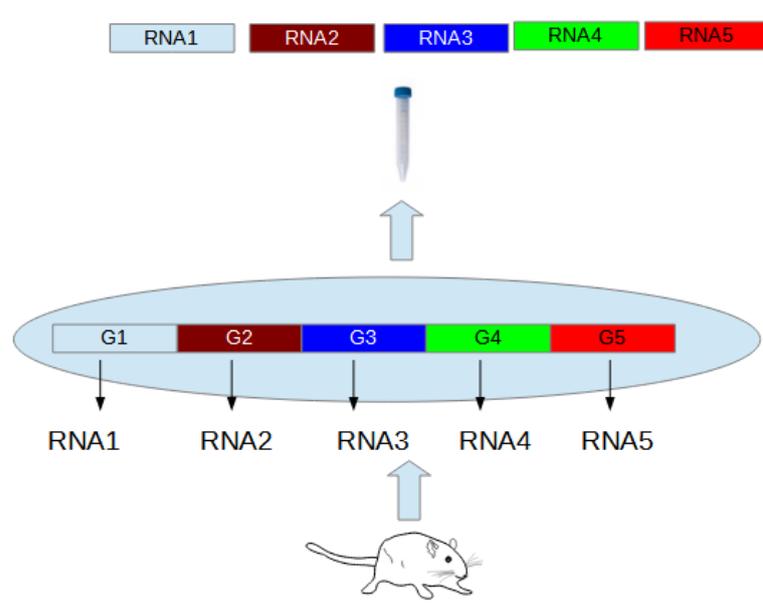
Si, ahora, comparamos las dos células hijas que se obtuvieron por la mitosis de la célula progenitora; cada gen podría dar origen a una molécula de ARNm, correspondiente a cada gen. A modo de ejemplo, el G1 dará una molécula de ARNm1 que, cuando salga del citoplasma y se inicie la maquinaria de la traducción, originará una proteína 1 (P1). El mismo razonamiento se aplica a todos los genes.



La célula hermana tendría, en principio, las mismas proteínas sintetizadas.

Veamos, en este momento, de manera superficial, cómo se realiza una determinación de PCR. Supongamos que tenemos un animal de experimentación, una rata, por ejemplo; a partir de ella obtendremos tejido con algunas células con la información genética como se muestra en la imagen, que podría producir cinco tipos diferentes de ARNm.

Las células obtenidas de nuestra muestra (rata, por ejemplo), serán colocadas en un tubo y, las moléculas de ARN producidas estarán todas dentro del tubo, pero separadas (no juntas como se encuentran en la molécula de ADN), dado que cada molécula es independiente.



Sin embargo, no se presentarán como en la imagen, todas separadas, sino que se encontrarán juntas, indistinguibles, *a priori*, unas de otras, algo parecido a lo que se grafica en la siguiente imagen:



Como el RNA es un ácido con carga negativa, si se someten estas moléculas a un campo eléctrico, que genere una diferencia de potencial, las moléculas de RNA se irían moviendo hacia el polo positivo.

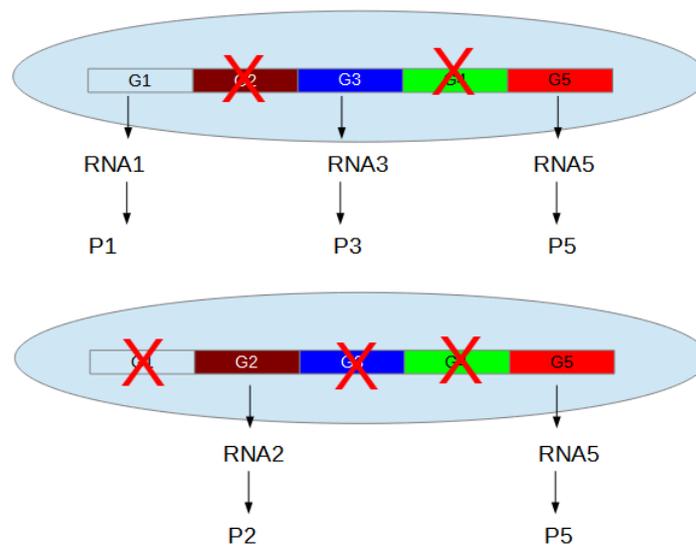


¿Qué es lo que determina que unas moléculas se muevan más que otras? La respuesta es: su peso molecular. Aquellas que son más pequeñas se moverían más, mientras que las que son más grandes lo harían en menor medida. Esto obedece a que las moléculas más grandes quedan “retenidas” en la trama del gel donde se colocan las moléculas para que se muevan. Esto se realiza en la práctica y es lo que se conoce como PCR:

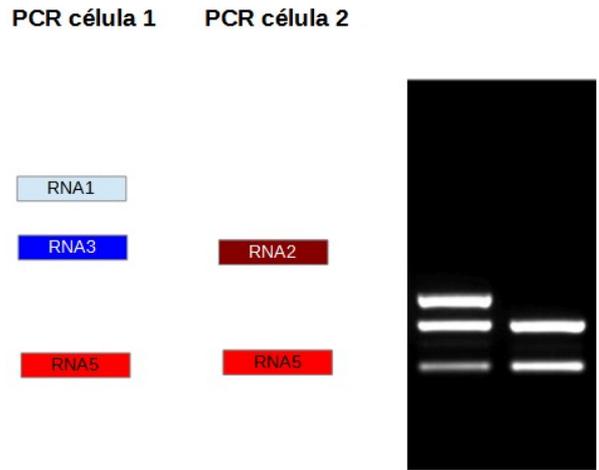


Luego, como las moléculas son fluorescentes, al irradiarlas con una radiación especial, se puede identificar cada una de las moléculas de ARN. En la imagen, se pueden apreciar 9 moléculas de ARN, diferentes.

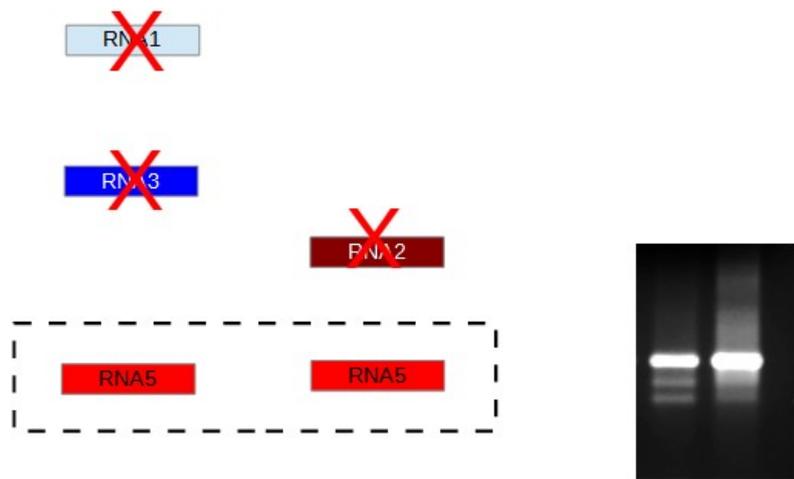
Ahora bien, ¿qué ocurriría si las células originadas por mitosis sufrieran, con el devenir del tiempo, la inactivación de alguno de los genes? Como ya aprendimos, no todos los genes se expresan y se van desarrollando procesos de diferenciación, que consisten en inactivar o reprimir la expresión de algunos genes, dependiendo de las necesidades de la célula en cuestión.



Pensemos ahora qué pasaría si realizamos una PCR de las células 1 y 2. Si colocamos el campo eléctrico y hacemos correr los ARN, la célula 1 tendrá solo tres tipos de ARN; mientras que la célula 2 solo expresa dos tipos de ARN:

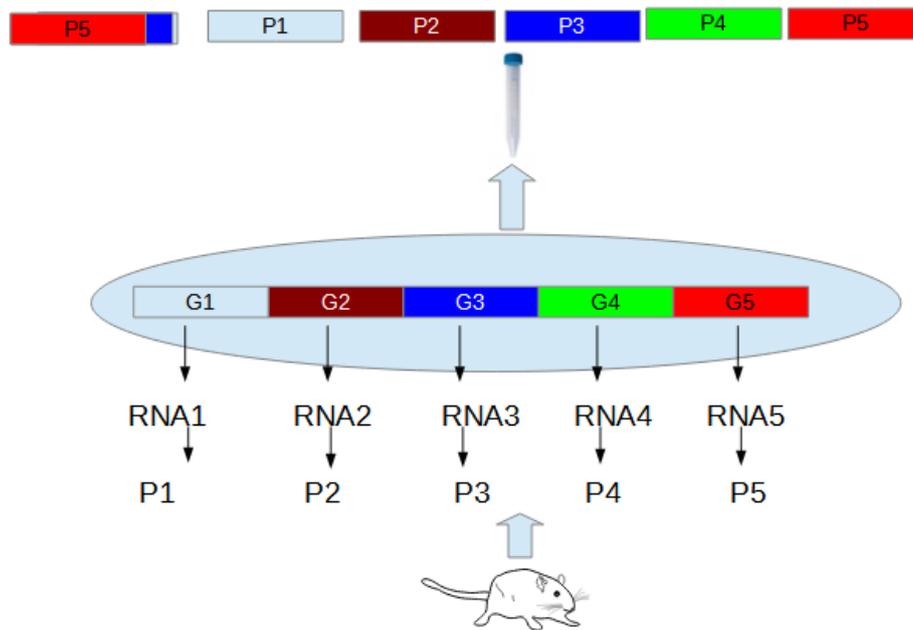


Ahora bien, podríamos centrar la atención solamente en los ARN que corresponden a una proteína en particular, olviándonos de los otros genes, y, entonces, observaríamos:

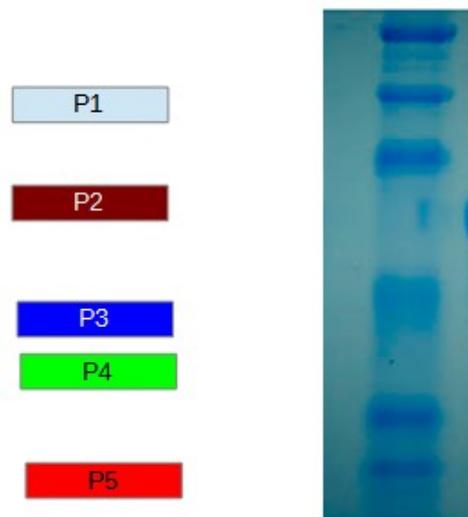


¿Qué información podremos obtener de la PCR? Aquellas bandas que se muestran más gruesas, más intensas o más fluorescentes se asocian a una mayor cantidad de ARN en la célula. En nuestro ejemplo, el ARN5 de la célula 2 se está expresando más que el mismo gen de la célula 1.

Dejando la PCR, veamos, superficialmente, cómo se realiza una electroforesis de proteínas. El proceso es similar. Partimos de un organismo, una rata, por ejemplo, del cual obtenemos un tejido o células, con diferente información genética y la posibilidad de producir diferentes ARN asociado a diferentes proteínas. Ese tejido o esas células serán colocadas en un tubo, dentro del cual estarán todas las proteínas.



Si queremos separar estas proteínas, se aplica un principio similar al empleado en la PCR: se aplica una diferencia de potencial; dado que las proteínas tienen carga negativa a un dado pH (que se modifica para que todas las proteínas tengan la misma carga), se utiliza una carga positiva, hacia la cual se dirigirán. Aquellas que son más pesadas se moverán menos, mientras que las más livianas, se mueven más. De esta manera, se obtiene un patrón similar al de la siguiente imagen, en el cual, cada banda corresponde a una proteína que se ha expresado en la célula que hemos estudiado.

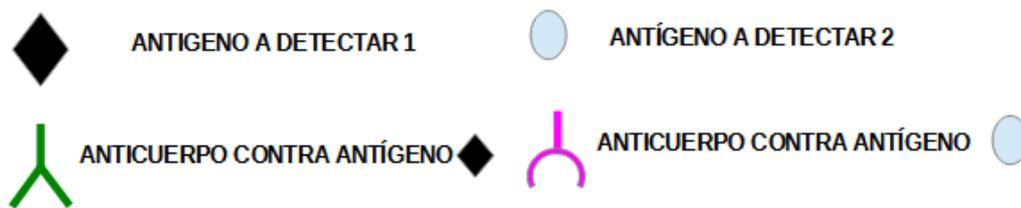


Puede ocurrir, por supuesto, que las células tengan expresiones diferentes y, entonces, a través de las medidas de PCR de los ARN y de proteínas, se podrá inferir qué está haciendo una célula particular en un determinado tejido.

Inmunohistoquímica y Western Blot

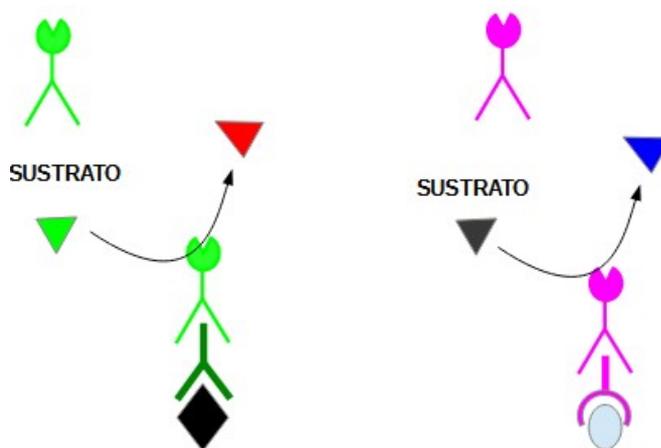
Veamos, ahora, algunos conceptos sobre inmunohistoquímica (IHQ) y Western Blot (WB). Un dato en común entre ellas es que ambas técnicas incorporan los anticuerpos al ensayo. Tratemos de comprender los principios básicos. Para ello, supongamos que tenemos dos antígenos a detectar, es decir, dos proteínas. En general, cuando se trabaja con alguna de las técnicas que estamos viendo en este momento (IHQ y WB), se emplea la palabra “antígeno” para mencionar a la proteína que necesitamos detectar, ya que se trabaja con anticuerpos y, entonces, sucede una reacción de tipo antígeno-anticuerpo.

La lógica que seguiremos en la explicación de estos métodos de detección, será la siguiente: el rombo negro será el antígeno 1 a detectar, el óvalo celeste representa el antígeno 2 a detectar. Para poder realizar una IHQ, debo tener un anticuerpo que sea específico contra una proteína. Por las formas, el verde será complementario con el rombo negro, mientras que el rosado, será complementario al óvalo celeste.



Los anticuerpos deberán tener una particularidad: tienen que ser originados, en general, en especies diferentes a la nativa del antígeno que queremos detectar.

Luego, tendremos un anticuerpo secundario conjugado con una enzima. ¿Qué es esto? Es otro anticuerpo, que tiene -en su región Fc- unida una enzima y, a su vez, este anticuerpo es específico para la región Fc de este anticuerpo, pero no de otro.

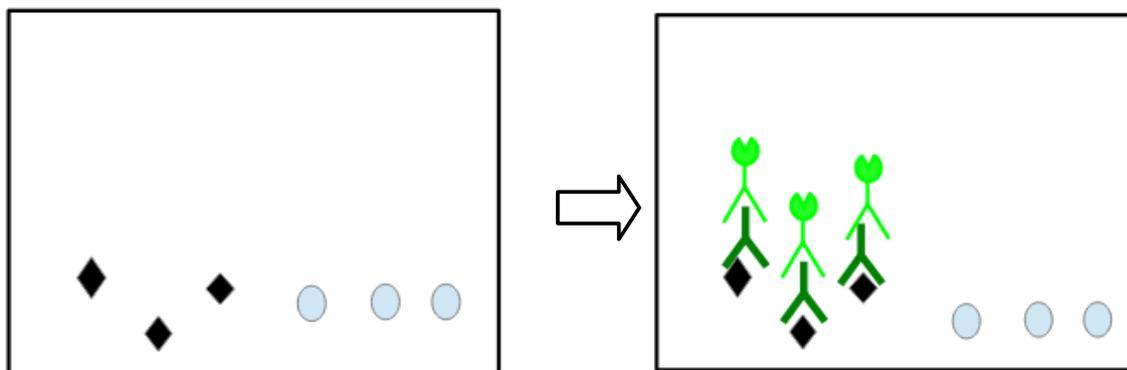


Los triángulos de colores verde y negro representan sustratos, mientras que los triángulos rojo y azul son productos generados por la acción enzimática, a partir de los sustratos.

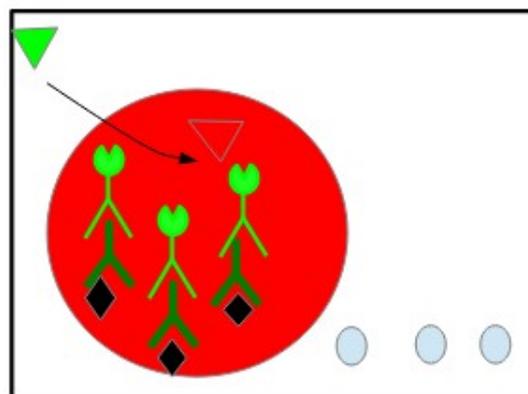
Ahora bien, ¿cómo funciona todo esto? La proteína rombo negro reacciona con el anticuerpo verde. El anticuerpo conjugado verde reaccionaría contra el Fc del anticuerpo verde.

Por otro lado, el antígeno óvalo celeste reaccionaría con el anticuerpo rosa. El Fc del anticuerpo rosa sería reconocido específicamente por la región variable del anticuerpo rosa conjugado con la enzima.

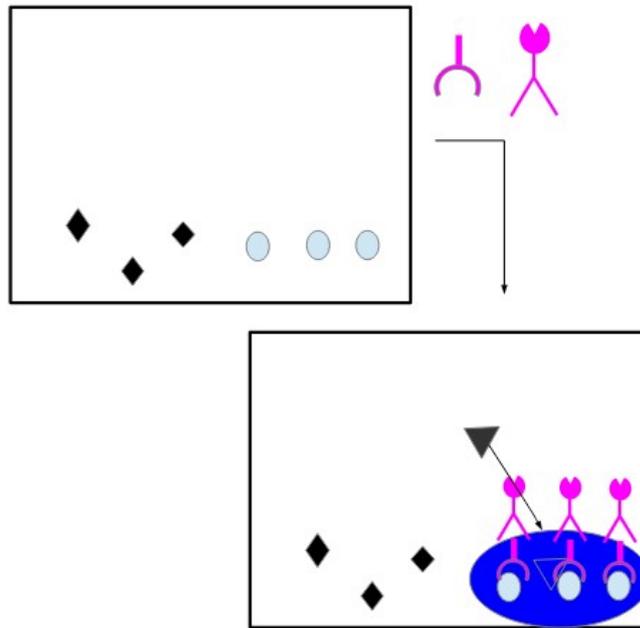
Supongamos, ahora, que este rectángulo representa un corte histológico de un tejido. Recordemos que, en estos cortes no se evidencian las proteínas, aunque sabemos que están presentes en diferentes sectores. Si a este corte histológico le agregamos el anticuerpo verde y el sustrato verde, observaremos que se van a unir solo en las zonas donde hay rombos, y no donde hay óvalos, debido a la especificidad del sustrato verde por el rombo negro. Veamos los esquemas, para mejor comprensión.



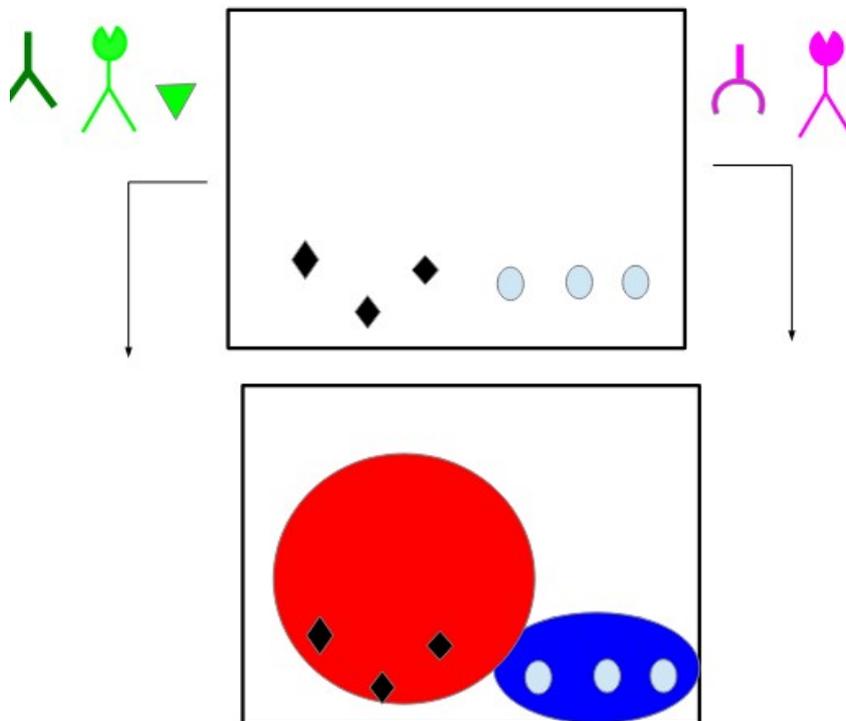
Cuando coloquemos el sustrato verde, este será transformado por la enzima en un producto rojo. Cuando todas las enzimas trabajen, veremos que esa zona en la cual estaba presente la proteína rombo se torna de color rojo, mientras que la otra zona permanece incolora... veamos un esquema:



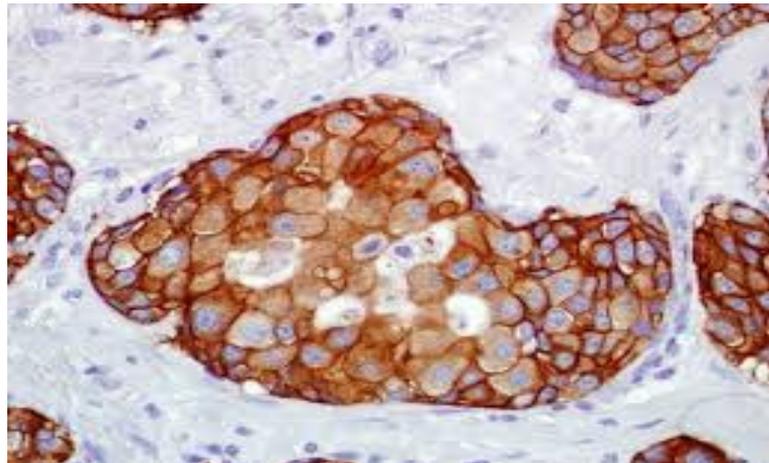
Contrariamente, si agregamos anticuerpos específicos contra la proteína óvalo, observaremos que se pegan únicamente a estos y, cuando coloquemos el sustrato negro se irá formando el producto azul, tiñéndose la zona de color azulado.



Si, en cambio, colocamos todo simultáneamente, veremos dos zonas, claramente diferenciadas: una roja y otra azul, dependiendo de las proteínas específicas que existen en cada sector de los cortes histológicos.



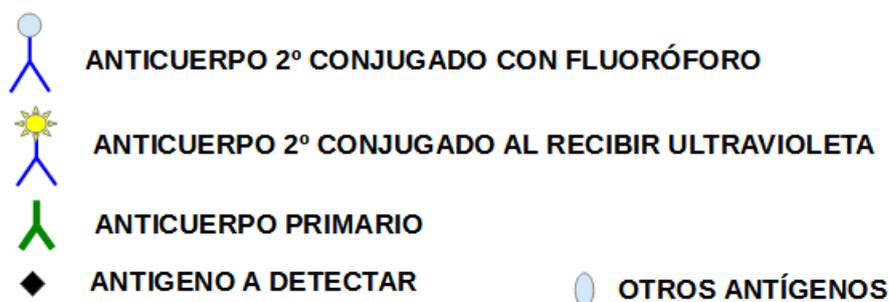
Veamos, ahora, una foto real de un corte histológico. Podremos evidenciar dos coloraciones claramente diferentes, lo que indica que existen proteínas diferentes en cada una de estas regiones. Quien realizó este procedimiento podrá conocer cuál es esa proteína, ya que el anticuerpo que usó es específico contra esa proteína.



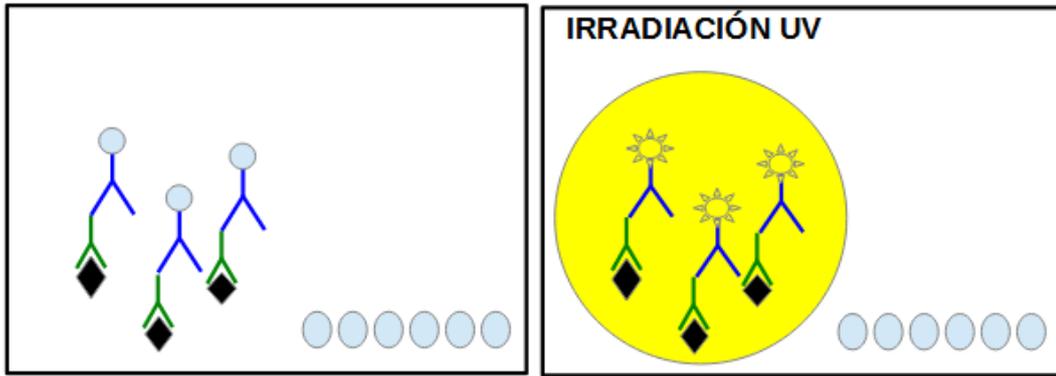
Inmunohistoquímica fluorescencia

Analicemos, ahora, algunos principios relacionados a la IHQ pero utilizando inmunofluorescencia.

La IHQ estudia la presencia de proteínas en cortes histológicos, pero, en este caso, utilizando fluorescencia. El principio es similar al estudiado con los anticuerpos secundarios marcados con enzimas, con la diferencia de que -en este caso- el anticuerpo secundario, en lugar de tener una enzima, tiene una sustancia conocida como fluoróforo. ¿Qué es esto? Un fluoróforo es una sustancia que, al ser irradiada, por ejemplo, con luz ultravioleta, emite una radiación que cae dentro del espectro visible.

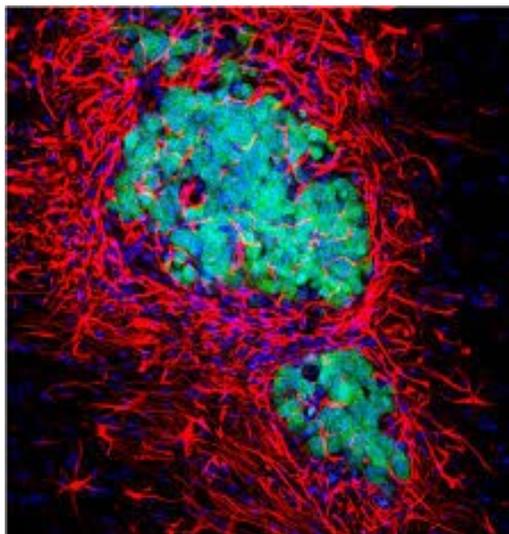


Para entender cómo se realiza la detección, supongamos la misma situación que analizamos recién. Una proteína representada por un rombo, y otra, por un óvalo. Supongamos, además, que el rectángulo es un tejido. Si colocamos el anticuerpo primario contra el rombo, y luego un anticuerpo marcado con un fluoróforo que sea específico contra la región Fc del anticuerpo, veremos que se fija el anticuerpo verde al rombo y luego, el anticuerpo secundario con el fluoróforo. Si, luego, irradiamos con luz ultravioleta, veremos que esa zona emite un determinado color.



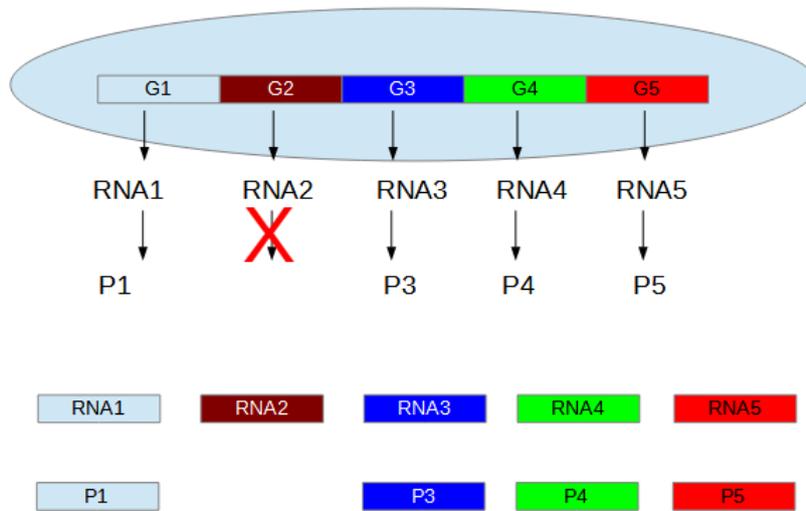
Este trabajo se puede realizar con diferentes anticuerpos unidos a diferentes fluoróforos, que posibiliten teñir un tejido de diversos colores. De esta manera, podremos saber qué proteína existe en cada sector.

Esto permite la obtención de imágenes como la que se muestra a continuación, que es un corte histológico analizado con un microscopio confocal láser, habiendo sido marcadas las proteínas con anticuerpos primarios específicos para cada proteína, y anticuerpos secundarios con diferentes fluoróforos.



Por ejemplo, podemos conocer -a través de esta fotografía- que las proteínas que se pintan de color rojo se coexpresan con aquellas pintadas de color azul, vale decir, coexisten en el mismo sitio; a diferencia de lo que sucede con las proteínas marcadas con color verde. Esto posibilita la ubicación tisular de las proteínas.

Veamos, ahora, qué sucede en la cotidianidad, retornando a las células que analizamos al comienzo de esta clase que, a modo de extrema simplificación, solo presentan 5 genes, conteniendo información genética. Esta célula podría producir 5 ARN y 5 proteínas. Como vimos anteriormente, algunos genes podrían estar silenciados, por lo que solo se presentarían ciertos ARN y ciertas proteínas. Pero también podríamos tener otras situaciones en las cual se expresan los ARN, pero luego no se expresan las proteínas.

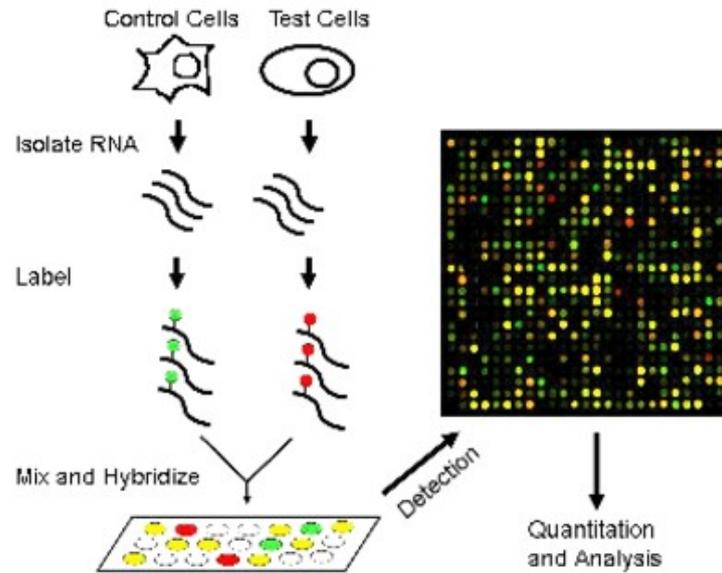


Si hacemos un estudio, por ejemplo a través de PCR, podríamos encontrar que, en la célula que presentamos en el esquema anterior, hay 5 ARN diferentes, pero -si hacemos una electroforesis- encontraremos solamente 4 proteínas, lo que indica que se produce el proceso de transcripción del gen (vale decir, se expresa a nivel del ARN), pero este es degradado o existe algún inhibidor que impide la generación de proteínas a través del proceso de traducción ribosomal.

Microarray de ARN

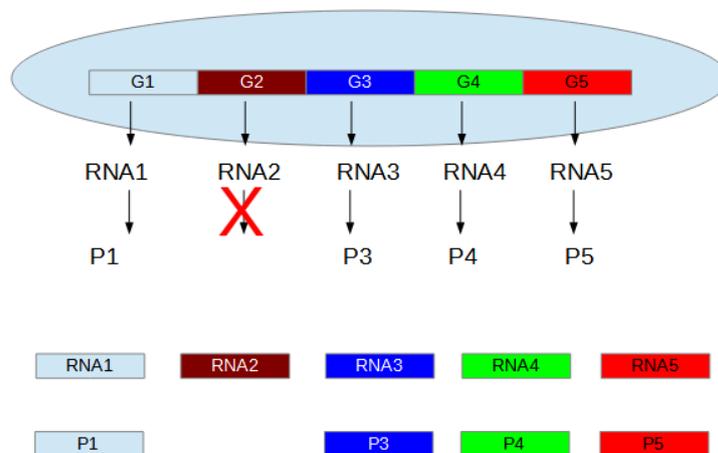
Otro método para estudiar el ARN, más complejo que los vistos previamente, es el denominado microarray de ARN. Consiste en la realización de estudios muy sofisticados, con equipamiento costoso, capaz de analizar todos los genes que se expresan a nivel del ARN en una célula determinada. Además, permite la comparación con otras células.

Ahora bien, ¿cómo se realiza? Se dispone de una matriz que presenta pequeños pocillos, en los cuales se ha depositado una porción de ARN complementaria a cada uno de los genes de un organismo completo. Entonces, si tenemos dos células provenientes del mismo organismo, pero de diferentes tejidos, y aislamos los ARN presentes en cada una de estas dos células, luego les colocamos a un fluoróforo diferente a los ARN provenientes de cada una de las células; y finalmente, se colocan en cada uno de los pocillos. De esta manera, los ARN se van a quedar unidos a los pocillos si presentan una secuencia de nucleótidos complementaria a cada uno de ellos. Cuando esa placa es irradiada se observarán algunos pocillos incoloros, lo que significa que no hubo ARN de ninguna de las células que se haya adherido; de lo que se deduce que ese gen no se expresa a nivel de ARN en ninguna de las dos células. Si, por el contrario, el pocillo se presenta de algún color, significa que el gen representado en ese pocillo, se está expresando en el fluoróforo de ese color.



Gracias a esta técnica, se puede tener una visión completa de todo el genoma, cuáles son los genes que se expresan de manera simultánea o diferencial en las células que estamos analizando.

Volvamos, ahora, a una imagen que vimos anteriormente, la de la célula con 5 ARN pero 4 proteínas expresadas...



Si, por electroforesis, estudiamos las proteínas y encontramos la proteína 1, podríamos decir que esta célula expresa la proteína 1, con evidencia a nivel de proteína, porque se ha medido. Si, en cambio, a través de una PCR medimos solamente el ARN, el gen se está expresando y podría suponer que, si este existe, también lo hará la proteína (pero no la medimos, entonces, la evidencia es a nivel de ARN). Dicho de otra manera, podremos concluir que una proteína se expresa en una célula a dos niveles: a nivel de proteína y a nivel de ARN.

Cuando la evidencia que tenemos es a nivel de ARN acarrea una cierta incertidumbre, como se observa en el gen 2. Si, a través de una electroforesis, buscamos la proteína 2, no la detectaremos. Seguramente, entonces, nuestra conclusión sería que, en esta célula, la proteína 2 no está presente.

En cambio, si hubiésemos buscado el ARN del gen 2, lo habríamos encontrado. Y si solo medimos ARN, inferiríamos que la proteína 2 está presente, cuando, en realidad, no es así.

Resumiendo, la evidencia de la presencia de una proteína demostrada a través de una electroforesis -o alguna técnica similar- es mucho más fuerte que la evidencia de la expresión de un gen solo a través de ARN.

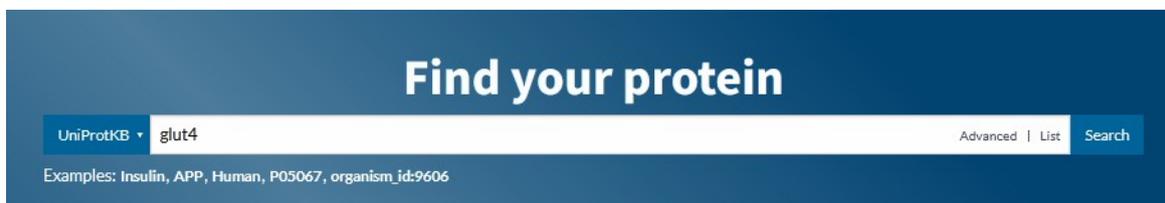
Obviamente, la mejor situación es la realización de las dos determinaciones: ARN y proteína.

Comencemos a estudiar la expresión de proteínas, y analicemos casos relativamente conocidos, como son los transportadores de glucosa de tipo GLUT, que son mecanismos de difusión facilitada que permiten el transporte de monosacáridos. Dentro de los GLUT, conocemos:

GLUT	Información general	KM
GLUT1	Todos los tejidos	25 mM
GLUT2	Hígado, células beta de islotes de Langerhans	5 mM
GLUT3	Neuronas	1 mM
GLUT4	Músculo esquelético, tejido adiposo	5 mM
GLUT5	Fructosa	

Esta información, como tanta otra, procede de los estudios que se han realizado, lo que permitió conocer que, por ejemplo, el GLUT1 se expresa en todos los tejidos. Además, se han realizado estudios de KM, para conocer la afinidad por el monosacárido transportado, hallando cuál es la concentración en la cual dicho monosacárido trabaja a un 50 % de la velocidad máxima.

Vayamos a las bases de datos para ampliar nuestros conocimientos. Comencemos con la base UniProt y busquemos GLUT4, como ya hemos aprendido en clases anteriores.



De la extensa lista que se despliega, tras la búsqueda, seleccionemos el transportador GLUT4 de humanos.

P14672 · GLUT4_HUMAN

Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 · [Homo sapiens \(Human\)](#) · Gene: SLC2A4 (GLUT4) · 509 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 

El ícono amarillo que se muestra a la izquierda del número de identificación (P14672) indica que es una proteína sometida a procesos de control y curado.

Debajo del número de la proteína se muestran algunos detalles básicos, como su nombre, el gen que la codifica y cuántos aminoácidos presenta. Además, se muestran dos datos muy importantes para elaborar nuestras conclusiones sobre la confiabilidad de la información que se muestra en esta base de datos. En este caso, el *annotation score* es de 5/5, o sea, el valor máximo. Esto significa que la información sobre esta proteína tiene un puntaje óptimo y, por lo tanto, es muy confiable. Por otro

lado, se muestra el nivel de evidencia, que es -en este caso- a nivel de proteínas; esto significa que los estudios se realizaron sobre la proteína en cuestión. Para comprender mejor esto, busquemos otra proteína...

Abramos UniProt en otra ventana, para tener la información de ambas proteínas al alcance de un clic. Busquemos, en este caso, la proteína GLUT4, pero, en este caso, bovina.

Q27994 · GLUT4_BOVIN

Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 · [Bos taurus \(Bovine\)](#) · Gene: SLC2A4 (GLUT4) · 509 amino acids · Evidence at transcript level · Annotation score: [5/5](#)

Como se puede observar, el puntaje también es de 5/5; sin embargo, en este caso, la evidencia es a nivel del transcritpo; vale decir, se ha inferido mucha información sobre la proteína basándose en la estructura del ARN transcritpo a partir del gen. Sabemos que la correlación que existe entre el transcritpo y la proteína es elevado, dado que cada codón codifica un aminoácido en particular. Entonces, se podría decir que, para el GLUT4 bovino, la puntuación es máxima, pero la evidencia no es tan fuerte como en el caso del GLUT4 humano.

Veamos, ahora, otro ejemplo. Busquemos GLUT4 humanos y, dentro de la lista que se despliega, tratemos de encontrar la proteína cadena alfa de tubulina (A6NHL2), a los fines de comprender mejor de qué estamos hablando cuando hablamos de puntuación y nivel de evidencia.

A6NHL2 · TBAL3_HUMAN

Tubulin alpha chain-like 3 · [Homo sapiens \(Human\)](#) · Gene: TUBAL3 · 446 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: [4/5](#)

En este caso, la evidencia es a nivel de proteínas, pero el puntaje de anotación es de 4/5; ya no es máximo el nivel de confiabilidad e información.

Es muy importante tener información sobre las proteínas que estemos estudiando, sin embargo, es fundamental no desatender estos datos, ya que hablan de la confiabilidad de la información vertida.

Volvamos al GLUT4 humano, con el que comenzamos esta parte de la clase.

P14672 · GLUT4_HUMAN

Solute carrier family 2, facilitated glucose transporter member 4 · [Homo sapiens \(Human\)](#) · Gene: SLC2A4 (GLUT4) · 509 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: [5/5](#)

Centremos nuestra atención en la expresión diferencial de esta proteína por diversas tejidos y células. En el menú desplegado a la izquierda de la pantalla encontraremos “Expression”, hagamos clic y seremos redirigidos al apartado de expresión.



Function

Names & Taxonomy

Subcellular Location

Disease & Variants

PTM/Processing

Expression

Interaction

Structure

Family & Domains

Expression¹

Tissue Specificity²

Skeletal and cardiac muscles; brown and white fat.

Gene expression databases

Bgee	ENSG00000181856 ?	Expressed in gastrocnemius and 94 other tissues	ExpressionAtlas	P14672 baseline and differential
			Genevisible	P14672 ? HS

Organism-specific databases

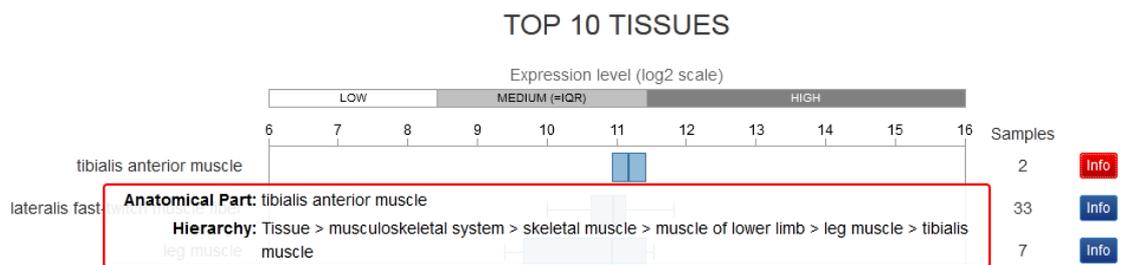
HPA	ENSG00000181856 ?	Tissue enhanced (heart muscle, skeletal muscle)
-----	-----------------------------------	-------------------------------------------------

Comencemos el análisis a través de la base Genevisible, cuyo *link* encontraremos en este apartado.



En la parte superior de la pantalla se muestra la especie que estamos estudiando. Como venimos de un vínculo de UniProt de una proteína humana, ya está elegido Homo sapiens, y el mismo número de entrada (14672), que corresponde al GLUT4.

Se presenta un gráfico que muestra los diez tejidos que presentan mayor expresión de la proteína en estudio. Cada tejido tiene una representación como un *boxplot* o gráfica de cajas y bigotes. En cada uno de estos *boxplot* se muestran la mediana, los percentilos y el rango. A la derecha se presenta el número de muestras que han sido incluidas en la medición. Al lado del número de muestras aparece un recuadro que dice “Info”, que -si clicamos sobre él- muestra más información sobre ese dado tejido. Por ejemplo, haciendo clic sobre “Info” en el “tibialis anterior muscle” veremos:



Podemos apreciar los diez tejidos con mayor expresión, que, como sabemos está muy presente en músculo y en tejido adiposo.

Volvamos al apartado “Expression” de UniProt, e ingresemos a otra base de datos con información sobre la expresión de la proteína en el cuerpo: HPA.

Function
Names & Taxonomy
Subcellular Location
Disease & Variants
PTM/Processing
Expression
Interaction
Structure
Family & Domains

Expression¹

Tissue Specificity¹
Skeletal and cardiac muscles; brown and white fat.

Gene expression databases

Bgee	ENSG00000181856 ↗ Expressed in gastrocnemius and 94 other tissues	ExpressionAtlas	P14672 ↗ baseline and differential
		Genevisible	P14672 ↗ HS

Organism-specific databases

HPA	ENSG00000181856 ↗ Tissue enhanced (heart muscle, skeletal muscle)
-----	-----------------------------------------------------------------------------------

Al clicar sobre el vínculo, ingresaremos a la base de datos *The human protein atlas*.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS 

≡ MENU HELP NEWS

Search result (1 genes): RPK

SLC2A4

SUMMARY

TISSUE RNA BRAIN RNA SINGLE CELL RNA TISSUE CELL PATHOLOGY RNA IMMUNE N/A BLOOD RNA SUBCELL RNA CELL LINE METABOLIC

Además del nombre de la proteína, se muestra información sobre los tejidos en los que se encuentra y su especificidad. Por ejemplo, en esta proteína que estamos estudiando, se nos explica que la especificidad tisular se encuentra en el músculo cardíaco y esquelético. Además, nos informa que tiene baja expresión en cerebro y que es una proteína de membrana. Por supuesto, esto es solo parte de la información provista en esta base de datos.

A continuación de esta parte principal se brinda una breve descripción sobre el GLUT4, en qué patología está involucrado, entre otros datos de interés.

HUMAN PROTEIN ATLAS SUMMARY¹

Protein¹ Solute carrier family 2 member 4

Gene name¹ SLC2A4 (GLUT4)

Tissue specificity¹ Tissue enhanced (heart muscle, skeletal muscle)

Tissue expression cluster¹ Striated muscle - Muscle contraction (mainly)

Single cell type specificity¹ Cell type enriched (Cardiomyocytes)

Single cell type expression cluster¹ Cardiomyocytes - Muscle contraction (mainly)

Immune cell specificity¹ Not detected in immune cells

Brain specificity¹ Low human brain regional specificity

Cancer prognostic summary Gene product is not prognostic

Predicted location¹ Membrane

Protein function (UniProt)¹ Insulin-regulated facilitative glucose transporter, which plays a key role in removal of glucose from circulation. Response to insulin is regulated by its intracellular localization: in the absence of insulin, it is efficiently retained intracellularly within storage compartments in muscle and fat cells. Upon insulin stimulation, translocates from these compartments to the cell surface where it transports glucose from the extracellular milieu into the cell. [show less](#)

Biological process (UniProt)¹ Sugar transport, Transport

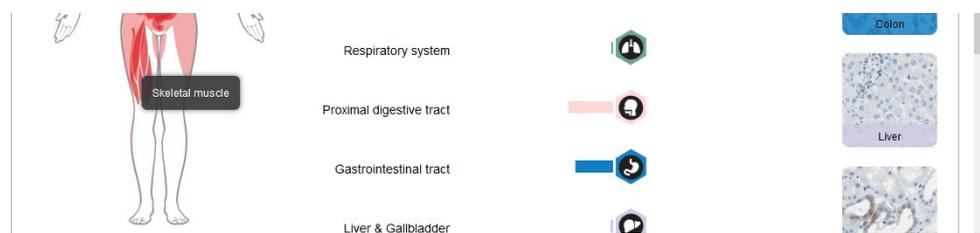
Disease involvement¹ Diabetes mellitus, Disease variant

Gene summary (Entrez)¹ This gene is a member of the solute carrier family 2 (facilitated glucose transporter) family and encodes a protein that functions as an insulin-regulated facilitative glucose transporter. In the absence of insulin, this integral membrane protein is sequestered within the cells of muscle and adipose tissue. Within minutes of insulin stimulation, the protein moves to the cell surface and begins to transport glucose across the cell membrane. Mutations in this gene have been associated with noninsulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM). [provided by RefSeq, Jul 2008] [show less](#)

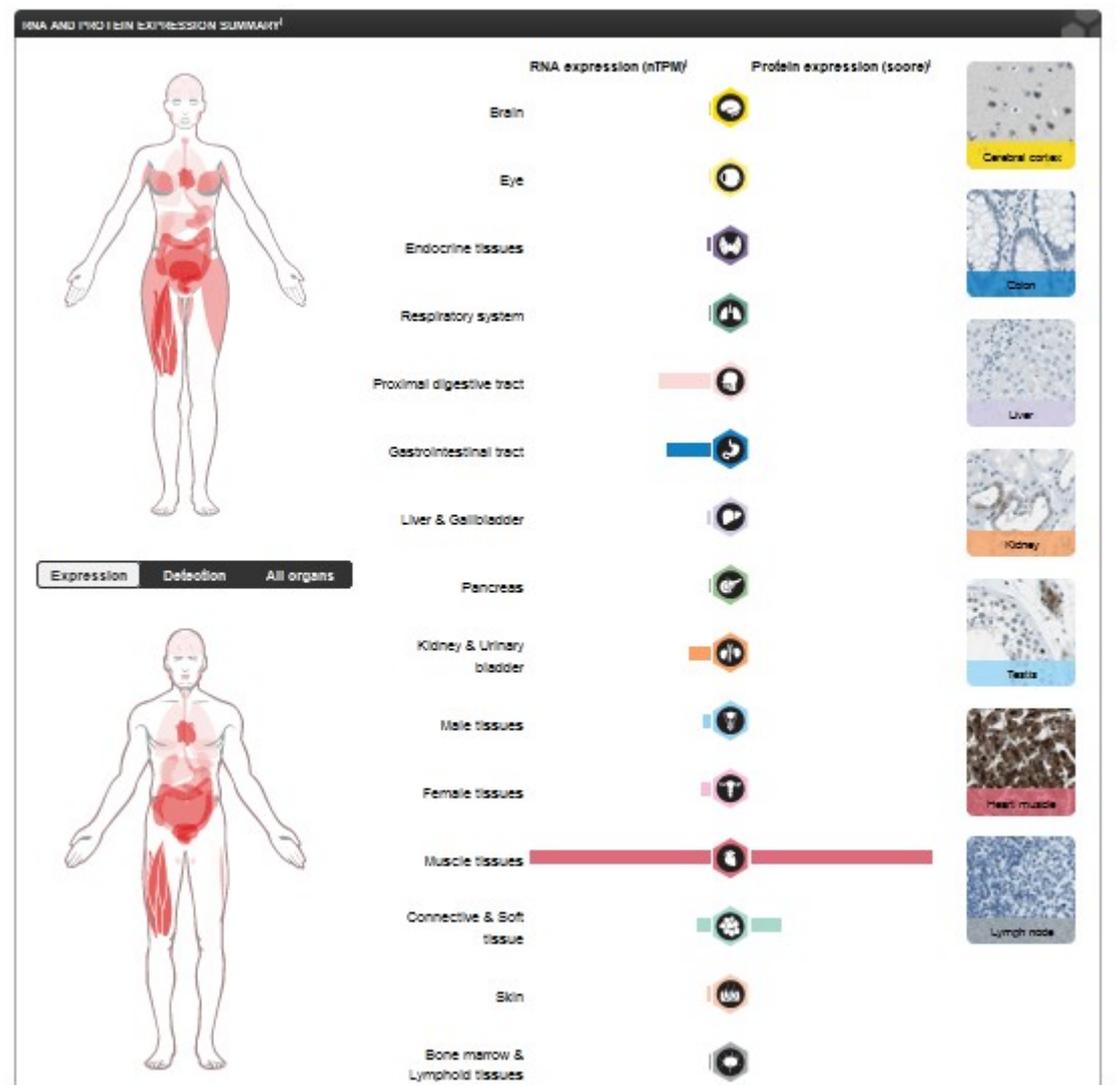
En la clase de hoy, centraremos nuestra atención en la expresión tisular, para lo cual nos dirigiremos, en la parte superior de la pantalla, al ícono “Tissue” (tejidos), que se muestra resaltado en la siguiente imagen.



En la expresión por tejidos se muestran dos dibujos: uno de una mujer y otro de un hombre, con órganos y estructuras pintadas en diferentes intensidades de rojo, intensidades que se relacionan directamente con la expresión de la proteína en cuestión en esa estructura. Si posicionamos el *mouse* sobre alguna de esas estructuras observaremos su nombre, por ejemplo, pasando el puntero sobre el músculo de la pierna, observamos “Skeletal muscle” o músculo esquelético.



En una visión más completa, pero no tan detallada, por cuestiones de tamaño, podremos observar las dos figuras humanas con esa escala de color rojo a la que hacíamos referencia.

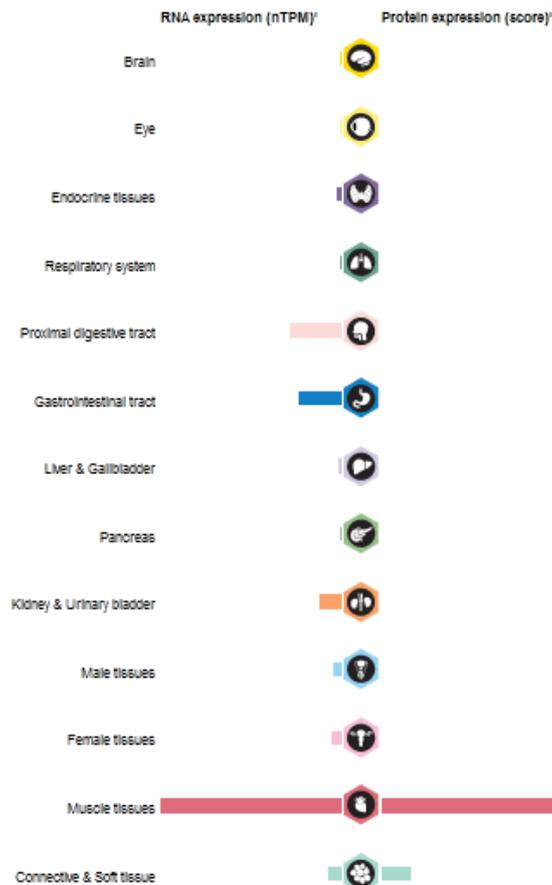


Estos gráficos de seres humanos muestran la información de una manera más gráfica, para una mejor orientación global. Sin embargo, a la derecha de esas figuras se muestra la información más cruda, con representaciones por barras en cada uno de los órganos o tejidos estudiados. Veamos un poco más de qué se trata esto.

Se listan diferentes órganos o tejidos, por ejemplo, cerebro, ojo, etc., y barras, que se extienden a partir de un hexágono central hacia la derecha y a la izquierda. Del hexágono hacia la izquierda se representa la expresión de ARN en el tejido u órgano estudiado, mientras que hacia la derecha, la expresión de proteínas.

Como seguramente pudo observar, existen algunas estructuras que solo tienen información de la expresión de GLUT4 a nivel de ARN, mientras que otras, a nivel de proteínas. Analicemos mejor esto.

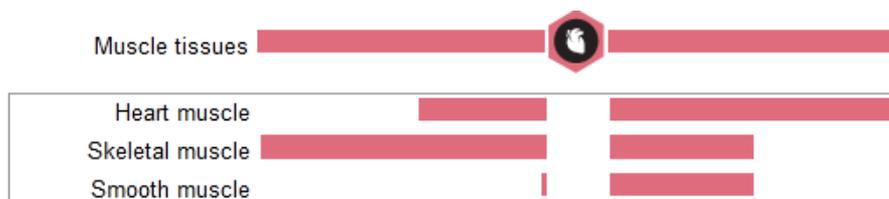
Es importante recordar que las funciones son cumplidas por proteínas. Vale decir, si hay expresión de ARN, mas no proteína, la función no será llevada a cabo, o no de la manera esperada. Esto puede obedecer a algún mecanismo de inhibición, por ejemplo.



Les proponemos centrarnos, a modo de ejemplo, en el tejido muscular. Veamos la imagen ampliada, para más comodidad, recordando que la línea hacia la izquierda representa la expresión de ARN, y la de la derecha, de proteínas.



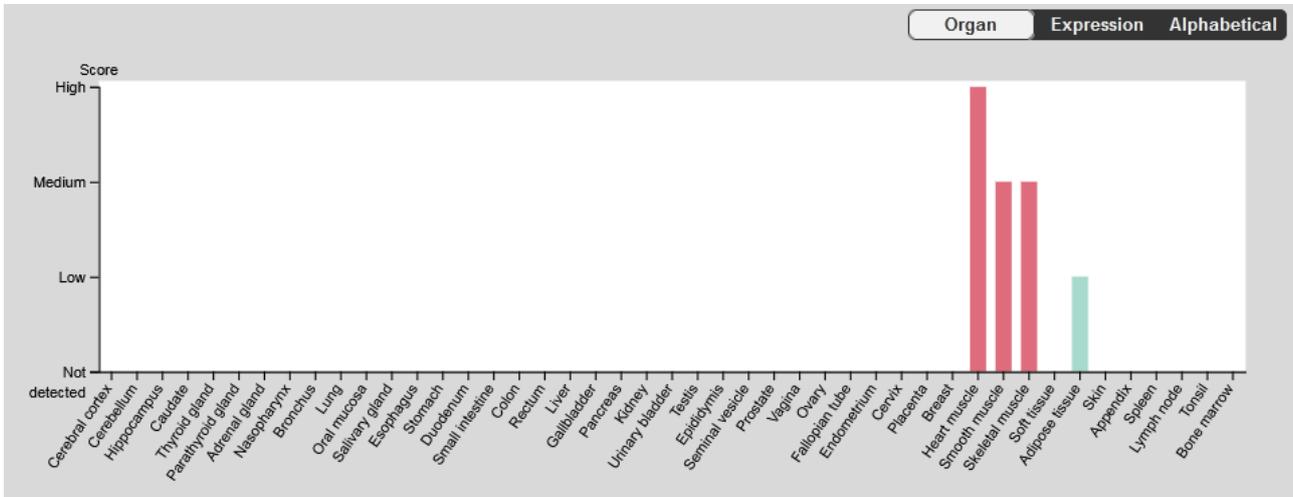
Si bien se ve buena información, tenemos la opción de obtener mayores datos. ¿Cómo? Haciendo clic sobre el hexágono que se muestra, y, entonces, se desplegará una ventana con datos discriminados según los diferentes tipos de músculos analizados. Así, tendremos información sobre el músculo cardíaco, el músculo esquelético y el músculo liso. Veamos qué datos nos brindan:



Como se aprecia, en el músculo cardíaco existe regular expresión de ARN, con alta expresión de la proteína, a diferencia del músculo esquelético, en el cual sucede lo contrario: hay elevada expresión

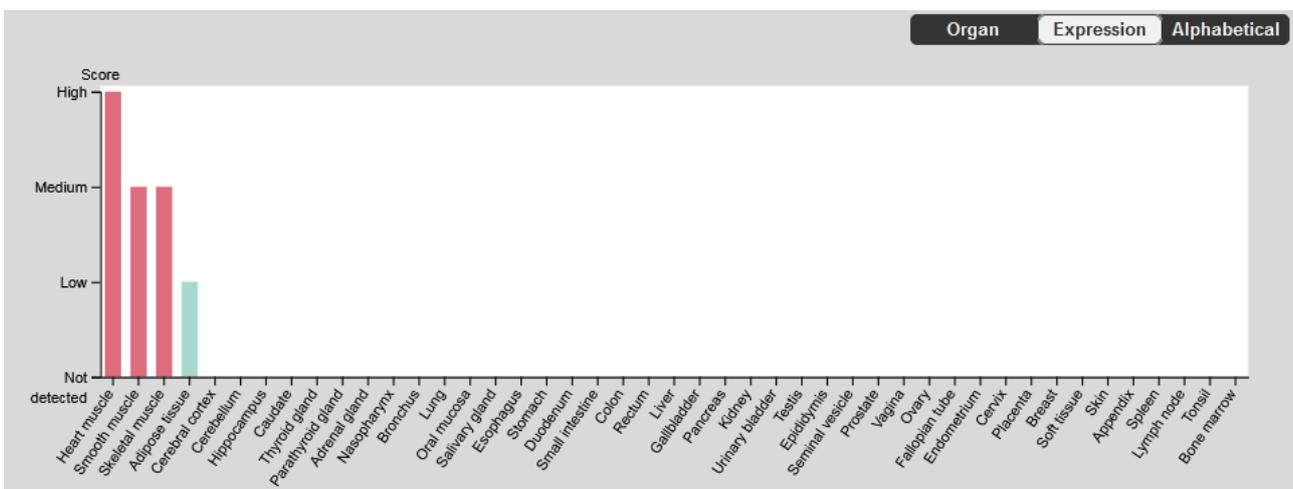
de ARN con moderada expresión proteínica. En el músculo liso, por su parte, hay poca expresión de ARN con moderada expresión de proteínas, similar a la del músculo esquelético.

Vayamos, ahora, un poco más abajo en la misma página, para encontrar un esquema con barras que muestran la expresión del -en nuestro ejemplo- GLUT4.

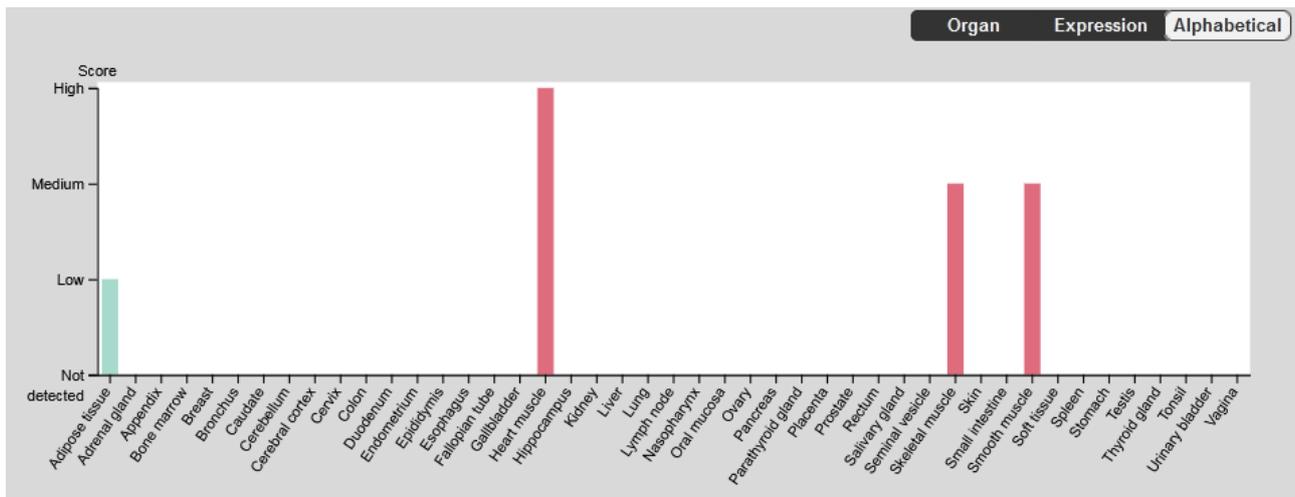


En esta gráfica se muestra la expresión de proteínas, con información similar a la que se mostraba en el sector que estudiamos recién, pero de una manera, quizás, más comparativa. Se nos da la opción de presentar esta información de tres maneras diferentes: ordenada por órganos, por expresión o por orden alfabético. Por defecto, y en la imagen anterior, se muestra por órganos. De todas maneras, la información brindada es la misma, independientemente de la presentación. ¿Cómo se interpreta este gráfico? En el eje horizontal se presentan todos los órganos estudiados, mientras que en el eje vertical, el *score* o expresión. Cuanto mayor sea la barra, mayor será la expresión de la proteína a ese nivel. Como se evidencia, a nivel del músculo cardíaco se encontró la mayor expresión, siendo coincidente con los datos analizados previamente.

Si, por ejemplo, necesitáramos ordenar los datos por “Expression”, obtendremos la siguiente gráfica. Vale aclarar que, en este caso, que se muestran pocas barras, es simple encontrar en qué sitios es mayor o menor la expresión; sin embargo, en proteínas muy ubicuas, el orden por expresión suele ser de gran utilidad, para facilitar el análisis de los datos:

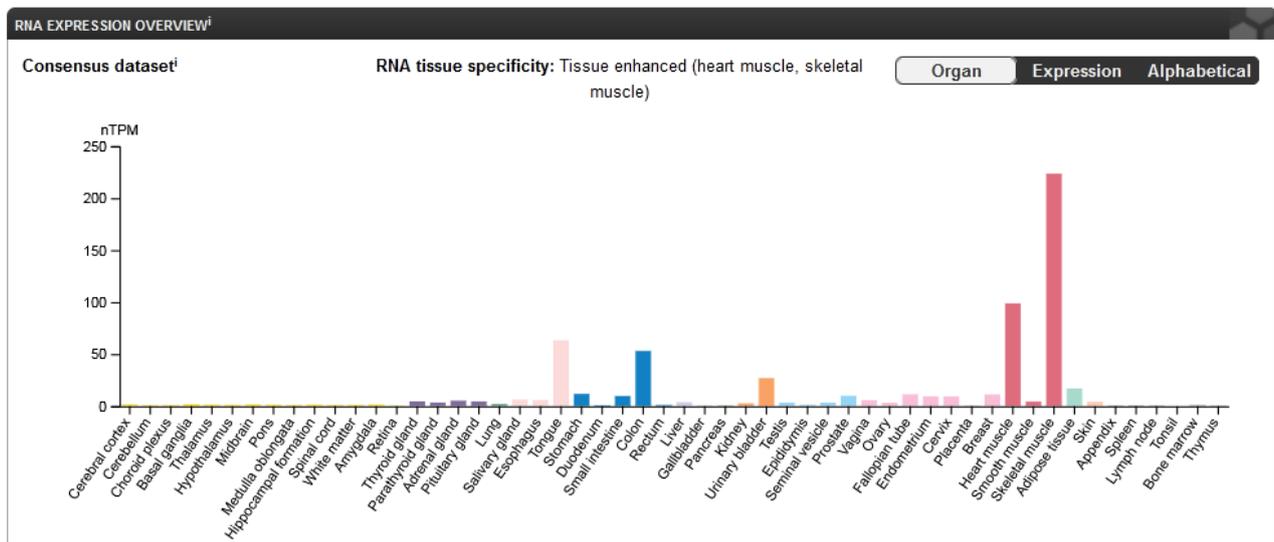


Ahora bien, también tenemos la posibilidad de ordenarlos alfabéticamente. En este caso, lo que se mostrará será:

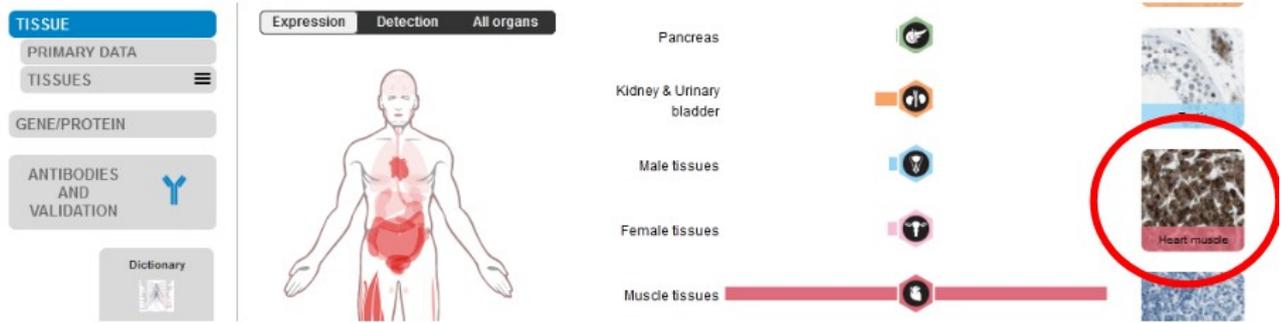


Estas diferentes formas de presentación pueden ser de utilidad en diversas circunstancias, dependiendo de lo que precisemos podremos hacer uso de una u otra. Conocer de su existencia nos da la posibilidad de acceder a la información de una manera más sencilla, según nuestras necesidades.

Estos gráficos que vimos muestran la información referida a la expresión de proteínas. Sin embargo, también tenemos gráficos disponibles sobre la expresión de ARN. Ellos se encuentran a continuación del anterior, y disponemos de las mismas opciones para organizar la información: órgano, expresión y orden alfabético. En la siguiente imagen se presentan los datos organizados por órganos.



Si volvemos a la parte superior de la página que estamos analizando, donde se encuentran los gráficos de personas con las expresiones representadas en intensidades de rojo, encontraremos, a la derecha de la pantalla, una serie de fotos de preparados histológicos. Veamos, a modo de ejemplo, la del músculo cardíaco (*Heart muscle*), para lo cual, como siempre, haremos clic sobre la imagen.

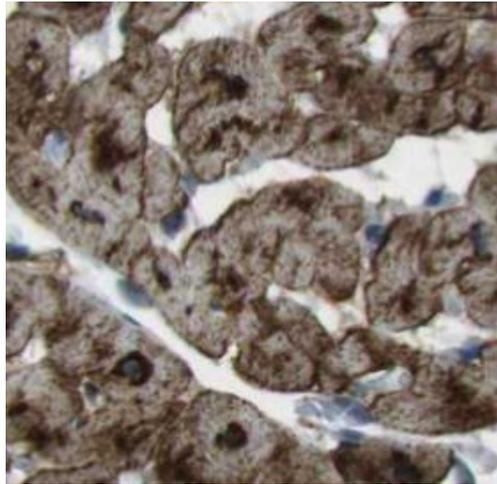


Entonces, seremos dirigidos al corte histológico de tejido muscular cardíaco que se analizó en esta base de datos.



En la imagen anterior aparecen remarcadas miniaturas de los tres cortes histológicos que se estudiaron. Para acceder a cada uno de ellos, simplemente haremos clic con el *mouse* sobre el gráfico y se abrirá más ampliado, como se observa en la imagen. Además, de cada uno de los cortes se presenta información sobre el paciente del cual se obtuvo. En este caso, es un hombre, de 45 años, con tejido normal. Otro dato de interés es la intensidad de expresión: en los cardiomiocitos, es alta la expresión de GLUT4, lo que queda evidenciado por la fuerte tinción (*staining*) que presenta.

Sumado a los datos recientemente presentados, se muestra un signo más y uno menos, que posibilita ampliar o reducir el tamaño de la imagen, a nuestra voluntad. Si agrandamos la imagen, y sabiendo que esta proteína es de membrana, podremos encontrar que la tinción de la membrana es más intensa que la del citoplasma, como se observa en la siguiente imagen.

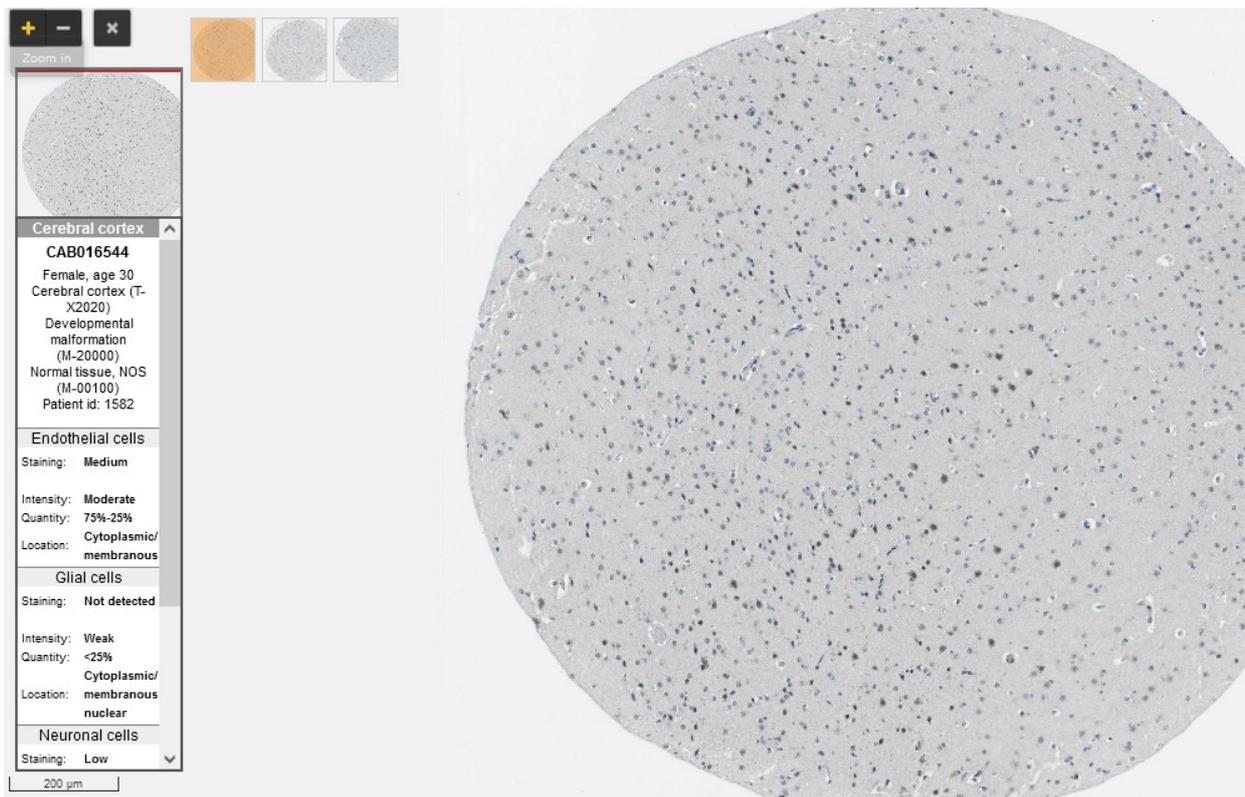


Conozcamos, ahora, qué información se presenta sobre el GLUT4 a nivel de la corteza cerebral. Para ello, vayamos a la miniatura del corte histológico de “Cerebral cortex”.

The screenshot displays a web interface for exploring gene and protein expression data. On the left, there is a navigation menu with options: TISSUE (selected), PRIMARY DATA, TISSUES, GENE/PROTEIN, and ANTIBODIES AND VALIDATION. The main content area is titled "RNA AND PROTEIN EXPRESSION SUMMARY" and features a human silhouette with a red highlight on the brain. To the right, there are columns for "RNA expression (nTPM)" and "Protein expression (score)". Below these columns, a table lists tissues, with "Cerebral cortex" highlighted in yellow and circled in red. A "SHOW MORE" button is located in the top right corner.

	RNA expression (nTPM) ¹	Protein expression (score)
Brain		
Cerebral cortex		

Veremos, como en el caso del músculo cardíaco, un corte histológico con información sobre el paciente del cuál se obtuvo la muestra. En este caso, una mujer, de 30 años.

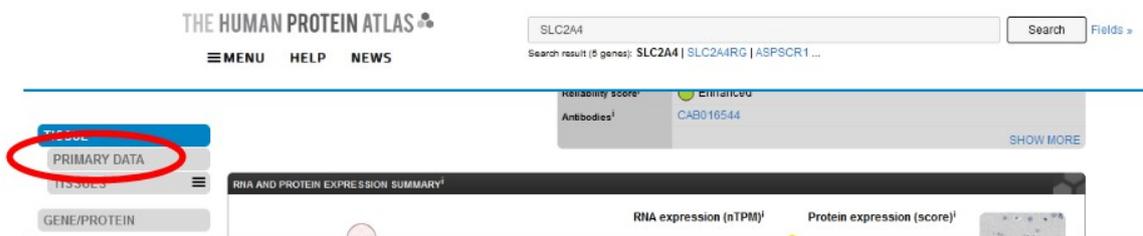


Lo interesante de este caso, además del corte histológico -claro está- es que, en esta ocasión, se discrimina la expresión del GLUT4 por células. Así, nos explican que a nivel de las células endoteliales la intensidad es moderada, mientras que en las células gliales es débil, al igual que en las neuronas; en cambio, en el neuropilo es no detectada.

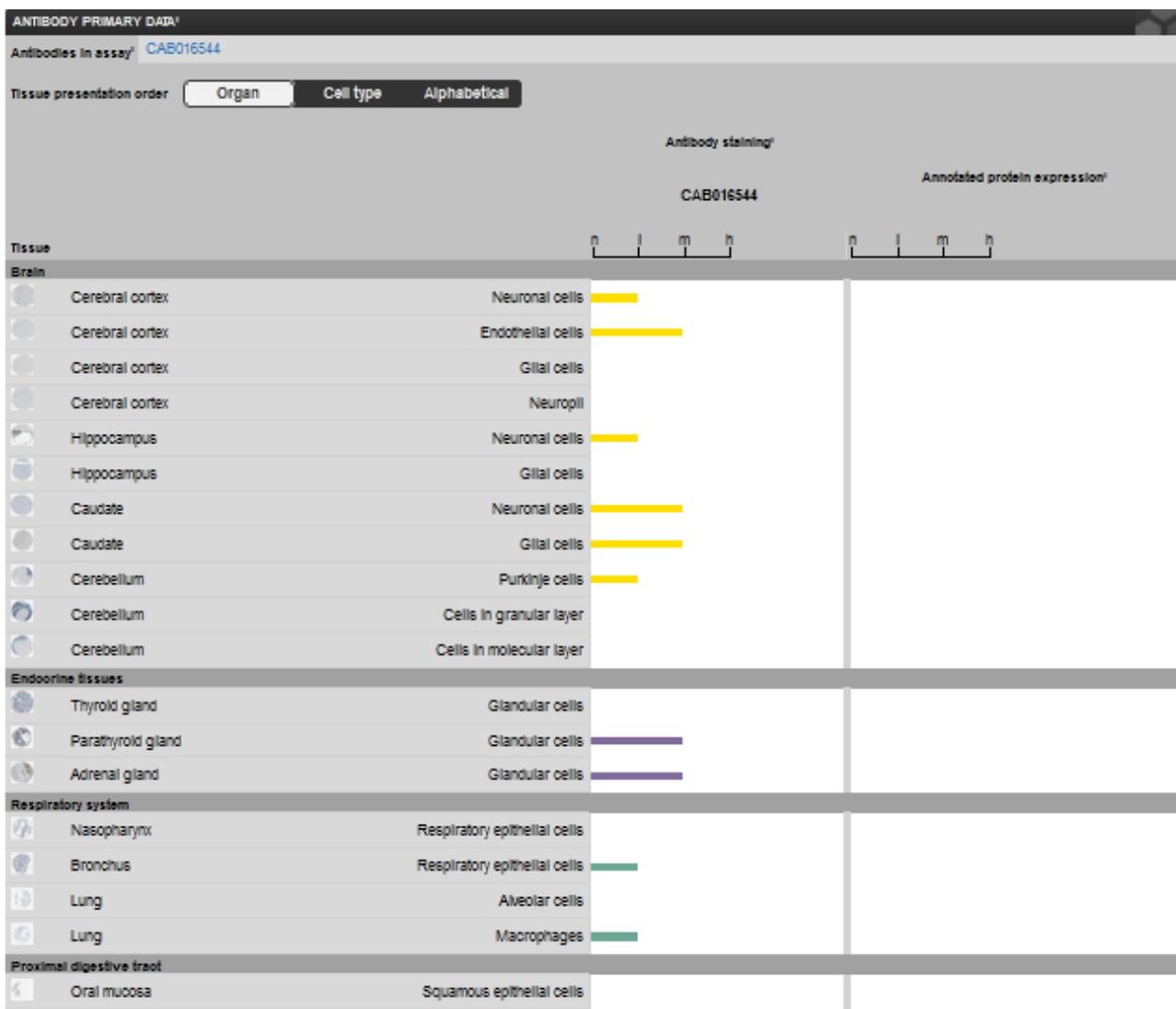
Endothelial cells	
Staining:	Medium
Intensity:	Moderate
Quantity:	75%-25%
Location:	Cytoplasmic/membranous
Glial cells	
Staining:	Not detected
Intensity:	Weak
Quantity:	<25%
Location:	Cytoplasmic/membranous nuclear
Neuronal cells	
Staining:	Low
Intensity:	Weak
Quantity:	75%-25%
Location:	Cytoplasmic/membranous
Neuropil	
Staining:	Not detected
Intensity:	Negative
Quantity:	None

Como va de suyo, no es lo mismo decir que el GLUT4 tiene alta expresión en corteza cerebral, que decir que la expresión de GLUT4 es alta en las células endoteliales, pero baja en las neuronas y células gliales.

Una información similar puede ser obtenida, en esta misma base de datos, en el apartado de “Primary data” o datos primarios.



Al ingresar, veremos, nuevamente, tres opciones para organizar la información: por órgano, por tipo de célula, o por orden alfabético. De manera predeterminada, se muestra por órganos.

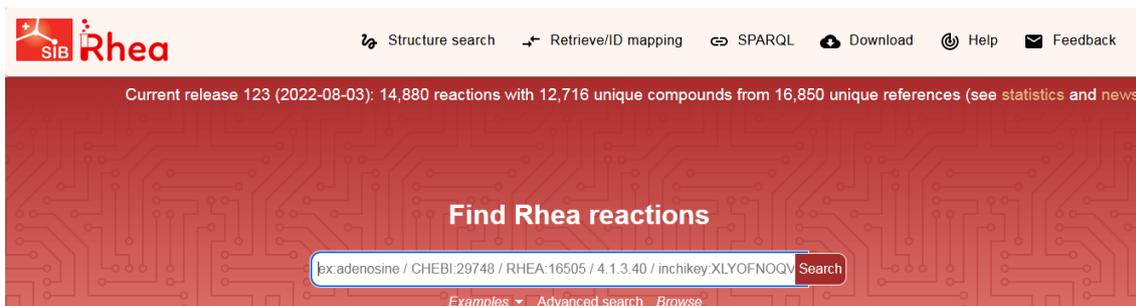


Analicemos, por ejemplo, cerebro (*brain*). Veremos que se muestran los datos separados por tipo de células. Luego, a la derecha, con barras de diferente longitud, se presenta la tinción para cada una

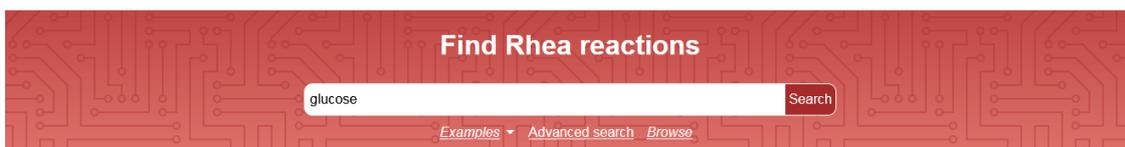
de las células. Si bien es intuitivo el análisis de la barra, es útil saber que “n” significa no detectado, “l”, bajo; “m” es moderado” y “h” representa elevada expresión. En algunas ocasiones se presenta la leyenda “N/A”, que significa que no se ha medido la expresión a nivel de esa célula (como es el caso de, por ejemplo, el GLUT4 en los condrocitos).

Rhea

Para concluir con la clase de hoy, ingresemos a la base Rhea, base de datos curada de reacciones químicas. Para ingresar, debemos colocar en nuestro navegador <https://www.rhea-db.org/>.



Como en todas las bases, tenemos un buscador. Escribamos “glucose” y cliquemos “Search” para que comience la búsqueda de información.



Como se observa, se muestran 596 reacciones en las que interviene la glucosa.

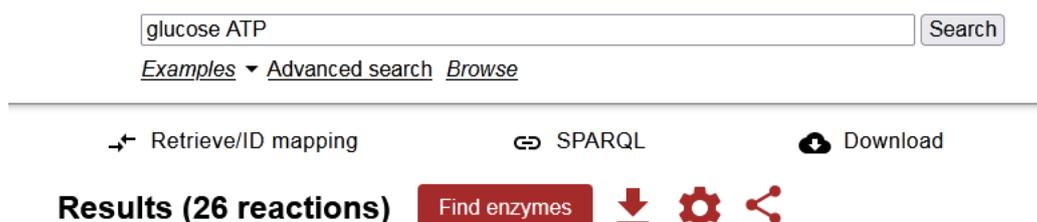
Reaction identifier	Equation	Enzyme class	Enzymes
<input checked="" type="checkbox"/> RHEA:14293	D-glucose + NAD ⁺ = D-glucono-1,5-lactone + H ⁺ + NADH	EC:1.1.1.47 glucose 1-dehydrogenase [NAD(P)(+)]	1,192
		EC:1.1.1.118 glucose 1-dehydrogenase (NAD(+))	protein(s) (UniProtKB)
		EC:1.1.1.359 aldose 1-dehydrogenase [NAD(P)(+)]	

Cuando encontramos la que necesitamos, hacemos clic sobre la casilla que se muestra al lado de su número de identificación de reacción, para que se pinte de amarillo y sea de más fácil visualización.

Reaction identifier	Equation	Enzyme class	Enzymes
<input checked="" type="checkbox"/> RHEA:14293	D-glucose + NAD ⁺ = D-glucono-1,5-lactone + H ⁺ + NADH	EC:1.1.1.47 glucose 1-dehydrogenase [NAD(P)(+)]	1,192
		EC:1.1.1.118 glucose 1-dehydrogenase (NAD(+))	protein(s) (UniProtKB)
		EC:1.1.1.359 aldose 1-dehydrogenase [NAD(P)(+)]	

¿Qué información se muestra? Además del código de identificación de la reacción en esta base, con el cual podremos acceder directamente en futuras búsquedas, se presenta la ecuación de la reacción. En este caso, D-glucosa más NAD^+ dan como resultado D-glucono-1,5-lactone+ H^+ + NADH . A continuación se muestran los códigos E.C. de las enzimas involucradas en la reacción y sus nombres, así como enlaces a cada una de esas enzimas.

En el buscador, además de colocar solamente un metabolito, como hicimos recién, podemos ajustar mejor los datos, para una búsqueda más eficiente. Por ejemplo, podemos incluir más de un sustrato, como podría ser “glucose ATP”.



glucose ATP Search

[Examples](#) ▾ [Advanced search](#) [Browse](#)

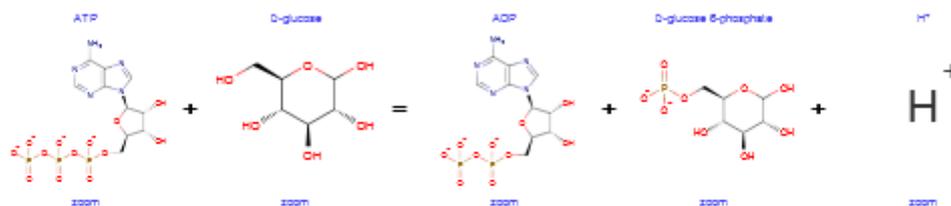
↔ Retrieve/ID mapping 🔗 SPARQL 📄 Download

Results (26 reactions) [Find enzymes](#) ⬇ ⚙️ 🔗

Como era de esperar, al incluir más metabolitos, el número de reacciones posibles disminuye. Por ejemplo, se muestra la reacción 17825, en la cual participa glucosa más ATP que producen ADP más D-glucosa-6-fosfato más un hidrógeno reacción catalizada por la hexokinasa o la glucokinasa. Además de esta información que se muestra en el inicio de la base, podremos acceder a más datos, cliqueando sobre el vínculo que es el número de reacción, en este caso RHEA:17825. Veamos qué información extra se nos es brindada.

RHEA:17825

- Reaction information
- Reaction participants
- Cross-references
- Related reactions
- Publications
- Comments



Enzymes

- UniProtKB: [15,127 proteins](#)
- Enzyme classes: [EC 2.7.1.1 hexokinase](#), [EC 2.7.1.2 glucokinase](#)
- GO Molecular Function: [GO:0004340 glucokinase activity](#)

Reaction participants [Hide](#)

Name	ATP
Identifier	CHEBI:22745 (Relation: 2551167)
Charge	-4
Formula	C ₁₀ H ₁₂ N ₅ O ₁₃ P ₃
InChIKey	ZKQHWZAMVWVXGA-KOY100KQUSA-J
SMILES	NC1=NC2=C(N1)C(=O)N(C(=O)N(C(=O)O)COP(=O)([O-])OP(=O)([O-])OP(=O)([O-])[O-])C(=O)N1C
2D coordinates	No file for the small molecule
Search links	Involved in 1,192 reaction(s) Find molecules that contain or resemble this structure Find proteins in UniProtKB for this molecule
Name	D-glucose
Identifier	CHEBI:4167 (Relation: 1281604; CAS: 2280-44-6)
Charge	0
Formula	C ₆ H ₁₂ O ₆
InChIKey	WQZGKKUJJFPOK-GASJSMHISA-N
SMILES	OC[C@H]1OC(O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]1O
2D coordinates	No file for the small molecule
Search links	Involved in 130 reaction(s) Find molecules that contain or resemble this structure Find proteins in UniProtKB for this molecule
Name	ADP

Al comienzo se muestra la reacción con las fórmulas correspondientes, luego, las enzimas que las catalizan y vínculos a UniProt y a mayor información sobre las mismas. También, a continuación, se muestran los participantes de la reacción con información sobre cada uno de ellos. Solamente, a modo de ejemplo, mostramos el ATP en la siguiente imagen. Es interesante saber que todas los datos escritos en color azul son vínculos que permitirán ampliar la información brindada, a los cuales se puede acceder posicionándonos con el cursor sobre ellos.

Reaction participants << Hide

Name	ATP
Identifier	CHEBI:30616 (Beilstein: 3581767)
Charge	-4
Formula	C10H12N5O13P3
InChIKey	ZKHQWZAMYRWXGA-KQYNXXCUSA-J
SMILES	<chem>Nc1ncnc2n(cnc12)[C@@H]1O[C@H](COP([O-])(=O)OP([O-])(=O)OP([O-])([O-])=O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>
2D coordinates	Mol file for the small molecule
Search links	Involved in 1,193 reaction(s) Find molecules that contain or resemble this structure Find proteins in UniProtKB for this molecule

Posicionémonos sobre ATP (en el sector “Names”) y busquemos -a modo de ejemplo- la información provista por la base ChEBI.

Reaction participants << Hide

Name ATP

Search chemical reactions in Rhea for this molecule.
Search molecules that contain or resemble this structure.
See the description of this molecule in ChEBI.
Find proteins in UniProtKB for this molecule.

InChIKey ZKHQWZAMYRWXGA-KQYNXXCUSA-J

SMILES Nc1ncnc2n(cnc12)[C@@H]1O[C@H](COP([O-])(=O)OP([O-])(=O)OP([O-])([O-])=O)[C@@H](O)[C@H]1O

2D coordinates [Mol file for the small molecule](#)

Search links [Involved in 1,193 reaction\(s\)](#)
[Find molecules that contain or resemble this structure](#)
[Find proteins in UniProtKB for this molecule](#)

Accederemos a la información sobre ATP de la base ChEBI.

EMBL-EBI ChEBI

Services Research Training About us

Home Advanced Search Browse Documentation Download Tools About ChEBI

ChEBI > Main

CHEBI:30616 - ATP(4-)

Main ChEBI Ontology Automatic Xrefs Reactions Pathways Models

ChEBI Name **ATP(4-)**

ChEBI ID **CHEBI:30616**

ChEBI ASCII Name ATP(4-)

Definition A nucleoside triphosphate(4-) obtained by global deprotonation of the triphosphate OH groups of ATP; major species present at pH 7.3.

Stars ★★★★★ This entity has been manually annotated by the ChEBI Team.

Supplier Information No supplier information found for this compound.

Download [Molfile](#) [XML](#) [SDF](#)

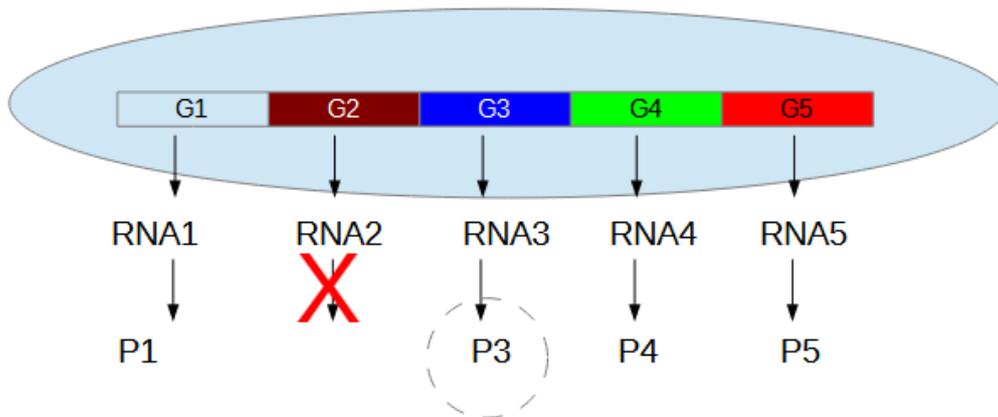
De todas estas páginas podremos acceder a los datos de UniProt, base que ya conocemos y manejamos.

[Ir al índice](#)

CBDCBM 10: INTERACCIÓN ENTRE PROTEÍNAS

Como sabemos, en el núcleo de las células se halla el ADN dividido en genes. Cada uno de ellos puede dar origen a una molécula de ARN que generará -a través del proceso de traducción o síntesis proteica- una proteína. También hemos aprendido que los genes son numerosos y que algunos pueden no dar origen a proteínas y hasta que no logren expresarse.

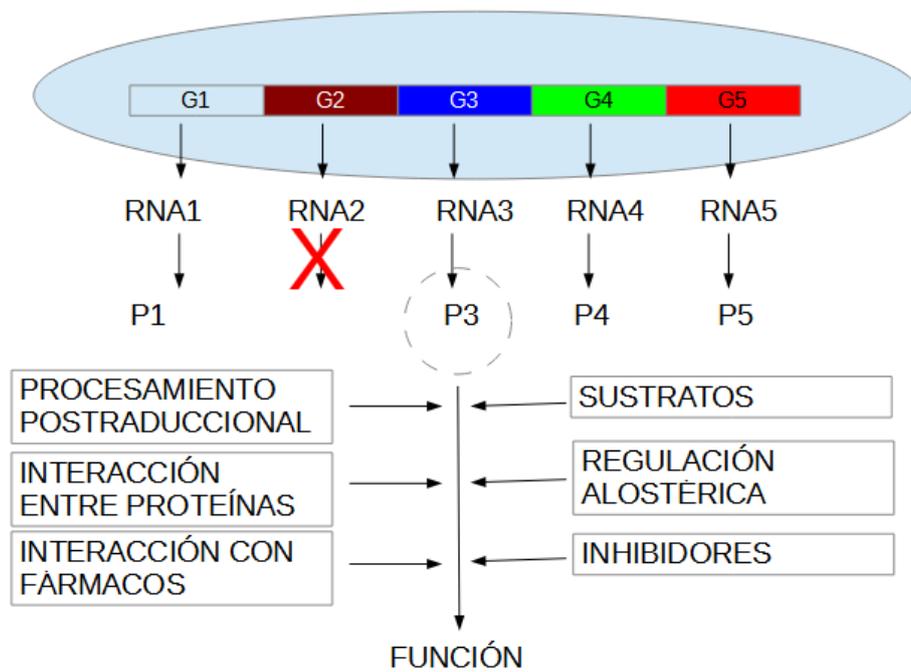
Veamos un esquema que analizamos la clase pasada, poniendo especial atención en la proteína 3.



Si esta proteína existe dentro de la célula es porque se ha producido la transcripción del gen, originando un ARN mensajero (ARNm) correspondiente y, por lo tanto, se dice que el gen se está expresando. En la clase anterior ya aprendimos formas de detectar si está presente el ARNm y/o la proteína.

Cuando la proteína está presente se asocia con una función, la cual le dará -a la célula o al organismo- una característica particular, considerada dentro de su fenotipo. Este fenotipo puede considerarse como la contraparte del gen que se encuentra en el ADN, que conforma el genotipo.

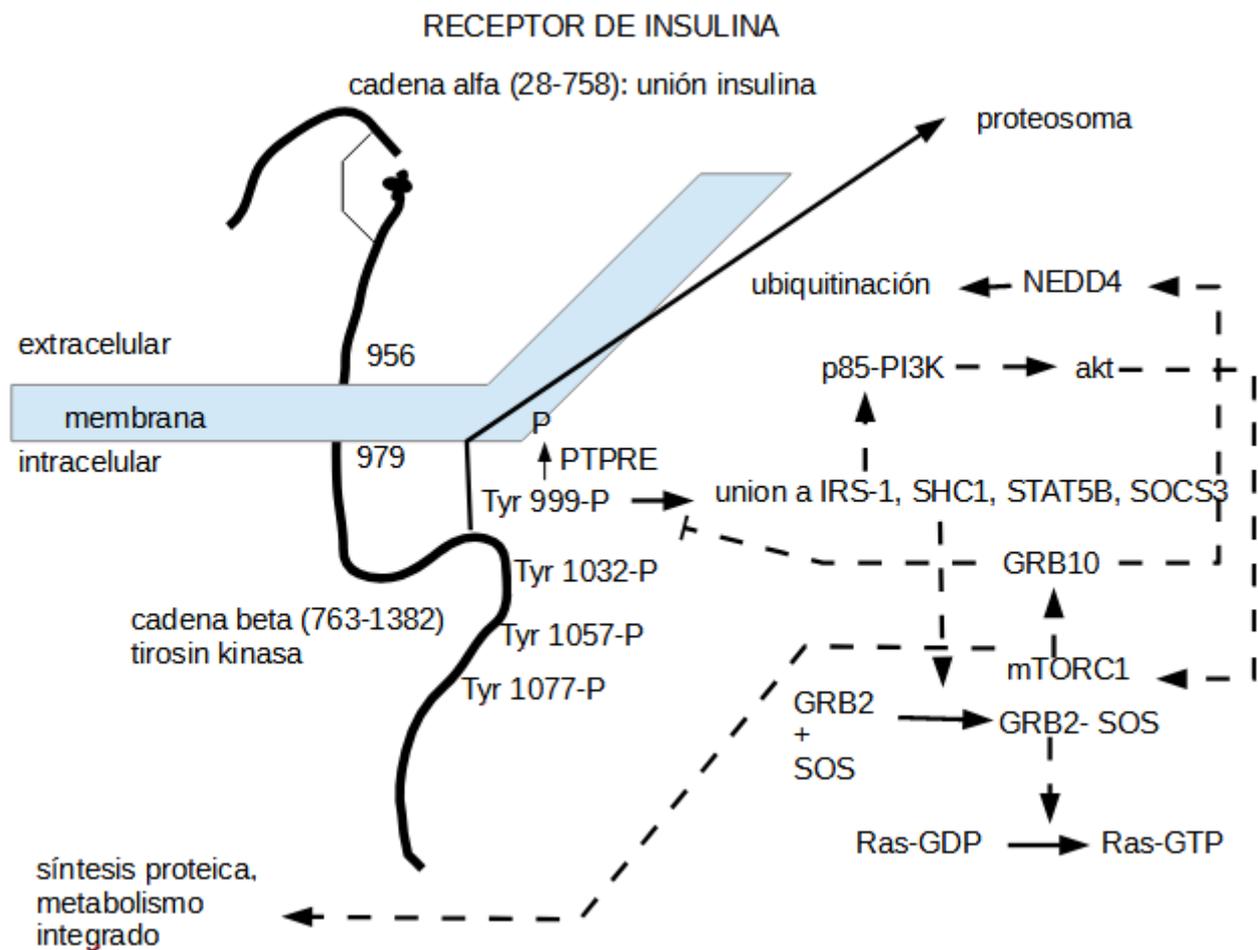
Ahora bien, para se cumpla el camino que va desde el gen3, pasando por el ARN3, la proteína 3 y que culmina con la función, debe ocurrir la transcripción y la traducción. Pero no es suficiente con ello. Entonces, ¿qué otros procesos son necesarios para que esa proteína pueda cumplir su función? Es importante que exista un procesamiento postraduccional -en la mayoría de las proteínas-, lo que implica que se produzcan transformaciones en la cadena proteica luego de la síntesis, de tal manera que la proteína sea capaz de realizar su actividad. En el caso de que la proteína sea una enzima, la disponibilidad de sustratos y el KM de la enzima condicionará la función de la misma. Por otro lado, la interacción entre proteínas puede influir en la función de las proteínas, así como la regulación alostérica (entendiéndose como la presencia de otras moléculas dentro de la célula que puedan interactuar con la proteína) también son capaces de modificar la función de una proteína. De igual modo, la interacción con fármacos que, a semejanza de la regulación alostérica, son sustancias que actúan sobre la proteína. Finalmente, aunque la lista puede ser más extensa, la presencia de inhibidores pueden modificar o anular la función de una proteína.



En la clase de hoy, centraremos nuestra atención en la interacción entre proteínas, proceso que tiene la capacidad de modificar enormemente la función de muchas proteínas.

Sabemos que la función de las proteínas se asocia a efectos y defectos. Conociéndolos podremos arribar a una función y, desde allí, buscar la proteína, el ARN o su gen, lo que veremos en próximas clases. Vale decir, el camino se puede hacer en ambos sentidos.

Pero no nos adelantemos, y veamos un ejemplo a partir de las interacciones entre proteínas. Analicemos el receptor de insulina.



A modo de introducción y para una mejor comprensión del gráfico, supongamos que la estructura celeste es la membrana. El receptor de insulina es una molécula formada por dos cadenas, originadas a partir de una misma proteína, unidas por un puente disulfuro; presenta un dominio extracelular con una cadena alfa donde se une la insulina, un dominio transmembrana y uno intracelular, parte de la cadena beta que tiene actividad de tirosinkinasa, vale decir, de enzima.

Cuando la insulina se une a la cadena alfa del receptor, se producen cambios conformacionales que modifican la cadena beta, activando la enzima con actividad de tirosinkinasa. Cuando esta enzima es activada, se producen autofosforilaciones en algunos residuos de tirosina (Tyr en el gráfico), lo que ocasiona la unión a ciertas proteínas, como el sustrato del receptor de insulina 1 (IRS-1), las proteínas con homología SH (SHC1), entre otras; que luego activarán otras proteínas con capacidad de desencadenar los fenómenos característicos de la insulina.

En esta interacción entre proteínas podremos tener diferentes acciones: por ejemplo, algunas proteínas activan a otras, o las inhiben. Para conocer más sobre estas interacciones acudiremos a las bases de datos.

Para comenzar la búsqueda en bases de datos de la clase de hoy, ingresemos a UniProt y busquemos el receptor de insulina (INSR) humano, como ya hemos aprendido a hacer. Una vez ubicada la proteína, en el menú desplegado a la izquierda, vayamos a “Interactions” para analizar diferentes interacciones de esta proteína con otras, tal el tema de la clase de hoy.

Function

Names & Taxonomy

Subcellular Location

Disease & Variants

PTM/Processing

Expression

Interaction

Structure

Family & Domains

Sequence & Isoform

Similar Proteins

P06213 · INSR_HUMAN

Insulin receptor · Homo sapiens (Human) · EC:2.7.10.1 · Gene: INSR · 1382 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 50

Entry Feature viewer Publications External links History

BLAST Align Download Add Add a publication Entry feedback

Function

Receptor tyrosine kinase which mediates the pleiotropic actions of insulin. Binding of insulin leads to phosphorylation of several intracellular substrates, including, insulin receptor substrates (IRS1, 2, 3, 4), SHC, GAB1, CBL and other signaling intermediates. Each of these phosphorylated proteins serve as docking proteins for other signaling proteins that contain Src-homology-2 domains (SH2 domain) that specifically recognize different phosphotyrosine residues. Including the p85 regulatory subunit of PI3K and SHP2. Phosphorylation of IRSs proteins lead to the activation of two main signaling pathways: the PI3K-AKT/PKB pathway, which is responsible for most of the metabolic actions of insulin, and the Ras-MAPK pathway, which regulates expression of some genes and cooperates with the PI3K pathway to control cell growth and differentiation. Binding of the SH2 domains of PI3K to phosphotyrosines on IRS1 leads to the activation of PI3K and the generation of phosphatidylinositol-(3, 4, 5)-triphosphate (PIP3), a lipid second messenger, which activates several PIP3-dependent serine/threonine kinases, such as PDK1 and subsequently AKT/PKB. The net effect of this pathway is to produce a translocation of the glucose transporter SLC2A4/GLUT4 from cytoplasmic vesicles to the cell membrane to facilitate

Ya dentro del apartado “Interactions” podremos observar información sobre el INSR. Luego se muestran interacciones binarias (de las cuales nos ocuparemos más adelante, en esta clase), pero ahora centraremos la atención en las bases de datos que presentan información sobre interacción entre proteínas (“Protein-protein interaction databases”).

Vayamos, en primer lugar, a la base de datos STRING, para lo cual, como siempre, haremos clic sobre el vínculo de esa base.

Protein-protein interaction databases

BioGRID	109854	185 interactors	IntAct	P06213	84 interactors
CORUM	P06213		MINT	P06213	
DIP	DIP-480N		STRING	9606.ENSP00000303830	
ELM	P06213				

STRING

Search Download Help My Data

Viewers Legend Settings Analysis Exports Clusters More Less

Nodes:

<p>Network nodes represent proteins</p> <p>splice isoforms or post-translational modifications are collapsed, i.e. each node represents all the proteins produced by a single, protein-coding gene locus.</p>	<p>Node Color</p> <ul style="list-style-type: none"> colored nodes: query proteins and first shell of interactors white nodes: second shell of interactors 	<p>Node Content</p> <ul style="list-style-type: none"> empty nodes: proteins of unknown 3D structure filled nodes: some 3D structure is known or predicted
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

En esta base de datos se muestran una serie de solapas. Nos centraremos en “Legend” y en “Settings”.

En la imagen que aparece al inicio de la página se muestra el receptor de insulina rodeado de otras proteínas, representadas, cada una de ellas, por círculos de colores, denominados nodos o “nodes”. A su lado, se muestra el nombre de la proteína representada. Esos nodos están unidos por líneas, que, dependiendo de su color, tienen un significado diferente.

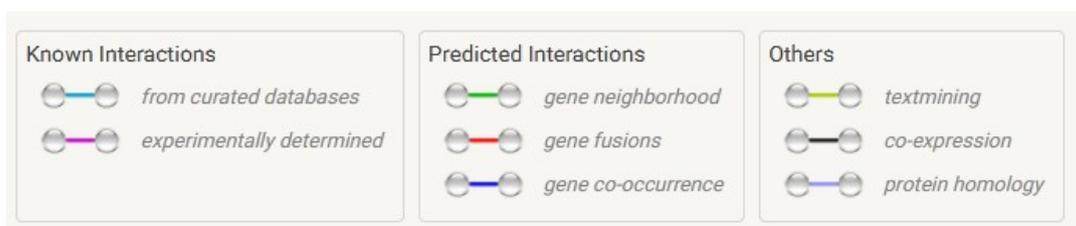
Veamos qué representan los códigos empleados para realizar esta gráfica en la base de datos STRING:

- cuando los nodos son coloreados son proteínas que pertenecen a la primera capa de interacción, mientras que si tienen color blanco, pertenecen a la segunda capa de interacción
- los nodos con dibujos de la proteína en su interior (en este caso, todos los nodos tienen esos dibujos, pero no siempre esto es así) representan proteínas con estructura 3D conocida. En cambio, los nodos “vacíos” están graficando proteínas sin estructura 3D conocida



En cuanto a las líneas que unen nodos, podemos ver que, algunas proteínas tienen más de un color de línea, mientras que otras, solo uno. Ahora bien, ¿qué significan esos colores en las líneas? Veamos:

- son interacciones conocidas
 - celeste: dato proveniente de bases de datos curadas
 - magenta: información determinada experimentalmente
- son interacciones predichas
 - verde: proximidad de genes
 - rojo: fusión de genes
 - azul: coocurrencia de genes
- otros mecanismos de obtención de la información
 - amarillo: minería de datos
 - negro: coexpresión
 - gris: homología en la proteína



Luego, en la base de datos, encontraremos un listado con las mismas proteínas que se mostraban en el gráfico al inicio de la página, su abreviatura y nombre.

Predicted Functional Partners:			Neighborhood	Gene Fusion	Cooccurrence	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	[Homology]	Score
IGF1	Insulin-like growth factor I; The insulin-like growth factors, isolated from plasma, are structurally and functionally related to ins...										0.999
IRS1	Insulin receptor substrate 1; May mediate the control of various cellular processes by insulin. When phosphorylated by the ins...										0.999
PTPN1	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1; Tyrosine-protein phosphatase which acts as a regulator of endoplasmic reti...										0.999
INS	Insulin; Insulin decreases blood glucose concentration. It increases cell permeability to monosaccharides, amino acids and fat...										0.999
GRB14	Growth factor receptor-bound protein 14; Adapter protein which modulates coupling of cell surface receptor kinases with spec...										0.998
SH2B2	SH2B adapter protein 2; Adapter protein for several members of the tyrosine kinase receptor family. Involved in multiple signali...										0.997
SHC1	SHC-transforming protein 1; Signaling adapter that couples activated growth factor receptors to signaling pathways. Participat...										0.995
PIK3R1	Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit alpha/beta/delta; Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha; Binds t...										0.995
GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10; Adapter protein which modulates coupling of a number of cell surface receptor kinas...										0.993
PTPN11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11; Acts downstream of various receptor and cytoplasmic protein tyrosine kin...										0.988

Si clicamos sobre la abreviatura de una proteína, obtendremos más información sobre ella, en una ventana flotante que se abrirá. También se muestran vínculos a otras bases de datos (como KEGG y UniProt, que ya conocemos). Asimismo, se puede acceder a la secuencia de aminoácidos de la proteína, entre otros datos de interés, como una representación 3D, por ejemplo.

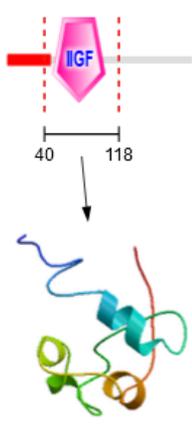
IGF1

Information
 Insulin-like growth factor I; The insulin-like growth factors, isolated from plasma, are structurally and functionally related to insulin but have a much higher growth-promoting activity. May be a physiological regulator of [1-14C]-2-deoxy-D-glucose (2DG) transport and glycogen synthesis in osteoblasts. Stimulates glucose transport in bone-derived osteoblastic (PyMS) cells and is effective at much lower concentrations than insulin, not only regarding glycogen and DNA synthesis but also with regard to enhancing glucose uptake. May play a role in synapse maturation. Ca(2+)-dependent exoc [...]

Identifier: ENSP00000302665, IGF1
 Organism: Homo sapiens

[e!](#) [GO](#) [KEGG](#) [X](#) [RefSeq](#) [UniProt](#)

- show protein sequence
- homologs among STRING organisms
- Pathways, Functions, Resources (GeneCards)



40 118

1 of 4
 homology model (P05019 / 3lriA)
 identity: 87.3%

Pero, volviendo a esa lista con las proteínas vinculadas al INSR, veremos que, a la derecha de esa tabla, se muestran una serie de puntos con puntajes a su lado. Analicemos, a manera de ejemplo, la interacción entre el receptor de insulina y la proteína IGF1:

Your Input:

Insulin receptor; Receptor tyrosine kinase which mediates the pleiotropic actions of insulin. Binding of insulin leads to phosphorylation of several intracellular substrates, including, insulin receptor substrates (IRS1, 2, 3, 4), SHC, GAB1, CBL and other signaling intermediates. Each of these phosphorylated proteins serve as docking proteins for other signaling proteins that contain Src-homology-2 domains (SH2 domain) that specifically recognize different phosphotyrosine residues, including the p85 regulatory subunit of PI3K and SHP2. Phosphorylation of IRSs proteins lead to the acti [...] (1382 aa)

INSR

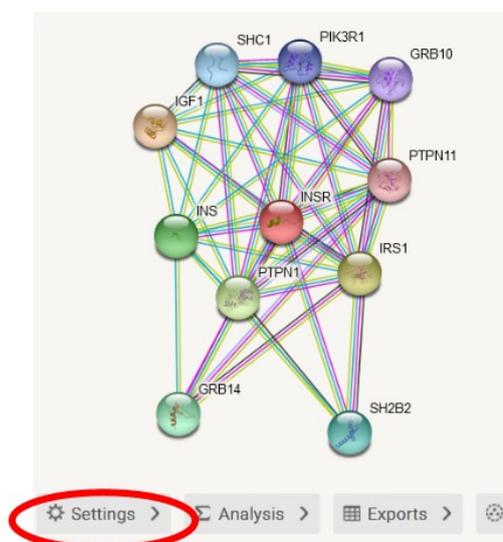
Predicted Functional Partners:

Predicted Functional Partners:			Neighborhood	Gene Fusion	Cooccurrence	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	[Homology]	Score
IGF1	Insulin-like growth factor I; The insulin-like growth factors, isolated from plasma, are structurally and functionally related to ins...										0.999

Como puede apreciarse, existen puntos en “Experiments”, “Database” y “Textmining”, lo cual representa los sustentos de interacción que se conocen. Vale decir, a través de experimentos, información provista en bases de datos y por minería de datos se ha obtenido información sobre la interacción entre INSR e IGF1; con un puntaje de 0,999.

En esa lista, las proteínas están ordenadas según ese puntaje o *score*, de manera decreciente.

Volvamos al comienzo de la página, donde estaba la red con sus nodos, para modificarla, según nuestras necesidades. Para ello, iremos a la solapa “Settings”.



Aquí encontraremos diferentes parámetros a modificar, para que se nos muestre la información que nos es de utilidad.

Basic Settings	
Network type:	<input checked="" type="checkbox"/> full STRING network (the edges indicate both functional and physical associations) <input type="checkbox"/> physical subnetwork (the edges indicate that the proteins are part of a physical complex)
meaning of network edges:	<input checked="" type="checkbox"/> evidence (line color indicates the type of interaction evidence) <input type="checkbox"/> confidence (line thickness indicates the strength of data support)
active interaction sources:	<input checked="" type="checkbox"/> Textmining <input checked="" type="checkbox"/> Experiments <input checked="" type="checkbox"/> Databases <input checked="" type="checkbox"/> Co-expression <input checked="" type="checkbox"/> Neighborhood <input checked="" type="checkbox"/> Gene Fusion <input checked="" type="checkbox"/> Co-occurrence
minimum required interaction score:	medium confidence (0,400) ±
max number of interactors to show:	1st shell: no more than 10 interactors ± 2nd shell: - none - ±
Advanced Settings	
network display mode:	<input type="checkbox"/> static png (network is a simple bitmap image; not interactive) <input checked="" type="checkbox"/> interactive svg (network is a scalable vector graphic [SVG]; interactive)
network display options:	<input type="checkbox"/> disable structure previews inside network bubbles <input type="checkbox"/> hide disconnected nodes in the network <input type="checkbox"/> show input protein names <input type="checkbox"/> hide protein names
UPDATE	

Podremos modificar diversos parámetros, entre los cuales se encuentran las fuentes a partir de las cuales se obtuvo la información para mostrar las interacciones. Por defecto, se encuentran tildadas todas las casillas, vale decir, muestra información proveniente de todas las fuentes posibles. Sin embargo, podemos clicar o desclickar a nuestra voluntad, para obtener información específica de un tipo de fuente en particular.

active interaction sources:

Textmining Experiments Databases Co-expression

Neighborhood Gene Fusion Co-occurrence

Si, por ejemplo, deseamos quedarnos solamente con las interacciones obtenidas por bases de datos o información experimental, dejaremos clicadas esas casillas y luego debemos presionar “Update”, para que se actualice la información.

Network type:

full STRING network (the edges indicate both functional and physical protein associations)

physical subnetwork (the edges indicate that the proteins are part of a physical complex)

meaning of network edges:

evidence (line color indicates the type of interaction evidence)

confidence (line thickness indicates the strength of data support)

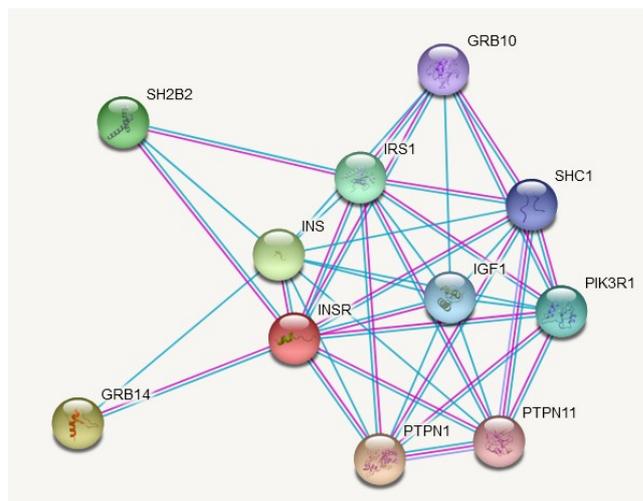
active interaction sources:

Textmining Experiments Databases Co-expression

Neighborhood Gene Fusion Co-occurrence

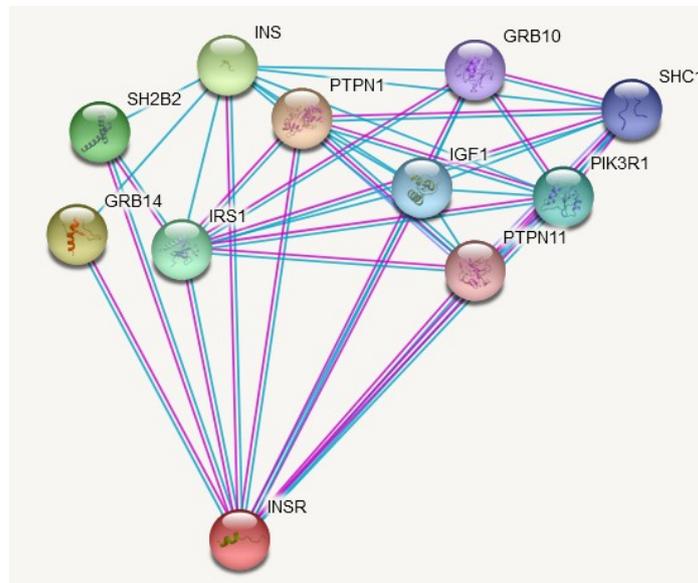
UPDATE

Veamos qué sucede cuando lo hacemos...



Como se aprecia en la imagen, quedaron las proteínas (nodos) unidas solamente por dos colores de líneas que, si recordamos, son las que representan interacciones experimentales y por bases de datos.

Un dato interesante es que los nodos de la red pueden ser movidos a nuestra voluntad. Si, por ejemplo, necesitamos cambiar de sitio el INSR, para una mejor visualización, podremos hacer clic sobre el nodo y, moviendo el *mouse*, se moverá el nodo. Esto lo podemos hacer con cualquiera de los nodos, tantas veces como consideremos necesario. Por ejemplo, podemos dejarlo así, aquí separamos el INSR, que es la proteína que estamos estudiando, y agrupamos todas las proteínas que las que interactúa. Va de suyo que esta opción es, simplemente, a modo de ejemplo. Usted decidirá qué forma le es más conveniente para su análisis.



Otra forma de intervenir sobre los datos que se nos muestran es a través del mínimo valor de interacción requerido. Esto se ubica dentro de “Settings” y, como se puede apreciar, aparece -por defecto- “medium confidence (0.400)”. Sin embargo, este valor puede ser modificado, para lo cual se presiona sobre las flechitas que se encuentran al lado del valor y se desplegará una ventana, en la cual elegiremos la opción de nuestra preferencia. Si bien existen valores prefijados, también podemos escribirlo nosotros, si elegimos la opción “custom value”.

Textmining
 Experiments
 Databases
 Co-expression

Neighborhood
 Gene Fusion
 Co-occurrence

minimum required interaction score:

medium confidence (0.400) ▾

highest confidence (0.900)

high confidence (0.700)

medium confidence (0.400)

low confidence (0.150)

custom value

Supongamos que, a modo de ejemplo, nosotros queremos que la red nos muestre todas las proteínas que tengan, como mínimo, 0,95 de *score*. Para ello, completaremos en el sector *ad hoc* y clicaremos sobre “Update” para que se actualice la información.

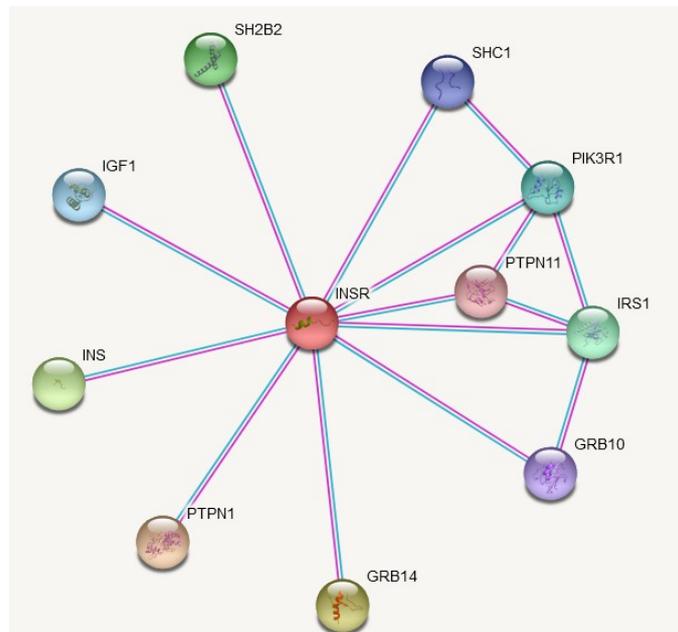
minimum required interaction score:

custom value ▾

confidence:

0.95

Luego, se mostrará la red modificada con respecto a la que estuvimos analizando recientemente. En este caso, con menor cantidad de interacciones entre las proteínas.



Si, ahora, volvemos a “Legend”, veremos que solamente quedaron las proteínas con información obtenida a través de datos experimentales o bases de datos y con un score superior a 0,95.

Your Input:

INSR Insulin receptor; Receptor tyrosine kinase which mediates the pleiotropic actions of insulin. Binding of insulin leads to phosphorylation of several intracellular substrates, including, insulin receptor substrates (IRS1, 2, 3, 4), SHC, GAB1, CBL and other signaling intermediates. Each of these phosphorylated proteins serve as docking proteins for other signaling proteins that contain Src-homology-2 domains (SH2 domain) that specifically recognize different phosphotyrosine residues, including the p85 regulatory subunit of PI3K and SHP2. Phosphorylation of IRSs proteins lead to the acti [...] (1382 aa)

Predicted Functional Partners:

		Neighborhood	Gene Fusion	Cooccurrence	Coexpression	Experiments	Databases	Textmining	[Homology]	Score
PTPN1	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 1; Tyrosine-protein phosphatase which acts as a regulator of endoplasmic reti...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.998
GRB14	Growth factor receptor-bound protein 14; Adapter protein which modulates coupling of cell surface receptor kinases with spec...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.997
INS	Insulin; Insulin decreases blood glucose concentration. It increases cell permeability to monosaccharides, amino acids and fat...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.997
SH2B2	SH2B adapter protein 2; Adapter protein for several members of the tyrosine kinase receptor family. Involved in multiple signali...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.994
IRS1	Insulin receptor substrate 1; May mediate the control of various cellular processes by insulin. When phosphorylated by the insu...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.991
PIK3R1	Phosphoinositide-3-kinase regulatory subunit alpha/beta/delta; Phosphatidylinositol 3-kinase regulatory subunit alpha; Binds t...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.989
IGF1	Insulin-like growth factor I; The insulin-like growth factors, isolated from plasma, are structurally and functionally related to ins...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.988
SHC1	SHC-transforming protein 1; Signaling adapter that couples activated growth factor receptors to signaling pathways. Participat...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.988
GRB10	Growth factor receptor-bound protein 10; Adapter protein which modulates coupling of a number of cell surface receptor kinas...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.987
PTPN11	Tyrosine-protein phosphatase non-receptor type 11; Acts downstream of various receptor and cytoplasmic protein tyrosine kin...	X	X	X	X	•	•	•	X	0.986

Volvamos, ahora, a “Settings” para modificar algunos otros parámetros que nos son mostrados. En este caso, veamos cómo cambiar la cantidad de proteínas que se muestran en la interacción. En la imagen que analizamos recién, podemos contar que existen 10 proteínas que están interactuando con nuestra proteína de interés -INSR-, pero podríamos modificar esta cantidad. Para ello, nos dirigiremos a “Max number of interactions to show” y elegiremos la opción que consideremos oportuna.

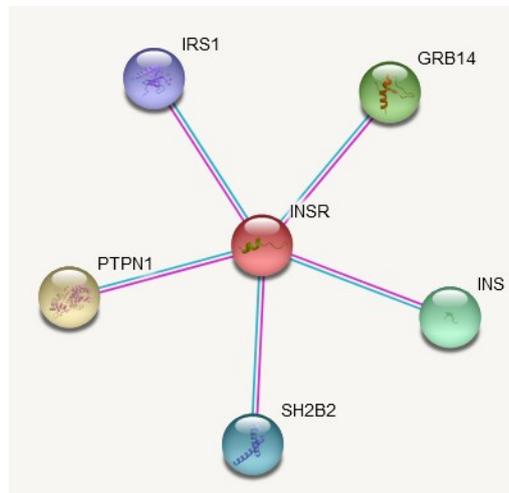
max number of interactors to show:

1st shell:

2nd shell:

Dentro de este mismo apartado, también podríamos seleccionar la cantidad de proteínas que se muestran en la segunda capa de interacción, vale decir, aquellas cuya relación presenta un menor grado de confianza. Lo vamos a dejar en “none”, o sea, no vamos a pedirle a la base STRING que nos muestre proteínas de la segunda capa de interacción.

Entonces, obtendremos aquellas cinco proteínas que presentan el mayor grado de interacción con el receptor de insulina en nuestro ejemplo.



Dejemos, por ahora, de lado la base STRING y volvamos a UniProt, a nuestra molécula de estudio, el receptor de insulina, que encontraremos con el código P06213. Como el tema de la clase de hoy es interacciones de proteínas, continuaremos buscando información sobre el tema, para lo cual nos dirigiremos al sector “Interaction”, como hicimos al comienzo de la clase.

En este momento, centremos nuestra atención en las interacciones binarias entre proteínas (“Binary interactions”).

Binary interactionsⁱ

P06213 has binary interactions with 21 proteins

Filter

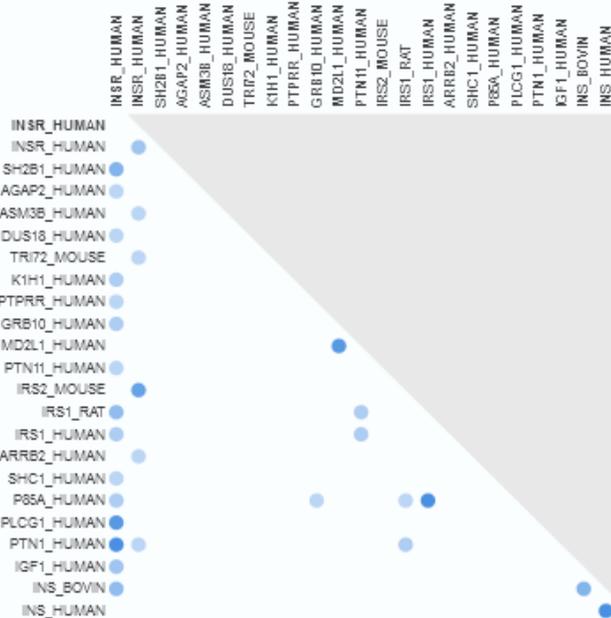
Subcellular location

Select...

Diseases

Select...

Clear



Las interacciones binarias, como su nombre lo indica, muestran las relaciones que presenta el receptor de insulina con otras proteínas. Se muestra una tabla de doble entrada, con el receptor de insulina humana y diferentes proteínas listadas. El color de los puntos representa la cantidad de experimentos que avalan esa interacción. Debajo de la tabla se muestra más información sobre esas interacciones.

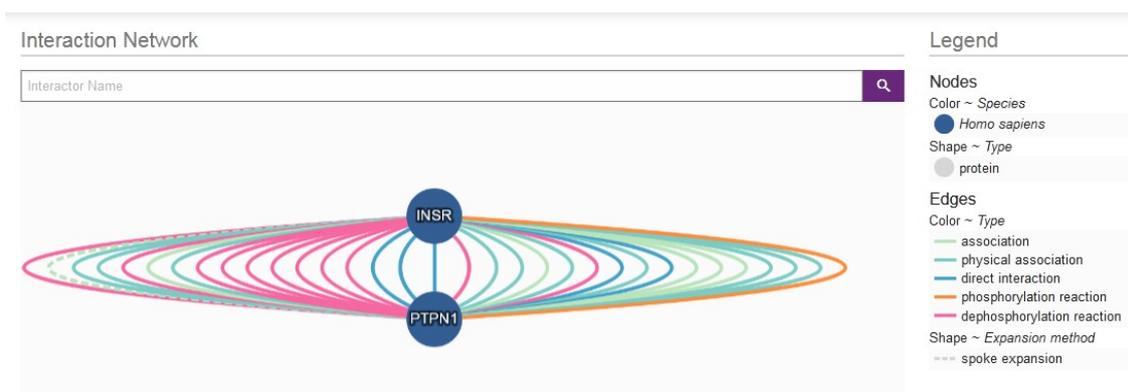
TYPE	ENTRY 1	ENTRY 2	NUMBER OF EXPERIMENTS	INTACT
BINARY	P06213	AGAP2 Q99490	2	EBI-475899, EBI-2361824
BINARY	P06213	DUSP18 Q8NEJO	2	EBI-475899, EBI-10698945
BINARY	P06213	GRB10 Q13322	3	EBI-475899, EBI-80275
BINARY	P06213	IGF1 P05019	4	EBI-475899, EBI-7902275
XENO	P06213	INS P01317	5	EBI-475899, EBI-3989070
BINARY	P06213	IRS1 P35568	3	EBI-475899, EBI-517592
XENO	P06213	Irs1 P35570	5	EBI-475899, EBI-520230
BINARY	P06213	KRT31 Q15323	3	EBI-475899, EBI-948001
BINARY	P06213	PIK3R1 P27986	3	EBI-475899, EBI-79464
BINARY	P06213	PLCG1 P19174	9	EBI-475899, EBI-79387

En la parte superior de esta tabla, donde dice “Type” se puede seleccionar el tipo de información que se va a mostrar: “Binary” o “Xeno”. En “Entry 1” se puede elegir la isoforma del INSR del cual nos interesa conocer las interacciones. Luego, en “Entry 2” se muestra con qué proteína interactúa y, a continuación, el número de experimentos que demostraron esa interacción. En la última columna se presentan *links* a la base de datos IntAct.

Veamos, a modo de ejemplo, el *link* que muestra la interacción entre el INSR y la proteína PTPN1.P18021.

Search for (id:EBI-475899 AND id:EBI-968788)

En la imagen se puede apreciar una serie de líneas de colores, que indican cada una de las 33 interacciones conocidas. A la derecha de esa gráfica, se presenta el código de líneas y colores, con lo que significa cada uno de ellos. Los círculos son proteínas. El color azul hace referencia a que los organismos a los que pertenecen esas proteínas son humanos. El color de la línea rosado, por ejemplo, explica que es una reacción de desfosforilación. El color celeste es una interacción directa entre proteínas...



Si seleccionamos “Interactions” en el sitio mostrado en la siguiente imagen, accederemos a información útil sobre esta relación. Cada una de las líneas que unen las dos proteínas muestran un tipo de interacción.

Layout

- Force directed
- Circular
- Bubbles

Edges

- Expand
- Affected By Mutation

Group By

- Species

Interactions interactors

Como es posible apreciar, se muestran las primeras 25 líneas de una tabla con 33 filas en total, con información sobre diferentes interacciones.

Showing 1 to 25 of 33 entries

Show 25 entries

Select	Molecule A	Molecule B	Identifier A	Identifier B	Type A	Type B	Species A	Species B	Host Organism	Positive interaction	Detection Method	Publication IDs	Interaction Type	Int
<input type="checkbox"/>	INSR	PTPN1	UniProt P06213	UniProt P18031	protein	protein	Homo sapiens	Homo sapiens	In vitro	✓	phosphatase assay	11183213	dephosphorylation	EB
<input type="checkbox"/>	INSR	PTPN1	UniProt P06213	UniProt P18031	protein	protein	Homo sapiens	Homo sapiens	In vitro	✓	phosphatase assay	11183213	dephosphorylation	EB
<input type="checkbox"/>	INSR	PTPN1	UniProt P06213	UniProt P18031	protein	protein	Homo sapiens	Homo sapiens	In vitro	✓	phosphatase assay	11183213	dephosphorylation	EB
<input type="checkbox"/>	INSR	PTPN1	UniProt P06213	UniProt P18031	protein	protein	Homo sapiens	Homo sapiens	In vitro	✓	x-ray diffraction	11183213	direct interaction	EB

Cada uno de estos renglones se muestran detalles de cada una de esas 33 interacciones. Analicemos, a manera de ejemplo, la primera de esas interacciones mostradas.

Select	Molecule A	Molecule B	Identifier A	Identifier B	Type A	Type B	Species A	Species B	Host Organism	Positive interaction	Detection Method	Publication IDs	Interaction Type
<input type="checkbox"/>	INSR	PTPN1	UniProt P06213	UniProt P18031	protein	protein	Homo sapiens	Homo sapiens	In vitro	✓	phosphatase assay	11183213	dephosphorylation

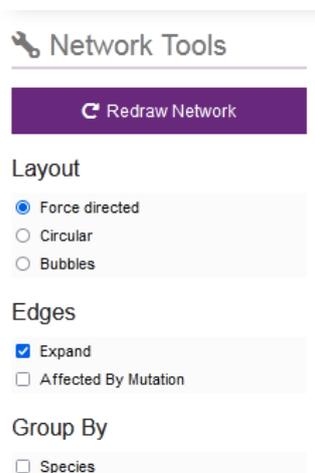
Interaction Type	Interaction AC	Confidence Value	Expansion Method	Aliases A	Aliases B	Feature count	Interaction Annotations
dephosphorylation	EBI:7483735	MI Score:0.98		gene name INSR author assigned name IR	gene name synonym PTP1B author assigned name PTP1B Show more (2)	4	comment homomint figure legend f1 Show more (1)

Entonces, la molécula A es el receptor de insulina, la molécula B es PTPN1, con sus respectivos enlaces a UniProt. Se muestra que las moléculas A y B son proteínas, ambas pertenecientes a Homo sapiens. Este experimento ha sido realizado *in vitro* (“Host organism”). El método utilizado para la detección (“Detection method”) es, en este caso, un ensayo de fosfatasa (*phosphatase assay*). Si quisiéramos obtener más información sobre este método, podremos clicar sobre el nombre “phosphatase assay” y seremos dirigidos a un sitio, con información sobre el mismo.

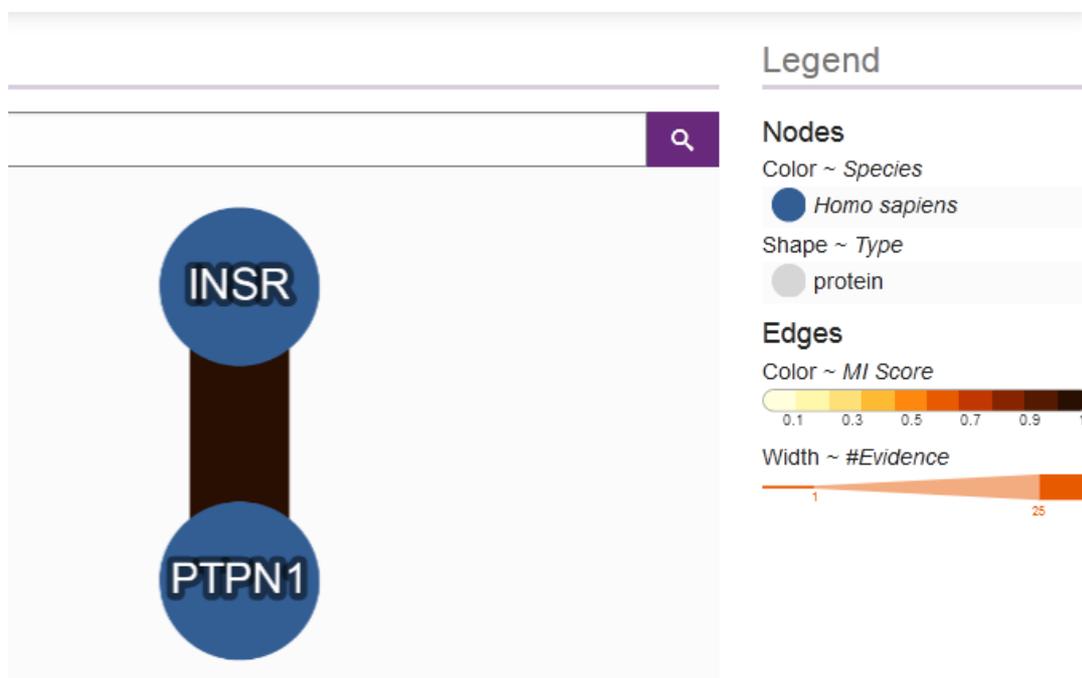
The screenshot shows the OLS (Ontology Lookup Service) interface. At the top, there's a navigation bar with 'Home', 'Ontologies', 'Documentation', and 'About'. Below that, the search results for 'phosphatase assay' are displayed. The main heading is 'phosphatase assay' with a search bar and a 'Search' button. Below the heading, there's a URL: http://purl.obolibrary.org/obo/MI_0434. A description follows: 'Measures the catalysis of the reaction: a phosphosubstrate + H2O = a substrate + phosphate. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14755292]'. On the left, there's a 'Tree view' showing a hierarchical structure of terms: 'molecular interaction' -> 'interaction detection method' -> 'experimental interaction detection' -> 'biochemical' -> 'enzymatic study' -> 'phosphatase assay'. On the right, there's a 'Term information' panel with sections for 'Subsets' (PSI-MI_slim), 'has obo namespace' (PSI-MI), 'id' (MI:0434), and 'Term relations' (Subclass of:).

Volviendo a la base IntAct y al cuadro que estábamos analizando, encontraremos el tipo de interacción, en este caso, defosforilación.

Si subimos en la página, y nos posicionamos al costado del gráfico de las interacciones, encontraremos algunas casillas para tildar y modificar algunos parámetros con los cuales nos es mostrada la información. Veamos de qué se trata.



Si, por ejemplo, des clicamos “Expand” dentro de “Edges”, veremos una línea que ambas proteínas, con su puntaje dado por el color de la línea. Mientras más oscuro sea el color, mayor será el *score*. Por otro lado, el grado de evidencia viene mostrado por el grosor de la línea. En este caso, la interacción entre el INSR y PTPN1 tiene un *score* muy elevado con una evidencia, también, muy alta.



Podríamos acceder a esta información, de otra manera, a través del vínculo provisto en UniProt, dentro del apartado “Interactions”, buscando el *link* a IntAct.

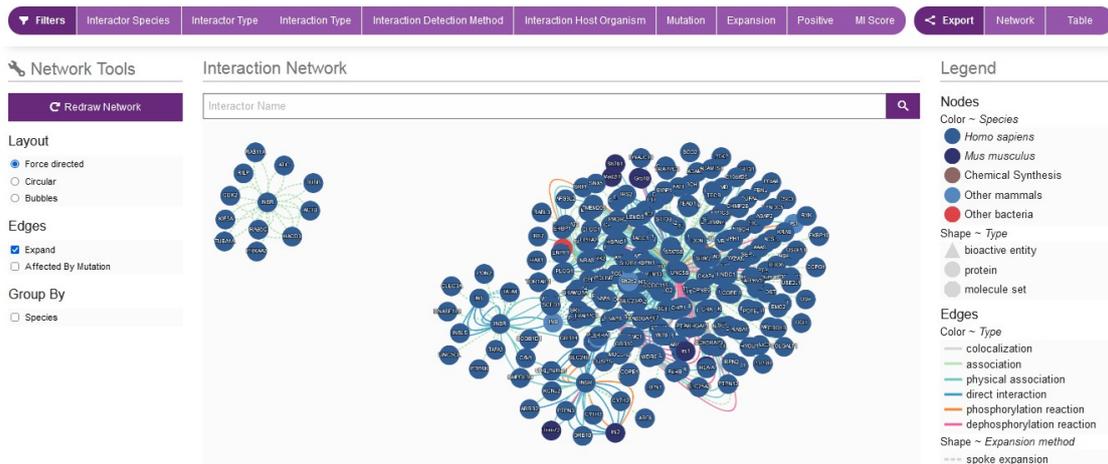
Protein-protein interaction databases

BioGRID	109854	185 interactors
CORUM	P06213	
DIP	DIP-480N	
ELM	P06213	

IntAct	P06213	84 interactors
MINT	P06213	
STRING	9606.ENSP00000303830	

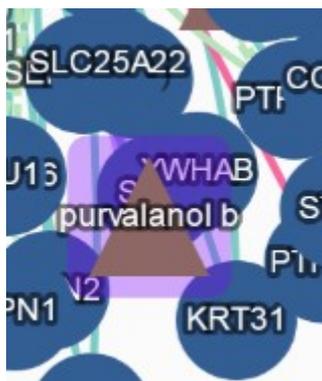
Cuando ingresamos, vemos que es la misma base, pero con información levemente diferente, ya que -en este caso- estamos ingresando al sitio de todas las interacciones que presenta el INSR.

Search for id:P06213*



Si recorremos con el puntero del *mouse* los círculos que representan las diversas proteínas, obtendremos su nombre y algunos datos que pueden ser de utilidad. A la derecha se muestra, con colores, diferentes especies en las que se tienen datos sobre INSR y los tipos de estudios que se realizaron para obtener la información necesaria para generar este esquema.

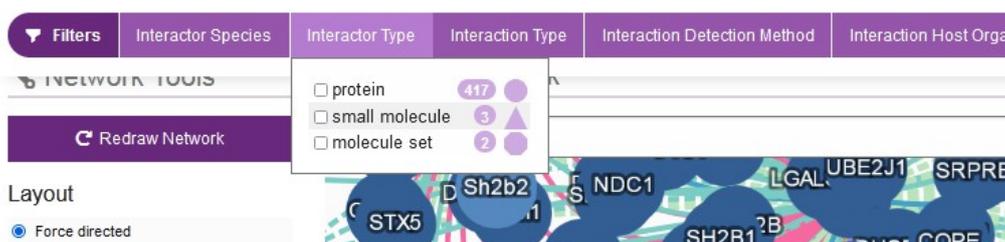
Se muestran, también, triángulos que representan compuestos bioactivos, por ejemplo, el que se observa en la siguiente imagen:



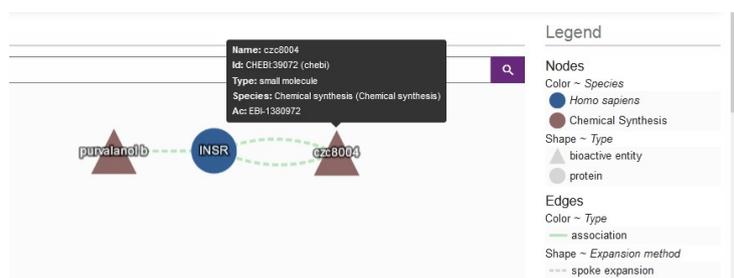
Por lo tanto, no solo se muestran las interacciones con proteínas, sino también con compuestos bioactivos.

En la parte superior de la página se muestran una serie de pestañas que nos permitirán modificar los filtros de interacción. Por ejemplo, en “Interaction type” tenemos tres opciones posibles: proteínas,

pequeñas moléculas (compuestos bioactivos) y conjunto de moléculas, con casillas para clicar, dependiendo de nuestra necesidad de información.



Seleccionemos, a modo de ejemplo, “small molecules” y veamos qué sucede.



Como mencionaba en el selector, existe información sobre dos moléculas pequeñas (purvalanol b y czc8004), que tienen asociación con el receptor de insulina. Además, si nos posicionamos con el *mouse*, obtendremos algunos otros datos de interés y vínculos a otra base de datos para más información.

Luego, se muestra una tabla con datos de las interacciones entre estas tres moléculas.

Select	Accession	Name	Preferred ID	Type	Species	Description	Alias	Alternative IDs	Interactions found in current search	Total interactions in all IntAct
<input type="checkbox"/>	EBI-1380972	czc8004	CHEBI CHEBI:39072	small molecule	Chemical synthesis (Chemical synthesis)	CZC8004		IntAct 1 ChEBI 1	2	75
<input type="checkbox"/>	EBI-475899	INSR	UniProt P05213	protein	Homo sapiens	Insulin receptor	gene name INSR	IntAct 1 UniProt 3 Ensembl 1	3	332
<input type="checkbox"/>	EBI-1380990	purvalanol b	CHEBI CHEBI:49840	small molecule	Chemical synthesis (Chemical synthesis)	Purvalanol B		ChEBI 2 IntAct 1	1	111

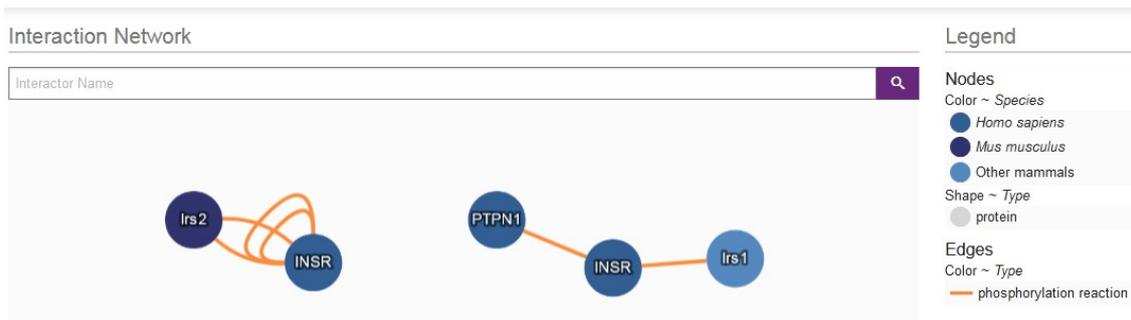
Si, a modo de ejemplo, clicamos sobre el vínculo a la base ChEBI para el purvalanol B, veremos información sobre este compuesto, tal como la fórmula y diversos detalles sobre su estructura química, como ya hemos aprendido.

The screenshot shows the ChEBI website interface. At the top, there is a search bar and navigation links like Home, Advanced Search, Browse, Documentation, Download, Tools, and About ChEBI. The main content area displays the entry for CHEBI:49840 - purvalanol B. It features a chemical structure of the compound, a table with key information (Name, ID, Stars, Secondary IDs, Supplier Information, Download), and a list of related actions like 'Find compounds which contain this structure'.

Volvamos a la base de datos IntAct, para conocer más. En la barra que se despliega en la parte superior de la pantalla, podemos seleccionar, como vimos, si queremos que nos muestre solo proteínas, pequeñas moléculas o conjunto de moléculas. Seleccionemos, ahora, “proteins” y vayamos a la pestaña que se encuentra a continuación (“Interaction Type”) y veremos que podremos elegir el tipo de interacción queremos que nos muestre. Para elegirlo, solo debemos clicar en la casilla que se encuentra al lado del tipo de interacción. Elijamos, a modo de ejemplo, “phosphorylation”.

The screenshot shows the IntAct website's filter menu. The 'Interaction Type' dropdown is open, displaying a list of interaction types with their corresponding counts: association (134), proximity (115), physical association (102), direct interaction (33), dephosphorylation (25), phosphorylation (6), and colocalization (2). The 'phosphorylation' option is highlighted.

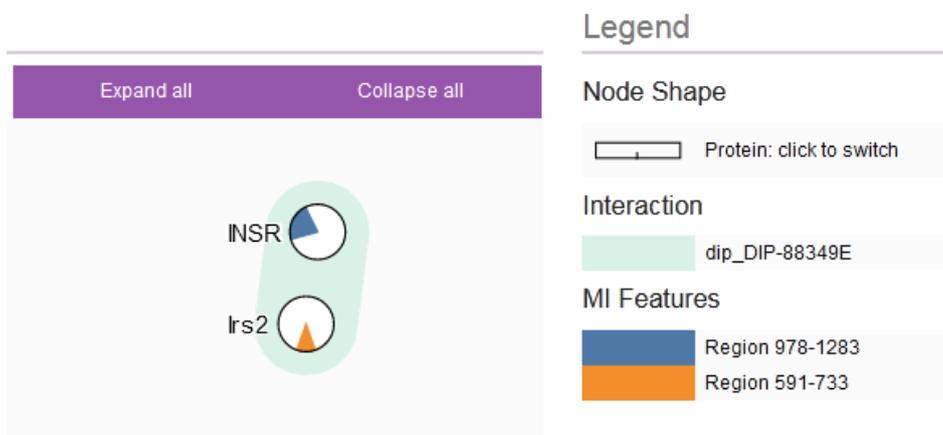
En este caso, se mostrarán solo las interacciones que involucren fosforilaciones en esta proteína.



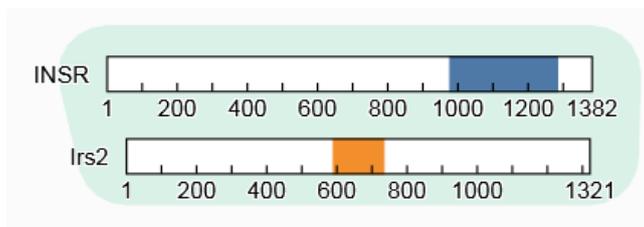
Por la forma, podremos ver que son todas proteínas, y por el color, pertenecientes a Homo sapiens y otras especies.

Luego, como siempre, se muestra una tabla que muestra más información sobre estas interacciones mostradas en la gráfica. Analicemos, por ejemplo, la interacción entre el receptor de insulina

humano con el sustrato del receptor de insulina de ratón, para lo cual, como siempre, haremos clic sobre el vínculo que se presenta en la tabla, o ingresando en el buscador de la base IntAct EBI-15685880.



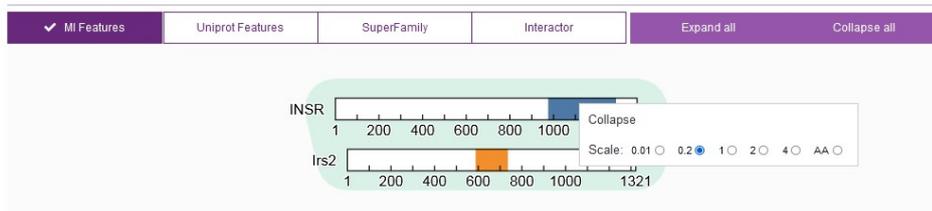
Aparece un esquema con círculos, sobre los cuales podremos hacer clic para observarlo de otra manera, como una barra. A esas barras -que representan las secuencias de aminoácidos del receptor de insulina humano y del sustrato del receptor de insulina de ratón- se les puede modificar el *zoom*, para mayor comodidad de visualización.



Para modificarles la escala, debemos hacer clic con el botón derecho del *mouse* sobre la barra y veremos diferentes opciones.

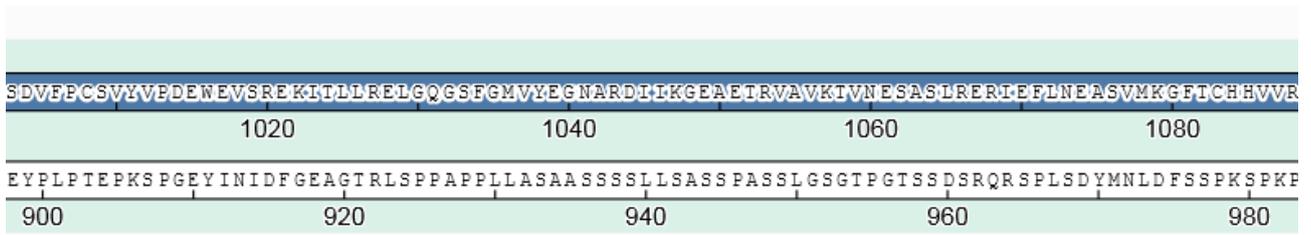
Details of EBI-15685880

Interaction Viewer



Antes de continuar, analicemos brevemente estas barras. Nos explican que la zona azul es la región comprendida entre los aminoácidos 978 y 1283 del receptor de insulina, mientras que la zona azul involucra los aminoácidos 591 al 733 del sustrato del receptor de insulina de ratón. Estas regiones son las zonas en las cuales se unen o a través de las cuales interactúan ambas proteínas.

Si quisiéramos ampliar tanto la información como para ver todos los aminoácidos, podemos elegir "AA", como se ve en el recorte de la siguiente imagen:



Debajo de las barras, se muestran los detalles de interacción, con los participantes (receptor de insulina y sustrato del receptor de insulina), así como ciertas características, dependiendo de la pestaña que seleccionemos.



Veamos, brevemente, la información brindada en “Interaction Details”. Se muestra el tipo de interacción, el método de detección de la misma, que es una prueba realizada *in vitro*; además, algunos enlaces a otras bases de datos, así como los datos de la publicación a partir de la cual se obtuvo la información para crear esta base de datos.

Interaction Details

Accession
EBI-15685880

Type
phosphorylation

Detection Method
protein kinase assay

Host Organism
In vitro

Positive Interaction
✓

External Cross References (4)

Database	Identifier
psi-mi	MI:0465
dip	DIP-113599X
imex	IM-9628-11
doi	10.1038/nsmb.1388

Annotations (3)

Topic	Description
curation depth	IMEx
title	Structural and biochemical characterization of the KRLB region in insulin receptor substrate-2.
comment	DIP original experiment: DIP-113599X

Publication

Title
Structural and biochemical characterization of the KRLB region in insulin receptor substrate-2.

Journal
Nature structural & molecular biology

Authors
Wu J., Tseng YD., Xu CF., Neubert TA., White MF., Hubbard SR.

Publication date
01/01/2008

Publication reference
PubMed: 18278056

External Cross References (1)

Database	Identifier
imex	IM-9628

En el apartado “Participants”, como es de esperar, se brinda información sobre los dos participantes de esta interacción: el receptor de insulina y el sustrato del receptor de insulina.

Expand	Name	AC	Type	Identifier	Aliases	Description	Species	Expression System	Detection Methods	Experimental Role	Biological Role
<input checked="" type="checkbox"/>	p06213-1	EBI-15685884	protein	UniProt P06213-1		Insulin receptor	Homo sapiens	Spodoptera frugiperda (Fall armyworm)	western blot	unspecified role	enzyme
<input checked="" type="checkbox"/>	irs2_mouse	EBI-15685887	protein	UniProt P81122		Insulin receptor substrate 2	Mus musculus	Escherichia coli	western blot	unspecified role	enzyme target

Y, finalmente, en la pestaña “Features” se publican ciertas características, tales como el nombre, el sitio de unión, los vínculos a cada uno de los participantes en la base UniProt, entre otras.

Name	Type	Role	Range Positions	Linked Features	Participant Name	Participant Identifier	Detection Methods	Parameters	Identifiers	Cross References	Annotations
Region 978-1283	binding region		978-1283		p06213-1	UniProt P06213-1			IntAct EBI-15685885		
Region 591-733	binding region		591-733		irs2_mouse	UniProt P81122			IntAct EBI-15685888		

Con las herramientas de interacciones binarias que aprendimos en las bases STRING e IntAct podremos comprobar, en los modelos construidos de interacción proteica -como el que analizamos al comienzo de la clase- si realmente existe sustento experimental o algún otro tipo de sustento que permita conocer las relaciones que existen entre dos proteínas, por ejemplo, el receptor de insulina y la proteína IRS-1 (sustrato del receptor de insulina).

[Ir al índice](#)

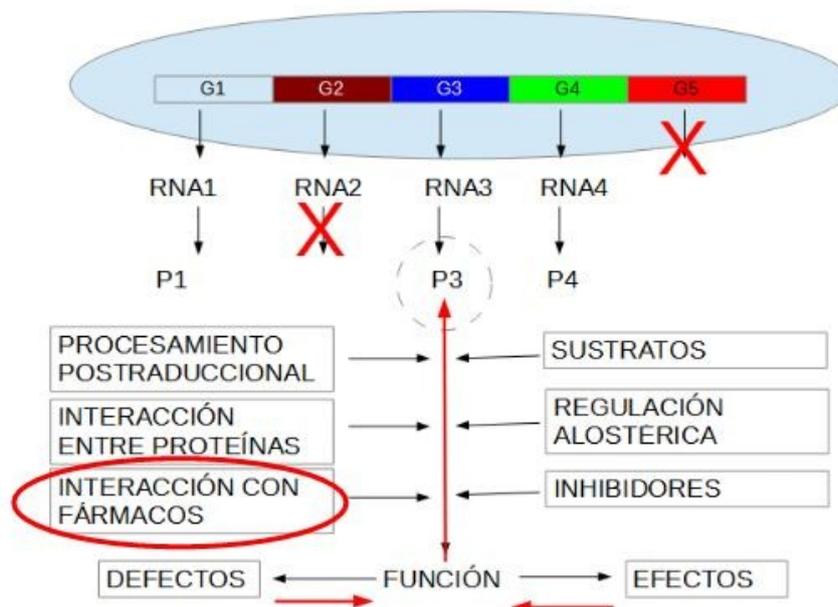
CBDCBM 11: INTERACCIÓN DROGAS - PROTEÍNAS

Como hemos aprendido, una célula presenta una molécula de ADN dividida en genes, con la información para construir todas las proteínas de su estructura y para cumplir con todas sus funciones. Cada uno de los genes, a través del proceso de transcripción, origina a una molécula de ARN, que será transformada a ARN mensajero (ARNm), el cual, en el citoplasma, dará origen a una proteína determinada. También sabemos que algunos genes pueden generar ARNm que luego no se expresará, por lo cual no existe la proteína ni se cumple la función que esta tiene. Otros genes no llegan a generar una molécula de ARN por estar reprimida la transcripción. Siempre que se genere una proteína -a partir de un gen- esta siempre tendrá asociada una función.

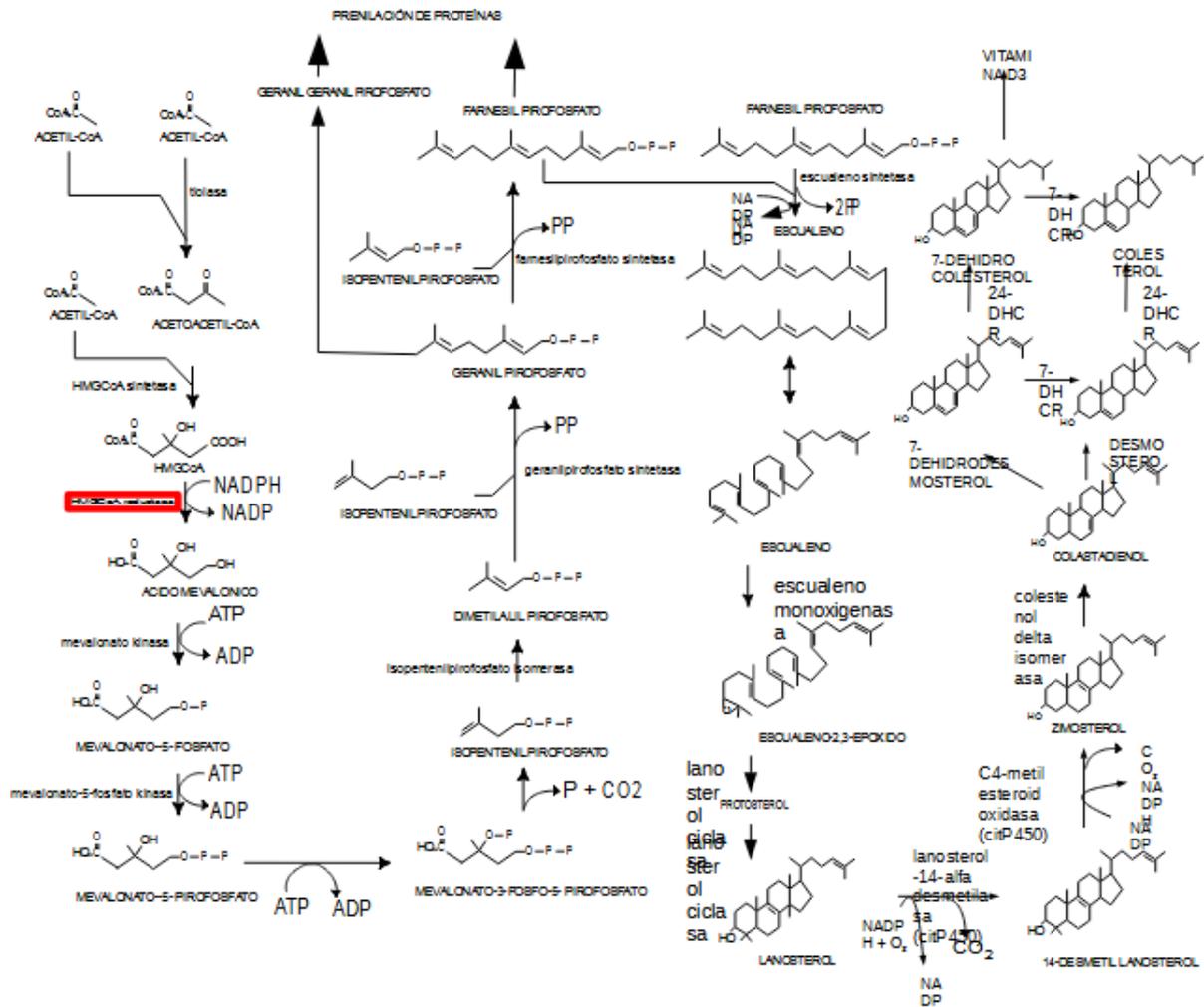
Las funciones que pueden cumplir las proteínas dependen de múltiples procesos, como los procesamientos postraduccionales, la interacción con sustratos (si la proteína es una enzima), la interacción con otras proteínas, la regulación alostérica, la interacción con fármacos u otras sustancias, la presencia de inhibidores o activadores. Esta función producirá ciertos efectos en la vida de las células y del organismo, pero también puede asociarse a algunos defectos.

Conociendo los defectos es posible arribar a una función. Lo mismo ocurre a partir de los efectos, como hemos aprendido en clases anteriores. De esta manera, a través de la función, podremos conocer la proteína. Son diferentes vías para obtener la información que necesitamos, dependiendo de aquella que tenemos disponible.

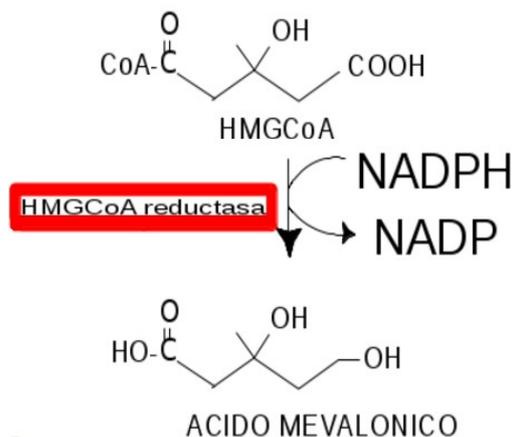
A modo de resumen, veamos un gráfico ya conocido para nosotros, pero que sintetiza lo que vimos hasta ahora en la clase. Hoy nos centraremos en la interacción con fármacos.



A modo de introducción para el tema de hoy, veamos un ejemplo.



En este esquema complejo podemos observar un proceso metabólico que se inicia con acetilCoA y una serie de enzimas que terminan produciendo colesterol. Cada paso está catalizado por una enzima. En este caso en particular, resaltamos la enzima más importante que controla la vía metabólica y cuya reacción aparece ampliada en la siguiente imagen.



La enzima hidroximetilglutarilCoA (HMGCoA) reductasa transforma el hidroximetilglutarilCoA en ácido mevalónico, utilizando NADPH que genera NADP. Esta reacción puede ser afectada por un conjunto de fármacos que se enmarcan dentro del grupo de las estatinas.

Las estatinas tienen un efecto inhibitorio sobre la HMGCoA reductasa y, por ello, estos fármacos son utilizados como hipocolesterolémicos, dado que -al inhibir esta enzima- frenan la síntesis de ácido mevalónico, siendo esta una de las primeras reacciones que se producen en la vía de síntesis del colesterol.

Veamos, ahora, cómo hallar estos datos (que habitualmente encontramos en los libros) en las bases de datos. Para ello, vayamos a la base HMDB y busquemos lovastatin, que es una estatina.

Showing metabocard for Lovastatin (HMDB0014372)

Jump To Section:	
Identification	Taxonomy
Ontology	Physical properties
Spectra	Biological properties
Concentrations	Links
References	XML

enzymes (11) transporters (3) [Show 14 proteins](#) [Show Metabolites with Similar Structures](#)

Record Information	
Version	5.0
Status	Expected but not Quantified
Creation Date	2012-09-06 15:16:49 UTC
Update Date	2022-03-07 02:51:35 UTC
HMDB ID	HMDB0014372
Secondary Accession Numbers	• HMDB14372

Busquemos, en el menú desplegado en la parte superior de la pantalla, “Links” y hagamos clic para ser dirigidos a ese apartado.

External Links	
DrugBank ID	DB00227
Phenol Explorer Compound ID	Not Available
FooDB ID	Not Available
KNAPSAcK ID	C00000547
Chempid ID	48085
KEGG Compound ID	C07074
BioCyc ID	Not Available
BiGG ID	Not Available
Wikipedia Link	Lovastatin
METLIN ID	Not Available
PubChem Compound	53232
PDB ID	803
CHEBI ID	40303
Food Biomarker Ontology	Not Available
VMH ID	LVST
MarkerDB ID	Not Available
Good Scents ID	Not Available

DrugBank es una buena base de datos para obtener información sobre fármacos. Hagamos clic sobre el vínculo para ser redirigidos a esa base y obtener más información sobre la lovastatina.

DRUGBANK Online

Browse COVID-19 Search Interaction Checker Downloads Solutions About

Drugs

New eBook: Your Guide to Quality Drug Data Part 1 of 2 Get access!

Lovastatin

Watch 1 Star 2

Summary
Lovastatin is an HMG-CoA reductase inhibitor used to lower LDL cholesterol and reduce the risk of cardiovascular disease and associated conditions, including myocardial infarction and stroke.

Brand Names
Advicor, Altoprev

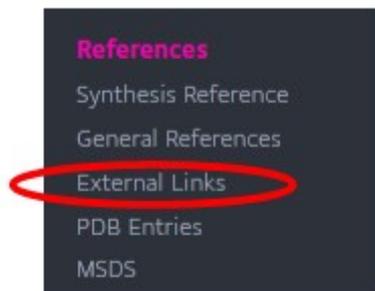
Generic Name
Lovastatin

DrugBank Accession Number
DB00227

Background
Lovastatin, also known as the brand name product Mevacor, is a lipid-lowering drug and fungal metabolite derived synthetically from a fermentation product of *Aspergillus terreus*.¹ Originally named Mevinolin, lovastatin belongs to the statin class of medications, which are used to lower the risk of cardiovascular disease and manage abnormal lipid levels by inhibiting the endogenous production of cholesterol in the liver.² More specifically, statin medications competitively inhibit the enzyme hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) Reductase,^{1,2} which catalyzes the conversion of HMG-CoA to mevalonic acid and is the third step in a sequence of metabolic reactions involved in the production of several compounds involved in lipid metabolism and transport including cholesterol, low-density lipoprotein (LDL) (sometimes referred to as "bad cholesterol"), and very low-density lipoprotein (VLDL). Prescribing of statin medications is considered standard practice following any cardiovascular events and for people with a moderate

A la izquierda de la pantalla se muestra un menú con las diferentes secciones que presenta esta base de datos, algunas de las cuales ya hemos conocido. A medida que vamos recorriendo la página, el menú de la izquierda nos va mostrando en qué sector estamos.

Para encontrar información sobre el tema de la clase de hoy, vayamos a “References” y, dentro de este apartado, a “External links”, a partir de donde podremos -como en todas las bases de datos- ir a otras bases para ampliar la información.



Una vez allí, busquemos el enlace hacia KEGG Drug.

External Links		
Human Metabolome Database		HMDB0014372
KEGG Drug		D00359
KEGG Compound		C07074
PubChem Compound		53232
PubChem Substance		46508223
ChemSpider		48085
BindingDB		34168
RxNav		6472
ChEBI		40303
ChEMBL		CHEMBL503
ZINC		ZINC000003812841
Therapeutic Targets Database		DAP000551
PharmGKB		PA450272
Guide to Pharmacology		GtP Drug Page
PDB Ligand		803
RxList		RxList Drug Page
Drugs.com		Drugs.com Drug Page
Wikipedia		Lovastatin

Change pathway type

Option

Scale: 100%

Search

ID search

Color

Module

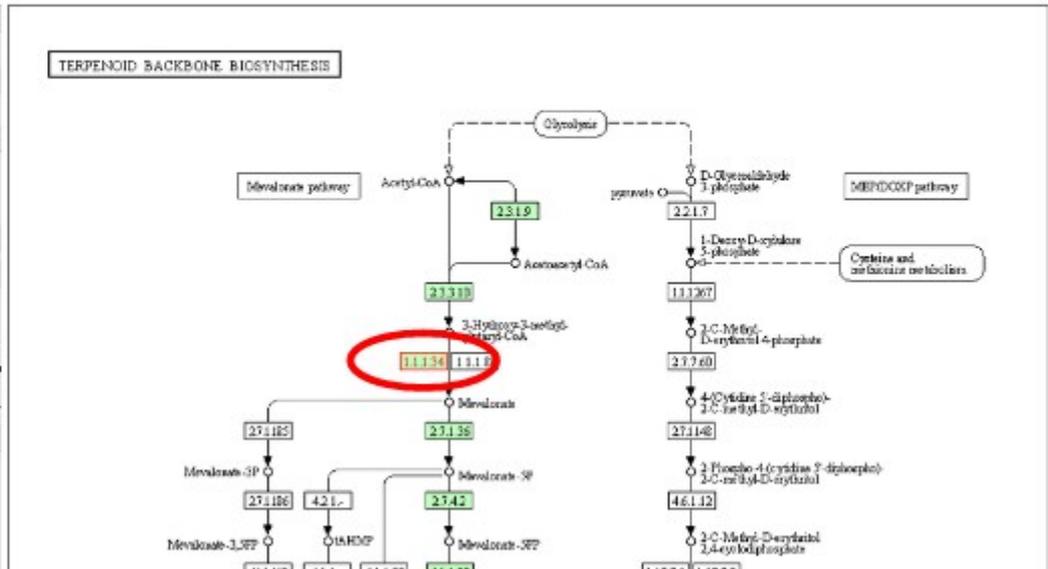
Complete only

Pathway modules

- Biosynthesis of terpenoids a
 - terpenoid backbone biosynthesis
 - M00005 C5 isoprenoid biosynthesis
 - M00067 C10-C20 isoprenoid biosynthesis

Related Brics

01005 Prenyltransferases



Como ya sabemos, la base KEGG nos muestra la vía metabólica, en este caso, la biosíntesis de cadenas carbonadas de terpenos. Al estar trabajando con una enzima en particular (enzima que es inhibida por la lovastatina, droga con la que comenzamos el trabajo de la clase de hoy), esta se encuentra resaltada con los números en color rojo.

Si deseamos más información sobre esta enzima, podremos posicionarnos con el cursor del *mouse* sobre el recuadro y veremos un número identificador (3156) y la sigla (HMGR).

Volviendo a KEGG Drug, busquemos nuevamente “Target pathway”. Recién vimos la vía metabólica vinculada con la lovastatina y la síntesis de cadenas carbonadas de los terpenos. Veamos, ahora, la enzima HMGR, para lo cual, clicaremos sobre el vínculo HSA:3156.

Target	HMGR [HSA:3156] [KO:K00021]
Pathway	hsa00900 Terpenoid backbone biosynthesis



Entry	3156	CDS	T01001
Symbol	HMGCR, LDLQC3		
Name	(RefSeq) 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase		
KO	K00021 hydroxymethylglutaryl-CoA reductase (NADPH) [EC:1.1.1.34]		
Organism	hsa Homo sapiens (human)		
Pathway	hsa00900 Terpenoid backbone biosynthesis hsa01100 Metabolic pathways hsa04152 AMPK signaling pathway hsa04976 Bile secretion		
Module	hsa_M00095 C5 isoprenoid biosynthesis, mevalonate pathway		
Drug target	Atorvastatin (DG00355): D00887 D02258 <JP/US> D07474 D11095 <US> Cerivastatin (DG00356): D00889 D07661 Cilvastatin: D03601 Dalvastatin: D03643 Fluvastatin (DG00354): D00892 <JP/US> D07983 Lovastatin: D00359 <US> Pitavastatin (DG01838): D01862 <JP/US> D10568 <JP> D11092 <US> Pravastatin (DG00353): D00893 <JP/US> D08410 Rosuvastatin (DG00357): D01915 <JP/US> D08492 Simvastatin: D00434 <JP/US> Tenivastatin calcium: D03816		

All links

Ontology (2)
KEGG BRITE (2)
Pathway (6)
KEGG PATHWAY (4)
KEGG MODULE (2)
Disease (1)
OMIM (1)
Drug (20)
KEGG DRUG (20)
Chemical substance (6)
KEGG COMPOUND (6)
Chemical reaction (2)
KEGG ENZYME (1)
KEGG REACTION (1)
Genome (1)
KEGG GENOME (1)
Gene (20)
KEGG ORTHOLOGY (1)
RefGene (7)
NCBI-PROTEINID (1)
NCBI-Gene (1)
HGNC (1)
Ensembl (1)
RIKEN BRC-DNA (4)
NAGAHAMA-H (2)
OC (1)
PHAROS (1)
Protein sequence (0)

Al comienzo se presenta el nombre de la enzima: 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductasa. Recordemos que llegamos a este sitio porque estábamos estudiando el lovastatin, que es un inhibidor de esta enzima. Si precisáramos más información sobre la enzima, podríamos dirigirnos a “Other DBs” donde encontraremos vínculos a otras bases de datos.

Other DBs	NCBI-GeneID: 3156 NCBI-ProteinID: NP_000850 OMIM: 142910 HGNC: 5006 Ensembl: ENSG00000113161 Pharos: P04035 (Tclin) UniProt: P04035 A0A024RAP2
------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Como siempre, UniProt provee buena información sobre las proteínas y, como las enzimas son proteínas, es un buen sitio para encontrar datos de utilidad. Entonces, vayamos hacia UniProt con el enlace provisto en KEGG.

 P04035 · HMDH_HUMAN

3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase · Homo sapiens (Human) · EC:1.1.1.34 · Gene: HMGCR · 888 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: [39](#)

[Entry](#) [Feature viewer](#) [Publications](#) [External links](#) [History](#)

Si necesitamos información de, por ejemplo, inhibidores de una enzima, una excelente opción es la base BRENDA, sitio al cual podremos acceder desde UniProt. Para ello, busquemos, dentro de “Function”, “Enzymes y pathway databases” y, allí, el vínculo hacia la base BRENDA.

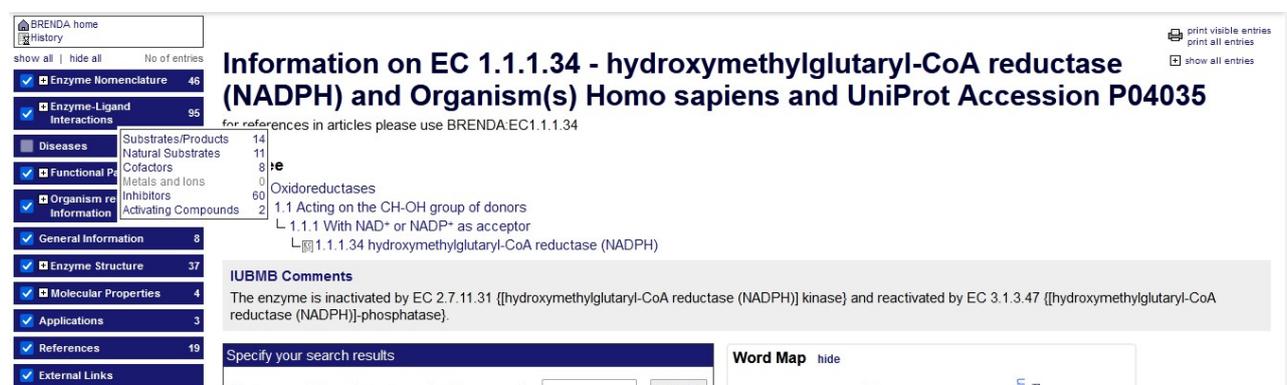
Enzyme and pathway databases

BRENDA	1.1.1.34 2681	SABIO-RK	P04035 2
BioCyc	MetaCyc:HS03652-MON 2	SIGNOR	P04035 2
PathwayCommons	P04035 2	Signalink	P04035 2
Reactome	R-HSA-191273 2 Cholesterol biosynthesis R-HSA-1989781 2 PPARA activates gene expression [P04035-1] R-HSA-2426168 2 Activation of gene expression by SREBF (SREBP) [P04035-1] R-HSA-9619665 2 EGR2 and SOX10-mediated initiation of Schwann cell myelination	UniPathway	UPA00058UER00103
		ENZYME	Search... 2

Clicando sobre el *link*, como siempre, seremos redirigidos a la base BRENDA, especializada en enzimas.



En el menú desplegado a la izquierda de la pantalla, podremos buscar “Enzyme-Ligand Interactions” y, dentro de este apartado, “Inhibitors” para encontrar información sobre aquellas sustancias que actúan inhibiendo la enzima HMGR.



Al clicar sobre “Inhibitors” se desplegará una larga lista (60 entradas, en este caso) con información sobre los inhibidores de la enzima.

INHIBITOR ▲▼	ORGANISM ▲▼	UNIPROT ▲▼	COMMENTARY ▲▼	LITERATURE ▲▼	IMAGE ▲▼
atorvastatin	Homo sapiens	P04035	-	867827	
brutiendin	Homo sapiens	P04035	i.e. hesperetin 7-(2'' alpha rhamnosyl 6''-(3'''-hydroxy-3'''-methylglutaryl)-beta-D-glucoside), a flavonoid conjugate from bergamot fruit extract, structural analogue of statins, computational study, overview	712214	
cervastatin	Homo sapiens	P04035	-	667827	
fluvastatin	2 entries				
lovastatin	Homo sapiens	P04035	-	712189	

Aparece el lovastatin, con algunos datos de interés, y un vínculo hacia la literatura a partir de la cual se obtuvo la información para realizar esta publicación. Vayamos allí, clicando sobre el enlace 712189.

Literature summary for 1.1.1.34 extracted from

Perchellet, J.P.; Perchellet, E.M.; Crow, K.R.; Buszek, K.R.; Brown, N.; Ellappan, S.; Gao, G.; Luo, D.; Minatoya, M.; Lushington, G.H.
Novel synthetic inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity that inhibit tumor cell proliferation and are structurally unrelated to existing statins (2009), *Int. J. Mol. Med.*, 24, 633-643.

PubMed Europe PMC

Search for more literature for 1.1.1.34

Se muestra el trabajo que presenta a este inhibidor, junto con información complementaria. Si lo deseamos, podremos clicar sobre “Search for more literature for 1.1.1.34” y se nos abrirá una ventana con campos para completar, de modo de filtrar la información según nuestras necesidades, para que se nos brinde información pertinente a nuestro estudio.

Refine search

Search Reference

Reference: show results

Don't show organism specific information (fast!)

Search organism in taxonomic tree (slow, choose "exact" as search mode, e.g. "mammalia" for rat,human,monkey...)
(Not possible to combine with the first option)

Refine your search

Recommended Name:

EC Number:

Luego de completar los campos requeridos, se seleccionarán los trabajos que se ajustan a lo solicitado por nosotros. Veamos, a modo de ejemplo, qué pasa si, en “Organism” completamos que necesitamos información sobre “Homo sapiens” y que esa condición sea “exact”.

Organism:

Simplemente colocamos ese filtro. Ahora, aparecerán, en la parte inferior de la página, un listado con los trabajos sobre la enzima HMGCR relacionada con el lovastatin en humanos.

EC Number ▼▲	Title ▼▲	Organism ▼▲
1.1.1.34	Regulation of human leukocyte microsomal hydroxymethylglutaryl-CoA reductase activity by a phosphorylation and dephosphorylation mechanism	Homo sapiens
1.1.1.34	Substrate and inhibitor specificity of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase determined with substrate-analogue CoA-thioesters and CoA-thioethers	Homo sapiens
1.1.1.34	Molecular mechanism for inhibition of 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) reductase by rosuvastatin	Homo sapiens
1.1.1.34	Differential translational effects of myristic acid and eicosapentaenoic acid on 3-hydroxy-3-methylglutaryl-CoA reductase from Reuber H35 hepatoma cells	Homo sapiens
1.1.1.34	HMG-CoA reductase and PPARalpha are involved in clofibrate-induced apoptosis in human keratinocytes	Homo sapiens

Volvamos hacia atrás, al trabajo citado.

Literature summary for 1.1.1.34 extracted from

Perchellet, J.P.; Perchellet, E.M.; Crow, K.R.; Buszek, K.R.; Brown, N.; Ellappan, S.; Gao, G.; Luo, D.; Minatoya, M.; Lushington, G.H.
Novel synthetic inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity that inhibit tumor cell proliferation and are structurally unrelated to existing statins (2009), *Int. J. Mol. Med.*, 24, 633-643.

PubMed Europe PMC

Search for more literature for 1.1.1.34

Podremos acceder a la publicación haciendo clic sobre “PubMed”, e iremos hacia esa página, que ya conocemos. Veamos qué información nos muestra.

PubMed.gov Search
 Advanced User Guide

Save Email Send to Display options

> Int J Mol Med. 2009 Nov;24(5):633-43. doi: 10.3892/ijmm_00000274.

Novel synthetic inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity that inhibit tumor cell proliferation and are structurally unrelated to existing statins

Jean-Pierre H Perchellet¹, Elisabeth M Perchellet, Kyle R Crow, Keith R Buszek, Neil Brown, Sampathkumar Ellappan, Ge Gao, Diheng Luo, Machiko Minatoya, Gerald H Lushington

Affiliations + expand

PMID: 19787197 PMCID: PMC2941436 DOI: 10.3892/ijmm_00000274

Free PMC article

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



SHARE



Aquí se presenta el resumen o *abstract*. En este caso, el artículo es de descarga gratuita, clicando sobre “Free Full text”. En este momento se abrirá una nueva ventana con el trabajo, con opción a descargarlo en nuestra computadora, en la carpeta que elijamos, si hacemos clic sobre “PDF (3.5M)”.

PMC PubMed Central® Search PMC Full-Text Archive Search Advanced Search | User Guide

Journal List > HHS Author Manuscripts > PMC2941436

HHS Public Access
 Author manuscript
 Peer-reviewed and accepted for publication
[About author manuscripts](#) [Submit a manuscript](#)

Int J Mol Med. Author manuscript; available in PMC 2010 Sep 17. PMID: PMC2941436
 Published in final edited form as:
 Int J Mol Med. 2009 Nov; 24(5): 633–643. NIHMSID: NIHMS203960
 doi: 10.3892/ijmm_00000274 PMID: 19787197

Author Manuscript
 Novel synthetic inhibitors of 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase activity that inhibit tumor cell proliferation and are structurally unrelated to existing statins

OTHER FORMATS
[PubReader](#) | [PDF \(3.5M\)](#)

ACTIONS
 “ Cite
 ☆ Favorites

SHARE

RESOURCES

Dejemos de lado el lovastatin, y hagamos un recorrido similar para otro fármaco conocido: la aspirina. Para eso, vayamos a la base HMDB y busquemos “aspirin”, como ya hemos aprendido a hacer.

HMDB Browse Search Downloads About Contact Us metabolites Search

Para acceder a la información, debemos clicar sobre el vínculo “Aspirin”.

HMDB0001879 **Aspirin** 2-(acetyloxy)benzoic acid Blood Urine

50-78-2

Matched description: ... *Aspirin* is only found in individuals who have consumed this drug, *Aspirin* or acetylsalicylic acid ... and the start of the pharmaceuticals industry. The name *aspirin* is composed of a- (from the acetyl ... occurring substance found in many plants) can be acetylated using acetic anhydride, yielding *aspirin* and ...
 Matched name: ... *Aspirin* ...

Una vez que ingresamos, vayamos -en el menú que se presenta en la parte superior de la pantalla- a “Links” para encontrar enlaces hacia otras bases de datos.

External Links	
DrugBank ID	DB00945 ↗
Phenol Explorer Compound ID	Not Available
FooDB ID	FDB000894 ↗
KNAPSAcK ID	C00054084 ↗
Chemspider ID	2157 ↗
KEGG Compound ID	C01405 ↗
BioCyc ID	CPD-524 ↗
BiGG ID	45400 ↗
Wikipedia Link	Aspirin ↗
METLIN ID	Not Available
PubChem Compound	2244 ↗
PDB ID	Not Available
ChEBI ID	15365 ↗
Food Biomarker Ontology	Not Available
VMH ID	Not Available
MarkerDB ID	Not Available
Good Scents ID	rw1097491 ↗

Nuevamente, como hicimos con el lovastatin, nos dirigiremos a DrugBank, para lo cual clicaremos sobre el enlace DB00945.

The screenshot shows the DrugBank website interface. At the top, there is a navigation bar with options like 'Browse', 'COVID-19', 'Search', 'Interaction Checker', 'Downloads', 'Solutions', and 'About'. Below this is a search bar with 'Drugs' selected. A banner for a new eBook is visible. The main content area is for 'Aspirin', with a search bar and 'Watch' (5) and 'Star' (33) buttons. The 'References' section is highlighted in the left sidebar. The main content area contains the following information:

Summary	Aspirin is a salicylate used to treat pain, fever, inflammation, migraines, and reducing the risk of major adverse cardiovascular events.		
Brand Names	Aggrenox, Alka-seltzer, Alka-seltzer Fruit Chews, Anacin, Arthriten Inflammatory Pain, Ascomp, Aspirin, Aspirin-low, Bayer Aspirin, Bayer Womens, Bc Arthritis, Bc Original Formula, Bufferin READ MORE		
Generic Name	Acetylsalicylic acid	DrugBank Accession Number	DB00945

En el apartado “References” encontraremos “External links” con vínculos hacia otras bases de datos, que podremos recorrer para obtener mayor información sobre, en este caso, la aspirina. Veamos qué nos muestra DrugBank.

External Links	Human Metabolome Database	HMDB0001879
	KEGG Drug	D00109
	KEGG Compound	C01405
	PubChem Compound	2244
	PubChem Substance	46505803
	ChemSpider	2157
	BindingDB	22360
	RxNav	1191
	ChEBI	15365
	ChEMBL	CHEMBL25
	ZINC	ZINC00000000053
	Therapeutic Targets Database	DAP000843
	PharmGKB	PA448497
	Guide to Pharmacology	GtP Drug Page
	PDBe Ligand	AIN
	RxList	RxList Drug Page
	Drugs.com	Drugs.com Drug Page
	PDRhealth	PDRhealth Drug Page
	Wikipedia	Aspirin

Como hicimos anteriormente, dentro de la extensa lista que se nos muestra, elegiremos KEGG Drug.

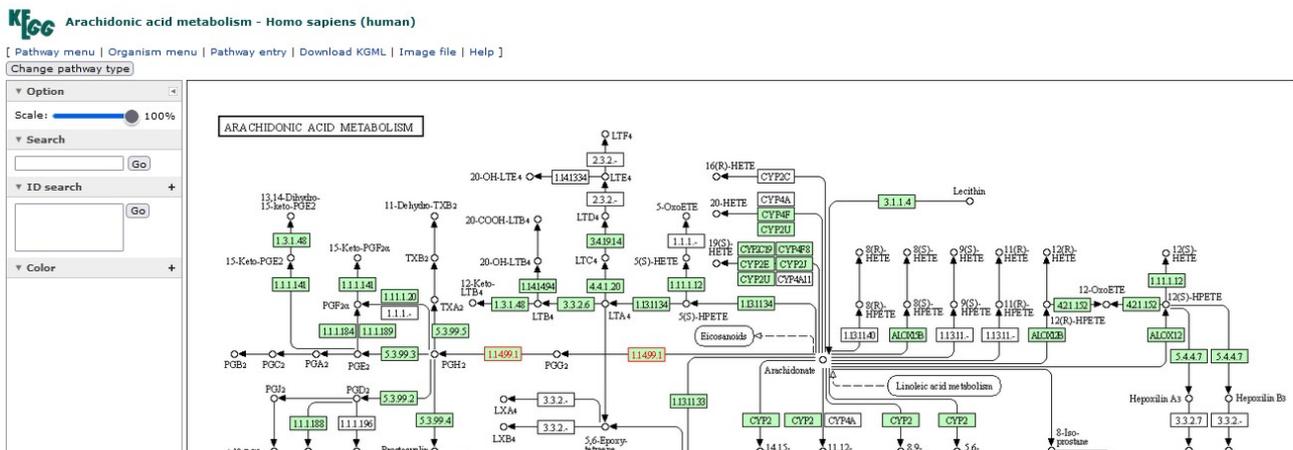
KEGG DRUG: Aspirin Help

Entry	D00109	Drug
Name	Aspirin (JP18/USP); Aspalon (JAN); Acetylsalicylic acid; Easprin (TN); Durlaza (TN)	

All links

- Ontology (10)
- KEGG BRTE (10)
- Pathway (4)
- KEGG PATHWAY (4)
- Disease (6)
- KEGG DTSFASF (6)

Luego de una serie de datos de interés, podremos encontrar “Target pathway”, donde se nos presentan vías metabólicas sobre las cuales actúa la aspirina. En este caso, es el metabolismo del ácido araquidónico, con un *link* desde el cual accederemos a otro sector de KEGG, que también conocemos, KEGG Pathway.



Como hemos hecho en otras oportunidades, para encontrar información sobre enzimas un excelente sitio es la base BRENDA, cuyo *link* encontraremos dentro del apartado “Function” bajo el título “Enzyme and pathway databases”.

Enzyme and pathway databases

BRENDA	1.14.99.1 2681	SABIO-RK	P23219
BioCyc	MetaCyc:HS01815-MON	SIGNOR	P23219
PathwayCommons	P23219	Signalink	P23219
Reactome	R-HSA-140180 COX reactions R-HSA-2162123 Synthesis of Prostaglandins (PG) and Thromboxanes (TX)	UniPathway	UPA00662
		ENZYME	Search...

Al clicar sobre el enlace iremos a la base BRENDA, con información sobre la enzima EC 1.14.99.1.

Nuevamente, en el menú de la izquierda, buscaremos “Enzyme-Ligand Interactions” y, dentro de este título, “Inhibitors” para encontrar aquellas sustancias que inhiben la enzima que estamos estudiando. En este caso se mostrarán 83 entradas ordenadas alfabéticamente, por lo tanto, existen descritos en esta base 83 sustancias con capacidad de inhibir a la enzima *prostaglandin-endoperoxide synthase* en el *Homo sapiens*.

△ top print hide 83 entries Go to Inhibitor Search

INHIBITOR ▲▼	ORGANISM ▲▼	UNIPROT ▲▼	COMMENTARY ▲▼	LITERATURE ▲▼	IMAGES ▲▼
12-nitroarachidonic acid	Homo sapiens	P23219, P35354	nitro-fatty acid inhibition is due to a slow, tightly binding mechanism, it inhibits oxygenase and peroxidase activity PGHS-1, kinetics, overview. Inactivation of PGHS by nitroarachidonic acid involves two sequential steps: an initial reversible binding event, followed by a practically irreversible event leading to an inactivated enzyme. Inactivation is associated with irreversible disruption of heme binding to the protein, the inhibitor induces heme release from Fe2+-protoporphyrin-PGHS-1. In activated human platelets, nitroarachidonic acid significantly decreases PGHS-1-dependent thromboxane B2 formation in parallel with a decrease in platelet aggregation	727873	
14-nitroarachidonic acid	Homo sapiens	P23219, P35354	nitro-fatty acid inhibition is due to a slow, tightly binding mechanism, it inhibits oxygenase and peroxidase activity PGHS-1, kinetics, overview. Inactivation of PGHS by nitroarachidonic acid involves two sequential steps: an initial reversible binding event, followed by a practically irreversible event leading to an inactivated enzyme.	727873	

Busquemos la aspirina, que es el fármaco que estábamos analizando.

aspirin	Homo sapiens	-	-	672161, 672192, 673459	
---------	--------------	---	---	------------------------	--

Como ya hemos aprendido, en la columna “Literature” se muestran *links* a referencias bibliográficas. En este caso, hay tres estudios que demostraron que la aspirina inhibe a la enzima EC 1.14.99.1. Veamos, a modo de ejemplo, la información que nos muestra el primero de esos enlaces (672161).

Literature summary for 1.14.99.1 extracted from

Rogge, C.E.; Ho, B.; Liu, W.; Kulmacz, R.J.; Tsai, A.L.

Role of Tyr348 in Tyr385 radical dynamics and cyclooxygenase inhibitor interactions in prostaglandin H synthase-2 (2006), *Biochemistry*, 45, 523-532.

PubMed Europe PMC

Q Search for more literature for 1.14.99.1

De la misma manera que hemos aprendido, si clicamos sobre “PubMed” iremos a esta base de datos, desde donde podremos leer el *abstract* y, en este caso -como el trabajo es de descarga gratuita- también podríamos descargarlo en nuestra computadora, para una lectura completa.

The screenshot shows the PubMed.gov search interface. At the top left is the PubMed.gov logo. A search bar is present with a search button. Below the search bar are links for 'Advanced' and 'User Guide'. There are buttons for 'Save', 'Email', 'Send to', and 'Display options'. The main content area displays the article title: 'Role of Tyr348 in Tyr385 radical dynamics and cyclooxygenase inhibitor interactions in prostaglandin H synthase-2'. Below the title is the author list: 'Corina E Rogge¹, Bryant Ho, Wen Liu, Richard J Kulmacz, Ah-Lim Tsai'. It also shows affiliations, PMIDs (16401081, PMC2851202), and DOI (10.1021/bi051235w). There is a link for 'Free PMC article'. On the right side, there are 'FULL TEXT LINKS' including 'ACS Publications', 'Full text', and 'PMC'. Below that are 'ACTIONS' buttons for 'Cite' and 'Favorites'.

Volviendo a la base BRENDA, debajo del título del trabajo, podremos encontrar otra información de interés, como los valores de KM de la enzima que estamos estudiando, los inhibidores, la localización de la enzima, su peso molecular, la temperatura y el pH óptimos, los cofactores, las constantes de inhibición (K_i) de la enzima, etc.

Cloned(Commentary)

Cloned (Comment)	Organism
into the pVL1393 vector	<i>Homo sapiens</i>

Protein Variants

Protein Variants	Comment	Organism
Y348F	mutant	<i>Homo sapiens</i>
Y504F	mutant	<i>Homo sapiens</i>
Y348F/Y504F	mutant	<i>Homo sapiens</i>

Inhibitors

Inhibitors	Comment	Organism	Structure
aspirin	-	<i>Homo sapiens</i>	
nimesulide	-	<i>Homo sapiens</i>	

KM Value [mM]

KM Value [mM]	KM Value Maximum [mM]	Substrate	Comment	Organism	Structure
0.0021	-	arachidonic acid	wild-type, cyclooxygenase activity	<i>Homo sapiens</i>	
0.0042	-	arachidonic acid	mutant Y504F, cyclooxygenase activity	<i>Homo sapiens</i>	
0.0034	-	arachidonic acid	mutant Y348F/Y504F, cyclooxygenase activity	<i>Homo sapiens</i>	
0.0038	-	arachidonic acid	mutant Y348F, cyclooxygenase activity	<i>Homo sapiens</i>	

Volvamos, ahora, a la base HMDB en la página de aspirina. Tratemos de encontrar interacciones con proteínas directamente a través de esta base.

Jump To Section: [Identification](#) [Taxonomy](#) [Ontology](#) [Physical properties](#) [Spectra](#) [Biological properties](#) [Concentrations](#) [Links](#) [References](#) [XML](#)

enzymes (6) transporters (3) [Show 9 proteins](#) [Show Metabolites with Similar Structures](#)

Para ello, vayamos a “References” y encontraremos “Enzymes”, sitio en el que se presenta información sobre las enzimas con las cuales interactúa, su referencia bibliográfica y vínculos a otras bases de datos.

Enzymes

1. Aldo-keto reductase family 1 member C1 [Enzyme Details](#)

General function: Involved in oxidoreductase activity
Specific function: Converts progesterone to its inactive form, 20-alpha-dihydroxyprogesterone (20-alpha-OHP). In the liver and intestine, may have a role in the transport of bile. May have a role in monitoring the intrahepatic bile acid concentration. Has a low bile-binding ability. May play a role in myelin formation.

Gene Name: AKR1C1
Uniprot ID: [Q04828](#)
Molecular weight: 36788.02

References

1. Dhagat U, Carbone V, Chung RP, Matsunaga T, Endo S, Hara A, El-Kabbani O: A salicylic acid-based analogue discovered from virtual screening as a potent inhibitor of human 20alpha-hydroxysteroid dehydrogenase. *Med Chem.* 2007 Nov;3(6):546-50. [[PubMed:18045204](#)]

2. Prostaglandin G/H synthase 2 [Enzyme Details](#)

General function: Involved in peroxidase activity
Specific function: Mediates the formation of prostaglandins from arachidonate. May have a role as a major mediator of inflammation and/or a role for prostanoid signaling in activity-dependent plasticity.

Gene Name: PTGS2

A continuación, se listan los transportadores, bajo el título “Transporters”, con similar información.

Transporters

1. Multidrug resistance protein 1 [Enzyme Details](#)

General function: Involved in ATP binding
Specific function: Energy-dependent efflux pump responsible for decreased drug accumulation in multidrug-resistant cells

Gene Name: ABCB1
Uniprot ID: [P08183](#)
Molecular weight: 141477.3

References

1. Faassen F, Vogel G, Spanings H, Vromans H: Caco-2 permeability, P-glycoprotein transport ratios and brain penetration of heterocyclic drugs. *Int J Pharm.* 2003 Sep 16;263(1-2):113-22. [[PubMed:12954186](#)]

2. Solute carrier family 22 member 6 [Enzyme Details](#)

General function: Involved in ion transmembrane transporter activity
Specific function: Involved in the renal elimination of endogenous and exogenous organic anions. Functions as organic anion exchanger when the uptake of one molecule of organic anion is coupled with an efflux of one molecule of endogenous dicarboxylic acid (glutarate, ketoglutarate, etc). Mediates the sodium-independent uptake of 2,3-dimercapto-1-propanesulfonic acid (DMPS). Mediates

Dejemos de lado estas bases, por ahora, y veamos qué otros datos nos aporta la base *The human protein atlas*, para lo cual, como ya sabemos, iremos a <https://www.proteinatlas.org/>.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

MENU **HELP** **NEWS**

SEARCH

e.g. ACE2, GFAP, EGFR [Fields »](#)

TISSUE BRAIN SINGLE CELL TYPE TISSUE CELL TYPE

PATHOLOGY

The open access resource for human proteins
Search for specific genes/proteins or
explore the 10 different sections

IMMUNE CELL

BLOOD PROTEIN SUBCELLULAR CELL LINE METABOLIC

En clases anteriores hemos utilizado esta base de datos para obtener información sobre la expresión de proteínas en diferentes sitios. Hoy, centraremos nuestra atención en “Menú”.

Cuando hacemos clic sobre “Menu” se despliega una serie de listas, con diversa información. Hoy analizaremos “Learn”.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

MENU **HELP** **NEWS**

HUMAN PROTEIN ATLAS SECTIONS	NEWS	THE PROJECT	TECHNICAL DATA
TISSUE	NEWS ARTICLES	INTRODUCTION	ANTIBODY VALIDATION
BRAIN	EVENTS	HISTORY	ASSAYS & ANNOTATION
SINGLE CELL TYPE	PRESS ROOM	ORGANIZATION	DISCLAIMER
TISSUE CELL TYPE	SARS-COV-2	PUBLICATIONS	DOWNLOADABLE DATA
PATHOLOGY	LEARN	PUBLICATION DATA	HELP & FAQ
IMMUNE CELL	DICTIONARY	ANTIBODY SUBMISSION	LICENCE & CITATION
BLOOD PROTEIN	PROTEIN CLASSES	ANTIBODY AVAILABILITY	PRIVACY STATEMENT
SUBCELLULAR	PROTEIN EVIDENCE	ACKNOWLEDGMENTS	RELEASE HISTORY
CELL LINE	METHODS	CONTACT	
METABOLIC	EDUCATIONAL VIDEOS		

Vamos a conocer, en primer lugar, el diccionario que nos muestra esta base de datos, para lo cual, como siempre, haremos clic sobre “Dictionary”.

Dictionary

The purpose of the dictionary is to facilitate the interpretation and use of the image-based data available in the Human Protein Atlas, but also to serve as a tool for training and understanding histology, pathology and cell biology. The dictionary contains three main parts; normal tissue histology, pathology, and cell structure. The parts of the dictionary covering normal tissues and pathology are based on full tissue sections stained with hematoxylin-eosin (HE) and representative high-resolution images can be explored at different magnifications. The dictionary covering cell structure is built around antibody-based stainings of proteins in cell lines using immunofluorescence and confocal microscopy. Representative examples have been selected to illustrate stainings of different organelles and subcellular compartments that are annotated in the Cell Atlas.

A continuación se muestra información sobre los tejidos normales y, a seguir, los patológicos. A modo de ejemplo, veamos qué datos nos brinda sobre el duodeno normal.

Examples of normal tissue histology have been selected from regions in these surgical specimens where morphology appears as normal.

The aim of this section is to educate readers about histology of normal tissues, which provide important and basic information for our understanding of biology and medicine.

Female tissues

- Vagina
- Ovary
- Fallopian tube
- Endometrium
- Cervix
- Placenta
- Breast

Muscle tissues

- Heart muscle
- Smooth muscle
- Skeletal muscle

Connective & Soft tissue

- Adipose tissue
- Skin

Respiratory system

- Nasopharynx
- Bronchus
- Lung

Proximal digestive tract

- Oral mucosa
- Salivary gland
- Esophagus

Gastrointestinal tract

- Stomach
- Duodenum**
- Small intestine
- Colon
- Rectum

Hagamos clic allí para conocer más sobre este órgano del tracto gastrointestinal.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

MENU HELP NEWS

LEARN : DICTIONARY > NORMAL TISSUE > **DUODENUM**

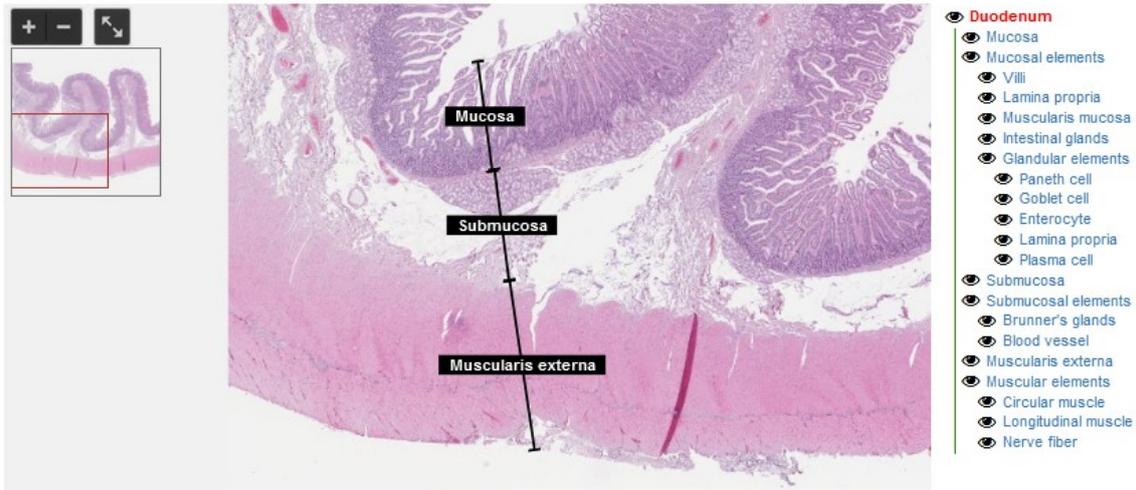
Duodenum

The most proximal and widest part of the small intestine is the duodenum. Starting at the pylorus of the stomach, the duodenum ends at the duodenojejunal junction and measures about 25 cm long. It receives partly digested food (chyme) from the stomach and bile and pancreatic fluids from the

Tras una breve descripción del órgano en cuestión se muestra un corte histológico del duodeno normal. Lo interesante de esta imagen es que tiene una excelente definición, con la posibilidad de aumentar el tamaño para obtener más información.

Normal duodenum

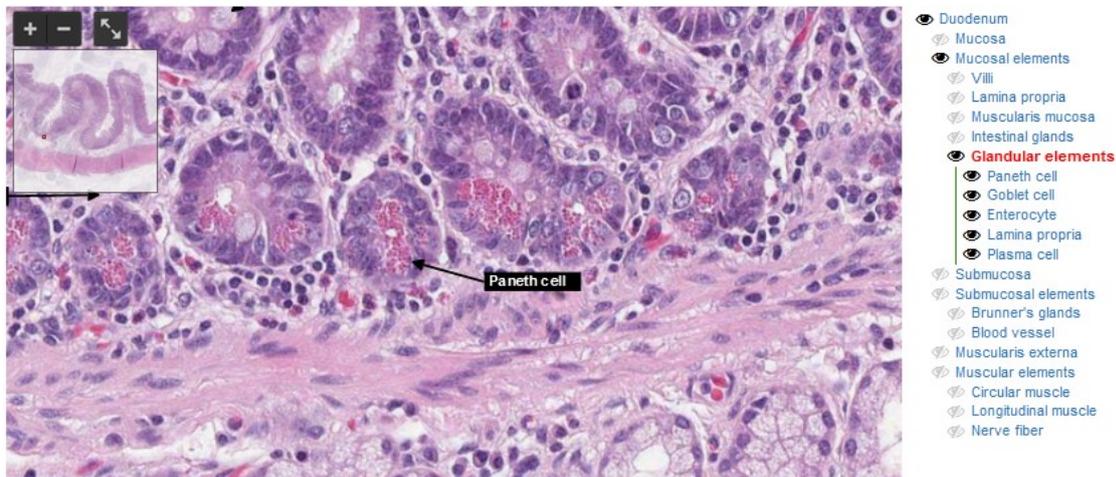
Section of a normal duodenum, stained with hematoxylin and eosin for contrast.



Además, a la derecha de la foto se muestra un listado de estructuras histológicas que podremos utilizar. Por ejemplo, si marcamos “Mucosa” sucederá lo que se observa en la imagen anterior: aparece delimitada la mucosa con la submucosa y la capa muscular externa. Lo mismo sucede si hacemos clic sobre cualquiera de los elementos listados: se dirige automáticamente al sector que presenta lo que estamos buscando, con el *zoom* apropiado para su perfecta visualización. Veamos, a modo de ejemplo, qué sucede si buscamos “Paneth cell”:

Normal duodenum

Section of a normal duodenum, stained with hematoxylin and eosin for contrast.



Luego, con el *mouse* podemos modificar el *zoom* y recorrer la imagen para obtener excelente información sobre la histología de, en nuestro ejemplo, el duodeno.

La misma información está disponible para gran parte de los órganos de la economía.

A seguir, se muestra información sobre patologías. Veamos qué es lo que nos brinda la base HPA.

PATHOLOGY

The cancer section of the dictionary is based on representative hematoxylin-eosin (HE) stained sections from clinical tumor tissues. Tissues were collected and treated in conformance with Swedish laws and regulations and obtained from the Clinical Department of Pathology, Uppsala University Hospital, Sweden. In accordance, all human tissue samples have been anonymized. The dictionary includes 20 different tumor types whereof many are various subtypes that differ in both morphology and clinical behavior.

Cancer is a broad group of approximately 200 diseases and is signified by dysregulated and autonomous cell growth with attainable spread and growth in distant organs. The aim of this section is to educate readers about the histology of cancer tissues. Hallmarks of cancer are described [here](#), and cancer statistics from relevant international and Swedish databases are summarized [here](#).



- Brain tumors**
 - [Glioma](#)
- Head and Neck tumors**
 - [Head and Neck cancer](#)
- Endocrine tumors**
 - [Thyroid cancer](#)
 - [Neuroendocrine tumors](#)
- Lung tumors**
 - [Lung cancer](#)
- Abdominal tumors**
 - [Stomach cancer](#)
 - [Colorectal cancer](#)
 - [Liver cancer](#)
 - [Pancreatic cancer](#)
- Uro-genital tumors**
 - [Renal cancer](#)
 - [Urothelial cancer](#)
 - [Testis cancer](#)
 - [Prostate cancer](#)
 - [Ovarian cancer](#)
 - [Endometrial cancer](#)
 - [Cervical cancer](#)
- Breast tumors**
 - [Breast cancer](#)
- Skin tumors**
 - [Melanoma](#)
 - [Basal cell and Squamous cell cancer](#)
- Lymphoid tumors**
 - [Lymphoma](#)

Al igual que lo sucedido en el apartado “Normal tissue histology”, acá se listan una serie de patologías con imágenes histológicas de los órganos afectados. Analicemos, a manera de ejemplo, el cáncer de hígado (*liver cancer*).

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

SEARCH [Fields >](#)

≡ MENU HELP NEWS

LEARN : [DICTIONARY](#) > [PATHOLOGY](#) > **LIVER CANCER**



Liver cancer

Liver is one of the most common anatomic sites for metastatic spread of cancers from other organs while primary liver cancer is less frequent. **Hepatocellular carcinoma** (liver cell cancer) is the most common type of primary liver cancer. It is frequent in Southeast Asia, especially China and sub-Saharan Africa, while it is less common in developed countries, except Japan, Italy, and France. There is a striking difference in the age of patients between world regions. In Asia and Africa, it predominantly affects males between 30 and 50 years of age, and in Europe, North America, and Japan it is more common in men older than 60 years. The liver is also the primary site for **intrahepatic cholangiocarcinomas** (intrahepatic bile duct cancers) that are relatively rare and account for 10-20% of all primary liver cancers. These tumors occur in older individuals, usually after the age of 60.

Both hepatocellular and cholangiocarcinoma are associated with chronic liver diseases leading to long-term liver damage, inflammation, and cirrhosis. The main **risk factors** for hepatocellular carcinoma are heavy **alcohol** consumption, infection with **hepatotropic viruses** such as hepatitis B and C viruses (HBV, HCV), exposure to **aflatoxins**, nonalcoholic steatohepatitis, and inborn errors of metabolism such as α -1 antitrypsin deficiency and Wilson disease. Common underlying risk factors for cholangiocarcinoma are a parasitic infestation of the liver (*Clonorchis Sinensis*), multiple bile duct hamartomas, intrahepatic lithiasis, primary sclerosing cholangitis, and congenital liver diseases (congenital hepatic fibrosis, Caroli disease).

Some of the common symptoms of liver cancer are unintentional itching, yellowing of the skin and eyes (jaundice), weight loss, nausea, enlarged liver or spleen, and fluid build-up in the abdomen. Serum elevation of α -fetoprotein occurs in a large proportion of patients (up to 75%) with hepatocellular carcinoma.

Histology

-  Liver cancer 1, hepatocellular carcinoma
-  Liver cancer 2, cholangiocellular carcinoma

Como vimos recién, el diccionario comienza con una breve descripción de la patología en cuestión; seguido por el corte histológico que evidencia el tumor hepático. En este caso, también, se lista una serie de elementos que podremos clicar para observarlos en el corte histológico, y -al igual que en el tejido normal- disponemos de la opción de *zoom* con la rueda del *mouse*, para analizar algún sector que nos resulte particularmente interesante.

Liver cancer 1, hepatocellular carcinoma

Male, 65 years, moderately differentiated hepatocellular carcinoma



Si estamos estudiando hígado, podríamos comparar esta imagen con la brindada para hígado normal. Veámosla.

Section of a normal liver, stained with hematoxylin and eosin for contrast.

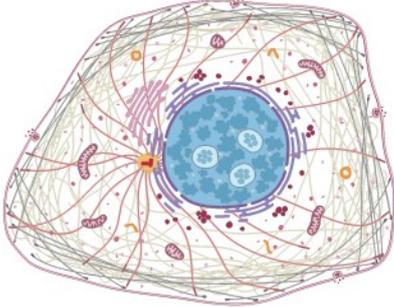


Si bien escapa a los objetivos de este curso el análisis histológico de los preparados, es fácil evidenciar la diferencia entre ambos hígados. El normal es mucho más homogéneo que el patológico, por citar solo alguna diferencia. Seguramente, usted hallará otras.

De la misma manera que se presentaban tejidos histológicos normales y patológicos, a continuación de ellos, se presenta información sobre las estructuras celulares, bajo el título “Cell structure”.

CELL STRUCTURE!

The cell structure section of the dictionary provides brief descriptions of the cellular compartments annotated in the Subcellular Section, including their staining characteristics upon immunofluorescent staining in human cell lines with representative examples. The cells are stained with an in-house generated HPA-antibody (green) and counterstained with markers for microtubules (red), the endoplasmic reticulum (yellow) and the nucleus (blue). Confocal microscopy has been used to provide high-resolution, four-color images. The aim of the cell structure section is to provide an overview of the subcellular compartments and how to recognize them in cells stained by immunofluorescence.

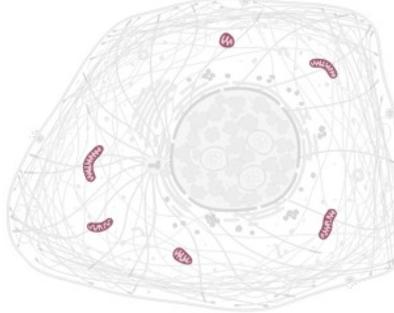


<p>Cytoplasm</p> <ul style="list-style-type: none"> Actin filaments Aggresome Centriolar satellite Centrosome Cleavage furrow Cytokinetic bridge Cytoplasmic bodies Cytosol Focal adhesion sites Intermediate filaments Microtubule ends Microtubules Midbody Midbody ring Mitochondria Mitotic spindle Rods & rings 	<p>Endomembrane system</p> <ul style="list-style-type: none"> Cell junctions Endoplasmic reticulum Endosomes Golgi apparatus Lipid droplets Lysosomes Peroxisomes Plasma membrane Vesicles <p>Nucleus</p> <ul style="list-style-type: none"> Kinetochore Mitotic chromosome Nuclear bodies Nuclear membrane Nuclear speckles Nucleoli Nucleoli fibrillar center Nucleoli rim Nucleoplasm
------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Además de la descripción de una célula tipo, encontraremos una lista de elementos que pueden estar presentes en una célula, agrupados según pertenezcan al citoplasma, al núcleo o al sistema de membranas. Al hacer clic sobre cualquiera de esos elementos veremos resaltada -en la imagen- lo que estamos buscando. A modo de ejemplo, veamos qué sucede cuando posicionamos el *mouse* sobre “mitochondria”.

CELL STRUCTURE!

The cell structure section of the dictionary provides brief descriptions of the cellular compartments annotated in the Subcellular Section, including their staining characteristics upon immunofluorescent staining in human cell lines with representative examples. The cells are stained with an in-house generated HPA-antibody (green) and counterstained with markers for microtubules (red), the endoplasmic reticulum (yellow) and the nucleus (blue). Confocal microscopy has been used to provide high-resolution, four-color images. The aim of the cell structure section is to provide an overview of the subcellular compartments and how to recognize them in cells stained by immunofluorescence.

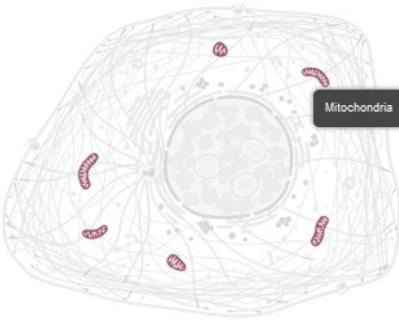


<p>Cytoplasm</p> <ul style="list-style-type: none"> Actin filaments Aggresome Centriolar satellite Centrosome Cleavage furrow Cytokinetic bridge Cytoplasmic bodies Cytosol Focal adhesion sites Intermediate filaments Microtubule ends Microtubules Midbody Midbody ring <u>Mitochondria</u> Mitotic spindle Rods & rings 	<p>Endomembrane system</p> <ul style="list-style-type: none"> Cell junctions Endoplasmic reticulum Endosomes Golgi apparatus Lipid droplets Lysosomes Peroxisomes Plasma membrane Vesicles <p>Nucleus</p> <ul style="list-style-type: none"> Kinetochore Mitotic chromosome Nuclear bodies Nuclear membrane Nuclear speckles Nucleoli Nucleoli fibrillar center Nucleoli rim Nucleoplasm
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

También podemos hacer el proceso inverso. ¿Qué es esto? Posicionar el *mouse* sobre algún sector de la célula, alguna organela, por ejemplo la mitocondria, veremos su nombre en un recuadro.

CELL STRUCTURE

The cell structure section of the dictionary provides brief descriptions of the cellular compartments annotated in the Subcellular Section, including their staining characteristics upon immunofluorescent staining in human cell lines with representative examples. The cells are stained with an in-house generated HPA-antibody (green) and counterstained with markers for microtubules (red), the endoplasmic reticulum (yellow) and the nucleus (blue). Confocal microscopy has been used to provide high-resolution, four-color images. The aim of the cell structure section is to provide an overview of the subcellular compartments and how to recognize them in cells stained by immunofluorescence.



Cytoplasm

- Actin filaments
- Aggresome
- Centriolar satellite
- Centrosome
- Cleavage furrow
- Cytokinetic bridge
- Cytoplasmic bodies
- Cytosol
- Focal adhesion sites
- Intermediate filaments
- Microtubule ends
- Microtubules
- Midbody
- Midbody ring
- Mitochondria
- Mitotic spindle
- Rods & rings

Endomembrane system

- Cell junctions
- Endoplasmic reticulum
- Endosomes
- Golgi apparatus
- Lipid droplets
- Lysosomes
- Peroxisomes
- Plasma membrane
- Vesicles

Nucleus

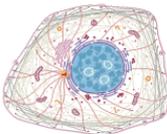
- Kinetochore
- Mitotic chromosome
- Nuclear bodies
- Nuclear membrane
- Nuclear speckles
- Nucleoli
- Nucleoli fibrillar center
- Nucleoli rim
- Nucleoplasm

Si quisiéramos obtener más información sobre las mitocondrias, por ejemplo, haremos clic sobre “mitochondria” e iremos a un sector de la base HPA con información exclusiva sobre esta organela.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

MENU HELP NEWS

LEARN : DICTIONARY > CELL STRUCTURE > MITOCHONDRIA



Examples

- TIMM44
- ATP5MF
- CS

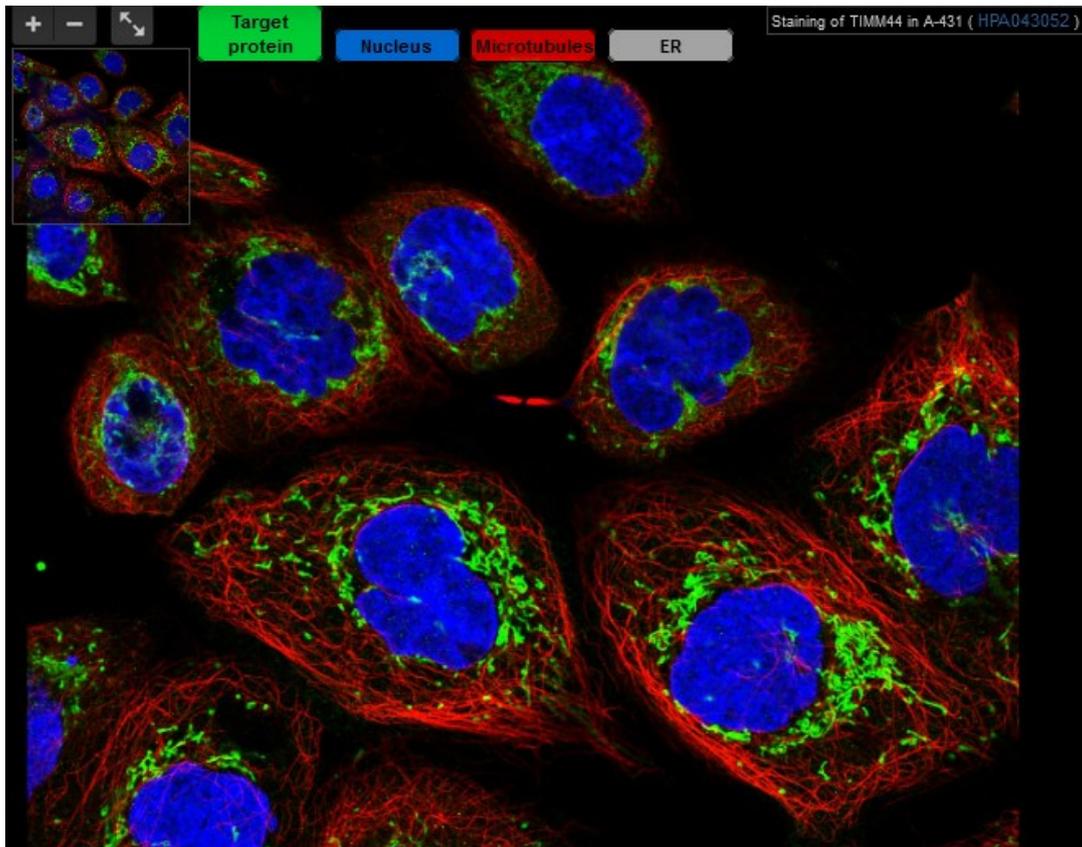
Mitochondria

Mitochondria are small organelles distributed in varying numbers and patterns in the cytosol of most human cells. Mitochondria are enclosed by a double membrane, with the inner membrane folded into characteristic cristae. This creates multiple sub-compartments that harbors distinct functions and are essential to mitochondrial function. Mitochondria also possess a small independent genome, consisting of 37 genes. Mitochondria are responsible for cellular production of energy in the form of ATP, through the citric acid cycle and oxidative phosphorylation. This process occurs across the highly specialized inner mitochondrial membrane and the matrix within. Mitochondria are also involved in several other cellular processes, including oxidation of fatty acids, apoptosis, cell growth and cell cycle control, cell signaling and differentiation.

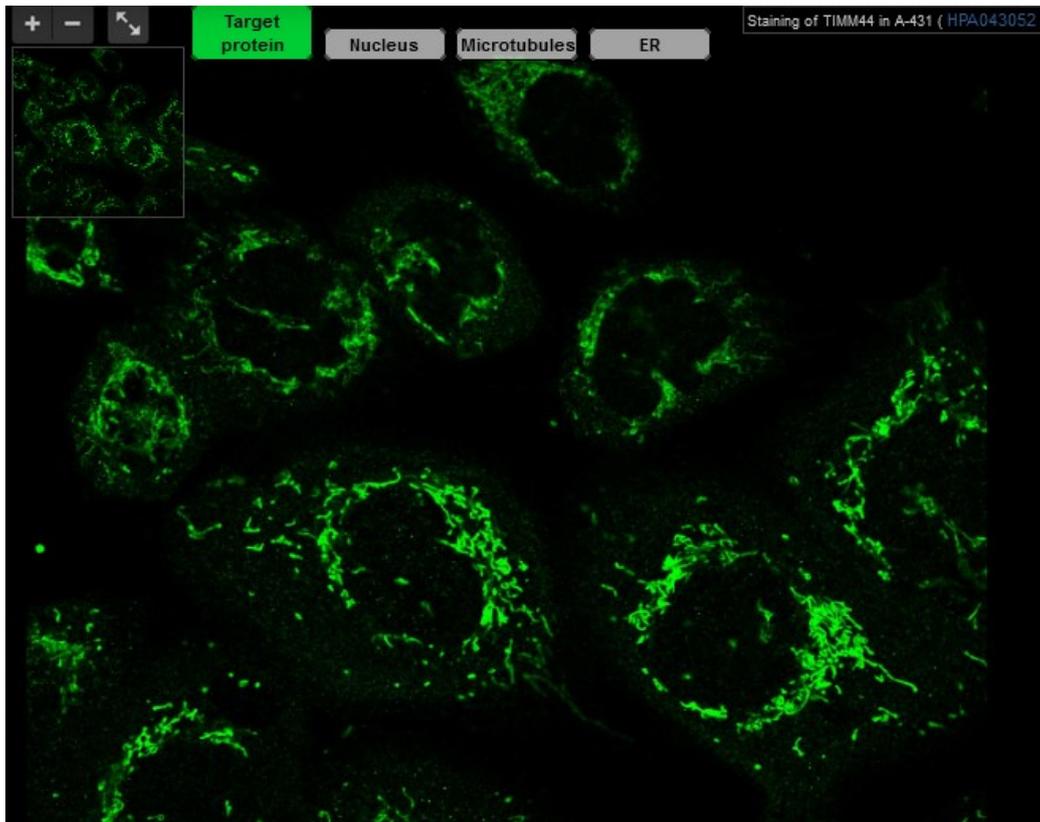
Immunofluorescent staining The amount and distribution of mitochondria varies with cell type. Typically, mitochondria are distributed in a thread-like pattern along [microtubules](#), thus often extending from the perinuclear region to the edges of the cell. Sometimes, small rod-like entities can be distinguished.

[Read more about the proteome of mitochondria.](#)

Se nos presenta una definición de la mitocondria y luego, como sucedía con los tejidos, una imagen -en este caso- obtenida por microscopía confocal, en la cual las células se encuentran teñidas con diferentes colorantes.



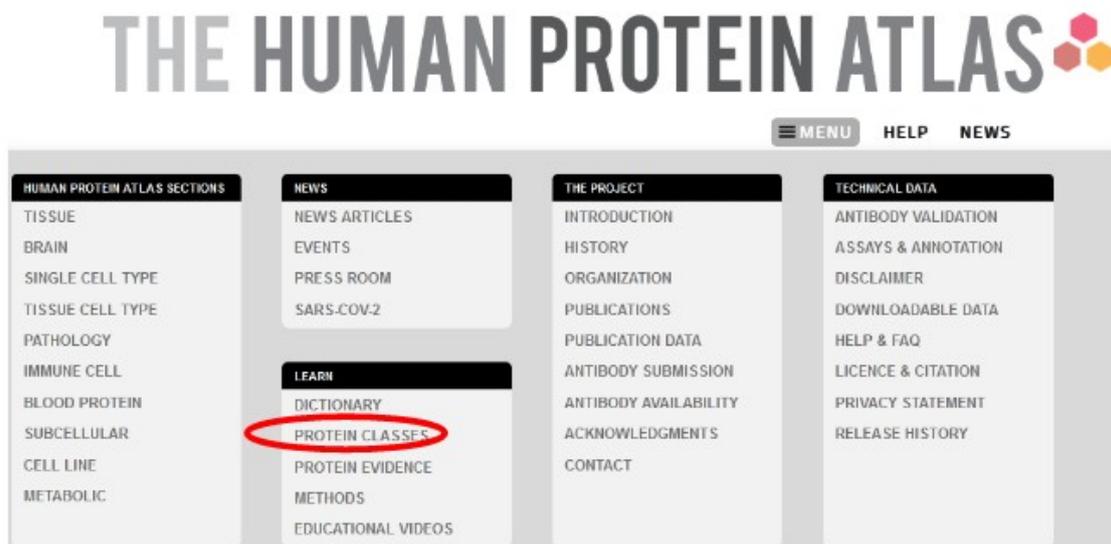
En esta imagen, con color verde están marcadas las proteínas blanco u objetivo (*target*) que es una proteína específica de la mitocondria, denominada TIMM44. Podemos seleccionar lo que queremos que se muestre pintado. En la imagen anterior está resaltado la proteína objetivo, el núcleo y los microtúbulos, no así el retículo endoplásmico (ER). Pero estamos estudiando las mitocondrias y queremos ver solamente las proteínas *target*, motivo por el cual podríamos desclickar “Nucleus” y “Microtubules”, dejando “ER” en gris, como está. Si hacemos eso, veremos solamente pintado de verde todas las proteínas blanco de las mitocondrias, vale decir, el sitio que ocupan las mitocondrias.



Podríamos hacer lo mismo activando o desactivando “Target protein”, “Nucleus”, “Microtubules” y “ER”, dependiendo de cuáles sean las estructuras que necesitemos observar.

Como sucedió con los cortes histológicos normal y patológico que vimos en esta base de datos, en esta ocasión también disponemos de la posibilidad de hacer *zoom* con la rueda del *mouse*. De igual manera, podremos mover la imagen a nuestra voluntad, manteniendo oprimido el botón izquierdo del *mouse* y moviendo la imagen.

Volvamos a la página principal de esta base de datos y busquemos, dentro de “Menu” y en el listado titulado “Learn” las clases de proteínas (*protein classes*).



Si ingresamos en este sector, observaremos -además de un breve texto con información sobre las clases de proteínas- un cuadro con información sobre la función y el comportamiento de las proteínas.

Protein classes

The protein classes show a summary of genes identified in various protein classifications. Each row shows the total number of genes for a particular protein class as well as the number of those genes with experimental data in HPA for the corresponding proteins based on antibody-based profiling. All protein classes have been categorized into three different tables: "Function and compartment based", "Disease and drug related", and "Evidence based". Clicking one of the numbers in the tables retrieves a search result with the selection of genes belonging to the class, along with additional data. For each class, where applicable, there is also a link to the original source of the gene list. A number of classes contain a selection of subclasses which unfolds when the parent class (shown in **bold** and with arrows) is clicked. Some subclasses (marked with an asterisk) are not included in the total number of genes for the parent class.

Protein class	No of genes	No of genes with antibodies	Source
Function and compartment based^d			
Enzymes ▼	3706	3461	
Metabolic proteins	3616	3379	Metabolic Atlas
CD markers	384	343	UniProt
Blood group antigen proteins	31	27	UniProt
Nuclear receptors	49	48	NucleaRDB
Transporters ▼	1894	1689	TCDB
Ribosomal proteins	178	175	UniProt
G-protein coupled receptors ▼	764	392	UniProt
Voltage-gated ion channels ▼	132	108	IPHAR_DB

En las columnas de la tabla se presenta el número de genes, el número de genes con anticuerpos y la fuente a partir de la cual se obtuvo la información, con sus correspondientes enlaces.

Ingresemos, a modo de ejemplo -y como estamos estudiando enzimas-, a “Enzymes” y analicemos la información que se presenta. Para ello, cliquemos sobre el número 3706, que representa que se han encontrado 3706 genes relacionados a enzimas.

3706 GENES FOUND

Show / hide columns

Download: XML | RDF | TSV | JSON | Custom TSV/JSON

Page 1 of 75 | next

Gene	Gene description	Evidence	Tissue	Brain	Single cell	Tissue cell	Pathology	Immune	Blood	Subcell	Cell line	Metabolic
A3GALT2	Alpha 1,3-galactosyltransferase 2	■	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	N/A	RNA	RNA	N/A
A4GALT	Alpha 1,4-galactosyltransferase (P blood group)	■	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	MS		RNA	
AACS	Acetoacetyl-CoA synthetase	■		RNA	RNA	RNA		RNA	N/A		RNA	
AADAC	Arylacetylamide deacetylase	■		RNA	RNA	RNA		RNA	N/A	RNA	RNA	
AADAT	Amino adipate aminotransferase	■		RNA	RNA	RNA		RNA	N/A		RNA	
AAK1	AP2 associated kinase 1	■			RNA	RNA		RNA	N/A		RNA	
AANAT	Aralkylamine N-acetyltransferase	■	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	RNA	N/A		RNA	
AARS1	Alanyl-tRNA synthetase 1	■		RNA	RNA	RNA		RNA	MS		RNA	

Así accederemos a un listado ordenado alfabéticamente de las enzimas, con información sobre en qué tejidos fue investigado. Si hay disponibilidad de cortes histológicos, estos se muestran, con su correspondiente tinción. También se muestra si la enzima ha sido detectada por ARN. Al tener un orden alfabético es relativamente simple encontrar la que necesitamos. Cuando la hallemos, haremos clic sobre su nombre para ingresar a una página con información sobre ella. Veamos, como ejemplo, la Acyl-CoA oxidase 1.

Gene	Gene description	Evidence	Tissue	Brain	Single cell	Tissue cell	Pathology	Immune	Blood	Subcell	Cell line	Metabolic
ACOX1	Acyl-CoA oxidase 1	■		RNA	RNA	RNA		RNA	MS		RNA	

Al ingresar, clicando sobre Acyl-CoA oxidase 1, veremos más información: principales detalles de la proteína y expresión por tejidos, como aprendimos en clases anteriores.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

ACOX1

Search result (1 genes): ACOX1

ACOX1

SUMMARY

TISSUE RNA BRAIN RNA SINGLE CELL RNA TISSUE CELL PATHOLOGY RNA IMMUNE BLOOD RNA SUBCELL CELL LINE METABOLIC

PROTEIN SUMMARY

RNA DATA

GENE/PROTEIN

ANTIBODIES AND VALIDATION

HUMAN PROTEIN ATLAS SUMMARY

Protein¹ Acyl-CoA oxidase 1

Gene name¹ ACOX1 (PALMCOX)

Tissue specificity¹ Tissue enhanced (liver)

Tissue expression cluster¹ Intestine & Liver - Lipid metabolism (mainly)

Single cell type specificity¹ Cell type enhanced (Hepatocytes, Proximal enterocytes, Distal enterocytes)

Single cell type expression cluster¹ Enterocytes - Digestion (mainly)

Immune cell specificity¹ Group enriched (neutrophil, basophil)

Brain specificity¹ Low human brain regional specificity

Cancer prognostic summary Prognostic marker in renal cancer (favorable)

Predicted location¹ Intracellular

Subcellular summary¹ Located in Nucleoli, Peroxisomes (Single cell variability)

Protein function (UniProt)¹ Catalyzes the desaturation of acyl-CoAs to 2-trans-enoyl-CoAs. First enzyme of the fatty acid beta-oxidation pathway.

Molecular function (UniProt)¹ Oxidoreductase

Biological process (UniProt)¹ Fatty acid metabolism, Lipid metabolism

Disease involvement¹ Deafness, Disease variant, Neuropathy

Otra de las opciones que nos brinda el “Menu” en la lista “Learn” son “Methods”, vale decir, se nos ofrece conocimientos sobre los diversos métodos que existen para el estudio de proteínas. Vayamos a conocer más sobre esto.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

MENU HELP NEWS

HUMAN PROTEIN ATLAS SECTIONS

TISSUE

BRAIN

SINGLE CELL TYPE

TISSUE CELL TYPE

PATHOLOGY

IMMUNE CELL

BLOOD PROTEIN

SUBCELLULAR

CELL LINE

METABOLIC

NEWS

NEWS ARTICLES

EVENTS

PRESS ROOM

SARS-COV-2

LEARN

DICTIONARY

PROTEIN CLASSES

PROTEIN EVIDENCE

METHODS

EDUCATIONAL VIDEOS

THE PROJECT

INTRODUCTION

HISTORY

ORGANIZATION

PUBLICATIONS

PUBLICATION DATA

ANTIBODY SUBMISSION

ANTIBODY AVAILABILITY

ACKNOWLEDGMENTS

CONTACT

TECHNICAL DATA

ANTIBODY VALIDATION

ASSAYS & ANNOTATION

DISCLAIMER

DOWNLOADABLE DATA

HELP & FAQ

LICENCE & CITATION

PRIVACY STATEMENT

RELEASE HISTORY

Cuando ingresamos, veremos la portada con dos títulos principales: “Methods” con una clasificación por secciones y “Technologies”, que los separa por tecnologías.

Methods

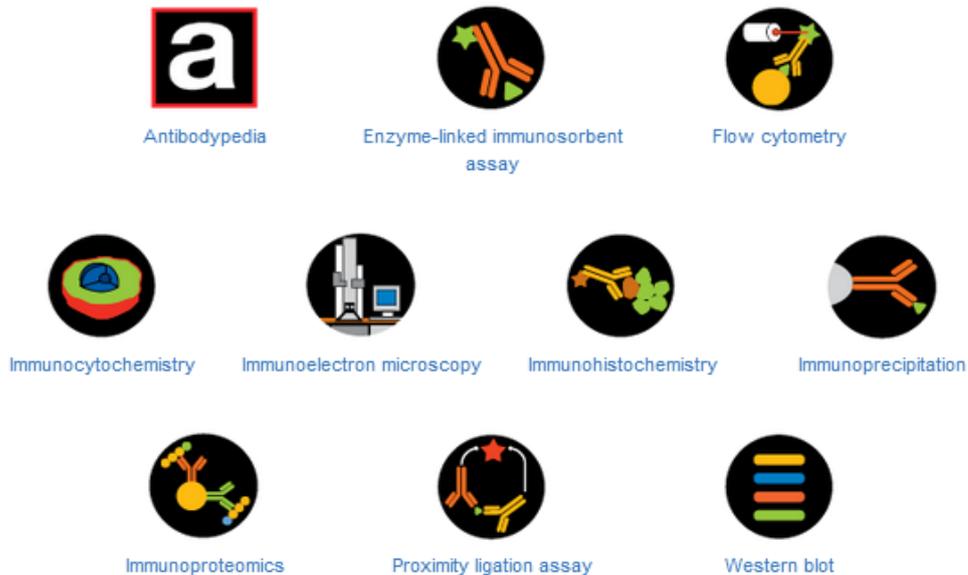
The Human Protein Atlas consists of 10 sections. In the following, explore the Methods Summary of respective section. .



Technologies

Antibodies are used in a variety of research applications and techniques, such as Western Blot, Enzyme-Linked Immunosorbent Assay, Immunohistochemistry, Immunocytochemistry, Immunoprecipitation, and more. The different conditions in each application and the complexity of biological samples ask for great functionality from the antibodies.

The following pages describe some of the most common technologies.



Una de las tecnologías más conocidas para el estudio de proteínas es el Western blot. Si necesitamos conocer más acerca de este método de estudio, podremos clicar sobre la imagen para conocer más. Hagámoslo y analicemos la información que se presenta.

Western blot

Technology

Specific examples

References and Links

Western blot



Western Blot (WB) is a common method to detect and analyze proteins. It is built on a technique that involves transferring, also known as blotting, proteins separated by electrophoresis from the gel to a membrane where they can be visualized specifically. The procedure was first described by H. Towbin et al in 1979 (Towbin, Staehelin, & Gordon, 1979) and two years later given its name by W. Neal Burnette (Burnette, 1981). Towbin et al described electrophoretic transfer of proteins from polyacrylamide gels to nitrocellulose sheets where the original gel pattern was accurately obtained. The setup consists of a standard set of seven steps, Figure 1.



Figure 1. The standard steps in Western Blotting.

Samples are prepared and loaded on to a gel and during the electrophoresis the negatively charged proteins move toward the positively charged anode. In order to further analyze the proteins, they are transferred onto a membrane in a procedure called blotting. After the transfer, the membrane is blocked in order to prevent unwanted membrane-protein interaction in the following steps. To visualize the protein of interest the membrane is commonly first probed using a primary protein-specific antibody followed by a labeled secondary antibody used for detection. An image is taken of the membrane and the result is analyzed.

Tras una descripción breve se explican los pasos para su realización, cómo se deben preparar las muestras, de qué manera se realiza el gel de electroforesis, con detalles gráficos, etc.

Para finalizar la clase de hoy, veremos el último ítem de la lista “Learn” en “Menú”: “Educational videos”.

THE HUMAN PROTEIN ATLAS

HUMAN PROTEIN ATLAS SECTIONS	NEWS	THE PROJECT	TECHNICAL DATA
TISSUE	NEWS ARTICLES	INTRODUCTION	ANTIBODY VALIDATION
BRAIN	EVENTS	HISTORY	ASSAYS & ANNOTATION
SINGLE CELL TYPE	PRESS ROOM	ORGANIZATION	DISCLAIMER
TISSUE CELL TYPE	SARS-COV-2	PUBLICATIONS	DOWNLOADABLE DATA
PATHOLOGY		PUBLICATION DATA	HELP & FAQ
IMMUNE CELL	LEARN	ANTIBODY SUBMISSION	LICENCE & CITATION
BLOOD PROTEIN	DICTIONARY	ANTIBODY AVAILABILITY	PRIVACY STATEMENT
SUBCELLULAR	PROTEIN CLASSES	ACKNOWLEDGMENTS	RELEASE HISTORY
CELL LINE	PROTEIN EVIDENCE	CONTACT	
METABOLIC	METHODS		
	EDUCATIONAL VIDEOS		

Aquí encontraremos una serie de videos sobre diferentes tópicos referidos al cuerpo humano, listados a la izquierda de la pantalla.

Exploring the human body using 3D-image technology

Part 1: Insulin in the Pancreas

Part 2: The Pumping Heart

Part 3: The Nerves of the Heart

Part 4: An Orphan Receptor in the Brain

Part 5: Blood-brain barrier

Part 6: Wiring of Nerves

Part 7: Muscle and the Disease ALS

Part 8: Alzheimer's Disease

Part 9: Parkinson's Disease

Part 10: Narcolepsy

Part 11: The Inner Ear

Part 12: Breast Cancer

Part 13: The Nervous Gut

Part 14: The Kidneys

Part 15: The Placenta

Part 16: The Spleen

Part 17: The Fatty Liver

Exploring the human body using 3D-image technology

The Human Protein Atlas consortium has published 18 movies exploring the human body using a novel technology for 3D-imaging based on light sheet microscopy. The open access movies use antibodies to stain various proteins in tissues and the platform allows exploration of the spatial distribution of these proteins in the different parts of the human body.

A set of movies have been created to allow exploration of the human body down to single cell level. Each video is generated by light sheet microscopy using the resources from the Human Protein Atlas consortium. Various parts of the human body are visualized, including videos describing the molecular consequences of neurological diseases. These movies have been created by Dr Csaba Adori, Department of Neuroscience, Karolinska Institutet. All movies have been produced in collaboration with FaktaBruket, Stockholm, Sweden.

Each video is around five minutes long and contains breath-taking journeys into our bodies. They can be used as educational material to learn more about human biology and each video is accompanied with an interview with a scientist to discuss the content. Altogether, 18 separate movies are launched:

Part 1: Insulin in the Pancreas

This video shows the protein insulin (*INS*) in the Langerhans islands in pancreas, including the exploration of the distribution of nerves in this organ. Interview: Dr Cecilia Lindskog, Uppsala University.



Si bien encontrar videos sobre temáticas relacionadas al cuerpo humano es relativamente sencillo en páginas como YouTube, la Universidad de Upsala (*Uppsala universitet*) y la página *The human protein atlas* se caracterizan por su excelente calidad, por lo que las opciones de videos aquí ofrecidas son muy interesantes.

[Ir al índice](#)

CBDCBM 12: METABOLISMO Y NUTRICIÓN

Para comenzar la clase de hoy, vayamos a la base de datos BioCyc, que encontramos en el link www.biocyc.org.

Tools ▾ Sites ▾ Pathway Tools ▾ Help ▾ Subscribe to BioCyc LOGIN Create Free Account

 **BIOCYC**
Genome Database Collection

[Archaea](#) [Bacteria](#) [Eukaryota](#) [MetaCyc](#)
470 databases 19,440 databases 38 databases Metabolic Encyclopedia

Change Current Database Current Database: *Escherichia coli K-12 substr. MG1655 reference genome (EcoCyc)*

Search in Current Database: Enter a gene, protein, metabolite or pathway...

[Genome Browser](#) | [Metabolic Map](#)

Si desplegamos el menú que se muestra en “Help” encontraremos, entre otras cosas, un diccionario, de mucha utilidad.

Tools ▾ Sites ▾ Pathway Tools ▾ Help ▾ Subscribe to BioCyc LOGIN Create Free Account

- Login/Account Help
- Searching
- Intro to BioCyc
- Website User Guide
- Webinars
- Glossary**
- SOP Concepts Guide
- Guide to BioCyc
- Contact Us/Licensing/Support

Change Current Database Current Database: *Escherichia coli K-12 substr. MG1655 reference genome (EcoCyc)*

Search in Current Database: Enter a gene, protein, metabolite or pathway...

[Genome Browser](#) | [Metabolic Map](#)

Accederemos a él haciendo clic sobre “Glossary”. Encontramos una vasta lista de términos, ordenados alfabéticamente, con su definición, a la que accederemos clicando sobre el término deseado.

Change Current Database

Current Database: *Escherichia coli* K-12 substr. MG1655 reference genome (EcoCyc)

Search in Current Database:

Enter a gene, protein, metabolite or pathway...



BIOCYC GLOSSARY

Index

A|B|C|D|E|F|G|H|I|J|K|L|M|N|O|P|Q|R|S|T|U|V|W|X|Y|Z

Expand All Entries

Close All Entries

0-Centered Scale, Omics Viewer
1-Centered Scale, Omics Viewer
3' (3-prime)
3' UTR
5' (5-prime)
5' UTR

Ab initio

Absolute Data Values, Omics Viewer

Si, por ejemplo, necesitamos conocer la definición a alelo, hacemos clic sobre “Allele” y la obtenemos.

Allele

One of the variant forms of a [gene](#), differing from other forms in its [nucleotide](#) sequence.

Además, muestra vínculos a palabras clave; en este caso, gen (*gene*) y nucleótido (*nucleotide*), que son términos estrechamente relacionados con alelo, y cuya definición puede ayudar en la comprensión del vocablo buscado. Clicando sobre ellas seremos redirigidos al sector del diccionario donde están definidas, para ampliar nuestros conocimientos, en caso de considerarlo necesario.

Volvamos, ahora, a la página principal de BioCyc, para conocerla con más detalles. Analicemos, por ejemplo, “Sites”.

The screenshot shows the BioCyc website interface. At the top, there is a navigation bar with 'Tools', 'Sites', 'Pathway Tools', and 'Help' menus. The 'Sites' menu is open, displaying a list of databases. Below the navigation bar, the BioCyc logo and 'Genome Database Collection' are visible. There are tabs for 'Archaea', 'Bacteria', 'Eukaryota', and 'MetaCyc'. A search bar is present with the text 'Current Database: Escherichia coli K-12 substr. MG1655 reference genome (EcoCyc)'. Below the search bar, there are links for 'Genome Browser' and 'Metabolic Map'.

Como podemos apreciar, se listan diferentes bases, con información sobre especies distintas. Nosotros, por el objetivo de este curso, centraremos nuestra atención en la base HumanCyc, que, como usted seguramente dedujo, nos presenta información solamente sobre los seres humanos.



Change Current Database

Current Database: *Homo sapiens*Search in Current Database: [Genome Browser](#)[Metabolic Map](#)

En el buscador de la base de datos podremos buscar, como se muestra en la imagen, genes, proteínas, metabolitos o caminos metabólicos. Busquemos información sobre la vía glucolítica, para lo cual escribiremos “glycolysis” y presionamos *enter* o la lupa.

Search in Current Database:

Ingresaremos a un sector de la base HumanCyc que nos mostrará información sobre esta vía. En este caso, hay información sobre vías metabólicas, proteína y términos vinculados a la ontología génica.

Search Results for glycolysisusing database *Homo sapiens* [what is this?](#)

Pathways (2) | Proteins (1) | Gene Ontology Terms (8)

Pathways Pathway pages contain: Depiction of metabolic pathway, of chromosomal locations of pathway genes, and of regulation of pathway genes.

- glycolysis
- Class: Glycolysis

[Login to turn into a SmartTable.](#)**Proteins** Gene/Gene Product pages contain: chromosomal location of gene; depiction of its operon; link to genome browser; detailed summaries and citations; subunit structure (for protein complexes); cofactors, activators, and inhibitors (for enzymes); depiction of regulon (for transcriptional regulators); protein features.

- fructose-2,6-bisphosphatase TIGAR (*TP53-induced glycolysis and apoptosis regulator*)

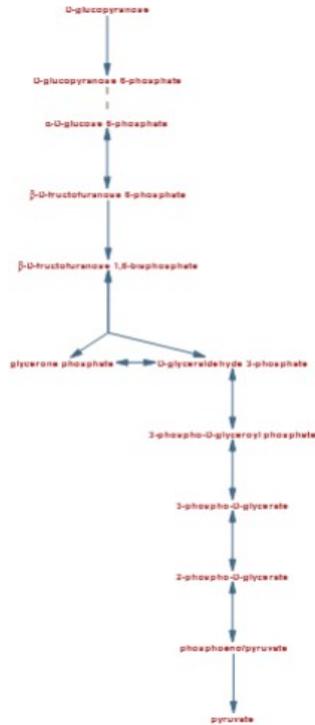
[Login to turn into a SmartTable.](#)**Gene Ontology Terms** GO term pages contain: Parent and child terms, and lists of matching gene products. Note that only those terms that have one or more associated genes in the selected organism (or that have children with one or more associated genes) are listed.

Alternative searches:

- Full text search for glycolysis on all pages in this database using [Google](#)
- Full text search for glycolysis on all pages of this website using [Google](#)

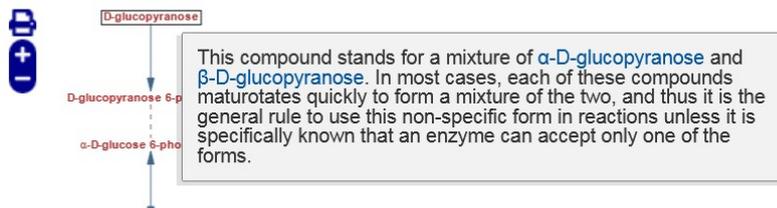
Vayamos a analizar qué información nos brinda sobre la vía metabólica, para lo cual haremos clic sobre “glycolysis” dentro de “Pathways”.

Detail Level:



Se muestra un detalle de la vía metabólica, que va desde la glucosa hasta el piruvato, con sus principales metabolitos intermedios. Si nos posicionamos sobre cada uno de los compuestos, obtendremos una breve descripción de ellos.

Detail Level:



Debajo de la vía metabólica, se presenta más información, por ejemplo, sinónimos, un código de BioCyc, a qué clase de metabolismo pertenece, e información general.

Synonyms: glycolysis VI (mammalian)

BioCyc ID: PWY66-400

Superclasses: [Generation of Precursor Metabolites and Energy](#) → [Glycolysis](#)

Summary:

General Background

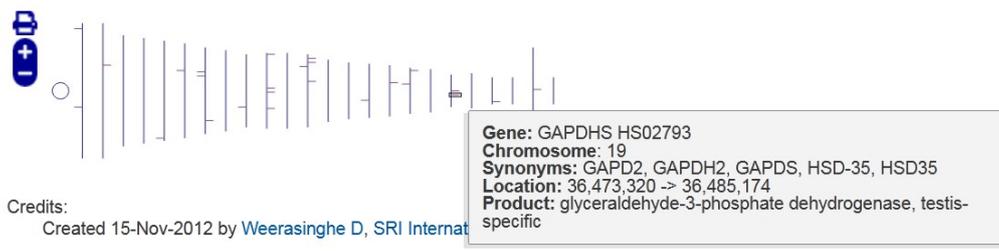
Glycolysis is one of the oldest metabolic pathways which occurs within the cell cytosol in nearly all organisms. The free energy released by the conversion of [glucose](#) to [pyruvate](#) is used to form the high-energy compounds ATP and NADH [Cooper00]. The first half of the pathway consumes energy to convert glucose into two three-carbon sugar phosphates. The last half of the pathway yields a net gain of ATP and NADH [Berg02]. The production of two triose sugars in the first phase results in the second phase occurring twice per glucose molecule. The end product, pyruvate, can enter the mitochondria via the [mitochondrial pyruvate carrier](#) for further metabolism [Halestrap12].

About this Pathway

In mammals, glycolysis begins with the phosphorylation of [glucose](#) by hexokinase to form [glucose-6-phosphate](#) [Magnani92]. This ensures that the intracellular glucose concentration is kept low and promotes the continuous transport of glucose into the cell. In mammalian liver this reaction is carried out by

A continuación, se muestra una gráfica, representando cada uno de los cromosomas humanos con líneas y marcas que muestran la ubicación de los genes que codifican las enzimas involucradas en la vía metabólica que estamos estudiando. Posicionando el cursor sobre esas marcas obtendremos información adicional, como se observa en la siguiente imagen.

Locations of Mapped Genes:



Luego, se presenta una lista con referencias bibliográficas, de utilidad para ampliar la información provista en esta base de datos, así como para realizar citas bibliográficas.

References

Albery76: Albery WJ, Knowles JR (1976). "Free-energy profile of the reaction catalyzed by triosephosphate isomerase." *Biochemistry* 15(25);5627-31. PMID: 999838

Berg02: Berg, J.M., Tymoczko, J.L., Stryer, L. (2002). "Biochemistry."

Bloxham73: Bloxham DP, Clark MG, Holland PC, Lardy HA (1973). "A model study of the fructose diphosphatase-phosphofructokinase substrate cycle." *Biochem J* 134(2);581-6. PMID: 16742819

Cooper00: Cooper, G.M. (2000). "The Cell: A molecular Approach."

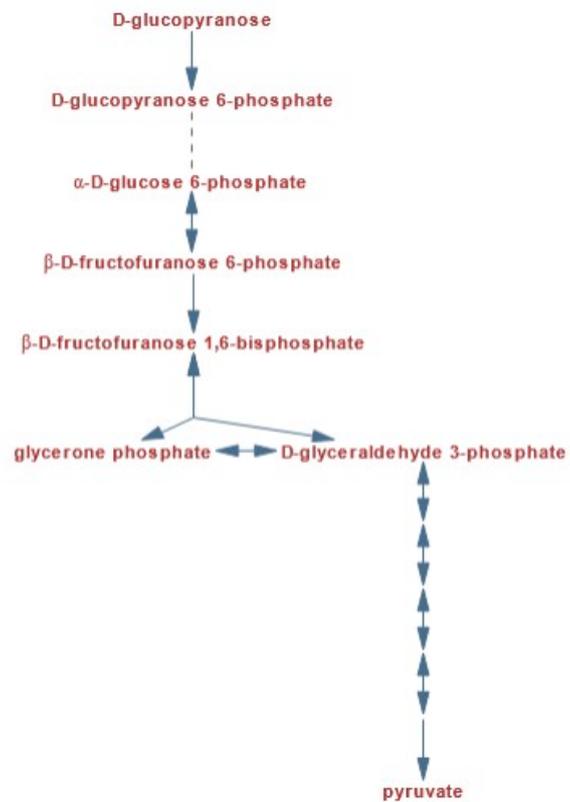
Cordeiro03: Cordeiro AT, Godoi PH, Silva CH, Garratt RC, Oliva G, Thiemann OH (2003). "Crystal structure of human phosphoglucose isomerase and analysis of the initial catalytic steps." *Biochim Biophys Acta* 1645(2);117-22. PMID: 12573240

Vayamos a la parte superior de esta página, donde se muestra la vía metabólica, a fin de conocer las diversas maneras en las que esta se presenta, con diferentes niveles de detalles. Para esto, tenemos que dirigirnos al menú desplegable que se denomina "Detail level".

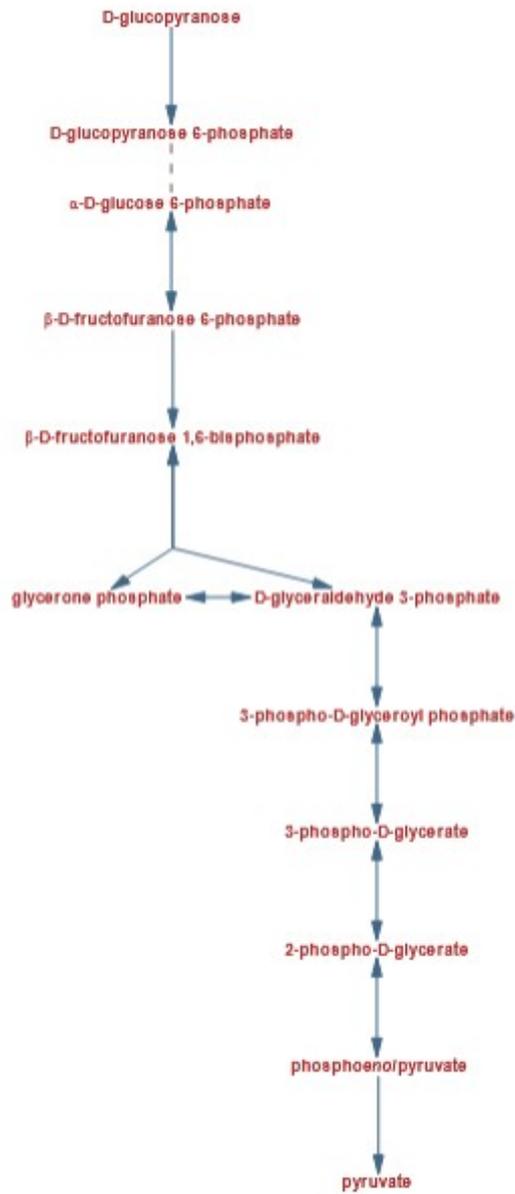
Detail Level: Main compounds only ▾

- Minimal Detail
- Main compounds only**
- All compounds, enzymes
- Main compound structures
- All compound structures

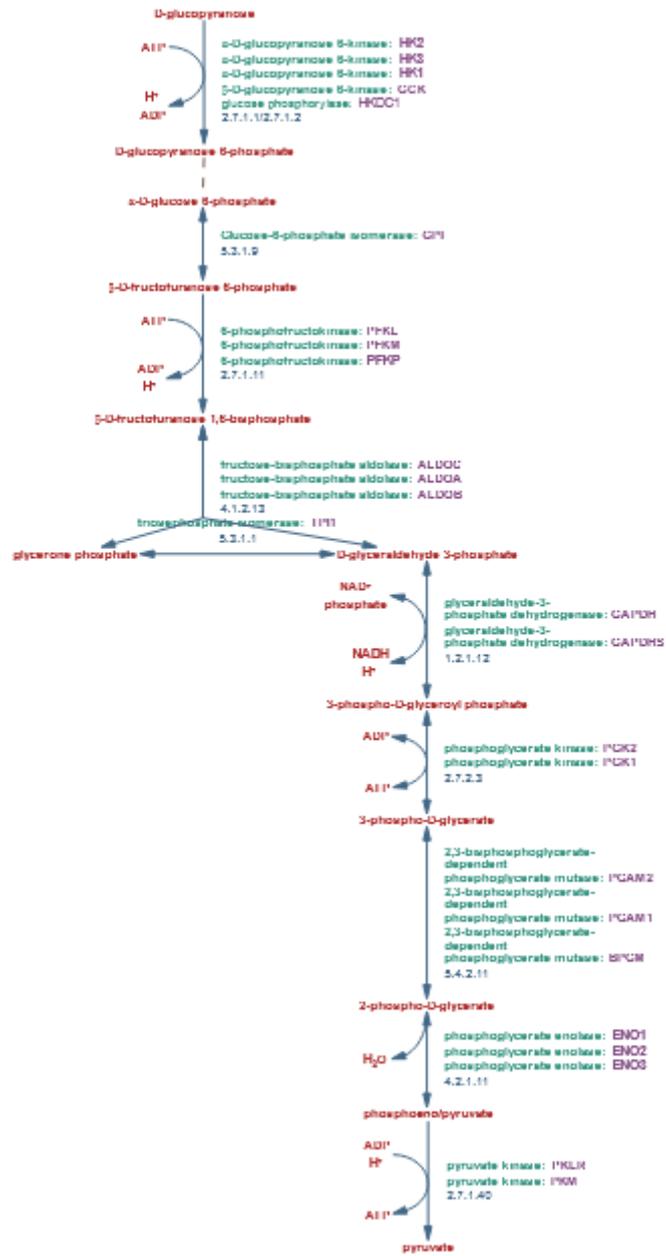
Cuando elegimos “Minimal detail” se mostrarán solamente algunos sustratos.



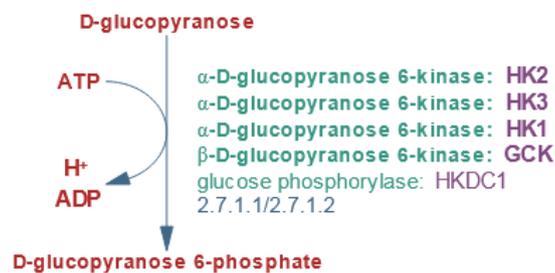
La opción “Mainly compounds only” es la que aparece por defecto al abrir la página, y muestra, como su nombre lo indica, solamente los compuestos principales.



Si seleccionamos “All compounds, enzymes” se mostrará una vía metabólica con más información, que incluye las enzimas encargadas de catalizar cada reacción.

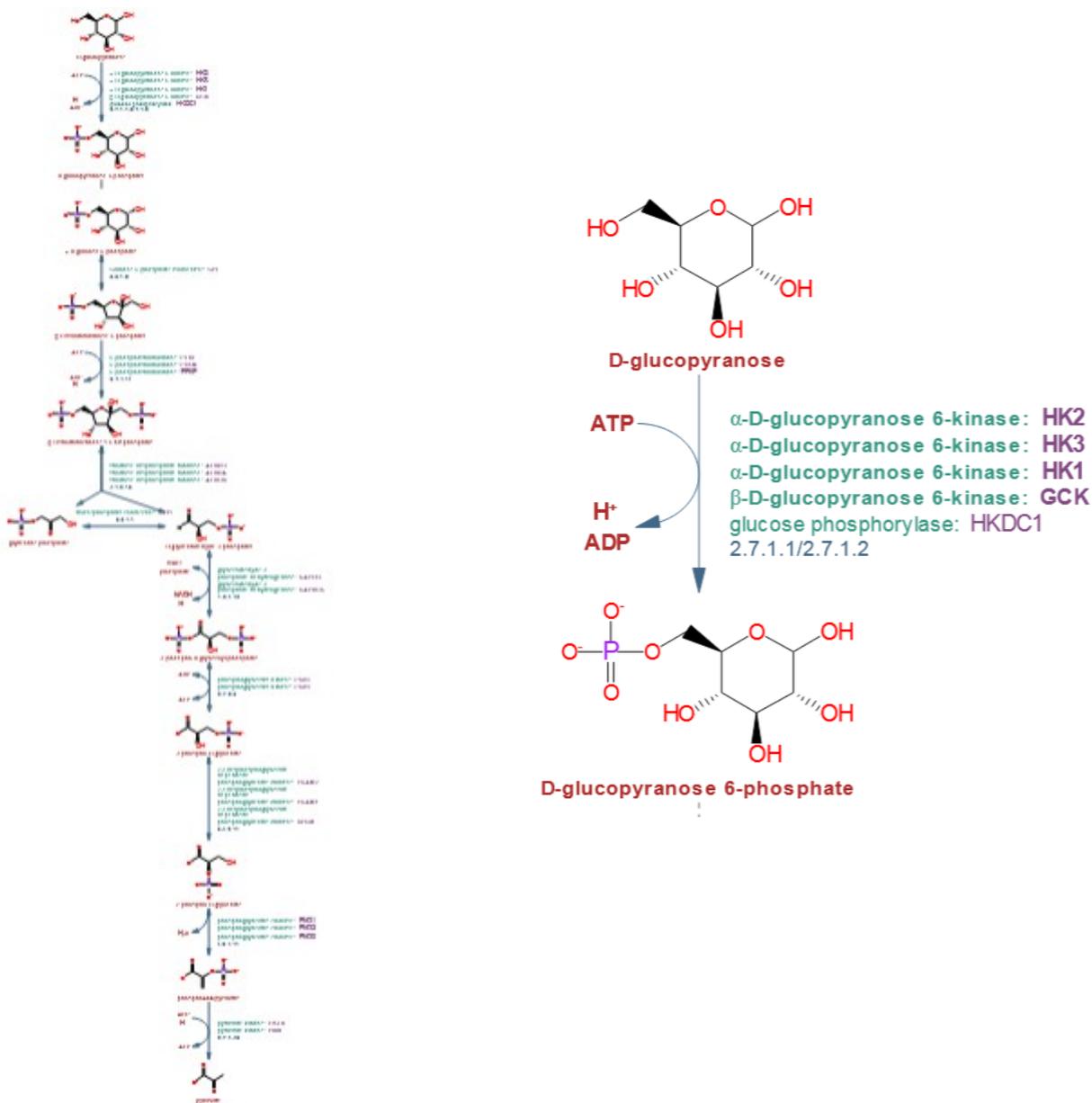


Veamos ampliada la primera reacción, para analizar la información que se nos brinda.



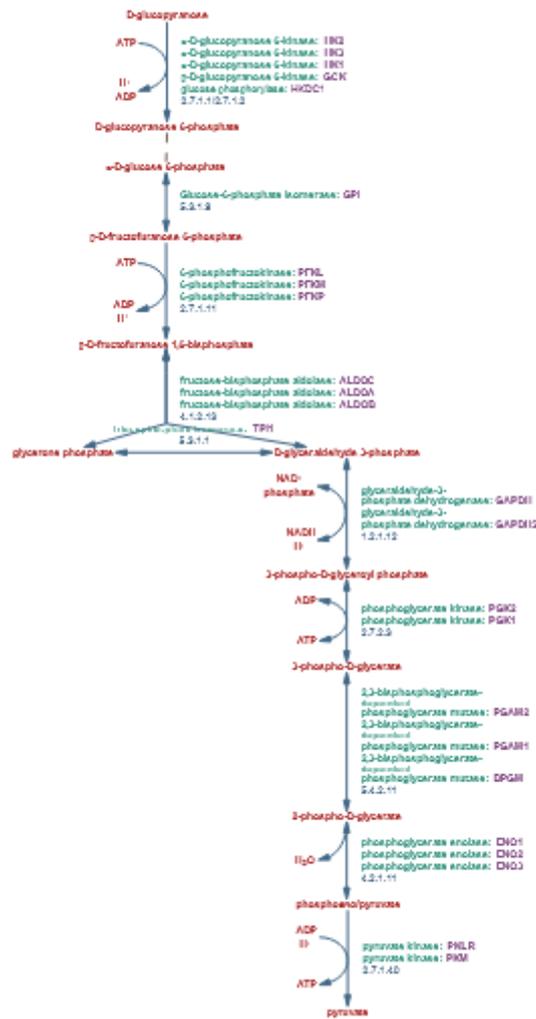
Se muestran el sustrato y el producto, así como las diferentes isoenzimas que participan en la catálisis de la reacción, todos ellos con enlaces posicionando el cursor sobre el nombre, que nos redirigen a páginas con más información sobre los mismos.

Otra de las opciones que nos brinda la base HumanCyc para presentar las vías metabólicas es aquella que encontramos si seleccionamos “Main compound structures”. En la imagen derecha vemos ampliada la primera reacción de la ruta metabólica. Como se aprecia, los metabolitos tienen su fórmula química, lo que, en muchos casos, es de extrema utilidad para interpretar las reacciones que suceden.



Además, disponemos de la opción de que nos muestre o no las enzimas, seleccionando “Show predicted enzymes” o “Hide predicted enzymes”, respectivamente.

Analicemos, más en profundidad, la información que se presenta en la vía metabólica cuando seleccionamos que nos muestre todos los compuestos y enzimas “All compounds, enzymes”.



Aquellas enzimas que se muestran escritas en negrita han tenido comprobación experimental, a diferencia de aquellas que no están escritas en negrita, que no la tienen.

Si queremos obtener más información sobre alguna enzima, por ejemplo, la glucosa-6-fosfato isomerasa bastará un clic sobre su nombre para acceder a una página dentro de HumanCyc que amplía los conocimientos sobre esta enzima.



Change Current Database
Current Database: *Homo sapiens*

Search in Current Database:

gene	enzyme
GPI	glucose-6-phosphate isomerase
<i>Homo sapiens</i>	
Add to SmartTable My Favorites Add	
Provide Feedback Twitter Facebook	
Synonyms: SA-36; GNPI; PHI; PGI; NLK; AMF; autocrine motility factor; sperm antigen 36; neuroleukin; phosphoglucose isomerase; phosphohexose isomerase	
Accession IDs	HSO2693 (HumanCyc) P06744 (UniProt)
Length	36993 bp
Map Position	[35,305,010 -> 35,342,002] (59.27 centisomes) on Chromosome 19 View in Genome Browser
Locations	extracellular space flagellum plasma membrane cytosol nuclear lumen
Reaction	α -D-glucose 6-phosphate \leftrightarrow β -D-fructofuranose 6-phosphate
Pathways	GDP-mannose biosynthesis UDP-N-acetyl-D-galactosamine biosynthesis II gluconeogenesis + 2 more
Evidence	Traceable author statement to experimental support [Bertrand76]

OPERATIONS hide

Overviews

- [Show on Cellular Overview](#)

Other

- [Get Email Notification of Updates to This Gene](#)

Comparison Operations

- [Change Organisms/Databases for Comparison Operations](#)
- [Show This Gene in Another Database](#)
- [Search for This Gene in Multiple Databases](#)

Además de datos básicos, como nombre, reacción que cataliza, vías metabólicas en las que se presenta, nivel de evidencia, se muestra una descripción (*Summary*), con *links* dentro del texto que ayudan a completar la información presentada.

También existen otras pestañas que proveen información adicional, sobre la reacción, sobre características estructurales de la proteína, sobre los genes involucrados, etc.

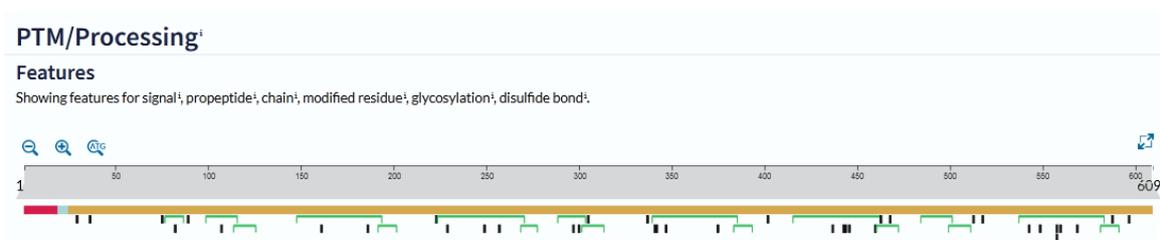


Cambiamos de base y vayamos a UniProt, base conocida por todos nosotros, para obtener más datos sobre la albúmina de humanos, como ya sabemos hacer.

P02768 · ALBU_HUMAN

Albumin · **Homo sapiens (Human)** · Gene: ALB · 609 amino acids · Evidence at protein level · Annotation score: 5/5

Hoy vamos a aprender a buscar algunos detalles estructurales. Para ello, vayamos -en el menú desplegado a la izquierda- a “PTM/Processing”.



En la gráfica se muestra un detalle, con sus 609 aminoácidos. A continuación se presenta una tabla complementaria de la información mostrada en la representación esquemática.

TYPE	ID	POSITION(S)	DESCRIPTION
▶ Signal		1-18	BLAST Add
▶ Propeptide	PRO_0000001067	19-24	BLAST Add
▶ Chain	PRO_0000001068	25-609	Albumin BLAST Add
▶ Modified residue		29	Phosphoserine; by FAM20C 1 Publication
▶ Glycosylation		36	N-linked (Glc) (glycation) lysine 1 Publication
▶ Glycosylation		75	N-linked (Glc) (glycation) lysine; in vitro 1 Publication
▶ Disulfide bond		77-86	1 Automatic Annotation 2 Publications Combined Sources BLAST Add
▶ Modified residue		82	Phosphoserine; by FAM20C 1 Publication Combined Sources

Aquí se explica que el péptido señal ocupa los aminoácidos 1 a 18, mientras que el propéptido se localiza en los aminoácidos 19 a 24. La cadena principal de la albúmina, entonces, está formada por los aminoácidos 25 a 609.

Luego, se presentan las modificaciones químicas que existen, sobre qué aminoácido y qué tipo de modificación. Por ejemplo, en el aminoácido 36 se encuentra una glicosilación, mientras que entre los aminoácidos 77 y 86 existe un puente disulfuro.

Veamos otros datos importantes, que encontraremos dentro de “Sequence & Isoforms” del menú lateral izquierdo.

Sequence & Isoformsⁱ
BLAST 3 isoforms | Align 3 isoforms
Sequence statusⁱ | Complete | Sequence processingⁱ | The displayed sequence is further processed into a mature form.
This entry describes 3 isoformsⁱ produced by Alternative splicing.

Aquí se explica que esta proteína tiene tres isoformas, producto de *splicing* alternativo. La isoforma 1 es la forma canónica, vale decir la presentación más común.

En este sector, mostrado en la siguiente imagen, encontraremos la secuencia de los aminoácidos que componen nuestra proteína de interés: la albúmina. Cada aminoácido está representado en el código de una letra, que aprendimos en clases anteriores. En este caso, como figura en la parte superior izquierda, es la isoforma 1, vale decir, la forma canónica.

Name 1 | See also sequence in UniParc or sequence clusters in UniRef
Tools | Download | Add | Highlight | Copy sequence
Length 609 | Last updated 1990-04-01 v2
Mass (Da) 69,367 | Checksumⁱ F88FF61DD242E818
10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120
MKWTFISLL FLFSSAYSRG VFRRDHAKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIÁ FAQYLQQCPF EDHVKLVNEV TEFKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT VATLRETYGE MADCCAKQEP
130 140 150 160 170 180 190 200 210 220 230 240
ERNECFLQHK DDNPILPRLV RPEVDVWCTA FHDNEETFLK KYLVEIARRH PYFYAPELLF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA CLLPKLDEL R DEGKASSAQK RLKCASLQKF GERAFKANAV
250 260 270 280 290 300 310 320 330 340 350 360
ARLSQRFPKA EFAEVSGLVLT DLTKVHTECC HGDLLCÁDO RADLAKYICE NQDSISSKLK ECCEKPLEK SHCIAEVEND EMPADLPÁLA ADFVESKDV C KNYAEAKDVF LGMFLYEVAR
370 380 390 400 410 420 430 440 450 460 470 480
RHPDYSVWLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE FKPLVEEPQN LIXQNCLEFE QLGEYKFNQA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDYLSV
490 500 510 520 530 540 550 560 570 580 590 600
LNLQCVLHEK TPVSDRVTKC CTESLVNRRP CFSALEVDET YVPKEFNAET FTFHADICTL SEKERQIKKQ TALVELVKHK PKATKEQLKA VMDDFAAFVE KCCCKADDKET CFAEEGKLV
AASQAALGL

Señalado en la imagen anterior, en el sector superior izquierdo encontraremos “Tools” con una flecha que habilita la posibilidad de desplegar un menú. Si bien se muestran varias herramientas, elegiremos, en este caso, “ProtParam”. Se abrirá una nueva pestaña, con información interesante que analizaremos a continuación.

Expasy ProtParam
ProtParam
Selection of endpoints on the sequence
ALBU_HUMAN (P02768)
Albumin precursor
Homo sapiens (Human)

Se explica que estamos trabajando con el precursor de la albúmina humana. A seguir se muestra un listado con diferentes secuencias agrupadas por determinadas características. Por ejemplo, el péptido señal abarca los aminoácidos 1-18; el propéptido, 19-24 y la cadena, 25-609. Pero, luego, se presentan ciertos dominios que comparten algunas características particulares.

```

FT SIGNAL 1-18
FT PROPEP 19-24
FT CHAIN 25-609 Albumin
FT DOMAIN 19-210 Albumin 1
FT DOMAIN 211-403 Albumin 2
FT DOMAIN 404-601 Albumin 3
FT HELIX 30-38
FT HELIX 40-54
FT STRAND 55-58
FT HELIX 60-79
FT TURN 84-87
FT HELIX 90-100
FT TURN 101-103
FT HELIX 104-108
FT HELIX 109-116
FT STRAND 117-119
FT HELIX 121-128
FT STRAND 130-132
FT HELIX 144-153
FT HELIX 155-169
FT STRAND 171-173

```

Posicionándonos sobre los números de aminoácidos de una secuencia determinada, accederemos a la misma. Por ejemplo, si quisiéramos conocer sobre la cadena principal de la albúmina (*chain*), haremos clic sobre los números 25-609.

Expasy

ProtParam

ALBU_HUMAN (P02768)

Albumin precursor
Homo sapiens (Human)

The parameters have been computed for the following feature:

FT CHAIN 25 609 Albumin

Considered sequence fragment:

```

      1      11      21      31      41      51
      |      |      |      |      |      |
1    1    DAHKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIA FAQYLQQCPF 60
61 EDHVKLVNEV TEFAKTCVAD ESAENCDSL HTLFGDKLCT VATLRETYGE MADCCAKQEP 120
121 ERNECFLQHK DDNPNLPRLV RPEVDVMCTA FHDNEETFLK KYLYEIARRH PYFYAPELLF 180
181 FAKRYKAAFT ECCQAADKAA CLLPKLDEL RDEGKASSAKQ RLKASLQKF GERAFKAWAV 240
241 ARLSQRFPKA EFAEVSKLVT DLTQVHTECC HGDLLLECADD RADLAKYICE NQDSISSKLK 300
301 ECCEKPLLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFVESKDVC KNYAEAKDVF LGMFLYFYAR 360
361 RHPDYSVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE FKPLVEEPQN LIKQNCLEFE 420
421 QLGEYKFNQA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDYLSVV 480
481 LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC CTESLVNRRP CFSALEVDET YVPKEFNAET FTFHADICTL 540
541 SEKERQIKKQ TALVELVKHK PKATKEQLKA VMDDFAAFVE KCKKADDKET CFAEEGKKLV 600
601 AASQAALGL

```

Esta es la secuencia de aminoácidos, también escrita en un código de una letra, y, como se puede ver, comienza en el aminoácido 25, vale decir, se “eliminaron” los aminoácidos 1 al 24, que -como aprendimos recién- no corresponden a la cadena principal, sino al péptido señal y al propéptido.

Más abajo, encontramos información como el número total de aminoácidos, el peso molecular de la albúmina y su punto isoeléctrico (pI) teórico, datos importantes -por ejemplo- a la hora de realizar una electroforesis.

Number of amino acids: 585

Molecular weight: 66472.21

Theoretical pI: 5.67

A continuación se listan los aminoácidos con su cantidad y proporción. Este dato puede ser de utilidad en muchas circunstancias, por citar alguna, en un análisis nutricional, ya que nos permite conocer la relación entre aminoácidos esenciales y no esenciales. Esta información puede obtenerse, también, en formato .csv, clicando sobre el recuadro.

Amino acid composition:			CSV format
Ala (A)	62	10.6%	
Arg (R)	24	4.1%	
Asn (N)	17	2.9%	
Asp (D)	36	6.2%	
Cys (C)	35	6.0%	
Gln (Q)	20	3.4%	
Glu (E)	62	10.6%	
Gly (G)	12	2.1%	
His (H)	16	2.7%	
Ile (I)	8	1.4%	
Leu (L)	61	10.4%	
Lys (K)	59	10.1%	
Met (M)	6	1.0%	
Phe (F)	31	5.3%	
Pro (P)	24	4.1%	
Ser (S)	24	4.1%	
Thr (T)	28	4.8%	
Trp (W)	1	0.2%	
Tyr (Y)	18	3.1%	
Val (V)	41	7.0%	
Pyl (O)	0	0.0%	
Sec (U)	0	0.0%	

Luego, se muestra el número total de aminoácidos con carga negativa (*Total number of negatively charged residues*) y con carga positiva (*Total number of positively charged residues*).

Total number of negatively charged residues (Asp + Glu): 98
Total number of positively charged residues (Arg + Lys): 83

Como se muestra, el número de aminoácidos con carga negativa (ácidos) es más grande, lo que justifica que el punto isoeléctrico sea inferior a 7.

Luego, se presenta la composición atómica, con la cantidad de átomos de carbono, hidrógeno, nitrógeno, oxígeno y azufre; la fórmula atómica y la cantidad de átomos que forman la albúmina.

Atomic composition:

Carbon	C	2936
Hydrogen	H	4624
Nitrogen	N	786
Oxygen	O	889
Sulfur	S	41

Formula: C₂₉₃₆H₄₆₂₄N₇₈₆O₈₈₉S₄₁
Total number of atoms: 9276

También se presentan otros detalles, como el coeficiente de extinción, la vida media estimada y algunos otros detalles, como el índice alifático; datos que pueden ser de utilidad en algunas circunstancias.

Vayamos, ahora, a conocer algunas bases de datos sobre alimentos. Comencemos con la base Argenfoods, a la que accederemos a través de www.argenfoods.unlu.edu.ar, desarrollada por la Universidad Nacional de Luján, de Argentina.

ARGENFOODS

INTRODUCCION

ARGENFOODS es el Capítulo Nacional de la **Red Internacional de Sistemas de Datos de Alimentos INFOODS**, emprendimiento de la Universidad de las Naciones Unidas y **FAO** cuyo objetivo es promover las actividades relacionadas con la composición de alimentos a nivel mundial por tratarse de información imprescindible para poder vigilar y proteger la salud de la población, ante los enormes cambios tecnológicos operados en la producción de alimentos y la globalización que ha experimentado su comercio internacional.

En nuestro país estas actividades comprenden fundamentalmente el análisis de nuestros alimentos para producir datos de composición representativos y confiables, la recolección y compilación de esos datos en una base compatible para facilitar su intercambio a través de la red electrónica internacional, como así también incrementar la difusión y el uso de esa información.

Uno de los resultados de las actividades del ARGENFOODS ha sido la organización de una Base de Datos de Composición de Alimentos de carácter nacional, que está en pleno desarrollo en la Universidad Nacional de Luján, donde se compila toda la información que se produce en el país, una vez que ha sido cuidadosamente evaluada de acuerdo a las normas internacionales. La Tabla de Composición de Alimentos que se ofrece en esta página, ha sido elaborada a partir de los datos contenidos en dicha Base de Datos.

La información contenida en dicha Base de Datos también fue transferida al Centro Sub-Regional **LATINFOODS** con sede en Santiago de Chile, al cual pertenecemos, y parte de la cual ha sido incorporada en la Tabla de Composición de Alimentos para América Latina que maneja ese Centro.

Se explica que es el capítulo nacional de la Red Internacional de Sistemas de Datos de Alimentos, INFOODS, a cuyo sitio ingresaremos clicando sobre el *link* que aparece en la página de Argenfoods o bien, sobre el siguiente enlace <https://www.fao.org/infoods>.

english français español

International Network of Food Data Systems (INFOODS)

About INFOODS

WEBINARS

Check out our webinars [here](#).

Advocacy video for food composition and the FAO/INFOODS e-Learning Course on Food Composition Data

FAO/INFOODS e-learni...

What is INFOODS?

INFOODS is the International Network of Food Data Systems. It was established in 1984. It is a

Infoods es una base de datos internacional con abundante información sobre alimentos. Si bien presenta vasta información, centraremos nuestra atención en tablas y bases de datos, tema que seleccionaremos del menú que aparece a la izquierda de la pantalla, como “Tables and databases”.

INFOODS	<p>INFOODS is the International Network of Food Data Systems. It was established in 1984. It is a worldwide network of food composition experts aiming to improve the quality, availability, reliability and use of food composition data. INFOODS also stands as a forum through which international harmonization and support for food composition activities can be achieved and advocated. INFOODS is organized into several regional data centers with a global coordinator. In this context, INFOODS and FAO provide guidelines, standards, compilation tools, databases, capacity development tools, policy advice, advocacy tools, technical assistance at country level; and they represent a fora to link agriculture, biodiversity, food systems, health and nutrition to achieve better nutrition worldwide.</p> <p>What is the mission of INFOODS?</p> <p>Promotion of international participation and cooperation in the acquisition and dissemination of adequate and reliable data on the composition of foods, beverages and their ingredients, in forms</p>
Structure and tasks of INFOODS	
Food composition challenges	
Regional data centres	
Plans and achievements	
Standards & Guidelines	
Tables and databases	
Publications	
Training	

Cuando ingresamos, podremos evidenciar que se encuentra un listado de sectores geográficos, a fin de obtener la información sobre los alimentos consumidos en cada sitio del globo.

english
français
español

International Network of Food Data Systems (INFOODS)



Food and Agriculture Organization of the United Nations
for a world without hunger

International food composition table/database directory



The DIRECTORY was first compiled in September 1988. It is updated regularly, as we become not held by the INFOODS Secretariat, and many are out of print. However, numbers can often be obtained by library interloan using the reference information provided on this page. Numbers of contact persons are indicated. When possible, email addresses or telephone numbers

- [FAO/INFOODS Databases](#)
- [Asia](#)
- [Africa](#)
- [Canada, Caribbean, United States](#)
- [Europe](#)
- [Latin American](#)
- [Middle East](#)
- [Oceania](#)
- [International Databases](#)
- [Inventories](#)

FAO Home
Nutrition home
INFOODS
Structure and tasks of INFOODS
Food composition challenges
Regional data centres
Plans and achievements
Standards & Guidelines
Tables and databases
FAO/INFOODS Databases
Asia
Africa

Ingresemos a Latin American. Si bien existen diferentes países, como es de esperar, podemos observar que, para Argentina, aparece la base de datos ArgenFoods, que es de donde venimos recorriendo en nuestra clase.

Latin American food composition tables



Argentina

- Tabla de Composición de alimentos. ArgenFoods Compilation 2010, at Universidad de Lujan Website. (PDF, Excel) <http://www.unlu.edu.ar/~argenfoods/Tablas/Tabla.htm>
- ARFenol-Foods, Contenido de Compuestos Fenólicos en Alimentos Argentinos, Instituto Superior de Investigaciones Biológicas (INSIBIO), CONICET, Argentina, 2018 (DB). <http://insibio.org.ar/ar-fenoles-app/>

También se presenta otra base de datos, referida a alimentos, como es obvio, pero relacionados a la presencia de compuestos fenólicos, del Instituto Superior de Investigaciones Biológicas del CONICET. Si ingresamos a esta base, encontraremos un menú a la izquierda.

Instituto Superior de Investigaciones Biológicas



Si elegimos “Inicio” se desplegará un listado que incluye “Alimentos”. Cuando elijamos esta opción, veremos desplegarse una lista con alimentos, ordenados alfabéticamente y con un buscador, para una más fácil ubicación.

Nombre común	Nombre inglés	Registros
Aceites	Oils	2
Ajo	Garlic	1
Ajo cocido a ebullición fuerte	Garlic rolling boil	1
Ajo cocido a fuego lento	Simmering garlic	1
Ajo salteado	Stir-frying garlic	1

Ingresemos, a manera de ejemplo, a “harinas”.

Registros de Harinas

Todos
Ninguno
Promedio
Volver

<input type="checkbox"/>	Codigo	Nombre	Nombre científico	Descripcion	Metodo Folin	Origen del Dato
<input type="checkbox"/>	ALP0344J	Harina de Chañar (Geoffroea decorticans)		Harina obtenida de secado al aire, molido y tamizado del fruto dulce y comestible del árbol de la familia de las fabáceas (o leguminoso) de corteza verde amarillenta.	1.240,000 mg GAE/100 g PS	Bibliografica
<input type="checkbox"/>	ALP0396J	Harina de cotiledones de Prosopis alba (Griseb.)		Harina obtenida del secado y molienda de los cotiledones de las vainas (frutos) del algarrobo blanco. Este es un árbol medio con tronco corto y copa es globulos cuyos frutos indehiscentes contienen las semillas lisas, elipsoides, comprimidas lateralmente y de color castaño. La vaina tiene 20 cm de largo, con semillas pardas de 7 mm de largo, que se encuentran	1.150,000 mg GAE/100 g PS	Bibliografica

Se muestran diferentes variedades, con su marca, una breve descripción y la cantidad de compuestos fenólicos. Si quisiéramos, por ejemplo, conocer más sobre la Harina de Chañar, podríamos hacer clic sobre el vínculo ALP0344J. Veamos qué nos muestra la base de datos.

Volver
Exportar

Reporte de Harinas

Codigo: ALP0344J

Grupo: Alimentos procesados

SubGrupo: Harinas

Nombre: Harina de Chañar (Geoffroea decorticans)

Después de la información general brindada, aparece un cuadro con datos sobre los compuestos fenólicos presentes en esta harina, así como la metodología utilizada para la obtención de los datos.

Compuestos	Unidades	Media	DE	Material Ref	Interlaboratorio	Repeticiones	
Método - Folin Ciocalteu (Singleton et al., 1999)- Fenoles Totales							
Total polyphenols							
Polyphenols, total	Galic acid equivalent	mg GAE/100 g PS	1240,000	30,000	SI	NO	3
Método - pH Diferencial Lee, J., Durst, R. W., & Wrolstad, R. E., 2005 - Antocianinas Totales							
Total anthocyanins							
Anthocyanins, total	Cyanidin-3-glucoside equivalents	mg C3GE/100 g PS	1,0300	0,010	SI	NO	3

Por lo tanto, esta base muestra información referida a los alimentos, aunque no tanto en cuestiones relacionadas a macro y micronutrientes, sino orientada a compuestos fenólicos.

Volvamos a la base Argenfoods (www.argenfoods.unlu.edu.ar).



ARGENFOODS

INTRODUCCION

ARGENFOODS es el Capítulo Nacional de la **Red Internacional de Sistemas de Datos de Alimentos INFODDS**, emprendimiento de la Universidad de las Naciones Unidas y **FAO** cuyo objetivo es promover las actividades relacionadas con la composición de alimentos a nivel mundial por tratarse de información imprescindible para poder vigilar y proteger la salud de la población, ante los enormes cambios tecnológicos operados en la producción de alimentos y la globalización que ha experimentado su comercio internacional.

En nuestro país estas actividades comprenden fundamentalmente el análisis de nuestros alimentos para producir datos de composición representativos y confiables, la recolección y compilación de esos datos en una base compatible para facilitar su intercambio a través de la red electrónica internacional, como así también incrementar la difusión y el uso de esa información.

Uno de los resultados de las actividades del ARGENFOODS ha sido la organización de una Base de Datos de Composición de Alimentos de carácter nacional, que está en pleno desarrollo en la Universidad Nacional de Luján, donde se compila toda la información que se produce en el país, una vez que ha sido cuidadosamente evaluada de acuerdo a las normas internacionales. La Tabla de Composición de Alimentos que se ofrece en esta página, ha sido elaborada a partir de los datos contenidos en dicha Base de Datos.

La información contenida en dicha Base de Datos también fue transferida al Centro Sub-Regional **LATINFOODS** con sede en Santiago de Chile, al cual pertenecemos, y parte de la cual ha sido incorporada en la Tabla de Composición de Alimentos para América Latina que maneja ese Centro.

Vemos a la izquierda de la pantalla, un pequeño menú que incluye “Tablas de composición de alimentos”. Vayamos para conocer más sobre los datos ofrecidos por esta base de datos.



Tabla de composición de alimentos

FUENTE Y ORIGEN DE LOS DATOS

Las fuentes de datos de la presente tabla son las siguientes:

- Centro de Investigación en Tecnología Pesquera (CITEP) - Mar del Plata
- Industria
- Instituto de Investigación y Desarrollo en Tecnología Pesquera (INIDEP) - Mar del Plata
- Instituto de Tecnología de Carnes - INTA Castelar
- Instituto Nacional de tecnología industrial - Centro de investigación y tecnología de carnes - INTI Carnes
- Literatura científica
- Tabla de Composición Química de Alimentos - Instituto Nacional de Nutrición, ed. 1945
- Universidad de Buenos Aires - Facultad de Farmacia y Bioquímica
- Universidad Nacional de Jujuy - Centro de Investigación en Tecnología de Alimentos
- Universidad Nacional de La Plata - Facultad de Medicina (Programa PROPIA)
- Universidad Nacional de Luján - Programa de Composición de Alimentos y Base de Datos de Composición
- Universidad Nacional de Mar del Plata - Facultad de Ciencias Exactas y Naturales
- Universidad Nacional del Litoral - Fac. de Bioquímica y Cs. Biológicas - Cátedra de Bromatología

Todos los datos que contiene son analíticos o calculados a partir de esos valores.

Nos indican la fuente y origen de los datos, con los centros que han participado brindando datos para la confección de las tablas que se presentan en Argenfoods. Además, explican que todos los datos que contienen esta base son analíticos o calculados a partir de estos valores. Es decir, todos los datos son muy confiables, ya que obedecen a mediciones -directas o indirectas- realizadas sobre los alimentos.

Si queremos buscar algún alimento, ingresaremos clicando sobre “Búsqueda” en el menú de la izquierda de la pantalla. En este momento, aparecerán tres formas de buscar los alimentos: por grupo, por alimento, y por grupo de alimento y nutriente.

▶ **Búsqueda por grupo de alimentos**

- Cereales y derivados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Vegetales y derivados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Frutas y derivados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Grasas y aceite [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Pescados, mariscos y conservas
 - Composición Centesimal [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
 - Contenido de grasa, ácidos grasos y colesterol [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Carnes y derivados
 - Composición Centesimal [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
 - Contenido de grasa, ácidos grasos y colesterol [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Leche y derivados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Huevos y derivados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Productos azucarados [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)
- Misceláneas [\(Pdf\)](#) [\(Excel\)](#)

▶ **Búsqueda por alimento**

A B C D E F G H J K L M N P Q R S T U V Y Z

▶ **Búsqueda por grupo de alimento y nutriente**

En esta página encontraremos información muy valiosa para realizar análisis nutricionales.

Veamos por grupo de alimentos. Como se aprecia, se puede descargar la información en dos formatos: .pdf y Excel, el cual elegiremos según nuestras necesidades. Como es obvio, descargarlo en formato de planilla de cálculo nos permite vincular diferentes planillas entre sí, poder hacer un aprovechamiento más activo de la información; mientras que el formato .pdf no nos brinda esta opción. Veamos grasas y aceite.

Universidad Nacional de Luján
<http://www.unlu.edu.ar/~argenfood>

GRASAS Y ACEITES

Por 100 gramos de porción comestible

N°	Alimento	Energía kJ	Energía kcal	Agua g	Grasa Total g	Ac. grasos saturados g	monoinsatura dos g	poliinsaturad os g
<i>Grasas y aceites</i>								
148	Aceite comestible mezcla Lira, 85% girasol, 15% oliva	3768	900	...	100.0	12.00	33.60	54.60
149	Aceite comestible mezcla Patito, 94% girasol, 6% maíz	3768	900	...	100.0	11.00	27.60	61.10
150	Aceite de canola	3768	900	...	100.0	6.10	55.00	33.90
151	Aceite de girasol Familiar	3768	900	...	100.0	10.90	23.00	61.70
152	Aceite de girasol Ideal	3768	900	...	100.0	11.00	27.00	62.00
153	Aceite de girasol Natura	3768	900	...	100.0	9.90	24.80	60.90
154	Aceite de maíz Arcor	3768	900	...	100.0	14.40	33.60	47.70
155	Aceite de maíz Cocinero	3768	900	...	100.0	16.00	37.80	46.60
156	Aceite de maíz Mazzola	3768	900	...	100.0	15.20	31.80	48.70
157	Aceite de oliva Cocinero	3768	900	...	100.0	17.00	71.10	12.40
158	Aceite de uva Cocinero	3768	900	...	100.0	11.00	23.60	65.60
160	Grasa Vacuna	3764	899	0.1	99.9			
159	Grasa de cerdo	3760	898	0.1	99.8			
162	Margarina 100% vegetal Delicia	3128	747	16.0	83.0	20.30	49.80	12.90
161	Margarina 100% vegetal Manty (en pote y en pan)	3128	747	16.0	83.0	14.10	41.50	27.40
163	Margarina reducida en calorías Manty liviana	2110	504	42.0	56.0	13.50	33.00	9.50

Nos brinda el tipo de aceite o grasa, la marca, en los aceites mezcla el porcentaje de cada uno de los componentes (girasol, maíz, oliva). Después, en cada columna, nos muestran la cantidad de energía (tanto en kJ como en kcal), la cantidad de agua (si es que contiene), grasa total, ácidos grasos

saturados, ácidos grasos monoinsaturados y ácidos grasos poliinsaturados, en gramos. Sabemos que los ácidos grasos poliinsaturados son esenciales, por lo cual, analizar esta variable es un dato muy importante para evaluar la nutrición de una persona.

Veamos otro ejemplo, en este caso, descarguemos como planilla de cálculo (Excel) la tabla de información nutricional sobre leche y derivados.

Lo mismo que sucedía con grasas y aceites, encontraremos columnas con diferentes variables estudiadas, tales como grasa total, carbohidratos totales, cenizas, sodio, potasio, calcio, fósforo, hierro, zinc, tiamina, riboflavina, niacina y vitamina C, todos estos valores por cada 100 gramos de porción comestible.

Universidad Nacional de Luján
<http://www.unlu.edu.ar/arsenial>

LECHE Y DERIVADOS		Por 100 gramos de porción comestible												
Nº	Alimento	Grasa Total	carbohidratos totales	Cenizas	Sodio	Potasio	Calcio	Fósforo	Hierro	Zinc	Tiamina	Riboflavina	Niacina	Vitamina C
		g	g	g	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg	mg
Leche														
296	Leche de burra, entera, fluida	1,4	6,2	...										
297	Leche de cabra, entera, fluida	5,3	3,0	1,60	27	171	153	139	0,26					
298	Leche de oveja, entera, fluida	6,5	4,5	0,30	30	187	207	123						
303	Leche de vaca parcialm. descremada, adic. con vit A y D	1,4	4,6	0,68	55	138	120	109	0,08	0,3				
302	Leche de vaca, entera, fluida, adicionada con vitamina A	2,3	4,6	0,70										
301	Leche de vaca, entera, fluida, pasteurizada	2,3	4,6	0,66	57	137	123	95	0,07	0,3				
305	Leche en polvo descremada	1,0	52,2	8,20	563	1640	1303	1027	0,53	0,3				
304	Leche en polvo entera	24,8	40,3	5,70	404	1224	821	761	0,54	3,3				
300	Leche humana, entera, en polvo	31,5	49,5	2,40	114	383	229	110	0,48					
299	Leche humana, entera, fluida	4,2	7,1	0,60	11	44	32	14	0,04		0,018	0,035	0,40	4,4
306	Leche, condensada, Nestlé	8,1	55,8	4,50										
Manteca														
307	Manteca, fresca	84,0	...	0,20	223	15	15	24	0,16					
Quesos untables														

La existencia de casillas vacías obedece a que esa información no ha sido obtenida -aún-.

En el caso de que deseemos realizar la búsqueda por alimentos, veremos que existe un abecedario. Eligiendo la primera letra del alimento a buscar, obtendremos un listado. Por ejemplo, busquemos brócoli.

Brócoli, tallo de hoja, fresco, crudo - Brassica oleracea itálica Plank

Por 100 gr de porción comestible		
Energía	155	kJ
Energía	37	kcal
Agua	89.9	g
Proteínas	3.3	g
Grasa Total	0.2	g
Carbohidratos totales	5.5	g
Carbohidratos disponibles		g
Fibra dietética		g
Cenizas	1.1	g
Sodio		mg
Potasio		mg
Calcio		mg
Fósforo		mg
Hierro		mg
Zinc		mg
Tiamina	0.076	mg
Rivoflavina	0.165	mg
Niacina	0.7	mg
Vitamina C	93.3	mg

Como vimos anteriormente, la última opción de búsqueda es por nutrientes. Veamos qué sucede cuando hacemos clic allí.

Grupo de alimentos **Nutriente**

Leche y derivados ▼ Proteínas ▼

Por Valor de Nutriente
 Por Orden alfabético

Visualizar

Aparecen dos menús desplegables. Uno con el grupo de alimentos y otro con el nutriente. Finalmente, debemos clicar sobre la casilla que elijamos: por valor de nutriente o por orden alfabético. Luego de haber seleccionado lo que deseemos, clicaremos sobre “Visualizar” para obtener la información.

Valor de Proteínas

Leche y derivados

Por 100 g de porción comestible				
Codigo	Alimento	Nombre científico	Valor	Unidad
305	Leche en polvo descremada	--	35.5	g
335	Queso Reggianito	--	33.4	g
333	Queso Parmesano	--	32.7	g
334	Queso Provolone	--	32.1	g
336	Queso Sardo	--	30.0	g
332	Queso Goya	--	29.7	g
320	Queso Cheddar	--	29.5	g
337	Queso Sbrinz	--	29.4	g
328	Queso Suizo	--	28.6	g
324	Queso Gruyere	--	28.6	g
321	Queso Chubut	--	25.9	g
304	Leche en polvo entera	--	25.8	g

De esta manera, se despliega una larga lista ordenada por la concentración de proteínas -en gramos, por cada 100 g de porción comestible-, de mayor a menor, solamente de los alimentos que pertenecen a la categoría “leche y derivados”.

Conozcamos e investiguemos, ahora, otra base de datos, también referida a alimentos: <https://foodb.ca>. Esta base contiene información sobre alimentos, y compuestos presentes en ellos, con posibilidad de buscar por ambos.

Como se observa en la parte superior de la página, se muestra un menú. Busquemos en “Browse”, alimentos (*foods*).

La base de datos nos presenta un listado, en orden alfabético, con el nombre común, el nombre científico, el grupo de alimentos al cual pertenece, así como su subgrupo y una foto.

En la parte superior, a la derecha de la pantalla, encontraremos un buscador, el cual colocaremos, por ejemplo, “milk” y haremos clic en “Search”.

Nos muestra todos los alimentos que existen en esta base de datos con la palabra “milk”. Al momento de realizar esta clase, son 49 las entradas que tiene.

Search Results for food

Searching food for **milk** returned 49 results.

Displaying foods 1 - 25 of 49 in total

1 2 Next Last »

893	Milk and milk products	Matched description: ... A dairy product is food produced from the milk of mammals. Dairy products are usually high energy ...-yielding food products. A production plant for the processing of milk is called a dairy or a dairy ...from the milk of cows, yet goats, sheep, yaks, horses, camels, and other mammals are other sources of... Matched name: ... Milk and milk products ...
970	Coconut milk	Matched description: ... Coconut milk is an opaque, milky-white liquid extracted from the grated pulp of mature coconuts.The ... opacity and rich taste of coconut milk is due to its high oil content, most of which is saturated fat ... Matched name: ... Coconut milk ...

Busquemos leche de vaca (*milk (cow)*).

Showing Food Milk (Cow) Back to Foods

General Information	
Name	Milk (Cow)
Scientific Name	Not Available
Description	As an agricultural product, milk is extracted from mammals during or soon after pregnancy and used as food for humans. Worldwide, dairy farms produced about 730 million tonnes of milk in 2011, from 260 million dairy cows. India is the world's largest producer and consumer of milk, yet neither exports nor imports milk. New Zealand, the European Union's 28 member states, Australia, and the United States are the world's largest exporters of milk and milk products. China and Russia are the world's largest importers of milk and milk products. Throughout the world, there are more than 6 billion consumers of milk and milk products. Over 750 million people live within dairy farming households. Milk is a key contributor to improving nutrition and food security particularly in developing countries. Improvements in livestock and dairy technology offer significant promise in reducing poverty and malnutrition in the world.
Primary ID	FOOD00618
Picture	

Se muestra una descripción, con datos interesantes, también hay un número de identificación para futuras búsquedas y una foto; todo esto dentro de información general. Más abajo se presenta otra información, entre la que se encuentra el grupo al cual pertenece el alimento que estamos estudiando.

Luego, se presenta la composición, con sus compuestos detallados, que incluyen la estructura molecular, el rango de contenido y un valor promedio, así como vínculos a referencias bibliográficas.

Composition

Compounds

Filter by preparation type: All ⓘ

Show 10 entries Search:

Compound	Structure	Content Range	Average	Reference
alpha-Lactose		18,989 - 145780.047 uM	125582.615 uM	Carbohydrate Polymers 37 (1998) 225-229, International Dairy Journal 16 (2006) 1334-1340, RAJAN SHARMA YUDHISHTHIR S RAJPUT POONAM GAURAV DOGRA SUDHIR K TOMAR Estimation of sugars in milk by HPLC and its application in detection of adulteration of milk with soymilk. International Journal of Dairy Technology, 2009, 62(4):514-519, Tommaso R.I. Cataldi, Massimiliano Angelotti, Giuliana Bianco. Determination of mono- and disaccharides in milk and milk products by high-performance anion-exchange chromatography with pulsed amperometric detection. Analytica Chimica Acta 485 (2003) 43P49, 25087032, 9718493, 11242449, 29642378, 30994344, 22098372, 23040012, 20338431
Phosphocreatinine		87213.500 - 87213.500 uM	87213.500 uM	20338431

A continuación, esta base de datos muestra información sobre los macronutrientes presentes en nuestro alimento de interés.

Macronutrient	Content Range	Average	Reference
Ash	0.67000 - 800.00000 mg/100 g	218.408 mg/100 g	DTU, USDA
Carbohydrate	4400.000 - 5560.000 mg/100 g	4829.615 mg/100 g	DTU, USDA
Fat	300.000 - 3500.000 mg/100 g	1850.000 mg/100 g	DTU
Fatty acids	0.000 - 3660.000 mg/100 g	1226.154 mg/100 g	DTU, USDA
Proteins	500.000 - 3960.000 mg/100 g	2925.909 mg/100 g	DTU, USDA

Showing 1 to 5 of 5 entries (filtered from 21 total entries)

Aquí nos explica cuánto presenta de cenizas, es decir los minerales que permanecen luego de un proceso de secado y calcinación; carbohidratos, grasas, ácidos grasos y proteínas; todos ellos con un rango de contenido y un promedio -en mg/100 g-, junto a la referencia bibliográfica a partir de la cual se obtuvo el dato.

Comparemos, ahora, la leche de vaca (que analizamos recién) con la leche humana, en la misma base de datos.

Name	Milk (Human)
Scientific Name	Not Available
Description	Milk is a white liquid produced by the mammary glands of mammals. It is the primary source of nutrition for young mammals before they are able to digest other types of food. Early-lactation milk contains colostrum, which carries the mother's antibodies to the baby and can reduce the risk of many diseases in the baby. It also contains many other nutrients.
Primary ID	FOOD00666
Picture	

Bajemos, hasta encontrar la información de los macronutrientes, para poder hacer -efectivamente- una comparación entre ambas leches.

Macronutrient	Content Range	Average	Reference
Ash	0.20000 - 600.00000 mg/100 g	350.050 mg/100 g	DTU, USDA
Carbohydrate	6600.000 - 7200.000 mg/100 g	6900.000 mg/100 g	DTU
Fat	2600.000 - 4100.000 mg/100 g	3466.667 mg/100 g	DTU
Fatty acids	300.000 - 1800.000 mg/100 g	1100.000 mg/100 g	DTU
Proteins	1300.000 - 2000.000 mg/100 g	1600.000 mg/100 g	DTU

Showing 1 to 5 of 5 entries (filtered from 6 total entries)

Los valores son sensiblemente diferentes entre ambas. Recordemos que estos son valores medidos, pero es interesante analizar el rango. Por ejemplo, de ácidos grasos, hay leches humanas con 300 a 1800 g/100 g, por lo cual, la diferencia es muy amplia.

Otro tipo de búsqueda que podemos realizar en esta base de datos es por compuestos. Para hacerlo, vayamos a la parte superior de la página, donde encontraremos un menú desplegado en forma horizontal.



Aquí, vayamos a “Browse” y, dentro de este, a “Compounds”.

Displaying compounds 1 - 25 of 70926 in total

1 2 3 4 5 ... Next > Last >

FoodB ID	Name	CAS	Formula Weight Mono Mass	Foods	Structure
FDB000004	Cyanidin 3-(6''-acetyl-galactoside)	350602-26-5	C ₂₇ H ₃₂ O ₁₂ 491.4215 491.1189512	<ul style="list-style-type: none">Highbush blueberryLowbush blueberry	
FDB000013	Cyanidin 3-(6''-succinyl-glucoside)	218692-08-9	C ₂₉ H ₃₂ O ₁₄ 549.4576 549.124430508	<ul style="list-style-type: none">Strawberry	

Buscando por este recorrido es un poco más complejo, ya que se listan -en este momento- 70 926 compuestos en total. Si bien están organizados alfabéticamente, podríamos optimizar la proceso mediante el buscador que se encuentra en el sector superior derecho de la pantalla, escribiendo el nombre del compuesto que queremos estudiar, seleccionando “Compounds” y dando clic en “Search”. Veamos qué información nos brinda sobre, por ejemplo, el etanol. Encontraremos una base de datos con un formato, seguramente, familiar para todos nosotros, ya que se estructura de manera muy similar a la base HMDB.

FDB000753 **Ethanol**
ethanol
64-17-5

Matched description: ... foodstuffs. Widely distributed in fruits and other foods **Ethanol** is a volatile, flammable ... **Ethanol** is a general biomarker for the consumption of alcohol. ...
Matched name: ... **Ethanol** ...
Matched synonyms: ... Absolute **ethanol** ... Dehydrated **ethanol** ... Denatured **ethanol** ...
Matched lupac: ... **ethanol** ...

Para acceder, como siempre, haremos clic sobre “Ethanol”.

Showing Compound Ethanol (FDB000753)

[Back to Compounds](#)

Record Information	
Version	1.0
Creation date	2010-04-08 22:04:42 UTC
Update date	2020-09-17 15:42:10 UTC
Primary ID	FDB000753
Secondary Accession Numbers	Not Available

Se nos presenta un detalle del compuesto, propiedades físicas, entre otros muchos datos. Pero, en la clase de hoy, lo que nos interesa -ya que estamos trabajando con alimentos- es “Associated food”, vale decir, cuáles son las comidas asociadas a nuestro compuesto (el etanol).

Food	Content Range	Average	Reference
Allium	Expected but not quantified	Not Available	J. F. Carson and Francis F. Wong. The Volatile Flavor Components of Onions. J. Agric. Food Chem. 1961, 9(2), 140-143, HMDB
Blackberry	Expected but not quantified	Not Available	Dimitris N. Georgiopoulos and Annie N. Galois. Aroma compounds of fresh blackberries (<i>Rubus laciniata</i> L.) Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung, 1987, 184(5), 374-380 https://link.springer.com/content/pdf/10.1007/BF01126660.pdf , Dimitris N. Georgiopoulos and Annie N. Galois. Volatile flavour compounds in heated blackberry juices. Z LebensmUnters Forsch (1987) 185:299-306, HMDB
Pear	Expected but not quantified	Not Available	D. E. Heinz and W. C. Jennings. Volatile components of Bartlett Pear. V. Journal of Food Sci., 1966, 31(1), 69-80, HMDB
Rabbiteye blueberry	Expected but not quantified	Not Available	R. J. Horvat, S. D. Senter, E. D. Dekazos. GLC-MS Analysis of Volatile Constituents in Rabbiteye Blueberries. Journal of Food Science 1983, 48(1) 278-279, HMDB
Sweet cherry	Expected but not quantified	Not Available	Bernalte, M. J., Hernandez, M. T., Vidal-Aragon, M. C. & Sabio, E. (1999) Physical, chemical, flavor and sensory characteristics of two sweet cherry varieties grown in 'Valle del Jerte' (Spain). Journal of Food Quality, 22, 403-416, J. P. Mattheis, D. A. Buchanan, and J. K. Fellman Volatile Constituents of Bing Sweet Cherry Fruit following Controlled Atmosphere Storage. J. Agric. Food Chem. 1997, 45, 212-216, James P. Mattheis, David A. Buchanan and John K. Fellman. Volatile Compounds Emitted by Sweet Cherries (<i>Prunus avium</i> Cv. Bing) during Fruit Development and Ripening. J. Agric. FoodChem. 1992, 40, 471-474, HMDB

En algunos casos, como en “blackberry”, es esperado que se halle etanol, aunque esto no ha sido cuantificado y, por lo tanto, no hay valores de referencia. Sin embargo, en otros, como “dessert wine”, la concentración ha sido medida y nos muestran el rango -en diferentes mediciones- y el valor promedio de la concentración de etanol.

En el sector superior de este apartado de comidas asociadas, encontraremos un buscador, en el cual podremos escribir el alimento que queremos saber si tiene relación con el compuesto que estamos analizando. Busquemos -por ejemplo- cerveza, para lo cual escribiremos “beer”. Cuando terminemos de escribir, aparecerá lo que estábamos buscando.

Food	Content Range	Average	Reference
Beer	0.04000 - 4.80000 mg/100 g	2.420 mg/100 g	USDA, 16448171

Showing 1 to 1 of 1 entries (filtered from 294 total entries)

La cerveza tiene un rango de 0,04 a 4,8 mg/100 g, con un promedio de 2,4 mg/100 g.

En esta base de datos podremos encontrar datos importantes para complementar la información brindada en Argenfoods.

Conozcamos otra base de datos que, aunque puede no tener un estricto rigor científico, puede ser de extrema utilidad para realizar estudios sobre ingesta calórica. Para acceder, vayamos a www.nutrinfo.com.



En la página principal encontraremos cursos, noticias, entre otras publicaciones. Sin embargo, para nuestra clase de base de datos, nos interesa “Vademecum”, que lo encontraremos en la lista superior de la página.

Home Cursos y Diplomados Recursos Eventos Vademecum Contacto **ACTUALIZATE** INGRESAR

Nutrinfo.com

Noticias Recursos Cursos y Diplomados **Vademecum**

Buscar... Sugerir alimento

País de Origen
Argentina
México

Categorías
Panificados y pastelería 263
Galletitas 388
Grasas y aceites 87
Postres y helados 224
Sopas, salsas y aderezos 194
Cereales y pastas 277

Barra de Cereal Zanahoria y Naranja Café Martínez

Yogur Entero Sabor Natural Endulzado Yogurísimo

Yogur Parcialmente Descremado Batido Sabor Natural Ser

Nuggets Orgánicos de Pollo Aires de Campo

A la izquierda encontraremos “País de origen” y deberemos seleccionar el que sea de nuestro interés. En la actualidad, se dispone de información sobre alimentos de Argentina y México. Luego, aparece una lista de categorías, para facilitar la búsqueda.

Este *vademecum* es interesante, ya que muestra la información y fotos de los productos tal y como los conseguimos en el mercado.

Veamos, por ejemplo, las galletitas integrales sabor vainilla Zafranito. Haciendo clic sobre su nombre, aparecerá una ventana flotante con información nutricional.

Galletitas Integrales Sabor Vainilla Zafranito

Porción 30 g

121 KCAL

Información Nutricional
Porción: 30 g (5 unidades)

Cantidades por **Porción**

	%VD*
Valor Energético 121 kcal	6%
Carbohidratos 19 g	6%
de los cuales:	
azúcares 5,2 g	
Proteínas 1,8 g	2%
Grasas Totales 4,4 g	8%
de las cuales:	
grasas saturadas 0,5 g	2%
grasas monoinsaturadas 3,5 g	
grasas poliinsaturadas 0,2 g	
grasas trans 0 g	
Fibra 2,5 g	10%
Sodio 34 mg	1%

INGREDIENTES: Harina de trigo orgánica, aceite de girasol alto oleico orgánico, pasas de uva molidas orgánicas, vainilla líquida natural, sal marina, leudante químico/bicarbonato de sodio.

* % Valores Diarios en base a una dieta de 2.000 kcal u 8.400 kJ. Sus valores diarios pueden ser mayores o menores dependiendo de sus necesidades energéticas

Actualizado: 17-08-2022
Fuente: Empresa

En la tabla nutricional que se presenta, nos muestra la porción (30 g – 5 unidades), el valor energético, los carbohidratos, proteínas, grasas, fibra y sodio, todos por porción y en función del porcentaje del valor diario recomendado, calculado en base a una dieta de 2000 kcal o 8400 kJ. También se presenta una lista con los ingredientes y cuál es la fuente a partir de la cual se obtuvo la información para realizar esta publicación, en este caso, la empresa fabricante.

Estos datos, a diferencia de las otras bases de datos que hemos estudiado, provienen del fabricante, motivo por el cual, no existe una certeza de la manera en la que se obtuvo esta información: si fue por mediciones realizadas o por otros métodos (por ejemplo, cálculos de preparación).

Sin embargo, esta base de datos tiene una extremada utilidad a la hora de realizar un análisis de la ingesta de alimentos y calorías de una persona. Cuando un paciente concurre a una consulta, muchas veces le es requerido que escriba lo que consumió en un determinado número de días. El paciente escribe que -por ejemplo- comió 4 galletitas de tal marca y en Nutrinfo se encuentra toda la información nutricional relacionada.

[Ir al índice](#)

CBDCBM 13: CIENCIOMETRÍA

La cienciaometría es una forma de medir la ciencia, que analiza la producción científica de investigadores, grupos, institutos, midiendo su cantidad, calidad e impacto en la comunidad científica.

Si bien existen diversos sitios donde se puede hallar información sobre cienciaometría, las principales bases de datos al respecto son tres:

- PubMed: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>
- SJR: <http://www.scimagojr.com/index.php>
- Scopus: <https://www.scopus.com/>

La información provista en estas bases de datos se asocia a un interés particular, dado que, en base a ciertos índices, es posible decidir si un trabajo es confiable o no lo es tanto.

¿Qué podemos medir en la ciencia que sea de utilidad para un investigador? La respuesta a esta pregunta puede tener muchas opciones, sin embargo, consideramos que de todas ellas, tres son las más representativas: calidad de las revistas de publicación, calidad de los investigadores y calidad de los países en los cuales se desarrollan las investigaciones.

La información debe ser cuidadosamente analizada, ya que no siempre cantidad es sinónimo de calidad. Por ello, centraremos nuestra atención en algunos índices, a saber:

- Factor H: para revistas, investigadores y países
- Factor de impacto: para revistas
- Cuartilo de ubicación en un tema: para revistas

Si bien en algunos casos puede no ser así, la regla hace saber que:

- cuanto más alto es el factor H, el investigador tiene más producción y esta es de mejor calidad. Esto es así porque el factor H da una idea de la cantidad de veces que sus trabajos son citados, vale decir, es una medida personal.
- cuanto más alto es el factor de impacto de las revistas donde están publicados sus resultados, más importante es el tema y mayor es la calidad del trabajo. Esta premisa obedece a que el factor de impacto de la idea de las veces que los trabajos de una revista son citados. Es una medida de la calidad de la revista, pero no directamente de los investigadores que en ella publican.

Comencemos la clase de hoy a partir de una base conocida para nosotros. Usaremos la base de datos HMDB para encontrar información sobre la glucosa.



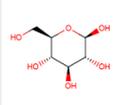
Para ver lo que aprenderemos en esta clase, sobre cienciaometría, ingresaremos al enlace para acceder a la información sobre D-glucosa.

HMDB0000122
D-Glucose
 (2R,3R,4S,5S,6R)-6-(hydroxymethyl)oxane-2,3,4,5-tetrol

492-61-5

Matched description: ... **Glucose** is a monosaccharide containing six carbon atoms and an aldehyde group. It is referred to as ... an aldohexose. The **glucose** molecule can exist in an open-chain (acyclic) and ring (cyclic) form ... and at pH 7 the cyclic one is predominant. **Glucose** is a primary source of energy for all living ...
 Matched name: ... D-Glucose ...
 Matched synonyms: ... Glucose ... b-D-Glucose ... β-D-glucose ...

Blood
Breast Milk
Cerebrospinal Fluid (CSF)
Feces
Saliva
Sweat
Urine



Ya hemos recorrido esta base, pero, hoy, centraremos nuestra atención en información brindada en el sector “Concentrations”.

Normal Concentrations								
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details	
Blood	Detected and Quantified	3100-5600 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	10832748	details	
Blood	Detected and Quantified	3890-5550 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	29030856	details	
Blood	Detected and Quantified	4860 (4570-5190) uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	28754454	details	
Blood	Detected and Quantified	3200-6900 uM	Children (1-13 years old)	Not Specified	Normal	26541327	details	
Show more...								
Abnormal Concentrations								
Biospecimen	Status	Value	Age	Sex	Condition	Reference	Details	
Blood	Detected and Quantified	>11100 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...	details	
Blood	Detected and Quantified	1000-4100 uM	Children (1-13 years old)	Male	3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase Deficiency	9727719	details	
Blood	Detected and Quantified	>7000 uM	Adult (>18 years old)	Both	Diabetes mellitus	World Health Orga...	details	
Show more...								

Podríamos elegir cualquiera de las opciones que nos presentan, pero elegimos trabajar con concentraciones normales. Para ello, despleguemos toda la lista, clicando sobre “Show more”. Busquemos una que tiene, como valor detectado y medido, 4894.19 uM, para acceder a más información sobre el trabajo y los investigadores, y aprender sobre cienciometría.

Blood	Detected and Quantified	4894.19(1723.06) uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	26010610	details
-------	-------------------------	---------------------	-----------------------	------	--------	--------------------------	-------------------------

Encontraremos, como ya hemos aprendido, el trabajo que dio origen a esta publicación en HMDB en el *link* 26010610 que se muestra en la penúltima columna. Colocando el *mouse* sobre dicho *link* encontraremos algo de información, que, por supuesto, ampliaremos ingresando al mismo.

Blood	Detected and Quantified	3885.524-6105.823 uM	Not Specified	Not Specified	Normal	26010610	details
Blood	Detected and Quantified	5181.0 +/- 394.0 uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	26010610	details
Blood	Detected and Quantified	4380 +/-275 uM	Children (1-13 years old)	Both	Normal	26010610	details
Blood	Detected and Quantified	4500 +/- 1000 uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	26010610	details
Blood	Detected and Quantified	4894.19(1723.06) uM	Adult (>18 years old)	Both	Normal	26010610	details

[26010610](#)

Zordoly BN, Sung MM, Ezskowicz J, Mandel R, Han B, Bjorn Dahl TC, Bouatra S, Anderson T, Oudiz GY, Wishart DS, Dyck JR. Metabolomic fingerprint of heart failure with preserved ejection fraction. PLoS One. 2015 May 26;10(5):e0124844. doi: 10.1371/journal.pone.0124844. eCollection 2015.

Al ingresar al enlace, accederemos a la base PubMed.

Observational Study > PLoS One. 2015 May 26;10(5):e0124844.
doi: 10.1371/journal.pone.0124844. eCollection 2015.

Metabolomic fingerprint of heart failure with preserved ejection fraction

Beshay N Zordoky¹, Miranda M Sung¹, Justin Ezekowitz², Rupasri Mandal³, Beomsoo Han⁴, Trent C Bjorndahl³, Souhaila Bouatra³, Todd Anderson⁵, Gavin Y Oudit², David S Wishart⁶, Jason R B Dyck¹, Alberta HEART

Affiliations + expand

FULL TEXT LINKS



ACTIONS



Este trabajo fue publicado en la revista PlosOne, en mayo de 2015. Centremos la atención en los autores y la revista.

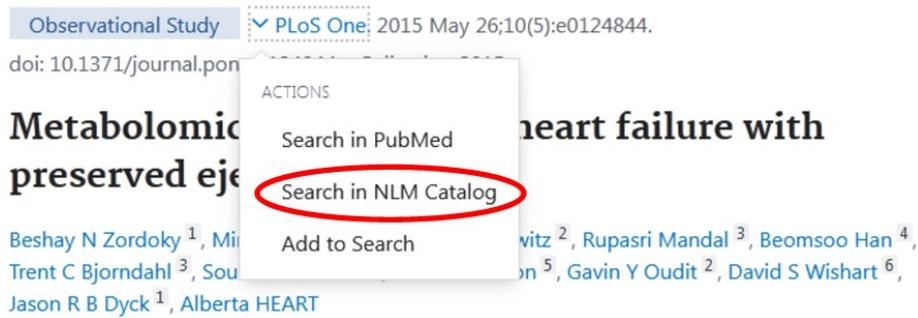
Con referencia a los autores, como regla general, hay un orden establecido -aunque puede modificarse por acuerdo de los autores-. El primer autor es, habitualmente, quien más tiempo le ha dedicado al descubrimiento que se publica (en este caso, B.N. Zordoky); mientras que el último (J.R.B. Dyck), generalmente, es el jefe del instituto donde se ha realizado el trabajo, o bien quien ha aportado las ideas principales o el dinero para su realización.

Por otro lado, veamos datos importantes sobre las revistas, que serán útiles a la hora de seleccionar dónde publicar nuestras investigaciones.

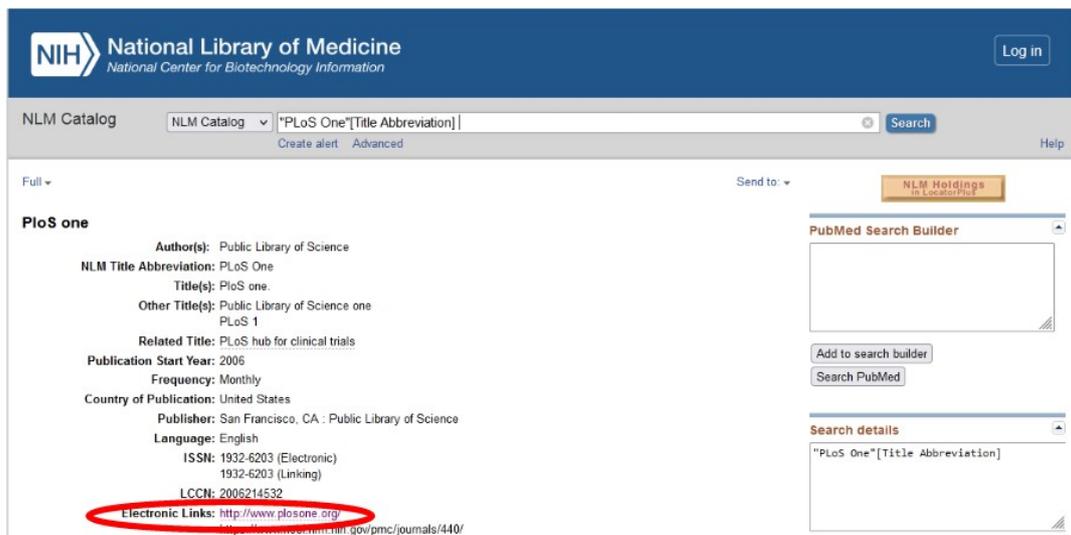
Un trabajo científico puede ser publicado en cualquier revista, pero, cuanto mejor sea la calidad de esta, mejor será el puntaje que obtendremos como investigadores.

Para investigar sobre las revistas, comencemos por analizar sobre la revista PlosOne, que es donde se ha publicado este trabajo. Para ello, como siempre hacemos, cliquemos sobre el *link* PlosOne que se encuentra resaltado en la siguiente imagen.

Cuando lo hagamos, veremos que se despliega un menú. Vayamos a “Search in NLM Catalog”. NLM es la Biblioteca Nacional de Medicina.

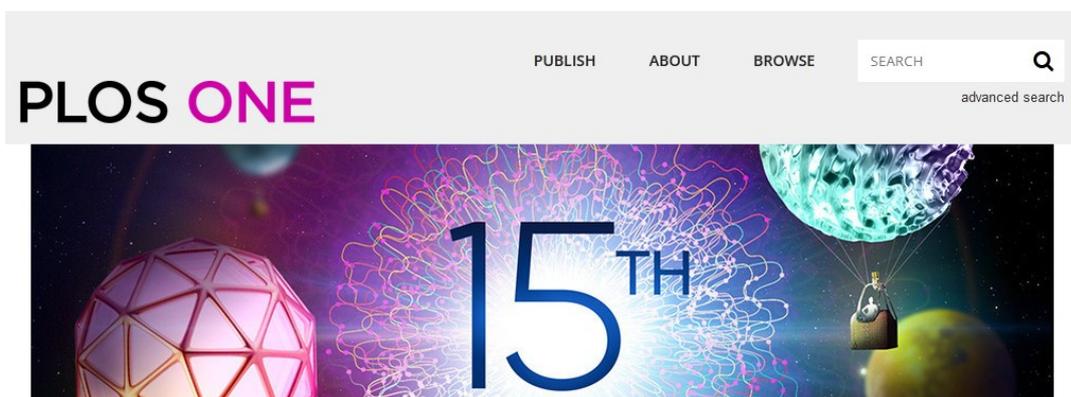


Hecho esto, seremos redirigidos a una página con información sobre la revista de nuestro interés.



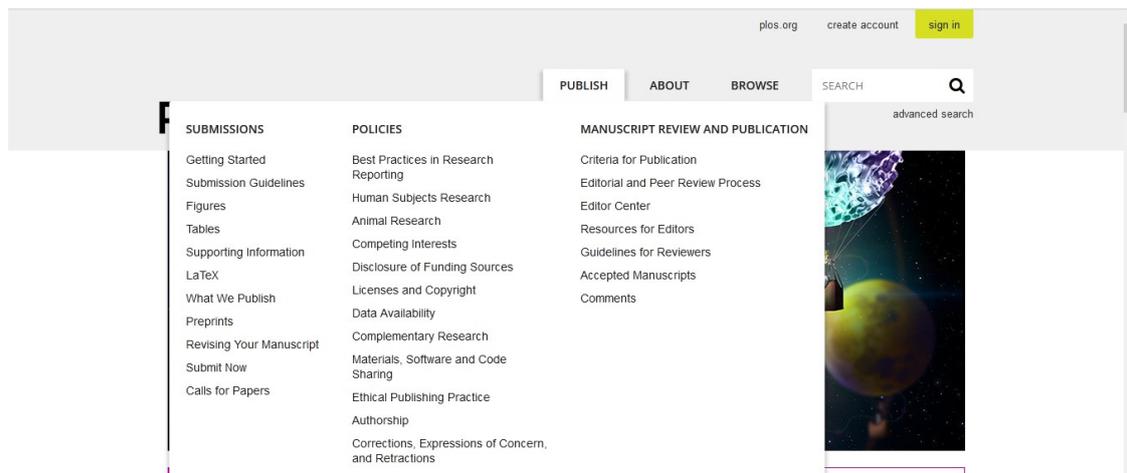
Aquí se presentan una serie de datos, como el nombre de la revista, el ISSN -dato muy útil para las citas-, la frecuencia de publicación, desde qué año existe, entre otras informaciones de interés.

Accedamos a la revista, haciendo clic sobre el enlace que encontramos, en esta misma página, en "Electronic Links", sitio que encontramos remarcado en la imagen anterior.



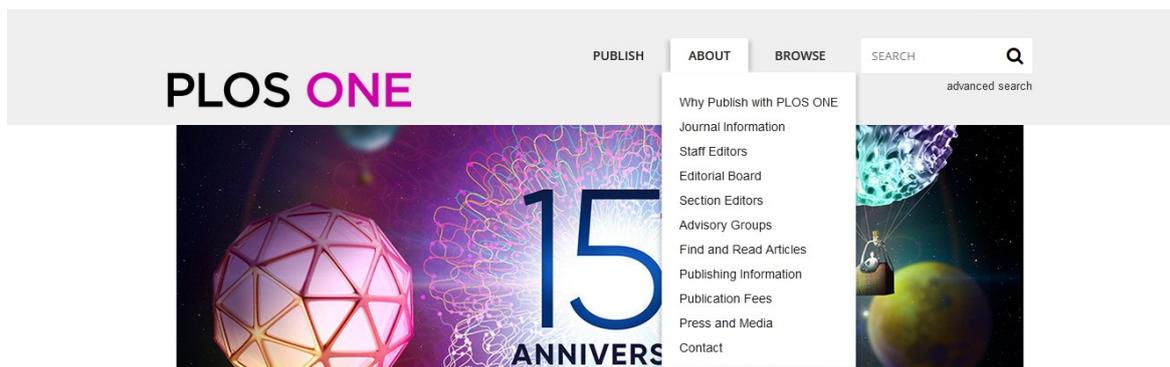
En este momento, no queremos obtener información sobre el trabajo, sino, como dijimos, sobre la revista. Veamos qué información podemos obtener de este sitio.

Si vamos a “Publish”, encontraremos muchos datos que pueden resultar de utilidad.



En “Submissions” encontraremos información sobre envíos de trabajos; en “Polices”, las políticas con las que trabaja esta revista; y, finalmente, en “Manuscript review and publication”, cuáles son las políticas de revisión para la publicación.

A la derecha de “Publish” encontraremos “About”, con datos sobre la revista, que serán de interés para el tema de estudio de esta clase. Vayamos, para conocer más sobre estos datos.



Cuando tenemos una publicación y deseamos encontrar la mejor revista para enviar nuestro trabajo, deberíamos buscar información sobre la misma. Todas las revistas, en algún sitio tienen los datos métricos que conoceremos en esta clase. En el caso de PlosOne la muestra en “Journal Information”.

Why Researchers Choose PLOS ONE

Scope

Criteria for Publication

Peer Review at PLOS ONE

Ready to Submit?

Publication Fees

Open Access

Journal Impact and Article Metrics

Indexing and Archiving

PLOS

Contact

Journal Information

PLOS ONE is an inclusive journal community working together to advance science for the benefit of society, now and in the future. Founded with the aim of accelerating the pace of scientific advancement and demonstrating its value, we believe all rigorous science needs to be published and discoverable, widely disseminated and freely accessible to all.

The research we publish is multidisciplinary and, often, interdisciplinary. *PLOS ONE* accepts research in over two hundred subject areas across science, engineering, medicine, and the related social sciences and humanities. We evaluate submitted manuscripts on the basis of methodological rigor and high ethical standards, regardless of perceived novelty. Read more about our [publication criteria](#).

Under the editorial oversight of Editor-in-Chief Emily Chenette, our in-house [staff editors](#) partner with an international board of [Academic Editors](#) to thoroughly review each submission.

Why Researchers Choose PLOS ONE

Robust selection process

A la izquierda se muestra un menú, con información importante. Sin embargo, nosotros nos focalizaremos en algunos puntos clave. Por ejemplo, veamos el “Scope” de la revista.

Why Researchers Choose PLOS ONE

Scope

Criteria for Publication

Peer Review at PLOS ONE

Ready to Submit?

Publication Fees

Open Access

Journal Impact and Article Metrics

Indexing and Archiving

PLOS

Contact

Scope

Types of articles

PLOS ONE welcomes original research submissions from the natural sciences, medical research, engineering, as well as the related social sciences and humanities, including:

- ▶ **Primary research** that contributes to the base of scientific knowledge, including interdisciplinary, replication studies, and negative or null results.
- ▶ **Systematic reviews** whose methods ensure the comprehensive and unbiased sampling of existing literature.
- ▶ **Submissions describing methods, software, databases, or other tools** that meet the [journal's criteria](#) for utility, validation and availability.
- ▶ **Qualitative research** that adheres to appropriate study design and reporting guidelines.
- ▶ **Protocols**, including Lab Protocols that describe verified methodologies and Study Protocols that describe detailed plans for research projects.

i Participate in a Call for Papers to be published as part of a highly visible PLOS Collection. [View our Calls for Papers](#) and [learn more about publishing in a Collection](#).

i [Read more about the article types we publish](#).

El “Scope” de la revista es importante porque indica si nuestro trabajo puede ser publicado allí o no, o sea, nos informa sobre la temática que acepta la revista en cuestión, vale decir, el alcance de la misma. En este caso, informan que PlosOne recibe investigaciones originales provenientes de las ciencias naturales, investigación médica, ingenierías, así como temas relacionados a las ciencias sociales y humanidades. Por lo tanto, el *scope* es amplio, lo cual no suele ser demasiado común.

Vayamos, ahora, a seleccionar -en el menú de la izquierda- “Journal Impact and Article Metrics”, datos de mucha utilidad para conocer a la hora de publicar nuestra investigación.

Why Researchers Choose
PLOS ONE
Scope
Criteria for Publication
Peer Review at PLOS ONE
Ready to Submit?
Publication Fees
Open Access
Journal Impact and Article
Metrics
Indexing and Archiving
PLOS
Contact

Journal Impact and Article Metrics

PLOS does not consider Impact Factor to be a reliable or useful metric to assess the performance of individual articles. PLOS supports DORA – the San Francisco Declaration on Research Assessment – and does not promote our journal Impact Factors. We will provide the metric to individuals when specifically requested.

 Read more about [our pledge with DORA](#)

PLOS promotes the use of Article-Level Metrics (ALMs), which enable scientists and the general public to engage more dynamically with published research. ALMs reflect the changing impact of research over time, incorporate academic as well as social impacts of research, and assess the impact of research before the accrual of academic citations. [Read more about ALMs](#).

Las revistas son medidas a través de una serie de índices, como son el factor de impacto y el factor H, que -en general- cuando más alto es, mejor calidad muestra. La mayoría de las revistas nos muestran estos índices. Si bien, seguramente, aspiraremos a publicar nuestras investigaciones en revistas de muy alto impacto, esto no siempre es posible, ya que, en general, las exigencias son directamente proporcionales a estas métricas.

En esta revista, nos informan que PlosOne no considera el factor de impacto como un valor confiable o útil para la métrica de los artículos individuales. Es por esto que no publica el factor de impacto.

Otra información útil que encontraremos, la hallamos en el menú bajo el título “Publication Fees”, sitio donde encontraremos información sobre las tasas para realizar publicaciones en esta revista.

Why Researchers Choose
PLOS ONE
Scope
Criteria for Publication
Peer Review at PLOS ONE
Ready to Submit?
Publication Fees
Open Access
Journal Impact and Article
Metrics
Indexing and Archiving
PLOS
Contact

Publication Fees

PLOS employs several business models to support equitable Open Access. A full list of our publication fees, funding initiatives and fee assistance information is available [here](#).

Open Access

PLOS applies the Creative Commons Attribution (CC BY) license to works we publish. Under this license, authors agree to make articles legally available for reuse, without permission or fees, for virtually any purpose. Anyone may copy, distribute, or reuse these articles, as long as the author and original source are properly cited. [Learn more](#).

Aquí nos informan que PlosOne emplea diversos modelos de negocios para asegurar las publicaciones de acceso abierto equitativo. Además, nos presenta un enlace donde podremos obtener información sobre las tarifas, que dependen del tipo de publicaciones a realizar.

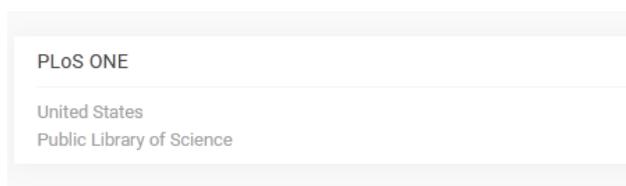
En las revistas “Open access”, en general, paga quien publica, y el trabajo está disponible de manera gratuita para quien desee leerlo. Otras revistas, por el contrario, tienen la política de que el autor no paga por publicar, pero sí lo hace quien desea tener acceso al trabajo. En algunas revistas, en general, las que mejor métrica presentan, no paga ni el autor ni el lector.

Entonces, hasta ahora, aprendimos que podemos acceder a información sobre la revista a través de los artículos que están publicados en PubMed, siguiendo el catálogo de la Biblioteca Nacional de Medicina. Una vez encontrada la revista, los dos datos cuantitativos más importantes serían el *scope* y el factor de impacto.

Como vimos, PlosOne no nos brinda información sobre el factor de impacto. ¿Podemos obtener esta información si no está en la revista? Por supuesto. Para ello, vayamos a la página www.scimagojr.com.



Esta base de datos muestra información sobre revistas y países, organizados por un *ranking*. Busquemos, en esta página, información sobre la revista PlosOne, para lo cual ingresaremos “PlosOne” en el buscador. Una vez que damos *enter*, aparecerá la revista sobre la cuál deseamos obtener información. En algunos casos, puede aparecer más de un enlace, cuando el término buscado pertenece a más de una revista, por ejemplo, si buscamos algún término genérico, como “Nature”, pero no es el caso de esta revista.



Haciendo clic sobre el nombre de la revista, accederemos a la información sobre su métrica.

PLOS ONE

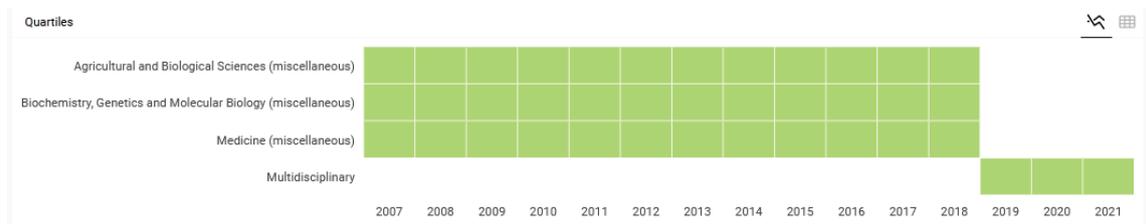
COUNTRY United States  Universities and research institutions in United States	SUBJECT AREA AND CATEGORY Multidisciplinary └ Multidisciplinary	PUBLISHER Public Library of Science	H-INDEX 367
PUBLICATION TYPE Journals	ISSN 19326203	COVERAGE 2001, 2006-2021	INFORMATION Homepage

Encontraremos algunos datos ya conocidos por nosotros, tales como el país de publicación, la categoría (en este caso, multidisciplinaria), el tipo de publicación, el ISSN... pero, también, hallamos el índice H o *H-index* que es un número que, en cierta medida, indica la cantidad de trabajos que han sido citados. El cálculo para su obtención no es sencillo, por lo que no lo abordaremos en esta clase, además de escapar a los objetivos de la misma. Sin embargo, sí es importante conocer que, cuanto más alto es el índice H, mejor.

Si seguimos bajando en la página, encontraremos el *scope*, que muestra la misma información que ya habíamos visto cuando recorrimos la página de la revista.

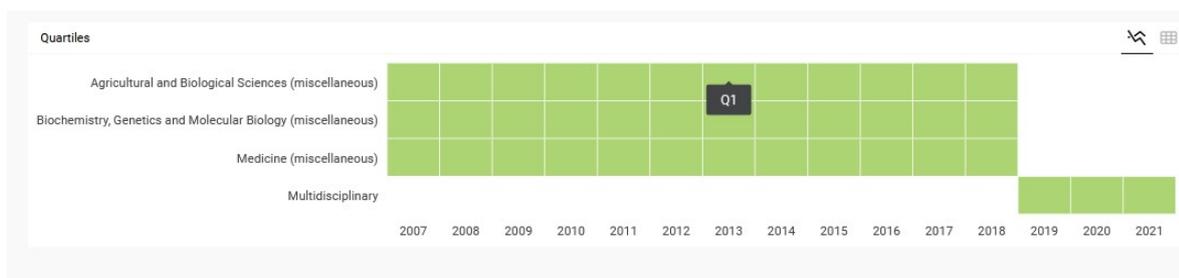
Scimago recopila información de la revista, pero no es dueño de las revistas. De esta manera, la información brindada es más objetiva.

Sigamos recorriendo la página, para encontrar información interesante, bajo el título de “Quartiles”.



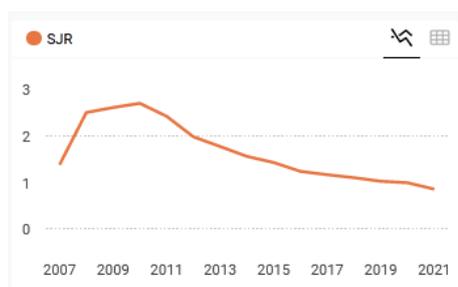
Normalmente, las revistas están divididas en temas. En este caso, Agricultura y ciencias biológicas; Bioquímica, genética y biología molecular; Medicina; y Multidisciplina.

Si posicionamos el *mouse* sobre los rectángulos que representan los cuartiles veremos, en este caso, que todos dicen “Q1”, lo que -además- queda demostrado por el color (colores iguales representan cuartiles iguales). Esto indica que la calidad de la revista es buena.



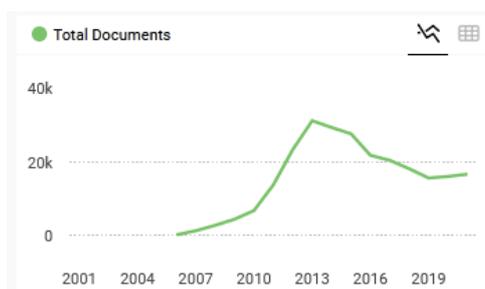
Los cuartiles pueden clasificarse en Q1, Q2, Q3 y Q4, siendo Q1 la mejor calificación. La imagen también nos permite analizar otra cosa: a partir del año 2019, la revista PlosOne, ha comenzado a ser multidisciplinaria, dejando de lado las temáticas específicas.

Si seguimos recorriendo la página, encontraremos más información interesante, en este caso, en formas de gráficas. Veamos un poco mejor qué información podremos obtener. A manera de ejemplo, veamos la primera de esas gráficas, titulada SJR. En la parte superior derecha de cada una de las gráficas, encontrará dos íconos: uno representando la gráfica, que es lo que se muestra por defecto, y otra con una tabla. Haciendo clic sobre cualquiera de ellas cambiará la forma de presentar los datos: como gráfica, o con números crudos -a manera de tabla-.



Esta gráfica también puede ser encontrada -en otras páginas- como Factor de impacto o *Impact factor*. Cuanto más alto este factor de impacto -o SJR-, mejor. Recordemos que la revista fue creada en el año 2006, por lo que su factor de impacto era (en ese momento) bajo, pero rápidamente creció, hasta alcanzar cifras superiores a 2,7. Esta información la obtenemos pasando el cursor del *mouse* por la línea de la gráfica. A partir de allí, comenzó una paulatina y constante declinación, llegando a 0,85 en el año 2021. Esto es importante para las personas de la ciencia, porque los investigadores son evaluados por el factor de impacto de las revistas donde realizaron sus publicaciones.

La gráfica que se encuentra a continuación, bajo el título “Total documents”, que vemos a continuación, muestra el número total de documentos publicados por año. En el año 2013, superó los 31 000 trabajos. Probablemente, la aceptación de mayor cantidad de trabajos ha hecho que el índice de impacto descienda, ya que este es calculado en función de las veces que se citan los trabajos en otros trabajos científicos.



Seguramente, como el factor de impacto descendió, también lo hizo el número de trabajos que se publicaron en esta revista. Estas gráficas, en general, conviene analizarlas de manera global, para obtener más información.

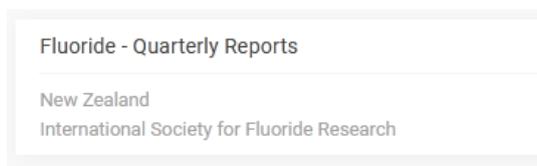
Además de saber si la revista acepta el tema de nuestra investigación, si es gratuita o tiene un costo y, en este caso, si estamos en condiciones de solventarlo; debemos fijarnos en estos parámetros cuantitativos dado que, como investigadores, seremos evaluados por el impacto de nuestras publicaciones, que se consigue a través del análisis del impacto de las revistas en las cuales publicamos.

Busquemos, ahora, en esta página, la revista Fluoride, para obtener más información sobre ella y poder compararla con PlosOne.

Como ya hemos aprendido, en la parte superior de la pantalla se ubica un buscador, en el cual escribiremos “Fluoride” y clicaremos sobre la lupa para que comience la búsqueda.



Ha encontrado una revista, como había sucedido con PlosOne. Para acceder, haremos clic sobre su nombre.



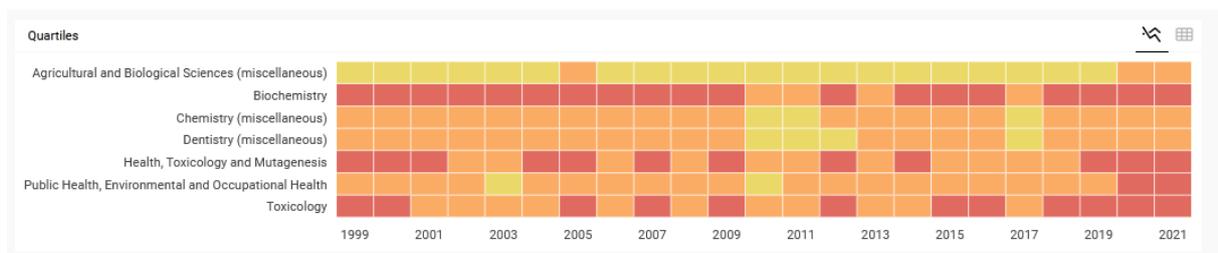
Cuando ingresamos, encontraremos algunos datos, como por ejemplo, el país en el que se publica (Nueva Zelanda), las áreas temáticas y categorías de publicaciones, el editor, y el H-index que, en este caso, es de 48.

Fluoride - Quarterly Reports



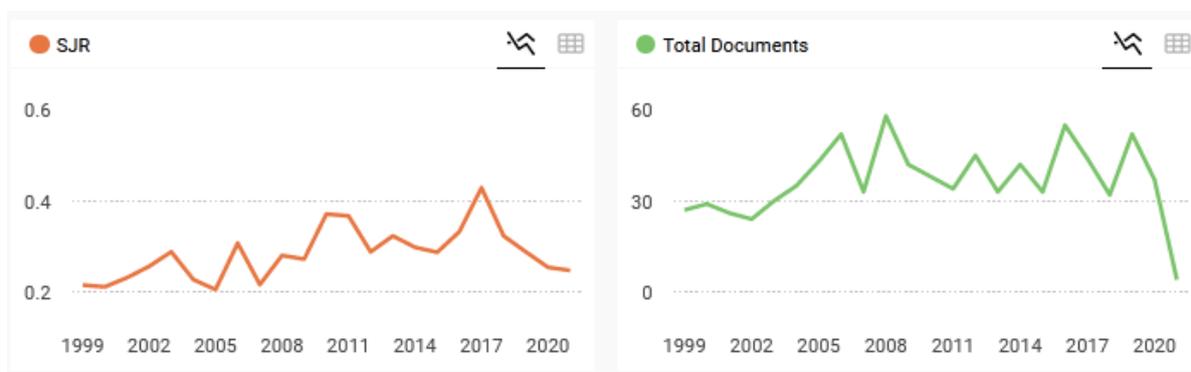
Como ya hemos aprendido, más abajo, encontraremos el *scope* o alcance. Nos cuentan que Fluoride publica trabajos científicos revisados por pares sobre diversos temas vinculados -todos ellos- con el fluoruro orgánico e inorgánico. Vale decir, a pesar de la diversidad de áreas temáticas, el tema central es muy específico: el fluoruro. También nos presentan una información que puede resultar interesante: esta revista no contiene publicidades, debido a que depende de una sociedad científica.

Vayamos a recorrer, en este momento, los cuartiles de la revista Fluoride; recordando que los de PlosOne eran todos verdes y representaban el cuartilo 1.



En algunas áreas encontramos Q2; en otras, Q3 y Q4. Es una revista que lleva publicando varios años, ya que ha comenzado en el año 1999, y ha mantenido ese comportamiento de mantenerse en los cuartiles 2, 3 y 4; vale decir, tiene menor impacto que PlosOne, pero es mucho más específica.

De la misma manera que hicimos anteriormente, analicemos -brevemente- los gráficos que se encuentran más abajo, bajo los títulos SJR y Total Documents.



El factor de impacto, en el año 2017, llegó a su máximo valor, que es de 0,429; aunque la cantidad de trabajos se mantiene relativamente constante, pero oscila entre 20 y 30 por año (a diferencia de los aproximadamente 30 000 que hay anualmente en PlosOne).

Resumiendo, hasta ahora, hemos analizado algunos aspectos de la revista donde se realizó la publicación que vimos en PubMed.

Centremos la atención sobre los autores y la información que, sobre ellos, podremos obtener. Como dijimos, en general, el primer autor es quien realiza las tareas experimentales, mientras que el último suele ser el jefe o director. Tomemos el nombre de ambos, del trabajo que vimos anteriormente: Zordoky B.N., y Dyck J.R.B.



The screenshot shows the PubMed interface for a specific article. At the top, there is the NIH National Library of Medicine logo and a search bar. Below the search bar, the article title "Metabolomic fingerprint of heart failure with preserved ejection fraction" is displayed in a large, bold font. The authors listed are Beshay N Zordoky, Miranda M Sung, Justin Ezekowitz, Rupasri Mandal, Beomsoo Han, Trent C Bjorndahl, Souhaila Bouatra, Todd Anderson, Gavin Y Oudit, David S Wishart, and Jason R B Dyck. The article is identified as an "Observational Study" published in PLoS One in 2015. On the right side, there are buttons for "Cite" and "Favorites", and a section for "FULL TEXT LINKS" including "OPEN ACCESS TO FULL TEXT PLOS ONE" and "FREE Full text PMC".

Para investigar sobre autores, existe una base de datos que, si bien no es completamente abierta, tiene acceso libre a cierta información. Esta base es www.scopus.com.



The screenshot shows the Scopus Preview website. The header includes the Scopus logo and navigation links for "Author Search", "Sources", "Create account", and "Sign In". The main content area features a "Welcome to Scopus Preview" message and two prominent call-to-action boxes: "Check access" and "Check out your free author profile!". The "Check out your free author profile!" box includes a sub-section titled "Search for an author profile" with a search form.

En la parte superior, encontramos "Author search", sitio al que podremos acceder sin problemas. Vayamos allí.

Search for an author profile

i Scopus is the world's largest abstract and citation database of peer-reviewed research literature. With over 22,000 titles from more than 5,000 International publishers. You can use this free author lookup to search for any author; or, use the [Author Feedback Wizard](#) to verify your Scopus Author Profile. Register for your unique ORCID and use Scopus to [Import your records](#).

Author last name <small>e.g. Smith</small>	Author first name <small>e.g. J.L.</small>
Affiliation <small>e.g. University of Toronto</small>	<input type="checkbox"/> Show exact matches only

Search Q

iD
ORCID

Search Q

e.g. 1111-2222-3333-4444

Aquí completaremos los datos. En nuestro ejemplo, Zordoky en el apellido y las iniciales del nombre, B.N. Como se aprecia, debajo del campo a completar se muestra un ejemplo, con el formato (*eg.J.L.*). También podríamos completar los otros campos, pero, con el apellido y las iniciales del nombre, es suficiente. Luego, como siempre, haremos clic en “Search”.

1 author results About Scopus Author Identifier >

Author last name "Zordoky", Author first name "B.N."

[Edit](#)

Refine results

Limit to
Exclude

Source title v

Affiliation v

City v

Country/territory v

Limit to
Exclude

Sort on: Document count (high-low) v

All Request to merge authors

Author	Documents	h-Index iD	Affiliation	City	Country/Territory
1 Zordoky, Beshay N.M.	47	25	University of Minnesota Twin Cities	Minneapolis	United States

[View last title v](#)

Display: 20 results per page 1 [Top of page](#)

En caso de que tengamos dudas sobre si es el investigador del cuál necesitamos obtener información, podríamos acudir a la afiliación, a la ciudad o al país en el cual investiga. Lo mismo sucede en el caso de que haya más de una entrada con el mismo apellido e iniciales.

Nos muestra, además de su nombre, la cantidad de trabajos publicados (47), el índice H (25), la Universidad en la cual investiga (*University of Minnesota Twin Cities*), la ciudad (Minneapolis) y el país (*United States*).

Así como las revistas tienen un índice H, los autores, también. 25 es un muy buen índice H para un investigador.

Para tener más información sobre el autor, haremos clic sobre su nombre.

This author profile is generated by Scopus [Learn more](#)**Zordoky, Beshay N.M.**

University of Minnesota Twin Cities, Minneapolis, United States

<https://orcid.org/0000-0002-9358-4185>[Edit profile](#) [Set alert](#) [Potential author matches](#) [Export to SciVal](#)

Metrics overview

47
Documents by author

1980
Citations by 1550 documents

25
h-index [View h-graph](#)

Document & citation trends



Most contributed Topics 2017–2021

Anthracyclines; Cardiotoxicity; Doxorubicin
8 documents

Resveratrol; Resveratrol-4'-O-Glucuronide; Stilbene Derivative
2 documents

Epoxyde Hydrolases; Animals; Arachidonate Epoygenase
1 document

[View all Topics](#)

47 Documents Cited by 1550 Documents 2 Preprints 105 Co-Authors 6 Topics Awarded Grants Beta

Note:

Scopus Preview users can only view an author's last 10 documents, while most other features are disabled. Do you have [access](#) through your Institution? Check your Institution's access to view all documents and features.

Tiene 47 documentos publicados, ha sido citado 1980 veces y su índice H es de 25. Luego, se muestra una gráfica interesante, con dos informaciones diferentes: en las barras azules, la cantidad de documentos publicados por año. Él comenzó a publicar en el año 2007, con un número creciente de artículos, hasta llegar a 8 documentos en el año 2013. Luego ha disminuido levemente la cantidad de publicaciones anuales, para encontrarse -en la actualidad- en una meseta de 4 a 5 trabajos por año. Pasando el cursor del mouse sobre la gráfica se puede obtener más información, como sucedía en la base Scimago.

La línea azul que recorre la gráfica representa el número de citas que han tenido sus trabajos. Como se puede observar, en el año 2021, ha alcanzado un pico de 233 citas, lo cual es muy bueno, dato que justifica su índice H, que también lo es.

A continuación, se muestran algunos de sus últimos trabajos. Como seguramente usted observó, en las últimas publicaciones, Zordoky figura en último lugar, vale decir, ocupa el puesto de director, a diferencia del trabajo con el cual comenzamos este análisis, en el cual era primer autor. Esto permite suponer que, en ese momento, estaba realizando un doctorado o posgrado similar, mientras que ahora alcanzó el lugar de director de un laboratorio.

	Export all Add all to list	Sort by Date (newest) ▼
View list in search results format		
View references		
Set document alert		
	Article • Open access	
	EA.hy926 Cells and HUVECs Share Similar Senescence Phenotypes but Respond Differently to the Senolytic Drug ABT-263	0 Citations
	Abdelgawad, I.Y., Agostinucci, K., Ismail, S.G., Grant, M.K.O., Zordoky, B.N. <i>Cells</i> , 2022, 11(13), 1992	
	Show abstract ▼ Related documents	
	Article • Open access	
	Cardiovascular ramifications of therapy-induced endothelial cell senescence in cancer survivors	1 Citations
	Abdelgawad, I.Y., Agostinucci, K., Zordoky, B.N. <i>Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease</i> , 2022, 1868(4), 166352	
	Show abstract ▼ Related documents	
	Article • Open access	
	Divergent Cardiac Effects of Angiotensin II and Isoproterenol Following Juvenile Exposure to Doxorubicin	1 Citations
	Agostinucci, K., Grant, M.K.O., Seelg, D., ...Dyck, J.R.B., Zordoky, B.N. <i>Frontiers in Cardiovascular Medicine</i> , 2022, 9, 742193	
	Show abstract ▼ Related documents	

Podemos ver que, el último trabajo que se muestra en la imagen anterior, tiene como autor a Dyck, J.R.B., que es el mismo autor del trabajo que analizamos anteriormente.

Hagamos, ahora, el mismo camino, para conocer más sobre quien ofició -seguramente- de director del trabajo que estábamos analizando, J.R.B. Dyck. Busquemos sus datos en la base Scopus, como aprendimos a hacer recién.

Search for an author profile

Scopus is the world's largest abstract and citation database of peer-reviewed research literature. With over 22,000 titles from more than 5,000 international publishers. You can use this free author lookup to search for any author; or, use the [Author Feedback Wizard](#) to verify your Scopus Author Profile. Register for your unique ORCID and use Scopus to [import your records](#).

Author last name: Author first name:
e.g. Smith e.g. J.L.

Affiliation: Show exact matches only
e.g. University of Toronto

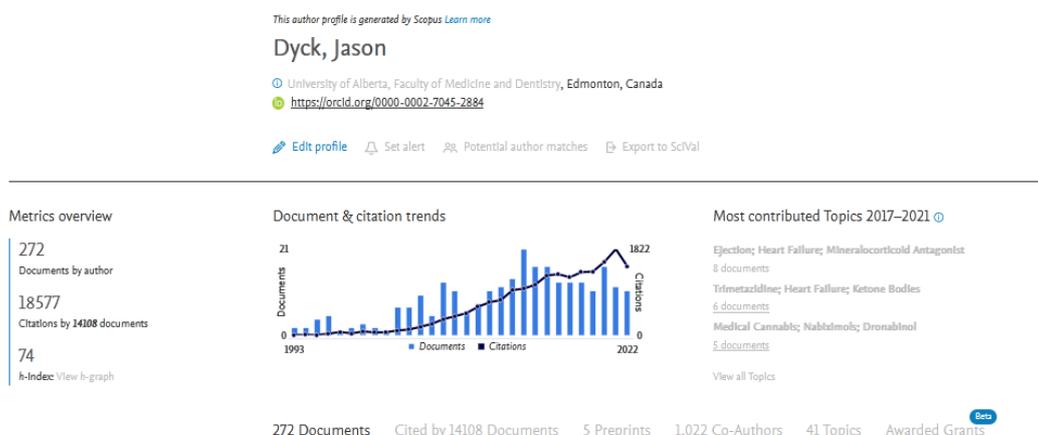
Cuando hagamos clic en “Search”, para que realice la búsqueda, nos aparecerá la información sobre este investigador.

All

Author	Documents	h-Index	Affiliation	City	Country/Territory
<input type="checkbox"/> 1 Dyck, Jason	272	74	University of Alberta, Faculty of Medicine and Dentistry	Edmonton	Canada

[View last title](#)

Como podemos observar, trabaja en la Universidad de Alberta, Canadá, que es el sitio en el cual se realizó el trabajo a partir del cual conocimos a este autor. Su índice H es muy alto, de 74, con 272 trabajos publicados. Veamos su perfil, de manera más detallada, para lo cual haremos clic sobre su nombre.



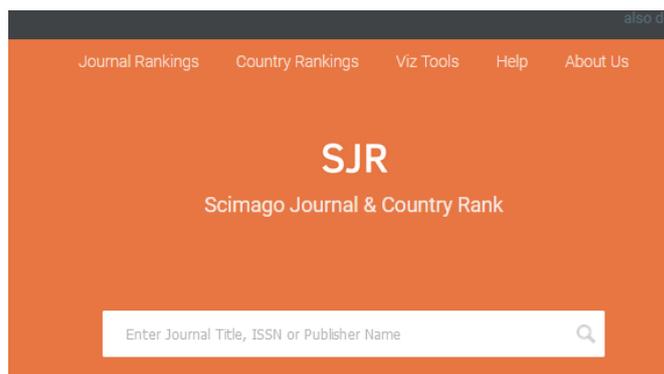
Como podemos observar en la gráfica, sus primeros trabajos, y también las primeras citaciones, comenzaron en el año 1993. Desde ese momento, ha mostrado un crecimiento sostenido en lo que

respecta a las citas, y a la cantidad de trabajos, con un máximo en el año 2013, con una leve declinación posteriormente.

Su índice H es de 74, se han citado sus trabajos en 18 577 oportunidades, y ha publicado 272 trabajos.

Luego, se muestran los últimos trabajos publicados que, como son todos de este año, aún no tienen citas realizadas.

Vayamos, nuevamente, a la página SJR, a través del enlace www.scimagojr.com para conocer otras cosas que nos muestra. Por ejemplo, el *ranking* de revistas (*Journal Rankings*), sitio al cual accederemos al hacer clic sobre su nombre, como de costumbre.



Cuando accedemos a la página, se nos muestra el *ranking* de revistas, pudiendo seleccionar algunos filtros en la parte superior, a fin de obtener la información que nos sea de utilidad.

Title	Type	↓ SJR	H index	Total Docs. (2021)	Total Docs. (3years)	Total Refs. (2021)	Total Cites (3years)	Citable Docs. (3years)	Cites / Doc. (2years)	Ref. / Doc. (2021)
1 Ca-A Cancer Journal for Clinicians	journal	56,204 Q1	182	41	121	4006	17959	78	186.75	97.71
2 Nature Reviews Molecular Cell Biology	journal	33,213 Q1	452	111	338	9025	13797	161	38.55	81.31
3 Quarterly Journal of Economics	journal	31,348 Q1	272	48	111	3406	2241	110	16.30	70.96

Los *journal* están ordenados por el factor de impacto, en orden decreciente. Clicando sobre el nombre de la revista, podremos acceder a obtener más información, como hemos aprendido en esta clase. Luego del factor de impacto se listan una serie de datos relacionados con los documentos y, finalmente, el país al cual pertenece la publicación.

Como se aprecia, el factor de impacto (SJR) y el índice H pueden no coincidir, siendo el factor de impacto la cifra que más en peso muestra a la hora de analizar revistas, mientras que el índice H hace lo propio con los investigadores.

Si estamos buscando revistas para publicar nuestros trabajos, debemos buscar algún sitio que se ajuste al tema de nuestra investigación. Para esto es útil el empleo de los filtros que se muestran en la parte superior. Supongamos, a manera de ejemplo, que nuestro trabajo es sobre temas de bioquímica, e investigamos en Latinoamérica, por lo cual deseamos que nuestra publicación se realice allí. Entonces, se mostrarán aquellas entradas que coincidan con los filtros aplicados.

Title	Type	↓ SJR	H index	Total Docs. (2021)	Total Docs. (3years)	Total Refs. (2021)	Total Cites (3years)	Citable Docs. (3years)	Cites / Doc. (2years)	Ref. / Doc. (2021)
1 Biomedica	journal	0.233 Q3	30	88	436	2855	347	404	0.68	32.44
2 Acta Scientiarum - Biological Sciences	journal	0.193 Q4	25	59	180	2311	105	180	0.48	39.17
3 Uniciencia	journal	0.167 Q4	4	46	40	1673	27	40	0.68	36.37
4 Bonplandia	journal	0.166 Q4	3	19	25	758	10	25	0.40	39.89

Otra información que nos brinda esta página es el *ranking* de países en la ciencia, lo que encontraremos clicando sobre “Country ranking”, en el menú ubicado en la parte superior de la página. Este dato puede ser de utilidad, por ejemplo, en el caso de querer emigrar a otro país, para elegir el que más se ajuste a nuestros deseos.

Country	↓ Documents	Citable documents	Citations	Self-Citations	Citations per Document	H index
1 United States	14408686	12662685	422381431	181255974	29.31	2711
2 China	8254736	8081358	96129346	55619277	11.65	1112
3 United Kingdom	4235739	3564646	114382158	24729307	27.00	1707
4 Germany	3663812	3352795	89183196	20651732	24.34	1498
5 Japan	3191326	3035507	58822810	14431511	18.43	1171
6 France	2521133	2325263	61010667	11895280	24.20	1352

Esta clasificación se realiza teniendo en cuenta el número de documentos publicados, ordenados de manera decreciente, aunque también muestra el número de citas, el índice H del país y otros datos de utilidad.

Estos datos indican qué inversión en ciencia hay, tanto en el ámbito público como privado, lo que se relaciona con las posibilidades laborales que podemos obtener en esos lugares. Va de suyo que, cuando el valor del índice H es muy elevado -lo mismo que ocurre con las revistas- suele ser más difícil acceder, dado que la cantidad de investigadores interesados en trabajar allí es muy elevada.

[Ir al índice](#)

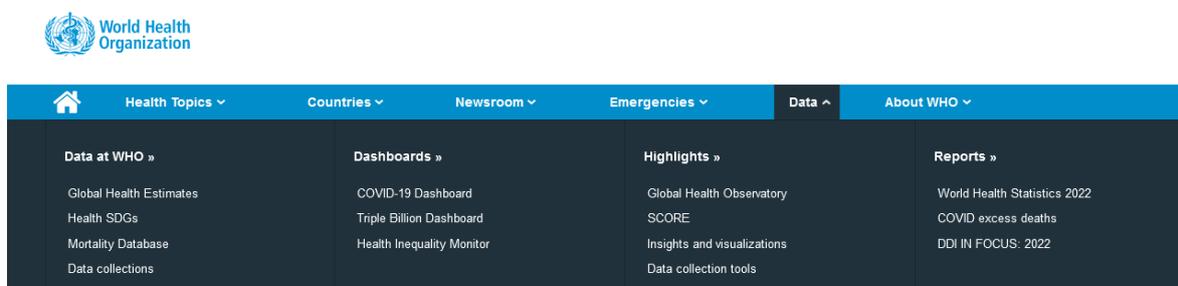
CBDCBM 14: DATOS DE LA ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD. TRANSPORTADORES DE SOLUTOS

ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD

Para comenzar la clase de hoy, accedamos a la base de la OMS, a través del enlace www.who.int.



Como se puede apreciar, existe un menú con diferentes opciones. Vayamos a desplegar el menú “Data”, para empezar a recorrer esta base de datos.



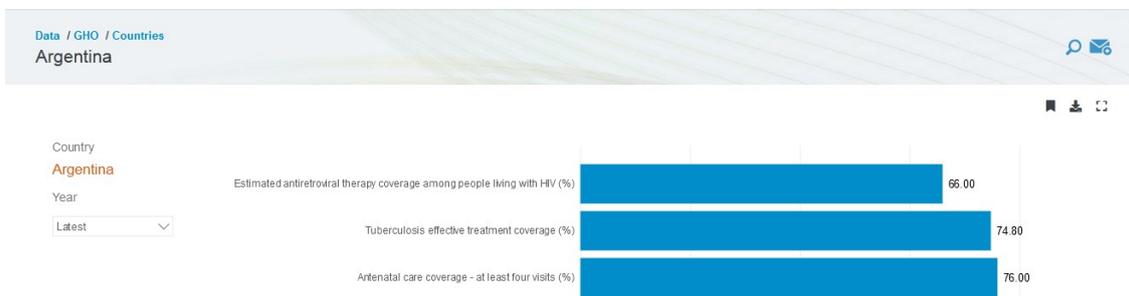
Dentro del apartado “Highlights”, encontraremos el observatorio global de salud, sitio con vasta información, que recorreremos a continuación, para lo cual, como ya sabemos, haremos clic sobre el enlace bajo el título “Global Health Observatory”.



Si bien en este sitio podremos obtener información de diferentes tipos, comencemos buscando información sobre países, para lo cual clicaremos sobre “Countries”.

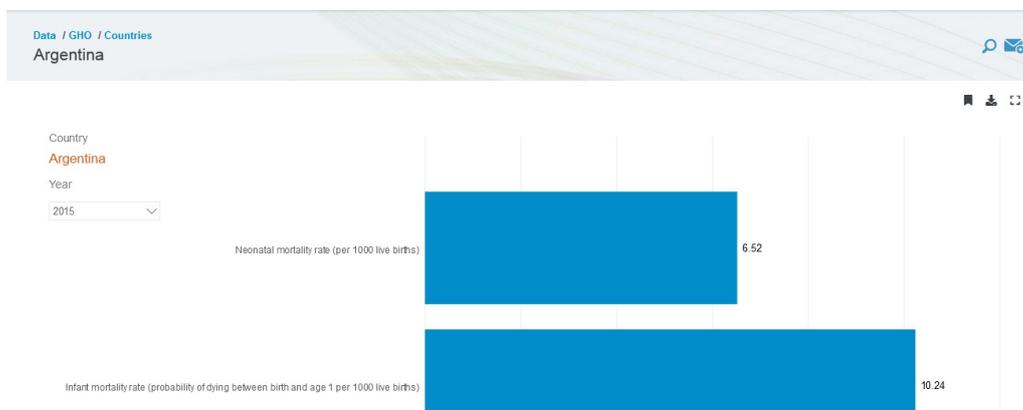


Encontraremos un listado, ordenado alfabéticamente. Elijamos, a manera de ejemplo, Argentina. Podemos buscar en la lista que se despliega en la página recorriéndola, o bien, dirigirnos directamente a la letra con la que comienza el país del listado que se muestra en la imagen anterior. En el caso de Argentina, como es obvio, es rápida su búsqueda, pero, si, por ejemplo, deseamos obtener información sobre Yemen, es más rápido y directo hacerlo seleccionando la letra. De todas maneras, de ambas maneras, se arriba al mismo sitio.



En este sector se muestra información de Argentina, basadas en las últimas mediciones realizadas (aunque este dato se puede modificar en el menú titulado “Year”, a la izquierda de la pantalla) sobre diferentes aspectos, tales como vacunación, tratamiento de la tuberculosis, etc., todos datos presentados en porcentajes.

Como dijimos, se puede seleccionar otros años. Si, por ejemplo, quisiéramos obtener información para comparar la actualidad con el año 2015, deberíamos seleccionar “2015” y, al hacerlo, aparecerán -también en forma de barras- los porcentajes referidos a diferentes aspectos.



Es probable que no estén los mismos indicadores para todos los años, dependiendo de las evaluaciones que se realizan en diferentes épocas.

Esta información está disponible para ser descargada. ¿Cómo se hace esto? Haciendo clic sobre el ícono “Descargar” que se muestra resaltado en la siguiente imagen.

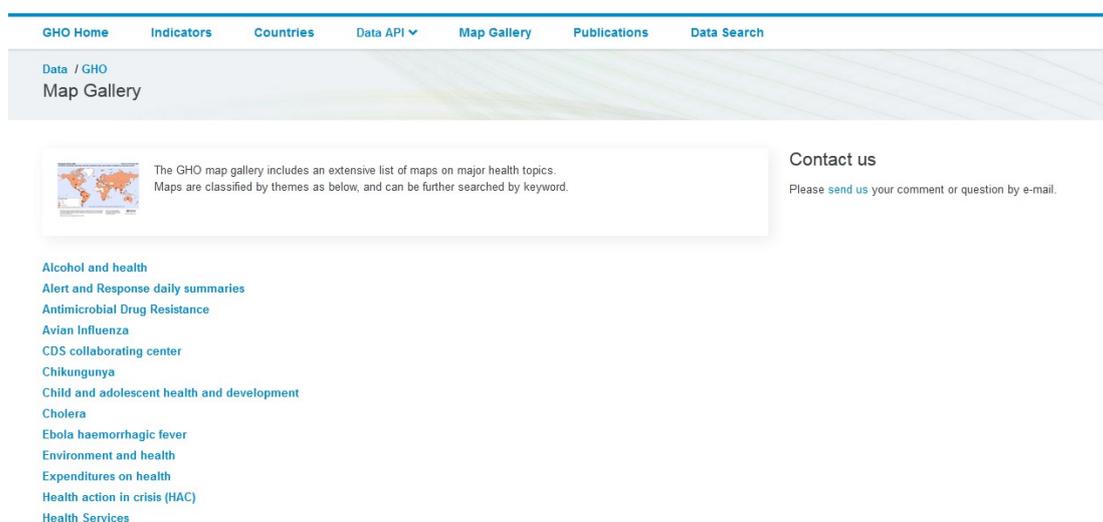


Cuando lo hacemos, la página nos ofrece dos opciones de descarga: en formato .pdf y .png.

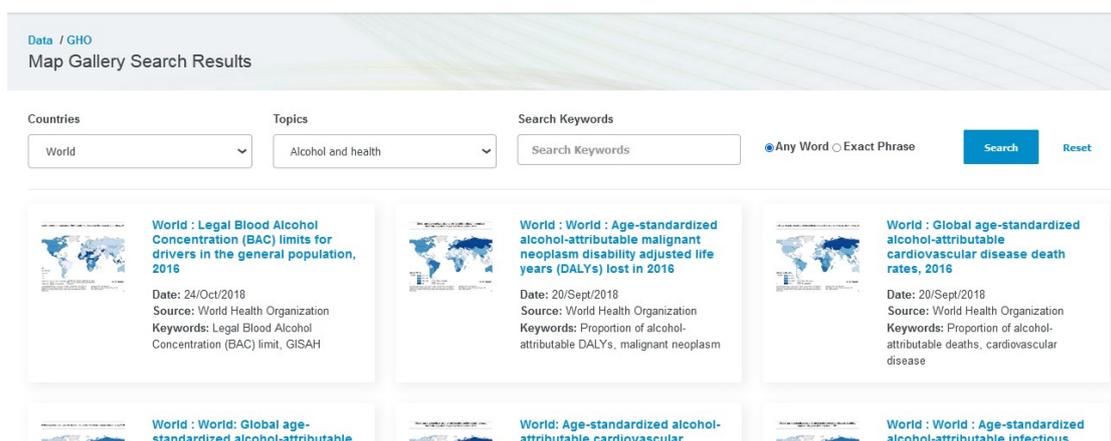
Otra información interesante y de mucha utilidad la encontraremos en el sector “Map gallery”. Veamos qué nos muestran.



Una vez allí, encontraremos una larga lista de temas vinculados a la salud, sobre los cuales existen mapas con información de mucho interés.



Ingreseemos, a manera de ejemplo, al primero de la lista: salud y alcohol (*alcohol and health*).



Encontraremos diferentes mapas con información sobre alcohol y salud. Estos mapas los podemos filtrar por regiones. ¿Cómo? En la parte superior, donde figura “Countries” aparece -por defecto- “World”, vale decir, información global. Pero, si preferimos obtener datos de algún país en particular, podremos hacerlo desplegando el menú.

Data / GHO
Map Gallery Search Results

Countries: World
Topics: Alcohol and health
Search Keywords: Search Keywords Any Word Exact Phrase

- World
- Afghanistan
- Albania
- Algeria
- American Samoa
- Andorra
- Angola
- Anguilla
- Antigua and Barbuda
- Argentina
- Armenia
- Aruba
- Australia

World : World : Age-standardized alcohol-attributable malignant neoplasm disability adjusted life years (DALYs) lost in 2016
Date: 20/Sept/2018
Source: World Health Organization
Keywords: Proportion of alcohol-attributable DALYs, malignant neoplasm

World : Global age-standardized alcohol-attributable cardiovascular disease death rates, 2016
Date: 20/Sept/2018
Source: World Health Organization
Keywords: Proportion of alcohol-attributable deaths, cardiovascular disease

World : Age-standardized alcohol-attributable cardiovascular

World : World : Age-standardized alcohol-attributable infectious

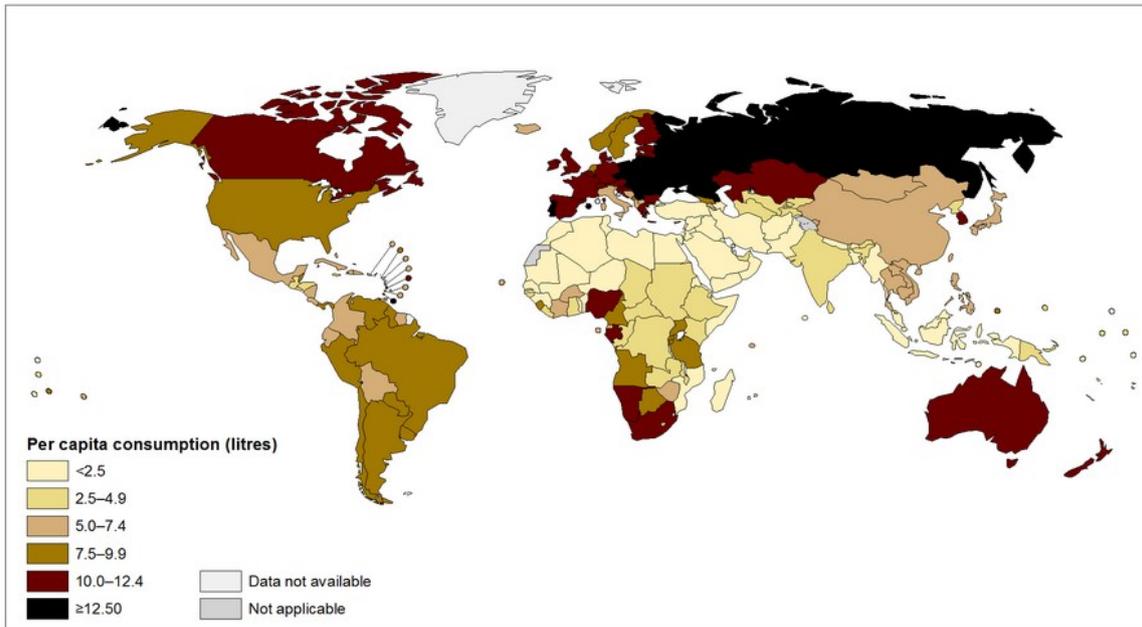
También podremos agregar algunas palabras clave, si lo deseamos, para filtrar la búsqueda y orientarla hacia lo que nosotros deseamos aprender. Esto se realiza en “Search keywords”.

Dejemos los ajustes como aparecen por defecto, información global, sin palabras clave. Observaremos que se nos presentan varios mapas, con información sobre salud y alcoholismo -que es el tema que habíamos seleccionado-. Veamos, a manera de ejemplo, alguno de ellos, para aprender a interpretar la información. Para eso, vayamos, en la página 2 (a la que accederemos al final de la página principal), al mapa titulada “World: Total alcohol per capita (15+ years) consumption, in litres of pure alcohol, 2010”.

World : Total alcohol per capita (15+ years) consumption, in litres of pure alcohol, 2010
Date: 11/May/2014
Source: World Health Organization
Keywords: Alcohol adult per capita consumption, gisah

Haciendo clic sobre el título del mapa, accederemos a la información sobre el consumo total de alcohol en litros, *per capita*, en mayores de 15 años, durante el año 2010.

Total alcohol per capita (15+ years) consumption, in litres of pure alcohol, 2010



The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI)
World Health Organization

World Health Organization
© WHO 2014. All rights reserved.

Se muestra el mapa del mundo, con diferentes colores representando el consumo, con las referencias en la esquina inferior izquierda de la imagen. Así, vemos que el mayor consumo se muestra en color negro, con una cantidad igual o superior a los 12,5 litros; mientras que el menor consumo es inferior a 2,5 litros y está representado por un color marfil. En Argentina, durante el año 2010, había un consumo de entre 7,5 y 9,9 litros de alcohol *per capita*, según estas mediciones.

Busquemos, ahora, dentro de “Map gallery”, “Water, sanitation and health” para obtener datos sobre el acceso a agua, pero en Argentina. Veamos qué sucede.

Countries: Topics: Search Keywords: Any Word Exact Phrase

Sorry, no results found

Nos dicen que no hay información disponible. Entonces, ¿no podremos obtener datos sobre el acceso a agua en nuestro país? Sí podemos, veamos cómo hacerlo. Como seguramente usted dedujo, ingresando por “World”, vale decir, a partir de la información global, podremos encontrar datos de utilidad sobre Argentina.

Countries: Topics: Search Keywords: Any Word Exact Phrase

World : Proportion of population using improved sanitation facilities (%), 2000
Date: 13/Jan/2016
Source: WHO/UNICEF
Keywords: water, sanitation and health

World : Proportion of population using improved sanitation facilities (%), 1990
Date: 13/Jan/2016
Source: WHO/UNICEF
Keywords: water, sanitation and health

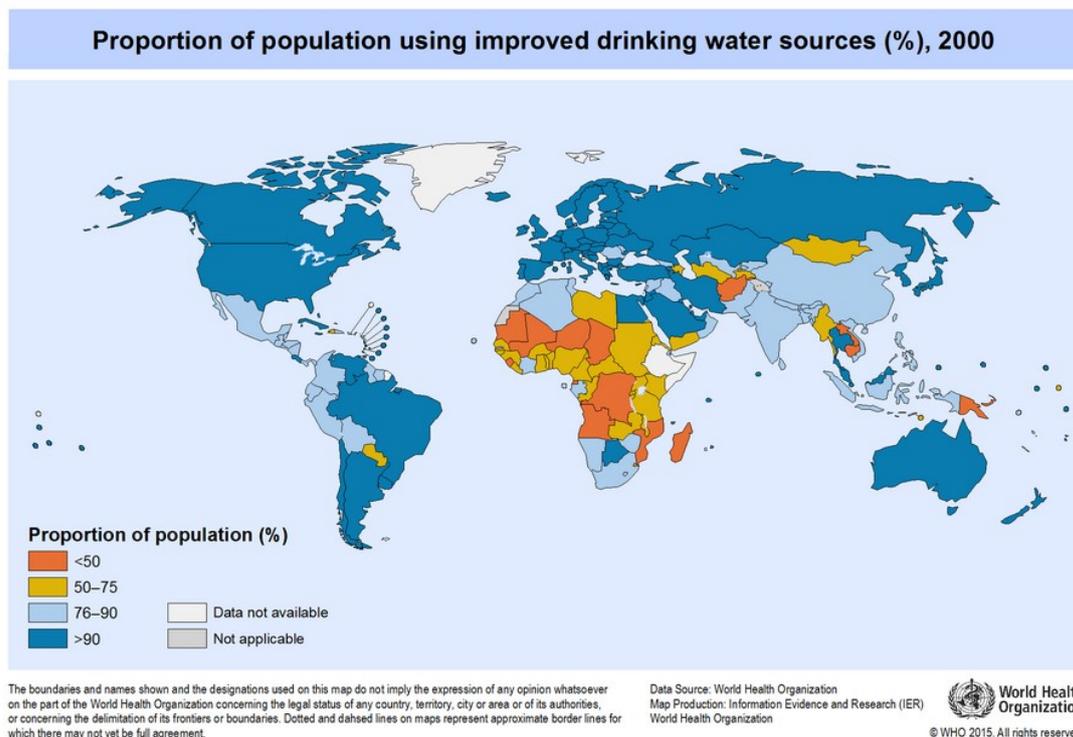
World : Proportion of population using improved drinking water sources (%), 2000
Date: 13/Jan/2016
Source: WHO/UNICEF
Keywords: water, sanitation and health

World : Proportion of population using improved drinking water sources (%), 2015

World : Proportion of population using improved drinking water sources (%), 1990

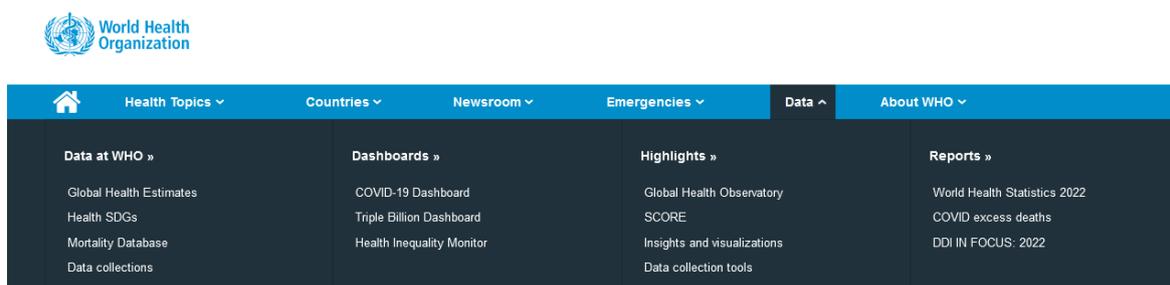
World : Proportion of population using improved sanitation facilities (%), 2015

Abramos el tercero de la lista, titulado “World: Porportion of population using improved drinking water sources (%) 2000” que nos mostrará información sobre la proporción de la población que accedía a fuentes mejoradas de agua potable durante el año 2000.



En este mapa sí encontramos información para Argentina, con una proporción superior al 90 % de la población con acceso a agua potable, según los datos analizados por la Organización Mundial de la Salud.

Volvamos, ahora, a la página principal de la Organización Mundial de la Salud, como aprendimos, a través del enlace www.who.int. Y aquí, elijamos nuevamente la pestaña “Data”, como hicimos al comienzo de la clase de hoy.



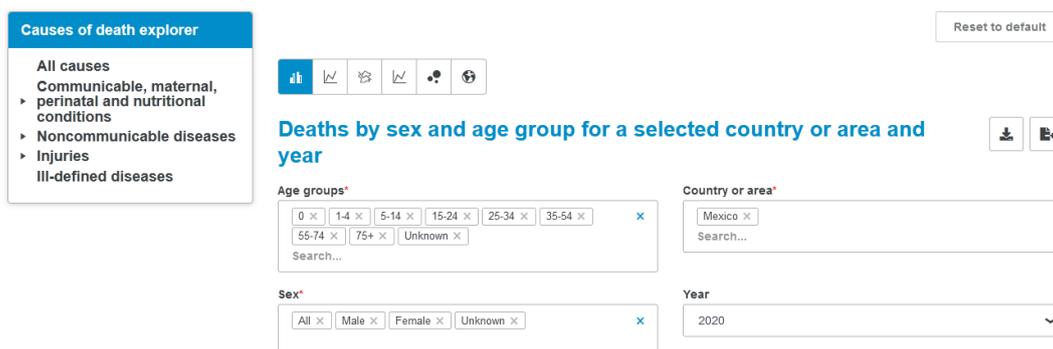
En esta ocasión, vayamos a “Data at WHO”, que tiene una serie de ítems. Veamos la base de datos sobre mortalidad, bajo el título “Mortality Database”.



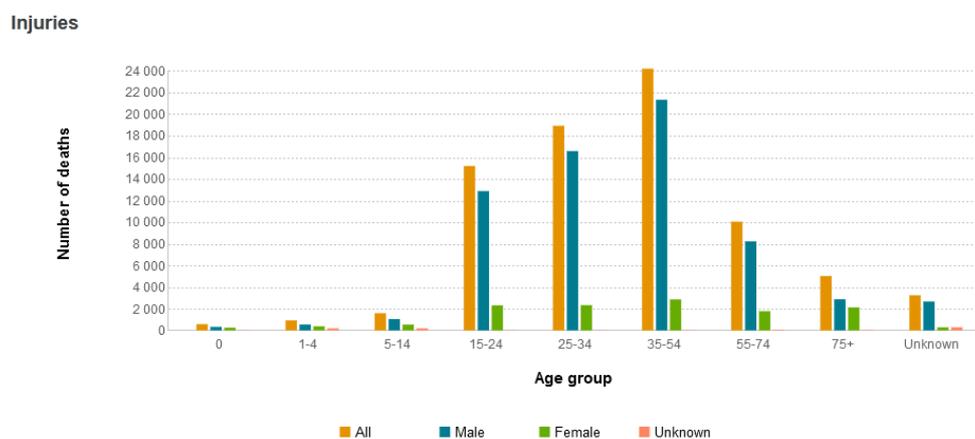
Si recorremos esta página, encontraremos diferentes causas de muerte.



Recorramos el apartado “Injuries” para conocer más sobre la información que nos enseñan.



Podemos seleccionar las causas de muerte según sexo y grupo etáreo, de un área o país determinado, para un dado año. Elijamos para todos los grupos etáreos, de Argentina (dentro de Central and South America) y todos los sexos.



Luego, se muestran los datos, en formato de tabla.

Related data

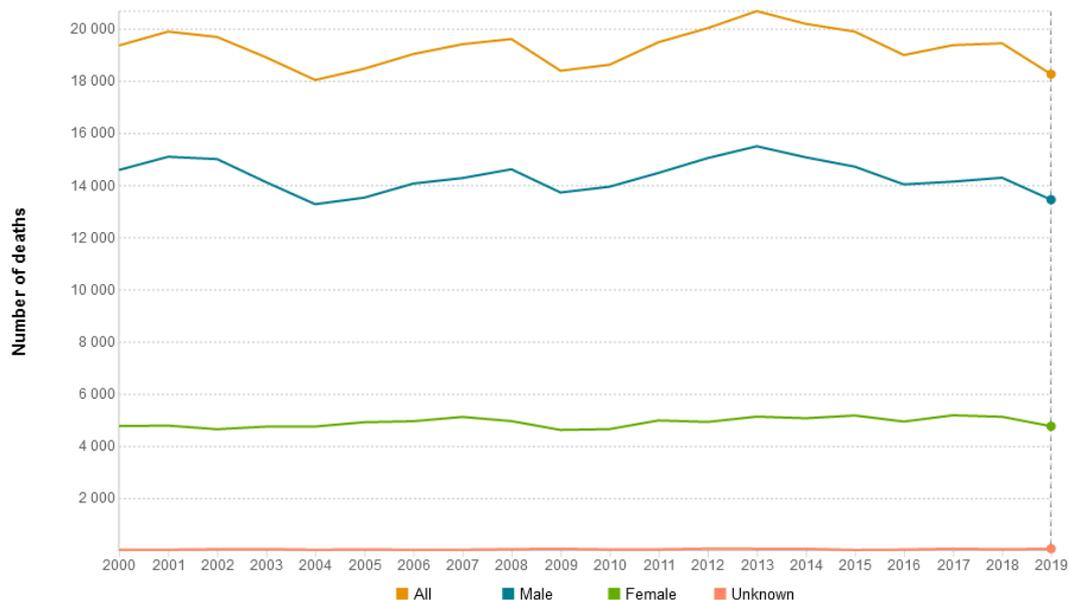
Age group	All	Male	Female	Unknown
0	584	328	254	2
1-4	929	548	381	0
5-14	1 589	1 050	539	0
15-24	15 205	12 880	2 318	7
25-34	18 920	16 580	2 336	4
35-54	24 198	21 325	2 866	7
55-74	10 055	8 233	1 779	43
75+	5 029	2 883	2 128	18
Unknown	3 250	2 671	287	292

En la parte superior de la página encontraremos una serie de íconos, con los cuales podremos seleccionar de qué manera queremos que se nos presenten los datos.



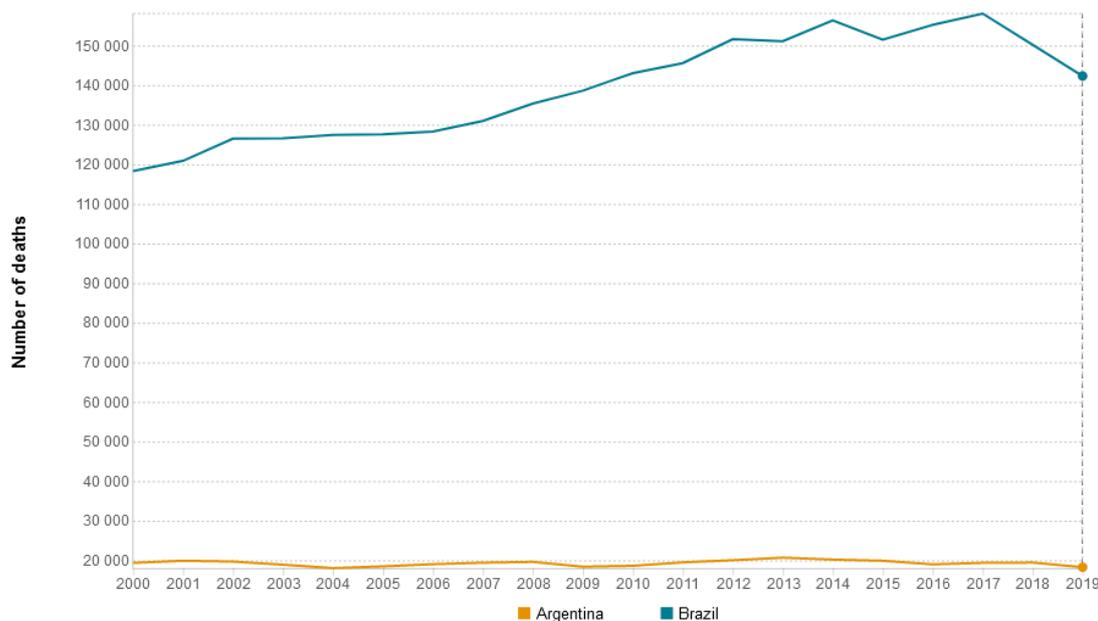
Si elegimos el segundo de la lista (remarcado en la imagen anterior), obtendremos una gráfica como la que se muestra a continuación.

Injuries



Si elegimos el tercer ícono, y dejamos seleccionado en países solamente Argentina y Brasil, obtendremos una gráfica que nos permitirá comparar la información de estos dos países. Luego de seleccionados todos los filtros que deseamos colocar, debemos clicar sobre “Apply filter” para que se apliquen y se muestre solamente la información solicitada.

Injuries



Estos son números absolutos que -como es obvio- se ve influido por el número de habitantes total de un país. Como sabemos, Brasil es un país con un número de habitantes muy superior al de Argentina. Entonces, podremos aplicar un filtro para que nos muestre la cantidad de muertes por cada 100 000 habitantes (“Death rate per 100 000 population”), en “Data type”. Veamos, ahora, cómo se presenta la información.

Injuries

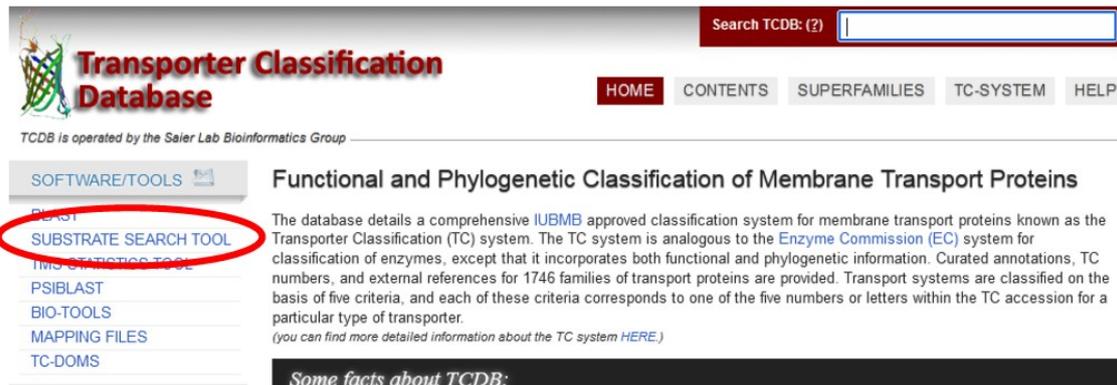


BASES DE DATOS SOBRE TRANSPORTADORES

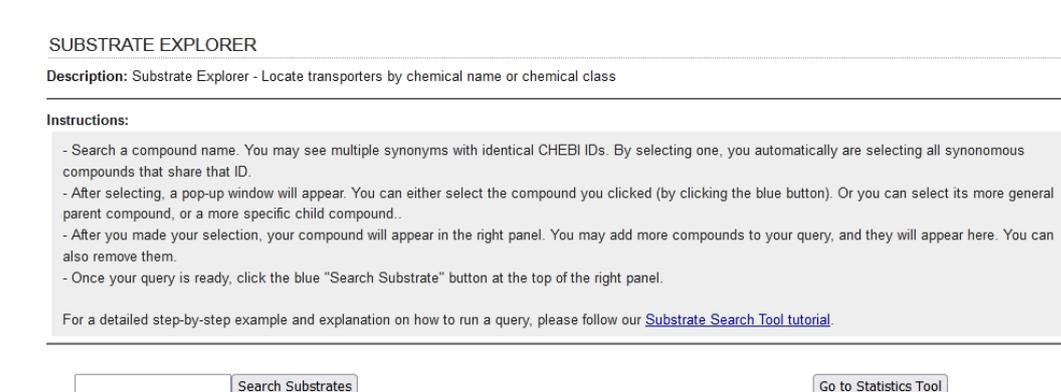
Conozcamos, ahora, esta base de datos, que reporta transportadores: Transporter Classification Database (www.tcdb.org).



Si bien presenta varias herramientas de mucha utilidad, en esta clase aprenderemos solo algunas. Comenzaremos eligiendo, en el menú desplegado a la izquierda de la pantalla, “Substrate search tool”.



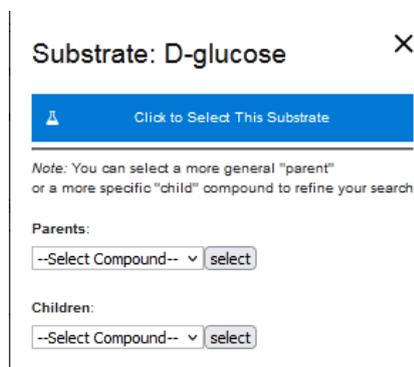
Luego de clicar sobre el enlace, ingresaremos a la página que nos permitirá encontrar información sobre sustratos.



Supongamos que deseamos conocer más sobre transportadores de glucosa, entonces, escribiremos en el buscador “glucose” y haremos clic sobre “Search substrates”. Entonces, se mostrará una lista con diferentes sustratos sobre los cuales existen datos en esta base.

glucose <i>chebi::4167</i>	D-glucose <i>chebi::4167</i>	D-glucose <i>chebi::17634</i>
Glucose <i>chebi::17234</i>	Glucose <i>chebi::4167</i>	UDPglucose <i>chebi::18066</i>
DL-glucose <i>chebi::17234</i>	UDP-glucose <i>chebi::18066</i>	D-Glucose <i>chebi::4167</i>

Supongamos, a manera de ejemplo, que queremos trabajar específicamente con la D-glucosa, y elegiremos -en esta ocasión- aquella con código chebi 4167. Para seleccionarla, como es lógico, haremos clic sobre el recuadro que la contiene. Al hacerlo, se abrirá una ventana flotante que nos permitirá elegir algunos datos que -en ciertas ocasiones- pueden resultar de utilidad.



Podemos seleccionar “Parents” y elegir compuestos que estén emparentados como padres (englobando a nuestra molécula de interés: D-glucosa y glucopiranososa, en nuestro ejemplo), o como hijos (palabras más finas: no aparece ninguna en nuestro ejemplo). En caso de que quisiéramos seleccionar alguno de ellos, bastará un clic sobre su nombre. Elijamos “D-glucose” y seleccionemos “Click to Select This Substrate” (en azul).

Luego de haber clicado sobre el recuadro azul, aparecerá otro recuadro azul, que también debemos clicar, para acceder a la información requerida.



Luego de esperar algunos instantes, para que la base de datos procese la búsqueda, aparecerán los transportadores relacionados a la glucosa.

Found 21 Results

Filter Results: (i.e. 2.A.)

Substrate Name	TCID	System Description
D-glucopyranose	1.B.96.1.1	OEP40 porin of 358 aas and 10 transmembrane β -strands. The reconstituted recombinant OEP40 protein forms a high conductance β -barrel ion channel with subconductant states in planar lipid bilayers. It is slightly cation-selective $PK^+/PCI^- \approx 4:1$ and rectifying ($i^+/i^- \approx 2$) with a slope conductance of $G_{max} \approx 690$ picosiemens. It has a restriction zone diameter of ≈ 1.4 nm and is permeable to glucose, glucose 1-phosphate and glucose 6-phosphate, but not for maltose. Moreover, channel properties are regulated by trehalose 6-phosphate, which cannot permeate. Thus, OEP40 is a "glucose-gate" in the outer envelope membrane of chloroplasts, facilitating selective metabolite exchange between chloroplasts and the surrounding cytoplasm of the cell (Harsman et al. 2016). These porins and many others in eukaryotes have been reviewed and analyzed by Roumia et al. 2020.
D-glucopyranose	2.A.1.1.133	Facilitative glucose transporter, GLUT2 of 503 aas and 12 TMSs. Evidence suggests that the blunt snout bream is able to regulate its ability to metabolize glucose by improving GLUT2, GK, and PK expression levels (Liang et al. 2018). The ortholog in grass carp (<i>Ctenopharyngodon idellus</i>) is exactly the same size and 98% identical throughout its length. It is found in the anterior and mid intestine as well as the liver (Liang et al. 2020).
D-glucopyranose	2.A.1.1.136	Monosaccharide uptake porter of 529 aas and 12 TMSs, STP7. Transports mannose, galactose, glucose and fructose, but not xylose (Liu et al. 2018).

Al momento de realizar esta clase, la cantidad ofrecida son 21, listados en una tabla que muestra el nombre del sustrato, el TCID -código que permite identificar al transportador, que sería equiparable al código EC de las enzimas- y una descripción del mismo.

Haciendo clic sobre cada uno de ellos, accederemos a más información. Podremos filtrar los resultados -ya que recorrer varias entradas puede resultar confuso y algo engorroso-, buscando en la parte superior de la tabla, donde se nos muestra "Filter", colocando los primeros números del TCID.

Busquemos, por ejemplo, el transportador que transporta glucosa acoplado con sodio 2.A.21.3.16.

Substrate Name	TCID	System Description
D-glucopyranose	2.A.21.3.16	Sodium/glucose cotransporter 2 (Na ⁺ /glucose cotransporter 2; SGLT2) of 672 aas and 14 TMSs. It is a low affinity sodium-glucose cotransporter). It shows increased expression in human diabetic nephropathy. Inhibition causes decreased renal lipid accumulation, inflammation and disease symptoms (Wang et al. 2017). It has a Na ⁺ to glucose coupling ratio of 1:1 (Brown et al. 2019). Efficient substrate transport in the mammalian kidney is provided by the concerted action of a low affinity high capacity and a high affinity low capacity Na ⁺ /glucose cotransporter arranged in series along kidney proximal tubules. Inhibitors are antidiabetic agents (Li 2019; Singh and Singh 2020). They are also useful as therapeutic agents of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease (Kanbay et al. 2021). Marein, an active component of the <i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt plant, ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting renal sodium glucose transporter 2 and activating the AMPK signaling pathway (Guo et al. 2020). NHE-3 (TC# 2.A.53.2.18) was markedly downregulated, while the Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ -cotransporter (NBC-1; TC# 2.A.31.2.12) and SGLT2 were upregulated after kidney transplantation (Velic et al. 2004). Pharmacological inhibition of hSGLT2 by oral small-molecule inhibitors, such as empagliflozin, leads to enhanced excretion of glucose and is widely used in the clinic to manage blood glucose levels for the treatment of type 2 diabetes. Niu et al. 2022 determined the cryoEM structure of the hSGLT2-MAP17 complex in the empagliflozin-bound state to a resolution of 2.95 Å. MAP17 interacts with transmembrane helix 13 of hSGLT2. Empagliflozin occupies both the sugar-substrate-binding site and the external vestibule to lock hSGLT2 in an outward-open conformation, thus inhibiting the transport cycle (Niu et al. 2022). There is no upregulation regarding host factors potentially promoting SARS-CoV-2 virus entry into host cells when the SGLT2-blocker empagliflozin, telmisartan and the DPP4-inhibitor blocker, linagliptin, are used (Xiong et al. 2022).

Nuevamente, como vimos recién, se muestra el nombre del sustrato (*D-glucopyranose*), el TCID (2.A.21.3.16) y una descripción del transportador. Para conocer más, podremos clicar sobre la tabla (que -al pasar el *mouse*- cambiará de color), para acceder a una base ampliada.

Transporter Classification Database

Search TCDB: (?)

HOME CONTENTS SUPERFAMILIES TC-SYSTEM HELP

TCDB is operated by the Sailer Lab Bioinformatics Group
[See all members of the family](#)

[Plot Hydrophathy](#) [Loop Finder](#) [BLAST against TCDB](#)

2.A.21.3.16
Sodium/glucose cotransporter 2 (Na⁺/glucose cotransporter 2; SGLT2) of 672 aas and 14 TMSs. It is a low affinity sodium-glucose cotransporter). It shows increased expression in human diabetic nephropathy. Inhibition causes decreased renal lipid accumulation, inflammation and disease symptoms (Wang et al. 2017). It has a Na⁺ to glucose coupling ratio of 1:1 (Brown et al. 2019). Efficient substrate transport in the mammalian kidney is provided by the concerted action of a low affinity high capacity and a high affinity low capacity Na⁺/glucose cotransporter arranged in series along kidney proximal tubules. Inhibitors are antidiabetic agents (Li 2019; Singh and Singh 2020). They are also useful as therapeutic agents of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease (Kanbay et al. 2021). Marein, an active component of the *Coreopsis tinctoria* Nutt plant, ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting renal sodium

Aquí obtendremos una descripción más amplia del transportador elegido. También se presentan una serie de enlaces que nos redirigen a otras bases de datos. Por ejemplo, si clicamos sobre “P31639” (bajo el título “Accession Number”) accederemos a la base UniProt, donde podremos ampliar la información sobre este transportador. No profundizaremos en esta base, que ya hemos recorrido en clases anteriores.

P31639 · SC5A2_HUMAN

Protein ⁱ	Sodium/glucose cotransporter 2	Amino acids	672
Status ⁱ	UniProtKB reviewed (Swiss-Prot)	Protein existence ⁱ	Evidence at protein level
Organism ⁱ	Homo sapiens (Human)	Annotation score ⁱ	5/5
Gene ⁱ	SLC5A2 (SGLT2)		

Además, en la base TCDB, se muestran datos de utilidad, tales como el nombre de la proteína, la cantidad de aminoácidos que la constituyen, su peso molecular, a qué especie pertenece, etc.

Podemos, por ejemplo, copiar el TCID (2.A.21.3.16), dirigirnos a la página principal de esta base de datos y buscar, en el menú de la izquierda, “Transporters & Diseases”.

Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

SOFTWARE/TOOLS

- BLAST
- SUBSTRATE SEARCH TOOL
- TMS STATISTICS TOOL
- PSIBLAST
- BIO-TOOLS
- MAPPING FILES
- TC-DOMS

QUICK ACCESS

- STRUCTURE DATA
- HUMAN TRANSPORTERS
- TRANSPORTERS & DISEASES**
- PREDICTED EVOLUTIONARY PATHWAYS

Functional and P

The database details a comprehensive Transporter Classification (TC) classification of enzymes, EC numbers, and external reference numbers, and external reference basis of five criteria, and each particular type of transporter (you can find more detailed information)

Some facts about TCDB

- TCDB is a curated database
- The database contains 22,000 transporter proteins
- These proteins are classified into 1,000 families

[1] Saier MH, Reddy VS, Mor Soto A. (2021). The Transporter Classification Database (TCDB): recent advances. Nucleic Acids Res. 49:D1152-D1157.

[2] Saier MH, Reddy VS, Tsunoda M. (2015). The Transporter Classification Database (TCDB): recent advances. Nucleic Acids Res. 43:D1152-D1157.

Una vez seleccionada esta opción, aparecerá una nueva pantalla, donde pegaremos el TCID que copiamos recién. ¿Dónde haremos esto? En el espacio bajo el título “Enter any TC Formatted string” y luego, como seguramente dedujo, haremos clic en “Search by TCID”.

Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

Search TCDB: (?)

HOME CONTENTS SUPERFAMILIES TC-SYSTEM HELP

Description: Explore known diseases related to classified transporter systems

Enter any TC Formatted string. Separate with commas. % are wildcards. Ex: 2.A.1.%,1.C.%

Search by TCID

Or.. Search the name of a disease

Search by disease name

Luego, se nos mostrará la enfermedad relacionada a este transportador, con un enlace a la base OMIM, que ya conocemos, y recordamos que es una base de datos que presenta información sobre enfermedades hereditarias, tal el caso de la glucosuria renal (GLYS1) que es la enfermedad vinculada al transportador con el número 2.A.21.3.16.

TCID	System Name	Disease	OMIM
2.A.21.3.16	Sodium/glucose cotransporter 2 (Na ⁺ /glucose cotransporter 2; SGLT2) of 672 aas and 14 TMSs. It is a low affinity sodium-glucose cotransporter). It shows increased expression in human diabetic nephropathy. Inhibition causes decreased renal lipid accumulation, inflammation and disease symptoms (Wang <i>et al.</i> 2017). It has a Na ⁺ to glucose coupling ratio of 1:1 (Brown <i>et al.</i> 2019). Efficient substrate transport in the mammalian kidney is provided by the concerted action of a low affinity high capacity and a high affinity low capacity Na ⁺ /glucose cotransporter arranged in series along kidney proximal tubules. Inhibitors are antidiabetic agents (Li 2019; Singh and Singh 2020). They are also useful as therapeutic agents of non-alcoholic fatty liver disease and chronic kidney disease (Kanbay <i>et al.</i> 2021). Marein, an active component of the <i>Coreopsis tinctoria</i> Nutt plant, ameliorates diabetic nephropathy by inhibiting renal sodium glucose transporter 2 and activating the AMPK signaling pathway (Guo <i>et al.</i> 2020). NHE-3 (TC# 2.A.53.2.18) was markedly downregulated, while the Na ⁺ -HCO ₃ ⁻ -cotransporter (NBC-1; TC# 2.A.31.2.12) and SGLT2 were upregulated after kidney transplantation (Velic <i>et al.</i> 2004). Pharmacological inhibition of hSGLT2 by oral small-molecule inhibitors, such as empagliflozin, leads to enhanced excretion of glucose and is widely used in the clinic to manage blood glucose levels for the treatment of type 2 diabetes. Niu <i>et al.</i> 2022 determined the cryoEM structure of the hSGLT2-MAP17 complex in the empagliflozin-bound state to a resolution of 2.95 Å. MAP17 interacts with transmembrane helix 13 of hSGLT2. Empagliflozin occupies both the sugar-substrate-binding site and the external vestibule to lock hSGLT2 in an outward-open conformation, thus inhibiting the transport cycle (Niu <i>et al.</i> 2022). There is no upregulation regarding host factors potentially promoting SARS-CoV-2 virus entry into host cells when the SGLT2-blocker empagliflozin, telmisartan and the DPP4-inhibitor blocker, linagliptin, are used (Xiong <i>et al.</i> 2022).	Renal glucosuria (GLYS1)	233100

Si hacemos clic en el enlace bajo el título OMIM (233100), accederemos a la información que nos muestra base OMIM sobre esta entidad nosológica.

#233100
Table of Contents

- Title
- Phenotype-Gene Relationships
- Clinical Synopsis
- Text
 - Description
 - Clinical Features
 - Inheritance
 - Mapping

233100

RENAL GLUCOSURIA; GLYS

Alternative titles; symbols

GLYS1
GLYCOSURIA, RENAL

Phenotype-Gene Relationships

ICD+

External Links

- Protein
- Clinical Resources
 - Clinical Trials
 - EuroGentest
 - Genetic Alliance
 - GTR
 - GARD
 - OrphaNet
- Animal Models

Como ya conocimos esta base, no la recorreremos en esta clase. Es por esto que volveremos a la base TCDB, a su página principal, para buscar otras herramientas que nos ofrecen. En este caso, analizaremos la información sobre transportadores humanos, para lo cual, clicaremos -en el menú a la izquierda de la pantalla-, “Human transporters”.

Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

SOFTWARE/TOOLS

- BLAST
- SUBSTRATE SEARCH TOOL
- TMS STATISTICS TOOL
- PSIBLAST
- BIO-TOOLS
- MAPPING FILES
- TC-DOMS

QUICK ACCESS

- STRUCTURE DATA
- HUMAN TRANSPORTERS**
- TRANSPORTERS & DISEASES
- PREDICTED EVOLUTIONARY PATHWAYS

Functional and P

The database details a con
Transporter Classification (classification of enzymes, numbers, and external reference basis of five criteria, and a particular type of transporter (you can find more detailed info

Some facts about TCDB

- » TCDB is a curated database
- » The database contains 2
- » These proteins are class

[1] Saier MH, Reddy VS, Mor Soto A. (2021). The Trans
[2] Saier MH, Reddy VS, Tsu recent advances. Nucleic

Al acceder a este sitio, veremos la clasificación que nos presenta esta base de datos, sobre los transportadores humanos.



Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

TRANSPORTERS FROM HUMANS:

TRANSPORTERS FROM HUMANS:

- [Human Annexins](#)
- [Human ATP-Binding Cassette Transporters](#)
- [Human ATPases](#)
- [Human Calcium Channels](#)
- [Human Potassium Channels](#)
- [Human Sodium Channels](#)
- [Human Solute Carriers](#)

En este sector se presentan, como vínculos, las diferentes clasificaciones en las que pueden dividirse los transportadores. Ingresando a cualquiera de ellos, obtendremos más información. Vayamos, por ejemplo, a “Human ATPases”, haciendo clic sobre su nombre.



Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

Search TCDB: (?)

[HOME](#) [CONTENTS](#) [SUPERFAMILIES](#) [TC-SYSTEM](#) [HELP](#)

TRANSPORTERS FROM HUMANS:

TRANSPORTER SUB-TYPES:

ATP10A	ATPase, Class V, type 10A	3.A.3.8.1
ATP10B	ATPase, Class V, type 10B	3.A.3.8.1
ATP10D	ATPase, Class V, type 10D	3.A.3.8.1
ATP11A	ATPase, Class VI, type 11A	3.A.3.8.1
ATP11B	ATPase, Class VI, type 11B	3.A.3.8.1
ATP11C	ATPase, Class VI, type 11C	3.A.3.8.1
ATP12A	ATPase, H+/K+ transporting, nongastric, alpha polypeptide	3.A.3.1.1
ATP1A1	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 1 polypeptide	3.A.3.1.1
ATP1A2	ATPase, Na+/K+ transporting, alpha 2 (+) polypeptide	3.A.3.1.1

Se presenta una vasta lista con todas las ATPasas humanas, con un código, una clasificación y el TCID. Para acceder a más información sobre cualquiera de ellas, bastará un simple clic sobre el enlace que se presenta en la primera columna. Busquemos, por ejemplo, ATP11A.



Transporter Classification Database

TCDB is operated by the Saier Lab Bioinformatics Group

Search TCDB: (?)

HOME CONTENTS SUPERFAMILIES TC-SYSTEM HELP

TRANSPORTERS FROM HUMANS:

TRANSPORTER INFORMATION:

Name:	ATPase, Class VI, type 11A
Symbol:	ATP11A
TC:	3.A.3.8.1
Locations:	13
Aliases:	ATPIH, ATPIS, KIAA1021
GenBank:	AB028944
Swiss-Prot:	P98196
Accession Number:	NM_032210
GDB	GDB:11499911
LocusLink	23250
OMIM	605868

Aquí encontraremos detalles sobre el transportador, tales como su nombre, su símbolo, *links* a otras bases de datos, como SwissProt que, recordemos, es la base curada de UniProt; así como OMIM, entre otros datos de utilidad. Más abajo, también, se muestra la secuencia de aminoácidos del transportador.

Por supuesto, como ha sucedido con todas las bases de datos que recorrimos en este curso, solamente estuvimos analizando parte de lo que nos presentan.

ÁTOMOS – ISÓTOPOS

Cambiamos, ahora, el tema de estudio. Para introducirnos en el tema de radioisótopos y sus aplicaciones en las ciencias biológicas, comenzaremos recordando algunos conceptos sobre la estructura atómica.

Existen niveles jerárquicos en los organismos vivos. Podríamos organizarlos de la siguiente manera:

- organismo vivo
- sistemas y aparatos
- órganos
- tejidos
- células
- estructuras supramacromoleculares
- biolécúlas – macromoléculas
- monómeros
- átomos
- partículas subatómicas
 - electrones (e^-)
 - protones (p^+)
 - neutrones (n^0)

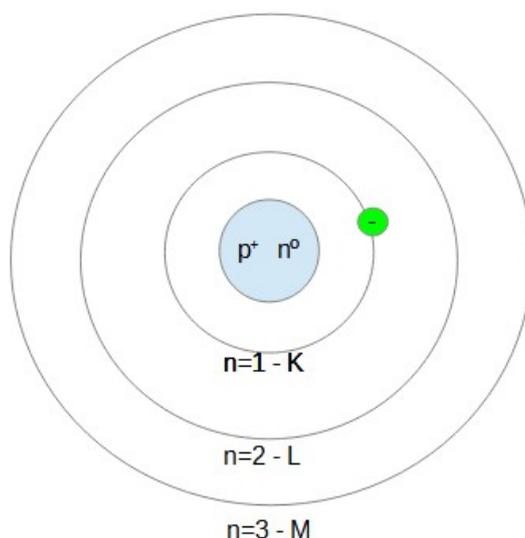
Los átomos son las menores partículas que intervienen en las reacciones químicas. Estos átomos constituyen moléculas, macromoléculas y estructuras supramacromoleculares. Esquemáticamente, podemos ver que, dentro de las estructuras que forman los organismos vivos, encontramos los

aminoácidos -monómeros que constituyen las proteínas-, formados por un número reducido de átomos con características específicas (C-H-O-N-S). De la misma manera, otro grupo de macromoléculas, los nucleótidos -que son los monómeros constituyentes de los ácidos nucleicos- están compuestos por C-H-O-N. Por otro lado, los lípidos están compuestos por C-H-O-N-S-P, al igual que los glúcidos.

Entre las proteínas y los ácidos nucleicos se pueden formar estructuras supramacromoleculares, como los ribosomas. Por otro lado, entre las proteínas, los lípidos y los glúcidos pueden formarse membranas, que también se clasifican como estructuras supramacromoleculares. A su vez, estas estructuras supramacromoleculares tienen la capacidad de unirse entre sí, para formar organelas, como el retículo endoplasmático rugoso.

En definitiva, y a modo de resumen, lo que debemos recordar es que toda vez que estemos trabajando con organismos vivos, básicamente, estaremos trabajando con átomos.

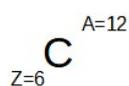
Es por este motivo que repasaremos, brevemente, su estructura atómica, en el modelo actual, que es el modelo de Rutherford.



Podemos dividir al átomo en dos partes: núcleo (con protones y neutrones) y orbitales o niveles energéticos (con electrones). Los protones son partículas cargadas positivamente, los electrones, negativamente; y los neutrones, no tienen carga. Las órbitas se numeran en orden creciente, a medida que nos alejamos del núcleo.

Todo lo que ocurre en un átomo con sus electrones pertenece al tema de estudio de la química. Los procesos por los cuales se reacomodan los electrones de un átomo se conocen como reacciones químicas. Todo proceso que abarque cambios en el núcleo se involucran dentro de las reacciones nucleares y es lo que estudiaremos en este curso.

Las partículas subatómicas varían de un átomo a otro. Veamos cuáles son los números identificatorios de esa partícula.



$$A = p^+ + n^0$$

$$Z = p^+ = \bar{e}$$

$$p^+ = 6$$

$$\bar{e} = 6$$

$$12 = p^+ + n^0$$

$$n^0 = 6$$

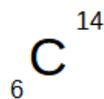
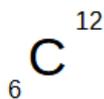
Las partículas subatómicas varían entre diferentes átomos. Veamos cuáles son los números que identifican a esas partículas.

Llamamos símbolo a la letra (o conjunto de ellas) con las que identificamos al átomo. En la imagen anterior vemos la C, que representa al carbono, con dos números: Z y A. Z es el número atómico que representa la cantidad de protones y electrones, que son iguales entre sí cuando estamos ante un átomo neutro. A, por su parte, es el número másico, que indica la suma de protones más neutrones que se encuentra en el núcleo del átomo. Dicho de otra manera, el número másico da la cantidad de nucleones, que es el nombre que reciben los protones y neutrones en conjunto.

Si analizamos el carbono, como Z vale 6, decimos que tiene 6 protones y 6 electrones; y, como A tiene un valor de 12, la suma de protones más neutrones es 12.

De acuerdo a los números másico y atómico de cada átomo, así como de la cantidad de protones y neutrones que presente, existen parentescos entre los átomos. Veamos de qué se trata esto.

Los isótopos son átomos con igual cantidad de protones, pero diferente número de neutrones. Otra forma de definirlos es que los isótopos son átomos de un mismo elemento (carbono, en nuestro caso), pero con diferente número de neutrones. Por ejemplo, analicemos estos isótopos de carbono.



$$p^+ = 6$$

$$p^+ = 6$$

$$\bar{e} = 6$$

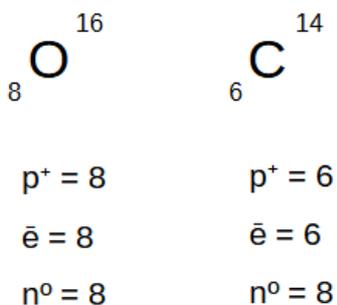
$$\bar{e} = 6$$

$$n^0 = 6$$

$$n^0 = 8$$

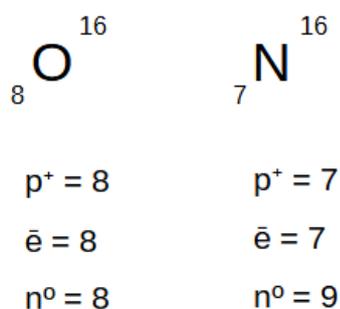
Ambos carbonos tienen, como se observa en la imagen anterior, 6 protones, 6 electrones. Sin embargo, el ${}^6_6\text{C}^{12}$ presenta 6 neutrones, mientras que el ${}^6_6\text{C}^{14}$ cuenta con 8 neutrones. La cantidad de neutrones puede calcularse al restar el valor de A menos Z.

Los isótonos son átomos con igual cantidad de neutrones, pero con diferente número de protones. Veamos, por ejemplo, el oxígeno y el carbono.



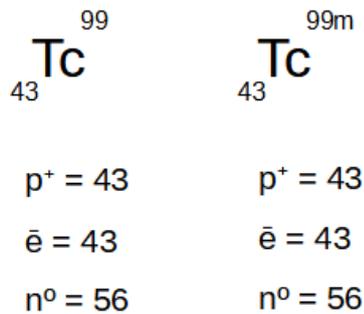
El oxígeno, como lo indica su número atómico, tiene 8 protones y 8 electrones y, por lo tanto -como su número másico es 16-, el número de neutrones es, también 8. En el caso del carbono, vemos que tiene 6 protones y 6 electrones. Ahora bien, si restamos 14 menos 6 encontraremos que tiene 8 neutrones. O sea, estos dos átomos analizados tienen igual cantidad de neutrones, por lo que se denominan isótonos.

Pasemos, ahora, a conocer los isóbaros. Estos son átomos con igual cantidad de neutrones más protones, vale decir, la misma cantidad de nucleones. Veamos, como ejemplo, el oxígeno y nitrógeno de la siguiente imagen.



El ${}^8_8\text{O}^{16}$, como indica su número atómico, tiene 8 protones y 8 electrones. Como su número másico es 16, sabemos que tiene 8 neutrones. El ${}^7_7\text{N}^{16}$ cuenta con 7 protones, 7 electrones y 9 neutrones. Entonces, ambos tienen 16 nucleones, que, como vimos, es la condición necesaria para definir dos isóbaros.

Los isómeros son átomos con igual cantidad de neutrones y protones, pero con diferente contenido energético. ¿Cómo es esto? Analicemos el caso del tecnecio.



En ambos casos vemos que el número atómico es 43, por lo que tienen 43 protones y electrones. Si calculamos el número de neutrones, veremos que también coinciden, en este caso, ambos cuentan con 56 neutrones. Entonces, ¿dónde se halla la diferencia? En la energía de su núcleo, por eso vemos que el isómero de la derecha tiene una “m” luego del 99. Esa “m” significa metaestable, por tener más energía que el átomo de la izquierda de la imagen.

Vale una aclaración, en muchos casos utilizaremos las palabras núclido, nucleido, átomo o isótopo como sinónimos. Definimos núclido como un átomo con número atómico y másico conocido.

TABLA PERIODICA DE LOS ELEMENTOS QUIMICOS

NUMERO ATOMICO: 3, 6, 9, 3, 9 (for Li)

PESO ATOMICO: basado en el CARBONO 12

SIMBOLO: Li

ELEMENTO: LITIO

ESTRUCTURA ELECTRONICA: 2, 1

CLASIFICACIONES: METALICOS, DEBILMENTE METALICOS, ANFOTEROS, NO METALICOS, GASES INERTES, NUEVOS, ELEMENTO.

PERIÓDICOS: Dispuestos en forma horicoidal, estos colores abarcan los elementos que tienen el mismo número de niveles electrónicos.

GRUPO: Presentados en forma horicoidal, estos grupos son constituidos por elementos que tienen igual cantidad de electrones de valencia.

ESTRUCTURAS ELECTRONICAS: Simplificadas y sin sus respectivos gases inertes (véase más detalles al dorso).

NOTAS: Se destacan con abreviaciones del latín por su nomenclatura 110, 111, etc. (datos todavía incompletos).

He aquí la tabla periódica de los elementos, conocida por todos nosotros.

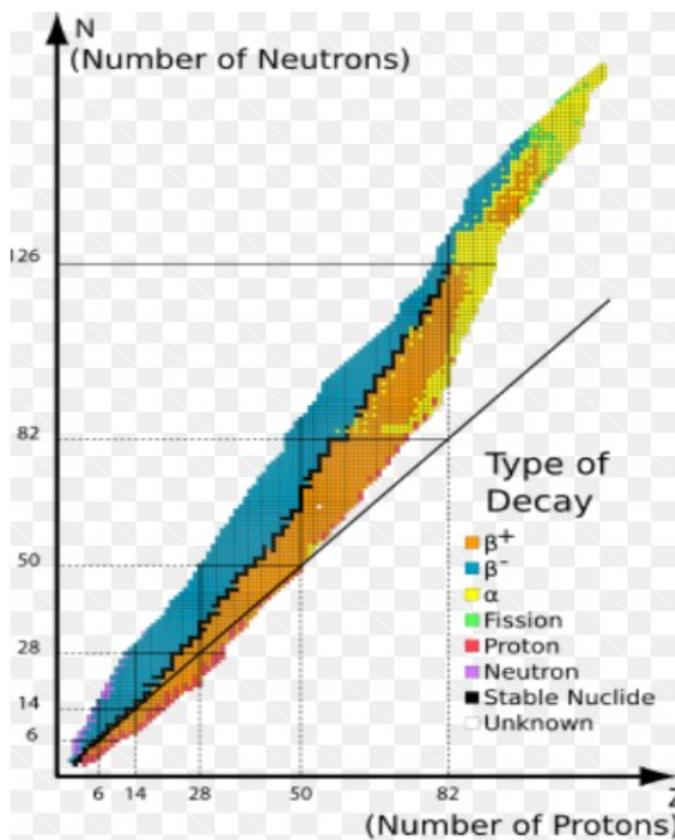
La cantidad de elementos que se encuentran en la naturaleza es muy grande, por lo que se desarrolló esta tabla, que nos permite organizarlos siguiendo algunos criterios. Los colores muestran las características de cada uno de esos elementos, lo que ayuda a una primera aproximación a su estudio. En la parte superior de la tabla encontramos -ejemplificado con el litio- la información que

se presenta en cada uno de los casilleros representantes de los elementos. Veamos esa descripción en una imagen ampliada.

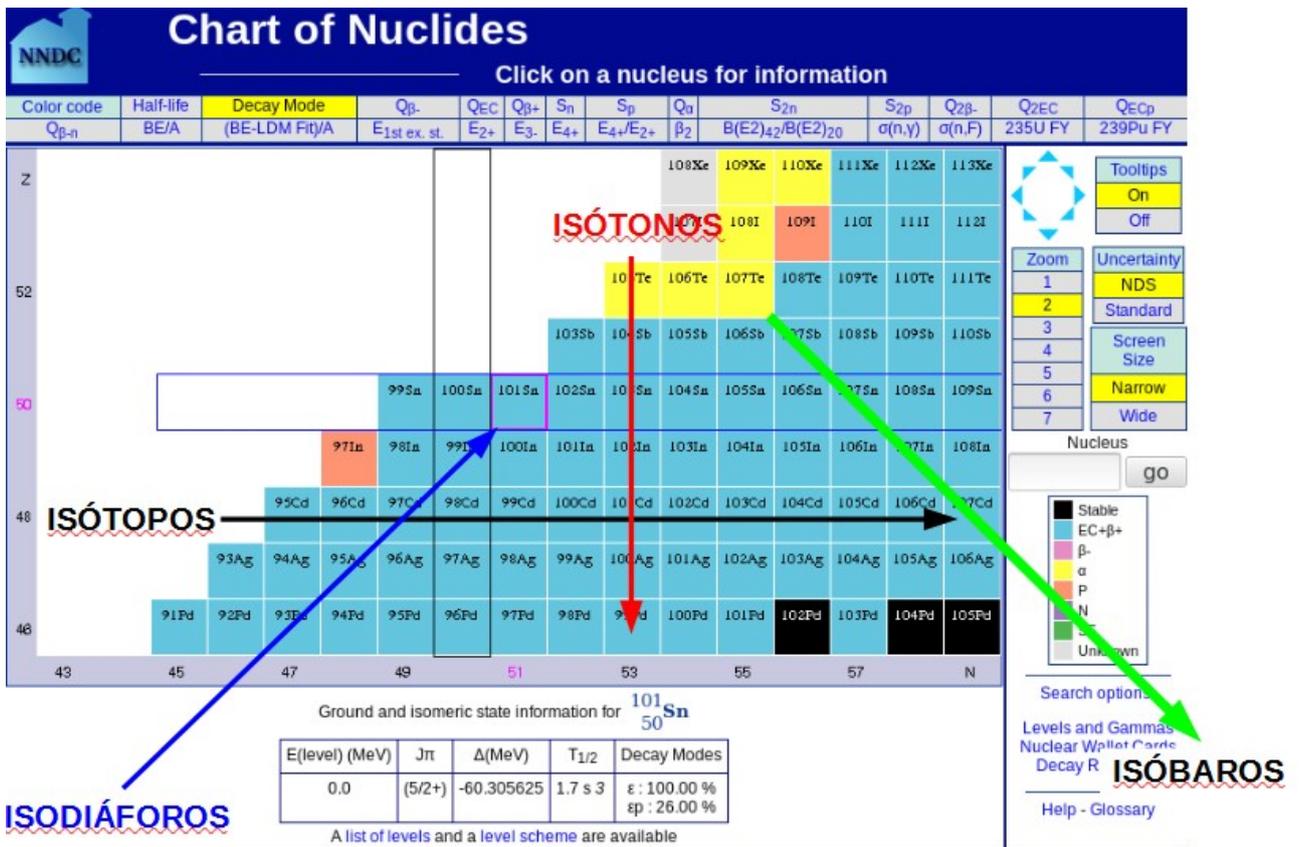


Es importante resaltar que el peso atómico no es lo mismo que el número másico. El peso atómico es un valor con decimales que resulta del promedio de las masas de todos los isótopos conocidos de ese elemento.

Si bien esta tabla es de mucha utilidad en infinidad de situaciones, para el trabajo con radioisótopos utilizaremos otra, que provee mayor información sobre el tema.



En esa imagen encontramos todos los isótopos de todos los elementos, marcados con diferentes colores, dependiendo del tipo de decaimiento. Como es obvio, no se puede obtener información con esa gráfica, por lo que veremos ampliada, a continuación, una parte de ella. Esta tabla se obtiene del NNDC (*National Nuclear Data Center*), que provee de una aplicación que posibilita analizar los diferentes átomos con sus variantes.



En esta tabla podemos identificar las diferentes relaciones que ya hemos aprendido. Todos aquellos átomos que se encuentran en línea horizontal son isótopos. Los que se encuentran verticalmente son isótonos. Aquellos que se ubican en una diagonal descendente de izquierda a derecha tienen igual cantidad de nucleones, por lo que son isóbaros. Por último, aquellos colocados en una diagonal ascendente de izquierda a derecha son isodiáforos por contener una diferencia entre neutrones y protones igual.

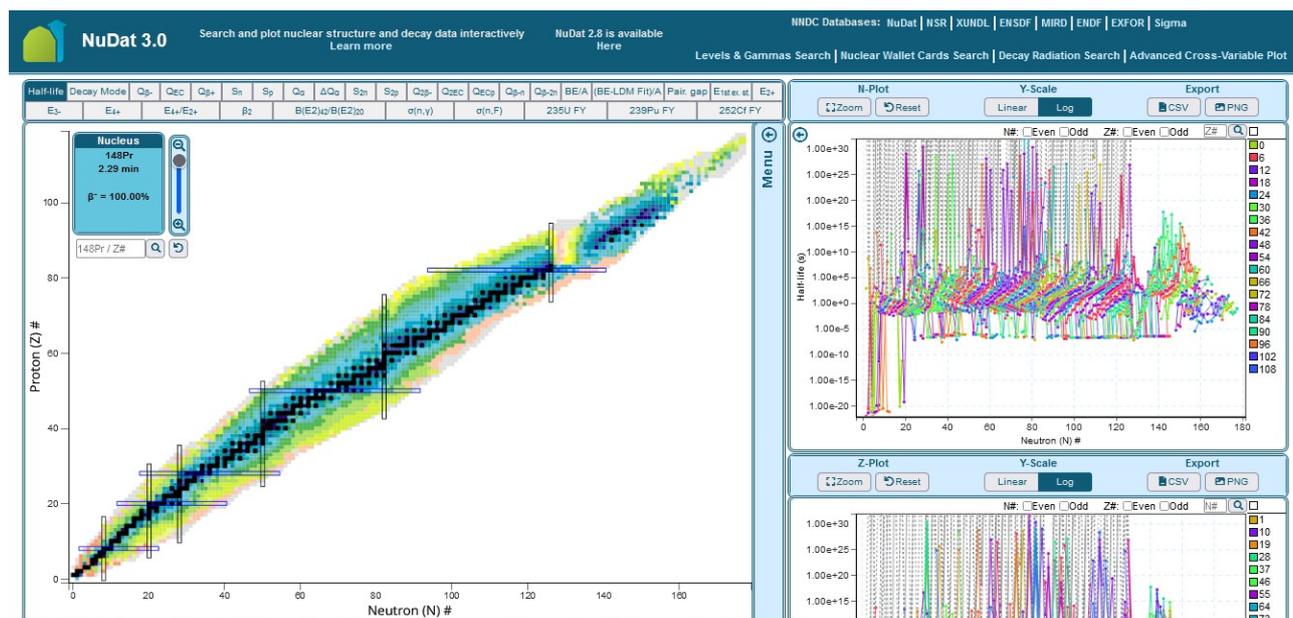
Conozcamos, para finalizar la clase de hoy, algunas bases de datos para obtener información sobre núclidos, la búsqueda de isótopos para, por ejemplo, utilizarlas en radiomedicina y diagnóstico.

Vayamos a la base de la *National Nuclear Data Base*, que encontraremos en www.nndc.bnl.gov.

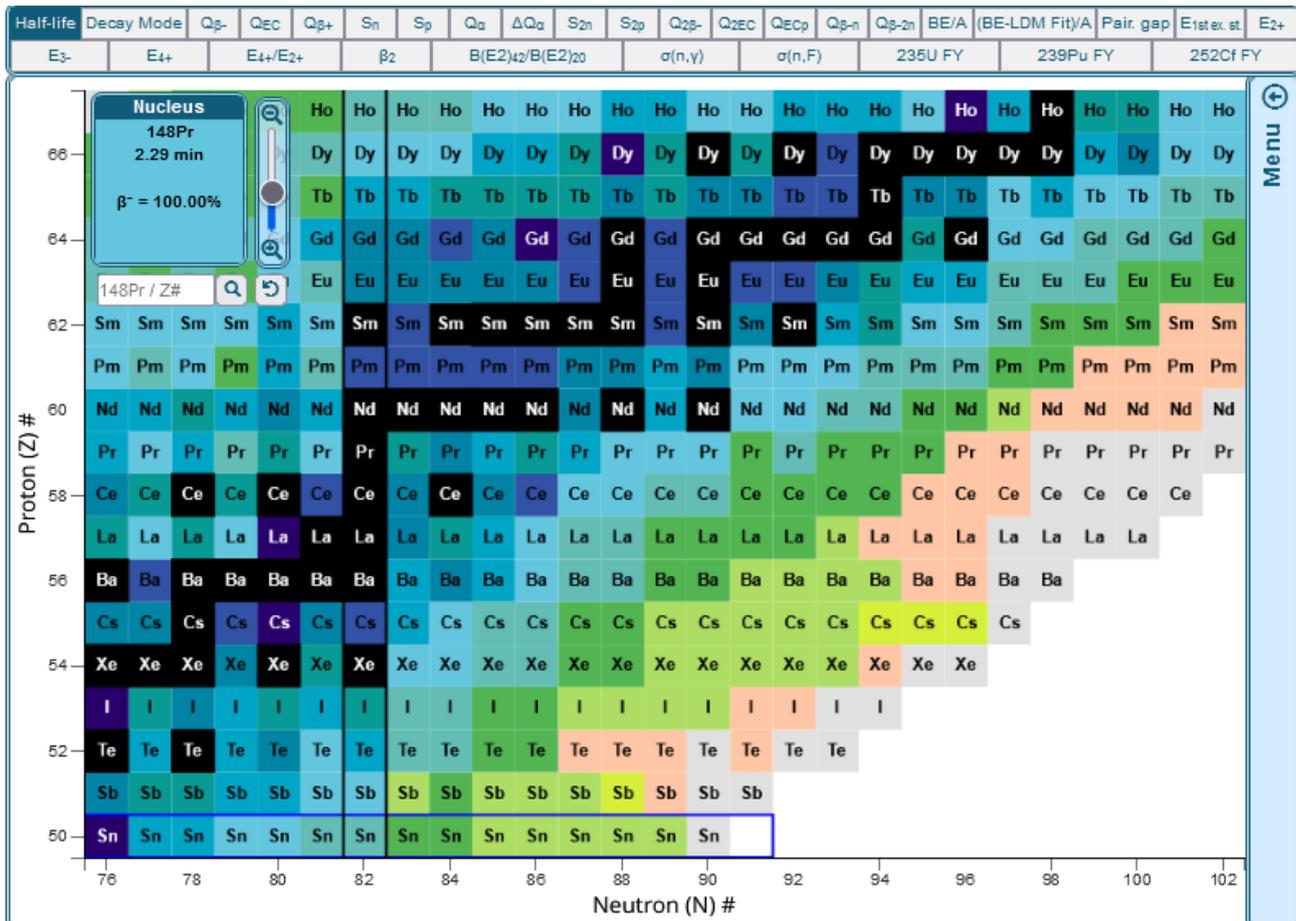


En el sector remarcado en la imagen anterior, se muestran diferentes bases de datos sobre el tema. Nos centraremos en dos de ellas: NuDat, que presenta datos de núclidos, y la base MIRD.

Para comenzar, vayamos a NuDat, sitio al que accederemos haciendo clic sobre el recuadro con su nombre, como siempre.



En esta base de datos encontramos, en la gráfica de la izquierda, todos los isótopos. A simple vista, es muy complejo entenderla, pero -en la parte superior- encontramos un zoom, que permitirá ir ampliando la imagen hasta obtener información que pueda ser analizada.



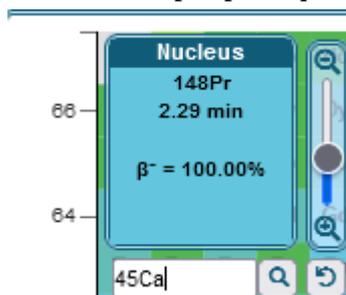
Aquí vemos diferentes átomos. En el eje vertical tenemos la cantidad de protones, o sea, el número Z; mientras que en el eje horizontal, la cantidad de neutrones.

Recordemos lo que aprendimos recién. En una línea horizontal encontramos los isótopos, vale decir, los átomos con igual cantidad de protones, pero diferente número de neutrones. Como son isótopos, todos tienen el mismo símbolo químico.

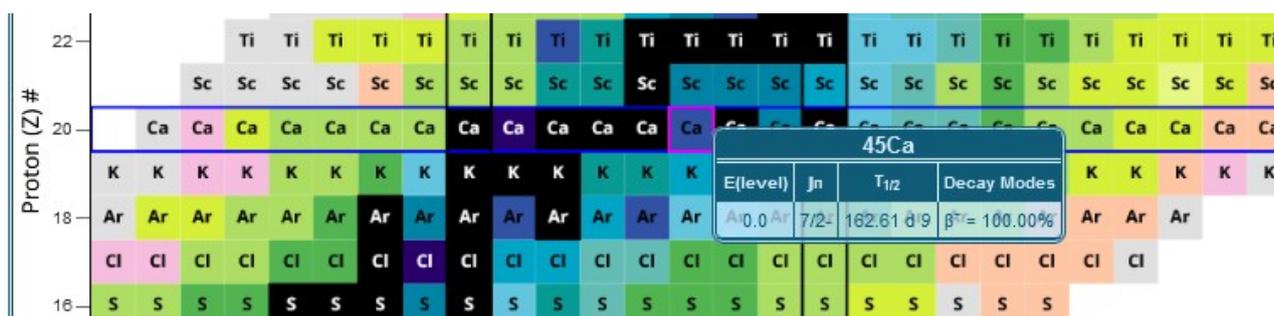
En una línea vertical encontramos los isótonos, que son aquellos elementos con igual número de neutrones.

En una diagonal descendente de izquierda a derecha se ubican los isóbaros, ya que ganamos un Z y perdemos un N, entonces el número de suma de neutrones más protones permanece igual.

Si nosotros precisamos obtener información sobre un isótopo, podemos buscarlo en esta base. Para eso, utilizaremos el buscador que se ubica en la parte superior izquierda, debajo del zoom. Busquemos, a manera de ejemplo, ^{45}Ca , de utilidad en medicina. Luego de escribir el isótopo del cual queremos información, haremos clic sobre la lupa, para que lo busque, o bien, podemos dar enter con el teclado.



Ahí marca con un recuadro magenta, el ^{45}Ca , que es el que buscamos. Si posicionamos el cursor sobre el recuadro de ^{45}Ca , obtendremos más información.



Como la imagen aparece superpuesta, la lectura puede ser dificultosa. Sin embargo, eso no es problema, ya que aparecen, los mismos datos, en la parte inferior de la pantalla.

Ground and isomeric state information for $^{45}_{20}\text{Ca}$

E(level) (MeV)	J π	Mass Excess (keV)	T $_{1/2}$	Decay Modes
0.0	7/2-	-40812.24	162.61 d 9	$\beta^- = 100.00\%$

The following are available

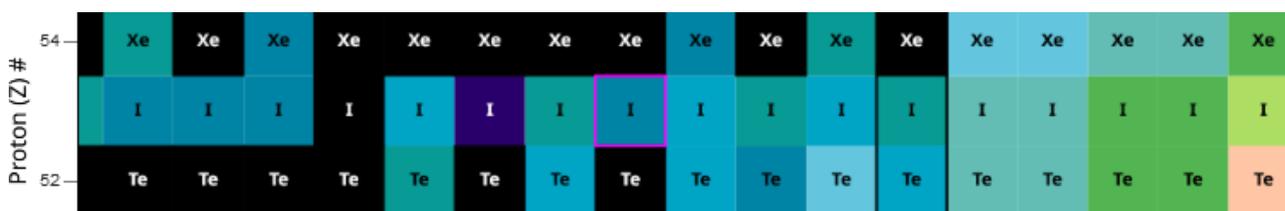
[List of levels](#) | [Interactive Level Scheme \(Beta\)](#) | [Level Scheme](#) | [J vs. E \$^*\$ plot](#) | [J vs. E\(\$\gamma\$ \) plot](#) | [E\(\$\gamma\$ \)/J plot](#) | [Band parameters](#)

[Decay radiation information](#)

Uno de los datos de extrema utilidad a la hora de trabajar con radioisótopos en medicina es la vida media ($T_{1/2}$) (162,61 días), que es el tiempo necesario para que la cantidad original del isótopo decaiga a la mitad. Esto es equiparable a la actividad del isótopo. Cuando su cantidad disminuye a la mitad, también lo hace su actividad.

Otro de los datos de mucha utilidad es el modo de decaimiento que presenta, es decir, cómo se desintegra este átomo. En este caso, el 100 % se desintegra por β^- .

Busquemos, ahora, información sobre otro isótopo de utilidad en medicina, el ^{131}I .



Veamos la información que nos muestra en la parte inferior de la pantalla, a fin de conocer más sobre este isótopo.

Ground and isomeric state information for $^{131}_{53}\text{I}$

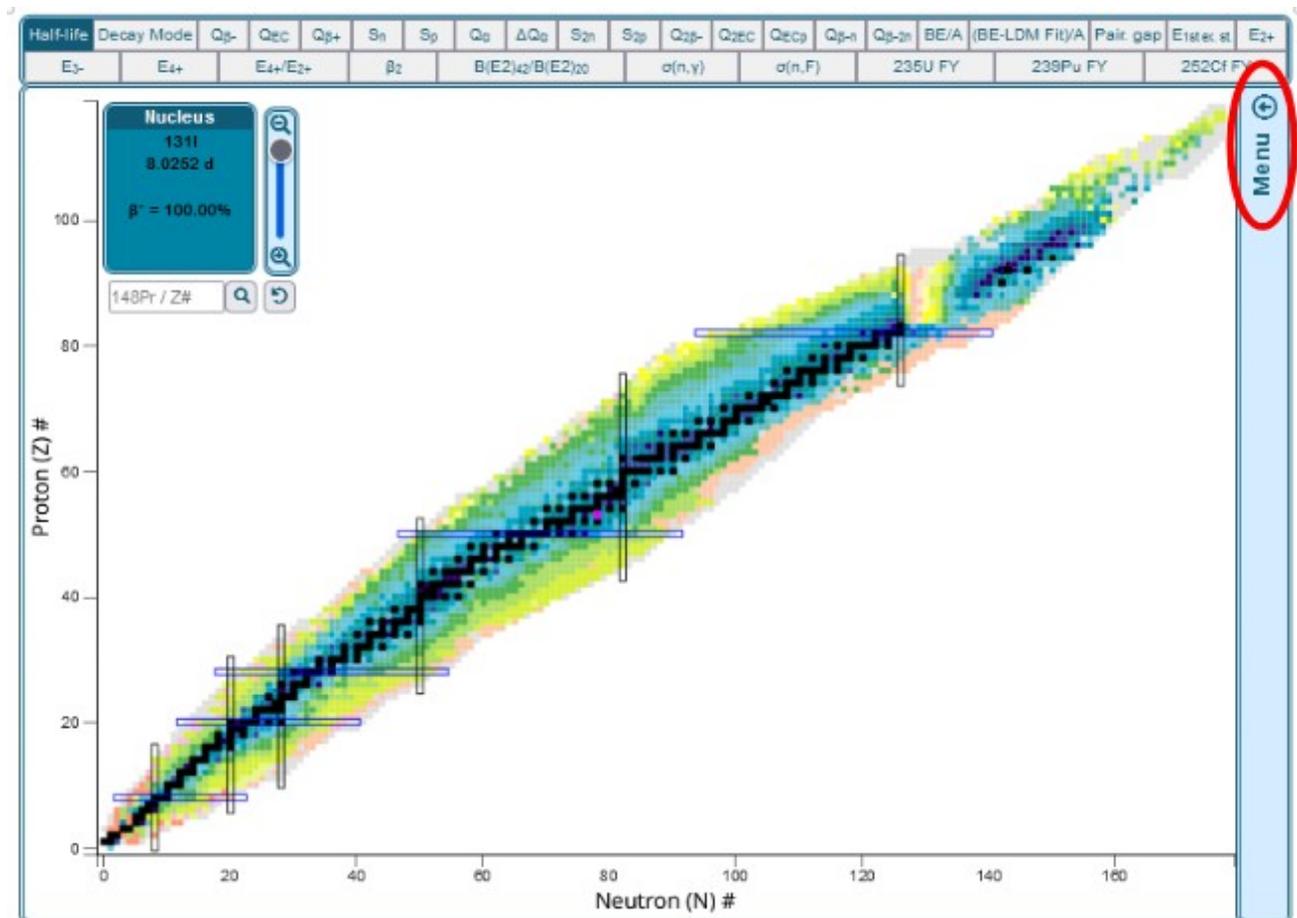
E(level) (MeV)	J π	Mass Excess (keV)	T $_{1/2}$	Decay Modes
0.0	7/2+	-87442.76	8.0252 d 6	$\beta^- = 100.00\%$

También -como sucedía en el ^{45}Ca , el decaimiento es 100 % por el modo β^- . El tiempo de vida media, en este caso, es inferior, ya que alcanza los 8,0252 días.

La vida media y el modo de decaimiento también se puede obtener ampliando la tabla, bien con el zoom, bien con la rueda del mouse, quedando de la siguiente manera.

301	1311	1
36 h	8.0252 d	2.2
00.00%	$\beta^- = 100.00\%$	$\beta^- = 1$
19Te	130Te	13
9 min	$\geq 3.0E+24$ y	25.0

Aprendamos, ahora, qué otra información nos brinda esta base, desplegando el menú que se ofrece en la parte derecha de la gráfica.



Al clicar allí, accederemos a un listado con parámetros a filtrar para la clasificación de los isótopos.

Menu

Dataset
Half-life

Filter

Sync Plots

Uncertainty
NDS STD

Export
CSV PNG

Link

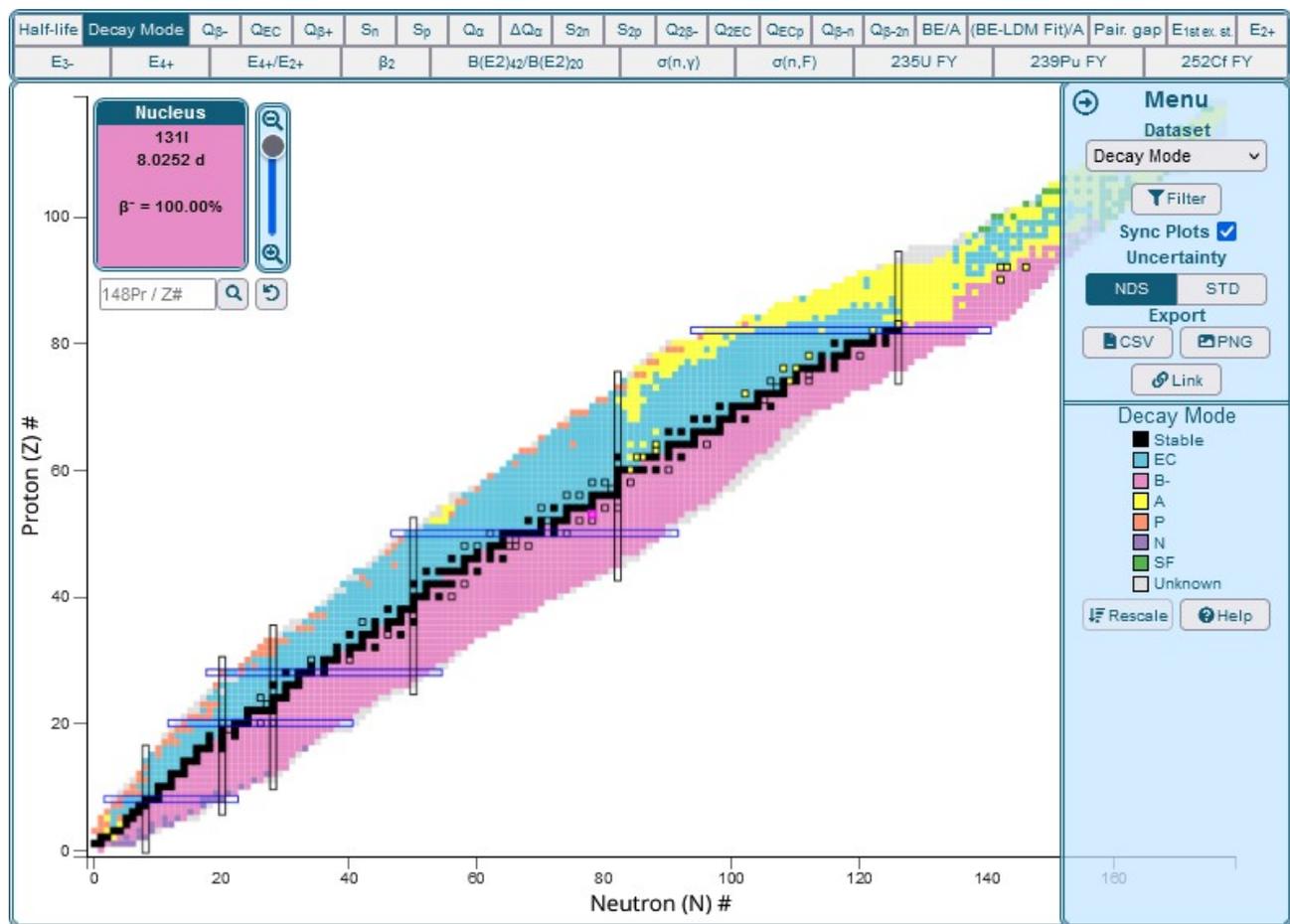
Seconds

- >10+15
- 10+10
- 10+07
- 10+05
- 10+04
- 10+03
- 10+02
- 10+01
- 10+00
- 10-01
- 10-02
- 10-03
- 10-04
- 10-05
- 10-06
- 10-07
- 10-15
- <10-15
- Unknown

Rescale Help

Aquí aparece -por defecto- la clasificación según la vida media del isótopo, lo que se asocia al color con el que aparece en la imagen. Sin embargo, podemos desplegar para seleccionar otro criterio.

Como vimos, el modo de decaimiento es un dato importante a la hora de trabajar con isótopos en medicina. Podemos seleccionar ese criterio y ver qué sucede cuando lo hacemos.



Se muestra una imagen similar a la anterior, pero con diferentes colores, que obedecen -ahora- al modo de decaimiento, con las referencias colocadas en el menú. En color negro se presentan aquellos isótopos estables, vale decir, que no se desintegran. En color celeste, los que tienen captura electrónica, por ejemplo.

Esta información es de extrema utilidad, ya que sabemos que -de acuerdo a la radiación que produce un isótopo- puede ser empleado para ciertas cosas y no para otras.

Veamos la otra base que mencionamos, la MIRD. Para acceder, volvamos a la página principal de la NNDC (www.nndc.bnl.gov) y busquemos el enlace en la parte superior izquierda.



Esta base brinda información -quizás- más orientada a especialistas en el ámbito del decaimiento radiactivo, sin embargo, es un conocimiento útil para todos quienes trabajen con radiactividad.

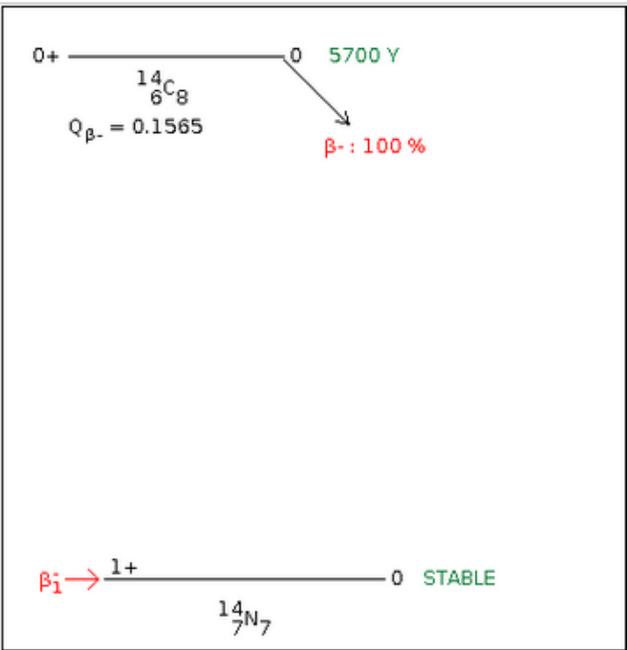
Nuclear Decay Data in the MIRD Format

Tables of nuclear and atomic radiations from nuclear decay and decay scheme drawings will be produced in the Medical Internal Radiation Dose (MIRD) format from the Evaluated Nuclear Structure Data File (ENSDF) for the specified nuclide.

Nuclide:
56Ni, Ni-56, ni56, 28-ni-56
[Help](#)

This program and the accompanying data base have been produced by the National Nuclear Data Center located at the Brookhaven National Laboratory, Upton, N.Y., USA, with funding from the U.S. Department of Energy. Neither the BNL nor the USDOE make any warranty or assume any legal responsibility for the contents of the data base.

Busquemos el ^{14}C . Es importante ver los diferentes formatos en los cuales puede realizarse la búsqueda, para más comodidad. Luego, como siempre, haremos clic en “Search”.



6-CARBON-14
 Half-life = 5700 Years
 Decay modes: β^-
 References:
[14C B- DECAY](#)

[Download as .csv](#)

Radiations	$\gamma(i)$ (Bq-s) ⁻¹	E(i) (MeV)	$\gamma(i) \times E(i)$
β^-_1	1.00	4.946×10^{-2}	4.94×10^{-2}
Listed β , ce and Auger Radiations			4.94×10^{-2}
Listed Radiations			4.94×10^{-2}
* Average Energy			
Nitrogen-14 is Stable			

Nos brinda una serie de información, pero tiene la ventaja de poder descargarla en formato .csv. También está representado esquemáticamente el decaimiento y cuál es el isótopo que se forma. Cuando el ^{14}C (que tiene 14 nucleones y 6 protones) decae, se forma ^{14}N (nitrógeno con 14 neutrones) que es un átomo estable. El 100 % de la radiación que se genera forma partículas β^- .

Por supuesto que en esta base, como en todas las que conocimos en el transcurrir del curso, brindan mucha más información. Nuestro objetivo es brindar los elementos básicos, para que usted las recorra y pueda interpretar la información ofrecida.

[Ir al índice](#)

Bases de datos para el estudio

Ciencias Biomédicas

Las ciencias médicas se basan y desarrollan en base a datos confiables. La adquisición de estos datos no es sencilla y puede conducirnos a información errónea y como consecuencia a malas decisiones. En la actualidad este problema está en parte resuelto por la información confiable y chequeada que podemos hallar en bases de datos creadas por prestigiosas instituciones. Este manual provee recursos para un acceso fácil y dinámico a estos repositorios que cuentan con información para todos los campos de la medicina.



cuem_unr



@estudiosmedioambientales



cuem@unr.edu.ar

ISBN 978-987-88-6647-5



9 789878 866475