

**ARTÍCULO ORIGINAL: NARRATIVA MÉDICA PERSONAL**

Genética y genómica de la longevidad y el envejecimiento

Genetics and genomics of longevity and aging

César Paz-y-Miño¹.*Recibido: 2023/07/06 Aprobado: 2023/09/29 Publicado: 2023/10/12***CAMBios. 2023, v.22 (2): e919**¹Universidad Tecnológica Equinoccial, Facultad de Ciencias de la Salud "Eugenio Espejo". Quito-Ecuador.

genética_medica@cesarpazymino.com

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6693-7344>**Correspondencia autor:**

César Paz y Miño

Dirección: Av. Mariscal Sucre S/N y Mariana de Jesús

Código postal: Quito 170129

Teléfono: (593) 995026485

Copyright: ©HECAM

RESUMEN

El envejecimiento y la longevidad son procesos que involucran una serie de factores genéticos, bioquímicos y ambientales. En esta revisión se tratan algunas cuestiones sobre estos dos procesos biológicos y epigenéticos. Se presentan los genes más importantes en estos procesos, así como se ejemplifican enfermedades que presentan un aceleramiento o falla en la longevidad y el envejecimiento. Se usa el análisis inteligente de datos para hallar interacciones de proteínas/genes que expliquen estos dos fenómenos biológicos.

Palabras clave: Genética; Envejecimiento; Longevidad; Genes; Fenómenos Biológicos; Senescencia Celular.**ABSTRACT**

Aging and longevity are processes that involve a series of genetic, biochemical and environmental factors. This review addresses some issues about these two biological and epigenetic processes. The most important genes in these processes are presented, as well as diseases that present an acceleration or failure in longevity and aging. Intelligent data analysis is used to find protein/gene interactions that explain these two biological phenomena.

Keywords: Genetics; Aging; Longevity; Genes; Biological Phenomena; Cellular Senescence.**CAMBios**<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

e-ISSN: 2661-6947

Periodicidad semestral: flujo continuo

Vol. 22 (2) Jul-Dic 2023

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v22.n2.2023.919>

Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución-NoComercial

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento se refiere al proceso de deterioro natural que ocurre en el cuerpo con el tiempo, mientras que la longevidad se refiere al tiempo que vive un individuo. Estos cambios pueden contribuir al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad. Tanto la longevidad como el envejecimiento son influenciados por la genética, el medio ambiente y el estilo de vida. Algunos factores ambientales como la dieta, el ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la contaminación pueden afectar la expresión de los genes y la salud en general. Además, las poblaciones con mejores condiciones de vida tienden a vivir más tiempo y tener una mejor calidad de vida en la vejez.

La esperanza de vida ha aumentado a lo largo de la historia debido a mejoras en las condiciones de vida y la atención médica. Las mujeres suelen vivir más que los hombres y ciertas etnias pueden tener una esperanza de vida menor. La genética también puede contribuir hasta en un 30% al proceso de envejecimiento. Se han identificado varios genes asociados con la longevidad y el envejecimiento, principalmente relacionados con la reparación del ADN, el envejecimiento celular, el sistema inmunológico, el metabolismo, la protección de los cromosomas y la respuesta inflamatoria. Los cambios epigenéticos también pueden afectar la expresión de los genes sin alterar la secuencia de ADN.

Se presenta una revisión de esta problemática partiendo de una amplia y pertinente bibliografía. Adicionalmente se aplicó un análisis inteligente de datos para diseñar un interactoma de proteínas/genes involucrados en el envejecimiento y longevidad

REFERENTE TEÓRICO

El envejecimiento y la longevidad son procesos multifactoriales que involucran muchos factores biológicos, genéticos, ambientales y de estilo de vida. El envejecimiento se refiere al proceso de degradación natural que ocurre en el cuerpo con el tiempo, mientras que la longevidad se refiere al tiempo que vive un individuo^{1,2}.

El envejecimiento está asociado con una serie de cambios biológicos, como la disminución de la capacidad de respuesta del sistema inmunitario, la acumulación de daño oxidativo en las células y la disminución de la capacidad para reparar el ADN y ARN. Estos cambios pueden contribuir al desarrollo de enfermedades relacionadas con la edad, como las cardíacas, el cáncer, neurodegenerativas, osteoarticulares, respiratorias y metabólicas^{2,3}.

La longevidad y el envejecimiento están influenciados por muchos factores, incluyendo la genética, el medio ambiente y el estilo de vida. Se han identificado varios genes asociados con la longevidad, pero su influencia es difícil de determinar a cabalidad, por lo que se habla de factores multifactoriales (Genes más Ambiente)¹⁻⁴.

Las interacciones entre los genes y el medio ambiente influyen significativamente en el proceso de envejecimiento, como la dieta, el ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la contaminación, que afectan la expresión génica y la salud en general^{2,5}.

Unas poblaciones pueden vivir más que otras dependiendo de sus estándares sociales, económicos, culturales y de servicios de salud, pero posiblemente también porque han seleccionado genes de longevidad y envejecimiento^{6,7}.

Definitivamente, el envejecimiento y la longevidad tienen un componente social e histórico potente. La historia da cuenta de los cambios en los períodos de vida de las poblaciones, mientras más acceso a servicios básicos y mejor alimentación tienen las poblaciones, más longevos y mejor vejez tienen las personas. La esperanza de vida en la antigüedad estaba entre 20 a 30 años y pocos llegaban a la vejez. Las mejores condiciones de vida determinaron que en 1900 la esperanza de vida sea de 47 años, mientras que en la actualidad en el siglo 21 está en 78 años. En el Ecuador la esperanza de vida está en 80 años para las mujeres y de 74,5 años para los hombres⁶.

La longevidad y la vejez están relacionadas también al sexo biológico, las mujeres viven más que los hombres, algunas etnias tienen una esperanza de vida menor, al igual que las personas con discapacidades, enfermedades genéticas y degenerativas. Se cree que la genética puede contribuir hasta en un 30% al proceso de envejecimiento.

Existen ciertas variaciones genéticas y poblacionales asociadas con la longevidad y el envejecimiento^{1-6,8,9}. Algunas de estas variaciones son:

Genes de reparación del ADN: Involucrados en la reparación del ADN, como el gen TP53, son importantes para mantener la integridad del material genético y prevenir mutaciones que pueden provocar el envejecimiento de las células y enfermedades relacionadas con la edad.

Senescencia celular: Genes implicados en el envejecimiento celular, como el gen CDKN2A, controlan el crecimiento celular y la apoptosis. La disfunción de estos genes puede conducir a la acumulación de células dañadas y contribuir al proceso de envejecimiento.

Genes del sistema inmunológico: Los genes del sistema HLA, importantes para proteger el organismo contra infecciones y enfermedades. La disfunción de estos genes puede contribuir al envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad.

Genes del metabolismo: El gen FOXO3A y otros, juegan un papel importante en la regulación de la producción de energía y la utilización de nutrientes. Sus variantes contribuyen al envejecimiento y a las enfermedades metabólicas relacionadas con la edad.

Telomerasa: Enzima que protege la degradación y pérdida de los extremos de los cromosomas o telómeros durante la división celular, se ha observado que durante la vejez existe una disminución de los telómeros y de su enzima.

Genes inflamatorios: los genes involucrados en la respuesta inflamatoria, como el gen IL-6, pueden contribuir al envejecimiento y las enfermedades relacionadas con la edad. La inflamación crónica es un factor de riesgo importante para las enferme-

dades cardiovasculares, la diabetes, las enfermedades neurodegenerativas y otras afecciones relacionadas con la edad.

Genes de apoptosis: La muerte celular programada, es un proceso importante para deshacerse de las células dañadas o envejecidas. Los genes que regulan la apoptosis, como el gen BCL2, pueden contribuir al envejecimiento y a las enfermedades relacionadas con la edad si tienen variantes o mutaciones.

Los cambios epigenéticos pueden afectar la forma en que se expresan los genes sin alterar la secuencia de ADN. Estos cambios pueden heredarse y persistir de por vida, lo que significa que las influencias ambientales pueden tener un impacto duradero en la expresión génica¹⁰⁻¹².

Los factores ambientales que pueden afectar la epigenética y la expresión génica incluyen:

Dieta: la dieta puede afectar la expresión génica al proporcionar nutrientes que actúan como cofactores de las enzimas que alteran la estructura del ADN. Por ejemplo, la metilación del ADN es una modificación epigenética que puede verse afectada por la ingesta de folato y otros nutrientes.

Estilo de vida: el estilo de vida, incluido el ejercicio, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la exposición a la contaminación, puede afectar la expresión génica. Por ejemplo, la exposición al tabaco y la contaminación del aire están asociadas con cambios epigenéticos que pueden aumentar el riesgo de enfermedades relacionadas con la edad.

Estrés: el estrés crónico puede afectar la expresión génica a través de cambios epigenéticos y otros mecanismos. Los estudios han demostrado que el estrés puede afectar la expresión de los genes involucrados en la respuesta al estrés, la inflamación y la función del sistema inmunitario.

La longevidad y envejecimiento están asociados a una serie de genes y sus variantes polimórficas, al igual que algunas enfermedades se manifiestan con envejecimiento temprano por mutación de algunos genes específicos^{1-6,8-12}. Entre los genes están:

Variante del gen FOXO3A: esta variante está asociada con una mayor esperanza de vida en diferentes poblaciones. El gen FOXO3A está involucrado en la regulación de la respuesta celular al estrés y en la reparación del daño en el ADN.

Variante del gen APOE: la variante APOE ε4 está asociada con un mayor riesgo de desarrollar la enfermedad de Alzheimer, pero las personas que portan dos copias de la variante APOE ε2 también tienen una esperanza de vida más larga.

Variación del gen CETP: la variante CETP TaqIB está asociada con una menor incidencia de enfermedades cardiovasculares y una mayor esperanza de vida en diferentes poblaciones.

Variación del gen SIRT1: El gen SIRT1 está implicado en la regulación del metabolismo y la senescencia celular. Se ha demostrado que varias variantes de este gen están asociadas con una mayor esperanza de vida en ciertas poblaciones.

Variante del gen TP53: El gen TP53 es un supresor de tumores y está involucrado en la reparación del ADN. Se ha demostrado que varias variantes de este gen están asociadas con una mayor esperanza de vida en ciertas poblaciones.

Algunas poblaciones y sus variaciones genéticas específicas relacionadas a mayor longevidad:

Valle de Vilcabamba en Ecuador: Esta población es conocida como el “valle de la longevidad” debido a que el promedio de esperanza de vida de sus habitantes es muy alto. Se ha sugerido que una dieta alta en antioxidantes y una variante genética específica del gen MTHFR pueden contribuir a esta longevidad. **Habitantes de la isla de Cerdeña en Italia:** Los sardos en Cerdeña tienen la esperanza de vida más larga de Europa. Se ha identificado una variante genética específica del gen PON1 y parece estar asociada con la longevidad en esta población¹³.

Isla de Okinawa en Japón: Los residentes de esta isla tienen la esperanza de vida más larga del mundo. Se ha identificado una variante genética específica del gen FOXO3 y parece estar asociada con la longevidad en esta población¹⁴.

Isleños de Yuzurihara de Japón: Se sabe que esta población tiene una larga esperanza de vida y una baja incidencia de enfermedades crónicas. Se ha sugerido que una dieta alta en pescado y una variante genética específica del gen FOXO3 pueden contribuir a esta longevidad¹⁵.

Isla de Bama en China: los residentes de esta isla tienen la esperanza de vida más larga de China. Se ha identificado una variante genética específica del gen FOXO3 y parece estar asociada con la longevidad en esta población^{15,16}.

Isla de Icaria en Grecia: Los residentes de esta isla tienen la esperanza de vida más larga de Europa. Se ha sugerido que una dieta rica en vegetales y una variante genética específica del gen FOXO3 pueden contribuir a esta longevidad¹⁷.

Nicoya en Costa Rica: Esta región es conocida por tener un alto porcentaje de personas mayores de 100 años. Se ha sugerido que una dieta rica en frutas tropicales y una variante genética específica del gen APOC3 pueden contribuir a esta longevidad^{13,18}.

Isla de Loma Linda en California, Estados Unidos: Se sabe que Loma Linda tiene un alto porcentaje de adventistas que siguen una dieta vegetariana y llevan vidas saludables y activas. Se ha sugerido que una variante genética específica del gen SIRT1 puede contribuir a la longevidad de esta población¹⁰⁻¹³.

Isla de Cerdeña en Italia: Los sardos en Cerdeña tienen la esperanza de vida más larga de Europa. Se ha identificado una variante genética específica del gen CETP y parece estar asociada con la longevidad en esta población¹⁷.

Región de Cilento de Italia: esta región es conocida por tener un alto porcentaje de personas mayores de 100 años. Se ha sugerido que una dieta mediterránea rica en aceite de oliva y una variante genética específica del gen MTHFR pueden contribuir a esta longevidad¹⁷.

Isleños de Hunza en Pakistán: se sabe que esta población tiene una larga esperanza de vida y una baja incidencia de enfermedades crónicas. Se ha sugerido que una dieta rica en frutas y verduras, así como una variante genética específica del gen MTHFR, pueden contribuir a la longevidad^{14,18}.

Existen muchas enfermedades asociadas al envejecimiento y longevidad,^{19,20} al menos 90 afecciones genéticas que involucradas y que están registradas en el Online Mendelian Inheritance in

Man²¹, dentro de estas, las Tabla 1 y 2, muestran algunos ejemplos relevantes.

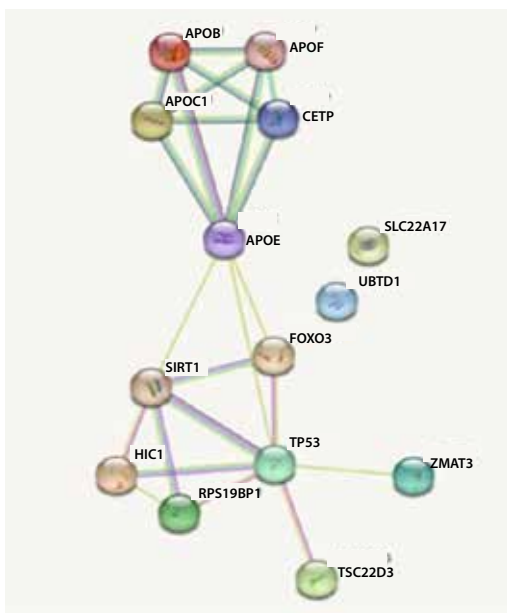
Los genes producen proteínas específicas involucradas en el envejecimiento y la longevidad. En la Figura 1, se puede observar la interacción de proteínas o interactoma²² proteico (ver anexo 1) y su correlación con genes específicos y sus nombres, analizados in silico²³.

Tabla 1. Afecciones relacionadas a las variaciones genéticas de los genes del envejecimiento y longevidad:

| Afecciones relacionadas a las variaciones genéticas de los genes del envejecimiento y longevidad |
|--|
| Aterosclerosis aórtica |
| Disqueratosis congénita ligada al cromosoma X |
| Síndrome de Li-Fraumeni |
| Síndrome de Revesz |
| Aterosclerosis |
| Disqueratosis congénita |
| Cáncer de orofaringe |
| Arteriopatía coronaria |
| Enfermedad cerebrovascular |
| Enfermedad arterial |
| Enfermedad uterina |
| Enfermedad vascular |
| Enfermedad pulmonar |
| Enfermedad de la piel |
| Enfermedad metabólica adquirida |
| Varias Enfermedades autosómicas dominantes |

Fuente. OMIM. 2023. Omim.com

Figura 1. Interactoma de 49 proteínas y genes involucradas en el envejecimiento y la longevidad.



Fuente. Diseño a partir del programa STRING. 2023. string.com

Tabla 2. Algunas enfermedades genéticas asociadas al envejecimiento20:

| ENFERMEDAD | DESCRIPCIÓN |
|--------------------------------|--|
| Síndrome de Werner | Enfermedad genética rara que causa un envejecimiento acelerado, lo que resulta en un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y cáncer. |
| Síndrome de Hutchinson-Gilford | También conocido como progeria, es una enfermedad genética rara que causa un envejecimiento acelerado, lo que resulta en una esperanza de vida significativamente reducida y un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares. |
| Síndrome de Down | Enfermedad genética causada por una copia extra del cromosoma 21, que se asocia con un envejecimiento acelerado y un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares y Alzheimer. |
| Síndrome de X-frágil | Enfermedad genética que causa discapacidad intelectual y puede estar asociada con un envejecimiento acelerado y un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares y diabetes. |
| Enfermedad de Huntington | Una enfermedad genética que causa la degeneración de las células nerviosas y puede estar asociada con un envejecimiento acelerado y enfermedades cardiovasculares. |
| Síndrome de Williams | Enfermedad genética que causa discapacidad intelectual y rasgos faciales distintivos. Las personas con síndrome de Williams tienen un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares y envejecimiento prematuro. |
| Síndrome de Cockayne | Enfermedad genética rara que causa un envejecimiento acelerado, así como discapacidad intelectual, problemas de crecimiento y problemas de visión y audición. |
| Síndrome de Bloom | Enfermedad genética rara que causa un envejecimiento acelerado, así como un mayor riesgo de cáncer. |
| Neurofibromatosis tipo 1 | Enfermedad genética que causa tumores en el tejido nervioso. Las personas con neurofibromatosis tipo 1 tienen un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares y diabetes. |
| Hemocromatosis hereditaria | Enfermedad genética que causa una acumulación excesiva de hierro en el cuerpo. La hemocromatosis hereditaria se asocia con un mayor riesgo de enfermedades relacionadas con la edad, como enfermedades cardiovasculares, diabetes y enfermedad hepática. |

Fuente. Autor.

METODOLOGÍA

La investigación se basó en la búsqueda de publicaciones indexadas que enmarcan una metodología cualitativa y que corresponde a una línea de investigación basada en genética y genómica en relación al envejecimiento. Se ha realizado una exhaustiva búsqueda bibliográfica sobre la problemática de la longevidad y el envejecimiento y a partir de ahí se revisa los principales puntos de la relación genes y ambiente como determinantes e influyentes en estos dos procesos biológicos. Se hace una lista de los principales genes involucrados en el envejecimiento y longevidad, con sus explicaciones funcionales básicas. Se diseña un interactoma de proteínas/genes a partir de los genes principales para lo cual se utiliza el programa STRING.

Se pretende explicar la longevidad y envejecimiento a partir de datos genómicos y genéticos y otros determinantes ambientales que resultan en una mayor o menor período de cada uno de estos procesos biológicos.

REFLEXIONES FINALES

Existen aún muchos enigmas sobre el proceso de envejecimiento y de la longevidad. Se descubrirán más genes y procesos involucrados en estos fenómenos, pero lo cierto es que el envejecimiento y la longevidad son necesarios para renovar las generaciones e incluso las especies. Por ahora la biomedicina ha ayudado a mejorar la calidad de vida de los humanos y de su propio tiempo de existencia. Hay corrientes de investigación que pretenden encontrar la vida eterna. Pero desde el punto de vista evolutivo es un deseo homocéntrico sin sentido biológico ni equitativo.

ABREVIATURAS

ADN: ácido desoxirribonucleico, ARN: ácido ribonucleico, TP53: proteína tumoral 53, CDKN2A: inhibidor de la cinasa dependiente de ciclina 2A, HLA: antígeno leucocitario humano, FOXO3A: *forkhead box O3* (caja de orquilla O3), IL-6: interleucina 6, BCL2: *B-cell lymphoma 2* (célula B del linfoma 2), APOE: apolipoproteína E, CETP: proteína de transferencia de éster de colesterol, SIRT1: sirtuina 1, MTHFR: metilentetrahidrofolatereductasa, PON1: paraoxonasa 1.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

CP: Concepción y diseño del trabajo; Recolección / obtención, análisis e interpretación de datos; Redacción del manuscrito; Revisión crítica del manuscrito; Aprobación de su versión final, Rendición de cuentas.

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 004 del 29 de septiembre del 2023.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios del autor.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTOS

Expreso mi agradecimiento a la Facultad de Ciencias de la Salud “Eugenio Espejo” de la Universidad Tecnológica Equinoccial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Zhang, J. Wang, S. Liu, B. (2023) New Insights into the Genetics and Epigenetics of Aging Plasticity. *Genes*, 14(2), 329. Available from: <https://www.mdpi.com/2073-4425/14/2/329>
- Yang, J.H. Hayato, M. Griffin, P.T. Pfenning, A.R. Rajman, L.A. Sinclair, D.A et al (2023) Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell*, Jan 19; 186 (2): 305-326. e27. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36638792/>
- Gyenis A, Chang J, Demmers JPG, Bruens ST, Barnhoorn S, Brandt RMC, et al. Genome-wide RNA polymerase stalling shapes the transcriptome during aging. *Nature Genetics* 2023. Feb 55 (2): 268-279. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36658433/>
- Kenyon CJ. The genetics of ageing. *Nature*. 2010 Mar; 25: 464(7288):504-12. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20336132/>
- Hitt, R., Young-Xu, Y., Silver, M., & Perls, T. (1999). Centenarians: The older you get, the healthier you have been. *Lancet*, 354, 652. doi: 10.1016/S0140-6736(99)01987-X. PMID: 10466675
- López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194-217. doi: 10.1016/j.cell.2013.05.039. PMID: 23746838; PMCID: PMC3836174.
- Banco Mundial. Esperanza de vida en el Ecuador. Entrada julio: Disponible en: <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.DYN.LE00.IN?locations=EC>.
- Kaerberlein M. Longevity and aging: a new perspective. *Nat Chem Biol*. 2013; 5(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3590784/>
- Christensen, K., Johnson, T. E., Vaupel, J. W. (2006). The Quest for Genetic Determinants of Human Longevity: Challenges and Insights. *Nature Reviews Genetics*, 2006. 7(6), 436-448. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16708071/>
- Feinberg AP, Irizarry RA. Evolution in health and medicine Sackler colloquium: Stochastic epigenetic variation as a driving force of development, evolutionary adaptation, and disease. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Jan 26;107 Suppl 1(Suppl 1):1757-64. doi: 10.1073/pnas.0906183107. Epub 2009 Dec 22. PMID: 20080672; PMCID: PMC2868296.
- Bocklandt S, Lin W, Sehl ME, Sánchez FJ, Sinsheimer JS, Horvath S, Vilain E. Epigenetic predictor of age. *PLoS One*. 2011;6(6):e14821. doi: 10.1371/journal.pone.0014821. Epub 2011 Jun 22. PMID: 21731603; PMCID: PMC3120753.

12. Gavrilov, L. A., Gavrilova, N. S. (2002). The Reliability Theory of Aging and Longevity. *Journal of Theoretical Biology*, 213(4), 527-545. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0022519301924300>
13. Giuliani C., Garagnani P., Franceschi C., Genetics of Human Longevity within an Eco-Evolutionary Nature-Nurture Framework, *Circulation Research* Volume 123, Issue 7, 14 September 2018; Pages 745-772. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.118.312562>
14. Willcox, D. C., Willcox, B. J., Suzuki, M. The Okinawa Program: How the World's Longest-Lived People Achieve Everlasting Health - And How You Can Too. Mar 2002. Ed. Harmony/Rodale. ISBN 9780609807507
15. Lin R, Zhang Y, Yan D, Liao X, Wang X, et al. (2016) Genetic Association Analysis of Common Variants in FOXO3 Related to Longevity in a Chinese Population. *PLOS ONE* 11(12): e0167918. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0167918>
16. Zeng Y, Nie C, Min J, Liu X, Li M, Chen H et al. Novel loci and pathways significantly associated with longevity. *Scientific Reports*, 2016: 6, 21243. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep21243>
17. Poulain M, Pes GM, Grasland C, Carru C, Ferrucci L, Baggio G, Franceschi C, Deiana L. Identification of a geographic area characterized by extreme longevity in the Sardinia island: the AKEA study. *Exp Gerontol*. 2004 Sep;39(9):1423-9. doi: 10.1016/j.exger.2004.06.016. PMID: 15489066.
18. Liu W, Zhu P, Li M, Li Z, Yu Y, Liu G, Du J, Wang X, Yang J, Tian R, Seim I, Kaya A, Li M, Li M, Gladyshev VN, Zhou X. Large-scale across species transcriptomic analysis identifies genetic selection signatures associated with longevity in mammals. *EMBO J*. 2023 Sep 4;42(17):e112740. doi: 10.15252/embj.2022112740. Epub 2023 Jul 10. PMID: 37427458; PMCID: PMC10476176.
19. Johnson SC, Dong X, Vijg J, Suh Y. Genetic Evidence for Common Pathways in Human Age-Related Diseases. *Aging Cell*, 2015 Oct. 14(5), 809-817. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4568968/>
20. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, Campisi J, Cuervo AM, Epel ES. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014. 159(4): 709-13. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S009286741401366X>
21. Online Mendelian Inheritance in Man. OMIM (2023). Johns Hopkins University. Available from: <https://www.omim.org/>
22. STRING. Global Core Biodata Resource and ELIXIR. 2023. Available from: <https://string-db.org/cgi/info/>
23. UniProt. National Institute of Health. 2023. Available from: <https://www.uniprot.org/>

Anexo 1. Funciones de las 59 proteínas del interactoma y sus genes con similares nombres, de envejecimiento y longevidad implicadas^{21, 22}.

| | |
|---------|---|
| UBTD1 | proteína 1 que contiene el dominio de ubiquitina; Puede estar involucrado en la regulación de la senescencia celular a través de un ciclo de retroalimentación positiva con TP53. Es un gen objetivo aguas abajo de TP53 que aumenta la estabilidad de la proteína TP53 al promover la ubiquitinación y degradación de MDM2 (227 aa) |
| IGF1 | factor de crecimiento similar a la insulina I; Los factores de crecimiento similares a la insulina, aislados del plasma, están estructural y funcionalmente relacionados con la insulina, pero tienen una actividad promotora del crecimiento mucho mayor. Puede ser un regulador fisiológico del transporte de [1-14C]-2-desoxi-D-glucosa (2DG) y la síntesis de glucógeno en los osteoblastos. Estimula el transporte de glucosa en células osteoblásticas derivadas de hueso (PyMS) y es eficaz en concentraciones mucho más bajas que la insulina, no solo en relación con la síntesis de glucógeno y ADN, sino también con respecto a la mejora de la absorción de glucosa. Puede desempeñar un papel en la maduración de la sinapsis. Exoc dependiente de Ca(2+) [...] (195 aa) |
| MEOX2 | proteína homeobox MOX-2; Factor de transcripción mesodérmico que juega un papel clave en la somitogénesis y es necesario para el desarrollo del esclerotomo (por similitud). Activa la expresión de CDKN1A y CDKN2A en células endoteliales, actuando como regulador de la proliferación de células vasculares. Si bien activa CDKN1A de manera dependiente del ADN, activa CDKN2A de manera independiente del ADN. Puede tener una función reguladora cuando las células musculares lisas vasculares inactivas vuelven a entrar en el ciclo celular; Homeoboxes de la subclase HOXL (304 aa) |
| MBTPS1 | proteasa del sitio 1 del factor de transcripción unido a la membrana; Serina proteasa que cataliza el primer paso en la activación proteolítica de las proteínas de unión a elementos reguladores de esteroides (SREBP). Otros sustratos conocidos son BDNF, GNPTAB y ATF6. Se escinde después de residuos hidrofóbicos o pequeños, siempre que Arg o Lys estén en la posición P4. Escinde sustratos conocidos después de Arg-Ser-Val-Leu (SERBP-2), Arg-His-Leu-Leu (ATF6), Arg-Gly-Leu-Thr (BDNF) y su propio propéptido después de Arg-Arg-Leu-Leu. Interviene en la escisión de la proteína GNPTAB en la subunidad alfa y beta, participando así en la biogénesis de liso [...] (1052 aa) |
| TSC22D3 | proteína 3 de la familia del dominio TSC22; Protege a las células T de la apoptosis inducida por la privación de IL2 a través de la inhibición de la actividad transcripcional de FOXO3A que conduce a la regulación negativa del factor proapoptótico BCL2L11. En los macrófagos, desempeña un papel en los efectos antiinflamatorios e inmunosupresores de los glucocorticoides y la IL10. En las células T, inhibe la translocación nuclear de NFKB1 inducida por anti-CD3. In vitro, suprime las actividades de unión al ADN de AP1 y NFKB1 (por similitud). La isoforma 1 inhibe la diferenciación miogénica y media los efectos antimiógenicos de los glucocorticoides al unirse y regular [...] (200 aa) |
| TP53 | antígeno tumoral celular p53; Actúa como supresor de tumores en muchos tipos de tumores; induce la detención del crecimiento o la apoptosis según las circunstancias fisiológicas y el tipo de célula. Participa en la regulación del ciclo celular como transactivador que actúa para regular negativamente la división celular al controlar un conjunto de genes necesarios para este proceso. Uno de los genes activados es un inhibidor de quinasas dependientes de ciclina. La inducción de apoptosis parece estar mediada por la estimulación de la expresión de antígenos BAX y FAS, o por la represión de la expresión de Bcl-2. En cooperación con PPIF mitocondrial participa en [...] (393 aa) |
| LIFR | receptor del factor inhibidor de la leucemia; Molécula transductora de señales. Puede tener una vía común con IL6ST. La forma soluble inhibe la actividad biológica de LIF bloqueando su unión a los receptores de las células diana; Pertenece a la familia de receptores de citoquinas tipo I. Subfamilia tipo 2 (1097 aa) |
| APOC1 | apolipoproteína CI; Inhibidor de la unión de lipoproteínas al receptor de lipoproteínas de baja densidad (LDL), la proteína relacionada con el receptor de LDL y el receptor de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL). Se asocia con las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas ricas en triacilglicerol del plasma y constituye aproximadamente el 10% de la proteína de las VLDL y el 2% de las HDL. Parece interferir directamente con la absorción de ácidos grasos y también es el principal inhibidor plasmático de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP). Se une a los ácidos grasos libres y reduce su esterificación intracelular. Modula la interacción [...] (83 aa) |
| MTHFR | metilentetrahidrofolato reductasa (nadph); metilentetrahidrofolato reductasa; Cataliza la conversión de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5-metiltetrahidrofolato, un co-sustrato para la remetilación de la homocisteína a metionina (656 aa) |
| RAB7B | proteína relacionada con Ras Rab-7b; Controla el tráfico vesicular desde los endosomas hasta la red trans-Golgi (TGN). Actúa como un regulador negativo de la señalización de TLR9 y puede suprimir la producción de TNFA, IL6 e IFNB desencadenada por TLR9 en macrófagos al promover la degradación lisosomal de TLR9. También regula negativamente la señalización de TLR4 en macrófagos al promover la degradación lisosomal de TLR4. Promueve la diferenciación megacariocítica al aumentar la producción de IL6 dependiente de NF-kappa-B y, posteriormente, mejorar la asociación de STAT3 con GATA1. No involucrado en la regulación de la degradación de EGF- y EGFR [...] (199 aa) |
| APOC3 | apolipoproteína C-III; Componente de lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos (VLDL) y lipoproteínas de alta densidad (HDL) en plasma. Desempeña un papel multifacético en la homeostasis de los triglicéridos. Intracelularmente, promueve el ensamblaje y la secreción de lipoproteína 1 de muy baja densidad hepática (VLDL1); extracelularmente, atenúa la hidrólisis y la eliminación de las lipoproteínas ricas en triglicéridos (TRL). Deteriora la lipólisis de las TRL al inhibir la lipoproteína lipasa y la captación hepática de las TRL por parte de los receptores remanentes. Formado por varias hélices curvas conectadas mediante bisagras semiflexibles, de manera que puede envolverse [...] (99 aa) |
| MEOX1 | proteína homeobox MOX-1; Factor de transcripción mesodérmico que juega un papel clave en la somitogénesis y se requiere específicamente para el desarrollo del esclerotomo. Necesario para el mantenimiento de la polaridad del esclerotomo y la formación de las articulaciones craneocervicales. Se une específicamente al promotor de los genes diana y regula su expresión. Activa la expresión de NKX3-2 en el esclerotomo. Activa la expresión de CDKN1A y CDKN2A en células endoteliales, actuando como regulador de la proliferación de células vasculares. Si bien activa CDKN1A de manera dependiente del ADN, activa CDKN2A de manera independiente del ADN [...] (254 aa) |
| AGPAT5 | 1-acil-sn-glicerol-3-fosfato aciltransferasa épsilon; Convierte el ácido lisofosfatídico (LPA) en ácido fosfatídico al incorporar un resto acilo en la posición sn-2 del esqueleto de glicerol. Actúa sobre LPA que contiene ácidos grasos saturados o insaturados C15:0-C20:4 en la posición sn-1 utilizando C18:1-CoA como donante de acilo. También actúa sobre lisofosfatídiletanolamina utilizando oleoil-CoA, pero no araquidonil-CoA, y lisofosfatidilinositol utilizando araquidonil-CoA, pero no oleoil-CoA. Actividad hacia lisofosfatidilglicerol no detectable; Pertenece al 1-acil-sn-glicerol-3-fosfato aciltra [...] (364 aa) |
| TEP1 | componente de proteína de telomerasa 1; Componente del complejo ribonucleoproteico de la telomerasa que es esencial para la replicación de los extremos cromosómicos. También componente de la partícula de bóvedas de ribonucleoproteína, una estructura de múltiples subunidades involucrada en el transporte nucleocitoplasmático. Responsable de localizar y estabilizar la asociación de ARN de bóveda (ARNv) en la partícula de ribonucleoproteína de bóveda. Se une a TERC (Por similitud); Dominio de repetición WD que contiene (2627 aa) |
| KL | Klotho; Puede tener una actividad de glucosidasa débil frente a los esteroides glucuronilados. Sin embargo, carece de residuos Glu esenciales del sitio activo en las posiciones 239 y 872, lo que sugiere que puede ser inactiva como glucosidasa in vivo. Puede estar involucrado en la regulación de la homeostasis del calcio y fósforo al inhibir la síntesis de vitamina D activa (Por similitud). Factor esencial para la interacción específica entre FGF23 y FGFR1 (Por similitud); Pertenece a la familia de las glicosil hidrolasas 1. Subfamilia Klotho (1012 aa) |

| | |
|-----------|--|
| LMTK3 | serina/treonina-proteína quinasa LMTK3; Proteína quinasa que fosforila ESR1 (in vitro) y la protege frente a la degradación proteasómica. También puede regular los niveles de ESR1 indirectamente a través de una vía PKC-AKT-FOXO3 donde disminuye la actividad de PKC y la fosforilación de AKT, aumentando así la unión del activador transcripcional FOXO3 al promotor de ESR1 y aumentando la transcripción de ESR1. Involucrado en el tráfico endocítico de receptores de N-metil-D-aspartato (NMDAR) en neuronas (por similitud); Subunidades reguladoras de la proteína fosfatasa 1 (1489 aa) |
| NHP2L1 | ribonucleoproteína nuclear pequeña U4/U6 SNU13; proteína similar a NHP2 1; Se une al bucle de tallo 5' del snRNA de U4 y puede desempeñar un papel en la última etapa del ensamblaje del spliceosoma. La proteína sufre un cambio conformacional al unirse al ARN (128 aa) |
| ATRNL1 | atracción; Participa en el agrupamiento inicial de células inmunitarias durante la respuesta inflamatoria y puede regular la actividad quimiotáctica de las quimiocinas. Puede desempeñar un papel en las vías de señalización de la melanocortina que regulan la homeostasis energética y el color del cabello. Receptor de baja afinidad por agutí (Por similitud). Tiene un papel fundamental en la mielinización normal en el sistema nervioso central (por similitud); Dominio de lectina de tipo C que contiene (1429 aa) |
| 5 GBP | proteína de unión a guanilato 5; Como activador del ensamblaje del inflammasoma NLRP3, desempeña un papel en la inmunidad innata y la inflamación. Promueve el ensamblaje selectivo del inflammasoma NLRP3 en respuesta a agentes microbianos y solubles, pero no cristalinos. Hidroliza GTP, pero a diferencia de otros miembros de la familia, no produce GMP (586 aa) |
| CASP4 | Caspasa-4; Caspasa inflamatoria. Efecto esencial de la activación de CASP1 dependiente del inflammasoma NLRP3 y la secreción de IL1B e IL18 en respuesta a activadores no canónicos, como la radiación UVB, la subunidad B de la enterotoxina del cólera y el LPS citosólico. Independientemente del inflammasoma NLRP3 y CASP1, promueve la piroptosis, a través de la escisión y activación de GSDMD, y la liberación de IL1A, IL18 y HMGB1 en respuesta a activadores de inflammasomas no canónicos. Desempeña un papel crucial en la restricción de la replicación de Salmonella typhimurium en las células epiteliales del colon durante la infección. En etapas posteriores de la infección [...] (377 aa) |
| DHX36 | ARN helicasa dependiente de ATP DHX36; Propuesto para tener un papel global en la regulación de la expresión del ARNm, incluida la regulación transcripcional y la estabilidad del ARNm. Se une con alta afinidad y resuelve estructuras cuádruples tetramoleculares de ARN y ADN. Desenrolla cuádruples intramoleculares derivados de los promotores ZIC1 y MYC. Se une a estructuras cuádruples en los promotores de los genes YY1 y ALPL y regula su expresión. Se une al extremo 5' del componente de plantilla de ARN de telomerasa (TERC) (nucleótidos 1-43) y desenrolla una formación cuádruple interna en el extremo 5' de TERC para promover la formación de la hélice P1; [...] (1008 aa) |
| CDKN2A | inhibidor de cinasa dependiente de ciclina 2A; Actúa como regulador negativo de la proliferación de células normales al interactuar fuertemente con CDK4 y CDK6. Esto inhibe su capacidad para interactuar con las ciclinas D y fosforilar la proteína del retinoblastoma (167 aa) |
| TBCK | proteína similar a la proteína quinasa que contiene el dominio TBC; Involucrado en la modulación de la señalización mTOR y la expresión de los componentes del complejo mTOR. Participa en la regulación de la proliferación y el crecimiento celular. Involucrado en el control de la organización actina-citoesqueleto (893 aa) |
| KIAA1024L | receptor 2 asociado a notch2 integral de membrana; proteína UPF0258 similar a KIAA1024; KIAA1024 me gusta (190 aa) |
| SYT10 | sinaptotagmina-10; Sensor de Ca(2+) requerido específicamente para la exocitosis dependiente de Ca(2+) de vesículas secretoras que contienen IGF1 en neuronas del bulbo olfatorio. Se requiere exocitosis de IGF1 para la percepción sensorial del olfato. No involucrado en la exocitosis de vesículas sinápticas dependiente de Ca(2+) (por similitud). Actúa a través de la unión de Ca(2+) y fosfolípidos al dominio C2: Ca(2+) induce la unión de los dominios C2 a las membranas de fosfolípidos ya los complejos SNARE ensamblados; ambas acciones contribuyen a desencadenar la exocitosis (por similitud); Sinaptotagminas (523 aa) |
| VIL1 | Villin-1; Proteína modificadora de actina regulada por Ca(2+) específica de células epiteliales que modula la reorganización de los filamentos de actina de las microvillas. Desempeña un papel en la nucleación de actina, el ensamblaje del haz de filamentos de actina, la protección y el corte de los filamentos de actina. Se une al fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato (PIP2) y al ácido lisofosfatídico (LPA); se une a LPA con mayor afinidad que PIP2. La unión a LPA aumenta su fosforilación por SRC e inhibe todas las actividades modificadoras de actina. La unión a PIP2 inhibe las actividades de protección y corte de actina, pero mejora la actividad de agrupación de actina. Regula el int [...] (827 aa) |
| KIAA1024 | receptor 1 asociado a notch2 integral de membrana; Proteína intrínsecamente desordenada que puede regular negativamente la vía de señalización de mTOR al estabilizar el componente DEPTOR del complejo mTOR. Regula negativamente la angiogénesis. Regula negativamente el crecimiento celular Regula negativamente el crecimiento de neuritas en las neuronas del hipocampo (Por similitud) (916 aa) |
| FOXO3 | proteína de caja de horquilla O3; Activador transcripcional que desencadena la apoptosis en ausencia de factores de supervivencia, incluida la muerte de células neuronales por estrés oxidativo. Reconoce y se une a la secuencia de ADN 5'-[AG]TAAA[TC]A-3'. Participa en la regulación postranscripcional de MYC: tras la fosforilación por MAPKAPK5, promueve la inducción de la expresión de miR-34b y miR-34c, 2 reguladores postranscripcionales de MYC que se unen a la transcripción 3'UTR de MYC e impiden su traducción; Cajas de horquilla (673 aa) |
| C19orf52 | subunidad de translocasa de membrana interna de importación mitocondrial Tim29; Componente del complejo TIM22, un complejo que media la importación e inserción de proteínas transmembrana de paso múltiple en la membrana interna mitocondrial. El complejo TIM22 forma una translocasa de dos poros que utiliza el potencial de membrana como fuerza impulsora externa. Requerido para la estabilidad del complejo TIM22 y funciones en el ensamblaje de la proteína TIMM22 en el complejo TIM22. Puede facilitar la cooperación entre los complejos TIM22 y TOM al interactuar con TOMM40 (260 aa) |
| APOE | apolipoproteína E; Interviene en la unión, la internalización y el catabolismo de las partículas de lipoproteínas. Puede servir como ligando para el receptor LDL (apo B/E) y para el receptor específico apo-E (remanente de quilomicrones) de los tejidos hepáticos; Apolipoproteínas (317 aa) |
| ZNHIT1 | proteína 1 que contiene el dominio HIT con dedos de zinc; Parece desempeñar un papel en la inducción de la apoptosis mediada por p53. Se une a NR1D2 y lo libera de su efecto inhibitorio sobre la transcripción de APOC3 sin afectar su actividad de unión al ADN; Pertenece a la familia ZNHIT1 (154 aa) |
| SIRT1 | proteína desacetilasa sirtuina-1 dependiente de NAD; Proteína desacetilasa dependiente de NAD que vincula la regulación transcripcional directamente con la energía intracelular y participa en la coordinación de varias funciones celulares separadas, como el ciclo celular, la respuesta al daño del ADN, el metabolismo, la apoptosis y la autofagia. Puede modular la función de la cromatina a través de la desacetilación de las histonas y puede promover alteraciones en la metilación de las histonas y el ADN, lo que lleva a la represión transcripcional. Desacetila una amplia gama de factores de transcripción y correguladores, regulando así la expresión del gen diana [...] (747 aa) |
| IL6 | interleucina-6; Citocina con una amplia variedad de funciones biológicas. Es un potente inductor de la respuesta de fase aguda. Juega un papel esencial en la diferenciación final de las células B en células secretoras de Ig. Participa en la diferenciación de linfocitos y monocitos. Actúa sobre las células B, las células T, los hepatocitos, las células progenitoras hematopoyéticas y las células del SNC. Necesario para la generación de células T(H)17. También actúa como miokine. Se descarga en el torrente sanguíneo después de la contracción muscular y actúa para aumentar la descomposición de las grasas y mejorar la resistencia a la insulina. Induce mieloma y plasma [...] (212 aa) |

| | |
|----------|--|
| DKC1 | subunidad 4 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA; Isoforma 1: necesaria para la biogénesis de los ribosomas y el mantenimiento de los telómeros. Probable subunidad catalítica del complejo de ribonucleoproteína nucleolar pequeña H/ACA (H/ACA snoRNP), que cataliza la pseudouridilación del ARNr. Esto implica la isomerización de la uridina de manera que la ribosa se une posteriormente a C5, en lugar de a la N1 normal. Cada ARNr puede contener hasta 100 residuos de pseudouridina (“psi”), que pueden servir para estabilizar la conformación de los ARNr. También se requiere para el procesamiento correcto o el tráfico intranuclear de TERC, el componente de ARN de la t [...] (514 aa) |
| SH3GL2 | endofilina-A1; Implicado en la endocitosis de vesículas sinápticas. Puede reclutar otras proteínas a las membranas con alta curvatura. Necesario para el crecimiento de dendritas dependiente de BDNF. Coopera con SH3GL2 para mediar el tráfico endocítico temprano de BDNF-NTRK2 y la señalización de los endosomas tempranos; Dominio N-BAR que contiene (352 aa) |
| SAMM50 | Componente de maquinaria de clasificación y montaje 50 homólogo; Desempeña un papel crucial en el mantenimiento de la estructura de las crestas mitocondriales y el correcto ensamblaje de los complejos de la cadena respiratoria mitocondrial. Requerido para el montaje de TOMM40 en el complejo TOM (469 aa) |
| APOB | Apolipoproteína B-100; La apolipoproteína B es una proteína constituyente principal de los quilomicrones (apo B-48), LDL (apo B-100) y VLDL (apo B-100). Apo B-100 funciona como una señal de reconocimiento para la unión celular y la internalización de partículas LDL por el receptor apoB/E; Apolipoproteínas (4563 aa) |
| MAPKAPK5 | proteína quinasa 5 activada por MAP quinasa; Serina/treonina-proteína quinasa supresora de tumores implicada en la señalización y regulación postranscripcional de mTORC1. Fosforila FOXO3, ERK3/MAPK6, ERK4/MAPK4, HSP27/HSPB1, p53/TP53 y RHEB. Actúa como un supresor de tumores mediando la senescencia inducida por Ras y fosforilando p53/TP53. Involucrado en la regulación postranscripcional de MYC al mediar la fosforilación de FOXO3; la fosforilación de FOXO3 conduce a promover la localización nuclear de FOXO3, lo que permite la expresión de miR-34b y miR-34c, 2 reguladores postranscripcionales de MYC que se unen a [...] (473 aa) |
| APOF | apolipoproteína F; Apolipoproteína menor que se asocia con LDL. Inhibe la actividad de la proteína de transferencia de éster de colesterol (CETP) y parece ser un importante regulador del transporte de colesterol. También se asocia en menor grado con VLDL, Apo-AI y Apo-AII (326 aa) |
| SLC22A17 | familia de transportadores de soluto 22 miembro 17; Receptor de superficie celular para LCN2 (24p3) que desempeña un papel clave en la homeostasis y el transporte del hierro. Capaz de unirse a LCN2 unido al hierro (holo-24p3), seguido de la internalización de holo-24p3 y la liberación de hierro, lo que aumenta la concentración de hierro intracelular y conduce a la inhibición de la apoptosis. También se une a LCN2 libre de hierro (apo-24p3), seguido de la internalización de apo-24p3 y su asociación con un sideróforo intracelular, lo que lleva a la quelación del hierro y la transferencia de hierro al medio extracelular, reduciendo así la concentración de hierro intracelular y el resultado [...] (538 aa) |
| NLRP3 | proteína 3 que contiene los dominios NACHT, LRR y PYD; Como componente sensor del inflamasoma NLRP3, desempeña un papel crucial en la inmunidad innata y la inflamación. En respuesta a los patógenos y otras señales asociadas al daño, inicia la formación del complejo polimérico del inflamasoma, formado por NLRP3, PYCARD y CASP1 (y posiblemente CASP4 y CASP5). El reclutamiento de proCASP1 al inflamasoma promueve su activación y la maduración y secreción de IL1B e IL18 catalizada por CASP1 en el medio extracelular. También se requiere la activación del inflamasoma NLRP3 para la secreción de HMGB1. El citoki activo [...] (1036 aa) |
| ZMAT3 | proteína tipo matrina con dedos de zinc 3; Actúa como un gen objetivo de buena fe de p53/TP53. Puede desempeñar un papel en la vía reguladora del crecimiento dependiente de TP53. Puede contribuir a la apoptosis mediada por TP53 mediante la regulación de la expresión de TP53 y la translocación al núcleo y nucléolo; Dedos de zinc tipo matrín (289 aa) |
| GAR1 | subunidad 1 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA; Necesario para la biogénesis de los ribosomas y el mantenimiento de los telómeros. Parte del complejo de ribonucleoproteína nucleolar pequeña H/ACA (H/ACA snoRNP), que cataliza la pseudouridilación del ARNr. Esto implica la isomerización de la uridina de manera que la ribosa se une posteriormente a C5, en lugar de a la N1 normal. Cada ARNr puede contener hasta 100 residuos de pseudouridina (“psi”), que pueden servir para estabilizar la conformación de los ARNr. También puede ser necesario para el procesamiento correcto o el tráfico intranuclear de TERC, el componente de ARN de la telomerasa de transferencia inversa [...] (217 aa) |
| NOP10 | subunidad 3 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA; Necesario para la biogénesis de los ribosomas y el mantenimiento de los telómeros. Parte del complejo de ribonucleoproteína nucleolar pequeña H/ACA (H/ACA snoRNP), que cataliza la pseudouridilación del ARNr. Esto implica la isomerización de la uridina de manera que la ribosa se une posteriormente a C5, en lugar de a la N1 normal. Cada ARNr puede contener hasta 100 residuos de pseudouridina (“psi”), que pueden servir para estabilizar la conformación de los ARNr. También puede ser necesario para el procesamiento correcto o el tráfico intranuclear de TERC, el componente de ARN de la telomerasa de transferencia inversa [...] (64 aa) |
| LPA | apolipoproteína (a); La apo(a) es el componente principal de la lipoproteína(a) (Lp(a)). Tiene actividad de serina proteinasa y es capaz de autoproteólisis. Inhibe el activador 1 del plasminógeno de tipo tisular. Lp(a) puede ser un ligando para megalin/Gp 330; Pertenece a la familia de las peptidasas S1. Subfamilia de plasminógenos (2040 aa) |
| SHQ1 | SHQ1, factor de ensamblaje de ribonucleoproteína H/ACA; homólogo de la proteína SHQ1; Requerido para la acumulación cuantitativa de ribonucleoproteínas H/ACA (RNP), incluida la telomerasa, probablemente a través de la estabilización de DKC1, desde el momento de su síntesis hasta su asociación con NOP10, NHP2 y NAF1 en el ARN H/ACA naciente (577 aa) |
| TOMM40 | homólogo TOM40 de la subunidad del receptor de importación mitocondrial; Proteína formadora de canales esencial para la importación de precursores de proteínas a las mitocondrias; Pertenece a la familia Tom40 (361 aa) |
| HIC1 | Hipermetilado en la proteína del cáncer 1; Represor transcripcional. Reconoce y se une a la secuencia consenso ‘5-[CG]NG[CG]GGGCA[CA]CC-3’. Puede actuar como supresor de tumores. Puede estar involucrado en el desarrollo de la cabeza, la cara, las extremidades y la pared corporal ventral. Involucrado en la regulación a la baja de SIRT1 y, por lo tanto, está involucrado en la regulación de las respuestas de daño del ADN apoptóticas dependientes de p53/TP53. La asociación del promotor del gen diana específico parece depender de correpresores, como CTBP1 o CTBP2 y MTA1. La regulación de la transcripción de SIRT1 en respuesta a la privación de nutrientes parece involucrar a CTBP1. En c [...] (733 aa) |
| NHP2 | subunidad 2 del complejo de ribonucleoproteína H/ACA; Necesario para la biogénesis de los ribosomas y el mantenimiento de los telómeros. Parte del complejo de ribonucleoproteína nucleolar pequeña H/ACA (H/ACA snoRNP), que cataliza la pseudouridilación del ARNr. Esto implica la isomerización de la uridina de manera que la ribosa se une posteriormente a C5, en lugar de a la N1 normal. Cada ARNr puede contener hasta 100 residuos de pseudouridina (“psi”), que pueden servir para estabilizar la conformación de los ARNr. También puede ser necesario para el procesamiento correcto o el tráfico intranuclear de TERC, el componente de ARN de la telomerasa de transferencia inversa [...] (153 aa) |
| KLB | beta-klotho; Contribuye a la represión transcripcional de la colesterol 7-alfa-hidroxilasa (CYP7A1), la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de ácidos biliares. Probablemente inactivo como glucosidasa. Aumenta la capacidad de FGFR1 y FGFR4 para unirse a FGF21 (Por similitud) (1044 aa) |

| | |
|----------|--|
| FGF19 | factor de crecimiento de fibroblastos 19; Involucrado en la supresión de la biosíntesis de ácidos biliares a través de la regulación a la baja de la expresión de CYP7A1, luego de la regulación positiva de las cascadas JNK y ERK1/2. Estimula la captación de glucosa en los adipocitos. La actividad requiere la presencia de KLB y FGFR4; Pertenece a la familia de factores de crecimiento ligados a heparina (216 aa) |
| OSM | oncostatina-M; Regulador de crecimiento. Inhibe la proliferación de varias líneas de células tumorales. Estimula la proliferación de células AIDS-KS. Regula la producción de citoquinas, incluidas IL-6, G-CSF y GM-CSF de las células endoteliales. Utiliza tanto el receptor OSM tipo I (heterodímeros compuestos por LIPR e IL6ST) como el receptor OSM tipo II (heterodímeros compuestos por OSMR e IL6ST). Participa en la maduración de los hepatocitos fetales, promoviendo así el desarrollo y la regeneración del hígado (Por similitud) (252 aa) |
| RPS19BP1 | proteína 1 de unión a proteína ribosómica s19; Regulador activo de SIRT1; Regulador directo de SIRT1. Mejora la desacetilación de p53/TP53 mediada por SIRT1, participando así en la inhibición de la actividad transcripcional mediada por p53/TP53; Pertenece a la familia AROS (136 aa) |
| LCTL | proteína similar a la lactasa; como lactasa; Pertenece a la familia de las glicosil hidrolasas 1. Subfamilia Klotho (567 aa) |
| FGF21 | factor de crecimiento de fibroblastos 21; Estimula la captación de glucosa en adipocitos diferenciados mediante la inducción de la expresión del transportador de glucosa SLC2A1/GLUT1 (pero no la expresión de SLC2A4/GLUT4). La actividad requiere la presencia de KLB; Pertenece a la familia de factores de crecimiento ligados a heparina (209 aa) |
| CETP | proteína de transferencia de éster de colesterol; Participa en la transferencia de lípidos neutros, incluidos los ésteres de colesterol y los triglicéridos, entre las partículas de lipoproteínas. Permite el movimiento neto de éster de colesterol de lipoproteínas de alta densidad/HDL a lipoproteínas de muy baja densidad ricas en triglicéridos/VLDL, y el transporte equimolar de triglicéridos de VLDL a HDL. Regula el transporte inverso de colesterol, mediante el cual se elimina el exceso de colesterol de los tejidos periféricos y se devuelve al hígado para su eliminación; Pertenece a la superfamilia BPI/LBP/Plunc. Familia BPI/LBP (493 aa) |
| IL6ST | subunidad beta del receptor de interleucina-6; Molécula transductora de señales. Los sistemas de receptores para IL6, LIF, OSM, CNTF, IL11, CTF1 y BSF3 pueden utilizar IL6ST para iniciar la transmisión de señales. La unión de IL6 a IL6R induce la homodimerización de IL6ST y la formación de un complejo receptor de alta afinidad, que activa las Janus cinasas. Eso provoca la fosforilación de los residuos de tirosina de IL6ST que, a su vez, activa STAT3. Interviene en señales que regulan la respuesta inmunitaria, la hematopoyesis, el control del dolor y el metabolismo óseo (por similitud). Tiene un papel en el desarrollo embrionario (Por similitud). No se une a IL6 [...] (918 aa) |
| BDNF | Factor neurotrófico derivado del cerebro; Durante el desarrollo, promueve la supervivencia y diferenciación de poblaciones neuronales seleccionadas de los sistemas nerviosos periférico y central. Participa en el crecimiento axonal, la búsqueda de rutas y en la modulación del crecimiento y la morfología dendríticas. Principal regulador de la transmisión sináptica y la plasticidad en las sinapsis adultas en muchas regiones del SNC. La versatilidad de BDNF se destaca por su contribución a una variedad de respuestas neuronales adaptativas que incluyen la potenciación a largo plazo (LTP), la depresión a largo plazo (LTD), ciertas formas de plástico sináptico a corto plazo [...] (329 aa) |
| ITGB4 | subunidad de integrina beta 4; integrina beta-4; La integrina alfa-6/beta-4 es un receptor de laminina. Juega un papel estructural crítico en el hemidesmosoma de las células epiteliales. Se requiere para la regulación de la polaridad y motilidad de los queratinocitos. ITGA6:ITGB4 se une a NRG1 (a través del dominio EGF) y esta unión es esencial para la señalización de NRG1-ERBB. ITGA6:ITGB4 se une a IGF1 y esta unión es esencial para la señalización de IGF1 (1822 aa) |