



1. DATOS BÁSICOS DEL TFG:

Título: Epigenética y longevidad extrema

Descripción general (resumen y metodología):

¿Por qué un ratón de laboratorio vive apenas tres años mientras que la rata topo lampiña puede superar los treinta sin mostrar signos de envejecimiento ni desarrollar cáncer? ¿Está el secreto de su eterna juventud oculto en el "empaquetamiento" de su ADN? ¿Podemos encontrar las mutaciones exactas que protegen a estos increíbles roedores del paso del tiempo utilizando únicamente la potencia del análisis bioinformático? El alumno reflexionará sobre estas preguntas en el siguiente contexto. El envejecimiento molecular está estrechamente ligado a la pérdida de heterocromatina, las regiones densamente empaquetadas del genoma que mantienen silenciados los genes que no deben expresarse. Con la edad, este "escudo" se debilita, provocando inestabilidad genómica y desorganización celular. Sin embargo, la rata topo lampiña (*Heterocephalus glaber*) parece haber encontrado la forma de desafiar las leyes de la biología, manteniendo una arquitectura genómica extraordinariamente estable a lo largo de su longeva vida. Este TFG propone un viaje de arqueología molecular y bioinformática. El objetivo es comparar las secuencias de las proteínas clave encargadas de sintetizar y mantener la heterocromatina (como metiltransferasas de histonas, sirtuinas o proteínas HP1) del ratón común frente a sus homólogos en la rata topo lampiña. Buscaremos variantes genéticas selectivas, cambios de aminoácidos y mutaciones adaptativas que puedan explicar la estabilidad de su heterocromatina y, por ende, su longevidad extrema.

Tipología: Trabajo de investigación o desarrollo bioinformático

Objetivos planteados:

Identificar y compilar las secuencias de aminoácidos de las principales proteínas implicadas en la biología de la heterocromatina en ratón (*Mus musculus*) y rata topo lampiña (*Heterocephalus glaber*).

Realizar alineamientos de secuencias múltiples y análisis filogenéticos para detectar mutaciones específicas y regiones de selección positiva en la rata topo lampiña.

Evaluar mediante herramientas bioinformáticas predictivas (como AlphaFold o herramientas de mutagénesis in silico) el posible impacto estructural y funcional de los cambios de aminoácidos hallados sobre la estabilidad de la heterocromatina.

Bibliografía básica:

1. Yang JH, et al. Loss of epigenetic information as a cause of mammalian aging. *Cell* **186**, 305-326.e327 (2023).
2. Lu YR, Tian X, Sinclair DA. The Information Theory of Aging. *Nature aging* **3**, 1486-1499 (2023).
3. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell* **186**, 243-278 (2023).
4. Johnstone SE, Gladyshev VN, Aryee MJ, Bernstein BE. Epigenetic clocks, aging, and cancer. *Science* **378**, 1276-1277 (2022).
5. Kane AE, Sinclair DA. Epigenetic changes during aging and their reprogramming potential. *Critical reviews in biochemistry and molecular biology* **54**, 61-83 (2019).
6. Bell CG, et al. DNA methylation aging clocks: challenges and recommendations. *Genome biology* **20**, 249 (2019).

7. Gorbunova V, et al. The role of retrotransposable elements in ageing and age-associated diseases. *Nature* **596**, 43-53 (2021).
8. Zhang W, Qu J, Liu GH, Belmonte JCI. The ageing epigenome and its rejuvenation. *Nature reviews Molecular cell biology* **21**, 137-150 (2020).
- Yang, W., Hu, Y., and Cui, S. (2024). Fighting with Aging: The Secret for Keeping Health and Longevity of Naked Mole Rats. *Aging and disease* 16, 137-145.
- Yücel, A.D., and Gladyshev, V.N. (2026). Systemic epigenetic dysregulation as a driver of ageing and a therapeutic target. *Nature reviews Molecular cell biology*.

Recomendaciones y orientaciones para el estudiante:

Comenzar por leer una revisión reciente publicada en revista de alto prestigio y reunión con el tutor.

Plazas: 1

2. DATOS DEL TUTOR/A:

Nombre y apellidos: DAVID MARCOS LANDEIRA FRÍAS

Ámbito de conocimiento/Departamento: BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR II

Correo electrónico: davidlandeira@ugr.es

3. COTUTOR/A DE LA UGR (en su caso):

Nombre y apellidos:

Ámbito de conocimiento/Departamento:

Correo electrónico:

4. COTUTOR/A EXTERNO/A (en su caso):

Nombre y apellidos:

Correo electrónico:

Nombre de la empresa o institución:

Dirección postal:

Puesto del tutor en la empresa o institución:

Centro de convenio Externo: GENYO

5. DATOS DEL ESTUDIANTE:

Nombre y apellidos:

Correo electrónico: