

# ÍNDICE DE CONTENIDO

Índice de Contenido .....	iv
Índice de Tablas .....	vi
Índice de Figuras.....	vi
Resumen .....	1
Abstract .....	3
Introducción.....	5
El envejecimiento .....	5
(1) Teorías de envejecimiento programado.....	6
(2) Teorías de acumulación de daño.....	7
(3) Teorías combinadas.....	7
Marcas epigenéticas .....	10
Metilación del ADN.....	10
Reloj Epigenético de Horvath.....	11
Reloj multitejido.....	12
Elementos Transponibles .....	14
Movilización y Regulación de TEs .....	14
Clases de TEs.....	16
TEs y Envejecimiento .....	18
Exonizaciones y Exonizaciones de TEs.....	18
Problemática .....	21
Hipótesis y Objetivos.....	23
Hipótesis. ....	23
Objetivos.....	23
Objetivo General.....	23
Objetivo específicos y actividades.....	23
Recursos .....	24
Set de Metilación de ADN de tejidos de rombencéfalo a diferentes edades de humano.....	24
Genoma humano de referencia.....	25

Set de RNA-seq tejidos de rombencéfalo a diferentes edades de humano .....	25
Software Bioinformáticos .....	25
Métodos .....	28
Objetivo 1: Cuantificar Metilaciones de Horvath a lo largo de la vida.....	28
1.1 Búsqueda y extracción de metilaciones del reloj epigenético de Horvath en tejido rombencefálico Humano.....	28
1.2 Procesamiento de análisis cualitativo preliminar de información obtenida con el reloj epigenético de Horvath.....	29
Descripción del protocolo de actividades Objetivo 1 .....	29
Objetivo 2: Cuantificar exonizaciones de Tes .....	31
2.1 Descarga de genoma <i>Homo sapiens</i> , RepeatMasker y set de RNA-seq de tejidos de rombencéfalo .....	31
2.2 Obtención de archivo de exonizaciones relacionadas a TEs .....	32
Descripción de protocolo de actividades Objetivo 2.....	32
Objetivo 3: Relacionar exonizaciones de TEs, metilaciones de Horvath y edades cronológicas .....	38
3.1 Relacionar por separado el número de exonizaciones de TEs y metilaciones CpG de Horvath con la edad de las muestras en cada set de datos. ....	38
3.2 Extracción de coordenadas de metilaciones y exonizaciones de TEs .....	38
3.3 Intersección de coordenadas de islas CpG usadas por de Horvath y de exonizaciones de TEs.....	39
3.4 Visualización, análisis e interpretación de gráficos y archivos resultantes de la relación entre metilaciones de Horvath y exonizaciones de TEs .....	39
Descripción de protocolo de actividades Objetivo 3.....	40
Resultados .....	43
Resultados Objetivo 1 .....	43
Resultados Objetivo 2 .....	46
Resultados Objetivo 3 .....	48
Discusiones .....	55
Discusiones Objetivo 1.....	55
Discusiones Objetivo 2.....	55

Discusiones Objetivo 3.....	57
Conclusiones.....	59
Referencias.....	61
Anexo.....	70
Tablas.....	70
Figuras.....	74
Cálculos.....	77
Códigos.....	78

## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 representación visual del archivo de entrada para la plataforma del Reloj Epigenético de Horvath.....	31
Tabla 2 información básica de archivos SRA descargados.....	33
Tabla 3 Resultados resumidos de Reloj Epigenético de Horvath.....	45
Tabla 4 archivo de salida de exonizaciones de TEs.....	48

## ÍNDICE DE FIGURAS

Fig. 1 Estado de la cromatina durante el envejecimiento.....	9
Fig. 2 Proporción de elementos transponibles en el genoma humano.....	14
Fig. 3 Resumen de las clases de elementos transponibles en eucariotas.....	16
Fig. 4 Mecanismo de movilización de elementos transponibles.....	17
Fig. 5 Inserción de TE en el Genoma para la formación de un nuevo exón.....	19
Fig. 6 Histograma de Frecuencias de edades en muestras de metilación.....	24
Fig. 7 Diagrama de Métodos, separado por objetivos y tareas.....	27
Fig. 8 Equivalencia entre valor Beta y valor M.....	30
Fig. 9 Mejora de calidad post preprocesamiento de archivo fastq con FastP.....	34
Fig. 10 Resumen Status Checks de FastQC (comprobaciones de estado) de los archivos antes (arriba) y después (abajo) de ser preprocesados con FastP.....	35
Fig. 11 Cálculo de normalización de las exonizaciones de TEs.....	42
Fig. 12 Ecuación de Correlación entre variables calculadas en gráfico 3d.....	42

Fig. 13 Comparación entre muestras de Metilación de ADN más joven y más longevas .....	43
Fig. 14 Muestra de 50 islas CpG con mayor varianza en edades de entre 1 y 60 años .....	44
Fig. 15 Predicción de Reloj epigenético de Horvath.....	46
Fig. 16 Ejecución de 5 filtros para encontrar exonizaciones de TEs .....	47
Fig. 17 Heatmap Comparación de las 6 de las 7 islas CpG específicas de Hannum.50	
Fig. 18 Exonizaciones de TEs v/s edad cronológica de las muestras. ....	51
Fig. 19 Relación entre número de exonizaciones relacionadas a islas CpG v/s edad cronológica de las muestras.....	52
Fig. 20 Proporción de Número de Exonizaciones de TE v/s Exonizaciones de TEs con islas CpG.....	52
Fig. 21 Gráfico comparativo entre 3 variables .....	53
Fig. 22 Rutas metabólicas y enfermedades relacionadas a genes con exonizaciones de TEs e islas CpG .....	54
Fig. 23 Comparación de número de exonizaciones obtenidos con el Script de Wang y las obtenidas por el script editado y el de procesamiento con Bedtools .....	57