

*Envejecer en un
ambiente efímero:
los peces anuales como nuevo modelo
de investigación*

Dra. Verónica Gutiérrez

*Departamento de Biodiversidad y Genética - IIBCE - MEC
Lab. Biología Molecular de Organismos Acuáticos - Fac. Ciencias - UdelaR*

¿Qué es el envejecimiento?

► **Enciclopedia Británica:**



“Cambios fisiológicos progresivos en un organismo que conducen a la senescencia o una disminución de las funciones biológicas y de la capacidad del organismo para adaptarse al estrés metabólico. Se produce en una célula, un órgano o en la totalidad del organismo con el paso del tiempo. Es un proceso que continúa durante toda la vida adulta de cualquier ser vivo”.



<https://www.britannica.com/science/aging-life-process>

¿Qué es el envejecimiento?



Temas de salud ▾

Países ▾

Centro de prensa ▾

Emergencias ▾

Datos ▾

Acerca de la OMS ▾

Comprender el envejecimiento

Desde un punto de vista biológico, el envejecimiento es el resultado de la acumulación de una gran variedad de daños moleculares y celulares a lo largo del tiempo, lo que lleva a un descenso gradual de las capacidades físicas y mentales, a un mayor riesgo de enfermedad y, en última instancia, a la muerte. Ahora bien, esos cambios no son lineales ni uniformes, y su vinculación con la edad de una persona en años es más bien relativa. La diversidad que se aprecia en la vejez no es una cuestión de azar. Más allá de los cambios biológicos, el envejecimiento suele estar asociado a otras transiciones vitales, como la jubilación, el traslado a viviendas más apropiadas y el fallecimiento de amigos y parejas.



La salud mental y los adultos mayores

12 de diciembre de 2017

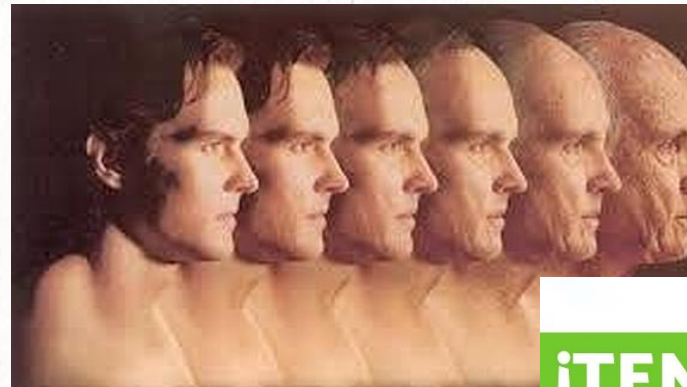
Datos en imágenes



<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>

¿Qué es el envejecimiento?

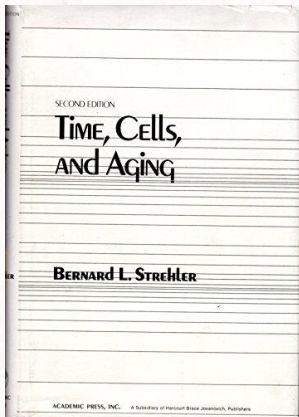
“El conjunto de modificaciones morfológicas y fisiológicas que tienen lugar paulatina y gradualmente como consecuencia de la **acción del tiempo** sobre los seres vivos y es el **resultado** de respuestas que se llevan a cabo a nivel **molecular, celular y orgánico**”



¿Qué es el envejecimiento?



*Bernard L. Strehler
(1925-2001)*



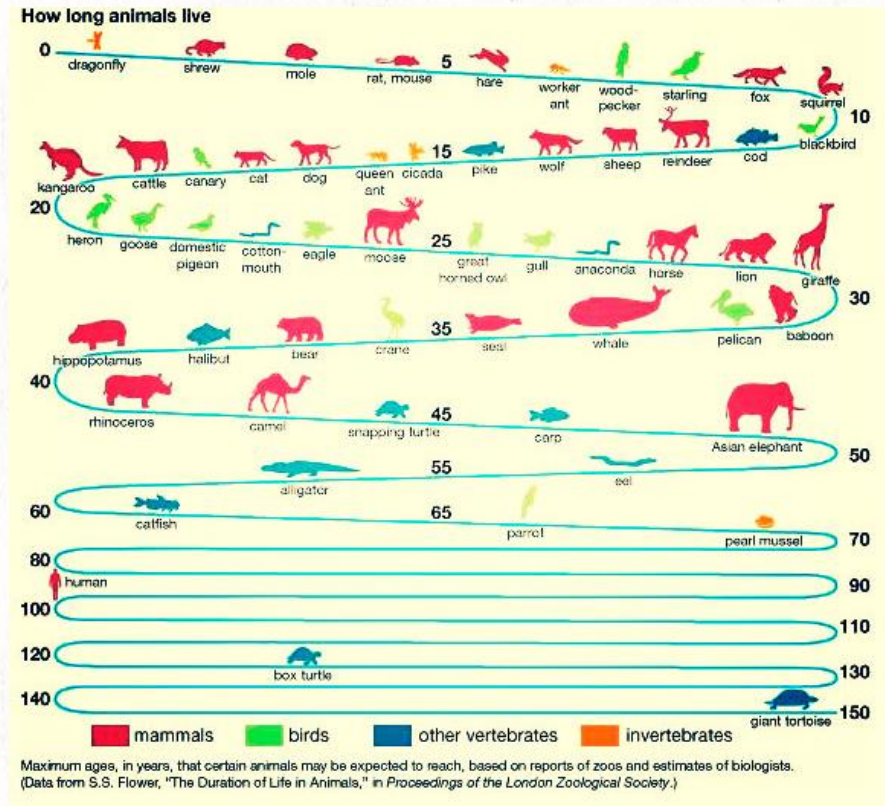
(1956) Un **cambio** debe poseer los siguientes requisitos para ser considerado parte del envejecimiento biológico:

- a) **universalidad** (en todos los individuos de una especie)
- b) **naturaleza intrínseca** (para distinguir el envejecimiento natural de otras alteraciones que pueden surgir con el paso del tiempo a causa de factores nocivos del medio ambiente)
- c) **carácter progresivo** (porque se trata de un proceso y no de un fenómeno repentino)
- d) **efectos perjudiciales**

Envejecimiento Biológico

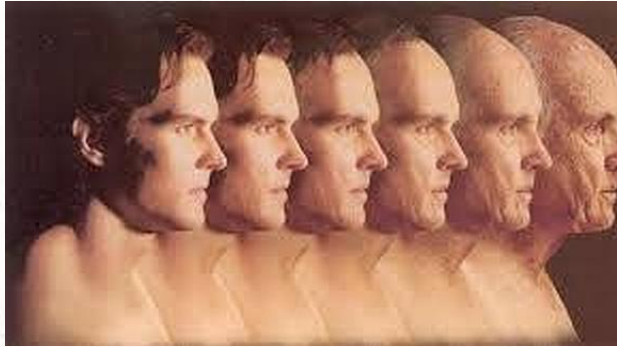
Es un **PROCESO:**

- Natural
- Universal
- Inevitable
- Irreversible
- **Heterogéneo** e **individual**: cada especie tiene una velocidad característica de envejecimiento.



Existen mecanismos de envejecimiento evolutivamente conservados: mismos roles en diferentes organismos

¿Por qué envejecemos?



- ▶ **Causas:** posiblemente sean multifactoriales

Desde Charles Darwin (1809-1882) hasta la actualidad, se han planteado **más de 300 teorías** sobre las causas del envejecimiento.

Biol. Rev. (1990), **65**, pp. 375-398
Printed in Great Britain

375

AN ATTEMPT AT A RATIONAL CLASSIFICATION OF THEORIES OF AGEING

ZHORES A. MEDVEDEV

*Genetics Division, National Institute for Medical Research, Mill Hill,
London NW7 1AA, U.K.*

(Received 26 June 1989; revised 16 January 1990; accepted 2 March 1990)

CONTENTS

I. Introduction	375
II. The main related groups of theories of ageing	376
III. Theories based on age changes	377
IV. Theories of ageing related to primary damage	379
V. Genetic programme theories of ageing	382
VI. Evolutionary theories of ageing	386
VII. Tissue-specific theories of ageing	389
VIII. Mathematical and physico-mathematical models of ageing	390
IX. Unified (composite) theories of ageing	390
X. References	391

I. INTRODUCTION

There are now more than 300 theories of ageing and the number continues to grow. This is a natural result of the very rapid progress in our knowledge of biological

No hay evidencia de un único mecanismo responsable del envejecimiento animal

Ageing was considered necessary for the disposal of mortal soma in order to prevent organisms competing with their progeny for food and space. Natural selection might use a very wide range of options and combinations of processes which would guarantee the termination of individual lives. The most complex biological system might employ a complex combination of ageing processes which could operate at a variety of levels. The termination of an individual life was considered essential for evolution. It was therefore possible that a variety of different mechanisms had been created to make death

Teorías del Envejecimiento

**Teorías
ESTOCÁSTICAS**

**Teorías
EVOLUTIVAS**

**Teorías
ADAPTATIVAS**

**Teorías
PROGRAMADAS**

**Teorías
NO-
EVOLUTIVAS**

**Teorías
NO-ADAPTATIVAS**

Teorías del Envejecimiento

- Se basan en que el proceso de envejecimiento se debe a la **acumulación pasiva de daños** o "desgaste" del cuerpo.
- Consideran que:
 - El **medioambiente** juega un papel determinante en la expresión y regulación génica
 - Los cambios ocurren al azar y se acumulan a lo largo del tiempo.
- Estudian el envejecimiento a través de **cálculos probabilísticos**.
- Explican el envejecimiento como resultado de muchos fenómenos degenerativos, insuficientemente contrarrestados por la selección natural.
- Algunos investigadores sostienen que son la mejor explicación de la **evolución del envejecimiento**.

Teorías del Envejecimiento

- Se basan en la **existencia de una base genética**.
- Sostienen que envejecemos porque poseemos el equivalente a un **programa de “suicidio”** (o reloj interno) que limita la vida útil, lo cual lleva a un beneficio evolutivo.
- Vivir y reproducirse por más tiempo provoca una **desventaja evolutiva**.

Teorías del Envejecimiento

- Abordan **por qué los seres vivos envejecen** y si el envejecimiento evolucionó como un proceso.
- Estas teorías se centran en el **papel de la selección natural** en el mantenimiento de la aptitud reproductiva de una especie.
- **Las tres teorías evolutivas principales son:**
 - la “**teoría de acumulación de mutaciones**” (Medawar, 1952)
 - la “**teoría de la pleiotropía antagonista**” (Williams, 1957)
 - la “**teoría del soma desechable**” (Kirkwood, 1977)

Teorías del Envejecimiento

- Abarcan TODAS las teorías planteadas antes de la “Teoría de la acumulación de mutaciones” propuesta por **Peter Medawar en 1952:**

“Durante el tiempo evolutivo hay una generación constante de mutaciones deletéreas que sólo se expresan más allá de cierta edad.

La selección natural generalmente favorece la eliminación de genes deletéreos, pero si su fuerza se debilita por la edad y porque se generan constantemente mutaciones, se produce un desbalance selección/mutación”

Teorías del Envejecimiento

Teorías NO-ADAPTATIVAS

- Interpretan el envejecimiento como un **fenómeno no-adaptativo** contrastado **ineficazmente** por la selección natural.
- Incluyen las **teorías no-evolutivas y evolutivas**.

Teorías ADAPTATIVAS

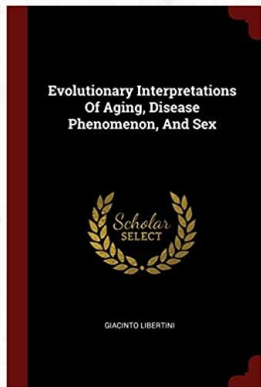
- Explican el envejecimiento como un **fenómeno adaptativo**, determinado y modulado por la evolución, porque es **favorecido** por la selección natural a nivel supraindividual.
- Incluyen las teorías del envejecimiento programado (“reloj interno”).

Teorías del Envejecimiento

- ▶ La existencia de tantas “teorías del envejecimiento” sugiere que la mayor parte de lo que proponen es **contradictorio y erróneo**.

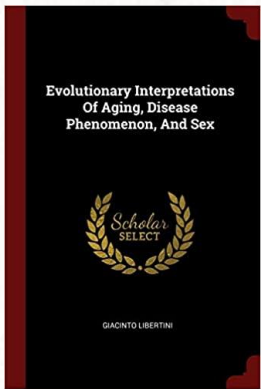
Teorías del Envejecimiento

- ▶ La existencia de tantas “teorías del envejecimiento” sugiere que la mayor parte de lo que proponen es **contradictorio** y **erróneo**.
- ▶ (2019) **Giacinto Libertini** propuso 2 criterios a tener en cuenta para reducir el número de hipótesis:
 - (i) la compatibilidad de cada teoría con los mecanismos de selección natural.
 - (ii) la compatibilidad de las predicciones derivadas de cada hipótesis con los datos obtenidos de la evidencia empírica.



Teorías del Envejecimiento

- ▶ La existencia de tantas “teorías del envejecimiento” sugiere que la mayor parte de lo que proponen es **contradictorio** y **erróneo**.
- ▶ (2019) **Giacinto Libertini** propuso 2 criterios a tener en cuenta para reducir el número de hipótesis:
 - (i) la compatibilidad de cada teoría con los mecanismos de selección natural.
 - (ii) la compatibilidad de las predicciones derivadas de cada hipótesis con los datos obtenidos de la evidencia empírica.



Las teorías evolutivas que proponen un valor adaptativo para el envejecimiento, son las hipótesis más probables y certeras

Cambios biológicos en el envejecimiento

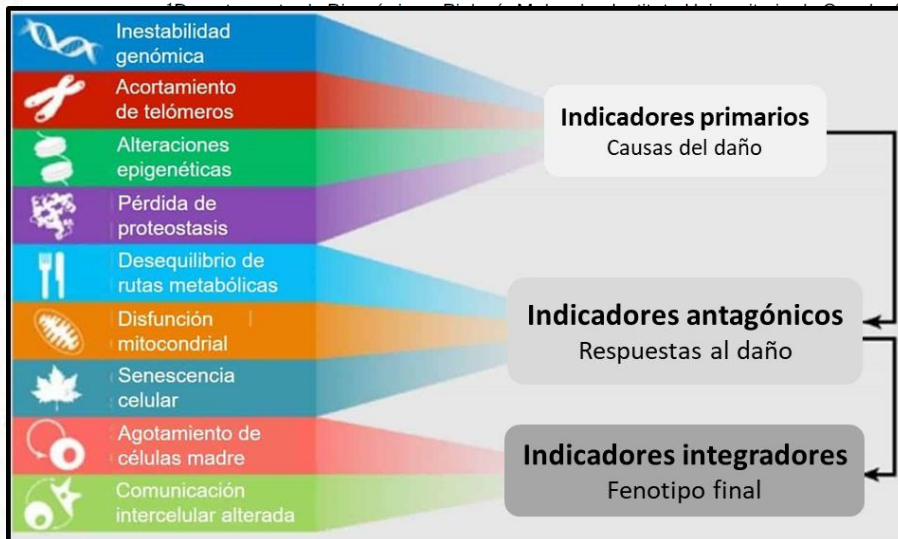
Cell

2013

Leading Edge
Review

The Hallmarks of Aging

Carlos López-Otín,¹ Maria A. Blasco,² Linda Partridge,^{3,4} Manuel Serrano,^{5,*} et al.



9 características moleculares del env:

1. **Inestabilidad genómica**
2. **Acortamiento de telómeros**
3. **Alteraciones epigenéticas**
4. **Pérdida de proteostasis**
5. **Desequilibrio de rutas metabólicas**
6. **Disfunción mitocondrial**
7. **Senescencia celular**
8. **Agotamiento de células madre**
9. **Comunicación intercelular alterada**

*Modelos Animales en
Estudios del
Envejecimiento*

Modelo animal

- ▶ Aquel que tiene características físicas, químicas y/o moleculares similares a las presentes en los seres humanos, y permite realizar predicciones y extrapolar conceptos de una especie a otra.

Modelo animal

- ▶ Aquel que tiene características físicas, químicas y/o moleculares similares a las presentes en los seres humanos, y permite realizar predicciones y extrapolar conceptos de una especie a otra.
- ▶ David Reznick (1993) propuso que los **organismos modelo** deben cumplir los siguientes criterios:
 - a) fáciles de cultivar y mantener en el laboratorio;
 - b) accesibles para los estudios de campo;
 - c) presentar un tiempo generacional corto;
 - d) tener una alta fecundidad;
 - e) ser de tamaño pequeño para que puedan alojarse en grandes cantidades en un espacio reducido.

Modelos animales en estudios del envejecimiento

Invertebrados

Caenorhabditis elegans



Drosophila melanogaster



Ventajas:

- Baratos
- Fáciles de manejar
- Fáciles de manipular genéticamente

- Tienen características de desarrollo diferente a la de los mamíferos.
- Presentan algunos órganos que no existen en el ser humano.
- Los rasgos del envejecimiento también pueden ser diferentes.

Modelos animales en estudios del envejecimiento

Vertebrados

Mus musculus



Danio rerio



B. Osborne, et al.

Ageing Research Reviews 62 (2020) 101094

Table 1

Examples of organisms and human disease models in ageing research. In red are understudied organisms that could give unique insight into ageing. Maximum lifespans for animal species extracted from AnAge database (Tacutu et al., 2018). Human disease models are more variable in nature and hence mean and/or median lifespan is included for these based on publications mentioned in table.

Species	Maximum Lifespan	References
<i>Drosophila melanogaster</i>	~15 weeks	(Pletcher et al., 2002; Zou et al., 2000),
<i>Caenorhabditis elegans</i>	~8 weeks	(Friedman and Johnson, 1988; Klass, 1977),
<i>Eviota sigillata</i>	~8 weeks	(Depczynski and Bellwood, 2005)
<i>Nothobranchius furzeri</i>	~13 months	(Valdesalici and Cellerino, 2003),
<i>Apis mellifera</i>	Worker: ~5 months Queen: ~8 years	(Corona et al., 2005; Page and Peng, 2001),
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	~14 days	(Burtner et al., 2009; Sinclair and Guarente, 1997),
<i>Mus musculus</i>	~4 years	(Ball et al., 1947)
<i>Rattus norvegicus</i>	~4 years	(McCay and Crowell, 1934)
<i>Canis lupus familiaris</i>	~24 years	(Kaeberlein et al., 2016)
<i>Heterocephalus glaber</i>	~31 years	(Buffenstein and Jarvis, 2002)
<i>Myotis brandtii</i>	~40 years	(Seim et al., 2013)
<i>Psittacus erithacus</i>	~50 years	(Aydinonat et al., 2014)
<i>Diomedea exulans</i>	~50 years	(Hall et al., 2004; Lecomte et al., 2010)
<i>Loxodonta africana</i>	~65 years	(Abegglen et al., 2015)
<i>Homo sapiens</i>	~120 years	(Crawford et al., 2006; Huang et al., 2006; Keijzers et al., 2017; Sebastiani and Perls, 2012; Wilson et al., 2015) denotes median* or mean#
Cockayne syndrome	~8 years*	
Hutchinson-Gilford-Progeria syndrome	~13 years*	
Ataxia-telangiectasia	~19-25 years*	
Werner syndrome	~54 years*	
Centenarians	> 100 years	
<i>Aldabrachelys gigantea</i>	~150 years	(Quesada et al., 2019)
<i>Balaena mysticetus</i>	~200 years	(Keane et al., 2015; Seim et al., 2014)
<i>Arctica islandica</i>	~500 years	(Abele et al., 2008; Munro and Blier, 2012)
<i>Somniosus microcephalus</i>	~400 years	(Nielsen et al., 2016)
<i>Leiopathes sp.</i>	~4000 years	(Roark et al., 2009)
<i>Pinus longaeva</i>	~5000 years	(Lanner and Connor, 2001)
<i>Anoxycaalyx (Scolymastra) joubini</i>	~15,000 years	(Dayton, 1979; Gatti, 2002)
<i>Hydra vulgaris</i>	unknown	(Martínez, 1998)



Los peces anuales

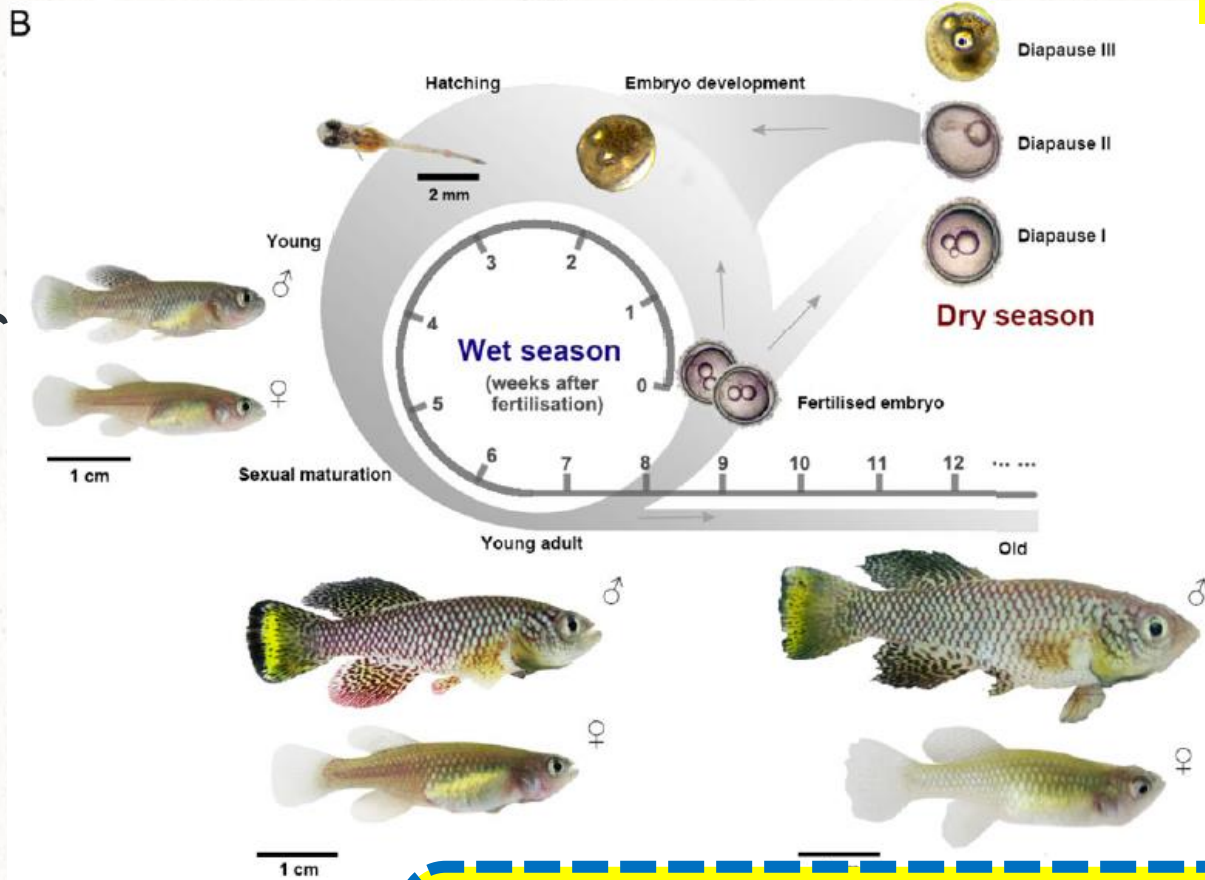


Photograph by Brian Waters. © 1996

Ciclo de vida < 1 año

Ciclo de vida
mas corto!

Nothobranchius furzeri



Kim et al. 2016

Excelente modelo para estudiar el
envejecimiento

Peces anuales en estudios del envejecimiento

Nothobranchius

~ 124 especies

(www.fishbase.org / set 2022)



Nothobranchius: diferentes ciclos de vida



N. furzeri
(2 meses)



N. rachovii
(6 meses)



N. guentheri
(12 meses)

Exp. Geront. Vol. 7, pp. 131-135. Pergamon Press 1972. Printed in Great Britain.

AGE AT SEXUAL MATURITY AND ITS RELATIONSHIP TO LONGEVITY IN THE MALE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI**

Exp. Geront. Vol. 8, pp. 65-73. Pergamon Press 1973. Printed in Great Britain.

GROWTH DIFFERENCES IN SUBGROUPS OF VARYING LONGEVITIES IN A LABORATORY POPULATION OF THE MALE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI*

Exp. Geront. Vol. 11, pp. 171-177. Pergamon Press 1976. Printed in Great Britain.

LONGITUDINAL AND CROSS-SECTIONAL OBSERVATIONS OF GROWTH AND BODY COMPOSITION WITH LABORATORY POPULATIONS OF THE MALE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI*

Exp. Geront. Vol. 14, pp. 11-20. Pergamon Press 1979. Printed in Great Britain.

AGING CHANGES IN THE LIVER OF THE MALE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI*

JULES MARKOFSKY

THE JOURNAL OF EXPERIMENTAL ZOOLOGY 215:23-33 (1981)

The Effects of Temperature and Season of the Onset and Duration of Diapause in Embryos of the Annual Fish *Nothobranchius guentheri*

Exp. Geront. Vol. 14, pp. 149-155. © Pergamon Press Ltd. 1979. Printed in Great Britain.

Reversible Stage-Specific Embryonic Inhibition Mediated by the Presence of Adults in the Annual Fish *Nothobranchius guentheri*

Experimental Gerontology, Vol. 18, pp. 29-38, 1983. Printed in the USA. All rights reserved.

0531-5565/83/010029-10\$03.00/0
Copyright © 1983 Pergamon Press, Ltd

HISTOPATHOLOGICAL OBSERVATIONS OF THE LIVER DURING AGING OF THE MALE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI*

JULES MARKOFSKY

Orentreich Foundation for the Advancement of Science

Cell Tissue Res (1987) 248:689-697

Experimental Gerontology, Vol. 17, pp. 139-143, 1982. Printed in the USA. All rights reserved.

THE EFFECT OF AGE ON BODY WEIGHT AND GONADOTROPIC HORMONE CONTENT OF THE ANNUAL CYPRINODONT FISH, *NOTHOBRANCHIUS GUENTHERI*

ROBERT T. BALMER

The relation between pituitary gland and thyroid growth during the lifespan of the annual fish *Cynolebias whitei* and *Nothobranchius korthausae*: gonadotropic and thyrotropic cells

J.M. Ruijter¹*, J. Peute³, and P.J. Levels²

Cell and Tissue Research

© Springer-Verlag 1987

EMPOIETIC FISH,

MIREZ³

Annual Fish As a REVIEW

Baumgart et al. *BMC Genomics* (2017) 18:693
DOI 10.1186/s12864-017-3951-8

BMC Genomics

scientific reports

View all journals Search Login

Explore content About the journal Publish with us

Sign up for alerts RSS feed

nature > scientific reports > articles > article

Article | Open Access | Published: 08 July 2022

Rapid reverse genetics systems for *Nothobranchius furzeri*, a suitable model organism to study vertebrate aging

Masayuki Oginuma, Moana Nishida, Tomomi Ohmura-Adachi, Kota Abe, Shohei Ogamino, Chihiro Mogi, Hideaki Matsui & Tohru Ishitani

Scientific Reports 12, Article number: 11628 (2022) | Cite this article

1276 Accesses | 10 Altmetric | Metrics

Abstract

The African turquoise killifish *Nothobranchius furzeri* (*N. furzeri*) is a useful model organism for studying aging, age-related diseases, and embryonic diapause. CRISPR/Cas9-mediated gene

Yumi Kim^{1,2}, Hong Gil Nam^{2,3} and Dario Riccardo Valenzano^{1,*}

Jeanette Kirschner,¹ David Weber,¹ Christina Neuschl,² Andre Franke,³ Marco Böttger,¹ Lea Zielke,² Eileen Powalsky,¹ Marco Groth,¹ Dmitry Shagin,^{4,5} Andreas Petzold,¹ Nils Hartmann,⁶ Christoph Englert,⁶ Gudrun A. Brockmann,² Matthias Platzer,¹ Alessandro Cellierino^{7,8} and Kathrin Reichwald¹

easily feasible by cross-species analysis. Our work provides first results on the way to identify loci controlling lifespan in *N. furzeri* and illustrates the potential of this vertebrate species as a genetic model for age research.
Key words: lifespan; *Nothobranchius furzeri*; genetic linkage map; QTL mapping; synteny.

Research
High tan
annual fi
research
Kathrin
Nils Ha
Markus
ELSEVIER
The sho
process reinforced by high
Emiliano Di Cicco^a, Eva Terzibas
Telomeres shorten while *Tert*
short-lived fish *Nothobranchiu*



Artículos

Aproximadamente 4.460 resultados (0,04 s)

Cualquier momento

Desde 2022

Desde 2021

Desde 2018

Intervalo específico...

Ordenar por relevancia

Ordenar por fecha

Cualquier idioma

Buscar sólo páginas en español

Cualquier tipo

Artículos de revisión

incluir patentes

incluir citas

Crear alerta

Annual fishes of the genus *Nothobranchius* as a model system for aging research

T Genade, M Benedetti, E Terzibasij, P Roncaglia... - Aging cell, 2005 - Wiley Online Library
 ... that: (1) *Nothobranchius* can be ... 2) *Nothobranchius* show accelerated growth and expression of aging biomarkers at the level of histology and behaviour; (3) the species *Nothobranchius* ...

☆ Guardar Citar Citado por 250 Artículos relacionados Las 12 versiones

[PDF] wiley.com
Full View

Nothobranchius furzeri: a model for aging research and more

M Platzer, C Englert - Trends in Genetics, 2016 - Elsevier
 The short-lived killifish *Nothobranchius furzeri* inhabits ephemeral ponds in southeastern Africa and is characterized by rapid growth and early sexual maturation. With respect to the ...

☆ Guardar Citar Citado por 57 Artículos relacionados Las 6 versiones

[PDF] nothobranchius.info

From the bush to the bench: the annual *Nothobranchius* fishes as a new model system in biology

A Cellerino, DR Valenzano, M Reichard - Biological Reviews, 2016 - Wiley Online Library
 ... This makes *Nothobranchius* species particularly suited for ... recent achievements in fostering *Nothobranchius* species as a ... We conclude that *Nothobranchius* species – and *N. furzeri* in ...

☆ Guardar Citar Citado por 200 Artículos relacionados Las 9 versiones

[PDF] wiley.com

Extremely short lifespan in the annual fish *Nothobranchius furzeri*

S Valdesalici, A Cellerino - Proceedings of the Royal Society B, 2003 - royalsocietypublishing.org
 ... Here, we report on the survival trajectory of *Nothobranchius furzeri* (Pisces: Ciprinodontidae): a member of a group of annual species found in temporary bodies of water whose life ...

☆ Guardar Citar Citado por 183 Artículos relacionados Las 9 versiones

[PDF] nih.gov

Ambient temperature influences aging in an annual fish (*Nothobranchius rachovii*)

CY Hsu, YC Chiu - Aging Cell, 2009 - Wiley Online Library
 Extending lifespan by lowering ambient temperature in the habitat has been shown in a variety of organisms. Its mechanism, however, remains elusive. In this study, we examined the ...

☆ Guardar Citar Citado por 72 Artículos relacionados Las 4 versiones

[PDF] wiley.com
Full View



Google Académico

Nothobranchius

Artículos

Aproximadamente 275 resultados (0,17 s)

Cualquier momento

Desde 2022

Desde 2021

Desde 2018

Intervalo específico...

Ordenar por relevancia

Ordenar por fecha

Cualquier idioma

Buscar sólo páginas en español

Cualquier tipo

Artículos de revisión

incluir patentes

incluir citas

Crear alerta

Pesticide sensitivity of **Nothobranchius** neumanni, a temporary pond predator with a non-generic life-history

[YA Kafula](#), [C Philippe](#), [T Pinceel](#), LK Munishi, [E Moyo](#)... - Chemosphere, 2022 - Elsevier
... and Roundup, on the annual killifish **Nothobranchius** neumanni and compared its sensitivity to that of classic fish models. **Nothobranchius** neumanni was more sensitive to Roundup ...
☆ Guardar Citar Citado por 4 Artículos relacionados Las 8 versiones

Quantification of noradrenergic-, dopaminergic-, and tectal-neurons during aging in the short-lived killifish **Nothobranchius furzeri**

[S Bagnoli](#), B Fronte, C Bibbiani, [E Terzibasi Tozzini](#)... - Aging ..., 2022 - Wiley Online Library
Parkinson's disease (PD) is characterized by phosphorylation and aggregation of the protein α -Synuclein and ensuing neuronal death progressing from the noradrenergic locus ...
☆ Guardar Citar Las 4 versiones

[PDF] wiley.com
Full View

[HTML] Rapid reverse genetics systems for **Nothobranchius furzeri**, a suitable model organism to study vertebrate aging

[M Oginuma](#), M Nishida, T Ohmura-Adachi, K Abe... - Scientific reports, 2022 - nature.com
The African turquoise killifish **Nothobranchius furzeri** (*N. furzeri*) is a useful model organism for studying aging, age-related diseases, and embryonic diapause. CRISPR/Cas9-mediated ...
☆ Guardar Citar Las 6 versiones

[HTML] nature.com

Nothobranchius furzeri, the Turquoise Killifish: A Model of Age-Related Osteoporosis?

M Butylina, U Föger-Samwald, [S Gamsjaeger](#)... - Gerontology, 2022 - karger.com
... furzeri of the Gona Re Zhou strain used in this study were kindly provided by the **Nothobranchius** fish facility (founded by Oliver Pusch and Gordin Zupkovitz) of the Center of Anatomy ...
☆ Guardar Citar Artículos relacionados Las 4 versiones

[HTML] karger.com

Patterns and drivers of **Nothobranchius** killifish diversity in lowland Tanzania

[M Reichard](#), M Janáč, [R Blažek](#), [J Žák](#)... - Ecology and ..., 2022 - Wiley Online Library
... **Nothobranchius** killifishes that survive habitat desiccation as diapausing eggs encased in dry sediment. To understand the patterns in the structure of **Nothobranchius** ... **Nothobranchius** ...

[PDF] wiley.com
Full View

REVIEW

Annual fishes of the genus *Nothobranchius* as a model system for aging research

Tyrone Genade,^{1*} Mauro Benedetti,^{2*} Eva Terzibasí,^{1*} Paola Roncaglia,² Dario Riccardo Valenzano,¹ Antonino Cattaneo^{2,3} and Alessandro Cellerino¹



Available online at www.sciencedirect.com



Experimental Gerontology 42 (2007) 81–89

Experimental Gerontology

www.elsevier.com/locate/expgero

The short-lived fish *Nothobranchius furzeri* as a new model system for aging studies

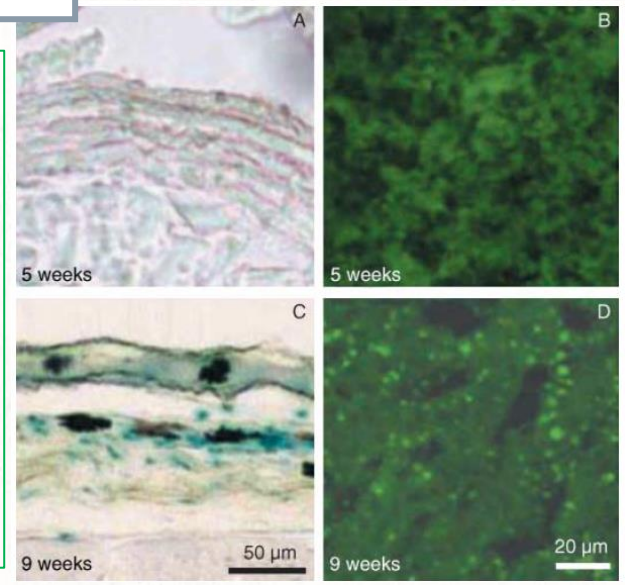
Eva Terzibasí^a, Dario Riccardo Valenzano^b, Alessandro Cellerino^{a,b,*}

^a Istituto di Neuroscienze del CNR, Pisa, Italy
^b Scuola Normale Superiore, Pisa, Italy



N. furzeri
(2 meses)

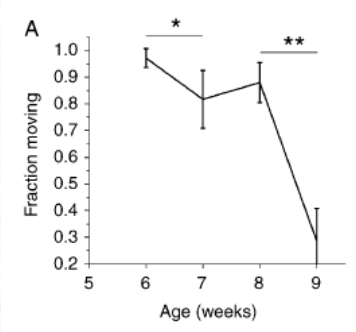
La expresión de β -galactosidasa asociada a la senescencia (marcador de senescencia replicativa) también se detectó en los fibroblastos de la dermis de *N. furzeri* (9 sem Vs. 5 sem)



Aumento de los niveles del pigmento (lipofuscina) en el hígado de *N. furzeri* (9 sem Vs. 5 sem)

Fig. 3 Histological markers of aging in *N. furzeri*. (A) Coronal section of the skin and dermis in 5-week-old fish. Staining for senescence-associated β -galactosidase according to Kishi et al. (2003). Note absence of specific staining. Black cells are melanophores. (B) Liver section from a 9-week-old fish. Lipofuscin autofluorescence detected under 488 nm excitation with a confocal microscope. (C) Coronal section of skin and dermis. Cells labelled by specific histochemical reaction are blue. (D) Liver section. Laser intensity, photomultiplier and pinhole settings as in B. Note the abundant presence of autofluorescent globular structures.

Locomoción



Reducción de los movimientos espontáneos con el avance de la edad

Bioindicadores "marcadores histológicos"

Age-Related Markers Assayed at Different Developmental Stages of the Annual Fish *Nothobranchius rachovii*

Chin-Yuan Hsu,^{1,2,3} Ya-Chi Chiu,² Wei-Lun Hsu,¹ and Yu-Pei Chan²

Bioindicadores (β -galactosidasa)

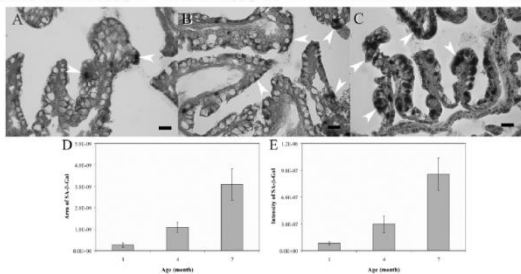


Figure 2. Senescence-associated β -galactosidase (SA- β -Gal) in gill epithelium at the 1-, 4-, and 7-month-old stages. A, Small amount of SA- β -Gal accumulation at 1 month. Arrow head shows area of SA- β -Gal staining. Scale bar = 10 μ m. B, Increase in SA- β -Gal accumulation at 4 months. Arrow head shows the area of SA- β -Gal staining. Scale bar = 10 μ m. C, Further increase in SA- β -Gal accumulation at 7 months. Arrow head shows the area of SA- β -Gal staining. Scale bar = 10 μ m. D, Area of SA- β -Gal in stained gill epithelium. Data represent mean \pm standard deviation (SD) ($N = 5$). E, Intensity of SA- β -Gal in stained gill epithelium. Data represent mean \pm SD ($N = 5$).

Bioindicadores (lipofuscina)

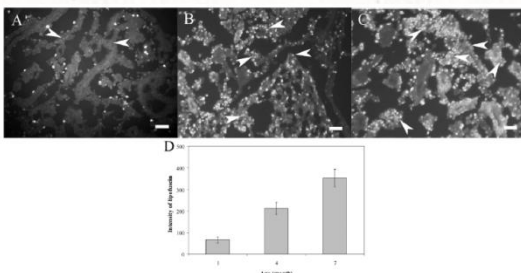


Figure 3. Lipofuscin in gill epithelium at 1-, 4-, and 7-month-old stages. A, Accumulation of only a few lipofuscin at 1 month. Arrow head shows lipofuscin granules. Scale bar = 25 μ m. B, Increase in the accumulation of lipofuscin at 4 months. Arrow head shows lipofuscin granules. Scale bar = 25 μ m. C, Further increase in the accumulation of lipofuscin at 7 months. Arrow head shows lipofuscin granules. Scale bar = 25 μ m. D, Number of lipofuscin granules in stained gill epithelium. Data represent mean \pm standard deviation (SD) ($N = 5$).



N. rachovii
(6 meses)

Actividad de enz. antioxidantes

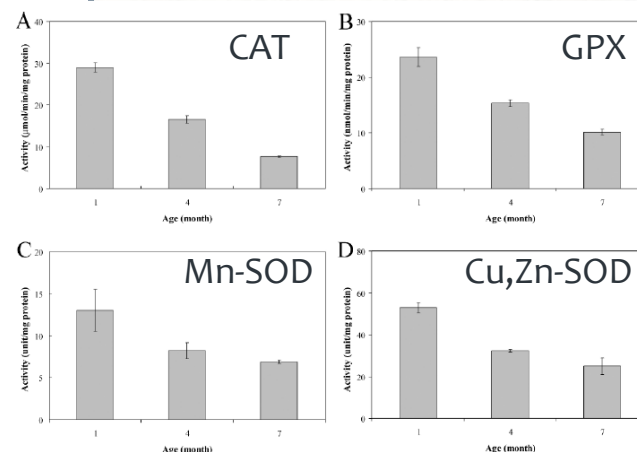


Figure 5. The activities of catalase (CAT), glutathione peroxidase (GPX), Mn-superoxide dismutase (Mn-SOD), and Cu, Zn-SOD at the 1-, 4-, and 7-month-old stages. A, CAT activity. Data represent mean \pm standard deviation (SD) ($N = 5$). B, GPX activity. Data represent mean \pm SD ($N = 5$). C, Mn-SOD activity. Data represent mean \pm SD ($N = 5$). D, Cu, Zn-SOD activity. Data represent mean \pm SD ($N = 5$).

Actividad Telomerasa y Acortamiento de los Telómeros

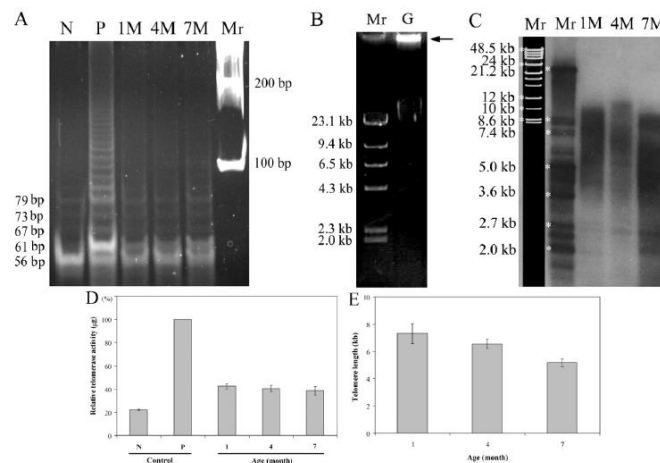


Figure 6. Telomerase activity, genomic DNA, and telomere length at the 1-, 4-, and 7-month-old stages. A, Telomerase activity. N: negative control; P: positive control; 1M: 1 month old; 4M: 4 months old; 7M: 7 months old; Mr: markers. B, Genomic DNA. Arrow shows genomic DNA. Mr: markers; G: genomic DNA. C, Telomere length. Mr: markers; 1M: 1 month old; 4M: 4 months old; 7M: 7 months old. *Markers' lengths derived from markers' bands. D, Quantification of telomerase activity. Positive control represents 100% telomerase activity. N: negative control; P: positive control. Data represent mean \pm standard deviation (SD) ($N = 5$). E, Quantification of telomere length. Data represent mean \pm SD ($N = 5$).

High tandem repeat content in the genome of the short-lived annual fish *Nothobranchius furzeri*: a new vertebrate model for aging research

Kathrin Reichwald*, C
Nils Hartmann*, Susa
Markus B Schilhabel*
Michael Schmid*, Ales
Christoph Englert* and

Published: 11 February 2009
Genome Biology 2009, 10:R16

Whole genome shotgun sequences		<i>N. furzeri</i>		<i>N. kunthae</i>				
	GRZ: Sanger sequencing*	GRZ: pyrosequencing†	MZM-0403: Sanger sequencing*	Sanger sequencing*				
Number of sequence contigs						6,273		
Average length ± SD (bp)						855 ± 432		
Range of length (bp)						100-2,738		
Total sequence (bp)	5,364,828	111,563,506	5,364,828	5,366,245				
Number of uncalled bases	6,661	32,643	3,809	3,786				
Percent G+C and repeat content of <i>N. furzeri</i> , <i>N. kunthae</i> , tetraodon, stickleback, medaka, and zebrafish								
Percent	<i>N. furzeri</i> *		<i>N. kunthae</i> †	Tetraodon‡	Stickle back‡	Medaka‡	Zebrafish‡	
Percent	GRZ	MZM- 0403						
Percent	G+C content of samples (%)	44.9	44.3	44.9	46.6 ± 0.2	44.6 ± 0.1	40.5 ± 0.1	36.6 ± 0.0
G+C c	Genome-wide§ (%)	NA	NA	NA	46.4	44.6	40.5	36.6
*Sange	Repeat content of samples (%)	45.3	45.1	45.1	06.9 ± 0.4	6.6 ± 0.3	15.3 ± 0.6	40.4 ± 0.4
assemb	Genome-wide¶ (%)	NA	NA	NA	5.4	NA	17.5	NA
	Tandem repeats (%)	20.6	20.6	10.6	03.6 ± 0.3	2.1 ± 0.2	1.7 ± 0.2	5.0 ± 0.2
	Microsatellites (%)	0.9	0.8	1.1	01.1 ± 0.1	0.8 ± 0.1	0.2 ± 0.0	2.0 ± 0.1
	Most abundant*, unit size (bp)	77	77	31	10	317	20	32
	Content (%)	9.5	8.3	1.2	0.7	0.1	0.1	0.1
	Interspersed repeats (%)	24.7	24.5	34.5	03.4 ± 0.3	4.5 ± 0.4	13.6 ± 0.6	35.4 ± 0.4
	Known repeats (%)	8.9	6.9	09.0	3.1 ± 0.2	3.6 ± 0.2	7.0 ± 0.4	30.6 ± 0.2
	Non-LTR retrotransposons	5.2	5.1	07.3	1.2 ± 0.2	1.4 ± 0.3	2.8 ± 0.2	5.8 ± 0.2
	LTR retrotransposons	1.4	0.8	01.0	0.2 ± 0.1	0.6 ± 0.1	0.6 ± 0.1	2.3 ± 0.2
	DNA transposons	1.7	1.3	01.4	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	3.2 ± 0.3	20.9 ± 0.3
	Unclassified repeats (%)	15.8	17.6	25.5	0.3 ± 0.1	0.9 ± 0.2	6.6 ± 0.4	4.8 ± 0.3



N. furzeri
(2 meses)

*The 5.4 Mb genomic sample of strains GRZ and MZM-0403 generated by Sanger sequencing representing approximately 0.3-0.5% of the *N. furzeri* genome. †The 5.4 Mb genomic sample of closely related species *N. kunthae*. ‡Mean and standard deviation of ten samples of random genomic sequence sets with each set representing 0.4% of the respective genome. §Calculations based on respective genome reference assemblies at *Ensembl* [21]. ¶According to Roest Crollius *et al.* for tetraodon [31], and Kasahara *et al.* for medaka [20]. *Microsatellites excluded; value for concatenation of ten random sequence sets of tetraodon, stickleback, medaka, and zebrafish, respectively. LTR, long terminal repeat; NA, not available.



Mitochondrial DNA copy number and function decrease with age in the short-lived fish *Nothobranchius furzeri*

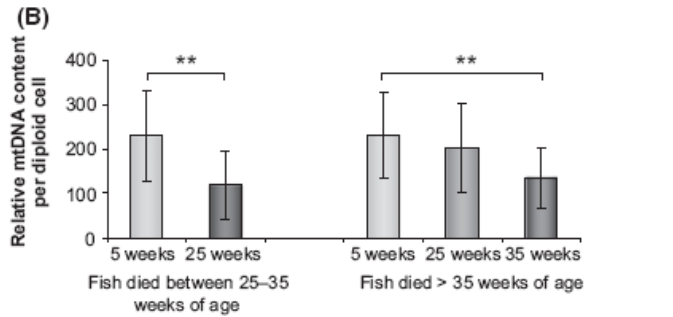
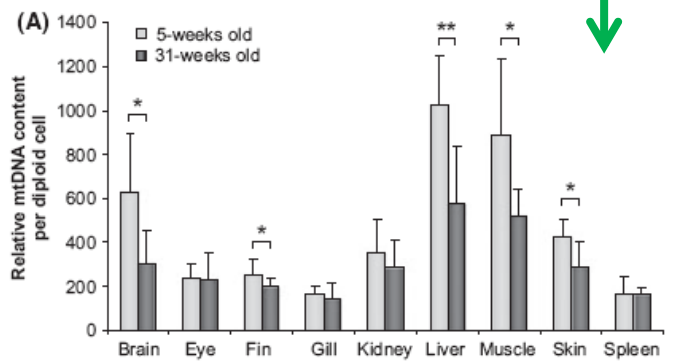
Nils Hartmann,¹ Kathrin Reichwald,² Ilka Wittig,³ Stefan Dröse,³ Sebastian Schmeisser,⁴ Claudia Lück,¹ Christin Hahn,¹ Michael Graf,¹ Ulrike Gausmann,² Eva Terzibasí,⁵ Alessandro Cellerino,^{5,6} Michael Ristow,⁴ Ulrich Brandt,³ Matthias Platzer² and Christoph Englert¹

Key words: age-related dysfunction; mitochondrial DNA; killifish.

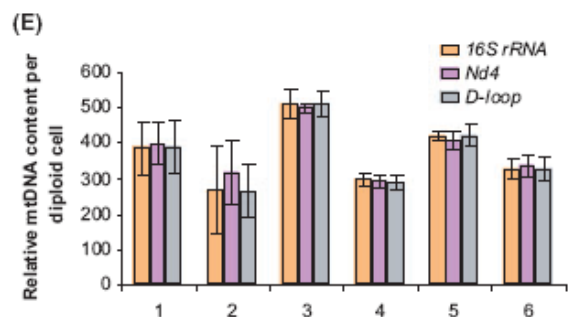
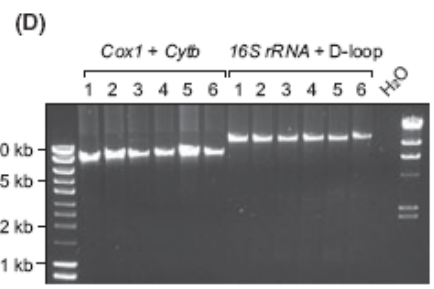
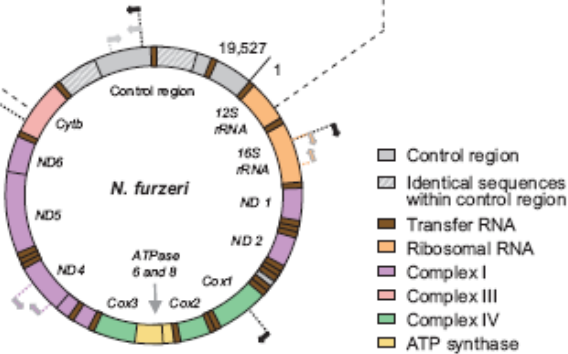
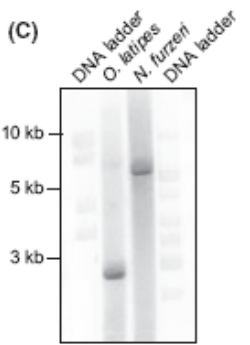
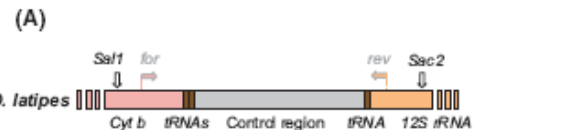
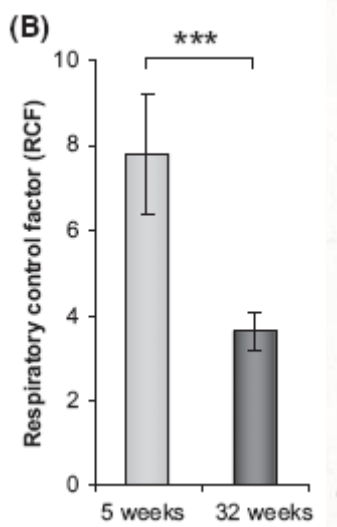
Introduction



Cantidad de ADNmt



Respiración mitocondrial

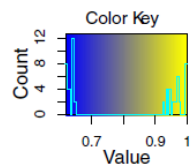
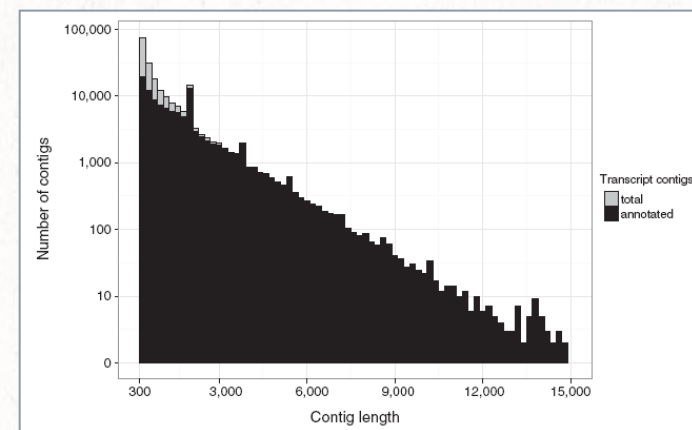


RESEARCH ARTICLE

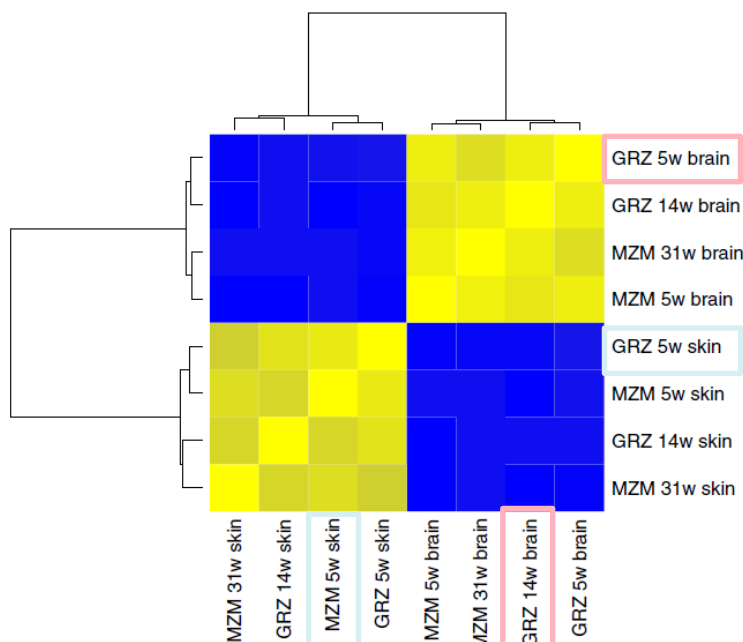
Open Access

The transcript catalogue of the short-lived fish *Nothobranchius furzeri* provides insights into age-dependent changes of mRNA levels

Andreas Petzold^{1*}, Kathrin Reichwald¹, Marco Groth¹, Stefan Taudien¹, Nils Hartmann², Steffen Priebe³, Dmitry Shagin^{4,5}, Christoph Englert² and Matthias Platzer¹



GRZ: 12-16 sem
MZM: 25-32 sem



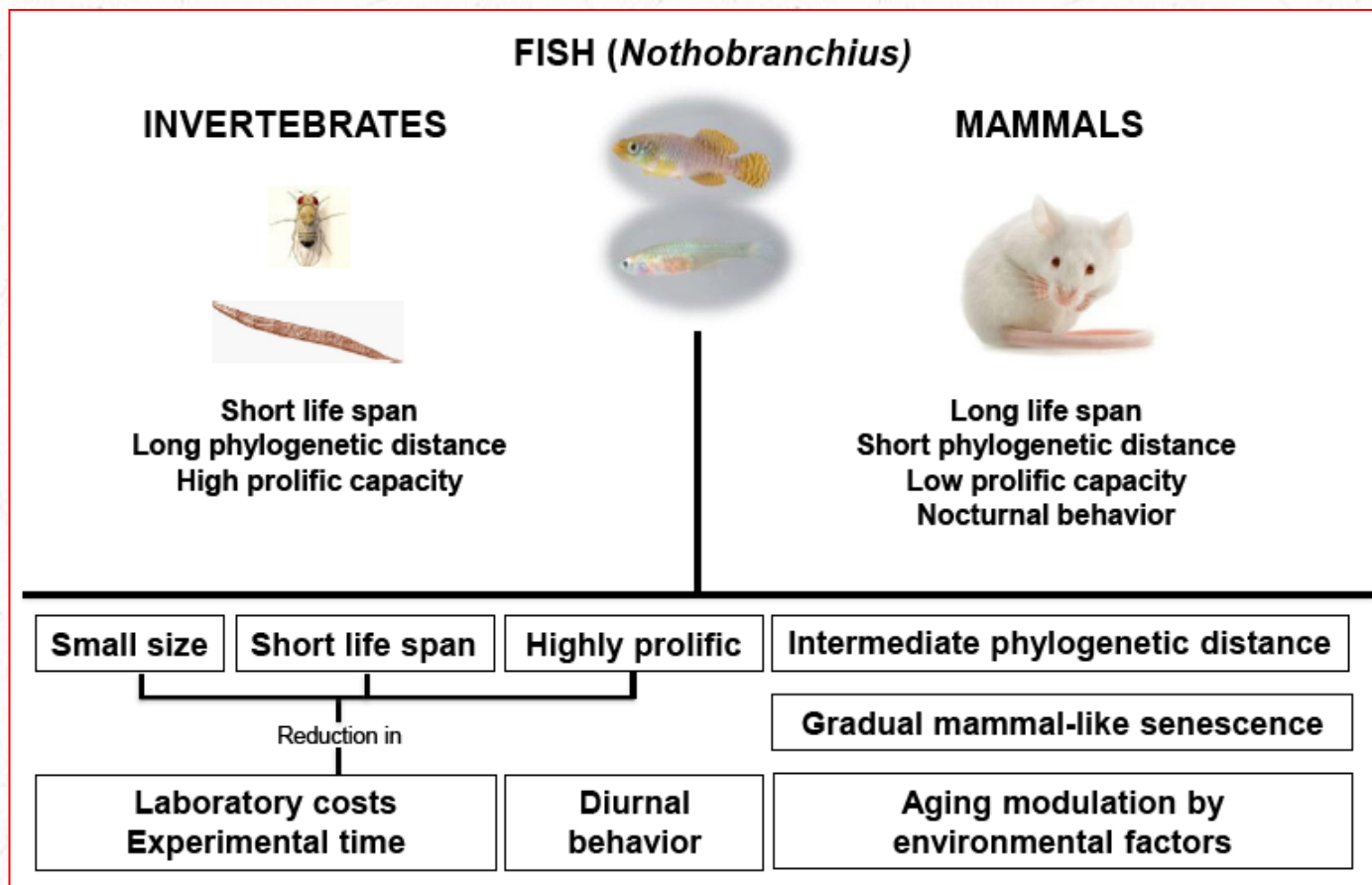
Piel: edad
Cerebro: cepa

**Piel vs. Cerebro:
85 genes
diferencialmente
expresados**

**El envejecimiento
está acelerado en
GRZ**

Figure 3 Cluster heat map of *N. furzeri* transcript-level data. Correlation analysis of eight *N. furzeri* RNA-seq datasets, which were derived from skin and brain of young and old specimens of the short-lived strain GRZ and the longer-lived strain MZM-0403. Young age represents 5 weeks in both strains, whereas old age is reached at 14 weeks in GRZ and 31 weeks in MZM-0403. Analysis is based on Spearman correlation coefficients of log-transformed RPKM transcript levels. Tissues show the highest correlation, irrespective of age and strain.

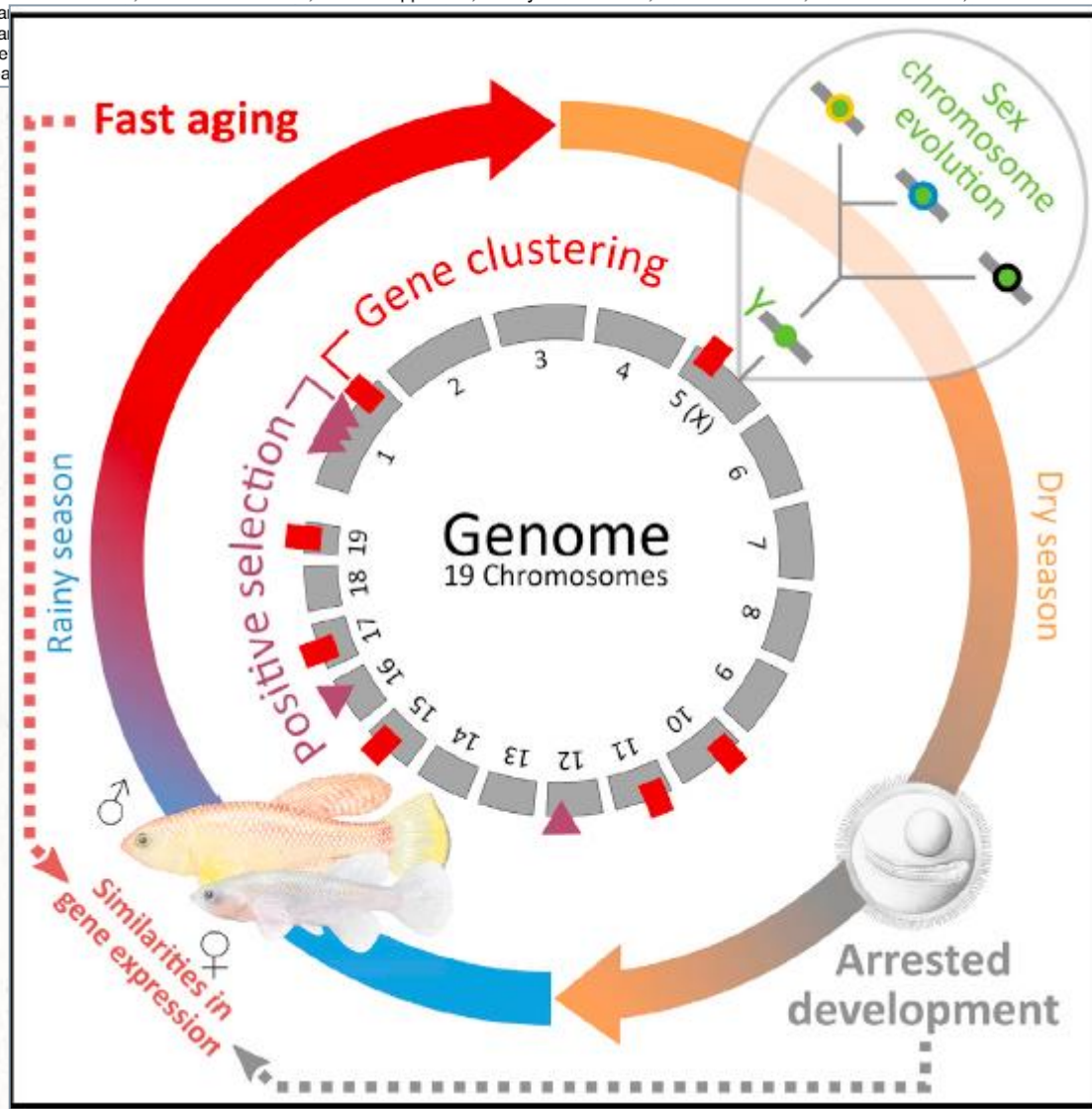
Review Article

***Nothobranchius* as a model for aging studies. A review**Alejandro Lucas-Sánchez^{1,*}, Pedro Francisco Almada-Pagán², Pilar Mendiola¹, Jorge de Costa¹¹Department of Physiology. Faculty of Biology. University of Murcia. 30100 Murcia, Spain.²Institute of Aquaculture, School of Natural Sciences, University of Stirling, Stirling FK9 4LA, UK.

Insights into Sex Chromosome Evolution and Aging from the Genome of a Short-Lived Fish

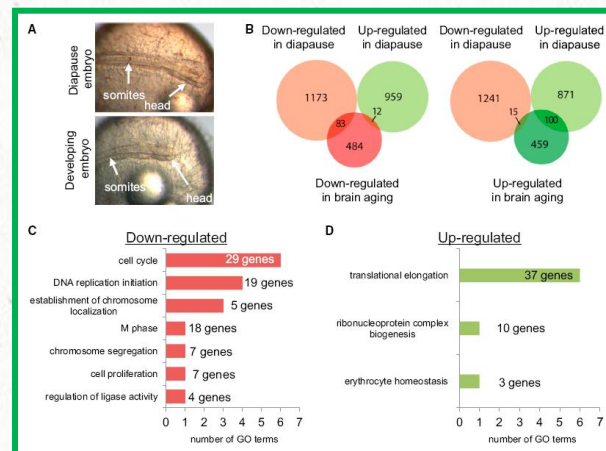
Kathrin Reichwald,^{1,14} Andreas Petzold,^{1,14,16} Philipp Koch,^{1,14} Bryan R. Downie,^{1,14} Nils Hartmann,^{1,14} Stefan Pietsch,¹

Ma
Ma
Ste
Jea



2015

- **Secuencia del genoma (1,24Gb)**
- Los cromosomas sexuales muestran características de la evolución temprana XY de los mamíferos.
- Los genes relacionados con el envejecimiento se agrupan en regiones genómicas específicas.
- Los perfiles transcripcionales muestran similitudes entre la detención del desarrollo y el envejecimiento (genes que controlan el **ciclo celular** y la **traducción**).

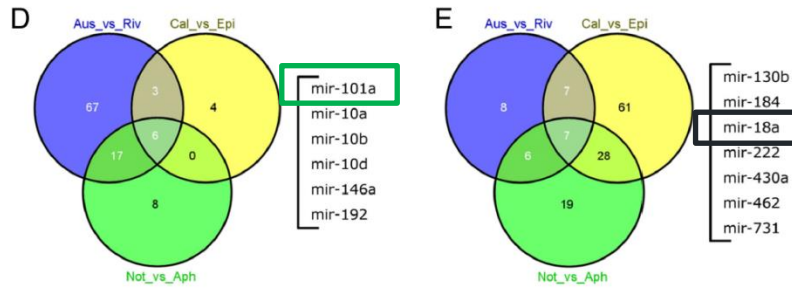


MicroRNAs provide the first evidence of genetic link between diapause and aging in vertebrates

Luca Dolfi^{1*} Mario Baumgart^{2*}, Marco Groth², Roberto Ripa¹, Matthias Platzer² and Alessandro Cellerino^{1,2}

miR-101a y miR-18a están regulados en la misma dirección en la diapausa y el envejecimiento.

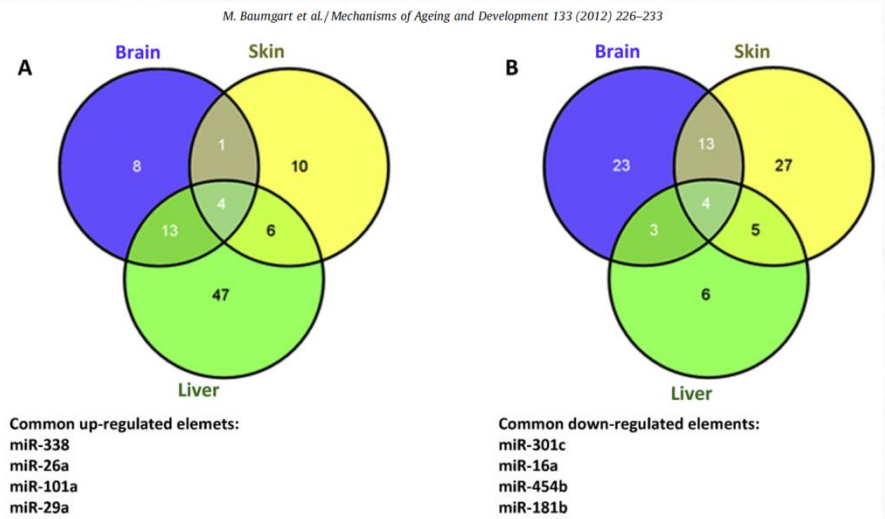
UP



DOWN

UP

DOWN



miARN en el cerebro, el hígado y la piel durante el envejecimiento (27 sem vs. 5 sem).

From the bush to the bench: the annual *Nothobranchius* fishes as a new model system in biology

Alessandro Cellerino^{1,2,*}, Dario R. Valenzano³ and Martin Reichard⁴

¹Bio@SNS, Scuola

²Fritz Lipmann I

³Max Planck Inst

⁴Institute of Verte

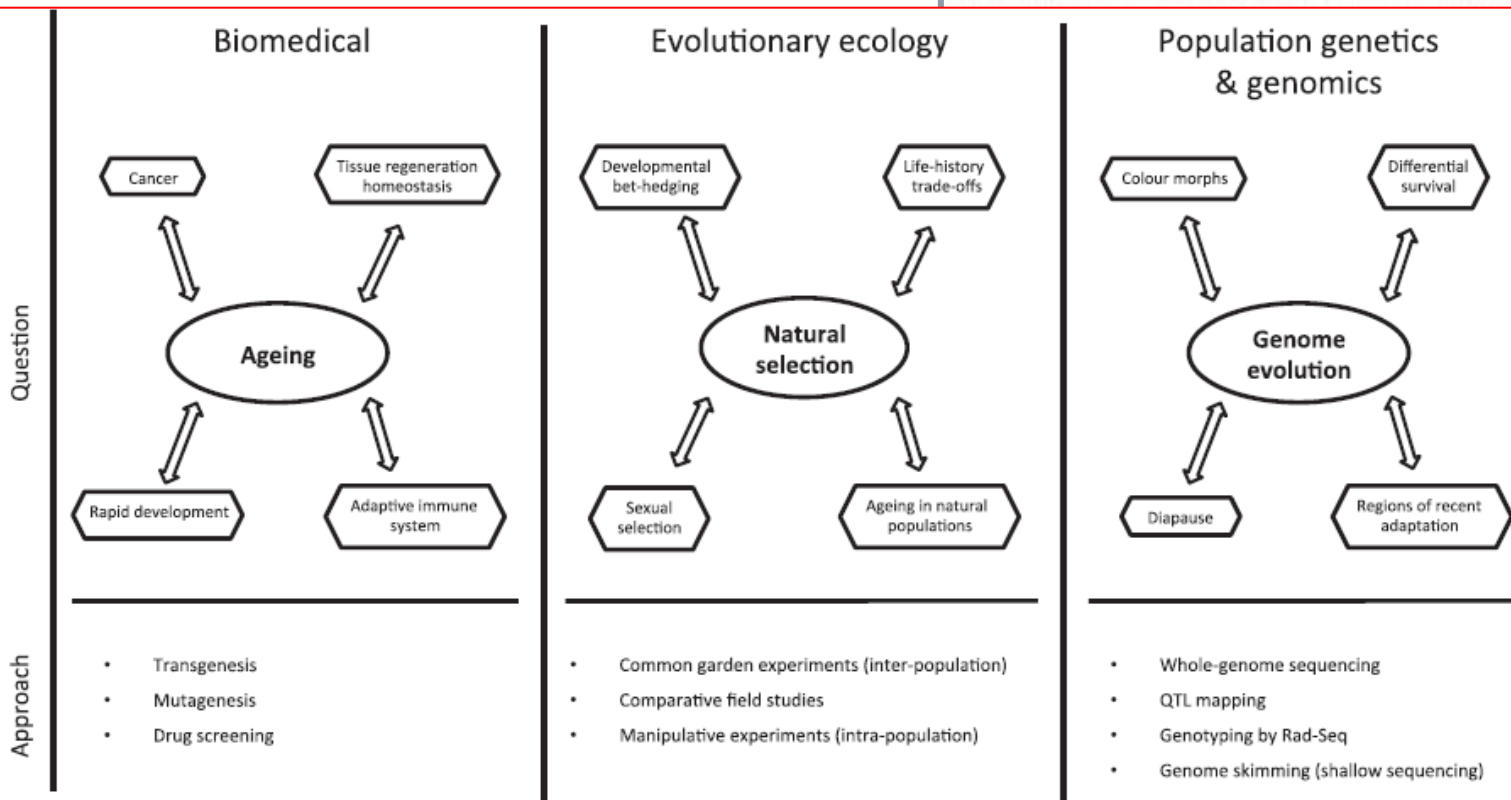


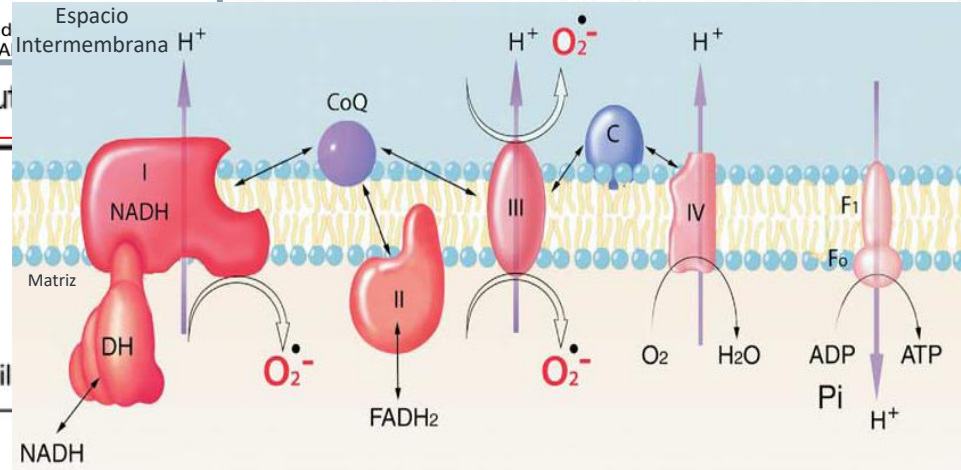
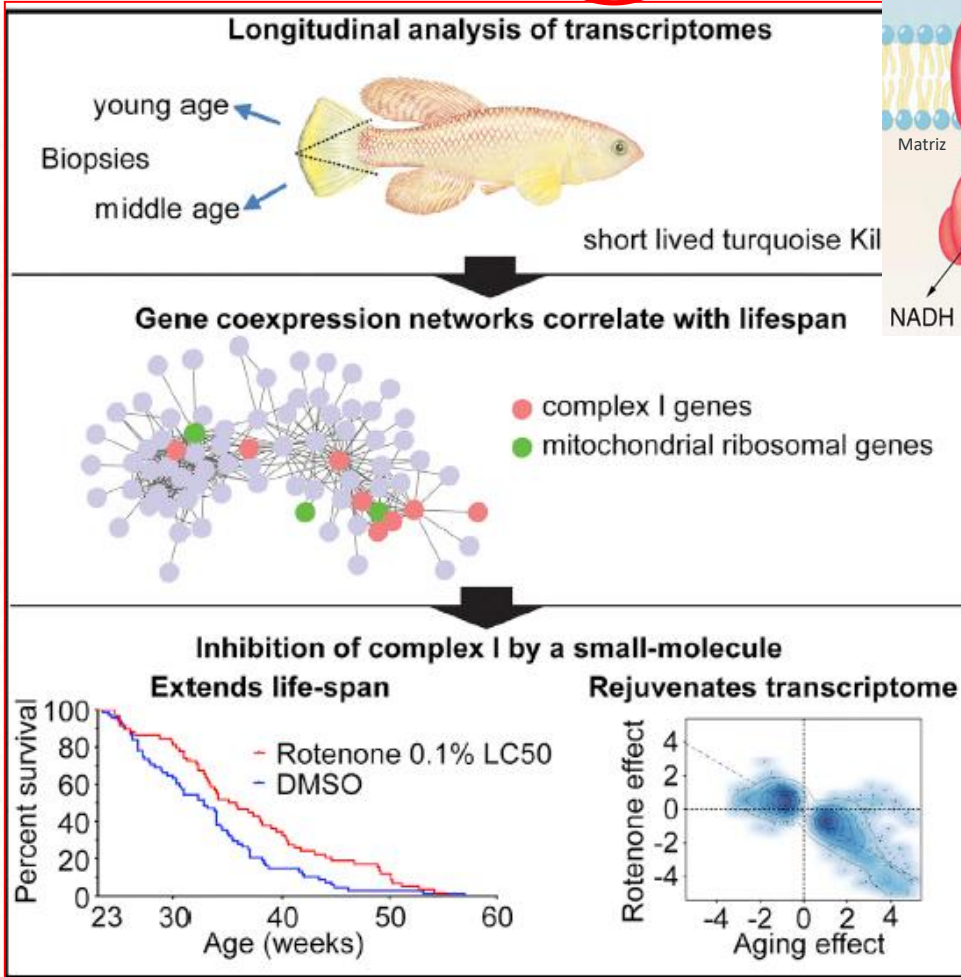
Fig. 6. Schematic overview of research agendas in three branches of biology, the general questions that can be studied using *Nothobranchius* species, and their methodological approaches. QTL, quantitative trait loci; Rad-Seq, restriction site associated DNA markers sequencing.

Longitudinal RNA-Seq Analysis of Vertebrate Aging Identifies Mitochondrial Complex I as a Small-Molecule-Sensitive Modifier of Lifespan

Mario Baumgart,^{1,6} Steffen Priebe,^{2,6} Marco Groth,^{1,6} Nils Hartmann,^{1,6} Uwe Menzel,² Luca Pandolfi,¹ Marius Felder,¹ Michael Ristow,⁴ Christoph Englert,^{1,5} Reinhard Guthke,² Matthias Platzer,¹ and A...

complejo I (NADH deshidrogenasa)

Cell Systems 2, 122–132, February 24, 2016 ©2016 The Authors



- Los individuos de vida corta y larga: difieren en los perfiles del transcriptoma a una edad temprana
- **Complejo mitocondrial I: centro para una correlación negativa con la vida útil.**
- **La inhibición del complejo I prolonga la vida útil y rejuvenece el transcriptoma**

REVIEW

The short-lived African turquoise killifish: an emerging experimental model for ageing

Yumi Kim^{1,2}, Hong Gil Nam^{2,3} and Dario Riccardo Valenzano^{1,*}

Table 1. Continued

Model organism	Typical lifespan duration	Characteristic ageing phenotypes	Genetic interventions	No. ageing mutants to date	References
		<ul style="list-style-type: none"> • Decreased reproductive capacity • Decreased swimming performance • Increased SA-β-galactosidase activity • Lipofuscin accumulation • Accumulation of oxidised proteins in muscle • Drusen-like lesions in retinal pigment epithelium • Telomere shortening • Changes in mitochondrial membrane composition • Decreased cytosine methylation in somatic cells 	<ul style="list-style-type: none"> • RNAi • Morpholino • Targeted genome editing (CRISPR/Cas9 system, TALEN, ZFN) 		Moens et al., 2008; Ruzicka et al., 2015
Killifish	9-26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Spinal curvature • Colour loss • Emaciation • Reduced locomotor activity • Cognitive impairment • Decreased fecundity • Accumulation of lipofuscin • Increased apoptosis • Liver neoplasias • Telomere shortening • Mitochondrial impairment • Neurodegeneration • Decreased fin regeneration • Age-dependent gene expression 	<ul style="list-style-type: none"> • Insertional mutagenesis (ToI2) • Targeted genome editing (CRISPR/Cas9 system) 	6	Baumgart et al., 2015; Hartmann and Englert, 2012; Hartmann et al., 2009, 2011; Terzibas et al., 2008; Tozzini et al., 2012; Valdesalici and Cellerino, 2003; Valenzano et al., 2011; Wendler et al., 2015

REVIEW

The short-lived African turquoise killifish: an emerging experimental model for ageing

Yumi Kim^{1,2}, Hong Gil Nam^{2,3} and Dario Riccardo Valenzano^{1,*}

Table 1. Continued

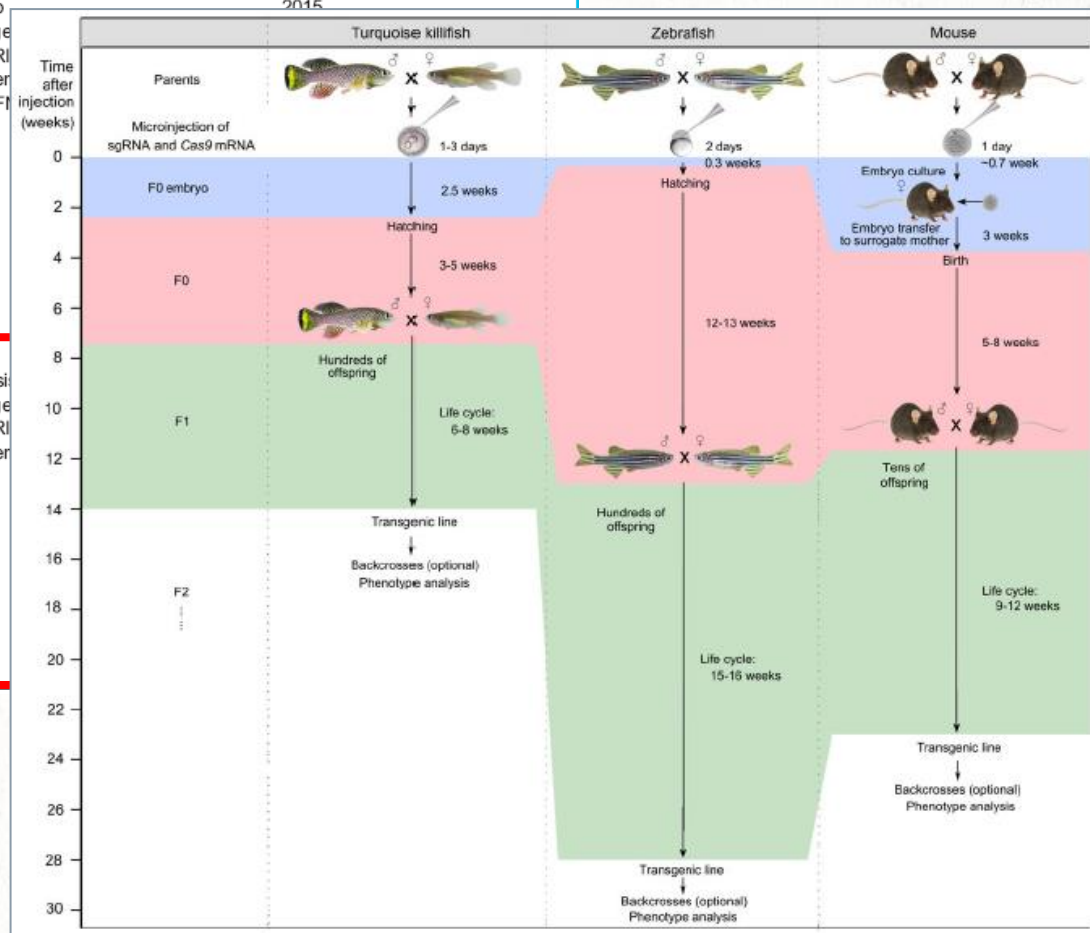
Model organism	Typical lifespan duration	Characteristic ageing phenotypes	Genetic interventions	No. ageing mutants to date	References
----------------	---------------------------	----------------------------------	-----------------------	----------------------------	------------

- Decreased reproductive capacity
- Decreased swimming performance
- Increased SA-β-galactosidase activity
- Lipofuscin accumulation
- Accumulation of oxidised proteins in muscle
- Drusen-like lesions in retinal pigment epithelium
- Telomere shortening
- Changes in mitochondrial membrane composition
- Decreased cytosine methylation in somatic cells

- RNAi
- Morpholino
- Targeted gene editing (CRISPR/Cas9 system, TALEN, ZFN)
- Insertional mutagenesis
- Targeted gene editing (CRISPR/Cas9 system)

Moens et al., 2008; Ruzicka et al., 2015

Killifish	9-26 weeks	<ul style="list-style-type: none"> • Spinal curvature • Colour loss • Emaciation • Reduced locomotor activity • Cognitive impairment • Decreased fecundity • Accumulation of lipofuscin • Increased apoptosis • Liver neoplasias • Telomere shortening • Mitochondrial impairment • Neurodegeneration • Decreased fin regeneration • Age-dependent gene expression
-----------	------------	--



REVIEW

The short-lived African turquoise killifish: an emerging experimental model for ageing

Yumi Kim^{1,2}, Hong Gil Nam^{2,3} and Dario Riccardo Valenzano^{1,*}

Table 1. Continued

Model organism	Typical lifespan duration	Characteristic ageing phenotypes	Genetic interventions	No. ageing mutants to date	References
----------------	---------------------------	----------------------------------	-----------------------	----------------------------	------------

- Decreased reproductive capacity
- Decreased swimming performance
- Increased SA-β-galactosidase activity
- Lipofuscin accumulation
- Accumulation of oxidised proteins in muscle
- Drusen-like lesions in retinal pigment epithelium

- RNAi
- Morpholino
- Targeted gene editing (CRISPR-Cas9 system, TALEN, ZFN)

Moens et al., 2008; Ruzicka et al., 2015

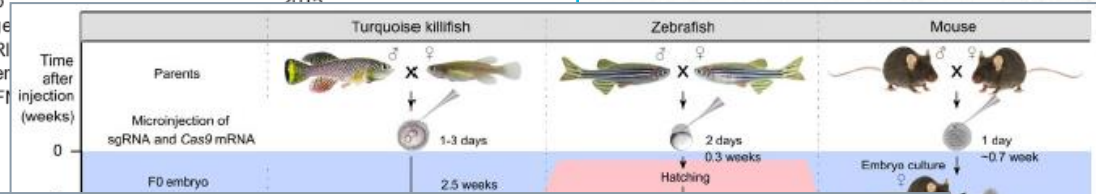
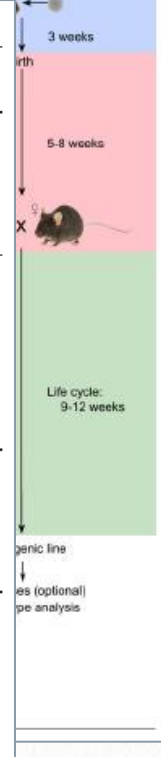


Table 2. Turquoise killifish as a platform to test gene variants associated with human age-related dysfunctions

Dysfunctions in human	Disease examples	Key genes in human	Killifish orthologues
Genome instability	Cancer	<i>P53, PTEN, PI3K, HER2, VEGFR, PARP</i>	<i>PTEN, PARP</i>
	Aplastic anaemia	<i>TERT, TERC, TRF1/2</i>	<i>TERT</i>
	Dyskeratosis congenita	<i>TERT, TERC, DKC</i>	<i>TERT, DKC1</i>
	Werner syndrome	<i>WRN</i>	<i>WRN</i>
	Progeria	<i>LMNA</i>	<i>LMNA</i>
Mitochondrial dysfunction	Alpers-Huttenlocher syndrome	<i>POLG</i>	<i>POLG</i>
	Ataxia neuropathy syndromes	<i>POLG, C10orf2</i>	<i>POLG</i>
	Leigh syndrome	<i>MT-ATP6, SURF1</i>	<i>ATP6</i>
	Neuropathy, ataxia, and retinitis pigmentosa	<i>MT-ATP6</i>	<i>ATP6</i>
Neurodegeneration	Alzheimer's disease	<i>APP, PSEN1/2, APOE, TREM2</i>	<i>APP, PSEN1/2</i>
	Huntington's disease	<i>HTT</i>	<i>HTT</i>
	Parkinson's disease	<i>LRRK2, PINK1, SNCA, FBXO7, PARK2, PARK7/DJ-1, PLA2G6, VPS35, ATP13A2, DNAJC6, SYNJ1</i>	<i>LRRK2, PINK1, SCNA, FOXO7, PARK2, VPS35, PARK7, PLA2G6, ATP13A2, DNAJC6, SYNJ1</i>
Metabolic dysfunction	Phenylketonuria	<i>PAH</i>	<i>PAH</i>
	Propionic acidemia	<i>PCCA, PCCB</i>	<i>PCCA, PCCB</i>
	Glycogen storage diseases	<i>G6PC, SLC37A4, GYS1/2, PYGL, PYGM</i>	<i>G6PC, SLC37A4, GYS1/2, PYGL, PYGM</i>
	Tay-Sachs disease	<i>HEXA</i>	<i>HEXA</i>
	Type 1 diabetes	<i>HLA-DQA1, HLA-DQB1, HLA-DRB1</i>	–

Killifish 9-26 weeks

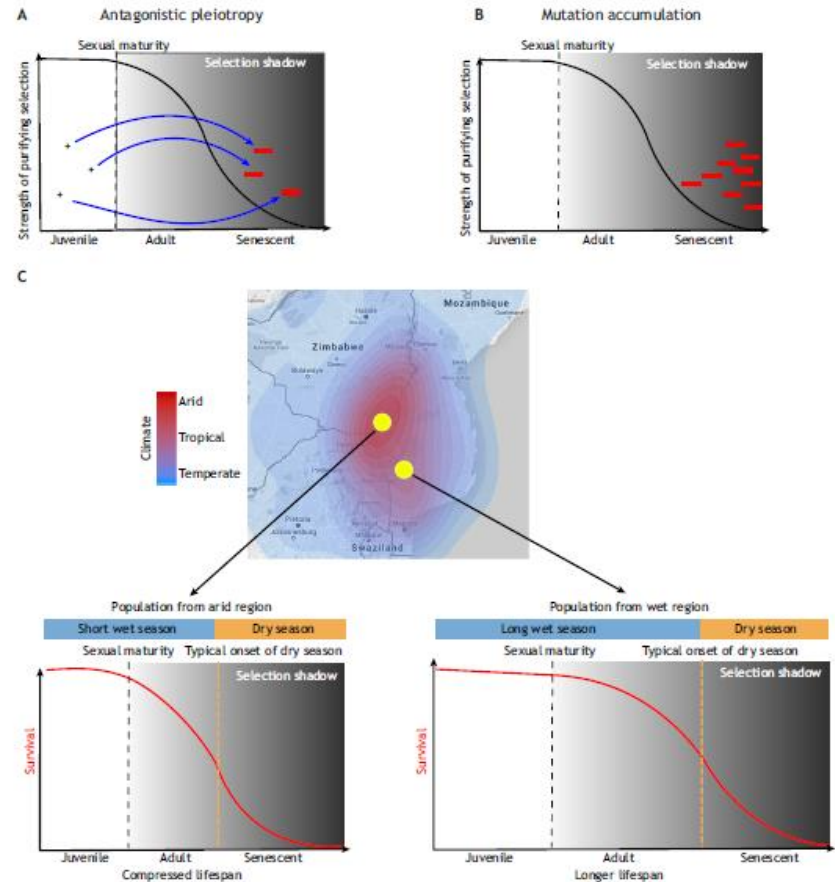


REVIEW 2020

The turquoise killifish: a genetically tractable model for the study of aging

Michael Poeschla^{1,2} and Dario R. Valenzano^{1,2,*}

- A. **Pleiotropía antagónica:** los genes que tienen efectos perjudiciales más adelante en la vida pueden aumentar en frecuencia e incluso ser seleccionados positivamente si mejoran la reproducción temprana y si contribuyen positivamente a la aptitud.
- B. **Acumulación de mutaciones:** las variantes deletéreas de acción tardía no serán seleccionadas de manera eficiente y persistirán en la población, causando el envejecimiento de manera acumulativa.
- C. Las poblaciones con temporada de **lluvias más corta** y cuellos de botella continuos están sujetas a una **disminución más rápida de la presión de selección** debido a la deriva y, por lo tanto, se predice que evolucionarán a un **envejecimiento más rápido**.



*Peces anuales del género *Nothobranchius**



Modelo establecido para estudiar el envejecimiento

¿Y Austrolebias?



Peces anuales en estudios del envejecimiento

Molecular Phylogenetics and Evolution 116 (2017) 61–68

Contents lists available at ScienceDirect

Molecular Phylogenetics and Evolution

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ympev



ELSEVIER



Molecular phylogeny and timing of diversification in South American Cynolebiini seasonal killifishes

Wilson J.E.M. Costa*, Pedro F. Amorim, José Leonardo O. Mattos

Laboratory of Systematics and Evolution of Teleost Fishes, Institute of Biology, Federal University of Rio de Janeiro, Caixa Postal 68049, CEP 21944-970 Rio de Janeiro, RJ, Brazil

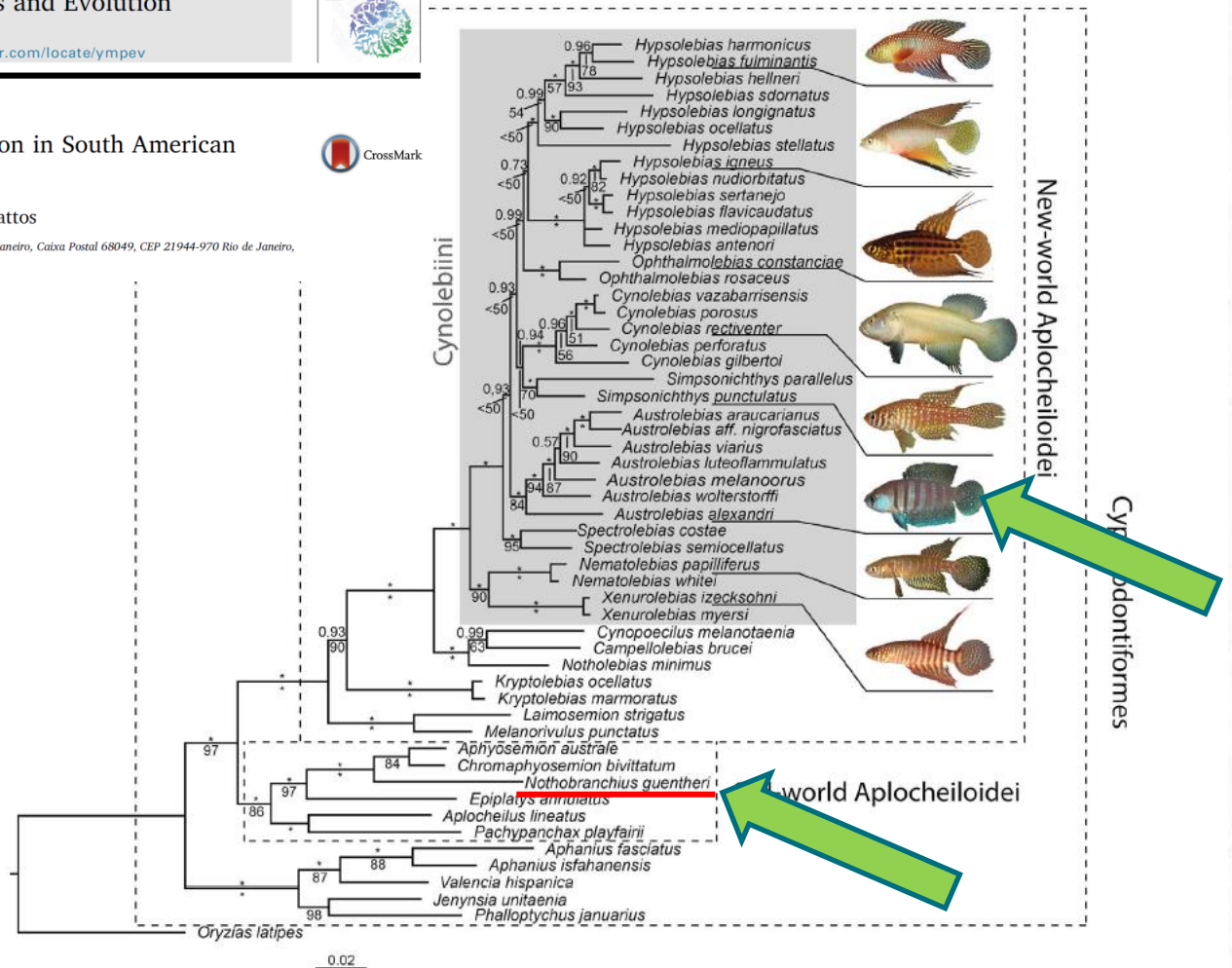


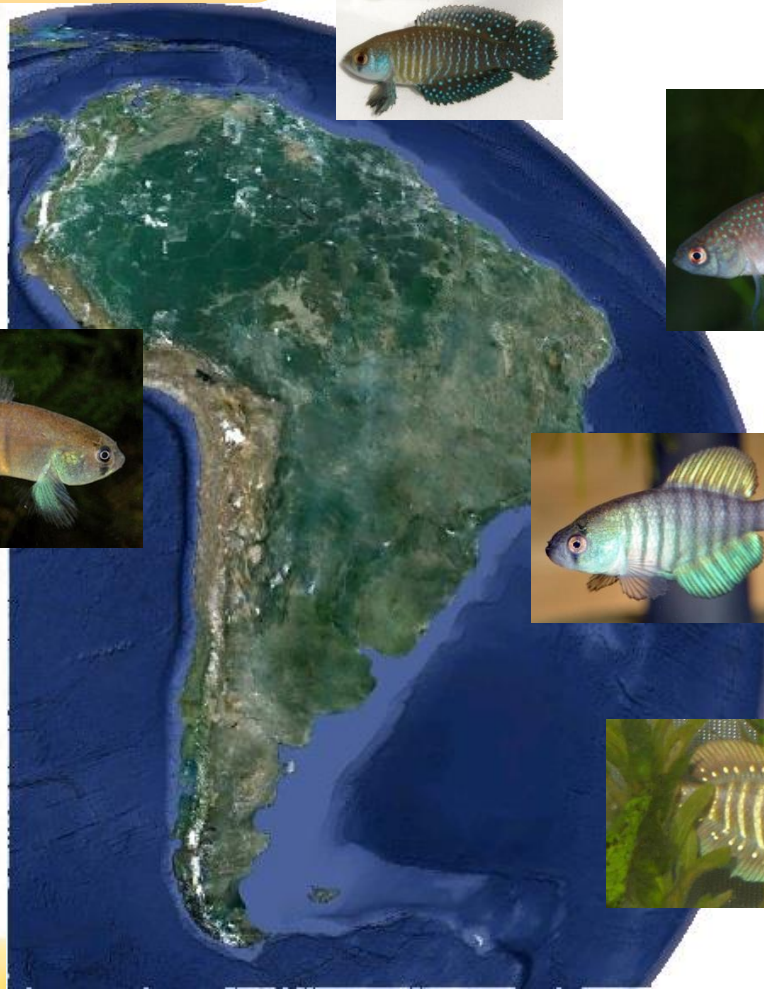
Fig. 1. Phylogenetic relationships among 35 species of Cynopoecilini and 19 outgroups, inferred by using partial sequences of the nuclear-encoded genes *GLY1*, *ENC1*, *Rho*, *SH3PX3* and the mitochondrially encoded genes *16S* and *Cox1*, total of 4448 bp. Numbers above branches indicate posterior probability values derived from the Bayesian analysis, numbers below branches are bootstrap support values above 50% taken from the maximum likelihood analysis.

Peces anuales en estudios del envejecimiento

Austrolebias

~ 60 especies

(www.fishbase.org / set 2022)¹



Austrolebias: diferentes tamaños

Tamaño pequeño (♂: 20-25 mm)



Tamaño medio (♂: 30-50 mm)



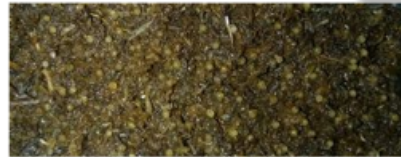
Gran tamaño (♂: 50-110 mm)



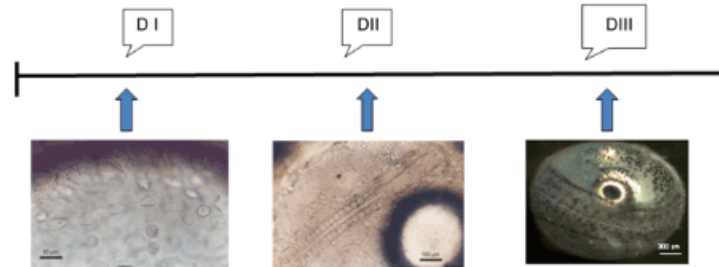
Ciclo de vida < 1 año



Huevos en el sustrato



Juveniles



Eclosión

Diapausas

Fotos: charco ubicado en el balneario "La Coronilla" (Dpto. Rocha, Uruguay)

Genoma mitocondrial sujeto a altas tasas de mutación

Zoological Journal of the Linnean Society (2000), 129: 93–110. With 6 figures

doi:10.1006/zjls.1999.0202, available online at <http://www.idealibrary.com> on **IDEAL**[®]

Cynolebias = Austrolebias

High levels of
divergence in
Cynolebias (C)

GRACIELA GARCÍA
ENRIQUE P. LESSA

Biological Journal of the Linnean Society, 2002, 76, 49–59. With 6 figures

**Mitochondrial genes: signals and noise in the
phylogenetic reconstruction of the annual killifish genus
Cynolebias (Cyprinodontiformes, Rivulidae)**

G. GARCÍA^{1*}, F. ALVAREZ-VALIN² and N. GOMEZ³

Elevada tasa metabólica al inicio del ciclo de vida (*A. viarius*)



Cardozo V (1999) *Tasa metabólica y excreción del nitrógeno en peces anuales Cynolebias viarius (Cyprinodontiformes)*. Tesis de Maestría.

Individuos de **2 semanas**: Tasa metabólica más **ALTA** de todo el ciclo.

Individuos de **8 semanas** : Tasa metabólica más **BAJA**.

Envejecimiento en *Austrolebias*

Exp. Geront. Vol. 1, pp. 161-171. Pergamon Press 1965. Printed in Great Britain

HUSBANDRY
OF THE ANNUAL

Laboratory Studies on Life-span, Growth, Aging, and Pathology of
the Annual Fish, *Cynolebias bellottii* Steindachner¹

Exp. Geront. Vol. 5, pp. 241-246. Pergamon Press 1970. Printed in Great Britain

OBSERVATIONS ON THE LIFE SPAN OF
SEVERAL SPECIES OF ANNUAL FISH
AND OF THE WORLD'S SMALLEST FISH

R. K. LIU and R. L. WALFORD

Journal of Gerontology
1975, Vol. 30, No. 2, 129-131

Mid-Life Temperature-Transfer Effects
on Life-Span of Annual Fish

Robert K. Liu, PhD, and Roy L. Walford, MD^{1, 2}

Cambios fenotípicos en la naturaleza y en cautiverio (*A. charrua*)



Campo - octubre 2012



Cautiverio (Fotos tomadas por N. Papa)

Patrones de senescencia molecular durante la
ontogenia de peces anuales Sudamericanos del
género *Austrolebias*
(Cyprinodontiformes: Rivulidae)



Mag. Verónica Gutiérrez

Director

Dra. Graciela García

Co-directores

Dra. Nibia Berois

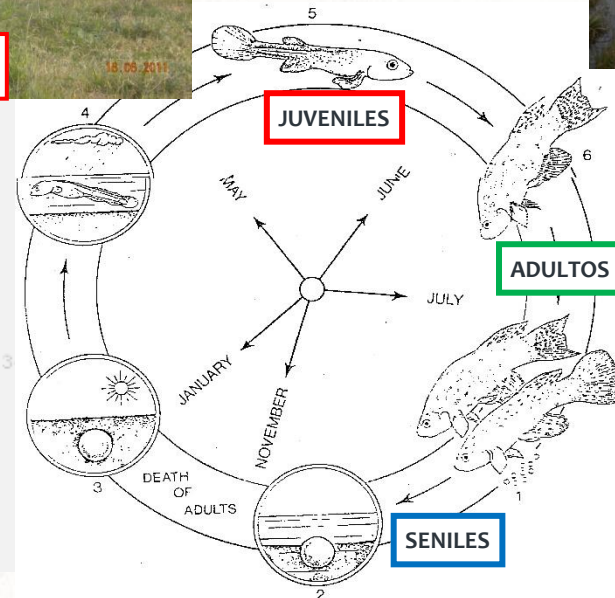
Dra. Ana Denicola

OBJETIVO GENERAL

Estudiar diferentes **aspectos moleculares del envejecimiento** vinculados al proceso de **senescencia celular** (acumulación de daños en el ADN, dinámica de los extremos cromosómicos, funcionalidad de la cadena respiratoria, presencia de daño oxidativo y disminución de la auto-fagocitosis) en diferentes etapas de la **ontogenia** de peces anuales del género *Austrolebias* (Cyprinodontiformes: Rivulidae).

Colecta de individuos de *A. charrua* en la naturaleza

Austrolebias charrua

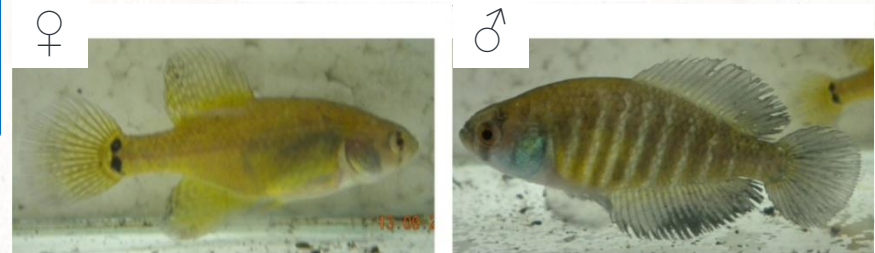


La Coronilla (Dpto. de Rocha)

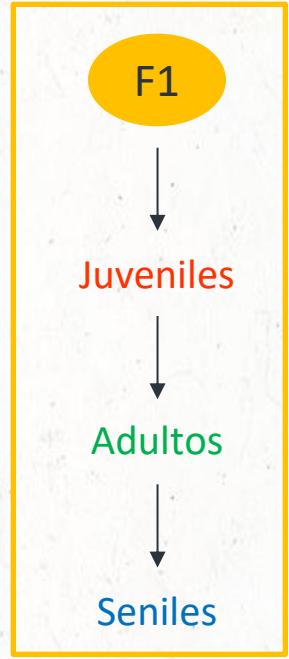


Establecimiento de cruzamientos:
obtención de progenies F1 de laboratorio

Austrolebias charrua



En cautiverio



9 “Hallmarks” del envejecimiento



Inestabilidad Genómica

Disfunción mitocondrial

RESEARCH ARTICLE

Open Access



First complete mitochondrial genome of the South American annual fish *Austrolebias charrua* (Cyprinodontiformes: Rivulidae): peculiar features among cyprinodontiforms mitogenomes

Verónica Gutiérrez^{1*}, Natalia Rego², Hugo Naya^{2,3} and Graciela García¹

ARNt-Cys

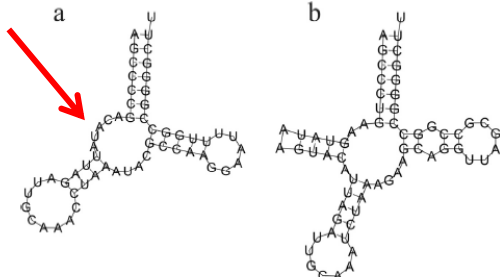
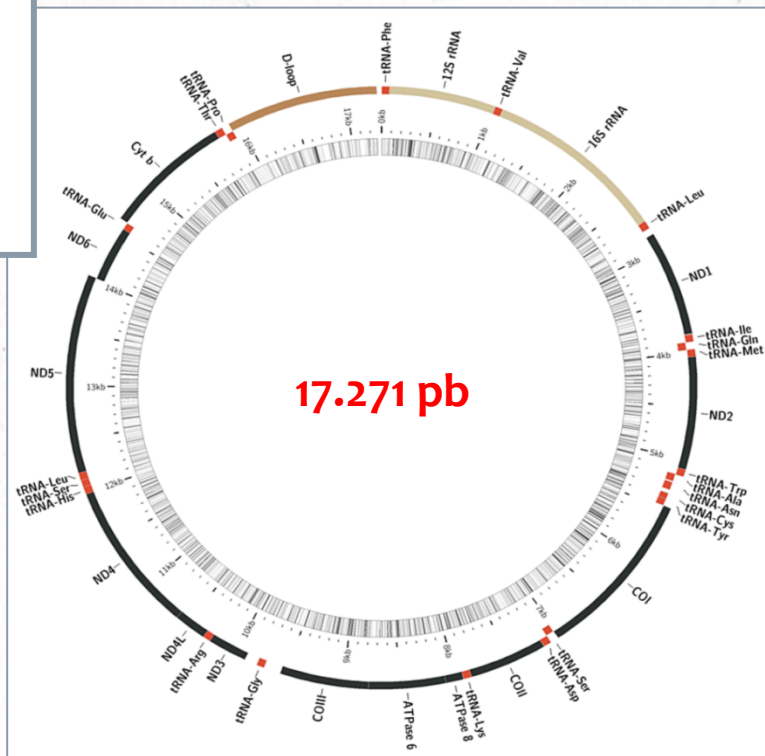


Fig. 2 Putative secondary structure of the tRNA-Cys encoded in the mtDNA of (a) *A. charrua* and (b) *K. marmoratus*. The tRNAs were annotated using MITI tool run through MitoAnnotator [15]

- 57 pb (+ corto dentro de los Cyprinodontiformes)
- NO presenta el brazo D



En otros organismos: ARNt “truncados” (sin brazo D y/o T) son funcionales, pero puede existir cierta disminución de la síntesis proteica.

Polimorfismos en las secuencias mitocondriales codificantes (H) durante la ontogenia de hermanos totales (o FS) de *A. charrua*

Gutiérrez et al. (en preparación)

Secuencias nucleotídicas

		Juveniles					Adultos				Seniles	
Gen	Posición	AUS1	AUS2	AUS3	AUS4	AUS5	AUS6	AUS7	AUS8	AUS9	AUS11	AUS13
COI	5690	0	0	0	TaA	0	0	0	0	0	0	0
ND3	10059	0	0	0	0	0	Delección	0	0	0	0	0
	10220	0	0	0	AaG	0	0	0	0	0	0	0
ND5	12505	0	0	0	0	TaC	0	0	0	0	0	0
	12764	0	0	0	0	CaT	0	0	0	0	0	0
	13842	0	GaA	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Cyt b	15735	TaC	TaC	TaC	TaC	TaC	TaC	0	TaC	TaC	TaC	TaC

La más conservada →

Las más variables {

Mismo cambio en todos los individuos →

↑ Genoma de referencia

- 7 cambios nucleotídicos (6 en JUVENILES)

- Solamente cambios en 4 secuencias codificantes

Polimorfismos en las secuencias mitocondriales codificantes (H) durante la ontogenia de hermanos totales (o FS) de *A. charrua*

Gutiérrez et al. (en preparación)

Secuencias aminoacídicas

Gen	Posición en el genoma	Cambio nucleotídico	Número del codón afectado	Posición en el codón	Cambio de codón	Aminoácido resultante
→ COI	5690	T/A	75	3	ATT a AAA	Ile a Met
ND3	10059	Delección	56	1	TTT	-
	10220	A/G	109	3	CAA a CAG	Gln a Gln
→ ND5	12505	T/C	103	1	TCT a CCT	Ser a Pro
	12764	C/T	189	2	GCC a GCT	Ala a Ala
	13842	G/A	548	3	TTG a TTA	Leu a Leu
→ Cyt b	15735	T/C	368	1	TTT a CTT	Phe a Leu

Ninguna de las mutaciones encontradas en el ADNmt de *A. charrua* coinciden con las descritas y vinculadas a enfermedades y síndromes en humano

Considerando que la **tasa metabólica** es una de las variables que pueden afectar las **tasas de sustitución nucleotídica**, la **posible elevada tasa metabólica de *A. charrua*** en etapas tempranas de su ciclo de vida podría ser la responsable del elevado número de sustituciones nucleotídicas encontrado en los individuos jóvenes



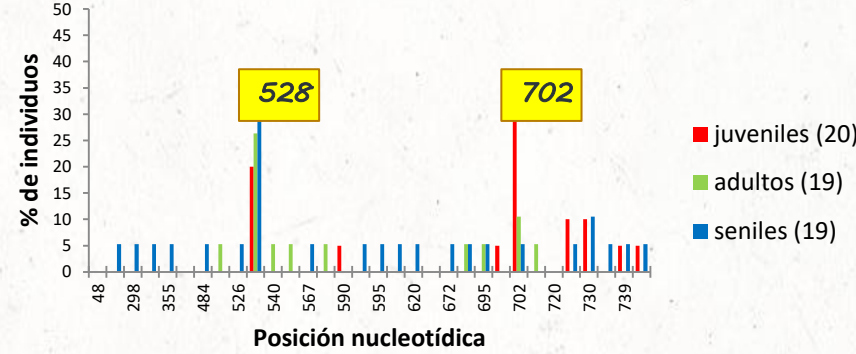
Cambios nucleotídicos en el gen citocromo b (750pb~65%)

Gutiérrez et al. (en preparación)

CAMPO - 2011

528

DNA Sequences	Translated Protein Sequences
Species: <i>A. leucurus</i>	Species: <i>A. leucurus</i>
1. 2073_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
2. 2074_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
3. 2075_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
4. 2076_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
5. 2077_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
6. 2078_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
7. 2079_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
8. 2080_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
9. 2081_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
10. 2082_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
11. 2083_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
12. 2084_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
13. 2085_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
14. 2086_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
15. 2087_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
16. 2088_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
17. 2089_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
18. 2090_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
19. 2091_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
20. 2092_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
21. 2093_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG
22. 2094_11FO_2	CGTTCCTCTTGAAGGCGAGATATCTTTTGGGGGGCAACAGTCATTACGAACCTCTTTCCGCAATTCCTTTTAAAGGAACTCTTGTACAA7GAATTGGAGGTTTCCAGTAA7AAGCAACTCTAACG



- Sitios variables (SV) = 28
- Tv = 71%

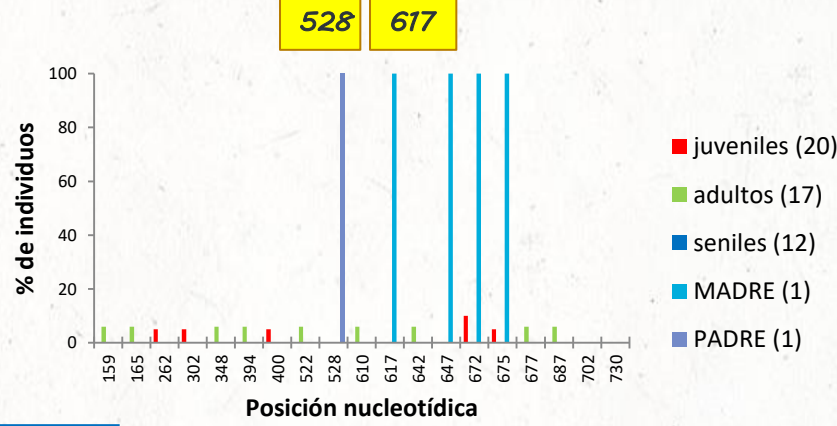
- JUV: 8 SV
- ADU y SEN: algunos SV "exclusivos"

CAUTIVERIO - 2012

528

617

DNA Sequences	Translated Protein Sequences
Species: <i>A. leucurus</i>	Species: <i>A. leucurus</i>
1. 2782_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
6. 2783_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
9. 2787_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
10. 2788_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
7. 2811_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
8. 2812_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
9. 3287_CB3H-11FI-Ann	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
10. 3288_CB3H-11FI-Ann	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
11. 2847_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
12. 2848_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
13. 2849_CB3H-11FI-Jhe	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT
14. 3244_CB3H-11FI-Ann	TTTCTAGTAGATAAATGCAACTTAACCCGATTTTGGATTTGATTTCTTATTTCCTTTGTGGTAA7AGCCATAGTTATAA7CAGCAATTTCCCTT



- SV (SIN parentales) = 12
- Tv = 75%

- SV: JUV y ADU

Cambios nucleotídicos en el gen citocromo b (750pb~65%)

Gutiérrez et al. (en preparación)

CAMPO - 2011

528

En ambos ambientes (CAMPO y CAUTIVERIO) el gen *cyt-b* presenta:

- Sustituciones nucleotídicas (transversiones) desde juveniles
- Selección purificadora ($Ka/Ks < 1$)
- Selección menos relajada en el uso de codones sinónimos

CAUTIVERIO - 2012

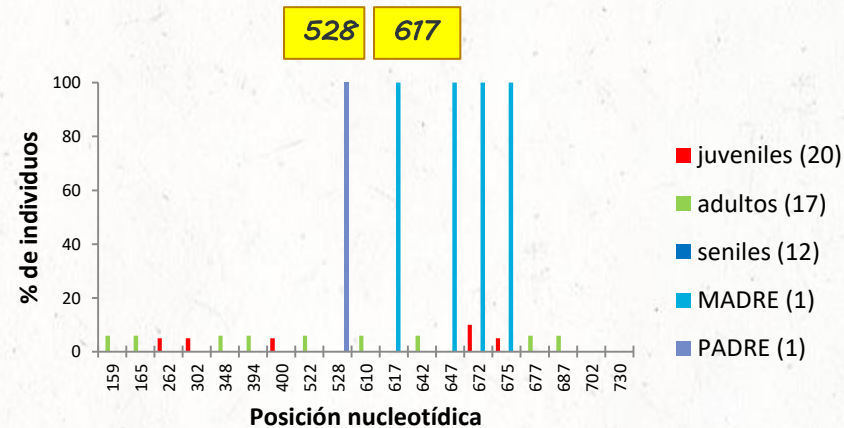
Species/Accession	DNA Sequences	Translated Protein Sequences
MADRE	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
7. 2782_CBSH-11F1-Jhe	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
6. 2783_CBSH-11F1-Jhe	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
5. 2787_CBSH-11F1-Jma	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
4. 2788_CBSH-11F1-Jhe	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
7. 2811_CBSH-11F1-Ahe	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
8. 2812_CBSH-11F1-Ahe	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
9. 3287_CBSH-11F1-Ana	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
10. 3288_CBSH-11F1-Ana	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
11. 2847_CBSH-11F1-She	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
12. 2848_CBSH-11F1-She	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
13. 2846_CBSH-11F1-Sma	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT
14. 3244_CBSH-11F1-Sma	CAATGAATTTGGGGTTTCAGTAGATAAATGCAACTCTAACCCGATTTTGGCATTTTCATTTCTATTTCCTTTGGTAAATGCCATAGTTATAA	CAATGAAITTCCTT

528

617

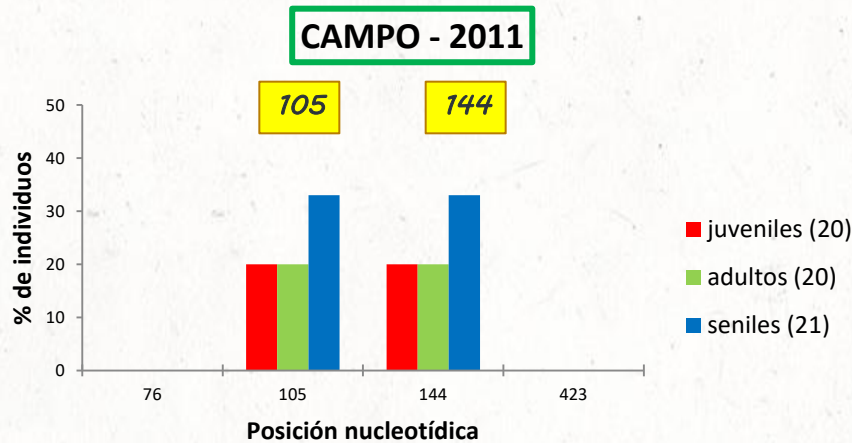
- SV (SIN parentales) = 12
- Tv = 75%

• SV: JUV y ADU



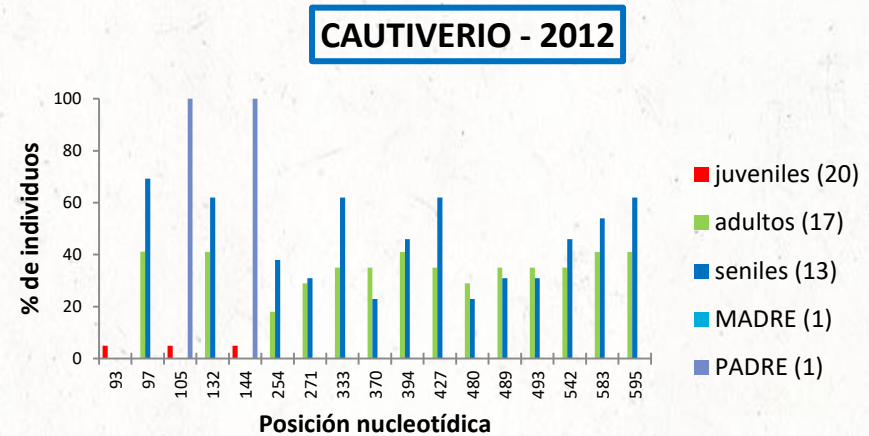
Cambios nucleotídicos en el gen citocromo oxidasa-1 (640pb~ 41%)

Gutiérrez et al. (en preparación)



• Sitios variables (SV) = 2 (1Ts+1Tv)

• 2 SV: JUV, ADU y SEN



• SV (SIN parentales) = 15

• Tv = 55%

• SV: 1 en JUV (2 compartidos con el padre: 105 y 144)

• SV: ADU y SEN (compartidos)

Cambios nucleotídicos en el gen citocromo oxidasa-1 (640pb ~ 41%)

Gutiérrez et al. (en preparación)

CAMPO - 2011

CAUTIVERIO - 2012

50

105

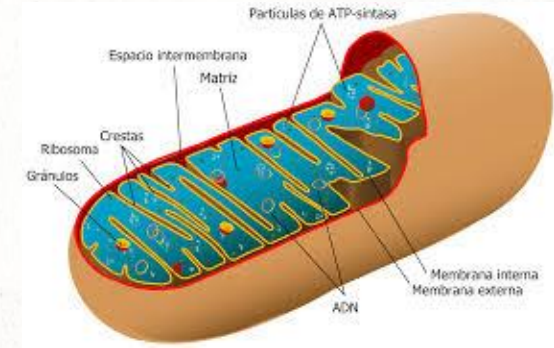
144

100

En ambos ambientes (CAMPO y CAUTIVERIO) el gen *cox-1* presenta:

- Sustituciones nucleotídicas (Ts y/o Tv) desde juveniles
- Selección purificadora ($Ka/Ks < 1$)
- Selección menos relajada en el uso de codones sinónimos

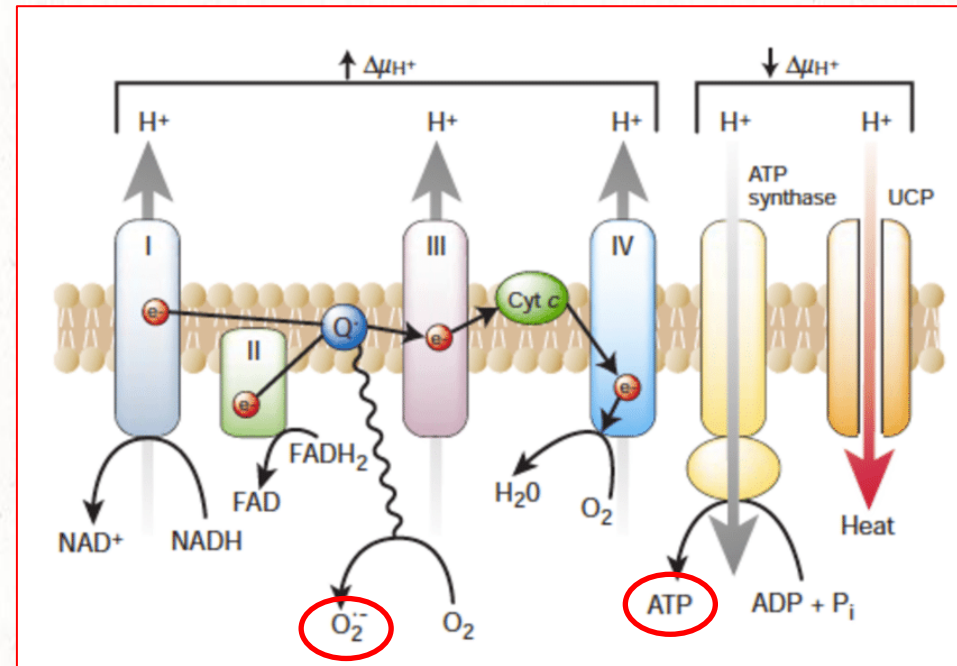
Disfunción Mitocondrial



▶ La función mitocondrial se ve alterada por:

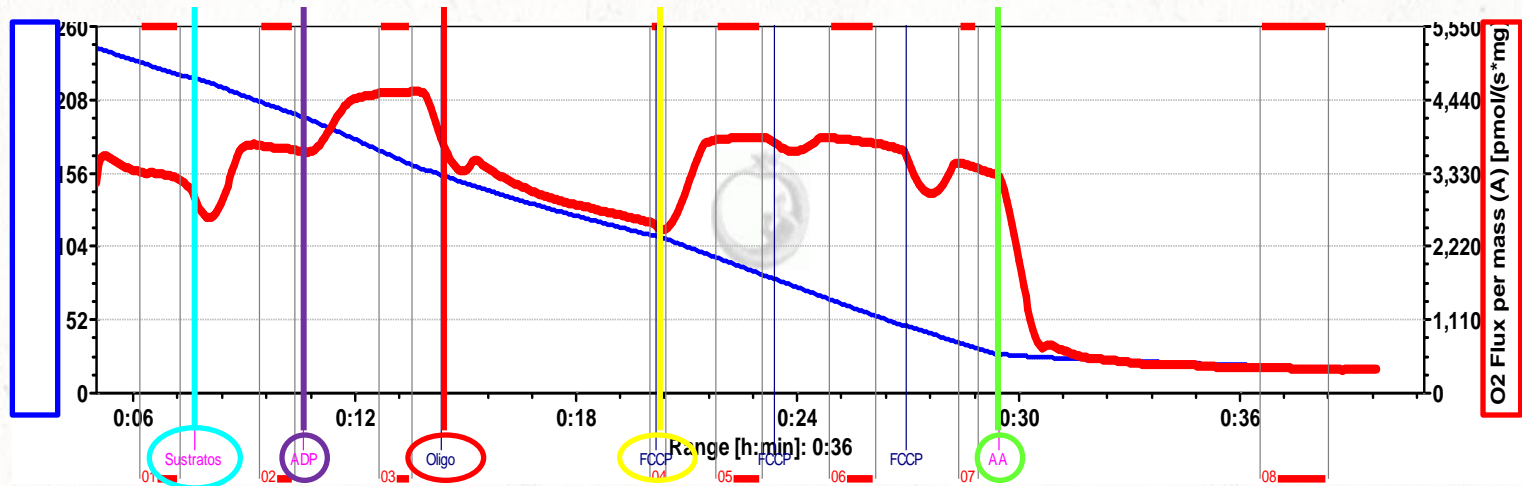
- acumulación de **mutaciones** y **deleciones** en el **ADNmt**.
- desestabilización de la **cadena de transporte** de electrones: **AUMENTA** la fuga de electrones y se **reduce la generación de ATP**.
- **oxidación** de proteínas mitocondriales.
- cambios en la **composición lipídica** de las membranas mitocondriales

▶ Señales de estrés y una función mitocondrial defectuosa generan **ROS**: altos niveles, o mantenidos en el tiempo, pueden contribuir al envejecimiento.



Respiración mitocondrial

OROBOROS



Sustratos + ADP

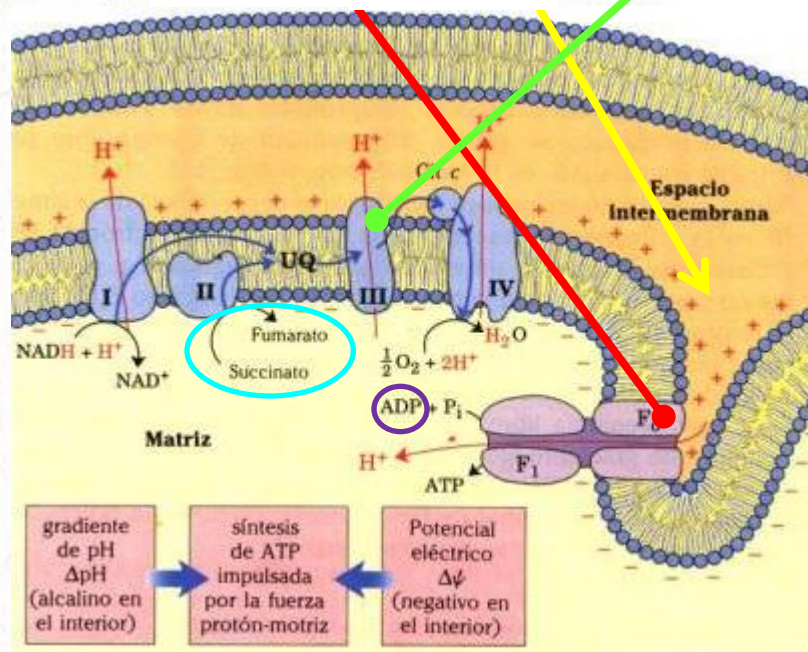
Oligomicina
(Inhibidor síntesis de ATP)

FCCP
(Agente desacoplante)

Antimicina
(Inhibidor del compl. III)

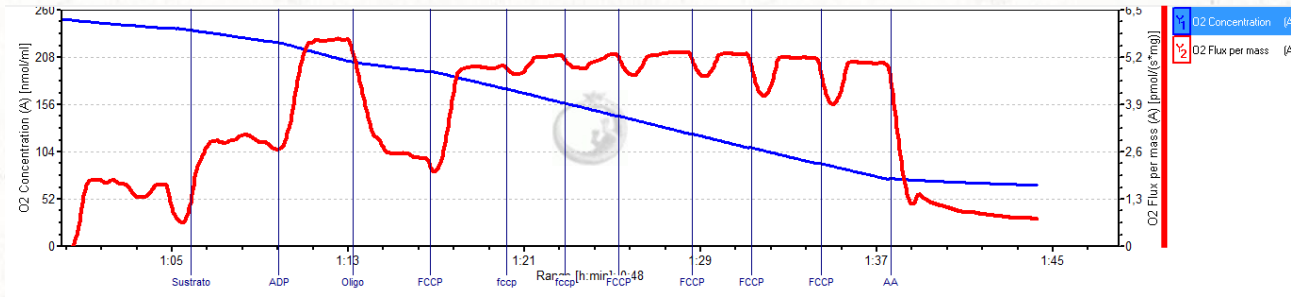
Biopsias de hígado fresco

♀



Funcionalidad mitocondrial

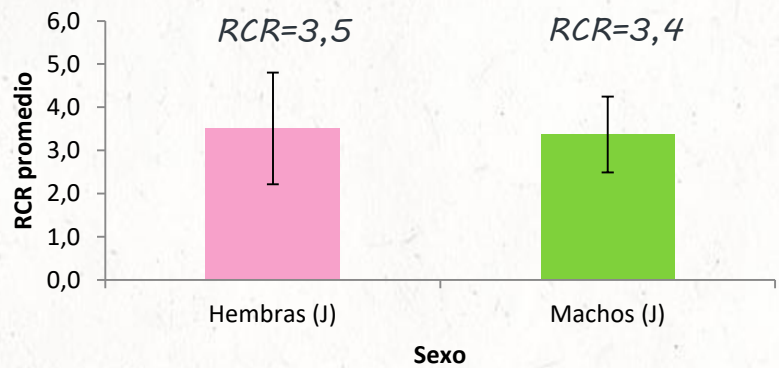
Gutiérrez et al.
(en preparación)



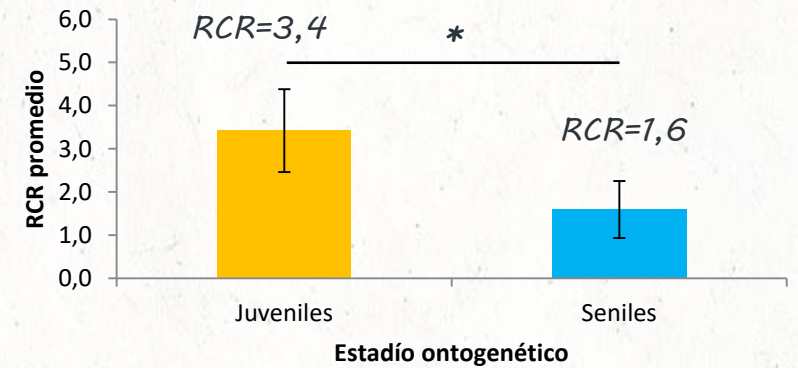
$$\text{Índice de Control Respiratorio (RCR)} = \frac{\text{FCCP} - \text{AA}}{\text{Oligomicina} - \text{AA}}$$

RCR > 1: acoplamiento mitocondrial

CAUTIVERIO – 2013 (Juveniles / entre sexos)



CAUTIVERIO - 2013 (entre edades)



JUVENILES: respiración mitocondrial
NO difiere entre sexos

Disminución del estado funcional de las mitocondrias con el envejecimiento de *A. charrua*.

9 “Hallmarks” del envejecimiento



¿Qué son los telómeros?

Telómero:
del griego
“telos”=final
“meros”=parte.

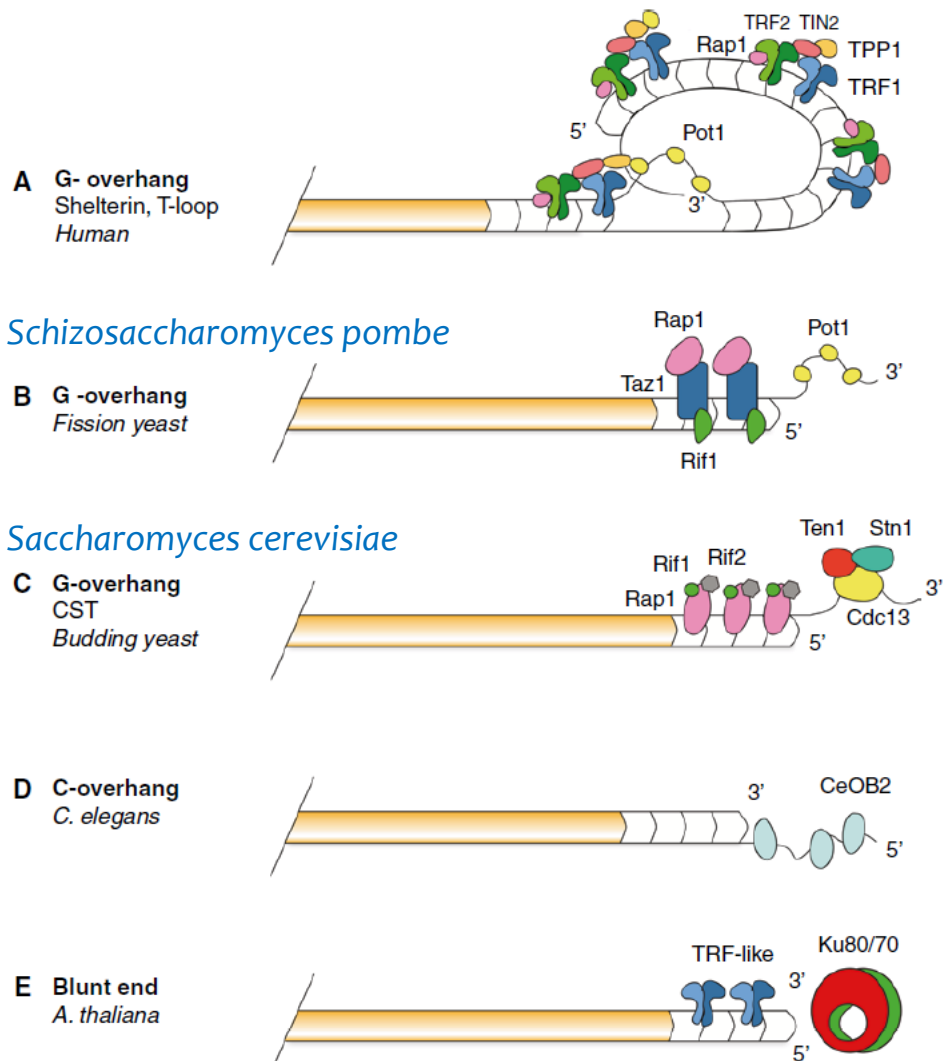
Son regiones de **ADN no codificante** ubicadas en los **extremos** de los **cromosomas eucarióticos**.



Cumplen un rol esencial en la **preservación de la integridad cromosómica**, protegiendo al ADN codificante de la acción enzimática y la degradación.

Contribuyen al mantenimiento de la estabilidad cromosómica

Estructura de los telómeros eucariotas



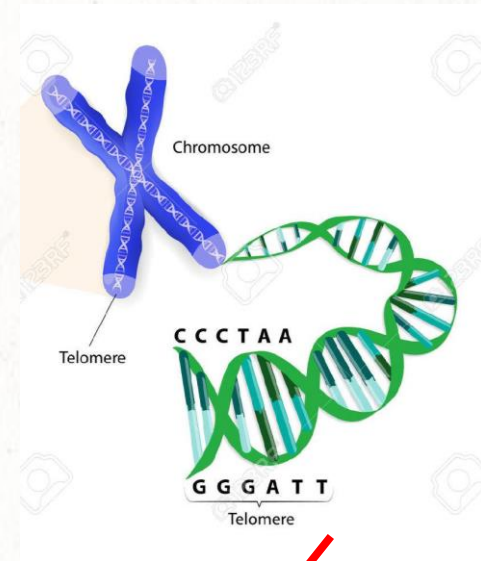
La estructura y proteínas de “protección final”

Mamíferos
≠
Levadura

ADN telomérico

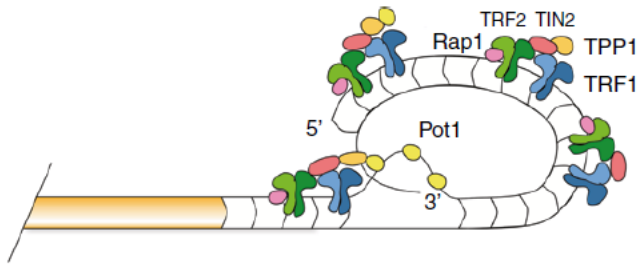
- ▶ **Heterocromatina** (no codificante)
- ▶ **Sec. pequeñas altamente repetidas en tándem** con una distribución asimétrica de los pares **GC** (hebra G: 5' a 3')

(Repetidas un número variable de veces: en diferentes especies y en los diferentes tejidos dentro de una especie)

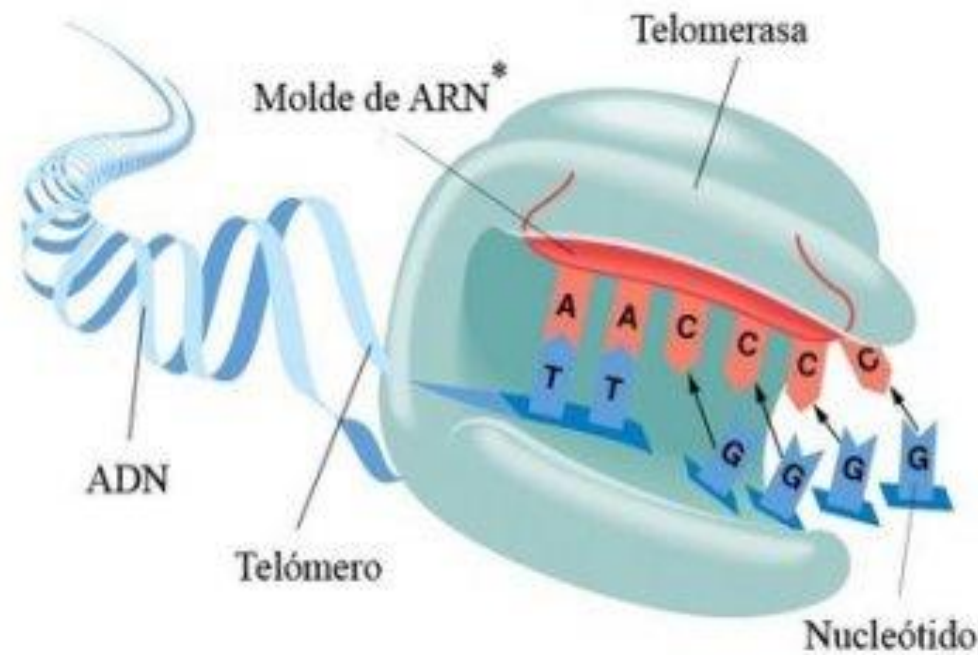
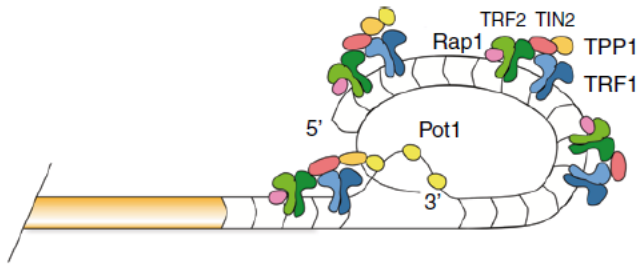


Grupo	Ej. Organismo	Secuencia
Insectos	<i>Bombyx mori</i>	TTAGG
Ascáridos	<i>Ascaris lumbricoides</i>	TTAGGC
Vertebrados	<i>Humanos, ratón, Xenopus</i>	TTAGGG
Hongos filamentosos	<i>Neurospora crassa</i>	TTAGGG
Protozoos cinetoplástidos	<i>Trypanosoma</i>	TTAGGG
Protozoos ciliados	<i>Tetrahymena</i>	TTGGGG
Plantas superiores	<i>Arabidopsis thaliana</i>	TTTAGGG

A G- overhang
Shelterin, T-loop
Human



A G- overhang
Shelterin, T-loop
Human



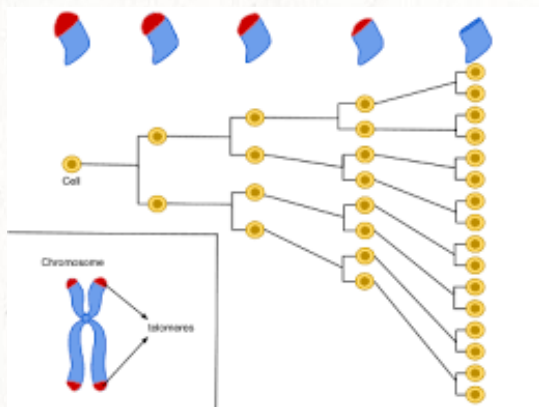
* La secuencia de la molécula molde de ARN puede variar en las diferentes especies

➤ La TELOMERASA!!

- Enzima que **Replica** el ADN en **los extremos de los cromosomas eucarióticos** y permite el alargamiento de los telómeros.
- Formada por un complejo proteína-ARN (ribonucleoproteína) con **actividad polimerasa** y que actúa como **retrotranscriptasa**.
- Alarga los extremos de los cromosomas con una **secuencia telomérica específica**, utilizando como molde su propio **ARN**.

ACORTAMIENTO de los TELOMEROS

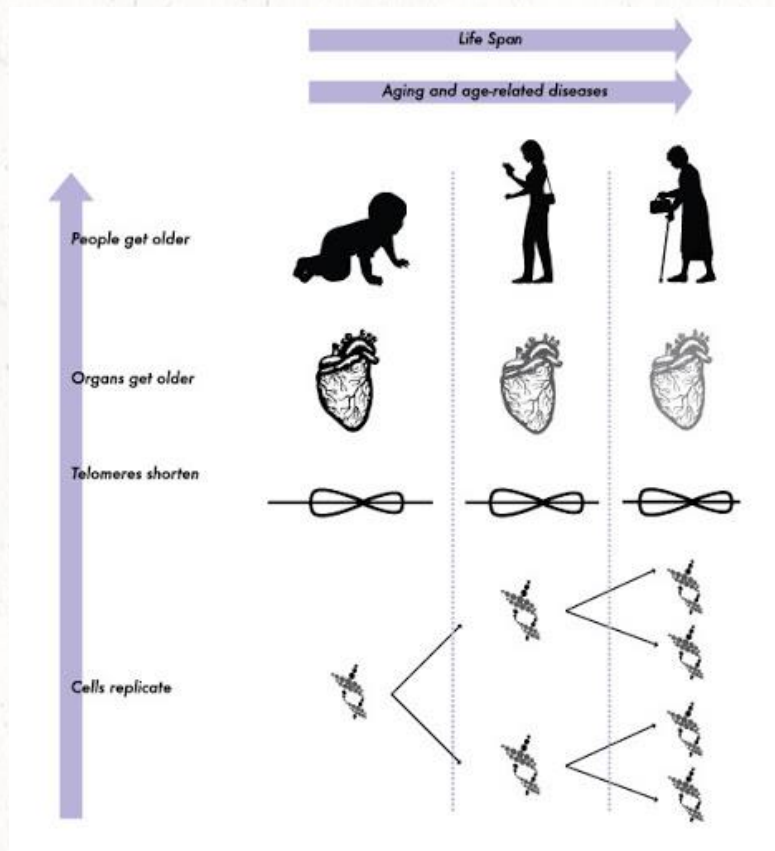
- ▶ El acortamiento de los telómeros se observa en todos los **tejidos mitóticos** a medida que transcurre la edad.
- ▶ La **pérdida progresiva de los telómeros** es uno de los mecanismos que impone un límite al crecimiento de células normales en cultivo.



Senescencia Replicativa

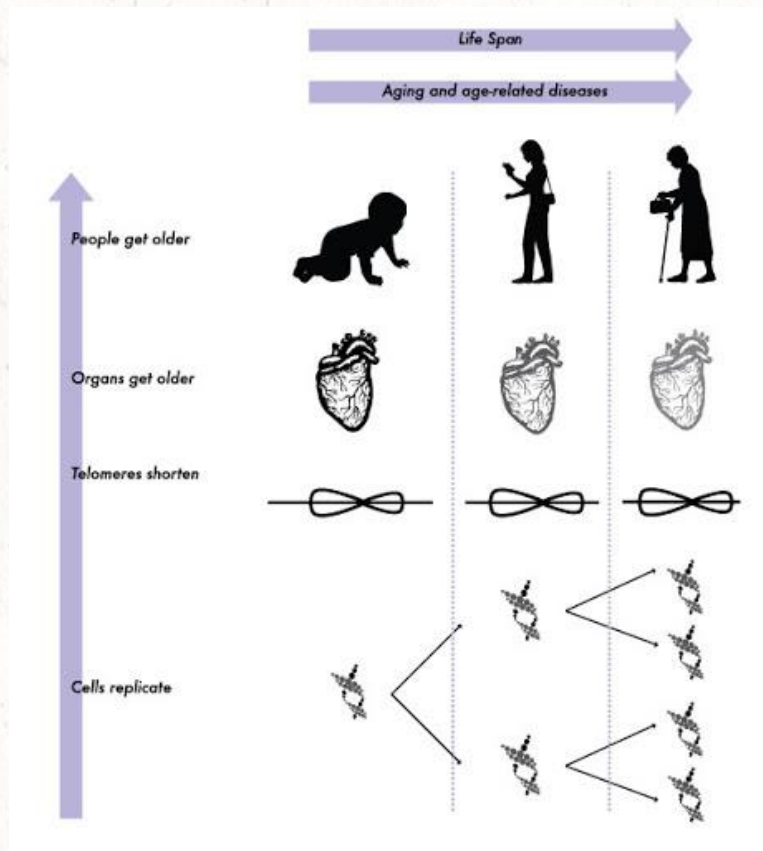
- ▶ Reflejo del acúmulo de divisiones celulares asociado a la renovación tisular.

The telomere hypothesis of cellular aging



Los telómeros sirven como **un reloj mitótico interno** en las células somáticas de mamíferos (sin telomerasa) y cuando **se agota la longitud** de los telómeros, se produce la **senescencia celular** y la muerte final (Harley et al. 1992)

The telomere hypothesis of cellular aging



Los telómeros sirven como **un reloj mitótico interno** en las células **somáticas** de mamíferos (sin telomerasa) y cuando **se agota la longitud** de los telómeros, se produce la **senescencia celular** y la **muerte final** (Harley et al. 1992)

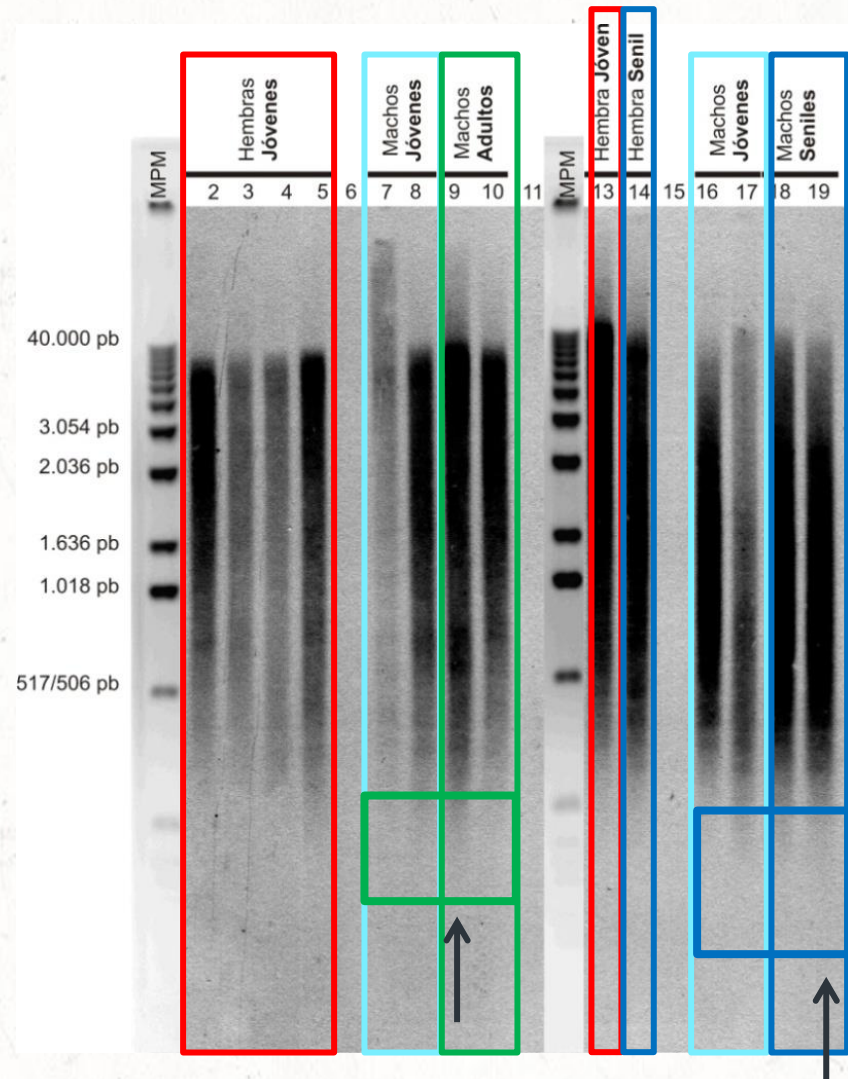
En **humanos**, cada evento de replicación de ADN en las **células somáticas** produce una **pérdida de 100 pb** de secuencia telomérica: disminución progresiva de la longitud de los telómeros en cada división celular

Acortamiento de los extremos cromosómicos durante la ontogenia de *A. charrua*



Gutiérrez et al. (en preparación)

CAUTIVERIO - 2013



Acortamiento de los extremos cromosómicos durante la ontogenia de *A. charrua*

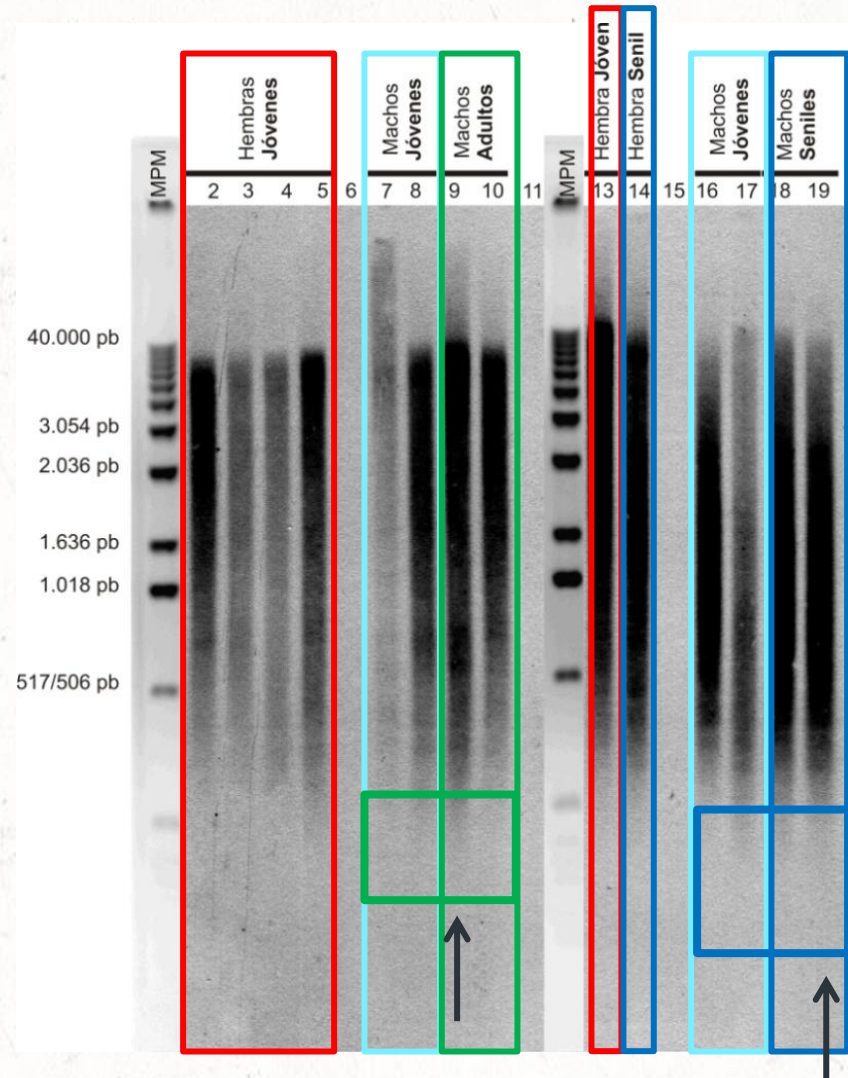


Gutiérrez et al. (en preparación)

CAUTIVERIO - 2013

Fragmentos de menor tamaño (<517/506pb) en 7 de los machos adultos, respecto a los juveniles.

Posible acortamiento de las regiones teloméricas en los machos

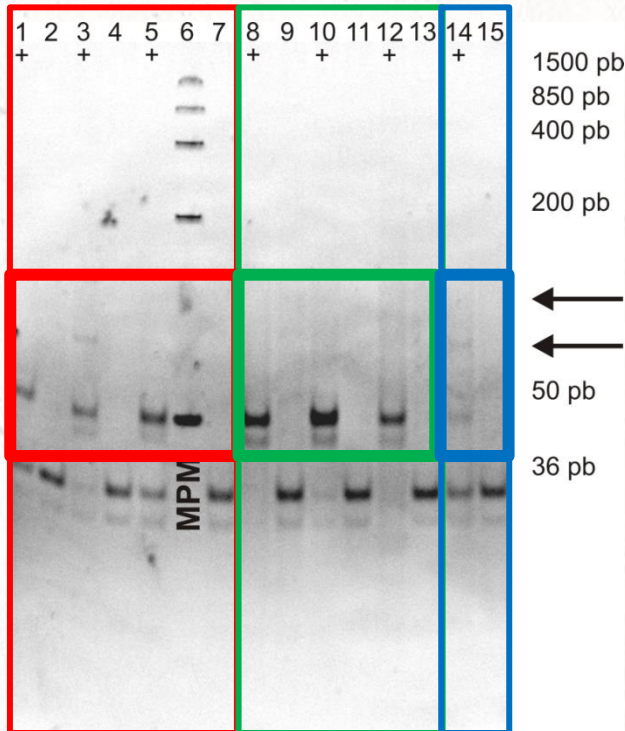


Actividad de la telomerasa durante la ontogenia de *A. charrua*

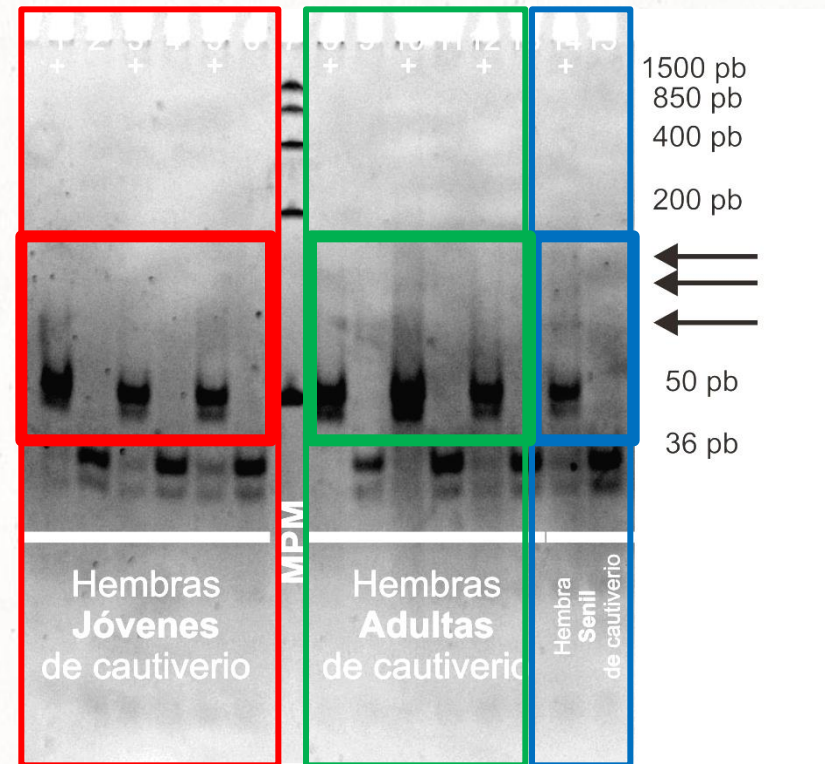
Gutiérrez et al. (en preparación)



CAMPO - 2012



CAUTIVERIO - 2012

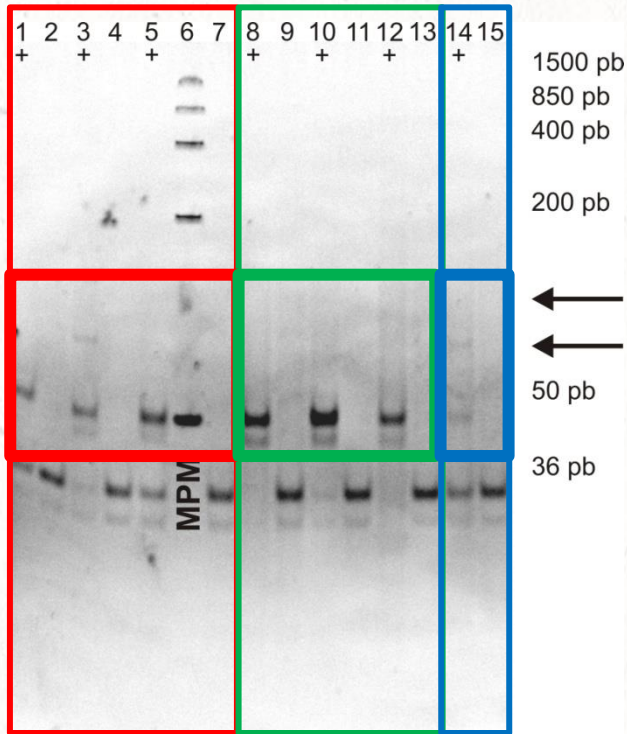


Actividad de la telomerasa durante la ontogenia de *A. charrua*

Gutiérrez et al. (en preparación)

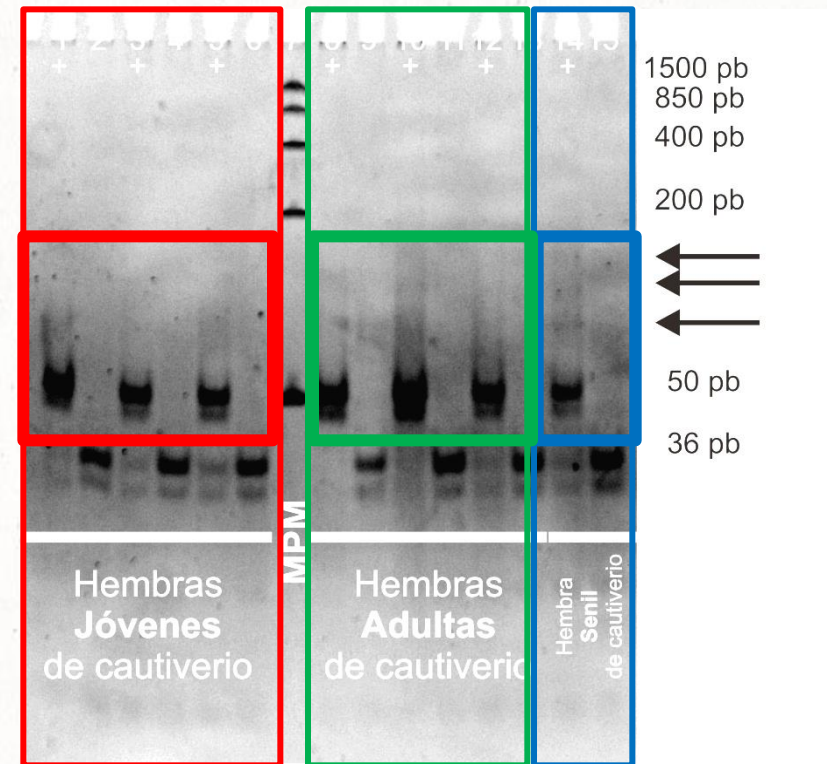


CAMPO - 2012



- Hay amplificación de los repetidos teloméricos en las 3 etapas de la ontogenia.
- **La TELOMERASA está activa.**

CAUTIVERIO - 2012



- Hay amplificación de los repetidos teloméricos en las 3 etapas de la ontogenia.
- **La TELOMERASA está activa.**

9 “Hallmarks” del envejecimiento



Acumulación del biomarcador lipofuscina

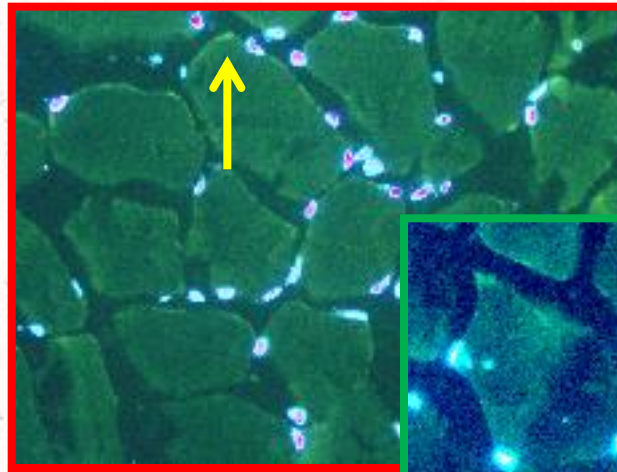
Datos no publicados

HEMBRAS
(músculo)

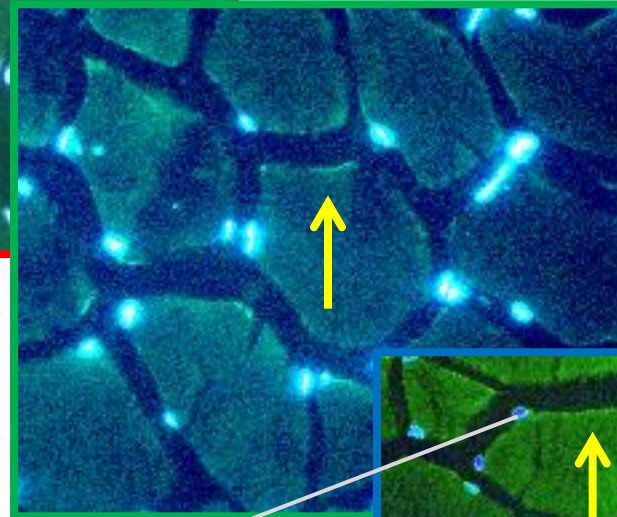
♀



- Cortes de 5 μm .
- Microscopio NIKON ECLIPSE 50i (488nm de excitación)

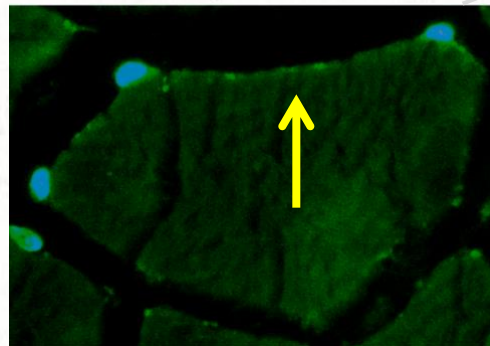
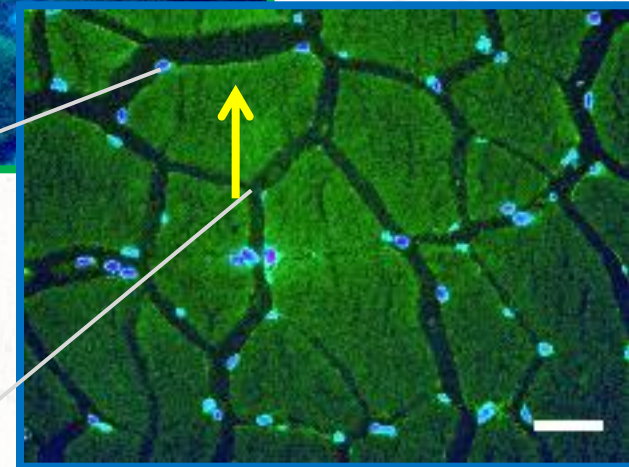


Juvenil



Adulta

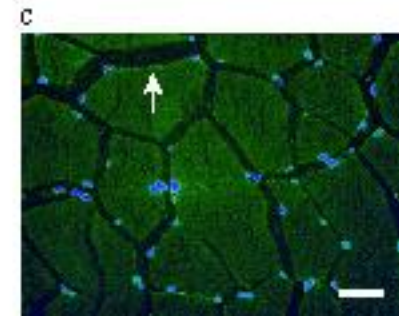
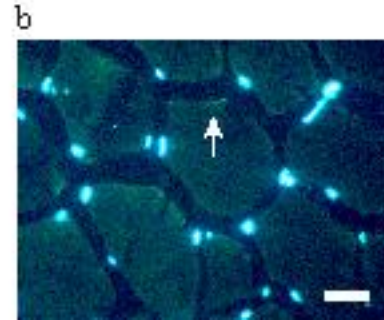
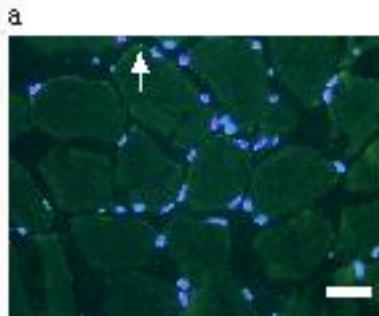
Senil



Acumulación del biomarcador lipofuscina

Datos no publicados

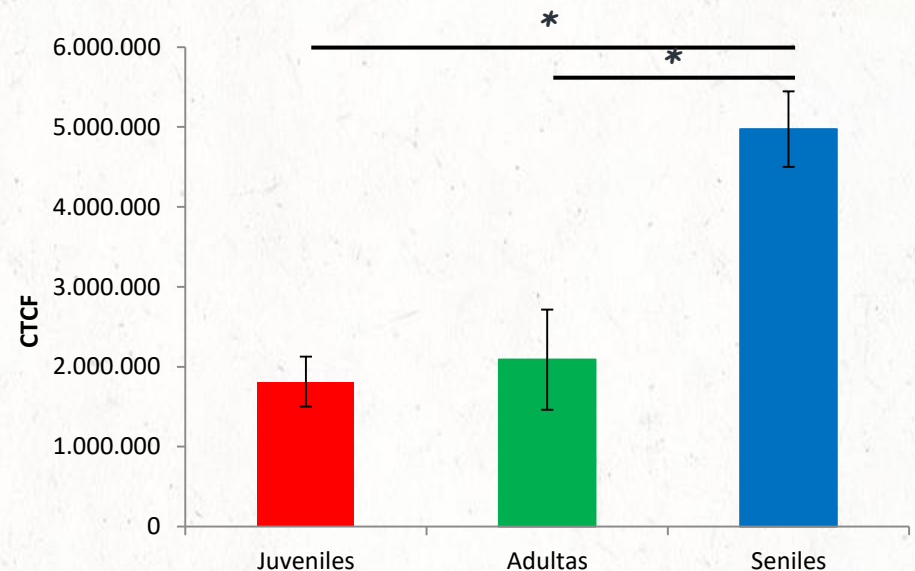
HEMBRAS
(músculo)



CTCF = corrected total cell fluorescence

- 5 células / preparado.
- 5 preparados / estadio.
- Diferencia significativa (*) = $p < 0.05$

Acumulación significativa de lipofuscina durante el envejecimiento de las hembras



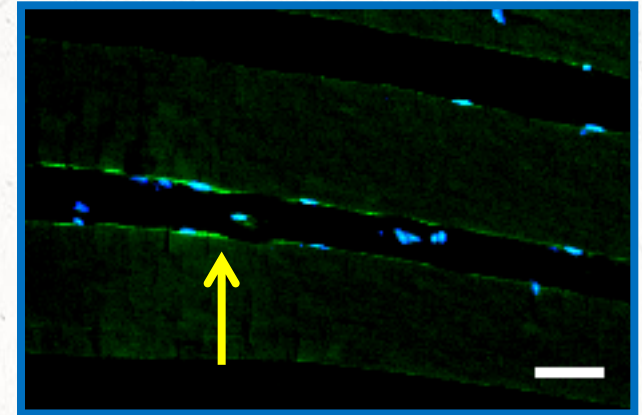
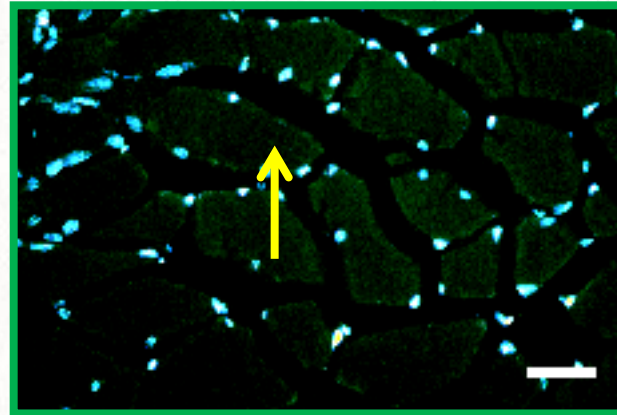
Acumulación del biomarcador lipofuscina

Datos no publicados

MACHOS
(músculo)

Adulto (transversal)

Senil (longitudinal)

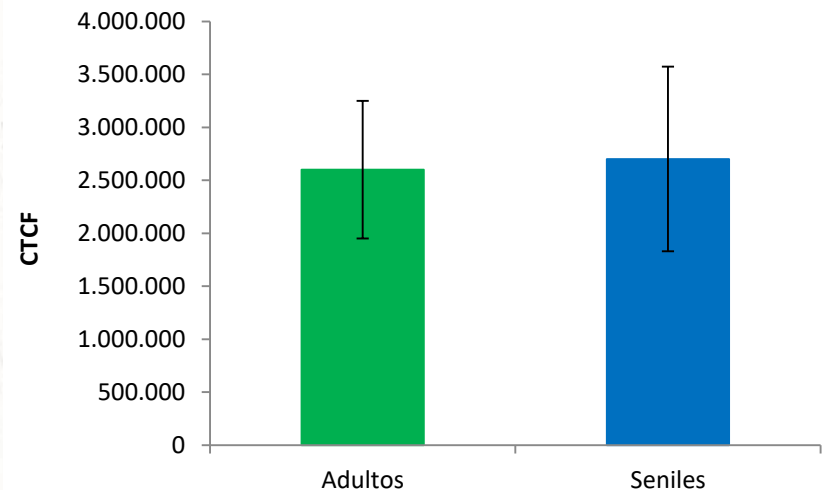


- Cortes de 5 μm .
- Microscopio NIKON ECLIPSE 50i (488nm)

- 5 células / preparado.
- 5 preparados / estadio.

- Diferencia significativa (*) = $p < 0.05$

No se detectó un aumento significativo de lipofuscina durante el envejecimiento de los machos



Age-associated liver alterations in wild populations of *Austrolebias minuano*, a short-lived Neotropical annual killifish

Robson S. Godoy · Luis Esteban K. Lanés · Vinicius Weber · Cristina Stenert · Héctor G. Nóbrega · Guendalina T. Oliveira · Leonardo Maltchik 

Received: 17 April 2019 / Accepted: 10 July 2019
© Springer Nature B.V. 2019

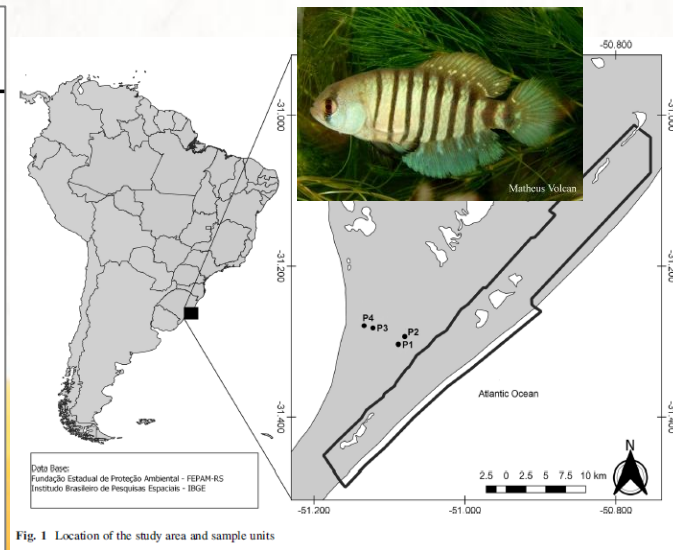


Fig. 1 Location of the study area and sample units

Age-associated liver alterations in wild populations of *Austrolebias minuano*, a short-lived Neotropical annual killifish

Robson S. Gonçalves
Héctor G. Nó

Received: 17 April 2019
© Springer Nature 2019

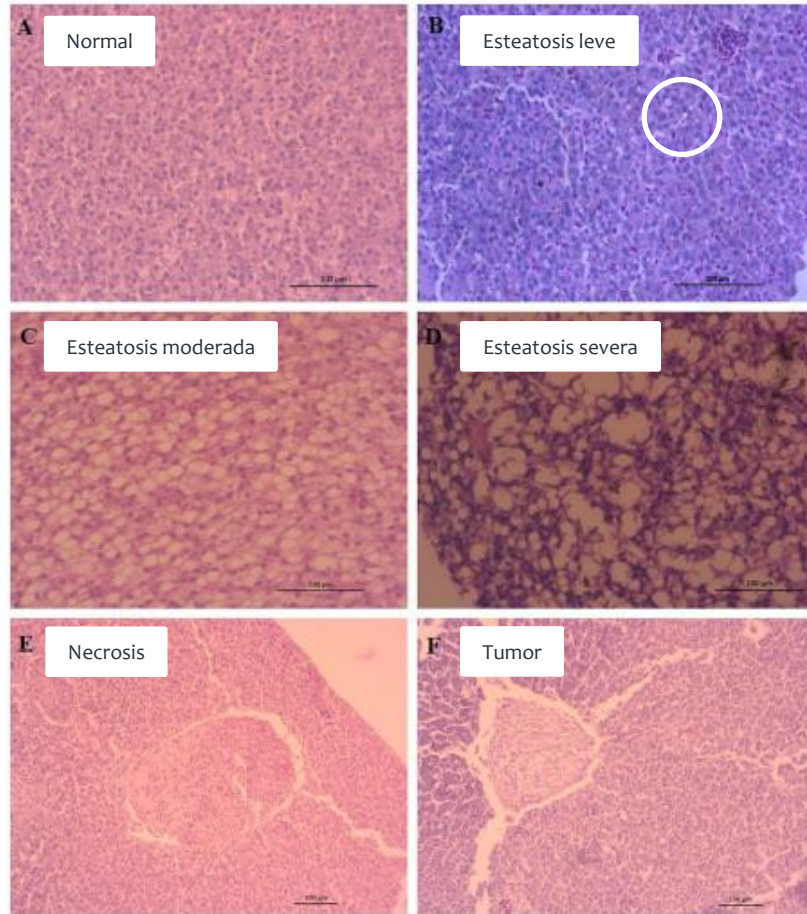


Fig. 2 Alterations found in the liver of *A. minuano*: a Normal Liver (20 ×), b Liver presenting light degree steatosis, characterized by the accumulation of lipids in small droplets in localized areas of the hepatic tissue (arrow) (20 ×), c Liver presenting moderate degree steatosis, characterized by the presence of medium sized fat droplets in areas located or scattered by the tissue (20 ×), d Liver presenting severe degree steatosis, classified by the presence of diffuse and large droplets or fat balloons in the organ often displacing the nucleus of the central region of the cells (20 ×), e Appearance of a region of the liver presenting necrosis, it is noted that the tissue completely lost its architecture in the necrotic region (10 ×), f Region of liver with tissue change indicative of hepatocellular carcinoma and encapsulated tumors (10 ×)

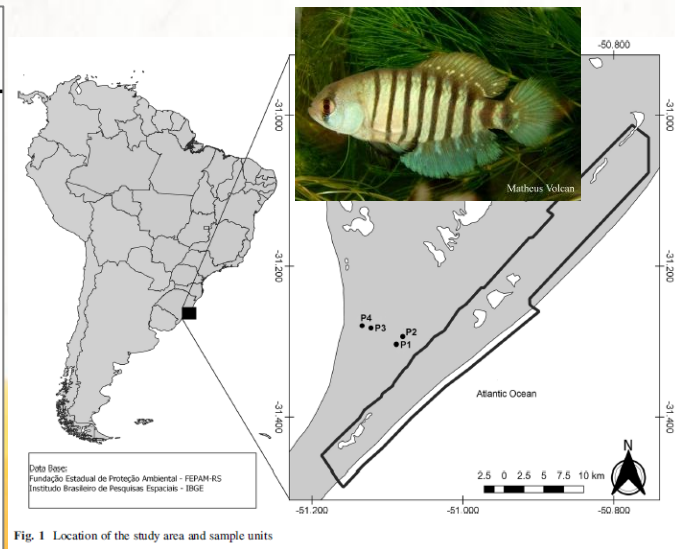


Fig. 1 Location of the study area and sample units

Age-associated liver alterations in wild populations of *Austrolebias minuano*, a short-lived Neotropical annual killifish

Robson S. Gonçalves
 Héctor G. Nó

Received: 17 Apr 2019
 © Springer Nature 2019

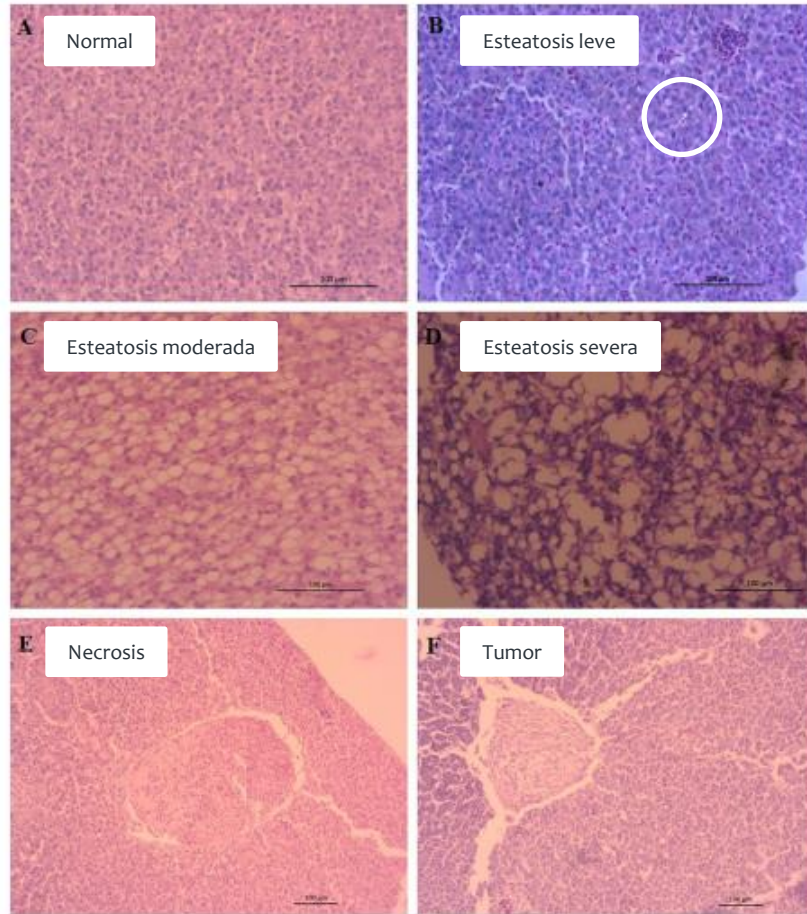


Fig. 2 Alterations found in the liver of *A. minuano*: a Normal Liver (20 ×), b Liver presenting light degree steatosis, characterized by the accumulation of lipids in small droplets in localized areas of the hepatic tissue (arrow) (20 ×), c Liver presenting moderate degree steatosis, characterized by the presence of medium sized fat droplets in areas located or scattered by the tissue (20 ×), d Liver presenting severe degree

steatosis, classified by the presence of diffuse and large droplets or fat balloons in the organ often displacing the nucleus of the central region of the cells (20 ×), e Appearance of a region of the liver presenting necrosis, it is noted that the tissue completely lost its architecture in the necrotic region (10 ×), f Region of liver with tissue change indicative of hepatocellular carcinoma and encapsulated tumors (10 ×)

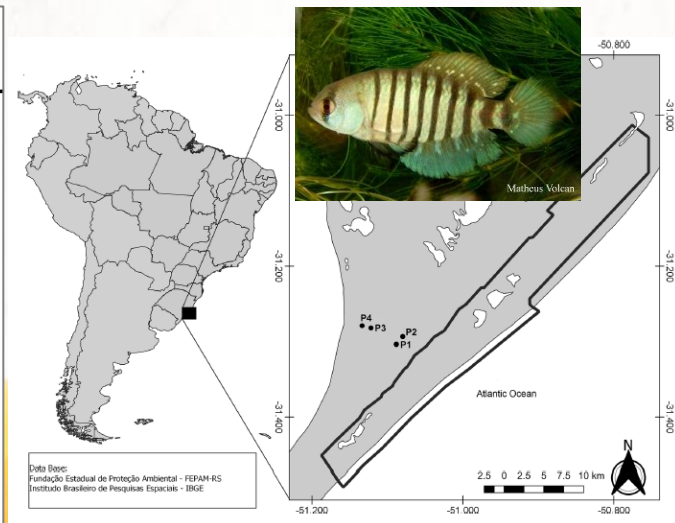


Fig. 1 Location of the study area and sample sites

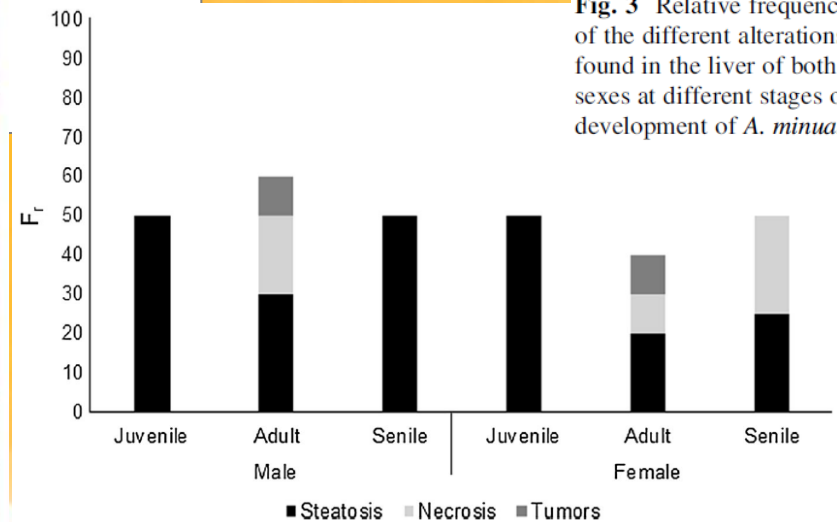



Fig. 3 Relative frequency of the different alterations found in the liver of both sexes at different stages of development of *A. minuano*

- *A. minuano* tiene alteraciones hepáticas de diferente gravedad a lo largo del ciclo de vida.
- Los cambios tienden a aumentar con la edad.
- Los resultados revelaron que >70% de los hígados analizados presentaban alteraciones.

Oxidative stress resistance in a short-lived Neotropical annual killifish

Robson S. Godoy · Luis Esteban K. Lanés · Bruna D. Castro · Vinicius Weber ·
Natália Wingen · Mateus M. Pires · Guendalina T. Oliveira · Leonardo Maltchik 

Received: 19 September 2019 / Accepted: 11 December 2019
© Springer Nature B.V. 2019



Oxidative stress resistance in a short annual killifish

Robson S. Godoy · Luis Esteban K. Lanés · Bruna D. Cas
Natália Wingen · Mateus M. Pires · Guendalina T. Olivei

Received: 19 September 2019 / Accepted: 11 December 2019
© Springer Nature B.V. 2019

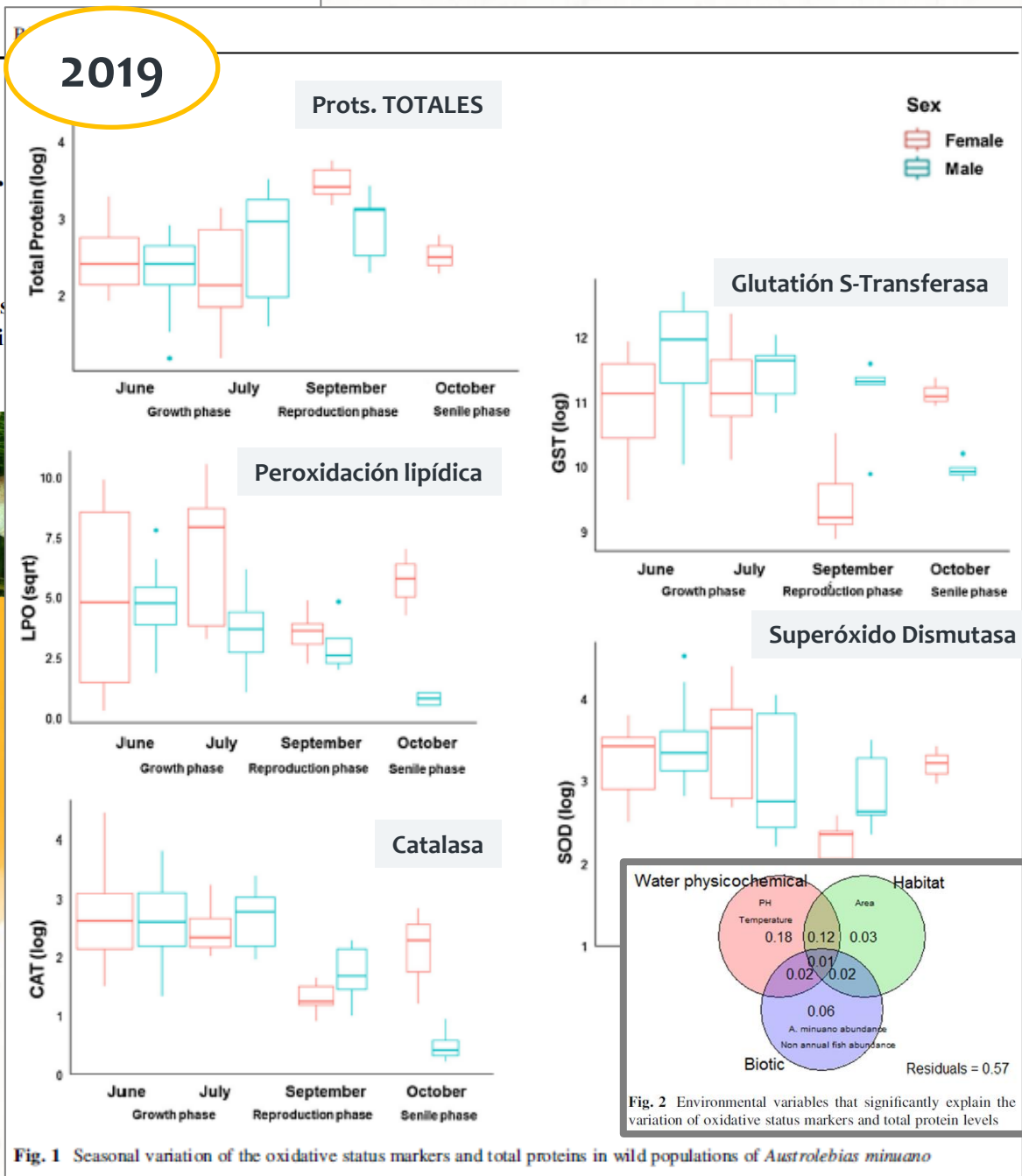


Fig. 1 Seasonal variation of the oxidative status markers and total proteins in wild populations of *Austrolebias minuano*

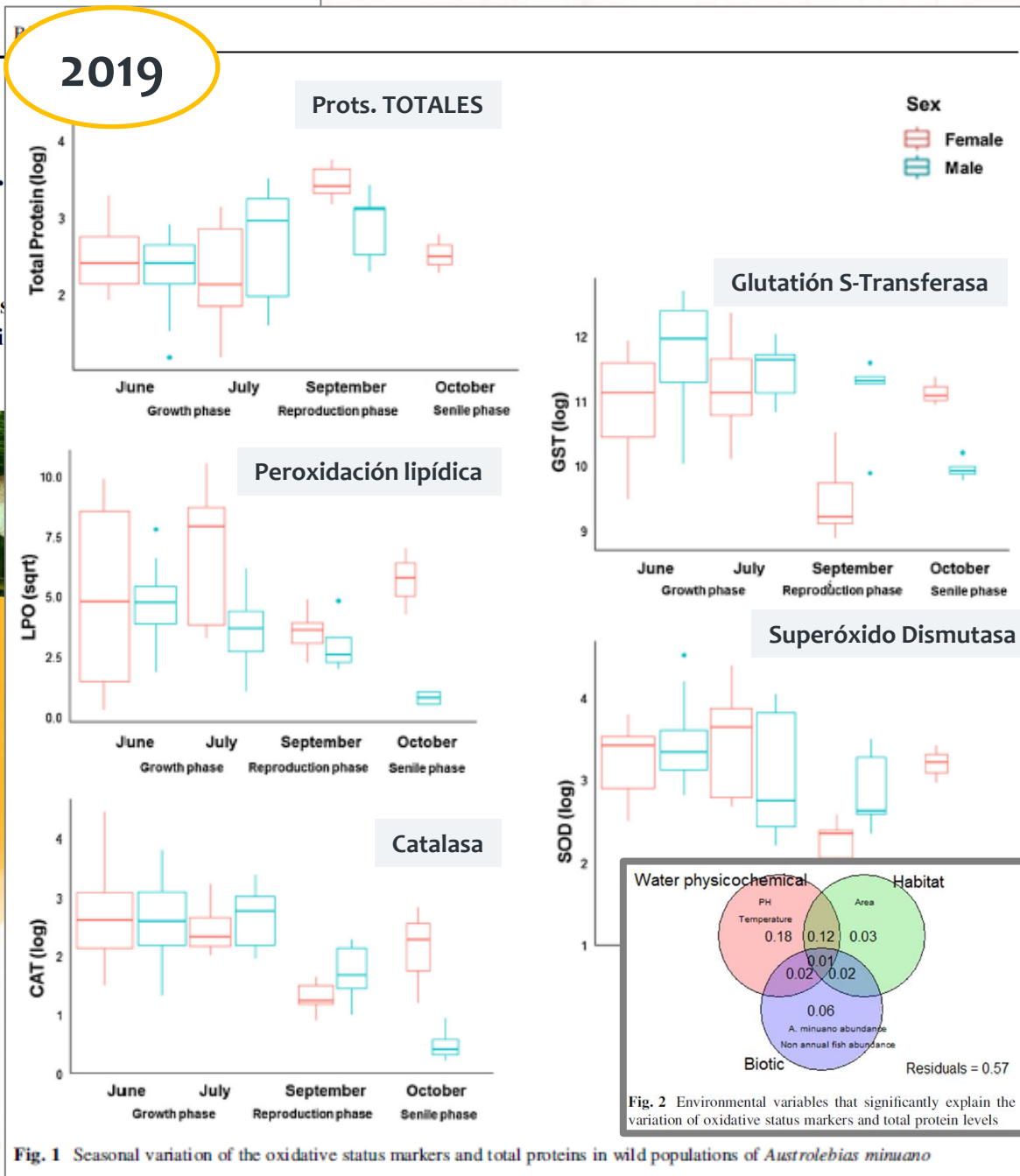
Fig. 2 Environmental variables that significantly explain the variation of oxidative status markers and total protein levels

Oxidative stress resistance in a short annual killifish

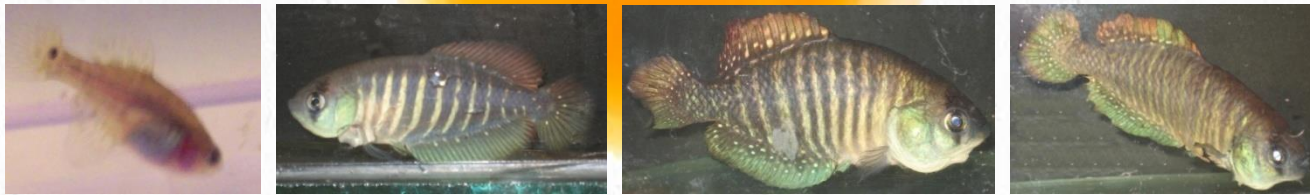
Robson S. Godoy · Luis Esteban K. Lanés · Bruna D. Cas
Natália Wingen · Mateus M. Pires · Guendalina T. Olivei

A lo largo de su ciclo de vida:

- **Machos:** REDUCCIÓN de todos los biomarcadores (excepto las proteínas)
- **Hembras:** AUMENTO del estrés oxidativo (sólo en el período de crecimiento)
- Eficiente **sistema antioxidante** (principalmente en machos) durante la mayor parte de su ciclo de vida.
- Determinaron que la **mortalidad** (principalmente en machos) aparentemente no está relacionada con el estrés oxidativo.
- Los **factores ambientales** deberían impulsar el envejecimiento y la mortalidad de estos peces anuales.



El pez anual *Austrolebias charrua* (endémico de Uruguay y sur de Brasil) podría ser un **buen modelo animal** para estudiar los diferentes aspectos moleculares vinculados al **envejecimiento de vertebrados**



*¡Muchas gracias por
su atención!*

