

APLICACIONES REALES DE MODELOS BIOINSPIRADOS

Nociones básicas de Biología celular

David Orellana Martín

Mario de J. Pérez Jiménez

Grupo de investigación en Computación Natural
Dpto. Ciencias de la Computación e Inteligencia Artificial
Universidad de Sevilla

Máster Universitario en Lógica, Computación e Inteligencia Artificial

Curso 2024-2025



Codificación de la información genética

Cromosomas (K.W. von Nägeli y E. van Beneden, 1842, W. von Waldeyer, 1889):

- Codifica la información genética (Principios del s. XX).
- Proteínas + **ADN** (Claude, Porter, 1943 y Mirsky, 1947).



Codificación de la información genética: **Conjetura**

Proteína: molécula muy compleja.

ADN: molécula **mucho más simple** que una proteína.

Cromosomas: Proteínas + **ADN**.

La información genética está codificada en los cromosomas.

Conjetura de la comunidad científica:

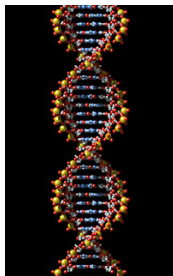
- ★ La información genética “**debería**” estar codificada en las **proteínas**.

Pero ...

La molécula de ADN

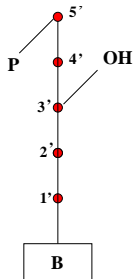
J. Watson y F. Crick, 1951–1953.

- Las moléculas de **ADN** codifican toda la información genética.
- Descifraron la estructura 3D.
- Descubrieron el principio de complementariedad.
- Desarrollaron ciertas técnicas para su manipulación.



Estructura del ADN

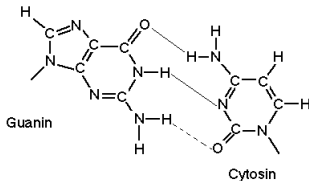
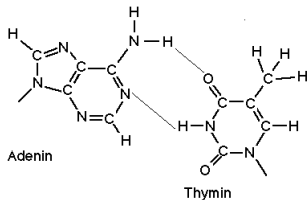
- Polímero que consta de una serie de monómeros (*nucleótidos*).
- Cada nucleótido consta de:
 - ★ Un azúcar con cinco átomos de carbono (*desoxirribosa*).



- ★ Un grupo fosfato (P), situado en el carbono 5'.
- ★ Un grupo hidroxilo (OH), situado en el carbono 3'.
- ★ Una base nitrogenada (B).

Estructura del ADN

Bases nitrogenadas: **A** (adenina), **C** (citosina), **G** (guanina) y **T** (timina).

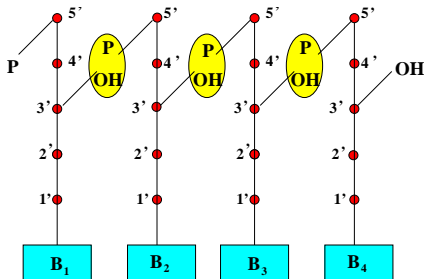


★ **Purinas:** A y G.

★ **Pirimidinas:** C y T.

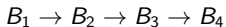
Cadenas/hebras simples de ADN

Enlace fosfodiéster: cadenas/hebras simples.



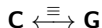
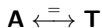
Orientación de las cadenas simples de **ADN**:

★ La dirección de la Vida: $5' - 3'$.



Cadenas/hebras **dobles** de ADN

Enlace de hidrógeno:

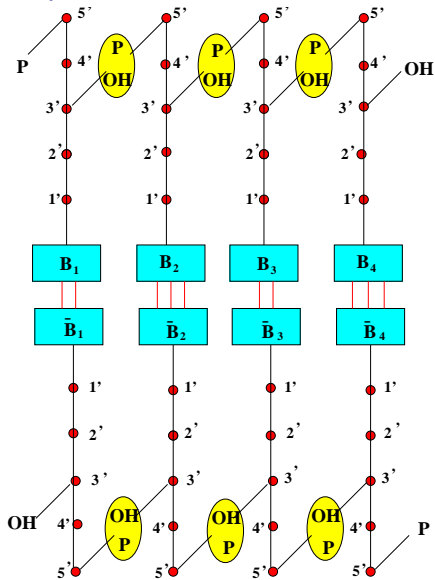


Complementariedad de Watson-Crick

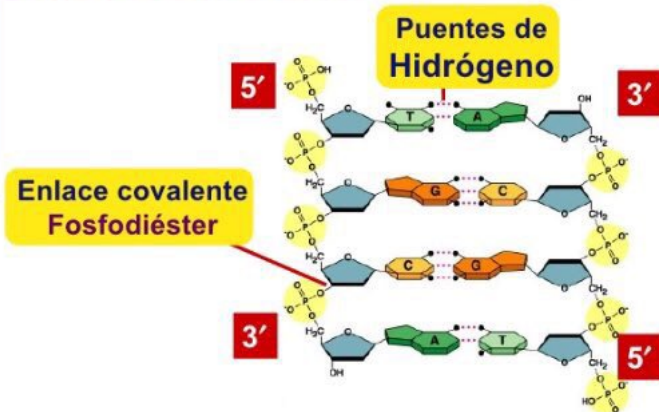
Cadenas/hebras **dobles**.

- Enlaces fosfodiéster + enlaces de hidrógeno.
- Dos cadenas simples con orientaciones opuestas.
- **Estructura de doble hélice:**

Cadenas (hebras) dobles de ADN



Enlaces en el DNA



Estructura helicoidal del ADN



Una “cremallera” muy especial



Ruptura de los puentes de hidrógeno

(La enzima **helicasa**)

La Vida

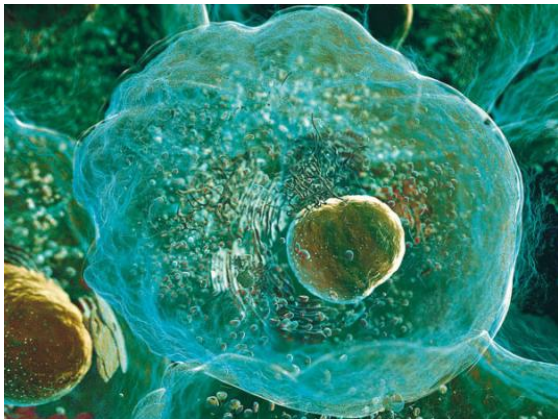
Una entidad es un **organismo vivo** si tiene la capacidad de:

- ★ **Replicación** del material genético.
- ★ Síntesis de **proteínas**.
- ★ Producción de **energía**.
- ★ Procesos **metabólicos**.

La célula

Célula: Estructura mínima en la que se dan los procesos básicos de la Vida.

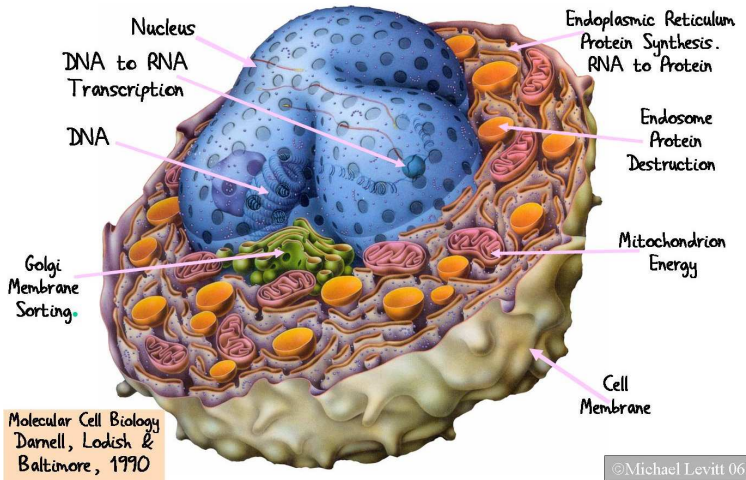
- * Unidad fundamental de todo organismo vivo.
- * Es, a la vez, compleja y muy organizada (compartimentos).
- * Una molécula (doble hebra) de **ADN** confiere “personalidad” a la célula.
- * En ella existen máquinas moleculares que realizan funciones específicas.



A mediados del siglo XVII, **Robert Hooke** descubrió la célula usando un microscopio de 50 aumentos construido por él mismo

- Analizando un trozo de corcho al microscopio, observó unos cuadraditos a los que denominó **celdas**: eran células muertas.
- El término lo utiliza por primera vez en su libro **Micrographia**, 1665.

Anton van Leeuwenhoek construyó en 1670 un microscopio de 200 aumentos que le permitió observar por primera vez una célula viva.



Células procariotas vs células eucariotas

Células procariotas:

- * Forman los organismos unicelulares (por ejemplo, las **bacterias**).
- * No tienen un núcleo bien definido.
- * El **ADN** está disperso por el citoplasma.
- * Pueden vivir en estado de simbiosis con otros organismos (i.e. **E. coli**).
- * Algunas producen enfermedades.
- *

Células eucariotas:

- * Forman los organismos pluricelulares (por ejemplo, las **plantas** y **animales**).
- * Tienen un núcleo bien definido con membrana nuclear.
- * En el núcleo están los **cromosomas** que, en su interior, contienen el **ADN**.
- * No viven en estado de simbiosis con otros organismos (salvo los líquenes).
- * No producen enfermedades.
- *

La célula: procariota vs eucariota



En el “paso” de células procariotas a eucariotas:

- * Aumentó en cientos de veces la cantidad de **ADN**.
- * El **ADN** se distribuyó en varios “segmentos” (**cromosomas**).
- * El **ADN** se compactificó en unión de unas proteínas (**histonas**).
- * Se constituyó un núcleo bien definido para manejar esa ingente cantidad de información.

Cianobacterias

- * Microorganismos (generalmente unicelulares): **algas verdes-azuladas**.
- * Combinan las características de las bacterias y de las plantas.
- * Al entrar en simbiosis con otras células, crearon las células actuales de las plantas terrestres
 - ★ La presencia de las cianobacterias en las plantas: dio lugar a la **clorofila**.
- * Hace 3.600 millones de años, las cianobacterias “inventaron” la fotosíntesis y posibilitaron la vida que hoy conocemos.
 - ★ En la atmósfera original de la tierra, el O_2 era escaso y no podía albergar las formas de vida actuales.
 - ★ “Fábricas” capaces de sintetizar productos orgánicos a partir del CO_2 y luz solar, liberando O_2 .
 - ★ Permitieron la generación de la **capa de ozono**.

★ Las **cianobacterias**:

- **No han evolucionado** pero han propiciado la evolución de la tierra.
- Se reproducen sin sexo: no mueren, propiamente.
- Son los únicos organismos capaces de fertilizar los suelos con nitrógeno.

★ Extraordinaria **adaptabilidad**:

- Cualidad para vivir en las condiciones más extremas.
- Habilidad para colonizar todos los ambientes (marinos, terrestres y hasta los puntos más áridos del desierto).
- Son capaces de robar electrones al agua y **producir energía**.

Bacterias

Son organismos unicelulares.

La mayoría son beneficiosas para el ser humano

- ★ Ayudan en la digestión, destruyen células causantes de enfermedades, etc.

Algunas causan enfermedades: estreptococo, estafilococo, E. Coli, ...

- ★ Constituyen la forma de vida con mayor representación en la tierra.
- ★ ¿Cuántos organismos vivos existen en un mililitro de agua?
 - ★ Unas 10^6 bacterias y unos 10^{10} virus bacterio-fago.
 - Virus que infecta exclusivamente a las bacterias.
 - Utiliza la maquinaria bacteriana para reproducirse y, finalmente, rompe la membrana plásmica de la bacteria.
 - Terapia contra las infecciones bacterianas.
- ★ El cuerpo humano contiene, aproximadamente, 37 billones de células, 48 billones de bacterias y 60 billones de virus.

La vida de una célula

En el “día a día” de una célula hay que destacar dos objetivos relevantes:

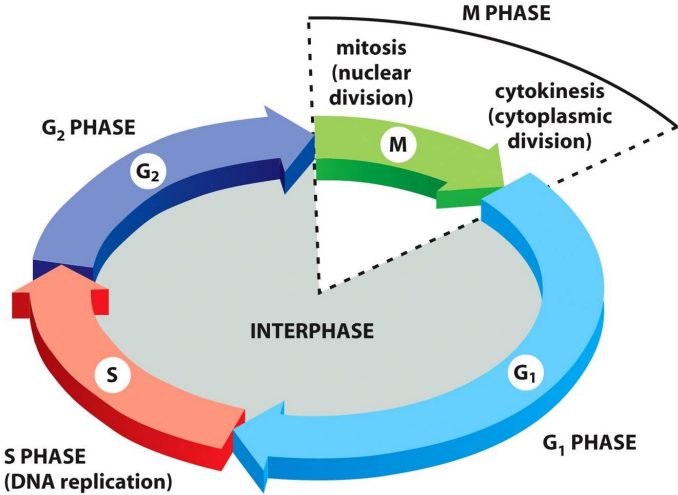
- ★ La supervivencia (proceso de “**reproducción**”).
 - * Máquina molecular: **ADN-polimerasa**.
- ★ La fabricación de proteínas (proceso de “**síntesis**”).
 - * Máquinas moleculares: **RNA-polimerasa** y **Ribosoma**.

Enzima: proteína que realiza una determinada “operación” en la célula o bien acelera una reacción química en la misma (permaneciendo inalterada)

- * **Enzima ADN-polimerasa** y **Enzima ARN-polimerasa**.

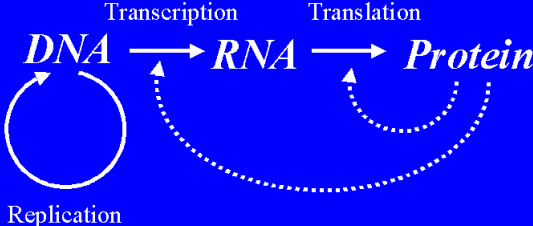
Ribosoma: partícula celular compuesta de RNA y proteínas.

El ciclo celular



Dogma central

The Central Dogma of Modern Molecular Biology



El genoma de una célula

El **genoma** de una célula es una molécula (doble hebra) de **ADN** (“identificador”).

- * Células **procariotas**: el genoma está disperso por el citoplasma.
- * Células **eucariotas**: el genoma está situado dentro del núcleo.

Unidad básica del genoma: **GEN**.

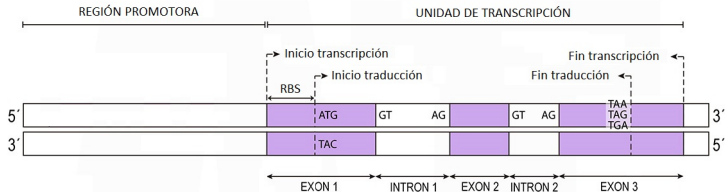
- * Contiene la información necesaria para la “fabricación” de una proteína.
- * La información está codificada en ternas consecutivas de nucleótidos (codones).

Todas las células de un organismo vivo tienen el **mismo genoma**.

- * El genoma humano tiene unos $3 \cdot 10^9$ pares de bases.
- * Se cree que hay entre 30.000 y 40.000 genes.
- * Sólo se conocen, aproximadamente, 15.000 genes.

Genes del genoma de una célula

Estructura de un gen:



- ★ **Región promotora, unidad de transcripción y cola.**
- ★ Zona RBS.
- ★ **Exones:** zonas del gen que codifican la proteína.
- ★ **Intrones:** zonas del gen que no codifican la proteína (“separan” exones).
- ★ Un lugar de inicio de la transcripción y otro de finalización.
- ★ Un **codón** de inicio (suele ser **ATG**) de la traducción y otro de finalización (suele ser **TAA**, **TAG** o **TGA**).

Escalas comparativas



earth



cell



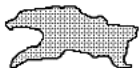
country

chromosome



state

chromosome fragment



city

gene



people

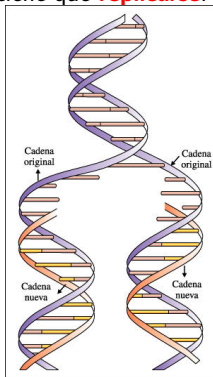
nucleotide base pairs



Comparative Scale of Mapping

Replicación del ADN

- * Las células se originan a partir de la **división celular** de otras células.
- * El **ADN** de una célula tiene que **replicarse**.



Máquina molecular encargada de la replicación: **ADN-polimerasa**

Replicación del ADN

Actividad de la enzima **ADN-polimerasa**:

- * Siempre trabaja desplazándose en la dirección 5'-3'.
- * Miles de ellas pueden actuar simultáneamente sobre una molécula de **ADN**.

Tasa de error en el proceso de replicación:

- * Una base errónea por cada 10^9 pares de bases.
- * Mutación.
 - Mutación + Selección = Base de la evolución.
 - Al cambiar las condiciones ambientales, un mutante puede sobrevivir mejor que el original.

Síntesis de una proteína por un gen

Consta de dos procesos:

- * **Transcripción.**

- * Máquina molecular encargada : **Enzima RNA-polimerasa.**

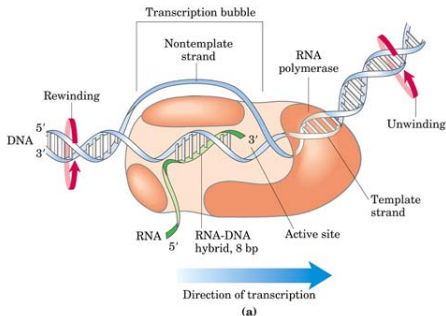
- * **Traducción.**

- * Máquina molecular encargada : **Ribosoma.**

Expresión de un gen: proceso de activación para producir la proteína que codifica.

El proceso de transcripción

RNA-polimerasa: se mueve por el medio y, a veces, se **une al promotor** de un gen (“abrazándose” a la doble hebra), dando comienzo a la **transcripción**.



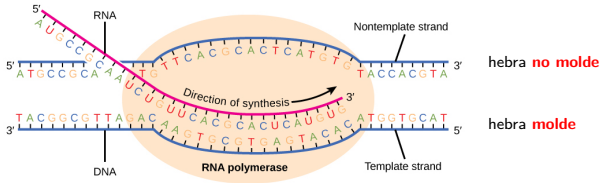
En un gen:

- La hebra de la dirección 3'-5' se denomina **hebra molde**.

El proceso de transcripción

Dentro del núcleo de la célula, la **RNA-polimerasa**:

- Se mueve en la dirección 5'-3'.
- Inicia el proceso en la zona RBS y lee los nucleótidos de la hebra molde (**de uno en uno**), formando una hebra simple por "complementariedad" : **A** → **U**; **T** → **A**; **C** → **G**; **G** → **C**.



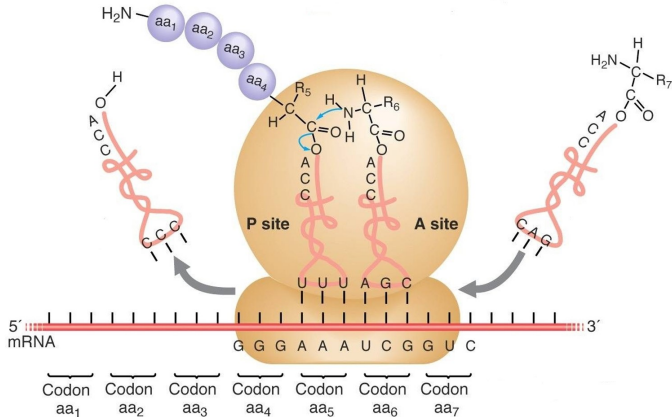
- Así se obtiene una hebra simple que es similar a la hebra no molde del gen, cambiando **T** por **U**.
- En esta fase se han "traducido" los exones e intrones formándose el **RNA primario**.

Tras una fase de maduración, los intrones se eliminan del RNA primario dando lugar al **RNA mensajero** que pasa al citoplasma, donde tendrá lugar el proceso de **traducción**.

El proceso de traducción

Comienza cuando un **ribosoma** se une a la zona RBS del **RNA mensajero**.

- Los **RNA de transferencia** se encargan de "llevar" los aminoácidos "correspondientes" al ribosoma.



Movimiento del ribosoma durante la lectura de un ARNm.

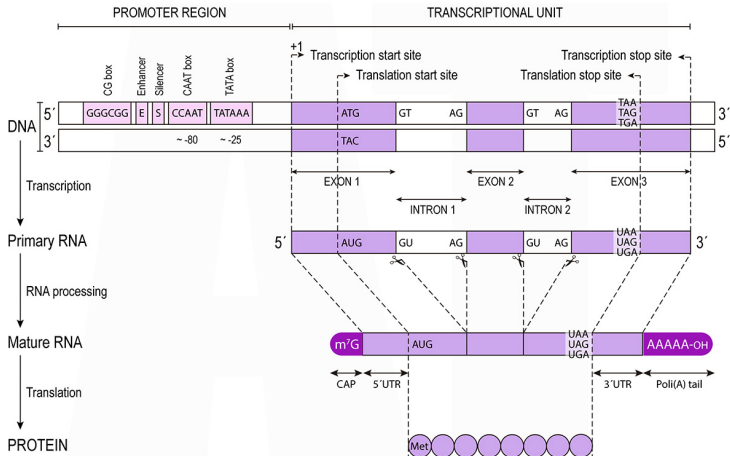
El proceso de traducción

- La máquina se moverá en la dirección 5'-3' y leerá **de tres en tres** (codones).
- Cada terna/codón se traduce mediante un **aminoácido**:

		Second letter				
		U	C	A	G	
U	UUU } Phe	UCU } Ser	UAU } Tyr	UGU } Cys	U C A G	
	UUC } Phe	UCC } Ser	UAC } Tyr	UGC } Cys		
	UUA } Leu	UCA } Ser	UAA } Stop	UGA } Stop		
	UUG } Leu	UCG } Ser	UAG } Stop	UGG } Trp		
C	CUU } Leu	CCU } Pro	CAU } His	CGU } Arg	U C A G	
	CUC } Leu	CCC } Pro	CAC } His	CGC } Arg		
	CUA } Leu	CCA } Pro	CAA } Gln	CGA } Arg		
	CUG } Leu	CCG } Pro	CAG } Gln	CGG } Arg		
A	AUU } Ile	ACU } Thr	AAU } Asn	AGU } Ser	U C A G	
	AUC } Ile	ACC } Thr	AAC } Asn	AGC } Ser		
	AUA } Met	ACA } Thr	AAA } Lys	AGA } Arg		
	AUG } Met	ACG } Thr	AAG } Lys	AGG } Arg		
G	GUU } Val	GCU } Ala	GAU } Asp	GGU } Gly	U C A G	
	GUC } Val	GCC } Ala	GAC } Asp	GGC } Gly		
	GUA } Val	GCA } Ala	GAA } Glu	GGA } Gly		
	GUG } Val	GCG } Ala	GAG } Glu	GGG } Gly		

- Así se obtiene una sucesión de aminoácidos: la **proteína** codificada por el gen.
- Cuando el ribosoma se desplaza a lo largo del RNAm, otros ribosomas se pueden adosar al RBS sintetizando la misma proteína.

Transcripción + Traducción



Lista de aminoácidos

Nº	AMINOÁCIDO	ABREVIATURA	SÍMBOLO
1	Alanina	Ala	A
2	Cisteina	Cys	C
3	Acido aspártico	Asp	D
4	Acido glutámico	Glu	E
5	Fenilalanina	Phe	F
6	Glicina	Gly	G
7	Histidina	His	H
8	Isoleucina	Ile	I
9	Lisina	Lys	K
10	Leucina	Leu	L
11	Metionina	Met	M
12	Asparagina	Asn	N
13	Pirrolisina	Pyl	O
14	Prolina	Pro	P
15	Glutamina	Gln	Q
16	Arginina	Arg	R
17	Serina	Ser	S
18	Treonina	Thr	T
19	Selenocisteina	Sec	U
20	Valina	Val	V
21	Triptofano	Trp	W
22	Tirosina	Tyr	Y

El código genético

AMINOÁCIDOS:

- * Número de ternas posibles con los nucleótidos **A**, **C**, **G** y **U**: $4^3 = 64$.
- * Sólo hay en torno a 20 aminoácidos: varias ternas codifican el mismo aminoácido.
- * El código genético es **degenerado**: una ventaja para el organismo vivo.
- * Algunos aminoácidos **no** se pueden sintetizar: **aminoácidos esenciales**.

PROTEÍNAS:

- * Sucesión de aminoácidos (estructura primaria).
- * Funcionalidades: estructural, inmunológica, homeostática, enzimática, etc.
- * Una célula hepática puede sintetizar hasta unas 10.000 proteínas diferentes.

Regulación génica (I)

Cantidad de proteínas que produce un gen activo por unidad de tiempo: varía según las **necesidades** de la célula.

Nivel de expresión de los genes: varía según las condiciones ambientales, el nivel de diferenciación de la célula, etc.

Síntesis de proteínas: alto coste energético (hay que **regular** este proceso).

La regulación se puede dar a nivel de la transcripción o de la traducción

- ★ Tasa de transcripción de un gen en moléculas de RNAm.

Diferencias importantes entre los sistemas de regulación de genes:

- ★ En células procariontas varios genes pueden ser codificados por un único RNAm (policistrónicos).
- ★ En células eucariotas un RNAm sólo puede codificar un gen (monocistrónicos).

Regulación génica (II)

Puede suceder que la proteína (**prot_i**) generada por un gen (**gen_i**) se una al promotor de otro gen (**gen_j**).

- * Si **prot_i** aumenta la probabilidad de que una RNA-polimerasa se una al promotor de **gen_j**: **regulación positiva**.
- * Si **prot_i** disminuye la probabilidad de que una RNA-polimerasa se una al promotor de **gen_j**: **regulación negativa**.

En el caso de que $i = j$, hablaremos de **auto-regulación**.

Características de las células

El flujo de información se produce siempre desde el ADN a las proteínas

- * Las células son **sistemas abiertos**.
- * Las células se encuentran en un **equilibrio de flujo** con su medio circundante.
- * Las células son sistemas más complejos que su entorno.
- * Capacidad de diferenciación (expresión e inhibición de genes): **Programa genético**.

La proteína p53 (I)

- * David Lane, 1979.
- * **Peso molecular:** 53 kDa (**dalton:** unidad de masa atómica; $\frac{1}{12}$ masa del carbono 12)
 - * En muchos tumores, la p53 no funcionaba correctamente (mutación del gen codificante).
 - * Factores externos (humo del cigarrillo, luz ultravioleta, ...) pueden dañar el gen que codifica la p53.
- * A lo largo de la vida de un ser vivo se producen millones de divisiones celulares.
 - * Un error en la replicación de algún nucleótido puede derivar en la producción de un tumor.
 - * Unas proteínas patrullan en torno al genoma, analizando cómo se está realizando la replicación.
 - * Si detecta algún fallo lo "comunica" a la p53.
 - * La p53 puede tomar la decisión de paralizar la división celular, enviando unas proteínas al núcleo a fin de analizar la gravedad del "daño".
 - * Esas proteínas tratan de subsanar el problema y si estiman que es irreparable, lo comunica a la p53.
 - * Entonces la p53 toma una decisión drástica: **suicidio** celular (**apoptosis**).

La proteína p53 (II)

- * Muchos virus asociados al cáncer son capaces de inhibir la acción de la p53 (mutaciones).
- * Terapia génica para la p53:
 - ★ Reemplazar el gen mutado por uno normal (introducido con la ayuda de un **gen vector**: implementado con éxito en China).
 - ★ Reparar la mutación producida: en muchos casos, la mutación se debe a una alteración de la forma 3D: en el centro del cáncer de Kalolinska, Estocolmo, han encontrado una pequeña molécula que al insertarla restaura la estructura 3D normal, de la p53.
 - ★ La p53 tiene un mecanismo protector que, a veces, impide que funcione correctamente. De ese mecanismo se sabe que se activa cuando “las cosas van mal” (elevándose el nivel de la p53).
 - ★ Existe una proteína (**Mdm2**) que “controla” a la p53 para que no se “precipite” a la hora de decidir que se lleve a cabo la apoptosis celular.
 - ★ Pero la **Mdm2** se puede “extralimitar” en su función: se ha descubierto una pequeña molécula (*Nutlin*, Roche: Nutley, NJ, USA) que permite “liberar” a la p53.
 - ★ Modelización computacional de la interacción entre la p53 y la Mdm2.

La proteína p53 (III)

- * Experimento en ratas: reemplazar el gen codificante de la p53 por otro con una mutación específica.
 - ★ Se observó que producía pequeños fragmentos de la p53.
 - ★ La rata crecía menos de lo normal y envejecía más rápidamente.
 - ★ La incidencia del cáncer en esas ratas disminuía drásticamente.
- * En otro experimento:
 - ★ Se manipuló genéticamente las ratas que producían, a la vez, una p53 más corta y una p53 normal: la rata envejecía rápidamente sólo si se producían ambas versiones (la p53 corta, ¿controla la actividad de la p53 normal?)
- * El gen responsable de la p53 limita la producción de un cáncer y, al mismo tiempo, acelera el envejecimiento.
- ★ Existen factores externos que pueden dañar el gen que codifica la p53.