

TÉCNICAS INTELIGENTES EN BIOINFORMÁTICA

INTRODUCCIÓN

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 2014-15



Bioinformática (I)

- Obtener información relevante de la cantidad masiva de datos de sistemas biológicos importantes.
 - ★ Profundizar en el conocimiento.
 - ★ Descubrir principios subyacentes.
- Técnicas de exploración: **Data mining**, **Big data**, ...
 - ★ Desarrollo de algoritmos y estadísticos para descubrir conexiones entre datos.
 - ★ Análisis e interpretación de distintos tipos de datos (nucleótidos, aminoácidos, proteínas , ...).
 - ★ Desarrollo de herramientas para facilitar el acceso, gestión e interacción con la información disponible.

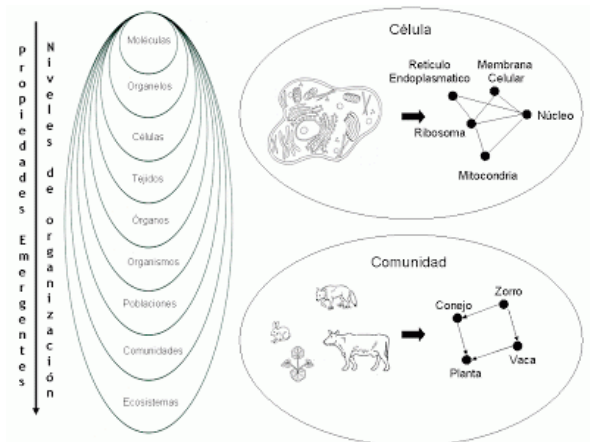
Bioinformática (II)

- Técnicas de investigación: **Modelización formal**.
 - ★ Diseño de teorías matemáticas que **representen** un sistema biológico objeto de estudio (del que se tiene gran cantidad de datos).
 - ★ Desarrollo de herramientas que permitan la gestión del modelo matemático para constatar su **adecuación** a los datos.
 - ★ Análisis del comportamiento del sistema ante escenarios de interés.
- Convergencia: biología, informática, química, matemáticas, ...

Bioinformática versus **Biología Computacional**.



Complejidad de los sistemas biológicos



Vida (DRAE)

- 1 f. Fuerza o actividad interna sustancial, mediante la que obra el ser que la posee.
 - 9 f. Conducta o método de vivir con relación a las acciones de los seres racionales.
-
- El sustrato físico de la Vida es la materia orgánica: basada en el **carbono**.
 - El sustrato de un ordenador convencional es el **silicio**.
 - El hombre ha sido capaz de crear seres vivos en el laboratorio ("*in vitro*").
 - ¿Sería posible crear vida "*in silico*"?

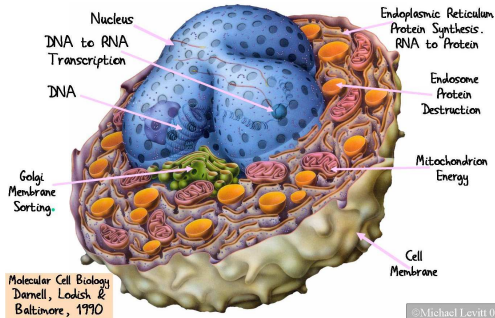
Entidad VIVA: Capaz de efectuar de manera autónoma:

- **Replicación** de moléculas de ADN.
 - ▶ Las máquinas ADN-polimerasa.
- **Fabricación** de proteínas.
 - ▶ Las máquinas ADN-polimerasa.
 - ▶ Las máquinas ribosomas.
- **Producción** de energía.
- **Realización** de procesos metabólicos.

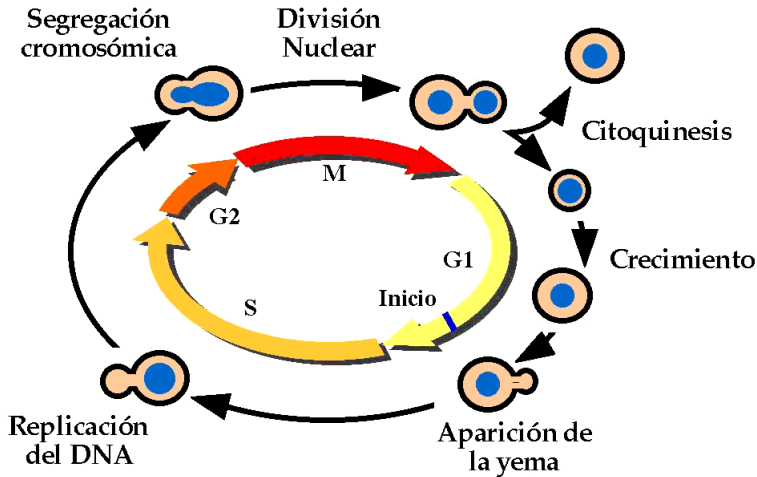
La célula

Célula: unidad fundamental de todo organismo vivo.

- Estructura compleja y, a la vez, muy organizada.
- Permite la ejecución simultánea de reacciones químicas.
- En los compartimentos existen máquinas que realizan funciones específicas.



El ciclo celular



Células versus virus

Las células

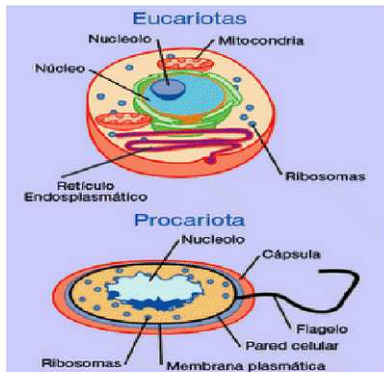
- Poseen un genoma propio y todas tienen membrana celular.
- Se reproducen de forma autónoma.
- Son sistemas más complejos que su entorno.
- Poseen una fábrica de energía (mitocondrias).
- Necesitan un aporte continuo de energía (ATP) y de sustancias.
- Son sistemas abiertos (incorporan y desprenden materia y energía).

Los virus

- Poseen un genoma propio y algunos tienen membrana celular.
- Su dinámica está asociada a una célula anfitriona.
- Para su reproducción necesitan usar maquinarias de la célula anfitriona.
- No son sistemas más complejos que su entorno.
- No poseen un metabolismo energético propio (parasitan energía de las células anfitrionas).

Células procariotas vs células eucariotas (I)

La célula: procariota vs eucariota



Células procariotas vs células eucariotas (II)

Células procariotas:

- No tienen un núcleo bien definido.
- El DNA está disperso por el citoplasma.
- Pueden vivir en estado de simbiosis con otros organismos (i.e. E. coli).
- Algunas producen enfermedades.
-

Células eucariotas:

- Tienen un núcleo bien definido con membrana nuclear.
- El núcleo contiene los cromosomas que, en su interior, contiene el DNA.
- No viven en estado de simbiosis con otros organismos (salvo los líquenes).
- No producen enfermedades.
-

En el “paso” de células procariotas a eucariotas:

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

Cianobacterias

- Denominadas **algas verdes-azules**
- Combinan las características de las bacterias y de las plantas.
- Estos microorganismos, al entrar en simbiosis con otras células, crearon las células actuales de las plantas terrestres (la clorofila es la consecuencia de la presencia de las cianobacterias en las plantas).
- Hace 3.600 millones de años "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 que hoy conocemos).
 - ★ 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.
- Extraordinaria **adaptabilidad** de estos microorganismos: viven en las condiciones más extremas. Colonizan todos los ambientes (marinos, dulceacuícola, terrestres y hasta los puntos más áridos del desierto).
- Quizás sean el invento más revolucionario que se ha dado en el planeta: son capaces de robar electrones al agua y producir energía.
- Las cianobacterias **no han evolucionado** y son las que han permitido la evolución de la tierra.
- Son los únicos organismos capaces de fertilizar los suelos con nitrógeno.

Bacterias

- Constituyen la forma de vida con mayor representación en la tierra.
- ¿Cuántos organismos vivos existen en un mililitro de agua?
 - ★ Unas 10^6 bacterias.
 - ★ Además, existen unos 10^{10} **virus bacterio-fagos** (promueven la renovación de la mitad de la población bacteriana terrestre en 48 horas).
 - 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.

Curiosidades ...

Cada célula contiene una molécula de DNA en el núcleo:

- ¿Qué dimensiones aproximada tiene? (grosor y longitud)
 - Diámetro: 2 nanómetros (1 nm=10⁻⁶mm).
 - Longitud: 2'3 metros.

En el cuerpo humano existen un total de 10¹⁴ células. Imaginemos que “desplegamos” todas las moléculas de DNA de nuestro cuerpo

- ¿Qué distancia aproximada cubriría?
 - Aproximadamente: 600.000 veces la distancia entre la tierra y la luna.

Escalas comparativas



earth

cell



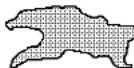
country

chromosome



state

chromosome
fragment



city

gene



people

nucleotide
base pairs



Comparative Scale of Mapping

RNA

Codificación de la información genética

- **Cromosomas:**

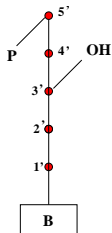
- Descritos por [Hofmeister, 1848](#).
- Codifica la información genética (Principios del s. XX).
- Proteínas + **DNA** ([Claude, Porter, 1943](#) y [Mirsky, 1947](#)).

- **DNA** ([J. Watson y F. Crick, 1951–1953](#))

- Las moléculas de DNA codifican toda la información genética.
- Descifran la estructura.
- Descubren el principio de complementariedad.
- Justifican el uso de ciertas técnicas para su manipulación.

Estructura del DNA

- Polímero que consta de una serie de monómeros (*nucleótidos*).
- Cada nucleótido consta de:
 - ★ Un azúcar (*desoxirribosa*).
 - ★ Un grupo fosfato (*P*).
 - ★ Una base nitrogenada.



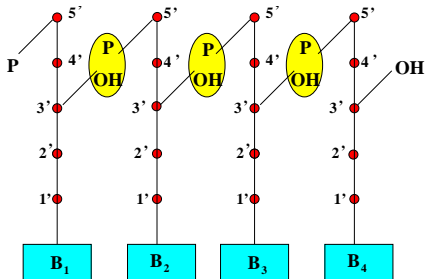
Bases nitrogenadas: **A, C, G, T.** *adenina, citosina, guanina y timina*

- ★ **Purinas:** A y G.
- ★ **Pirimidinas:** C y T.

Cadenas (hebras) simples de DNA

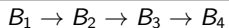
Tipos de enlaces: *fosfodiester* y *de hidrógeno*.

Enlace fosfodiester: *cadenas simples*.



Orientación de las cadenas simples de DNA:

★ La dirección de la Vida: 5' – 3'.

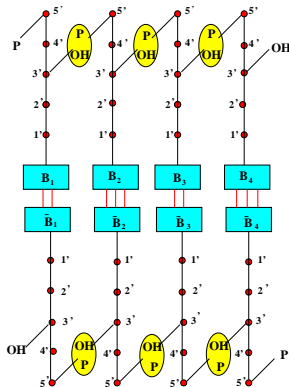


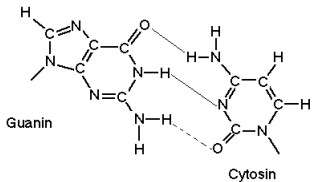
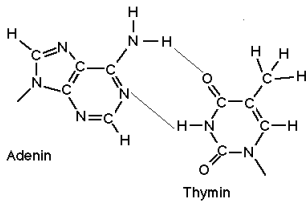
Cadenas (hebras) dobles de DNA

Enlace de hidrógeno: $A \rightleftharpoons T$ y $C \rightleftharpoons G$ (complementariedad de Watson-Crick).

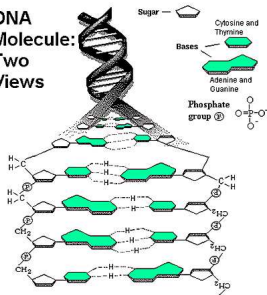
Cadenas dobles (estructura de *doble hélice*):

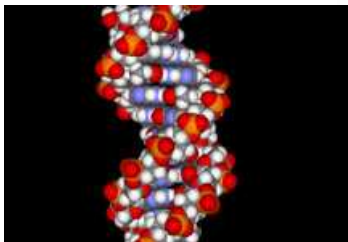
- Enlaces fosfodiéster + enlaces de hidrógeno.
- Dos cadenas simples con orientaciones opuestas.





DNA Molecule: Two Views





Estructura helicoidal de una molécula de DNA

El genoma de una célula (I)

Cada célula tiene un identificador: una molécula de ADN (genoma).

- En las células procariotas están dispersos por el citoplasma.
- En las células eucariotas están situados dentro del núcleo.
- **GEN**: unidad de información básica del genoma (contiene la información necesaria para la síntesis de una macromolécula).
- Los genes codifican la información en tripletes (**codones**) de nucleótidos.
- **Exones**: zonas del gen que codifican la proteína.
- **Intrones**: zonas del gen que no codifican la proteína (sirven para separar exones).

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 unos 25.000 genes (variable).
- Sólo se conocen unos 10.000 genes.



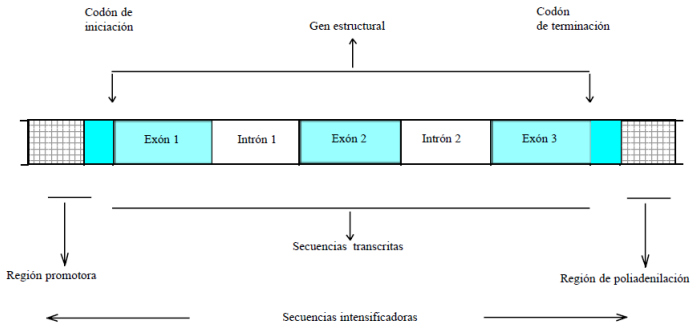
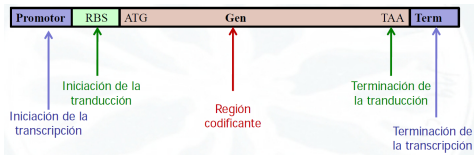
Tamaño genómico

Número de genes aproximados:

Mycoplasma	520
E. coli	4.300
Levadura	6.400
Mosca de la fruta	13.600
Lombriz	19.000
Humano	25.000
Arabidopsis	27.000
Arroz	45.000
Maíz	50.000

El genoma de una célula (II)

Regiones que determinan un gen:



El codón de iniciación suele ser: **ATG**. El codón de finalización suele ser: **TAA**.

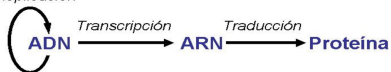
Dogma central

Expresión génica, regulación y coordinación

Dogma central de la Biología Molecular

Propuesta inicial de Crick (1970)

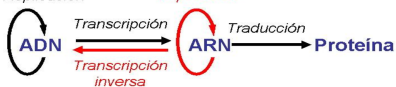
Replicación



Modificaciones posteriores

Replicación

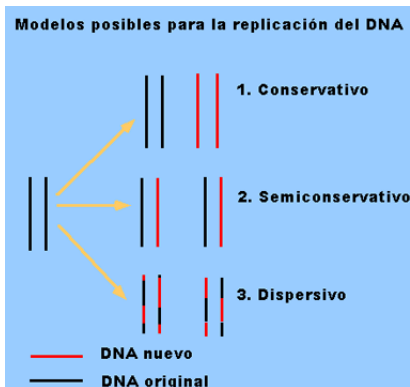
Replicación



La replicación del RNA y la transcripción inversa sólo se producen en algunos virus.

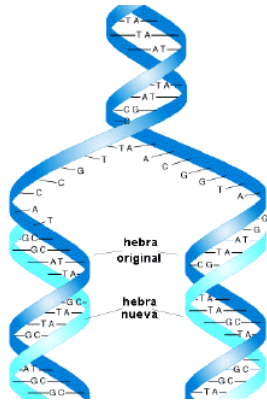
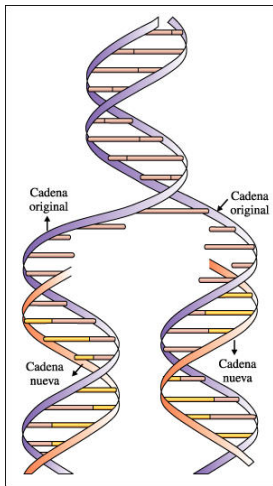
Replicación del DNA (I)

- Las células se originan a partir de la **división celular** de otras células.
- Hay que **replicar** el DNA de una célula.
- Tipos de replicación: (a) **conservativa**; (a) **semiconservativa**; (a) **dispersiva**.



Replicación del DNA (II)

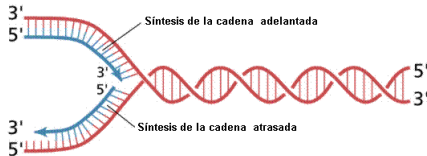
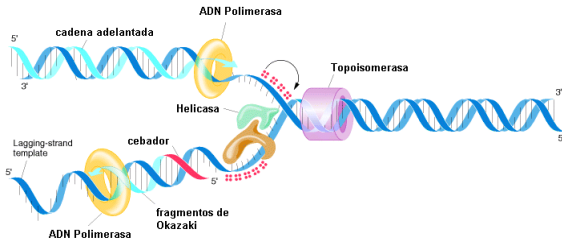
- Replicación **semiconservativa**.



Replicación del DNA (III)

Implementado por la máquina molecular DNA-polimerasa. Requiere:

- ★ Enzimas **helicadas** para romper los puentes hidrógeno.
- ★ Enzimas **topoisomerasas** para aliviar la tensión.
- ★ **Proteínas** para mantener separadas las cadenas abiertas.
- ★ Existencia de muchos nucleótidos en el núcleo y **energía**.



Replicación del DNA (IV)

La acción de la enzima DNA-polimerasa:

- Miles de ellas pueden actuar simultáneamente sobre una molécula de DNA.

http://www.youtube.com/watch?feature=player_detailpage&v=T-g-G0-kehU

Tasa de error en el proceso de replicación:

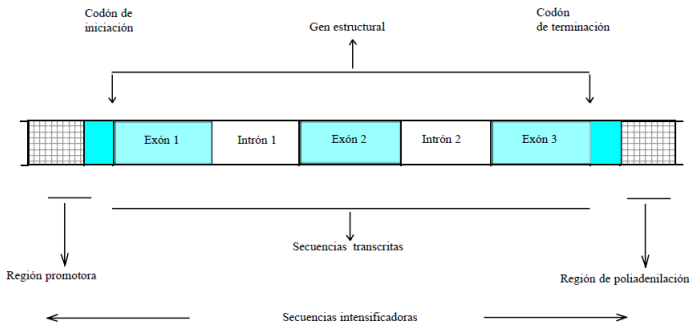
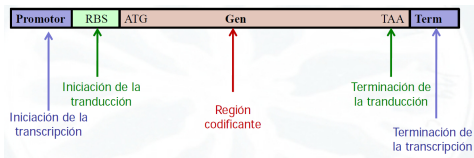
- Una base errónea por cada 10^9 pares de bases (aprox. se producen tres errores).
- Mutación.
 - Mutación + Selección = Base de la evolución.
 - Cuando cambia las condiciones ambientales, un mutante puede sobrevivir mejor que el original.

Síntesis de proteínas (I)

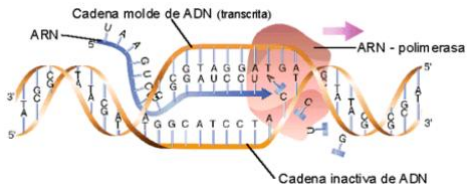
Mecanismo que permite expresar la información genética almacenada en el DNA.

- **Transcripción:** formación de una cadena simple de RNA a partir de un gen (o grupo de genes) de una doble hebra de ADN (que sirve de molde y permanece intacta tras el proceso).
- **Traducción:** Formación de la proteína codificada por el gen a partir de la molécula de RNA.

Síntesis de proteínas (II)



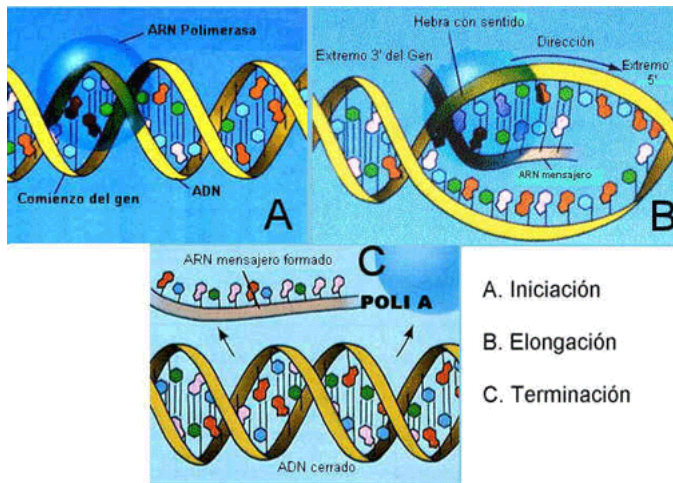
El proceso de **transcripción** (I)



- Este proceso se realiza en el núcleo y lo implementa la **RNA-polimerasa** cuyas capacidades son:
 - Reconocer la secuencia promotora.
 - Leer una de las hebras del molde DNA en sentido $3' \rightarrow 5'$ (trabaja en la dirección $5' \rightarrow 3'$).
 - Catalizar los enlaces de unión entre nucleótidos.
 - Reconocer la secuencia de finalización.
- La **RNA-polimerasa**: se mueve por el medio y, a veces, se une al promotor del gen.
- En ese instante comienza el proceso de transcripción.
 - Copia la zona RBS.
 - El resto del gen lo hace por "complementariedad" y de uno en uno: $A \rightarrow U$; $T \rightarrow A$; $C \rightarrow G$; $G \rightarrow C$.
- Así se origina el RNAm.

El proceso de **transcripción** (II)

Tres fases: Iniciación, elongación y terminación.

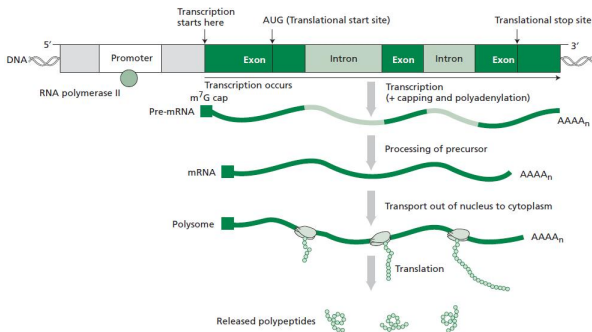
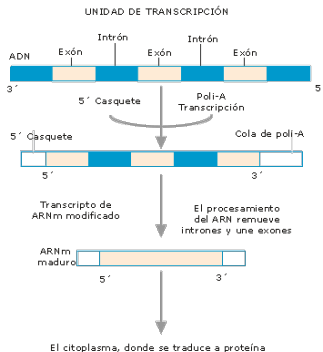


A. Iniciación

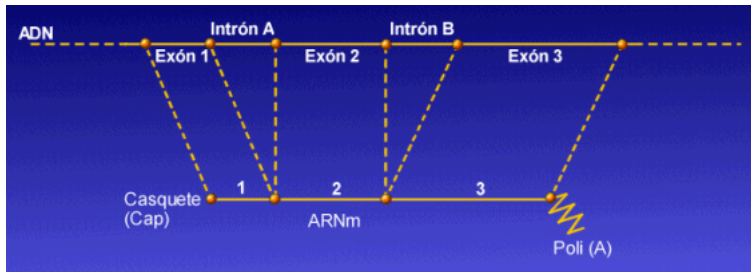
B. Elongación

C. Terminación

El proceso de transcripción (III)



El proceso de **transcripción** (IV)



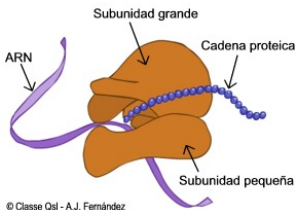
El proceso de traducción (I)

El RNAm “madura” en el núcleo y sale al citoplasma (sufrir modificaciones químicas y su tamaño disminuye).

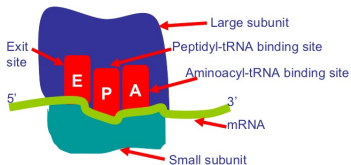
En el citoplasma comienza el proceso de **traducción**

- Se pasa de un lenguaje que usa bases nitrogenadas a otro que usa aminoácidos.

Máquinas moleculares que implementan el procesos: **ribosomas**.



Ribosomal structure



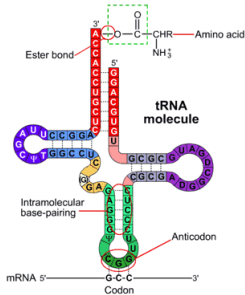
- Constan de dos subunidades (una grande y otra pequeña).
- Ambas subunidades son fabricadas por separados en el núcleo y se unen en el citoplasma.
- La subunidad mayor consta de tres sitios específicos: **E**, **P**, y **A**.

El proceso de traducción (II)

- Todo comienza cuando el **ribosoma** se une a la zona RBS del RNAm.
- El ribosoma va traduciendo **de tres en tres**.
- Cada terna se traduce mediante un **aminoácido** (se forma una sucesión de aminoácidos que determina una **proteína**).
- Cuando el ribosoma se desplaza a lo largo del RNAm, otros ribosomas se pueden adosar al RBS sintetizando la misma proteína.

En el proceso intervienen los tres tipos más frecuentes de moléculas de ARN:

- El **RNA-mensajero, RNAm**: encargado de transportar la información genética del núcleo a los ribosomas.
- El **RNA-ribosómico, RNAr**: forma parte de las dos subunidades que constituyen los ribosomas.
- El **RNA-transferente, RNAt**: transporta los aminoácidos a los ribosomas en el orden correcto (cada uno tiene un anticodón que especifica un aminoácido: complementario a un codón del RNAm).



Veamos con detalle el proceso.

El proceso de traducción (III)

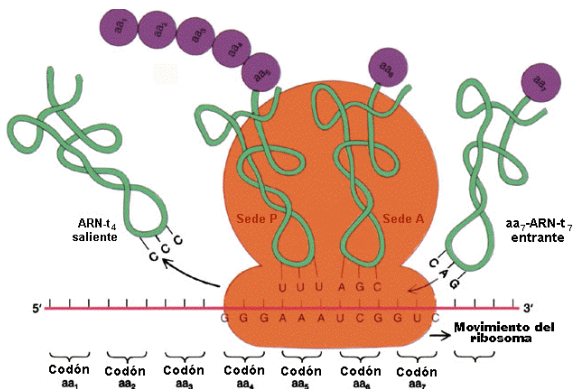
FASES:

- **Previa:** Conexión de los aminoácidos en el RNAt específico (anticodón).
- **Iniciación:** La unidad pequeña se une al RNAm y se mueve hacia el codón de iniciación **AUG**, posicionando al RNAm para que pueda ser “leído” (¡de tres en tres!); el RNAt transporta a la methionina, correspondiente al codón de iniciación AUG, y se coloca en el sitio P del ribosoma (se une por medio de la acción codón-anticodón).
- **Elongación:** El “siguiente” aminoácido es transportado por el RNAt al sitio A; la methionina es transferida al aminoácido que está en el sitio A y la molécula de RNAt que transportaba la metionina pasa al sitio E para ser liberada; simultáneamente, el RNAt que contenía el primer aminoácido, al que se le ha unido la metionina, pasa al sitio P dejando que en el segundo aminoácido se adose en el sitio A, repitiéndose el proceso.
- **Terminación:** Este proceso finaliza cuando el ribosoma llega a un codón de parada (**UAA**, **UAG** o **UGA**) del RNAm que carece de anticodones; entonces el sitio A es ocupado por un factor de liberación, la cadena de aminoácidos se separa del último RNAt que queda liberado, se disocian las subunidades del ribosoma y la proteína formada es liberada .

<https://www.youtube.com/watch?v=P9rMDJxI6Gs>

<https://www.youtube.com/watch?v=GDVgwCG6nLg>

El proceso de traducción (IV)



Lista de aminoácidos (I)

		Second letter						
		U	C	A	G			
First letter	U	UUU UUC	UCU UCC UCA UCG	UAU UAC	UGU UGC	U C A G		
		UUA UUG		UAA UAG	UGA UGG			
		CUU CUC CUA CUG		CCU CCC CCA CCG	CAU CAC CAA CAG			CGU CGC CGA CGG
	C	A <td>AUU AUC AUA</td> <td rowspan="2">ACU ACC ACA ACG</td> <td>AAU AAC</td> <td>AGU AGC</td> <td rowspan="2">U C A G</td> <td rowspan="2"></td>	AUU AUC AUA	ACU ACC ACA ACG	AAU AAC	AGU AGC	U C A G	
			AUG		AAA AAG	AGA AGG		
	A	G <td>GUU GUC GUA GUG</td> <td rowspan="2">GCU GCC GCA GCG</td> <td>GAU GAC</td> <td>GGU GGC GGA GGG</td> <td rowspan="2">U C A G</td> <td rowspan="2"></td>	GUU GUC GUA GUG	GCU GCC GCA GCG	GAU GAC	GGU GGC GGA GGG	U C A G	
			GAA GAG					

Nº	AMINOÁCIDO	ABREVIATURA	SÍMBOLO
1	Alanina	Ala	A
2	Cisteína	Cys	C
3	Ácido aspártico	Asp	D
4	Ácido 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	Selenocisteína	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 22 aminoácidos: varios tripletes codificarán el mismo aminoácido.
- El código genético es **universal**: es el mismo para todos los seres vivos.
- El código genético es **degenerado**: varios codones determinan un mismo aminoácido (codones sinónimos) lo cuál puede ser ventajoso para el organismo vivo (los códigos sinónimos suelen compartir las dos primeras bases).
- Algunos aminoácidos **no** se pueden sintetizar: **aminoácidos esenciales**.

PROTEÍNAS:

- Sucesión de aminoácidos (estructura primaria).
- La estructura tridimensional depende de la sucesión de aminoácidos.
- Funciones variadas: estructural, inmunológica, homeostática, enzimática, etc.
- Una célula hepática puede sintetizar hasta unas 10.000 proteínas diferentes.



Regulación génica

La síntesis de proteínas requiere un suministro energético importante.

Es imprescindible regular la producción de proteínas por parte de una célula.

¿Cómo se regula (**inhibe** o **activa**) la producción de proteínas?

Puede suceder que la proteína (**prot_i**) generado 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 **autoregulación**.

Características de las células

El flujo de información se produce siempre desde el DNA 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**.

Cantidad masiva de datos sobre sistemas biológicos

¿Qué representa esto? ¿Qué información se puede deducir de ahí?

```
>TPIIB_P4_B2.b1 1050 0 1050 ABI
CACACTTGCATCCAACGCGTTGGGAGCTCTCCCATATGGTCGACCTGCAG
GCGGCCGCGAATTCAGTAGCGATTGTAATGACGTCGTGGCTTGATGTTT
GTTTCCCTGAGGAGTCATCCAGAACCATATTGCTGTCTTGAATGATATAA
CCGGGTCTGTGGCTACTAGATCCGGATTGTTTATCAGATCCACTCCGATT
GCCTTACCCGCTGGACCATAGTTGTAGTTGTGAGTGAGTTGGATTGGTCC
TCGGCCGTAATATTTTTTGGCCGACGCGCATGGATATTGAGCTGATGGAG
TGCAGTACGCGGCTTCGTTGAGTTCCTTGATAAAGCAATATCCCCAAGCA
TAAGGACCATCTGGTGCAGTTGGCCATCCTCCAGTGGTTTCGTGAGATGT
TTGACCCAAGAAAGCAGCGAGCTCTTTTTTCTGGGTAGCAACATCACCTG
TTGTGCAATCGAATTCCTCCGCGGCCCATGGCGGCCGGGAGCATGCGACG
TCGGGCCCAATTCGCCCTATAGTGAGTCGTATTACAATTCAGTGGCCGTC
GTTTTACAACGTCGTGACTGGGAAAACCTGGCGTTACCCAACCTAATCG
CCTTGCAGCACATCCCCCTTCGCCAGCTGGCGTAATAGCGAAGAGGCC
GCACCGATCGCCCTTCCAACAGTTGCGCAGCCTGAATGGCGAATGGACG
CGCCCTGTAGCGGCGCATTAAAGCGCGCGGGTGGGGTGGTTACGCGCAGC
GTGACCGCTACACTTGCCAGCGCCCTAGCGCCGCTCCTTTCGCTTTTCT
CCCTTCCTTTTCTCGCACGTTTCGCGGCTTTCCCGTCCAAGCTCTAAAC
GGGGGGCTCCTTTTAGGTTCCGAATTTAGTGCTTTACGGCCACCTCAACC
CAAAAACCTTGATTAGGGTGATGGTTCACGATGTGGGGCCATCGCCCTGA
TAACAGTTTTTTCCCCCTTGGACGGTGGGAGTCCCCTTTCTTTAAACTGG
ACTCCTTGTTCCAAACTGGGACCAACCCTCAACCCCAATTCTGGGTCTAT
>TPIIB_P4_B4.b1 1048 0 1048 ABI
--More-- (10%)
```

La proteína p53 (I)

- David Lane, 1979.
- Pero molecular 53 kDa (Da: unidad de masa molecular)
 - ★ David Lane observó que en más de la mitad de cientos de tumores que analizó, la proteína p53 no funcionaba adecuadamente (en muchos casos debido a una mutación del gen codificante).
 - ★ Factores externos (humo del cigarrillo, luz ultravioleta, etc.) pueden dañar el gen que codifica la p53.
- A lo largo de la vida de un organismo vivo se producen miles de millones de divisiones celulares.
 - ★ Un error en la replicación de algún nucleótido puede derivar en la producción de un tumor.
 - ★ Existe un grupo de proteínas que patrullan en torno al genoma analizando si se produce algún fallo en la replicación.
 - ★ Si detecta algún fallo lo “comunica” a la p53.
 - ★ Las moléculas de la p53 se reúnen en grupos de cuatro y frenan la división celular.
 - ★ Entonces envía unas proteínas al núcleo para que analicen la gravedad del daño, tratando de arreglarlo, en su caso.
 - ★ De lo contrario, comunica a la p53 que el daño es irreparable y ésta toma la decisión de la apoptosis celular.

La proteína p53 (II)

- Muchos virus asociados al cáncer son capaces de inhibir la acción de la p53.
- Tratar de imitar las funciones de la p53 como inhibidora del desarrollo del cáncer.
- 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 la mayoría de los casos la mutación es debida a la 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. No se conoce bien ese mecanismo si bien se sabe que el mecanismo se activa cuando "las cosas van mal" (elevándose el nivel de la p53).
 - ★ Como la p53 puede tomar decisiones drásticas (apoptosis celular) existe una proteína (Mdm2) que la controla. Para evitar que la Mdm2 se extralimite en sus funciones, se ha descubierto una pequeña molécula (*Nutlin*, Roche) liberando 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.
 - ★ En lugar de producirse una proteína “esperada”, se observó que producía pequeños fragmentos de la p53.
 - ★ La rata crecía menos de lo normal y envejecía más rápidamente.
 - ★ Por contra, se observó que la incidencia del cáncer en esas ratas disminuía drásticamente.
 - ★ En otro experimento, se manipularon genéticamente las ratas que producían una p53 más corta (-44 aminoácidos) y, a la vez, producía la p53 normal. La rata envejecía rápidamente sólo si se producían ambas versiones: es como si la p53 corta controlara la actividad de la p53 normal.
 - ★ Se trata de un gen que al mismo tiempo que limita la producción de un cáncer, acelera el envejecimiento.
 - ★ Factores externos (humo del cigarrillo, luz ultravioleta, etc.) pueden dañar el gen que codifica la p53.