

José R. Valverde
EMBnet/CNB, CSIC
www.es.embnet.org
sci.cnb.csic.es



Bases de datos

2000-03-03

Bioinfo 2008
Curso Doctorado UAM

(C) José R. Valverde 2002-2008 CC-BY-

A vista de pájaro

- La ciencia y la informática
- Formas de almacenar la información
- Cómo gestionar los datos
- Bases de datos Biológicas
 - De dónde salen
 - Qué hay de menú
- Preguntas

Introducción: la información

- La ciencia o es química o es filatelia (Rutherford)
 - ¡Hagamos Ciencia!
- La entropía es una medida de la incertidumbre de una variable espúrea
 - Sirve para medir la cantidad de información de un sistema
- Es la base de la **teoría de la información**

La teoría de la información

- **Teorema fundamental**
 - Es posible transmitir información a través de un canal ruidoso a un ritmo inferior a su capacidad con una probabilidad arbitrariamente pequeña de error.
 - Trata de cómo transmitir información con la precisión deseada.

La Ciencia

- Intenta comprender los principios de la naturaleza
 - Convertir la información factual en información comprensible para el ser humano
 - Trasnmitir datos de una fuente (los hechos observables) a través de un canal *muy ruidoso* (la transformación de los mismos a lenguaje humano) hasta un destino (la mente humana).
 - La biología intenta traducir el “lenguaje de la vida” a “lenguaje humano”.

Teoría de la Información

- Para tratar con el ruido podemos
 - Añadir redundancia
 - Realizar más experimentos
 - Chequear la integridad del mensaje
 - Validar hipótesis
 - Realizando más experimentos
 - Codificar la información
 - Elegir los experimentos más significativos
- A mayor ruido, menor ancho de banda
 - es decir, menos información útil por experimento

La base de datos clásica

- Contenido estructurado
 - Es una colección de registros (**records**)
 - Cada registro contiene información sobre un elemento
 - Todos los elementos son del mismo tipo (p. ej. direcciones en una agenda)
 - Organizada en campos (**fields**)
 - Cada campo describe un aspecto determinado del elemento contenido en el registro
 - Contiene información descriptiva.

HEADER HORMONE
TITLE NMR STRUCTURE OF HUMAN INSULIN IN 20% ACETIC ACID
TITLE 2 ZINC-FREE, 10 STRUCTURES
COMPND MOLECULE: INSULIN;
COMPND 2 CHAIN: A, B;
COMPND 3 BIOLOGICAL_UNIT: HETERODIMER
SOURCE ORGANISM_SCIENTIFIC: HOMO SAPIENS;
SOURCE 2 ORGANISM_COMMON: HUMAN
KEYWDS INSULIN, HORMONE, GLUCOSE METABOLISM
EXPDTA NMR, 10 STRUCTURES
AUTHOR Q.X.HUA,S.N.GOZANI,R.E.CHANCE,J.A.HOFFMANN,B.I.
AUTHOR 2 M.A.WEISS
REVDAT 1 01-AUG-97 00000000

08-OCT-96 2HIU

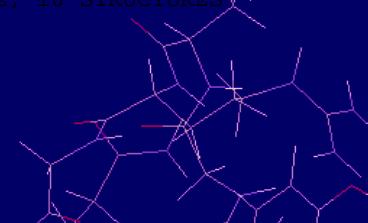
Base de datos de estructura

General information about the entry

HEADER HORMONE 08-OCT-96 2HIU
TITLE NMR STRUCTURE OF HUMAN INSULIN IN 20% ACETIC ACID,
TITLE 2 ZINC-FREE, 10 STRUCTURES

Description and origin of the protein

COMPND MOLECULE: INSULIN;
COMPND 2 CHAIN: A, B;
COMPND 3 BIOLOGICAL_UNIT: HETERODIMER



Comments, additional info

JRNL REF NAT.STRUCT.BIOL. V. 2 129 1995
JRNLR FN ASTM NSBIEW US ISSN 1072-8368 2024
REMARK 1 NUMBER OF NON-HYDROGEN ATOMS USED IN REFINEMENT.

Structural details

HELIX 1 1 ILE A
HELIX 2 2 LEU A
HELIX 3 3 SER B
TURN 1 T1 GLY B 20
SSBOND 1 CYS A 6
SSBOND 2 CYS A 7
SSBOND 3 CYS A 20

HELIX 1 1 ILE A 2 THR A 8 1
HELIX 2 2 LEU A 13 TYR A 19 1
HELIX 3 3 SER B 9 CYS B 19 1
TURN 1 T1 GLY B 20 GLY B 23
SSBOND 1 CYS A 6 CYS A 11



Estructural model: atomic data & coords.

SCALE3	0.000000	0.000000	1.000000	0.000000					
MODEL	1								
ATOM	1	N	GLY A	1	-6.132	6.735	1.016	1.00	0.00
ATOM	2	CA	GLY A	1	-4.686	6.753	1.376	1.00	0.00
ATOM	3	C	GLY A	1	-3.864	6.149	0.235	1.00	0.00
ATOM	4	O	GLY A	1	-3.324	6.855	-0.593	1.00	0.00

CRYST1 1.000 1.000 1.000 90.00 90.00 90.00 P 1
ORIGX1 1.000000 0.000000 0.000000 0.000000
ORIGX2 0.000000 1.000000 0.000000 0.000000
ORIGX3 0.000000 0.000000 1.000000 0.000000
SCALE1 1.000000 0.000000 0.000000 0.000000
SCALE2 0.000000 1.000000 0.000000 0.000000
SCALE3 0.000000 0.000000 1.000000 0.000000
MODEL 1
ATOM 1 N GLY A 1 -6.132 6.735 1.016 1.00 0.00
ATOM 2 CA GLY A 1 -4.686 6.753 1.376 1.00 0.00
ATOM 3 C GLY A 1 -3.864 6.149 0.235 1.00 0.00
ATOM 4 O GLY A 1 -3.324 6.855 -0.593 1.00 0.00
ATOM 5 1H GLY A 1 -6.407 5.776 0.726 1.00 0.00



Base de datos relacional

- Formada por varias bases de datos “clásicas” (tablas)
 - Contiene elementos de diversos tipos
 - Cada “tabla” recopila todos los elementos de un mismo tipo.
 - Con campos comunes
 - Permite enlazar (relacionar) información de diversos tipos a través de los campos comunes
 - Un registro de una tabla está relacionado con todos aquellos registros de las demás tablas que tengan el mismo contenido en campos equivalentes
 - Facilita la gestión de datos complejos



© P. O. Tocino

ID PRIO_HUMAN STANDARD; PRT: 253 AA.

AC P04156;

DT 01-NOV-1986 (Rel. 03, Created)

DE MAJOR PRION PROTEIN PRECURSOR (PRP) (PRP27-30) (PRP33-35C) (ASCR).

GN PRP

OS Homo sapiens (Human).

OC Eukaryota; Metazoa; Chordata; Craniata; Vertebrata; Euteleostomi;

OC Mammalia; Eutheria; Primates; Catarrhini; Hominidae; Homo.

RN [1]

RP SEQUENCE FROM N.A.

RX MEDLINE; 86300093.

RA Kretzschmar H.A., Stowring L.E., Westaway D., Stubblebine W.

RA Prusiner S.B., Dearmond S.J.;

RT "Molecular cloning of a human prion protein cDNA.";

RL DNA 5:315-324(1986).

CC -!- FUNCTION: THE FUNCTION OF PRP IS NOT KNOWN. PRP IS ENCODED IN THE "

CC HOST GENOME AND Description and Origin of the Protein

CC -!- SUBUNIT: PRP HAS

Keywords

Prion; Brain; Glycoprotein; GPI-anchor; Repeat; Signal; Polymorphism; Disease mutation;

CC -!- SUBCELLULAR LOCALIZATION

Description

major prion protein precursor (prp) (prp27-30) (prp33-35c) (ascr).

CC -!- POLYMORPHISM:

Gene name(s)

UNSTABLE. INSERTIONS OR DELETIONS OF OCTAPEPTIDE REPEAT UNITS ARE

CC ASSOCIATED TO PRION DISEASE.

CC -!- DISEASE: PRP IS FOUND IN HIGH QUANTITY IN THE BRAIN OF HUMANS AND

CC ANIMALS INFECTED WITH NEURODEGENERATIVE DISEASES KNOWN AS

disease

prp is found in high quantity in the brain of humans and animals infected with neurodegenerative diseases known as transmissible spongiform encephalopathies or prion diseases, like: creutzfeldt-jakob disease (cjd), gerstmann-straussler syndrome (gss), fatal familial insomnia (ffi) and kuru in humans; scrapie in sheep and goat; bovine spongiform encephalopathy (bse) in cattle;

CC IN SHEEP AND GOAT; BOVINE SPONGIFORM ENCEPHALOPATHY (BSE) IN

CC CATTLE; TRANSMISSIBLE MINK ENCEPHALOPATHY (TME); CHRONIC WASTING

CC DISEASE (CWD) OF MULE DEER AND ELK; FELINE SPONGIFORM

CC ENCEPHALOPATHY (FSE) IN CATS AND EXOTIC UNGULATE ENCEPHALOPATHY

CC (EUE) IN NYALA AND GREATER KUDU. THE PRION DISEASES ILLUSTRATE

CC THREE MANIFESTATIONS OF CNS DEGENERATION: (1) INFECTIOUS (2)

General Information about the Entry

Entry name

SWISSPROT:PRIO_HUMAN

Prim. accession #

P04156

Sequence information

Characteristics

Length: 253 aa, molecular weight: 27661 Da, CRC64 check sum: 43DB596BAAA66484

MANLG CWMLV LFVATWS DLG LCKKR PKPGG WNTGG SRYPG QGS PGGNRYP PQGGGG WGQP 60	
HGGGW QPHHG GG WGQPHGGG WGQPHGG WG QGGGTHSQWN KPSKPKTNMK HMAGAAAAGA 120	
VVGGLGG YML GSAMSRPIIH FGSDYEDRYY RENMHR YPNQ VYYRP MDEYS NQNNFVHDCV 180	
NITIKQHTVT TTTKGEN FTE TDVKMMERVV EQMCITQ YER ESQAYY QORGs SMVLFSSPPV 240	
ILLISFLIFL IVG 253	

SQ SEQUENCE 253 AA; 27661 MW; 43DB596BAAA66484 CRC64;

MANLG**CWMLV** LFVATWS**DLG** LCKKR**PKPGG** WNTGG**SRYPG** QGS**PGGNRYP** PQGGGG**WGQP**

HGGGW**QPHHG** GG**WGQPHGGG** WGQPHGG**WG** QGGGTHSQWN KPSKPKTNMK HMAGAAAAGA

VVGGLGG**YML** GSAMSRPIIH FGSDYEDRYY RENMHR**YPNQ** VYYRP**MDEYS** NQNNFVHDCV

NITIKQHTVT TTTKGEN**FTE** TDVKMMERVV EQMCITQ**YER** ESQAYY**QORGs** SMVLFSSPPV

Minería de datos

- Consiste en rescatar de las bases de datos información que no está explícitamente contenida en las mismas.
 - Pero está implícita y se podría deducir.
- Se basa en buscar relaciones, asociaciones de datos, y deducciones indirectas sobre el contenido explícito.
- P.ej.: ¿Qué personalidad tiene un cliente?
 - ¿Qué tipo de libros compra?
 - ¿Cuánto dedica a cada tema?
 - ¿Qué opina de ellos?

Minería de datos en Ciencia

- La interpretación de hallazgos requiere la correlación de datos experimentales complejos

The screenshot shows the EMBL search interface. On the left, there's a sidebar with 'Query forms' (Standard, Extended), a 'bookmarks' link, and a 'Reset' button. The main area has a 'Quick Search' bar with 'All Entries' and a 'show all' link. Below it, under 'Sequence', are links to EMBL, EMBLNEW, SWISSPROT, SWISSNEW, and SPTRREMBL, with REMTREMBL and IMGT as sub-links. A 'SeqRelated' section follows. In the center, there's a search bar for 'EMBL' with 'Reset' and 'Submit Query' buttons. To the right of the search bar is an 'Info' link, an 'about field' link, and a dropdown menu set to 'AllText'. Below the search bar is a text input field containing 'Feature: FtDescription' followed by 'Fidel Castro'. Underneath is another dropdown set to 'AllText'. At the bottom left is a 'Reset' button. On the right, a 'Perform operation' section has two checkboxes: 'on all but selected' (unchecked) and 'on selected' (checked). Below these are 'Link' and 'Save' buttons. A message at the bottom says 'Query "[[embl-FtDescription: Fidel* & Castro*] >parent]" found 1 entries'. The result is shown in a table with columns 'Key' and 'Location/Qualifiers'. The single entry is: RP 1-124, RA Goulding S.E., Olmstead R.G., Morden C.W., Wolfe K.H.; RT "Ebb and Flow of the Chloroplast Inverted Repeat"; RL Mol. Genet. 252:195-206(1996). XX, FH Key Location/Qualifiers, FT source 1..124 /db_xref="taxon:4097", FT /organelle="plastid:chloroplast", FT /organism="Nicotiana tabacum", FT /isolate="Cuban cigar, gift from President Fidel Castro", FT CDS <1..11 /codon_start=3, FT /gene="rpl12", FT /protein_id="CAA94928.1", FT /translation="SK".

Datos (objetos) de diferentes tipos
(bases de datos)

Búsquedas libres en
propiedades diversas

Visualización avanzada de
resultados con enlaces a objetos
relacionados

Bases de datos orientadas a objetos

- La modelización orientada a objetos
 - intenta simplificar el manejo de información compleja aumentando el nivel de abstracción
 - No trata con “datos” sino con “objetos”
- Un objeto
 - Tiene propiedades descriptivas
 - Interacciona con otros objetos
 - Permite construir modelos complejos que incluyen las interacciones entre objetos.
 - Los modelos se pueden usar para deducir respuestas que no están en la base de datos.

Ontología

- Estudio del ente en sí mismo
 - Para que los objetos sean útiles deberían modelar “entes” reales (genes, proteínas, etc...), sus características, propiedades, funciones e interacciones.
 - El esfuerzo actual se centra en el desarrollo de “ontologías” (descripciones de los “entes” u objetos biológicos).
 - A medida que se desarrollan se puede empezar a crear bases de datos orientadas a objetos
 - Y a usarlas...

Información no estructurada

- El drama del conocimiento
 - La gran mayoría de la información disponible no está en bases de datos
 - La información más útil e importante no está estructurada
 - Para manejar información no estructurada hay que “entenderla”
 - Gramática, sintaxis, semiótica, semántica...
- El proceso automático del conocimiento
 - Es un terreno de investigación en pleno desarrollo (p. ej. Google Science).



Gestor de Base de Datos (DBMS)

- Permite consultar el contenido de una base de datos
- Un gestor de bases de datos relacionales permite “navegar” entre diversas bases de datos (**tablas**) siguiendo referencias cruzadas.
- Proporciona una o más **vistas** (formas de visualizar los datos) para emitir **informes**
- Puede hacer operaciones sobre el contenido
 - Utilizables para hacer minería

Elegir un DBMS:un terreno espinoso

- El más popular (posiblemente) es Lion/SRS
 - Desarrollo inicial en EMBnet
 - Comercializado/mantenido por Lion Bioscience
- IBM ha entrado pisando fuerte
- Hacen falta herramientas más poderosas
 - Efusión de soluciones académicas y comerciales para llenar los vacíos
 - MySQL
 - PostGreSQL
 - Pilas LAMP
 - LIMS



Otras iniciativas

- Entrez
 - <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/>
- MRS
 - <http://mrs.cmbi.ru.nl/cgi-bin/mrs.cgi>
- BioMart
 - www.biomart.org
 - www.ebi.ac.uk/biomart



Obtener la información

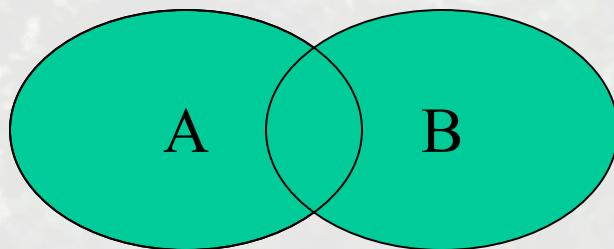
- Proveedores públicos
 - NCBI
 - EBI
 - EMNet
- Proveedores privados
 - Altamente cambiante
 - Lion, IBM, Accelrys, ALMA, Medplant, etc...
 - Fuerte reticencia a externalizar los análisis



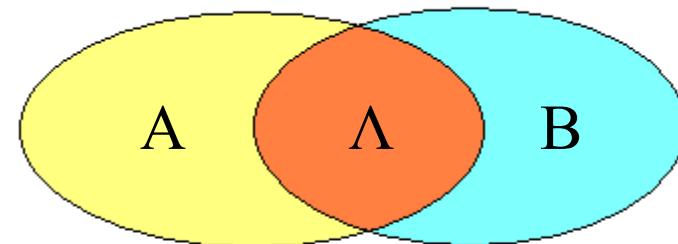
Búsquedas en bases de datos

- Cada término de búsqueda produce como resultado un conjunto de registros que lo contienen
- La combinación de búsquedas se refleja en una combinación de los conjuntos resultantes
- Basadas en el álgebra de Boole o de conjuntos
 - Unión (O, OR, | , V)
 - Intersección (Y, AND, &, Λ)
 - Exclusión (NO, NOT, !, ¬)

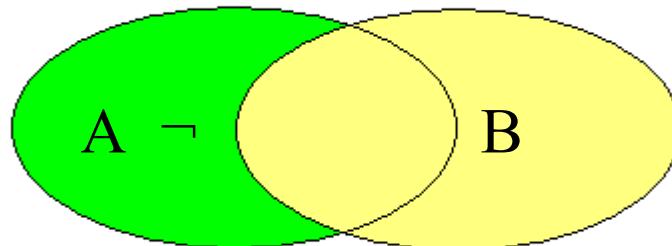
Álgebra de Boole



A OR B



A AND B



A NOT B

¿Cómo funciona?

- **Nada nuevo bajo el sol**
- Se crean índices con todos los términos de búsqueda
 - Requiere espacio adicional
- Se busca en los índices
 - Combinando resultados (lleva tiempo)
- Se salta a la posición de la base de datos indicada
- Se muestra la información
- **Básicamente igual que un libro**

Visualización de resultados

- Las **vistas** son formas alternativas de presentar la información encontrada
- Pueden ser presentaciones parciales
- Pueden ser presentaciones alternativas o “elaboradas”
 - Representaciones más comprensibles
 - Cálculos sobre los resultados
 - Etc...
- Pueden personalizarse

Vistas alternativas

Netscape: Query Result

File Edit View Go Communicator

Back Forward Reload Home Search Netscape Print Security Shop Stop

Bookmarks Location: <http://srs.ebi.ac.uk/srs6bin/cgi-bin/wgetz> What's Related

TOP PAGE QUERY RESULTS PROJECTS VIEWS DATABASES HELP

Reset

Query "([swall>AllText:Artemia*] & [swall>AllText:mitochondr*]) & [swall>AllText:ATPase*]" found 5 entries

Perform operation

- ◊ on all but selected
- ◊ on selected

[Link](#)
[Save](#)
[View](#)

SW_InterProMatches

[Launch](#)
[BlastP](#)

Number of entries to display per page [Printer Friendly](#)

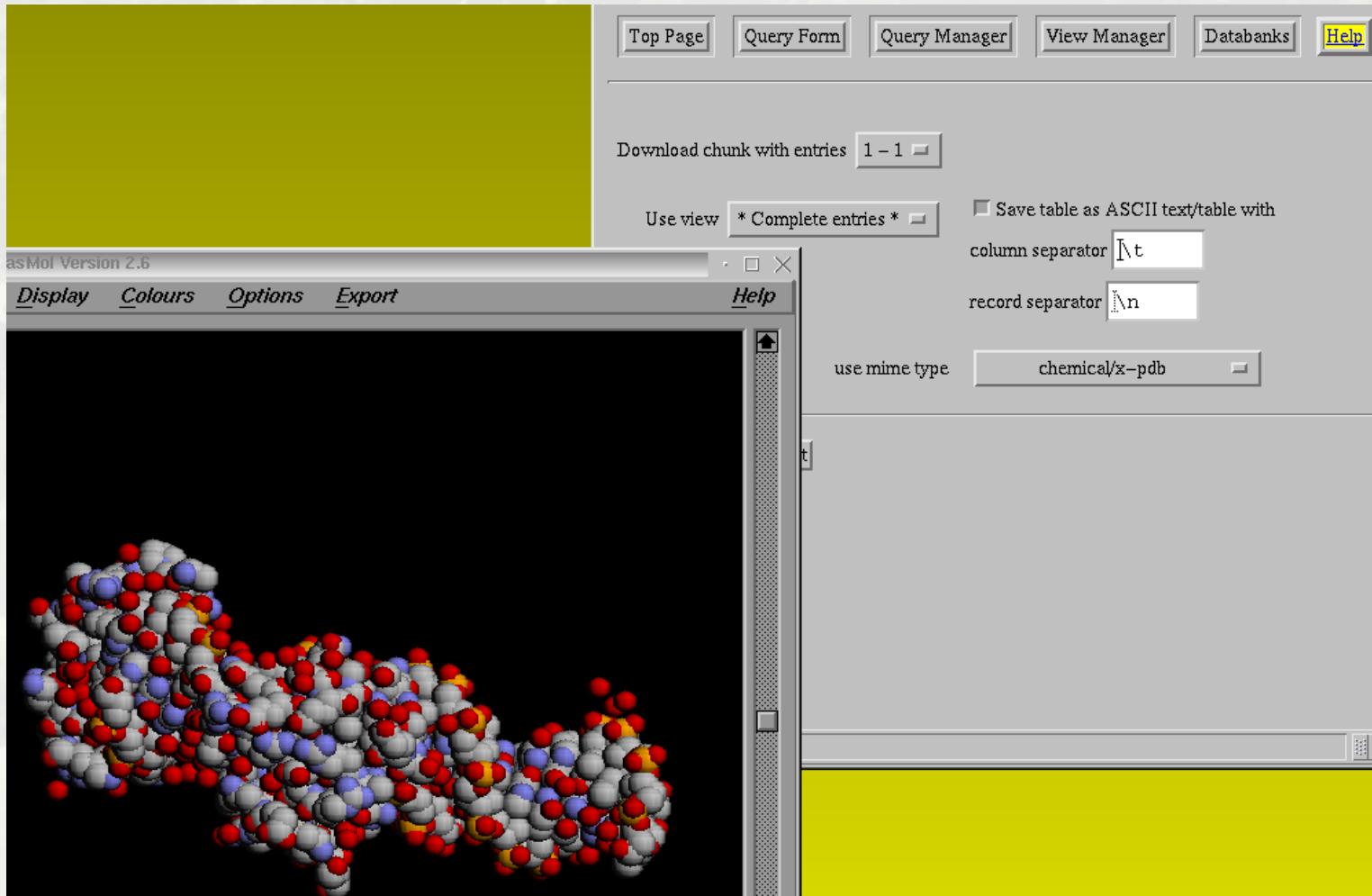
SWALL (SPTR)	Description	InterProMatches
SWALL (SPTR):ATP8_ARTSF	ATP SYNTHASE PROTEIN 8 (EC 3.6.3.14) (ATPASE SUBUNIT 8) (A6L).	IPR001421 Family PF00895 — ATP-synt_8 Mito ATP
SWALL (SPTR):ATP6_ARTSF	ATP SYNTHASE A CHAIN (EC 3.6.3.14) (PROTEIN 6).	IPR000568 Domain PF00119 — ATP-s PR00123 — ATPAS PS00449 — ATPAS
SWALL (SPTR):Q31687	ATPASE SUBUNIT 8 (FRAGMENT).	
SWALL (SPTR):Q33846	ARTEMIA MITOCHONDRIAL ATPASE 6 GENE 3'REGION (FRAGMENT).	
SWALL (SPTR):Q33847	ATP SYNTHASE A CHAIN (EC 3.6.1.34) (FRAGMENT).	IPR000568 Domain PF00119 — ATP-synt_A A PS00449 — ATPASE_A s

SRS 6.1.3 | [feedback](#)

100%

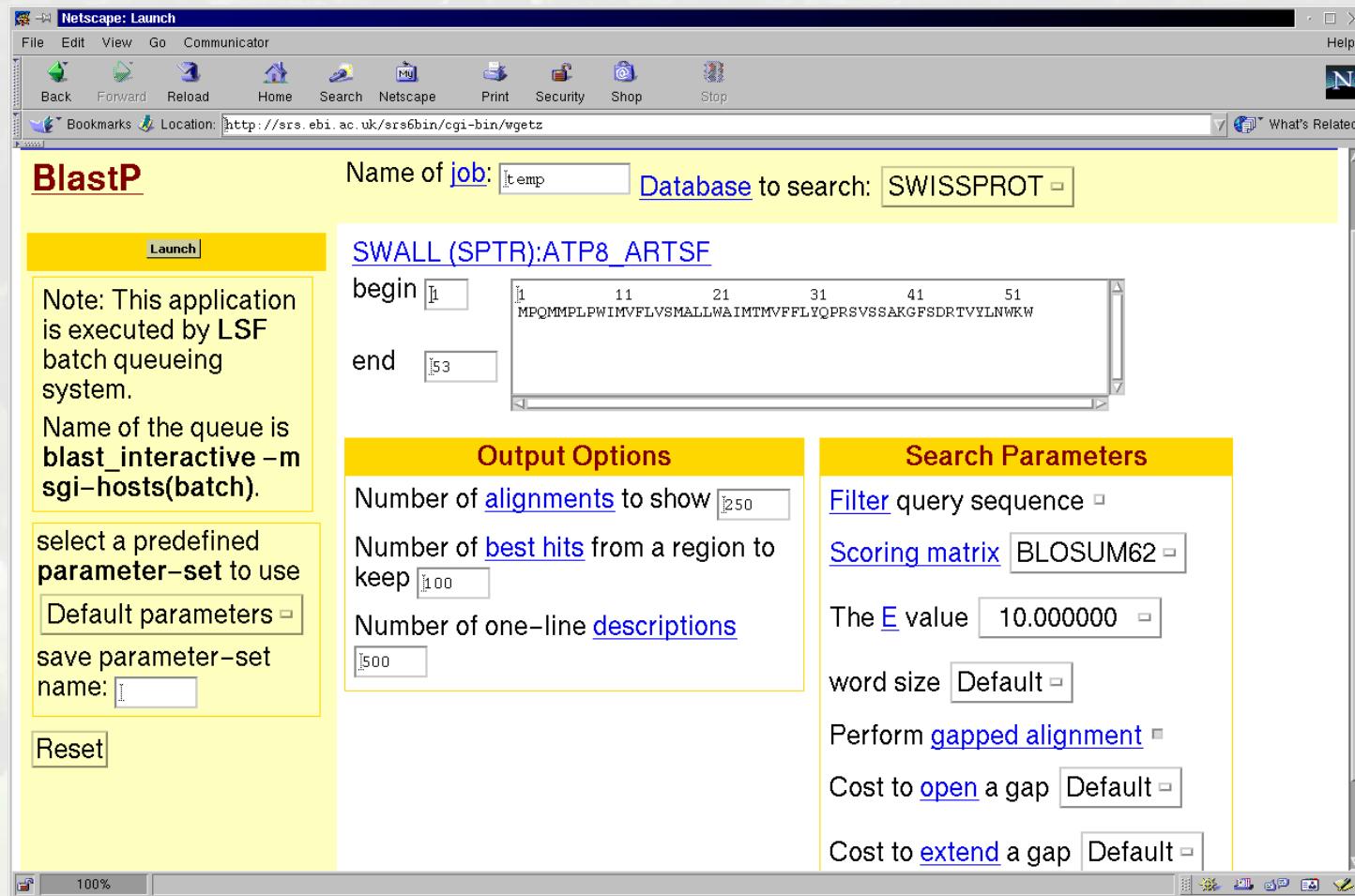
Aplicaciones auxiliares

Se puede enviar el resultado a un programa usando plugins



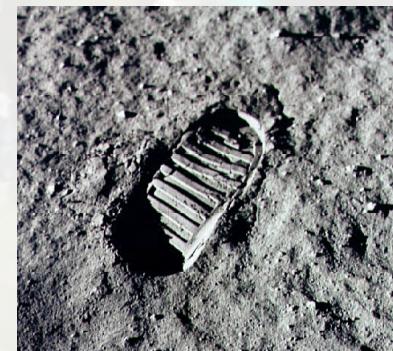
Análisis de resultados

Permite realizar análisis complejos sobre los datos hallados



Tendencias

- Extender el modelo relacional a un modelo orientado a objetos
- Creacion de ontologías
- Usar gestores genéricos (MySQL, PostGres, Oracle, Sybase, DB2)
- Distribuir la información y búsquedas
- Distribuir los análisis (Grid)
- Comprensión automática de la información
- Integración con el laboratorio



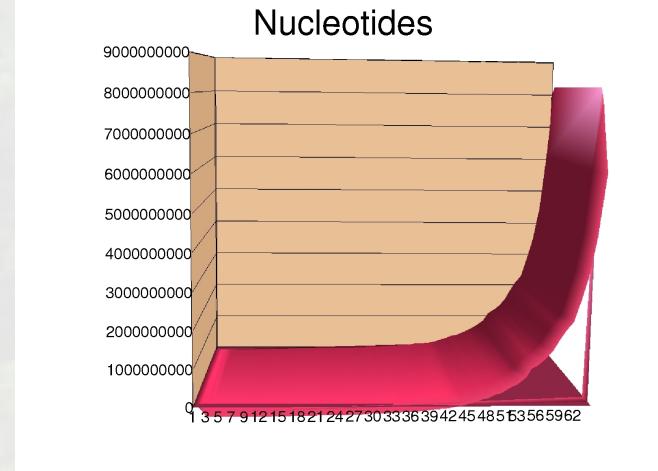
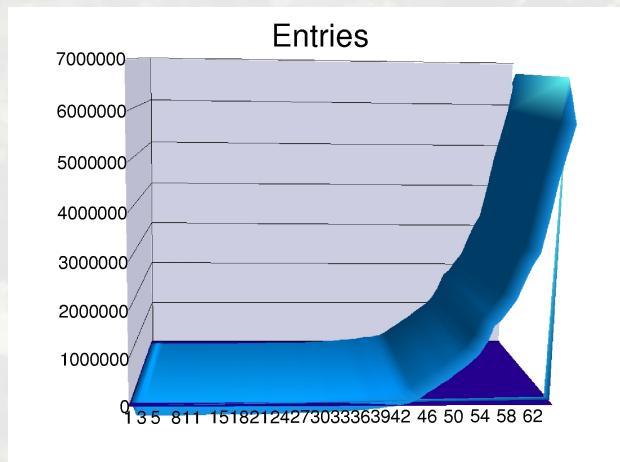
Bases de datos en Biología

- Existen muchas bases de datos
 - Generales
 - Especializadas
 - Asociadas
- Creadas por distintos autores
- Con distintos fines
- Usan diferentes formatos
- Los científicos no se saben estar quietos
 - CRECEN CONTÍNUAMENTE

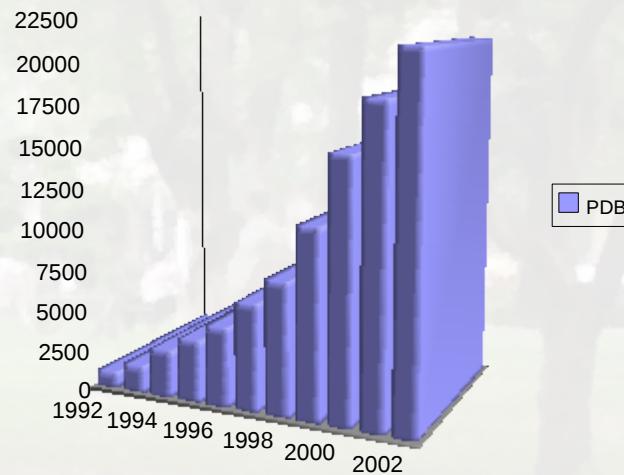


Base de datos EMBL

- Crecimiento desde Jun/1982 hasta Jun/2000



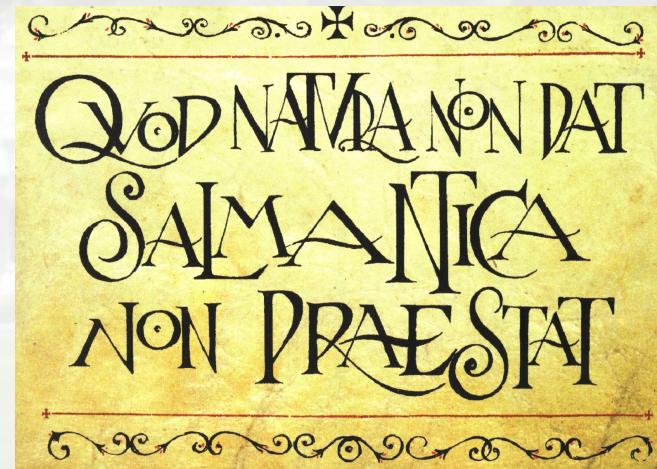
**En 8 meses
crece hasta un
128%**



Los últimos 6 meses
contienen la mitad del
conocimiento
adquirido en toda la
HISTORIA

¿Cómo se hacen?

- Como un esfuerzo **colaborativo** coordinado
- Cada investigador es responsable de enviar su información y mantenerla al día
 - **¡¡ENVIAD VUESTROS HALLAZGOS!!**
- Los coordinadores añaden información por su cuenta
 - Hallada en otras fuentes
 - Información adicional
 - Correcciones



¿Cómo orientarse?

- “Boca a boca”: intercambiando información con otros expertos
- Servidores de búsqueda:
 - srs.ebi.ac.uk
 - www.ncbi.nih.gov
 - www.embnet.org
- Bibliografía



¡Aaaargh!

Y yo que creía que había venido a un curso de Bioinformática...



¡Que no cunda el pánico!



Bases de datos de secuencias de ácidos nucléicos

- **EMBL (UK)**: (EBI, Europe) secuencias procedentes de envíos directos y fuentes públicas. Consultas con SRS.
- **GENBANK (USA)**: (NCBI, USA) envíos directos y fuentes públicas. Consultas con Entrez
- **DDBJ (J)**: (National Institute of Genetics, Japan)

Se pueden enviar las secuencias a cualquiera de ellos, que lo introducirán en su base de datos:

**TODAS LOS DIAS INTERCAMBIAN LAS
ACTUALIZACIONES ENTRE SÍ**

Bases de datos de secuencias de proteínas

- **UNIPROT/SWISSPROT(EU)**: proporciona secuencias bien identificadas, con anotaciones de alta calidad incluyendo dominios y función. Es la base de datos de elección para analizar información.
- **UNIPROT/TREMBL (E)**: suplementa a SwissProt: contiene traducciones de todas las ORFs de EMBL generadas automáticamente. Obviamente muchas de sus entradas acabarán en SwissProt una vez sean verificadas..
- **GENPEPT (USA)**: (USA) derivada de traducciones automáticas de ORFs en GenBank
- **PIR (USA)**: Similar a SwissProt ha sufrido varias vicisitudes y transformaciones (PIR, NRL3D, ...)

Bases de datos compuestas

- The Reference Sequence (RefSeq) es una colección que intenta reunir conjuntos no redundantes de secuencias (genómicas -DNA-, transcritos -RNA- y protéicas) de los principales organismos.
- RefSeq se usa como base en estudios médicos, funcionales y de biodiversidad, siendo una referencia estable para identificar genes, mutaciones, polimorfismos y para estudios comparativos.
- RefSeq se usa como referencia para anotar genomas como el humano y el de ratón.

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/RefSeq/>

Secuencias de ácidos nucléicos

- Se suelen catalogar en diversos tipos:
 - Resultado de proyectos concretos
 - En general tienen buena calidad
 - Resultado de proyectos genómicos
 - HTGs (High Throughput Genome Sequences)
 - Secuencias completas
 - ESTs (Expressed Sequence Tags)
 - GSS (Genome Survey Sequences)
 - STS (Sequence Tagged Sites)
 - SNPs (Single Nucleotide Polymorphisms)

Secuencias de proteínas

- Reales (proteínas secuenciadas)
- Deducidas por traducción
- Deducidas de datos cristalográficos

Bases de datos especializadas

- Conjuntos de información especializada:
 - Difícil de extraer a mano de las bases de datos generales
 - Contienen anotación adicional de interés para especialistas

Genomas y mapas

- **Entrez:** bacteria, archea, virus, organelles, eucaryotes as yeasts, human, fly, worm, fish, etc.
- **Ensembl:** euraryotes as human, mouse, fly, zebrafish, mosquito. Provides automatic annotation for eukaryotic genomes
- **EMBL GenomeReviews:** prokaryotes
- **TIGR:** Arabidopsis, Rice, Potato, etc.
- **AceDB:** *C.elegans*, various plants
- **MIPS:** Arabidopsis, yeasts, Human, Neurospora, etc.
- **FlyBase, Wormbase, GDB, OMIM, AxelDB, MGI, ZFIN, TAIRdb, etc.**
- **HIV Database** (HIV and SIV sequences), **IMGT/HLA** (human Major Histocompatibility Complex) ,**IMGT/LIGM** (immunoglobulins and T cell receptors)

Otros ejemplos

- **Taxonomy:** clasificación taxonómica
- **EPD:** promotores eucariotas
- **TransFac:** Factores de transcripción
- **RegulonDB:** regulacion transcripcional y organización genómica
- **Rebase:** enzimas de restricción
- **BLOCKS, PROSITE, PRODOM, PRINTS, PFAM...:** familias de proteínas y motivos conservados
- **KEGG, EcoCyc...:** metabolismo
-
-
-
- **Y muchas, muchas mas...**

Estructura molecular

- PDB/MSD
 - “La” base de datos de estructuras
 - Rayos X
 - NMR
- Otras:
 - Modelos
 - Dominios, giros, motivos conservados
 - ZINC
 - PubChem
 - ...

Para pensar...



Algunas preguntas interesantes

- ¿Qué secuencia de DNA hace referencia a Fidel Castro y uno de sus cigarros?
- ¿Qué tienen que ver los rituales caníbales con las proteínas?
- ¿Cómo se relacionan la Trinidad y los castigos corporales?
- ¿Qué hizo bien Bush con un paracaídas?
- ¿La gripe produce cáncer?