Teoría de Nudos y aplicaciones en el ADN

David Santiago Flórez Alsina* and Laura Sofía Ortiz Arcos†
Universidad del Rosario, Escuela de Ingeniería, Ciencia y Tecnología, Bogotá, Colombia
(Dated: October 24, 2023)

Abstract

This article explores the application of knot theory in the field of molecular biology, specifically focusing on DNA recombination. The relationship between mathematics and DNA dates back to the 1950s when the helical structure of duplex DNA was discovered, enabling mathematical analysis. Knot theory, a subset of topology, provides a powerful framework for modeling DNA recombination using mathematical concepts.

Keywords: *Knots theory, DNA, Topology, Enzymes.*

I. INTRODUCCIÓN

La teoría de nudos, es un campo fascinante de la topología, además, ha sido objeto de estudio e investigación durante siglos. Su aplicación en diversas disciplinas científicas ha llevado a descubrimientos sorprendentes, y a una comprensión más profunda de la estructura y las propiedades de los objetos enlazados. En este trabajo, nos centramos en la parte teórica y la aplicación de la teoría de nudos en el ADN, una molécula esencial que almacena la información genética y desempeña un papel fundamental en la vida de los organismos.

El ADN no solo presenta una estructura helicoidal icónica, sino que también exhibe una rica topología intrínseca. Los avances recientes han revelado que el estudio de los nudos en el ADN puede proporcionar valiosos conocimientos para abordar una de las enfermedades más desafiantes de nuestro tiempo, que es el cáncer. La comprensión de la topología del ADN puede ayudarnos a comprender mejor la formación y propagación de los tumores, así como a desarrollar estrategias innovadoras para combatir esta enfermedad devastadora.

En este documento, exploraremos los conceptos fundamentales de la teoría de nudos y cómo se aplican al estudio del ADN. Analizaremos cómo los nudos se forman naturalmente en las moléculas de ADN, y cómo los errores en el proceso de replicación pueden conducir a la aparición de nudos anómalos. Asimismo, mostraremos cómo las técnicas de desenrollado y manipulación de nudos pueden proporcionar información crucial sobre las estructuras y las propiedades del ADN, que pueden llegar a ayudar en el desarrollo de terapias más efectivas contra el cáncer.

* Correspondence email address: davidsa.florez@urosario.edu.co
† Correspondence email address: lauraso.ortiz@urosario.edu.co

II. DEFINICIONES, TEOREMAS Y EJEMPLOS

Para empezar, la teoría de nudos es una rama de la topología que se ocupa del estudio de los nudos matemáticos. Los nudos son similares a lo que conocemos como nudo, por ejemplo, los nudos de los cordones de zapato. Sin embargo, los nudos matemáticos son tridimensionales y se componen por una cuerda teórica con sus dos extremos unidos de forma permanente.

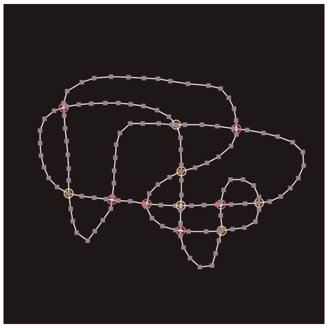
A. Definiciones Importantes:

Para poder comprender un poco más acerca de la teoría de nudos, y de cómo se puede aplicar esta teoría en el estudio del ADN, es importante conocer algunas definiciónes importantes sobre el tema.

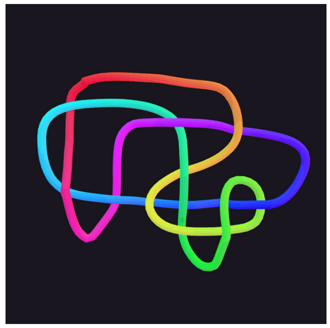
- **Nudo:** Un nudo es una curva poligonal cerrada en el espacio R^3.

  El conjunto ordenado $(p_1, p_2, \ldots, p_n)$ define un nudo, siendo el nudo la unión de los segmentos de línea $[p_1, p_2], [p_2, p_3], \ldots, [p_{n-1}, p_n]$ y $[p_n, p_1]$.

- **Vertices:** Si el conjunto ordenado $(p_1, p_2, \ldots, p_n)$ define un nudo, y ningún subconjunto ordenado propio define el mismo nudo, los elementos del conjunto, p_i, se denominan vértices del nudo.



(a) Vértices del nudo



(b) Unión de los segmento de línea de los vertices de la imagen (a)

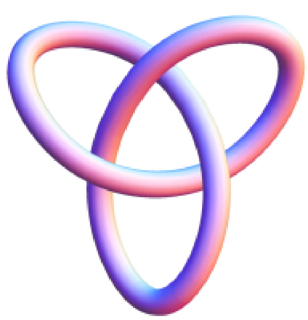
Figure 1: Definición del nudo

- **Proyecciones:** Son representaciones de nudos tridimensionales sobre una superficie bidimensional, como por ejemplo, una hoja de papel.

- **Diagrama:** Un nudo se describe generalmente por medio de su diagrama, que representa su proyección sobre el plano con líneas discontinuas, destacando en cada cruce la diferencia entre el tramo que está encima y el que está debajo.

  Es posible que al proyectar dos nudos diferentes en determinada dirección, se pierda información y se obtenga la misma proyección. Para que esto no suceda se trabaja siempre con las llamadas proyecciones regulares, que contienen toda la información necesaria.

(a) Unknot (Nudo trivial)



(b) Trefoil Knot (Nudo no trivial más sencillo)

Figure 2: Diagramas de dos nudos.

  - ***Teorema:*** Si los nudos K y J tienen diagramas idénticos, entonces son equivalentes.

- **Equivalencia de nudos:** Dos nudos se consideran equivalentes si uno puede transformarse en una réplica del otro a través de una serie de deformaciones conocidas como isotopías ambientales.

  Un método para hacerlo es por medio de movimientos de Reidemeister, que es una operación que puede realizarse en el diagrama de un nudo sin alterar el nudo correspondiente.

  - ***Teorema:*** Si dos nudos son equivalentes, sus diagramas se relacionan mediante una secuencia de movimientos de Reidemeister.

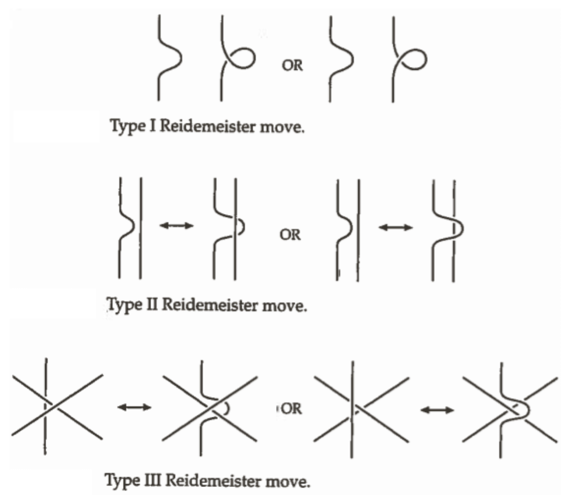


Figure 3: Movimientos Reidemeister

- **Numero de cruces:** El número de cruces de un nudo K, denotado c(K), es el menor número de cruces que se producen, entre todos los diagramas posibles.

- **Número de desanudado:** El número de desanudado de un nudo K, denotado u(K), es el menor número de cambios de cruce necesarios para que el nudo se desanude, entre todos los diagramas posibles.

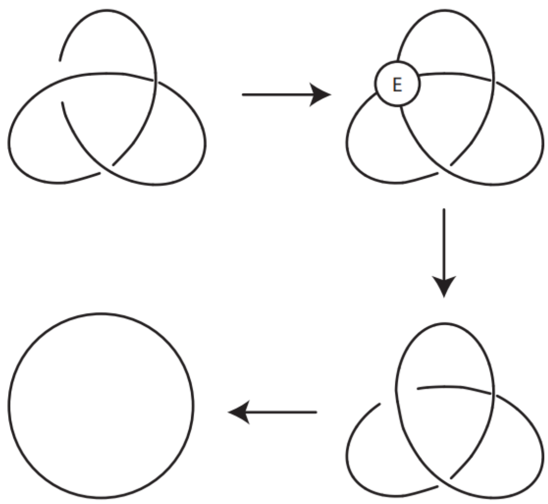


Figure 4: Número de desanudado

- **Tricoloreabilidad:** En el campo matemático de teoría de nudos, la tricoloreabilidad de un nudo es la propiedad de un nudo de ser coloreado de tres colores, bajo ciertas condiciones. La tricoloreabilidad es una invariante, y entonces puede ser usada para distinguir dos nudos (no isotópicos). En particular, como el "unknot (nudo trivial)" no es tricoloreable, cualquier nudo tricoloreable es necesariamente no trivial.

  Un nudo es tricoloreable si cada tramo del diagrama de nudo se puede colorear en uno de tres colores, de acuerdo a las siguientes reglas:

  1. Al menos dos colores deben ser usados.
  2. En cada cruce, los tres tramos incidentes son todos el mismo color o todos distintos.

  "El nudo trébol (trefoil knot)" es tricoloreables, pero el "unknot", "el eslabón de Whitehead", y "el nudo de figura ocho (eight knot)" no lo son. Si la proyección de un nudo es tricoloreable, entonces movimientos de Reidemeister aplicados al nudo preservan tricoloreabilidad, entonces o cada proyección de un nudo es tricoloreable, o ninguna lo es.

- **Invariantes:** Un invariante es una propiedad matemática que se mantiene constante cuando se realizan ciertas transformaciones en un nudo.

  Ayuda a distinguir nudos diferentes y revela información importante sobre su estructura y clasificación.

  Por ejemplo, el número de cruces es una invariante. El número de coloración ayuda a distinguir entre nudos, pero no es invariante.

B. Ejemplos:

Para poder entender un poco mejor algunas de las definiciones anteriores, podemos abordarlas con los siguientes ejemplos:

1. ***Ejemplo 1:***

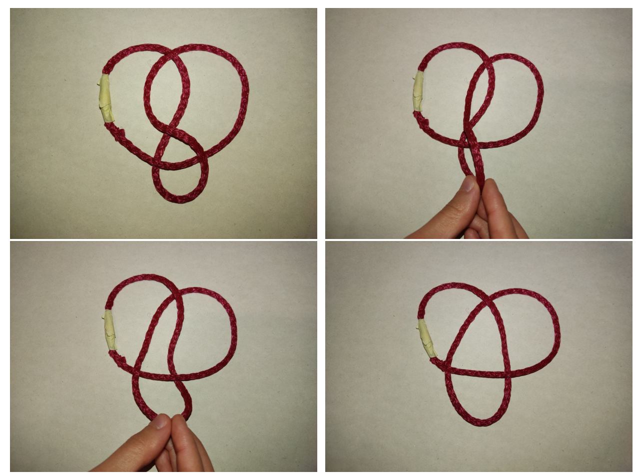


Figure 5: Movimientos Reidemeister para desarmar un nudo Trefoil que parece un nudo ocho *(pero no lo es)*.

   Note que este ejemplo muestra como se cumple el ***Teorema:*** *Si dos nudos son equivalentes, sus diagramas se relacionan mediante una secuencia de movimientos de Reidemeister.*

   Ya que si nos fijamos en el diagrama del primer nudo (esquina superior izquierda), al realizar un movimiento Reidemeister de tipo 1, vamos a terminar con el diagrama del otro nudo (esquina inferior derecha).

   Esto quiere decir que ambos nudos son equivalentes, ya que sus diagramas se relacionan al realizar un movimiento Reidemeister tipo 1.

2. ***Ejemplo 2:***

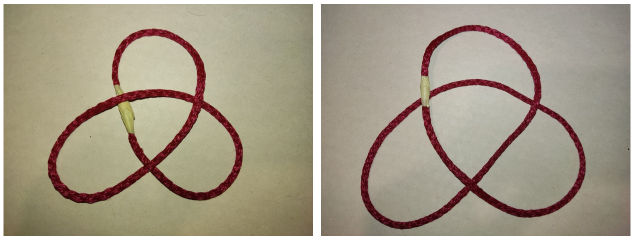


Figure 6: Demostración del concepto de número de desanudado.

Este ejemplo nos explica un poco más el concepto del número de desanudado, en este caso $u(K)$ (menor número de cruces que se producen) es 1, ya que solo es necesario hacer un "corte" en el nudo y llevar el trozo blanco arriba *(que en la imagen izquierda está por debajo)*, para que el nudo quede en una forma que se pueda reducir al unknot.

Luego de realizar lo anterior, podemos ver en la imagen de la derecha el trozo blanco ya arriba, y además, podemos notar que solo es necesario realizar una secuncia de dos movimientos Reidemeister, primero un movimiento de tipo 1 y el otro de tipo 2, para desanudar el nudo.

3. ***Ejemplo 3:***

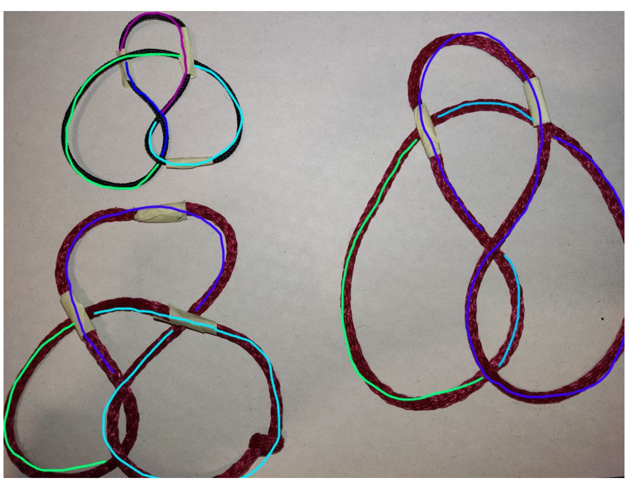


Figure 7: Demostración del concepto de tricoloreabilidad.

En la figura anterior, se puede observar que el nudo que se encuentra en la esquina superior izquierda no es tricoloreable, ya que consta de 4 colores, de hecho es el nudo ocho y como vimos anteriormente este nudo no cumple con la definición de tricoloreabilidad, además este contrasta con el nudo que está debajo *(el Trefoil)* el cuál sí es tricoloreable.

La colorabilidad no es un invariante sin embargo puede ser una herramienta de gran ayuda para distinguir si 2 nudos son el mismo o no. Hay casos donde la colorabilidad no sirve tan bien para distinguir entre 2 nudos, en esta misma imagen en la parte de la derecha, tenemos un nudo grande el cuál es el mismo unknot con unos movimientos Reidermeister, aquí podemos ver que ambos nudos son tricoloreables, sin embargo el trefoil y el unknot no son los mismos nudos.

III. APLICACIONES

Luego de analizar algunas definiciones importantes, vamos a ver una aplicación importante que tiene la teoría de nudos.

Vamos a ver la aplicación de la teoría de nudos en el ADN. Y entender un poco cómo el estudio de los nudos en el ADN brinda información valiosa sobre la estructura y la dinámica de esta molécula vital, así como su relevancia en la investigación y el desarrollo de terapias contra el cáncer.

A. Conocimiento del ADN

Para explicar la aplicación entorno al conocimiento hace falta añadir este concepto ***retorsimiento o torsión*** es el número de veces que una molécula se cruza sobre sí misma debido al superenrollamiento que ocurre en el ADN.

Al calcular el retorsimiento de un filamento de ADN, los biólogos pueden utilizar la teoría de nudos para estimar qué tan difícil será para las enzimas desempaquetar, desenrollar y replicar las moléculas de ADN. Por ejemplo, después de calcular el número de desanudamiento de una hélice de ADN, los biólogos pueden hacer suposiciones precisas sobre el número mínimo de acciones que debe tomar una topoisomerasa para desenredar la doble hélice.

La topoisomerasa es una enzima que desempeña un papel crucial en la regulación de la estructura del ADN. Su función principal es la de alterar la topología del ADN, es decir, los niveles de superenrollamiento y enredamiento de la doble hélice. Las topoisomerasas pueden introducir roturas controladas en la cadena de ADN y luego volver a unirlas, lo que permite relajar el superenrollamiento y facilitar la replicación, la transcripción y la recombinación del ADN.

B. Estudio de enzimas y lucha contra el cancer

En 1979, Nicholas Cozzarelli y Patrick Brown estudiaron los efectos de la girasa, una topoisomerasa presente en las bacterias E. coli. Utilizando conceptos de la teoría de los nudos, Brown y Cozzarelli pudieron comprender cómo funcionaba la girasa. Los investigadores observaron la forma del ADN en forma de nudo utilizando un microscopio electrónico. Calculando el "writhe" (torsión) del ADN de vez en cuando, descubrieron que su torsión disminuía periódicamente a medida que la girasa trabajaba.

Llegaron a la conclusión de que la girasa cortaba la doble hélice en ocasiones y luego volvía a unir los extremos cortados. Los extremos se unían en otra posición, cambiando los cruces sobre y bajo, y viceversa. A través de este proceso, las enzimas eran capaces de transformar la hebra de ADN en una forma similar al desanudado. Mediante la realización de estudios como este, los seres humanos pueden obtener una visión de cómo varias enzimas logran sus objetivos, y podríamos replicar este efecto en el futuro de la medicina.

Observando el trabajo de las enzimas con la teoría de los nudos, los investigadores pueden comprender cómo estas enzimas realizan operaciones en el ADN. Si en el futuro los científicos aprenden a manipular mejor las topoisomerasas y el ADN superenrrollado, podríamos dar un paso adelante en la lucha contra el cáncer. Muchos de los fármacos que combaten el cáncer en la actualidad intentan limitar la reproducción de las células cancerosas. Sin embargo, este enfoque tiene limitaciones y la comprensión de cómo las enzimas trabajan con los nudos del ADN podría abrir nuevas posibilidades para el desarrollo de tratamientos más efectivos en el futuro.

IV. CONCLUSIONES

La teoría de nudos tiene grandes aplicaciones para la solución de problemas reales, y sus conceptos son claves para entender desde una nueva perspectiva eventos y fenómenos que vemos muchas veces como cotidianos.

Es definitivamente un campo que vale la pena explorar y practicar para poder añadir el componente computacional que lo haga más escalable y replicable a todo tipo de problemas.

V. BIBLIOGRAFÍA

- De Santi Giovanni (2002). An Introduction to the Theory of Knots. Recuperado de: `https://graphics.stanford.edu/courses/cs468-02-fall/projects/desanti.pdf`
- Ayinon, William (2020). Knot Theory and DNA. Recuperado de: `https://math.mit.edu/research/highschool/primes/circle/documents/2020/Ayinon_2020.pdf`
- Tomkins, Jenny (2006). "Modeling DNA Using Knot Theory: An Introduction", Rose-Hulman Undergraduate Mathematics Journal: Vol. 7 : Iss. 1 , Article 13. Recuperado de: `https://scholar.rose-hulman.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1234&context=rhumj`
- Strogatz S., Adams C., Piccirillo L. (2022). "Untangling Why Knots Are Important", Quanta Magazine. Recuperado de: `https://www.quantamagazine.org/why-knots-matter-in-math-and-science-20220406/`