

BUTLLETÍ DE LA SOCIETAT CATALANA DE MATEMÀTIQUES
Vol. 14, núm. 2, 1999. Pàg. 93-102

La topologia del DNA

JOAN PORTI

1 Introducció

En aquest article volem parlar d'una interacció de la topologia amb la biologia molecular. Més concretament, volem descriure un model topològic per interpretar l'acció d'un enzim en les molècules de DNA.

La teoria de nusos és el camp de la topologia que volem aplicar aquí. Podem pensar un nus com un cercle S^1 dins l'espai \mathbb{R}^3 . Diem que dos nusos són equivalents si podem passar d'un a l'altre mitjançant deformacions contínues i evitant creuaments del cercle. Més endavant donarem una definició matemàtica precisa de nus. Per exemple, la figura 1 mostra tres nusos que no són equivalents.

Malgrat el nom, la teoria de nusos no només estudia els nusos, sinó també les unions finites i disjunctes de cercles dins l'espai \mathbb{R}^3 , anomenades *enllaços* (vegeu la figura 2). Com en el cas dels nusos, dos enllaços són equivalents si podem passar d'un a l'altre per deformacions contínues sense creuaments.

La molècula de DNA és l'objecte bioquímic del qual volem estudiar propietats topològiques des del punt de vista de la teoria de nusos. El DNA té una estructura helicoidal força complexa, però per simplificar interpretarem el tros d'hèlix de DNA com si fos un tros de corda, car les cadenes de DNA són molt llargues. Així podem trobar molècules de DNA que topològicament són un interval dins l'espai \mathbb{R}^3 (un tros de corda amb dos extrems lliures), o bé molècules de DNA que són un cercle

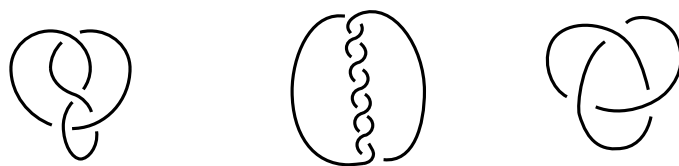


FIGURA 1: Tres exemples de nusos no equivalents.



FIGURA 2: Exemples d'enllaços.

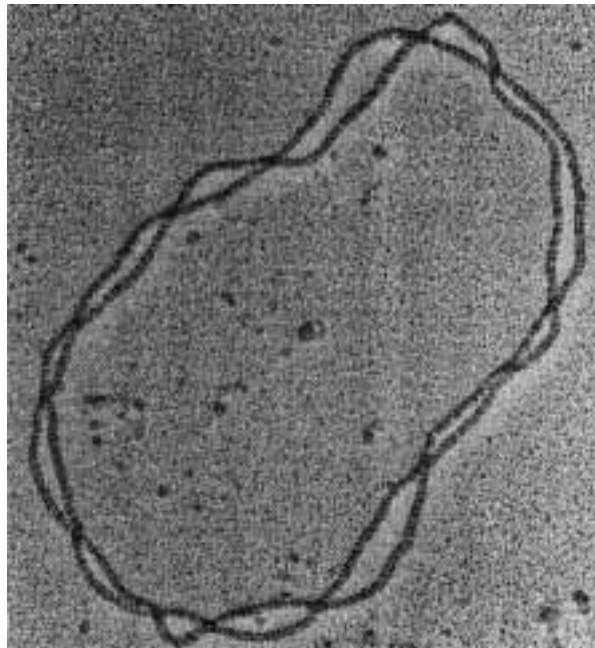


FIGURA 3: Fotografia d'una molècula de DNA [6].

dins l'espai \mathbb{R}^3 (un tros de corda amb els extrems units), i que per tant són un nus (vegeu la foto de la figura 3). També és possible que diverses molècules de DNA formin cercles enllaçats en l'espai. Com a topòlegs, mirarem les molècules de DNA que formen un nus o un enllaç.

Els biòlegs moleculars s'interessen en l'estructura tridimensional del DNA. Més concretament busquen relacions entre la geometria i topologia de les molècules i la seva funció bioquímica.

Hi ha enzims que poden actuar sobre la molècula de DNA i fins i tot poden canviar-ne la topologia. Els enzims anomenats *recombinases* tallen les molècules de DNA i en tornen a enganxar els extrems que han quedat lliures (vegeu la figura 4).

En aquest article volem explicar el model proposat per Wasserman, Dungan i Cozzarelli [11] i Ernst i Sumners [2] que descriu l'acció topològica de l'enzim Tn3 resolvasa. També volem citar un teorema d'Ernst i Sumners [2] que dóna suport a aquest model.

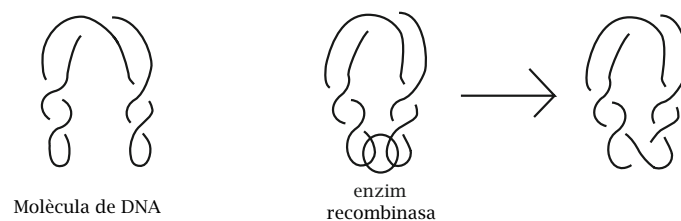


FIGURA 4: Acció de la recombinasa.

L'article està organitzat de la manera següent. A la secció 2 parlem de la recombinació i descrivim l'acció de l'enzim Tn3 resolvasa. A la secció 3 donem les eines de la teoria de nusos necessàries per al model matemàtic de l'acció d'aquest enzim. Aquest model està descrit a la secció 4, on incloem el teorema d'Ernst i Sumners [2]. Finalment, a la darrera secció parlem molt ràpidament d'altres interaccions de la teoria de nusos amb ciències experimentals.

AGRAÏMENTS Estic agraït a A. Stasiak pel permís de reproducció de la fotografia, a P. de la Harpe per haver-me'n facilitat l'adreça i a L. Vilaseca per haver-me remarcat algunes incorreccions en matèria de biologia (tot i parlar-ne el mínim possible).

2 El DNA i la recombinació

Hem dit a la introducció que per simplificar veuríem les molècules de DNA com un tros de corda (un interval o un cercle) dins l'espai i que estudiariem els nusos o enllaços que formen. És ben conegut però que l'estructura del DNA és molt rica i que té un paper transcendent en biologia. La propietat que volem destacar-ne en aquest article és que els fragments de DNA es poden codificar perquè estan constituïts per seqüències de nucleòtids. Més concretament, els segments de molècules de DNA estan codificats per successions de lletres $\{A, T, C, G\}$ corresponents a certes bases. És la seqüència que defineix el codi genètic.

Les *recombinases* són els enzims que tallen les molècules de DNA i les tornen a enganxar. L'operació de tallar i enganxar no es realitza en un lloc qualsevol de la molècula, sinó que els enzims reconeixen determinades seqüències de les molècules de DNA. Els enzims tallen les molècules de DNA precisament en els fragments que contenen una seqüència determinada.

La molècula o molècules inicials, abans que actui l'enzim, s'anomenen *substrat*. La primera fase de la reacció s'anomena *sinapsi* i consisteix a posar de costat els fragments o seqüències de DNA reconeguts per l'enzim. La sinapsi s'efectua mitjançant moviment aleatori (tèrmic) i/o alguna acció enzimàtica. La segona fase de la reacció és la *recombinació* pròpiament dita: l'enzim talla les dues seqüències que reconeix i les torna a enganxar amb els extrems canviats (vegeu la figura 5).

Imaginem ara que un enzim realitza més d'una recombinació. Quan l'enzim porta a terme diverses recombinacions a partir d'una sola sinapsi parlem de *recombinació processiva*. Si cada nova recombinació és precedida d'una nova sinapsi, parlem de *recombinació distributiva*.

Ara passem a descriure els resultats obtinguts experimentalment a partir de la recombinació processiva de l'enzim Tn3 resolvasa. El substrat és una molècula de

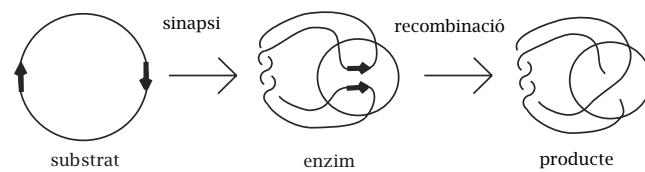


FIGURA 5: Les dues etapes de la recombinaçió. Les fletxes gruixudes representen els fragments de DNA reconeguts per l'enzim.

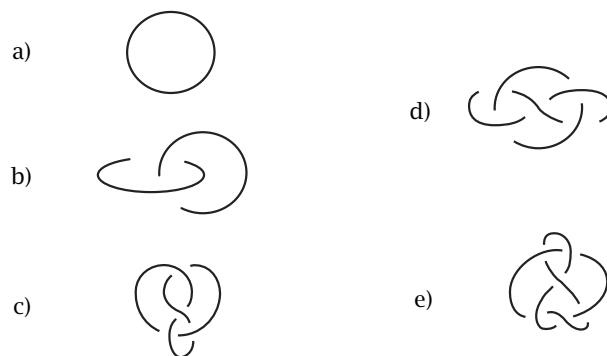


FIGURA 6: El substrat i els diferents nusos i enllaços obtinguts per recombinaçió processiva: a) nus trivial, b) enllaç de Hopf, c) nus de vuit, d) enllaç de Whitehead i e) nus 6_2 . El nom 6_2 ve d'una taula, on és el segon dels nusos que es representen amb un diagrama de sis creuaments.

DNA circular que forma el nus trivial (vegeu [10] i [11] per una explicació sobre el procés bioquímic d'elaboració del substrat). A partir d'aquest substrat, la recombinaçió processiva de l'enzim ens dona l'enllaç de Hopf en la primera etapa, el nus de vuit en la segona, l'enllaç de Whitehead en la tercera i el nus anomenat 6_2 en la quarta (aquests nusos i enllaços estan dibuixats a la figura 6).

3 Una mica de teoria de nusos

Recordem que els nusos poden pensar-se com a cercles dins l'espai \mathbb{R}^3 i que dos nusos són equivalents quan es pot passar d'un a l'altre mitjançant deformacions contínues sense creuaments. La definició precisa és la següent.

1 DEFINICIÓ Un nus és una aplicació injectiva i llisa (de classe C^∞) del cercle en l'espai $f: S^1 \rightarrow \mathbb{R}^3$.

2 DEFINICIÓ Dos nusos $f, g: S^1 \rightarrow \mathbb{R}^3$ són equivalents si podem passar d'un a l'altre per una isotopia ambient; és a dir, si existeix una aplicació llisa $H: \mathbb{R}^3 \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^3$ que satisfà:

- (I) $H(\cdot, 0)$ és la identitat, és a dir $H(x, 0) = x$ per a tot $x \in \mathbb{R}^3$;
- (II) $H(f(x), 1) = g(x)$ per a tot $x \in S^1$;
- (III) $H(\cdot, s): \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ és un difeomorfisme per a tot $s \in [0, 1]$.

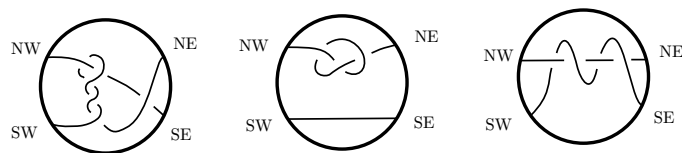


FIGURA 7: Exemples de *tangles*.

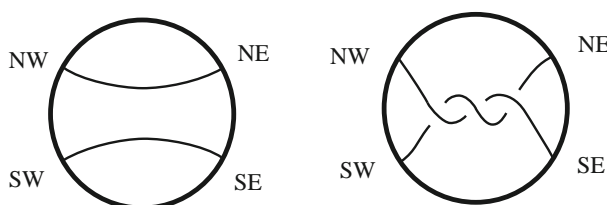


FIGURA 8: Aquests *tangles* no són equivalents perquè no podem moure'n els extrems.

L'aplicació H de la definició s'anomena *isotopia ambient* i és la formalització d'una deformació contínua sense creuaments. Anàlogament, els enllaços es defineixen com aplicacions injectives i llises d'una reunió finita i disjunta de cercles $S^1 \sqcup \dots \sqcup S^1$ en l'espai \mathbb{R}^3 . La relació d'equivalència és també una relació d'isotopia ambient.

L'eina de la teoria de nusos que ens interessa aquí és la que en anglès s'anomena *tangle* i que no traduirem.

3 DEFINICIÓ Un *tangle* T és un parell (B^3, t) format per una bola de dimensió tres $B^3 = \{x \in \mathbb{R}^3 \mid \|x\| \leq 1\}$ i dos arcs disjunts dins la bola $t \subset B^3$ que intersequen la frontera ∂B^3 precisament en els seus quatre extrems (és a dir, $t \cap \partial B^3 = \partial t$).

Els quatre extrems dels arcs t s'anomenen NE, SE, SW i NW . Aquesta notació que utilitza punts cardinals es justifica pel fet que els *tangles* es representen per la projecció de la bola B^3 en un disc $D^2 \subset B^3$. La figura 7 mostra exemples de (projeccions de) *tangles*.

Diem que dos *tangles* són equivalents si podem deformar les cordes d'un en les cordes de l'altre sense creuaments i sense moure'n els extrems NE, SE, SW i NW . En termes més precisos, la definició és la següent.

4 DEFINICIÓ Dos *tangles* $T_1 = (B^3, t_1)$ i $T_2 = (B^3, t_2)$ són equivalents si existeix una aplicació llisa $H: B^3 \times [0, 1] \rightarrow B^3$ que satisfà:

- (I) $H(\cdot, 0)$ és la identitat de B^3 , és a dir $H(x, 0) = x$ per a tot $x \in B^3$;
- (II) $H(\cdot, 1)$ porta T_1 a T_2 , és a dir $H(T_1, 1) = T_2$;
- (III) $H(\cdot, s): B^3 \rightarrow B^3$ és un difeomorfisme per a tot $s \in [0, 1]$;
- (IV) $H(x, s) = x$ per a tot $x \in \partial B^3, s \in [0, 1]$.

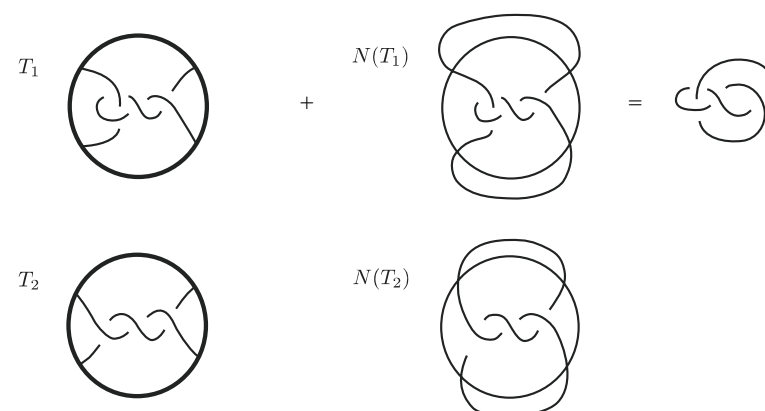


FIGURA 9: Clausura de tangles.

Per exemple, els *tangles* de la figura 8 no són equivalents, tot i que es pot passar d'un a l'altre si es mouen els extrems NE, SE, SW i NW en l'esfera de la vora ∂B^3 .

5 DEFINICIÓ Donat un tangle T , la clausura $N(T)$ és el nus o enllaç obtingut unint l'extrem NW amb NE i l'extrem SW amb SE de la manera descrita a la figura 9.

6 DEFINICIÓ Donats dos tangles T i S , la suma $T + S$ és el resultat d'unir els extrems est de T amb els extrems oest de S tot respectant el nord i el sud.

Cal anar amb compte perquè, tot i anomenar-se suma, aquesta operació no és commutativa. A més, el resultat de la suma de dos *tangles* no és necessàriament un *tangle* (vegeu la figura 10).

La teoria dels *tangles* fou introduïda per J. H. Conway fa trenta anys [1].

4 El model

En aquesta secció veiem com la teoria dels tangles permeté construir un model matemàtic per descriure l'acció de l'enzim Tn3 resolvasa. A partir dels propis resultats experimentals, Wasserman, Dungan i Cozzarelli [11, 10] van proposar una interpretació del comportament topològic en termes de creuaments de nusos i enllaços. El model en termes de *tangles* tal com el descriurem aquí fou proposat per [2].

Recordem que la reacció que volem estudiar consta de dues parts. La primera és la sinapsi, que és una deformació contínua que acostava els dos fragments de la molècula de DNA que s'han de recombinar. La segona part és la recombinació pròpiament dita, que talla i enganxa la molècula de DNA (vegeu la figura 5).

Quan s'aplica la sinapsi i els dos segments que l'enzim ha de recombinar estan a prop, dividim el substrat en dos *tangles*. Un és el *tangle* T , que és el que s'ha de recombinar, i l'altre és el seu exterior E . El model de recombinació consisteix a reemplaçar el *tangle* T per un altre *tangle* R . És a dir, tenim les dues fórmules següents, il·lustrades a la figura 11.

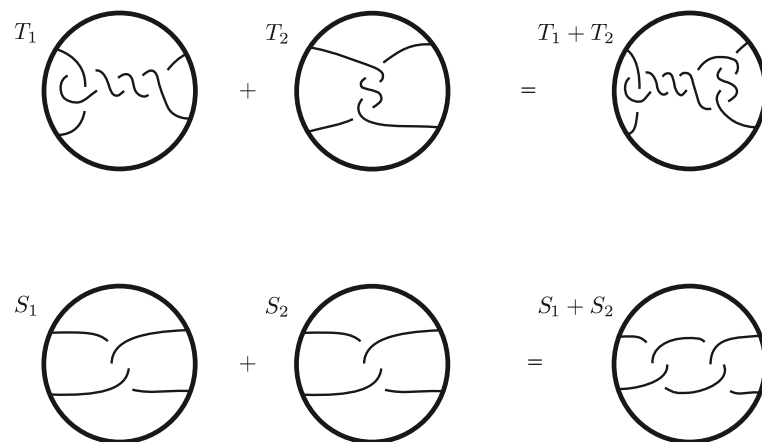


FIGURA 10: Dos exemples de suma de *tangles*. El resultat de la primera suma és un *tangle*, però el de la segona, no.

- *Fórmula del substrat*: $N(E + T) = \text{substrat}$.
- *Fórmula de la recombinació*: $N(E + R) = \text{resultat de la recombinació}$.

Per aplicar aquestes equacions hem suposat la hipòtesi següent.

Hipòtesi 1: El mecanisme de l'enzim (el canvi del *tangle* T en R) només depèn de l'enzim i és independent de la geometria i topologia del substrat. A més, l'acció de l'enzim està localitzada en un *tangle*.

Recordem que la recombinació processiva realitza diverses recombinacions successives a partir d'una sola sinapsi inicial. Llavors fem una altra hipòtesi.

Hipòtesi 2: Les successives etapes de la recombinació processiva consisteixen a afegir *tangles*. És a dir, la *fórmula de la recombinació processiva* és:

- $N(E + R + \overset{(n)}{\cdot} + R) = \text{resultat de } n \text{ recombinacions}$.

Els experiments amb Tn3 resolvasa descrits a la secció 2 donen les equacions següents (els nusos i enllaços estan descrits a la figura 6).

- Substrat*: $N(E + T) = \text{nus trivial}$.
- 1a recombinació*: $N(E + R) = \text{enllaç de Hopf}$.
- 2a recombinació*: $N(E + R + R) = \text{nus de vuit}$.
- 3a recombinació*: $N(E + R + R + R) = \text{enllaç de Whitehead}$.
- 4a recombinació*: $N(E + R + R + R + R) = \text{nus } 6_2$.

Wasserman, Dungan i Cozzarelli [11, 10] no utilitzen *tangles* en el seu model, però si el traduïssim en termes de *tangles*, els E , R i T proposats serien els de les figures 12 i 13.

El resultat d'Ernst i Sumners que dona suport al model és el següent.

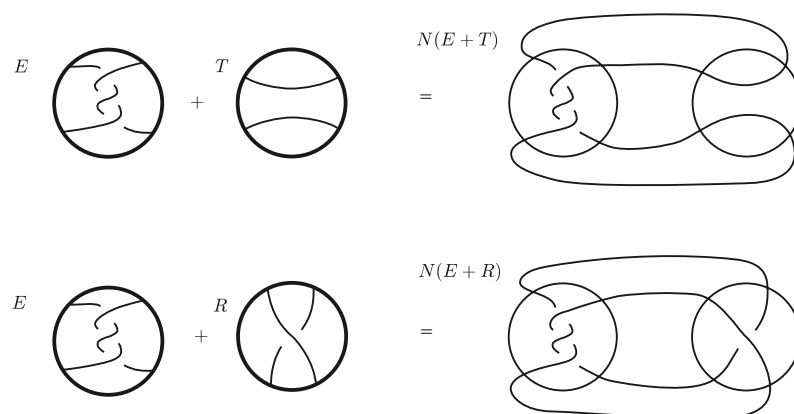


FIGURA 11: Fórmules del substrat i la recombinació. Compareu aquesta figura amb la figura 5.

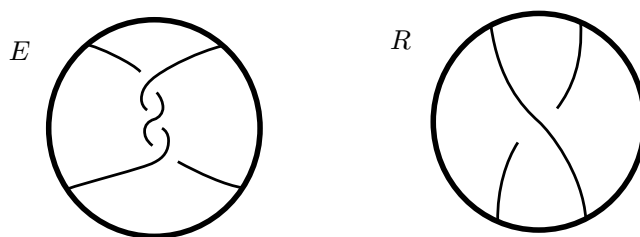


FIGURA 12: Els tangles E i R .

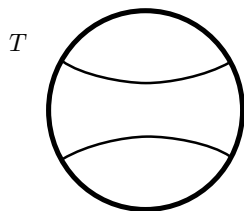
7 TEOREMA [2] *Els únics tangles E i R que satisfan les equacions a), b), c) i d) són els de la figura 12. A més, aquestes solucions satisfan l'equació e).*

El teorema no determina el tangle T (podem pensar que no intervé en prou equacions), tot i que els biòlegs proposen el de la figura 13 (vegeu les figures 5 i 11).

La demostració d'aquest teorema pot trobar-se a [2] i no en parlarem en aquest article.

El teorema d'Ernst i Sumners no només és un resultat matemàtic motivat per la biologia molecular, sinó que reforça el model proposat inicialment per Wasserman, Dungan i Cozzarelli. Com qualsevol altre model, hem vist que comporta una sèrie d'hipòtesis o simplificacions, que no cal revisar fins que la teoria i els experiments deixin de ser coherents.

Segons Sumners [8], en general l'acció d'un enzim és difícil de descriure perquè els mètodes experimentals solen proporcionar poca informació sobre la topologia de la molècula. Hem d'interpretar el DNA com un fil molt llarg i prim, que normalment està força embolicat, per la qual cosa el nus és difícil de determinar. El teorema d'Ernst i Sumners pretén ser una eina que contribueixi a comprendre l'acció de l'enzim (vegeu el títol de [8]).

FIGURA 13: El tangle T .

5 Altres interaccions de la teoria de nusos amb ciències experimentals

La química ens proporciona un altre exemple d'interacció de la teoria de nusos amb una ciència experimental. Per un cantó, hi ha químics que volen sintetitzar molècules amb una determinada topologia, i per l'altre hi ha topòlegs que estudien problemes motivats pels químics. Si pensem en molècules petites, no com el DNA, la topologia d'una molècula està donada pels àtoms i els seus enllaços químics. Podem pensar una molècula com un graf dins l'espai \mathbb{R}^3 que té per vèrtexs els àtoms i per arestes els enllaços químics.

Els primers exemples de molècules amb una topologia no planar foren sintetitzades els anys seixanta. És a dir, totes les molècules que es coneixien anteriorment tenien una estructura de graf que podia dibuixar-se en un full de paper sense haver de creuar les arestes. El primer exemple no planar va arribar el 1961: Frish i Wasserman van construir una molècula amb dues components connexes enllaçades com l'enllaç de Hopf (figura 6 b)). Posteriorment s'han sintetitzat molècules que contenen un graf de Kuratowski (hi ha exemples pels dos grafs de Kuratowski) i que per tant no són planars. També s'han sintetitzat molècules amb la topologia de diversos nusos i enllaços i actualment hi ha grups de químics que treballen en la síntesi de molècules amb una topologia predeterminada [5, 9].

Pel que fa als problemes que es posen els topòlegs motivats pel treball dels químics, citem la qüestió de determinar les simetries d'un graf dins l'espai [3].

Una altra interacció ve dels invariants utilitzats per distingir nusos i enllaços, que de vegades poden interpretar-se físicament. Per exemple, el polinomi de Jones és un invariant que es pot definir utilitzant el formalisme de mecànica estadística, i els invariants de Witten foren introduïts a partir de la física matemàtica (que no és precisament una ciència experimental). L'invariant anomenat nombre d'enllaçament (*linking number* en anglès) per un enllaç de dues components és un exemple molt més antic. Aquest nombre pot calcular-se mitjançant una integral, introduïda per Gauss, que mesura la impedància del camp elèctric creat per dues càrregues que es mouen al llarg de les components del nus [4].

Per acabar, recordem que la primera taula de nusos que es coneix fou creada per Tait, deixeble de lord Kelvin, amb la intenció d'establir una analogia amb la taula periòdica d'elements. Al segle XIX, abans de l'experiment de Michelson i Morley, tothom creia en l'existència de l'èter. En particular Kelvin proposava que els àtoms podien interpretar-se com vòrtexs en l'èter que formaven nusos i enllaços, i que justament la topologia del nus o enllaç determinava l'element. Tot i que avui en dia la teoria atòmica de Kelvin ja no està en vigor, la teoria de nusos manté el contacte amb les ciències experimentals.

Referències

- [1] CONWAY, J. H. «On enumerating knots and links, and some of their algebraic properties», *Computational Problems in Abstract Algebra, Proc. Conf. Oxford 1967*. Pergamon Press, 1970, 329-358.
- [2] ERNST, C., SUMNERS, D. W. «A calculus for rational tangles: applications to DNA recombination», *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, 108 (1990), 489-515.
- [3] FLAPPAN, E. «Symmetries of Möbius Ladders», *Math. Ann.*, 283 (1989), 271-283.
- [4] NASH, C. *Topology and Physics: a historical essay*. Prepublicació 1997.
- [5] SAUVAGE, J. P. «La Topologie Moléculaire», *Pour la Science: La Science des Noeuds*, dossier hors-série abril 1997, 112-118.
- [6] STASIAK, A. *Fotografia d'una molècula de DNA*. Universitat de Lausana.
- [7] SumIntelligencer SUMNERS, D. W. «Untangling DNA», *Math. Intelligencer*, 7 (1990), 71-80.
- [8] SumNotices SUMNERS, D. W. «Lifting the curtain: using topology to probe the hidden action of enzymes», *Notices Amer. Math. Soc.*, 42 (maig 1995), 528-537.
- [9] WALBA, D. «Stereochemical Topology», *Chemical applications of Topology and Graph Theory*. Amsterdam: Elsevier, 1983, 17-52.
- [10] WASSERMAN, S. A., COZZARELLI, N. R. «Biochemical Topology: applications to DNA recombination and replication», *Science*, 232 (1986), 951-960.
- [11] WASSERMAN, S. A., DUNGAN, J. M., COZZARELLI, N. R. «Discovery of a predicted DNA knot substantiates a model for site-specific recombination», *Science*, 229 (1985), 1079-1083.

DEPARTAMENT DE MATEMÀTIQUES
UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
08193 BELLATERRA
porti@mat.uab.es