

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS

TEORÍA DE NUDOS PARA DESCRIBIR LA ACCIÓN DE
ENZIMAS TOPOISOMERASAS EN MOLÉCULAS DE ADN

TESIS PROFESIONAL PARA OBTENER EL GRADO DE:

MAESTRÍA EN CIENCIAS

PRESENTA:

LEZLY RUBI LORETO JIMENEZ

DIRECTOR: DRA. GABRIELA GUADALUPE HINOJOSA PALAFOX.

CO-DIRECTOR: DR. JUAN PABLO DÍAZ GONZÁLEZ

CUERNAVACA, MORELOS

MAYO, 2026

Índice general

Introducción	III
1. Antecedentes biológicos	1
1.1. Importancia del ADN en procesos biológicos	1
1.2. ¿Qué es el ADN?	2
1.3. Estructuras del ADN	4
1.3.1. Estructura primaria del ADN	5
1.3.2. Estructura secundaria del ADN	5
1.3.3. Estructura terciaria del ADN	7
1.3.4. Visualización del ADN circular superenrollado median- te técnicas de electroforesis y microscopía.	13
1.4. Enzimas topoisomerasas	14
2. Conceptos básicos	19
2.1. Nudos	19
2.1.1. Invariantes	25
2.1.2. Nudos y enlaces toroidales	26
2.1.3. Enlaces pretzel	27
2.1.4. Enlaces claps	28
2.2. Ovillos	31
2.2.1. Clasificación de ovillos	40
2.3. Superficie de Seifert.	40
2.4. Grupo fundamental	44
2.5. Espacios lente.	46
2.6. Cirugía de Dehn	46
2.7. Trenzas	46

3. El modelo de ovillos para la acción de recombinasas de sitio-específico	59
3.1. Antecedentes biológicos	59
3.1.1. Recombinación de sitio-específico	59
3.1.2. Modelo de ovillos para la acción de recombinasas	60
3.1.3. Modelo de la acción de la <i>Tn3-resolvasa</i>	63
3.2. Modelo de ovillos para la acción de las recombinasas serina y	
tirosina.	69
3.2.1. Notación y terminología	70
3.2.2. Nudos y enlaces producto predichos por el modelo	78
3.2.3. Mínimo número de cruces y modelo.	82
4. Modelo de recombinación de la proteína <i>Flp</i>	85
4.1. Dos tipos de casos para los sitios de recombinación.	87

Introducción

La topología del ADN es un aspecto fundamental en la biología molecular, ya que influye directamente en procesos esenciales como la replicación, la transcripción y la reparación del genoma. Las moléculas de ADN circular, comunes en bacterias y plásmidos, pueden adoptar configuraciones complejas como nudos o enlaces, que surgen del superenrollamiento o de la acción de enzimas que manipulan la topología del ADN. Estas configuraciones pueden llegar a inhibir los procesos esenciales mencionados anteriormente al impedir la separación de las hebras del ADN. Las enzimas topoisomerasas tienen un papel importante en la resolución de estos problemas topológicos, al permitir el paso de hebras de ADN, a través de otras, modificando el número de enlace y evitando nudos que podrían inhibir la actividad celular. En particular, las topoisomerasas de tipo I y tipo II, ya que realizan cortes en una o ambas hebras del ADN respectivamente, facilitan cambios topológicos que pueden modelarse matemáticamente mediante la teoría de nudos.

La teoría de nudos, una rama de la topología, proporciona herramientas importantes para describir y clasificar estas configuraciones del ADN. Al representar el ADN como curvas cerradas en el espacio tridimensional, se pueden analizar los nudos y enlaces resultantes de procesos enzimáticos, prediciendo los posibles productos. Esta tesis se centra en la aplicación de la teoría de nudos para modelar la acción de enzimas topoisomerasas en moléculas de ADN, basándose en dos artículos clave [1] y [2], que desarrollan modelos topológicos para procesos de recombinación sitio específica, los cuales comparten similitudes en su funcionamiento con la actividad de las enzimas topoisomerasas, como los cortes y recombinaciones de hebras y la resolución de nudos.

Esta tesis integra estos modelos que se mencionan en los artículos [1] y [2], para explorar cómo la teoría de nudos puede dar un significado matemático a

IV

la acción de las enzimas topoisomerasas que emplean una recombinación de sitio específico en el ADN, analizando las similitudes en los distintos mecanismos que llevan a cabo las distintas enzimas que estudian ambos modelos.

La tesis consta de 4 capítulos, donde el primer capítulo esta dedicado a los conceptos biológicos que nos ayudarán a entender el mecanismo del ADN, se describen las estructuras del ADN, así como la descripción de las enzimas y cómo participan en la modificación del ADN. El segundo capítulo contiene los conceptos básicos de la teoría de nudos, donde podemos encontrar las herramientas necesarias para entender los modelos que se describen en los capítulos siguientes.

En el tercer capítulo se da una introducción al modelo de Ernst y Sumners, que nos ayudará a entender mejor el modelo descrito por Flapan y Buck en su artículo, “*Tangle solutions for a family of DNA-rearranging proteins*”, el cual es un modelo topológico para caracterizar nudos y enlaces generados por una ronda (o múltiples rondas progresivas) de recombinación sitio específico con dos tipos de enzimas en específico, serina y tirosina recombinasas, a partir de sustratos iniciales como un nudo trivial, un enlace trivial o nudos/enlaces toroidales de tipo $T(2, m)$. Se demuestra que todos los nudos y enlaces producto pertenecen a una única familia parametrizada. Las implicaciones biológicas incluyen la restricción de estructuras topológicas observadas en experimentos.

El capítulo cuatro aborda el modelado matemático de la familia de proteínas integrasas, que reorganizan el ADN cambiando su topología mediante la captura de superenrollamientos. Utilizando el modelo de ovillos (donde regiones del ADN se representan como cuerdas encajadas en bolas tridimensionales), se resuelven dos sistemas de ecuaciones de ovillos correspondientes a repeticiones directas e invertidas en la secuencia inicial de ADN. Se clasifican las tres clases de soluciones permitidas para ambas repeticiones. Posteriormente, se presentan tres teoremas fundamentales que refinan y clasifican las soluciones al modelo de ovillos para la familia integrasa. El primero elimina configuraciones incompatibles con las hipótesis biológicas; el segundo depura las soluciones considerando el superenrollamiento constante y restricciones específicas por valor de k , donde k es el índice que recorre los valores enteros del 0 al 4, surge directamente de los datos experimentales obtenidos en el laboratorio de *Cozzarelli* con la proteína F1p; cada valor de k corresponde a un nivel distinto de superenrollamiento incorporado en el ovillo O_f^k , reflejando límites en el número de cruces; y el tercero confirma que el superenrollamiento

variable corresponde al ovillo estrictamente racional, permitiendo incorporar configuraciones no canónicas observadas con la proteína Flp. Juntos, estos resultados ofrecen una caracterización completa de las topologías posibles, imponiendo restricciones biológicamente realistas sobre el superenrollamiento y el sitio de recombinación, en concordancia con datos experimentales de nudos y enlaces toroidales.

Capítulo 1

Antecedentes biológicos

1.1. Importancia del ADN en procesos biológicos

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es la molécula fundamental que sustenta la vida, actuando como el depósito de la información genética en todos los organismos celulares. Su importancia radica en su capacidad para almacenar, transmitir y expresar la información necesaria para el desarrollo, funcionamiento y reproducción de los seres vivos. Desde la síntesis de proteínas hasta la regulación de procesos celulares complejos, el ADN desempeña un papel central en la biología molecular, constituyendo la base de la herencia y la diversidad biológica.

A lo largo de este capítulo, se considerarán conceptos biológicos fundamentales para comprender el trabajo completo. Dichos conceptos han sido tomados de distintas referencias clave; por ejemplo, [3] que proporciona una base teórica sólida en biología molecular y topología del ADN; [4] los conceptos de estructura del ADN y topoisomerasas; [5] y [6] son claves para entender los procesos biológicos y los aspectos conceptuales genéticos.

La estructura del ADN, descrita por Watson y Crick en [7], como una doble hélice formada por dos cadenas antiparalelas de nucleótidos unidas por puentes de hidrógeno, permite la codificación precisa de genes y su replicación fiel durante la división celular. Sin embargo, la longitud del ADN, que en eucariotas puede alcanzar metros si se extiende linealmente, requiere una compactación extrema para encajar en el núcleo celular. Esta compactación,

mediada por proteínas como las histonas en eucariotas o por mecanismos de condensación en bacterias, da lugar a estructuras tridimensionales complejas que pueden generar enredos y torsiones en la molécula.

En [4] nos dice que las configuraciones estructurales del ADN, como enredos, torsiones y nudos, representan un desafío significativo para procesos biológicos esenciales como la replicación, la transcripción y la recombinación, los cuales serán abordados en detalle más adelante. Estas estructuras pueden impedir el acceso de la maquinaria celular, como las polimerasas al ADN, al generar tensiones que dificultan el desenrollamiento de la doble hélice o la separación de las cadenas durante estos procesos.

1.2. ¿Qué es el ADN?

Para poder dar una respuesta a la pregunta, primero debemos tomar en cuenta algunos conceptos, ya que el ADN es una molécula muy larga y a pesar de su gran tamaño, tiene una estructura “simple”, ya que es un polímero, es decir, una cadena formada por muchas unidades repetitivas unidas entre sí. Estas unidades son los *nucleótidos*, cada uno de estos nucleótidos consta de tres partes principales (ver imagen [1.1]):

1. **Un azúcar:** Llamado también azúcar pentosa. Tiene cinco átomos de carbono. En el caso del ARN, se llama ribosa y tiene un grupo hidroxilo (OH)¹ unido al átomo de carbono 2. Mientras que para el ADN se llama desoxirribosa y tiene un átomo de hidrógeno en esta posición, por lo tanto, tiene un oxígeno menos en total.
2. **Un grupo fosfato:** Consiste en un átomo de fósforo unido a cuatro átomos de oxígeno.
3. **Una base nitrogenada:** Es un anillo de carbono y nitrógeno, que puede ser de cuatro tipos diferentes, adenina (A), timina (T) en el ADN (uracilo (U) en el ARN), citosina (C) y guanina (G) (ver figura [1.2]).

Por lo que, respondiendo a la pregunta, ¿qué es el ADN?, es una molécula que puede contener millones de nucleótidos. Consta de dos cadenas de nucleótidos

¹Es un grupo compuesto por un átomo de hidrógeno (H) unido a un átomo de oxígeno (O), que a su vez está unido a una molécula mediante un enlace covalente.

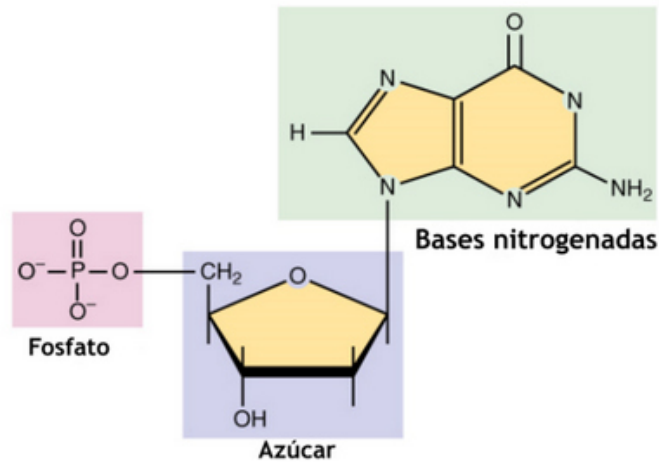


Figura 1.1: Estructura de un nucleótido. Imagen tomada de [5].

entrelazados en la forma de una doble hélice que gira alrededor de un eje central, y unidas por puentes de hidrógeno entre pares de bases donde la adenina (A) siempre se une a la timina (T) y la citosina (C) siempre se une a la guanina (G). Para más detalles consultar [6].

Existen tres procesos: la replicación, la recombinación y la transcripción, los cuales son esenciales para la continuidad, diversidad y el funcionamiento biológico.

- La **replicación** del ADN es el proceso mediante el cual la célula duplica el material genético antes de la división celular, asegurando que cada célula hija reciba una copia idéntica del genoma. Este proceso es crucial no solo para la reproducción, sino también para el mantenimiento de tejidos y la reparación celular en organismos multicelulares.
- La **recombinación** genética, permite el intercambio de segmentos de ADN entre cromosomas homólogos. Es fundamental para la evolución, ya que proporciona la materia prima para la selección natural, permitiendo a las poblaciones adaptarse a entornos cambiantes. En contextos biotecnológicos, la recombinación artificial se utiliza para introducir genes específicos en organismos, como la producción de cultivos transgénicos.

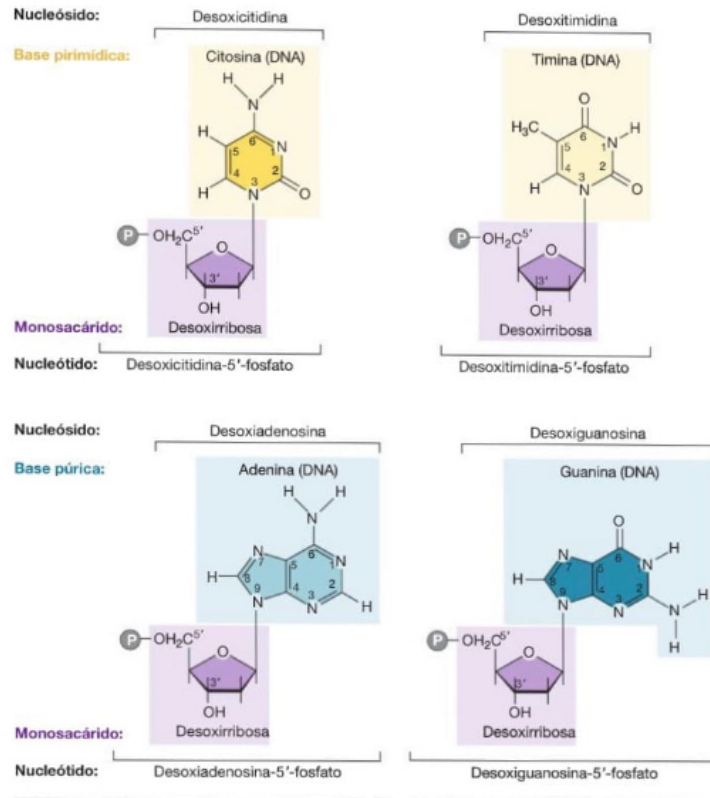


Figura 1.2: Estructuras de los componentes diferentes de cada uno de los nucleótidos. Imagen tomada de [5].

- La **transcripción** es el proceso mediante el cual la información codificada en el ADN se copia en una molécula de ARN mensajero, que posteriormente dirige la síntesis de proteínas en la traducción. Este paso es esencial para la expresión genética, ya que permite que la información genética se traduzca en funciones celulares específicas, como la producción de hormonas o proteínas estructurales.

1.3. Estructuras del ADN

La estructura del ADN puede describirse en tres niveles: la estructura primaria, que corresponde a la secuencia lineal de nucleótidos; la estructura secundaria, caracterizada por la formación de la doble hélice; y la estructura

terciaria, que incluye configuraciones tridimensionales como el superenrollamiento y otras formas de compactación. Estos niveles estructurales son fundamentales para comprender cómo el ADN se almacena, replica y expresa en la célula, así como los desafíos que surgen durante procesos como la replicación, la transcripción y la recombinación.

1.3.1. Estructura primaria del ADN

La estructura primaria del ADN corresponde a la organización lineal de los nucleótidos, que como se menciona anteriormente, son las unidades fundamentales de la molécula. Esta organización lineal da lugar a las denominadas cadenas de ADN, las cuales contienen la información genética. La variabilidad de esta información depende de la secuencia específica de bases nitrogenadas que las componen, ya que el esqueleto molecular permanece constante en todas las cadenas.

Por convención, la secuencia de las cadenas polinucleotídicas del ADN se lee desde el extremo 5' (correspondiente al último grupo fosfato libre, es decir, el extremo donde se encuentra el último nucleótido) hasta el extremo 3' (que corresponde a la última pentosa libre, sin unión a otro nucleótido), identificando la secuencia de bases nitrogenadas y estableciendo una dirección específica para la lectura. Ver figura [1.3](#).

1.3.2. Estructura secundaria del ADN

En 1953, James Watson y Francis Crick realizaron uno de los descubrimientos más importantes del siglo, describir la estructura de doble hélice del ADN, ver figura [1.4](#). En esencia, la estructura secundaria del ADN es la clásica doble hélice formada por dos cadenas de polinucleótidos unidas por enlaces de hidrógeno entre bases, enrolladas alrededor de un eje central que define la hélice regular. Los enlaces azúcar-fosfato están en el exterior de la hélice, y las bases están apiladas en el interior de la molécula. Para más detalles, consultar [6](#).

En [4](#) nos dice que las dos cadenas de polinucleótidos se encuentran en direcciones opuestas, es decir, son antiparalelas, lo que significa que el extremo 5 de una cadena está opuesto al extremo 3 de otra. Es importante señalar que la longitud de la molécula de ADN se determina según el número de pares de bases que la componen. Por ejemplo, el genoma humano contiene

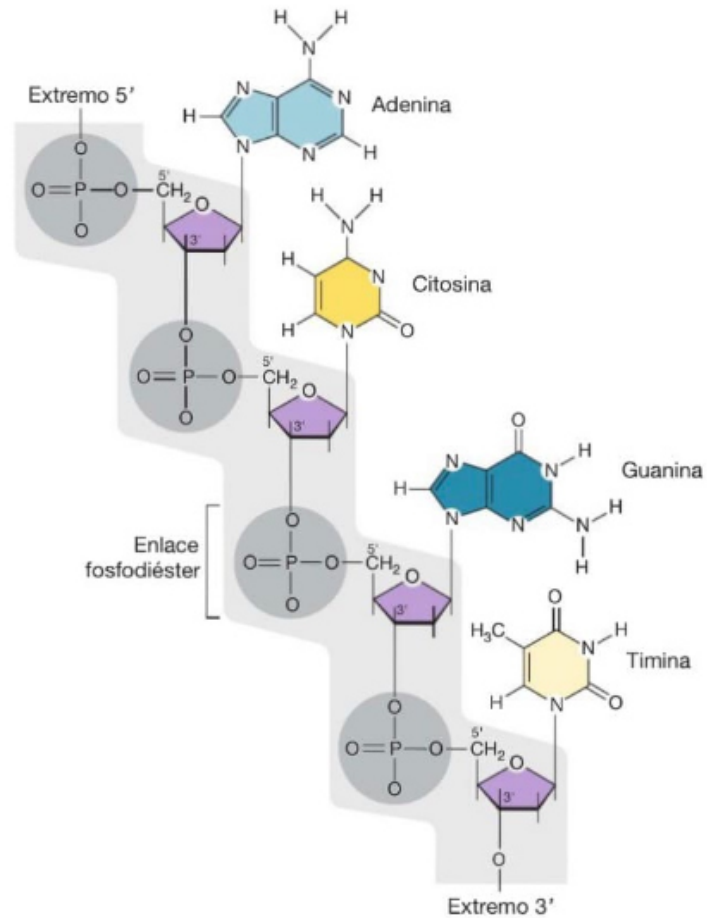


Figura 1.3: Representación esquemática de la estructura primaria del ADN. Imagen tomada de [5].

aproximadamente tres mil millones de pares de bases, con un diámetro de la doble hélice de 25 angstroms² ($3 \times 10^{-10}m$).

El principal método experimental usado para explicar la estructura secundaria del ADN es la difracción de rayos X en fibras de ADN.

²Unidad de longitud que equivale a 10^{-10} metros, o una diez milmillonésima parte de un metro

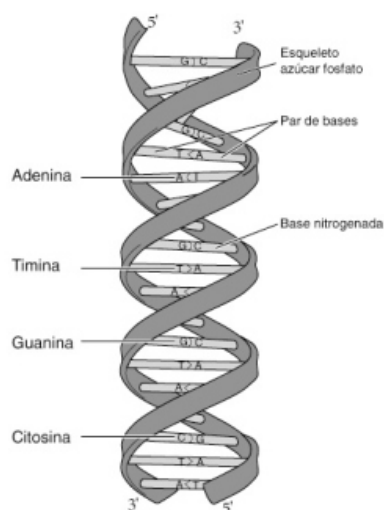


Figura 1.4: Representación esquemática de la estructura secundaria del ADN. Imagen tomada de [5].

1.3.3. Estructura terciaria del ADN

En la estructura terciaria del ADN se habla de la forma que adopta la molécula del ADN en el espacio. Una de sus características es el *superenrollamiento* (supercoiling) se define como el superenrollamiento, el cual consiste en torcer la doble hélice; este podría ser *superenrollamiento negativo* o *superenrollamiento positivo*, el primero se enrolla en sentido contrario a la doble hélice, y el segundo se enrolla en la misma dirección que lo hace la doble hélice, por lo que resulta en una mayor compactación de la molécula. Esta estructura permite al ADN estar dentro del espacio limitado que tiene el núcleo celular, mientras mantiene su funcionalidad para la replicación, transcripción y recombinación.

A principios de 1960, varios grupos investigaban las moléculas de ADN de los virus, en particular los virus de ADN tumoral; y se descubrió que la molécula de ADN de ciertas bacterias consiste en dos hebras circulares de ADN, como un solo anillo trenzado, es decir, los extremos de cada hebra de una molécula lineal de doble cadena se unen de manera convencional de 5' a 3'. Esta configuración se conoce ahora como ADN circular (ver figura 1.5). Para más detalles, consultar [3].

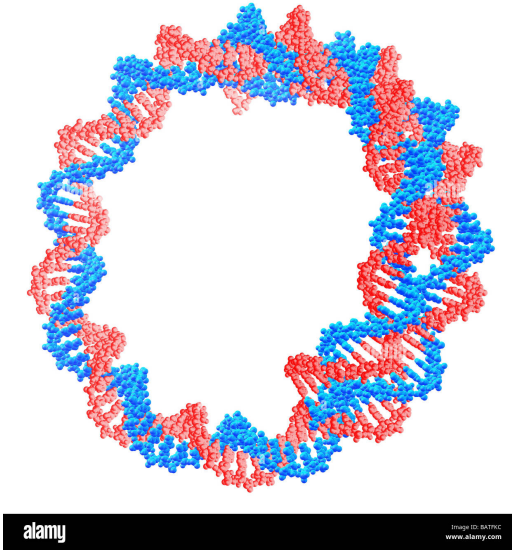


Figura 1.5: Imagen de ADN circular.

Para este trabajo centraremos nuestra atención en el ADN circular, el cual, además de aparecer en bacterias y virus, lo podemos observar en mitocondrias de las células humanas. Para más detalles, consultar [5]. Ver figura 1.6 para visualizar un ejemplo de un superenrollamiento en un ADN circular.

Una medida cuantitativa del superenrollamiento del ADN

El superenrollamiento del ADN, una característica fundamental de su estructura terciaria, es especialmente relevante en moléculas circulares, donde la compactación extrema genera tensiones que afectan procesos celulares esenciales. Los conceptos de número de enlace (linking number), enrollamiento (twist) y retorcimiento (writhe) son esenciales para comprender el superenrollamiento y su impacto en procesos biológicos. Estos términos, provenientes de la topología y la geometría, describen propiedades que cuantifican cómo las dos hebras de la doble hélice del ADN se entrelazan y se retuercen en el espacio tridimensional. A continuación, se presentan estos conceptos y su relación.

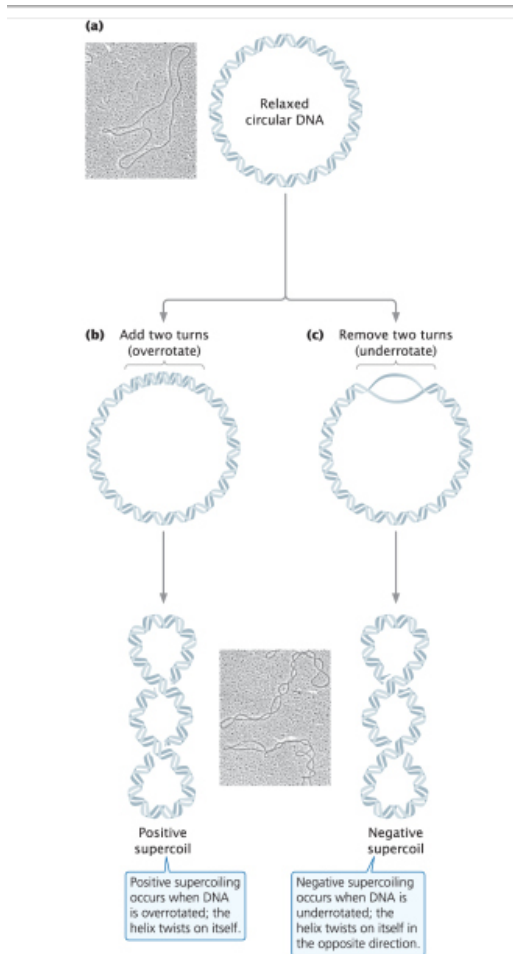


Figura 1.6: Esquema de las configuraciones topológicas del ADN circular: (a) ADN circular relajado, (b) ADN superenrollado positivo resultante de la adición de vueltas (overrotation), y (c) ADN superenrollado negativo resultante de la eliminación de vueltas (underrotation). El superenrollamiento positivo ocurre cuando la hélice se retuerce en la misma dirección, mientras que el superenrollamiento negativo implica un giro en dirección opuesta. Imagen tomada de [6].

Número de enlace (Linking number)

El primer parámetro que vamos a considerar es el número de enlace (*o Linking number*), siendo un invariante topológico (ya que se conserva bajo isotopías

que preservan la orientación) que describe la relación de dos curvas cerradas en el espacio tridimensional. Este parámetro es un número entero que se denota por $Lk(R)$, donde R es nuestro ADN circular. Para poder calcular el $Lk(R)$ se realiza el mismo procedimiento que en teoría de nudos (ver la sección [2.1.1](#)).

Propiedades geométricas del ADN circular cerrado: Enrollamiento (twist) y retorcimiento (writhe)

Enrollamiento (twist)

El Twist (o *número de enrollamiento*), mide cuántas vueltas dan las hebras del ADN una alrededor de otra, más rigurosamente, alrededor del eje de la hélice del ADN y se denota por $Tw(R)$.

Al igual que el parámetro $Lk(R)$, $Tw(R)$ es una cantidad entera; en este caso, no hablamos de un invariante topológico, sino de una cantidad geométrica.

Retorcimiento (writhe)

Por último, tenemos al parámetro Writhe (o *retorcimiento*), el cual describe el enrollamiento del eje de la hélice en el espacio y se denota como $Wr(R)$. Para calcular el $Wr(R)$ de una cadena R de ADN, se considera que en cualquier representación de R habrá un número de cruces; para cada uno de estos cruces se le asigna un valor, como lo hicimos en el número de enlace, con la diferencia de que este número no se divide entre 2 y puede variar dependiendo del punto de vista desde el cual se observa la cadena. Para más detalles, consultar [\[3\]](#).

William R. Bauer, Francis H. C. Crick, y James H. White descubrieron la siguiente relación entre los tres parámetros mencionados anteriormente de la siguiente manera:

$$Lk(R) = Tw(R) + Wr(R) \quad (1.1)$$

la cual es conocida como fórmula de White. Para más detalles, consultar [\[8\]](#).

Al ser el Lk un invariante, cualquier cambio en Tw del ADN deberá ir acompañado de un cambio igual y opuesto a Wr y viceversa. Es decir, si Tw aumenta en una cantidad, por ejemplo, +2 vueltas, debido a estrés térmico o proteínas que desenrollan localmente, el Wr debe disminuir en exactamente

-2 para compensar y mantener Lk constante.

Para tener una mejor idea de lo mencionado anteriormente, imaginemos una molécula de ADN circular en un estado relajado, sin superenrollamiento. En este caso, el número de enlace de la molécula, que designaremos como Lk_0 , se calcula dividiendo el número total de pares de bases entre 10.5, que corresponde al número promedio de pares de bases por cada vuelta de la hélice de ADN. Por ejemplo, una molécula circular con 10,500 pares de bases tendría un $Lk_0 = +1000$, el signo refleja la naturaleza del giro del ADN que se dirige hacia la derecha. En estas condiciones, el número de enrollamiento Tw es igual a Lk_0 y el número de retorcimiento Wr es cero, siempre que no existan tensiones adicionales, de modo que $Lk = Tw = Lk_0$.

Ahora consideremos el caso en que se realiza un corte en la molécula de ADN, se gira uno de los extremos una vuelta hacia la derecha y luego se vuelven a unir los extremos. Esto genera una molécula con un número de vueltas menor al esperado según su cantidad de pares de bases, es decir, $Lk < Lk_0$. Para este caso, la molécula pierde estabilidad, ya que el número de pares de bases por vuelta excede el valor ideal. Para recuperar la configuración óptima, es necesario incrementar Tw en una unidad, lo que implica acercar Tw al valor de Lk_0 .

Este ajuste compensa la tensión generada por la reducción de vueltas, y se logra mediante un enrollamiento adicional en la molécula que “recupera” la vuelta perdida. De acuerdo con la fórmula de White, para aumentar Tw es necesario reducir a Wr . La magnitud del superenrollamiento se cuantifica mediante la diferencia de enlace, definida como

$$\Delta Lk = Lk - Lk_0.$$

Si $\Delta Lk \neq 0$, la molécula se considera superenrollada, y se pueden distinguir dos casos:

- Si $\Delta Lk = Lk - Lk_0 < 0$, por ejemplo, $Lk = Lk_0 - 1$, entonces $Tw < Lk_0$, dado que en una molécula relajada $Lk = Tw$. Como Lk permanece constante a menos que se rompan las hebras, para acercarse al número ideal de vueltas, Tw debe incrementarse en una unidad ($Tw + 1$), lo que implica que Wr debe disminuir en una unidad ($Wr - 1$) para mantener Lk constante. Este proceso resulta en un superenrollamiento negativo, ya que el aumento de Tw se compensa con una disminución de Wr .

- Si $\Delta Lk = Lk - Lk_0 > 0$, aplicando un razonamiento similar, se deduce que Wr debe incrementarse para estabilizar la molécula, lo que genera un superenrollamiento positivo.

Así, los superenrollamientos con dirección a la derecha implican una disminución de Wr , lo que se conoce como superenrollamiento negativo, mientras que los superenrollamientos en dirección a la izquierda incrementan Wr , dando lugar a un superenrollamiento positivo. En ambos casos, Tw se ajusta en la dirección opuesta para mantener Lk constante. Ver figura 1.7 para más detalles.

Mediante el análisis de la fórmula de White y el estudio de los cambios en los parámetros Lk , Tw y Wr (por ejemplo, a través de técnicas como la electroforesis en gel), se puede confirmar que la hélice de ADN presenta una periodicidad aproximada de 10.5 pares de bases por vuelta. Para más detalles, consultar [5].

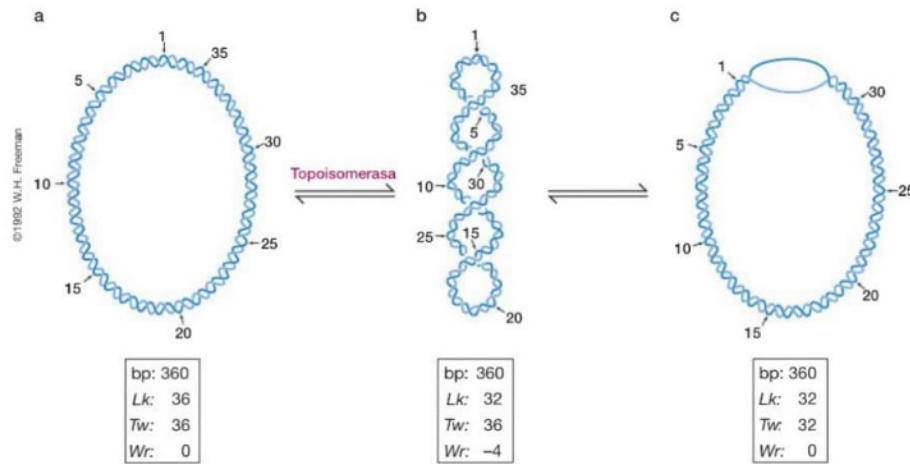


Figura 1.7: La figura representa los parámetros topológicos del ADN circular: el número de enlace (Lk), el enrollamiento (Tw) y retorcimiento (Wr), relacionados por la ecuación $Lk = Tw + Wr$. La imagen muestra cómo estos parámetros varían en estados relajados y superenrollados del ADN. Imagen tomada de [6].

1.3.4. Visualización del ADN circular superenrollado mediante técnicas de electroforesis y microscopía.

La electroforesis es una técnica ampliamente utilizada en biología molecular para separar moléculas cargadas, como el ADN, según su tamaño y carga eléctrica. Debido a la carga negativa de los grupos fosfato del ADN, esta técnica permite la separación de fragmentos en un gel poroso, generalmente de agarosa³ bajo la influencia de un campo eléctrico.

El procedimiento consiste en preparar un gel de agarosa disuelto en un tampón conductor, cargar las muestras de ADN en pocillos formados en el gel, y aplicar una corriente eléctrica. Los fragmentos de ADN migran hacia el polo positivo a velocidades inversamente proporcionales a su tamaño; es decir, los fragmentos más pequeños se mueven más rápido a través del gel de agarosa, mientras que los más grandes migran más lentamente, formando bandas discretas.

Al finalizar la electroforesis, las bandas se visualizan mediante colorantes fluorescentes, como bromuro de etidio, bajo luz ultravioleta, permitiendo analizar el tamaño y la cantidad de los fragmentos de ADN. Para más detalles, consultar [5].

La microscopía electrónica es una técnica de alta resolución que permite visualizar estructuras biológicas a nivel nanométrico, superando las limitaciones de la microscopía óptica. Utiliza un flujo concentrado de electrones en lugar de luz para generar imágenes detalladas de especímenes biológicos, como moléculas de ADN, complejos proteicos o estructuras celulares. Su capacidad para proporcionar imágenes de alta resolución la convierte en una técnica complementaria a la electroforesis para el estudio detallado de la estructura del ADN y sus interacciones. Para más detalles, consultar [9].

Tanto la electroforesis como la microscopía electrónica han contribuido significativamente al entendimiento de la estructura y función del ADN. La electroforesis permite un análisis rápido y accesible del tamaño y la integridad de fragmentos de ADN, así como la detección de conformaciones topológicas, como nudos, mediante técnicas especializadas como la electroforesis bidimensional. Por su parte, la microscopía electrónica, especialmente de transmisión, ofrece una visualización directa de la organización molecular,

³Es un polisacárido natural derivado de las algas marinas, tiene una carga mínima, por lo que no interfiere con el movimiento de las moléculas cargadas.

incluyendo estructuras topológicas complejas como los nudos en el ADN, que son de particular interés para este trabajo.

1.4. Enzimas topoisomerasas

Tal como se mencionó, el número de enlace es una característica constante del ADN circular, que está limitada por restricciones topológicas. Este valor solo puede modificarse al introducir cortes en la estructura de la cadena de azúcar-fosfato. Las topoisomerasas, una clase destacada de enzimas, poseen la capacidad de realizar estas modificaciones al generar rupturas temporales de una o ambas hebras del ADN.

Las enzimas topoisomerasas se pueden clasificar en dos tipos, las topoisomerasas de tipo I y las topoisomerasas de tipo II. En resumen, las de tipo I son aquellas que solo ‘rompen’ una de las hebras del DNA para llevar a cabo el proceso de recombinación y replicación (ver figura 1.8), mientras que las de tipo II son aquellas que rompen ambas hebras de la molécula, para posteriormente hacer la reconexión de las hebras de la molécula (ver figura 1.9).

Las topoisomerasas tienen la capacidad de entrelazar y desenlazar moléculas de ADN circulares. Se considera que dos moléculas de ADN circulares están encadenadas cuando se encuentran unidas de manera similar a los eslabones de una cadena.

Las topoisomerasas pueden modificar la configuración topológica de moléculas de ADN circulares, uniendo o separando su estructura, covalentemente⁴ al introducir una rotura bicatenaria⁵ en una de las moléculas y permitir que la otra pase a través de esta rotura. Por su parte, las topoisomerasas de tipo I solo pueden entrelazar o desenlazar moléculas de ADN si una de las hebras presenta un corte o una interrupción, ya que estas enzimas actúan escindiendo únicamente una hebra a la vez. Además, las moléculas de ADN lineales

⁴El término “cerradas covalentemente” en el contexto de moléculas de ADN circulares indica que ambas hebras de la doble hélice están unidas mediante enlaces covalentes continuos, formando una estructura circular sin extremos libres ni interrupciones en la cadena de azúcar-fosfato. Esta configuración topológica cerrada implica que cualquier cambio en la estructura del ADN, como la unión o separación, requiere la acción de enzimas como las topoisomerasas, que introducen cortes temporales en una o ambas hebras para modificar su topología.

⁵Implica el corte simultáneo de ambas hebras en un punto específico.

largas que se encuentran entrelazadas, como ocurre durante la replicación de cromosomas en eucariotas, pueden ser desenredadas mediante la acción de una topoisomerasa. De manera similar, estas enzimas también son capaces de deshacer nudos presentes en el ADN (ver figura 1.10).

Sin embargo, existen otras enzimas relacionadas que también modifican la estructura del ADN, pero con un propósito más específico: las recombinasas. A diferencia de las topoisomerasas, que actúan de manera global para resolver problemas topológicos, como el número de enlace, las recombinasas realizan cortes precisos en sitios específicos del ADN para facilitar la recombinación sitio-específica, un proceso que estudiaremos más adelante.

A continuación, se detallan las características y mecanismos de las recombinasas de tirosina y serina, incluyendo ejemplos específicos como la resolvasa de Tn3 y la proteína Flp, ya que son las que estaremos estudiando.

Las recombinasas de serina constituyen una familia enzimática que opera mediante un mecanismo de corte simultáneo de ambas hebras de ADN al mismo tiempo en sitios específicos. Utilizan una parte de su estructura llamada serina para hacer el corte y quedarse unida temporalmente al ADN. Esto permite que las hebras cortadas roten y se reorganicen antes de volver a unirse, formando una nueva configuración del ADN.

Un ejemplo clave es la Tn3-resolvasa, que proviene de un transposón⁶ bacteriano (un segmento de ADN que puede “saltar” entre moléculas). Esta enzima actúa cuando dos moléculas de ADN circular se forman juntas durante la transposición. La resolvasa corta el ADN en sitios especiales y lo reorganiza para separar los anillos, reduciendo el número de enlace.

Las recombinasas de tirosina, utilizan una parte llamada tirosina para cortar una hebra del ADN a la vez, quedándose unida a ella temporalmente. Esto permite que la otra hebra gire o que las hebras se intercambien; luego, la enzima une las hebras de nuevo. Este mecanismo es similar al de las topoisomerasas de tipo I, que relajan el ADN circular para reducir el número de enlace o deshacer nudos.

Un ejemplo importante es la proteína Flp, que se encuentra en un plásmido⁷

⁶Es la secuencia de ADN que tiene la capacidad de cambiar su posición dentro del ADN de una célula.

⁷Pequeña molécula de ADN circular de doble hebra que se replica de forma independiente al cromosoma bacteriano dentro de una célula

circular de levadura. FLP corta el ADN en sitios específicos y puede voltear un segmento de ADN. Esto ayuda a la levadura a copiar su plásmido y también puede relajar el ADN circular, cambiando su número de enlace.

Tanto las topoisomerasas como las recombinasas modifican la topología del ADN circular, afectando el número de enlace y otros invariantes topológicos. Las topoisomerasas de tipo I y II actúan de manera general para desenredar o entrelazar ADN, mientras que las recombinasas de serina (como la resolvasa de Tn3) y de tirosina (como FLP) realizan cambios específicos en sitios predefinidos. Para más detalles, consultar [3].

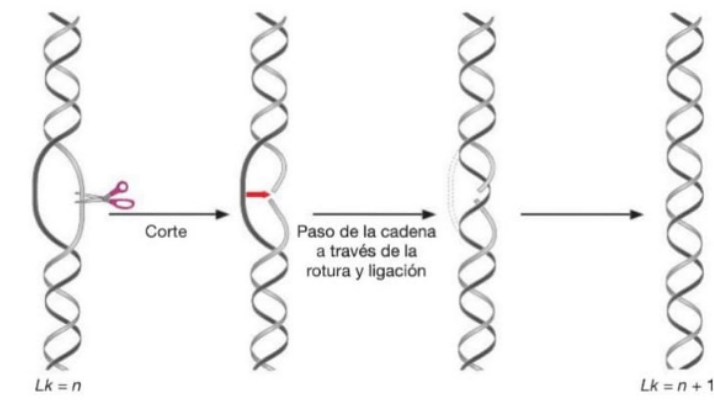


Figura 1.8: Esquema del cambio de número de enlace en el ADN por la acción de la topoisomerasa de tipo I.

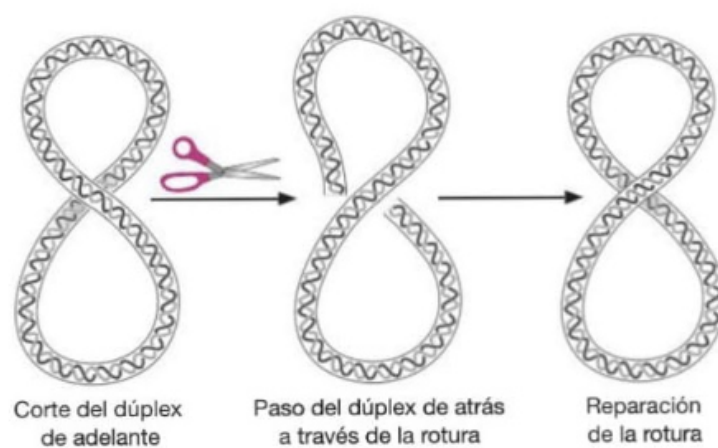


Figura 1.9: Esquema del cambio de número de enlace en el ADN por la acción de la topoisomerasa de tipo II.

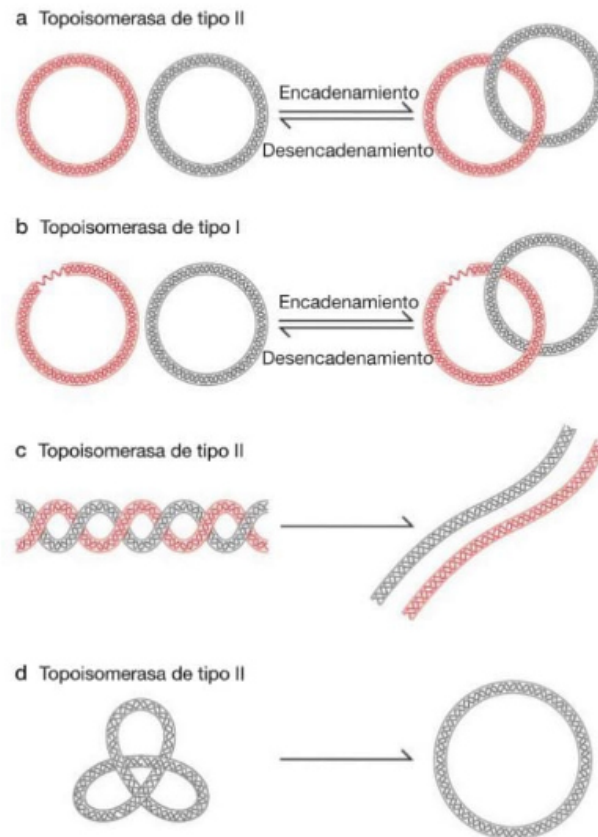


Figura 1.10: Esquemas de como puede cambiar la estructura del ADN por la acción de la enzima topoisomerasa de tipo I o la enzima topoisomerasa de tipo II. Imagen tomada de [5].

Capítulo 2

Conceptos básicos

La teoría de nudos proporciona un marco matemático riguroso para describir y analizar configuraciones entrelazadas en el espacio tridimensional, como las que se observan en las moléculas de ADN bajo la acción de enzimas topoisomerasas. Este capítulo introduce los conceptos básicos de la teoría de nudos. Estos conceptos no solo permiten clasificar y estudiar las propiedades topológicas de los nudos, sino que también ofrecen herramientas esenciales para modelar los procesos biológicos en los que las topoisomerasas modifican la estructura del ADN, facilitando la comprensión de fenómenos como la replicación, transcripción y recombinación.

A lo largo de este capítulo, se establecerán las bases teóricas necesarias para conectar la abstracción matemática con las aplicaciones biológicas que se explorarán en capítulos posteriores.

2.1. Nudos

Definición 2.1.1. Una aplicación f continua e inyectiva entre espacios topológicos X y Y es un *encaje topológico* si la función $f : X \rightarrow f(X)$ tiene inversa continua, es decir, f es un homeomorfismo.

Definición 2.1.2. Un encaje topológico $K : \mathbb{S}^1 \hookrightarrow \mathbb{R}^3$ es llamado un *nudo*.

En algunas ocasiones será conveniente identificar al nudo con su imagen.

Definición 2.1.3. Dos nudos K_1 y K_2 son *equivalentes* si existe un homeomorfismo $h : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ tal que $h(K_1) = K_2$.

Definición 2.1.4. Sean $K_1, K_2 : \mathbb{S}^1 \rightarrow \mathbb{R}^3$ dos nudos. Decimos que K_1 es *isotópico* a K_2 si existe una función $H : \mathbb{R}^3 \times [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^3$ continua tal que $H_t(x) : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$, $t \in [0, 1]$ es un homeomorfismo, de tal forma que H_0 es la identidad y $H_1(K_1) = K_2$.

Definición 2.1.5. Un encaje de n círculos disjuntos en $\mathbb{R}^3$ se llama un *enlace* de n componentes.

A un nudo K se le puede asignar una orientación, para esto se localiza un punto arbitrario en el nudo y siguiendo una trayectoria se recorre el nudo siguiendo una dirección hasta llegar al punto de inicio. La dirección que se elige es llamada *orientación del nudo*.

La forma de representar un nudo K es mediante una proyección en un plano, esta proyección se conoce como *diagrama de un nudo*, donde se especifica que arco del nudo pasa por arriba y que arco pasa por abajo. Consideremos una proyección $\rho : \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^2$, diremos que $\rho(K) = \hat{K}$ es la proyección de K . Dado que $\hat{K}$ puede tener varios puntos de intersección múltiple, $\hat{K}$ no necesariamente es una curva cerrada simple en el plano.

Un punto p de $\hat{K}$ se llama *punto de cruce* si $\rho^{-1}(p) \cap K$ contiene más de un punto de K . El orden de $p \in \hat{K}$ es la cardinalidad de la intersección $\rho^{-1}(p) \cap K$, así un punto doble es un punto de cruce de orden dos y un punto de cruce triple es de orden tres.

Definición 2.1.6. El diagrama de un nudo se llama *diagrama regular* si cumple con lo siguiente:

- Existe un número finito de puntos múltiples.
- Los puntos múltiples son sólo puntos dobles, es decir, de orden dos.

Considerando un nudo orientado, el diagrama regular hereda la orientación del nudo, por lo que podemos tener el diagrama regular orientado de un nudo.

Existen nudos en $\mathbb{R}^3$ que no admiten ningún diagrama regular; estos se conocen como nudos salvajes. Sin embargo, en este trabajo solo consideraremos nudos mansos, es decir, nudos que son isotópicos a un nudo suave (o equivalente, nudos que poseen un diagrama regular). De esta forma, todos los nudos que aparecerán en los capítulos siguientes tienen representaciones mediante diagramas regulares.

En la figura 2.1 mostramos algunos ejemplos de cruces no permitidos en un diagrama regular de un nudo. En la figura 2.2 mostramos diagramas no regulares y en la figura 2.3 diagramas regulares.

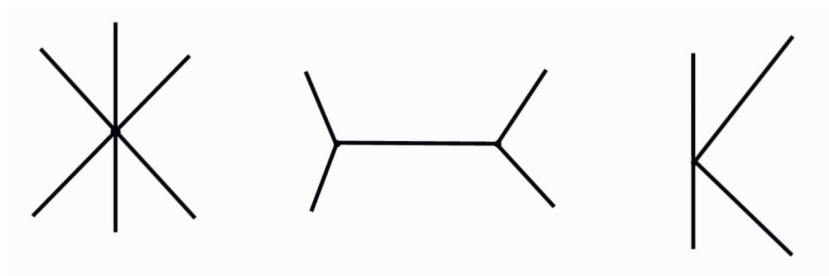


Figura 2.1: Cruces no permitidos en un diagrama regular.

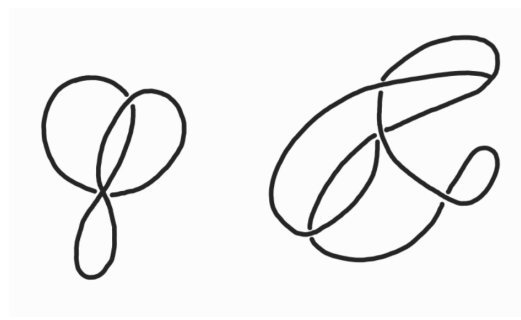


Figura 2.2: Ejemplo de diagramas no regulares.

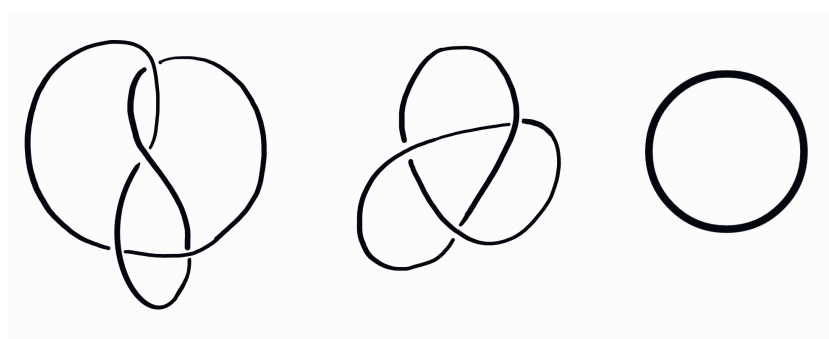


Figura 2.3: Ejemplos de diagramas regulares.

Del diagrama regular de un nudo es posible tener dos orientaciones distintas

a seguir mediante una trayectoria, una en sentido a las manecillas del reloj y otra en sentido opuesto, como se puede observar en la figura [2.4](#)

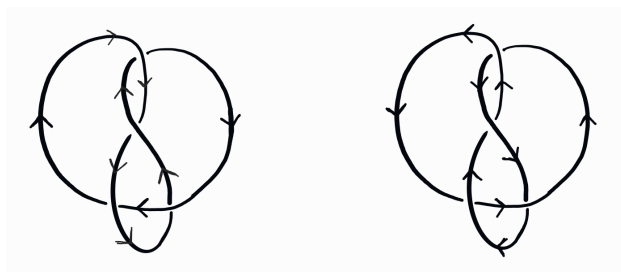


Figura 2.4: Las dos orientaciones de un nudo.

Definición 2.1.7. Sea D un diagrama regular de un nudo K . Si al recorrer D siguiendo una trayectoria continua a partir de un punto p , se observa que en cada punto de cruce la trayectoria alterna entre pasar por un arco que cruza por la parte superior y uno que cruza por la parte inferior, entonces se dice que D es un *diagrama alternante*, ver figura [2.5](#)

Definición 2.1.8. Un nudo que tiene al menos un diagrama alternante se llama *nudo alternante*.

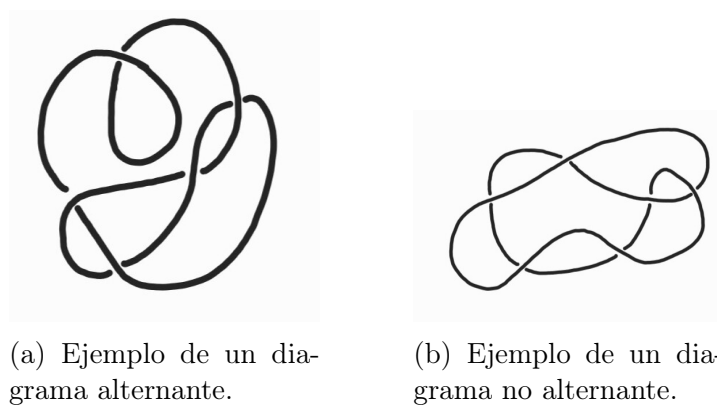


Figura 2.5: Diagramas alternantes y no alternantes de nudos.

Así en los cruces tenemos dos posibilidades, pueden ser negativos o positivos, como se muestra en la figura [2.6](#)

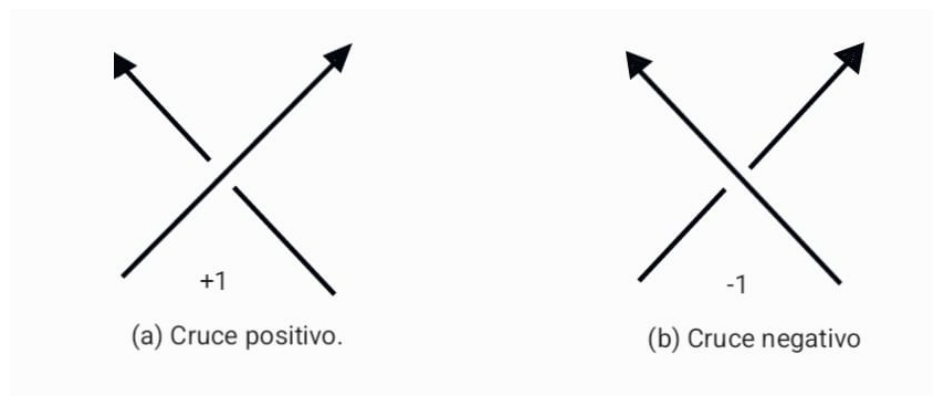


Figura 2.6: Signos de los cruces en un diagrama regular de un nudo.

En algunas ocasiones, el mismo nudo posee más de un diagrama regular. Para poder asegurar que dos diagramas son equivalentes, realizamos movimientos permitidos conocidos como movimientos de Reidemeister. Estos movimientos son tres y son movimientos que operan localmente en una región del diagrama del nudo de la siguiente manera:

El *movimiento I de Reidemeister* consiste en girar o deshacer un lazo, ver figura [2.7](#).

El *movimiento II de Reidemeister* agrega o remueve dos cruces consecutivos por la parte superior o la parte inferior del diagrama, ver figura [2.7](#).

El *movimiento III de Reidemeister* pasa un trazo sin anudar por la parte superior o la parte inferior de un cruce, ver figura [2.7](#).

Definición 2.1.9. Dos diagramas de nudos D_1 y D_2 son equivalentes si y sólo si existe una sucesión finita de movimientos de Reidemeister que transforman a D_1 en D_2 .

Teorema 2.1.10. Teorema de Reidemeister. Sean dos nudos K_1 y K_2 con diagramas regulares D_1 y D_2 , respectivamente. Entonces K_1 y K_2 son equivalentes si y sólo si D_1 y D_2 son equivalentes.

La demostración se puede consultar en [\[10\]](#).

Operaciones en nudos

Describimos una operación asociada a nudos llamada *suma conexa*, o también llamada *composición de nudos*; dicha operación es entre dos nudos orienta-

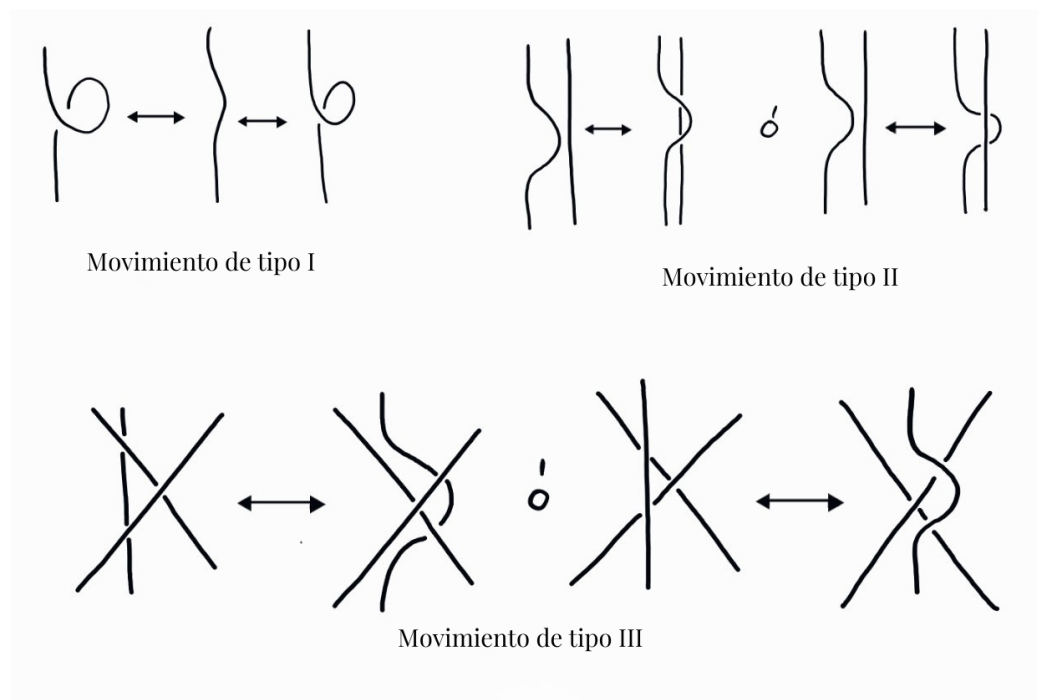


Figura 2.7: Movimientos de Redeimeister.

dos K_1 , K_2 y consiste en suprimir un segmento de cuerda en cada nudo e identificar los extremos de dichos segmentos mediante un intervalo respectivamente, de manera que las orientaciones de los nudos implicados coincidan (ver figura [2.8](#)). Denotamos la suma conexa como $K_1 \# K_2$.

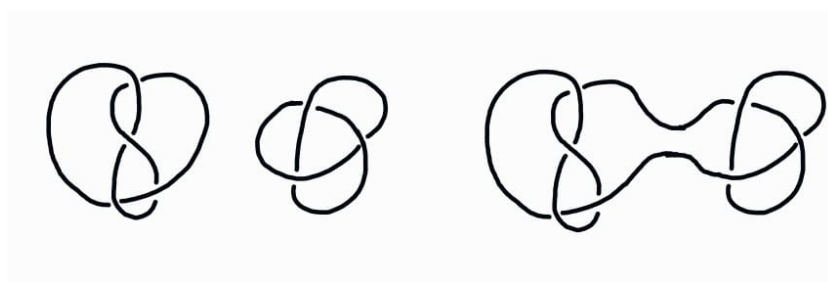


Figura 2.8: Ejemplo de suma conexa.

Esta operación es conmutativa, asociativa y tiene un elemento neutro, el cual es el nudo trivial, como se muestra en la figura [2.9](#). Para más detalles,

consultar [11] y [12].

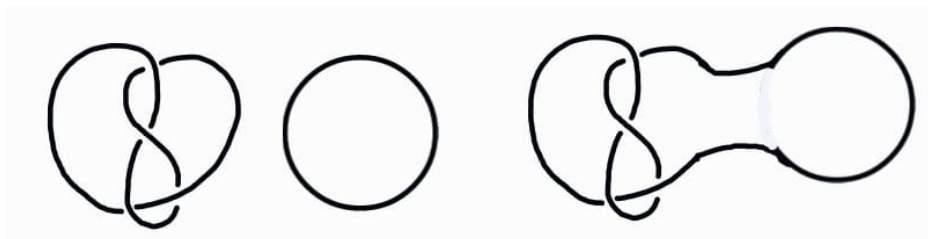


Figura 2.9: Nudo trivial como elemento neutro de la suma conexa.

Definición 2.1.11. Un nudo se llama *primo* si no se descompone en la suma conexa de nudos no triviales. En caso contrario, decimos que el nudo es compuesto (ver [13]).

La suma conexa de nudos satisface las siguientes propiedades:

- Es una operación bien definida, salvo equivalencias, es decir si $K_1 \cong K'_1$ y $K_2 \cong K'_2$ entonces $K_1 \# K_2 \cong K'_1 \# K'_2$.
- La operación es asociativa; es decir, $K_1 \# (K_2 \# K_3) \cong (K_1 \# K_2) \# K_3$.
- La operación es conmutativa; es decir, $K_1 \# K_2 \cong K_2 \# K_1$.

Para más detalles, consultar [14].

2.1.1. Invariantes

Un concepto importante en teoría de nudos es el de los invariantes; estos permiten distinguir entre diferentes tipos de nudos y enlaces, o confirmar que dos diagramas son equivalentes bajo isotopías. Los invariantes de nudos proporcionan información específica sobre la estructura topológica de un nudo o enlace. En el contexto de este trabajo, son esenciales para comprender los cambios topológicos en las moléculas de ADN inducidos por las enzimas.

Definición 2.1.12. Un *invariante* de nudos es una función que asigna a cada nudo K un objeto $f(K)$ de tal manera que a nudos equivalentes les son asignados objetos equivalentes.

Número de enlace.

El número de enlace es un invariante numérico que describe qué tan enlazados están dos nudos K_1 y K_2 . Para calcularlo, en cada punto de cruce, x , se le asigna un valor, $s(x) = 1$ ó $s(x) = -1$, como se muestra en la figura [2.6](#). El número de enlace se denota por $\ell(K_1, K_2)$, y se define como

$$\ell(K_1, K_2) = \frac{1}{2} \sum_{x \in E} s(x).$$

Observación: El número de enlace no depende del diagrama. Para más detalles, consultar [\[15\]](#).

2.1.2. Nudos y enlaces toroidales

Para esta parte del trabajo, necesitamos recordar que el toro $\mathbb{T}^2$ es, intuitivamente, la superficie de una dona; existen distintas maneras de describirlo. Una manera de hacerlo es por medio de una parametrización en $\mathbb{R}^3$.

Consideremos un círculo de radio r colocado en el plano yz , con centro en el eje y y a una distancia R del origen, que rota alrededor del eje z . Así, la parametrización del círculo es $(0, R + r \cos(\theta), r \sin(\theta))$ con $\theta \in [0, 2\pi]$.

Sea $\phi \in [0, 2\pi]$ el ángulo de la parametrización de la rotación, entonces:

$$\begin{bmatrix} \cos(\phi) & -\sin(\phi) & 0 \\ \sin(\phi) & \cos(\phi) & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} 0 \\ R + r \cos(\theta) \\ r \sin(\theta) \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} -\sin(\phi)(R + r \cos(\theta)) \\ \cos(\phi)(R + r \cos(\theta)) \\ r \sin(\theta) \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

es la parametrización de $\mathbb{T}^2$ con parámetros (ϕ, θ) .

Una *curva longitudinal* en el toro es una curva obtenida al fijar el parámetro $\theta = pt$ y dejar que $\phi = qt$ varíe. Esto genera un círculo que recorre el toro en la dirección “alrededor” del eje z y un *meridiano* en el toro corresponde a una curva obtenida al fijar el parámetro ϕ y dejar que θ varíe. Esto genera un círculo que corresponde a la sección del toro en una dirección fija. Consideremos la función continua $f : I \rightarrow \mathbb{T}^2$ dada por:

$$f(t) = (-\sin(\phi)(R + r \cos(\theta)), \cos(\phi)(R + r \cos(\theta)), r \sin(\theta)). \quad (2.2)$$

donde $t \in [0, 2\pi]$, p, q son enteros y primos relativos, obtenemos un nudo toroidal parametrizado, denotado por $T(p, q)$.

Definición 2.1.13. Un *nudo toroidal* es un encaje $f : \mathbb{S}^1 \rightarrow \mathbb{T}^2$, donde $\mathbb{T}^2$ denota un toro no anudado en $\mathbb{R}^3$.

Todo nudo toroidal puede representarse como un (p, q) -nudo toroidal para algún par de enteros p y q , donde p indica el número de vueltas longitudinales alrededor del toro y q indica el número de vueltas que se dan de la misma manera que el meridiano del toro; ver figura 2.10. Además, se puede probar que dichos enteros p y q siempre serán primos relativos (es decir, su máximo común divisor es 1). Para más detalles, consultar [12].

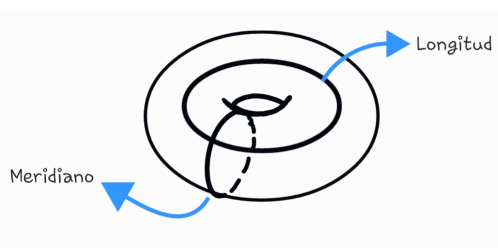


Figura 2.10: La longitud y meridiano de un toro.

Definición 2.1.14. Un *enlace toroidal* es equivalente a un enlace que puede ser encajado en el toro estándar $\mathbb{S}^1 \times \mathbb{S}^1$, y lo denotaremos por $T(p, q)$, donde p y q representan lo mismo que en el nudo toroidal. Ver figura 2.12.

Ahora se enlistan algunos casos para distintos valores de p y q .

1. Si $p = 0$ ó $q = 0$, el enlace $T(p, q)$ es el nudo trivial.
2. Si $p = \pm 1$ ó $q = \pm 1$, entonces $T(p, q)$ es igual al enlace trivial, ver figura 2.11.
3. a) Si p y q son enteros y primos relativos, $T(p, q)$ es un nudo.
b) Si p y q son enteros pero no son primos relativos, entonces $T(p, q)$ es un enlace, y el $\text{mcd}(p, q)$ es el número de componentes de dicho enlace.

2.1.3. Enlaces pretzel

Definición 2.1.15. Un enlace se llama *pretzel* si su diagrama es como el de la figura 2.13, y se denota por $K(p, q, s \pm 1)$.

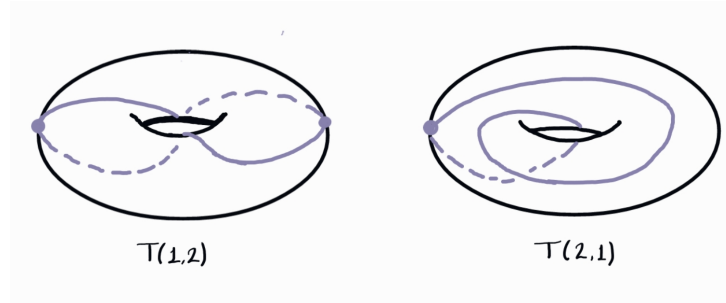


Figura 2.11: Ejemplo de cuando $p = 1$ ó $q = 1$.



Figura 2.12: Enlaces toroidales.

2.1.4. Enlaces claps

Definición 2.1.16. Un enlace se llama *claps* si tiene un diagrama como el de la figura 2.14 y se denota por $C(r, s)$, donde r y s denotan el número de torsiones (cruces) los cuales pueden ser positivos o negativos.

Notemos que

1. Si $r = 0$ y $s = 0$ entonces $C(r, s)$ es un nudo trivial.
2. Si $p = \pm 1$ ó $q = \pm 1$ entonces $C(r, s) \cong T(2, r + s)$.
3. Si r y s son impares, entonces $C(r, s)$ es un enlace de dos componentes, en caso contrario, $C(r, s)$ es un nudo.

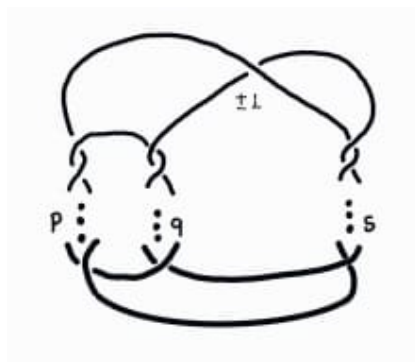


Figura 2.13: Nudo (o enlace) pretzel.

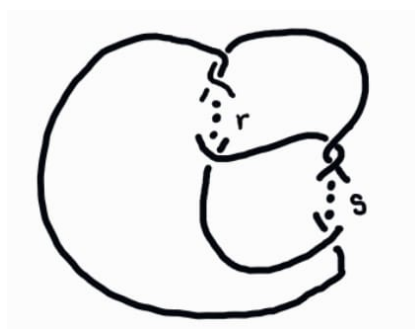


Figura 2.14: Nudo (o enlace) claps.

4-plats y enlaces de 2-puentes

Para esta parte del trabajo, se inicia explorando los nudos de m puentes, los cuales representan una familia de nudos con una proyección mínima en términos de cruces y puentes, ideales para analizar entrelazamientos de las hebras del ADN circular, como superenrollamientos obtenidos por topoisomerasas.

Estos nudos se caracterizan por invariantes como el número de puentes; que generalizan las estructuras de trenzas planas con cuatro hebras entrelazadas, equivalentes a 2-puentes en notación estándar.

Definición 2.1.17. Sea K un nudo o enlace en $\mathbb{R}^3$ que intersecta a algún plano $P \subset \mathbb{R}^3$ en $2m$ puntos de tal forma que los arcos contenidos en cada semiespacio relativo a P poseen proyecciones ortogonales sobre P que son

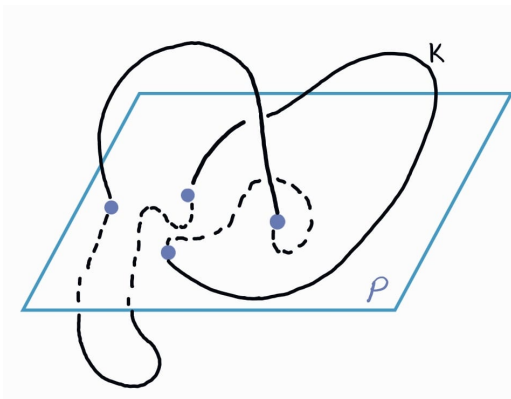


Figura 2.15: Un nudo K que intersecta a un plano P .

simples y disjuntos. Ver figura [2.15](#).

Se dice que (K, P) es un diagrama con m puentes para K . Se define el *número de puentes de K* como el mínimo m tal que K admite un diagrama con m puentes.

Dado un nudo K , un diagrama regular $D(K)$ con n cruces permite un diagrama regular con n puentes.

Definición 2.1.18. Un nudo o enlace *4-plat* o enlace de 2 puentes, es aquel que admite un diagrama que consiste en una trenza de cuatro cuerdas en la que sólo tres están implicadas en cruces, dejando la cuarta cuerda libre de cruces (ver figura [2.16](#)).

El patrón de cruces de un diagrama de 4-plat se puede representar mediante un vector de longitud impar $(C_1, \dots, C_{2n+1})$ con entradas enteras.

La correspondencia entre el diagrama de 4-plats y el vector se obtiene de la siguiente manera: Se enumeran las posiciones de las cuerdas en el 4-plat de 1 al 4 (dependiendo de la posición del diagrama, en este caso se asume que tiene posición horizontal) de arriba a abajo, comenzando por el extremo izquierdo del diagrama, la cuerda de la posición 3 se cruza con la cuerda de la posición 2 C_1 -veces, formando una fila horizontal de cruces.

A continuación, la cuerda de la posición 1 se cruza con la cuerda de posición 2 C_2 -veces, formando una fila horizontal de entrelazamientos. Posteriormente, alternando entre la lateralidad y la posición de la cuerda, termina con

C_{2n+1} entrelazamientos entre las cuerdas en las posiciones 2 y 3 en el extremo derecho del diagrama. El vector $(C_1, \dots, C_{2n+1})$ corresponde a un diagrama canónico de 4-plat que se denomina como *vector clasificador* para 4-plat. Para más detalles, consultar [16].

Por último, el cierre de un plat transforma la trenza abierta en un enlace cerrado encajado en $\mathbb{R}^3$ conectando los extremos de las cuatro hebras de manera no entrelazada en los bordes. Para esto nuevamente consideremos la trenza orientada horizontalmente, con posiciones enumeradas de 1 a 4 de arriba hacia abajo, donde la parte central consiste en bloques de cruces alternados: C_1 cruces entre las hebras 2 y 3, C_2 veces entre 1 y 2, y así sucesivamente, terminando en C_{2n+1} entre 2 y 3.

En la parte izquierda de la trenza, las hebras 1 y 2 se cierran con un arco superior sin cruces, formando el inicio de un componente. Las hebras 3 y 4 con un arco inferior.

Del extremo derecho, tras el último bloque de cruces, las conexiones son 2 con 3 y 4 con 1, alternando los pares para cerrar los componentes. Siguiendo la clasificación de Schubert, la estructura de un 4-plat puede representarse mediante una fracción continua asegurando que el número total de cruces, $\sum C_i$, determinan la topología del nudo. Como señalan Burde y Zieschang en [17], la elección de coeficientes impares no solo asegura que el diagrama sea alternante, sino que garantiza el mínimo número de cruces en el nudo.

2.2. Ovillos

Para comprender y apreciar mejor las características y propiedades de los ovillos, es necesario recordar algunos conceptos fundamentales, como la *esfera*, la *bola unitaria*, el *arco* y la *frontera de un arco*.

Un *arco* se define como la imagen de una función continua e inyectiva.

$$f : [0, 1] \rightarrow \mathbb{R}^3,$$

es decir, una curva que no se cruza a sí misma y que está contenida en el espacio tridimensional.

La *frontera del arco* corresponde a los puntos extremos de la imagen de la función, específicamente $f(0)$ y $f(1)$.

Definición 2.2.1. La bola unitaria cerrada en $\mathbb{R}^n$ denotada por $\mathbb{B}^n$ se define como

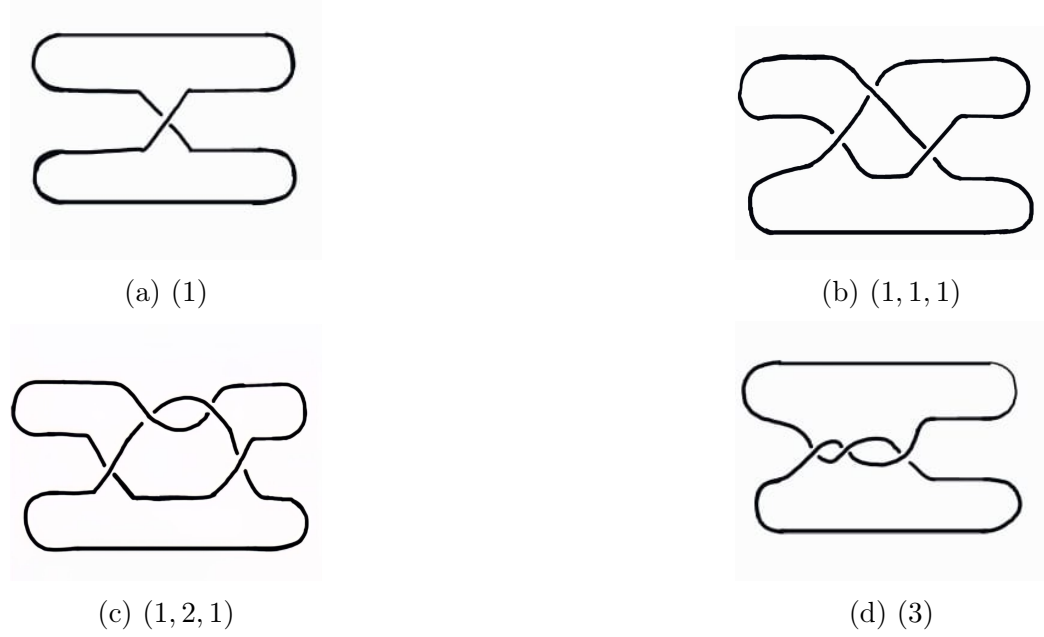


Figura 2.16: Ejemplos de diagramas de 4-*plats* y su representación mediante un vector.

$$\mathbb{B}^n = \{x \in \mathbb{R}^n \mid \|x\| \leq 1\}.$$

La frontera de $\mathbb{B}^n$, es denotada por $\partial\mathbb{B}^n$ y es definida como

$$\partial\mathbb{B}^n = \{x \in \mathbb{B}^n \mid \|x\| = 1\}.$$

Es decir $\partial\mathbb{B}^n$ es el conjunto de todos los puntos en $\mathbb{R}^n$ que tienen distancia 1 desde el origen. A dicha frontera se le denota por $\mathbb{S}^{n-1}$.

En este caso, vamos a considerar a la bola unitaria cerrada en el espacio tridimensional, es decir, $\mathbb{B}^3 = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 \mid x^2 + y^2 + z^2 \leq 1\}$ y su frontera $\mathbb{S}^2 = \{(x, y, z) \in \mathbb{R}^3 \mid x^2 + y^2 + z^2 = 1\}$.

Definición 2.2.2. Un n -*ovillo* es el par $(\mathbb{B}^3, T)$, donde $\mathbb{B}^3$ es la bola unitaria en $\mathbb{R}^3$ y T denota el conjunto de n arcos disjuntos propiamente encajados en $\mathbb{B}^3$, tal que $T \cap \partial\mathbb{B}^3 = \partial T$.

En la Figura [2.17](#) se presentan ejemplos de ovillos en $\mathbb{B}^3$. En este trabajo nos enfocaremos en 2-*ovillos* y, para su estudio, consideraremos los *diagramas de*

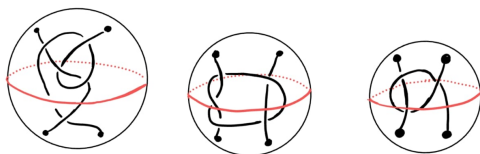


Figura 2.17: 2-ovillos en $\mathbb{B}^3$.

ovillos, que definiremos más adelante.

Consideremos cuatro puntos fijos en la esfera $\mathbb{S}^2$, que denominamos como NO, NE, SE, SO, por las abreviaturas de los puntos cardinales, norte, sur, este y oeste. Estos puntos se localizan en el plano yz , cuyas coordenadas son:

- $NE = (0, \frac{1}{\sqrt{2}}, \frac{1}{\sqrt{2}})$,
- $NO = (0, \frac{-1}{\sqrt{2}}, \frac{1}{\sqrt{2}})$,
- $SO = (0, \frac{-1}{\sqrt{2}}, \frac{-1}{\sqrt{2}})$,
- $SE = (0, \frac{1}{\sqrt{2}}, \frac{-1}{\sqrt{2}})$.

Si identificamos los extremos de dos curvas poligonales en $\mathbb{B}^3$ con estos cuatro puntos, podemos formar un 2-ovillo.

Sin pérdida de generalidad, podemos asumir que el ovillo se encuentra en posición general con respecto a la proyección en el plano yz ; es decir, existe un número finito de puntos múltiples, y éstos son únicamente puntos dobles. Esta proyección nos da un diagrama regular del ovillo $(\mathbb{S}^2, D)$, que abreviaremos como D . Así, obtenemos lo que se conoce como *diagrama regular de un ovillo*, ver figura 2.18. A menudo, se identifica un ovillo con su diagrama regular.

El *ovillo cero* consta de dos arcos horizontales encajados en la 3-bola de tal manera que no se intersectan. Se denota por (0) ya que no hay ninguna torcedura en dichos arcos. Ver figura 2.19 inciso b).

El *ovillo infinito* consta de dos arcos verticales propiamente encajados en la 3-bola de tal manera que no se intersectan. Se denota por (∞) . Ver figura 2.19 inciso a).

Si se conectan los puntos NO y NE, SE y SO mediante curvas simples en el

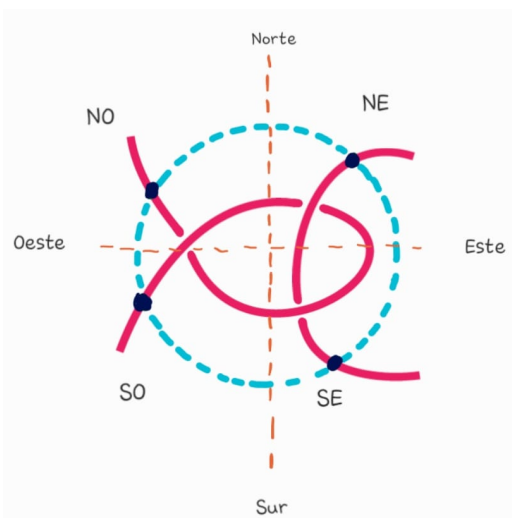


Figura 2.18: Diagrama regular de un ovillo.

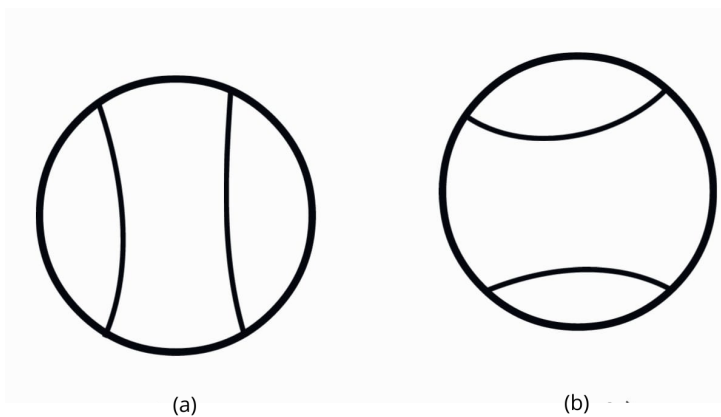


Figura 2.19: (a) Ovillo infinito (b) Ovillo cero.

complemento de $\mathbb{B}^3$, se obtiene un nudo o un enlace que se llama el **numerador del ovillo** y se denota por $N(T)$, ver figura 2.20a. Ahora, si unimos los puntos NO y SO, NE y SE mediante curvas simples en el complemento de $\mathbb{B}^3$, el nudo o enlace que se obtiene se llama **denominador del ovillo** y se denota por $D(T)$, ver figura 2.20b.

Definición 2.2.3. Dos $(n - \text{ovillos})$ son equivalentes si existe una isotopía

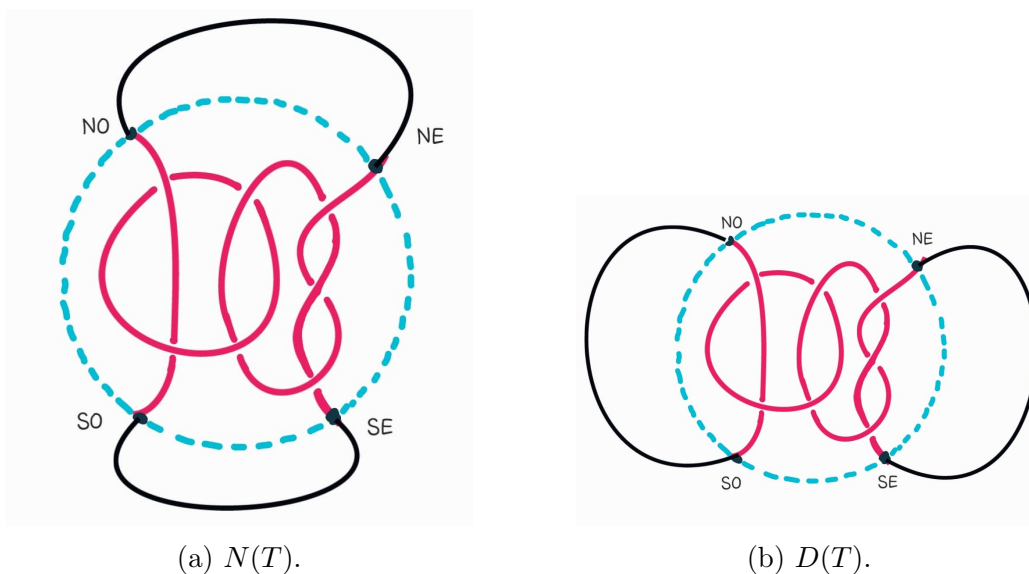


Figura 2.20: Ejemplos de diagramas de un numerador y un denominador de un ovillo.

ambiente que transforma un ovillo en el otro manteniendo fija la frontera $\mathbb{S}^2$ de la bola $\mathbb{B}^3$.

Definición 2.2.4. Sean T_1 y T_2 dos ovillos con diagramas D_1 y D_2 . Si podemos transformar a D_1 en D_2 mediante movimientos de Reidemeister en $\mathbb{B}^2$ manteniendo fijos los cuatro puntos finales, entonces decimos que D_1 y D_2 son equivalentes.

Sean $(\mathbb{B}^3, T_1)$ y $(\mathbb{B}^3, T_2)$ dos ovillos. Obtenemos la suma conexa de ovillos $T_1 + T_2$, de la siguiente forma. Se remueve un disco $D_1 \subset \mathbb{B}_1$, que contiene a los puntos NE y SE y un disco $D_2 \subset \mathbb{B}_2$ que contiene a los puntos NO y SO e identificamos D_1 con D_2 de tal forma que $NE \in D_1$ se identifica con $NE \in D_2$ y $SE \in D_1$ se identifica con $SO \in D_2$.

Usualmente, se considera un ovillo como parte de un nudo o enlace; podemos extender las diversas definiciones que se han visto hasta el momento para nudos a ovillos, tales como equivalencia, suma conexa, etc. Para más detalles, consultar [12].

Claramente, al hacer esta identificación obtenemos una bola $\mathbb{B}^3$ con cuatro puntos marcados, que son los puntos finales de dos cuerdas simples; por lo

que $T_1 + T_2$ es un 2 – *ovillo*.

Existen 2 tipos de torsiones: torsiones verticales (basándonos en el ovillo (∞) ver figura 2.19) y torsiones horizontales (basándonos en el ovillo (0) ver figura 2.19).

Consideremos una sucesión finita alternada de torsiones verticales y horizontales al ovillo (∞) ó al ovillo (0). Expresamos esta sucesión como $T(a_1, \dots, a_n)$. Si n es impar, obtenemos el ovillo correspondiente realizando primero torsiones a_1 horizontales en el ovillo (0), luego a_2 torsiones verticales, a_3 torsiones horizontales y así sucesivamente. Mostramos un ejemplo en la figura 2.21.

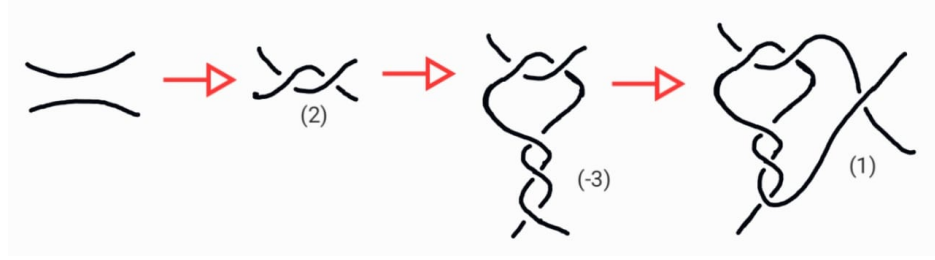


Figura 2.21: Ovillo con secuencia impar $T(2, -3, 1)$.

Si n es par, obtenemos el ovillo correspondiente realizando torsiones verticales en el ovillo (∞), luego a_2 torsiones horizontales y así alternando hasta llegar a a_n , mostramos un ejemplo en la figura 2.22.

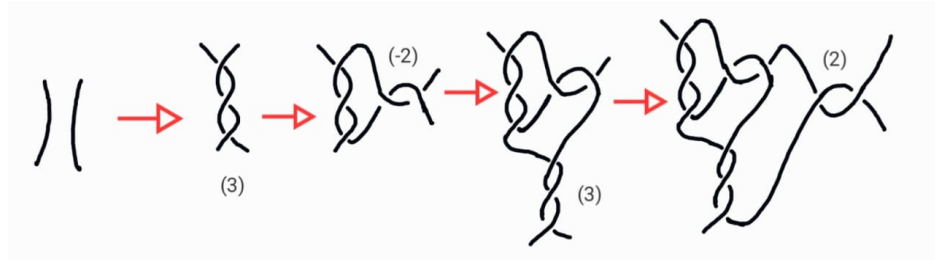


Figura 2.22: Ovillo con secuencia par $T(3, -2, 3, 2)$.

Si todos los a_i tienen el mismo signo, entonces el diagrama regular obtenido es un diagrama alternante. Cualquier ovillo que se pueda construir de esta manera lo llamaremos *ovillo racional*. Para más detalles, consultar [12] y [11].

¿Cómo determinamos que dos ovillos racionales son equivalentes?

Supongamos que los dos ovillos están representados por dos sucesiones de números enteros, para compararlos, calculamos las llamadas fracciones continuas correspondientes. Un ovillo T representado por la siguiente sucesión $T(a_1, a_2, \dots, a_n)$, se le asocia una fracción continua como:

$$a_n + \frac{1}{a_{n-1} + \frac{1}{a_{n-2} + \frac{1}{a_{n-3} + \frac{1}{\ddots + \frac{1}{a_1}}}}} = \frac{\alpha}{\beta}.$$

La fracción $\frac{\alpha}{\beta}$ es la fracción del ovillo T .

Ejemplo 2.2.5. La fracción continua correspondiente a la sucesión $T(3, -1, 2)$ es:

$$2 + \frac{1}{-1 + \frac{1}{3}} = 2 + \frac{1}{-\frac{2}{3}} = 2 - \frac{3}{2} = \frac{1}{2}.$$

Teorema 2.2.6. *Dos ovillos T_1 y T_2 son equivalentes si y sólo si sus fracciones continuas son las mismas.*

La demostración se puede consultar en [\[18\]](#).



Figura 2.23: Diagrama del ovillo $T(-2, 3, 2)$.

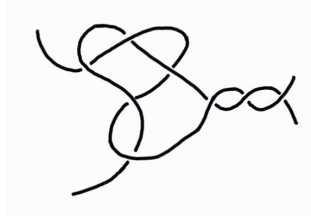


Figura 2.24: Diagrama del ovillo $T(3, -2, 3)$.

Ejemplo 2.2.7. En las figuras 2.23 y 2.24 se muestran 2 ovillos equivalentes; para esto hay que comparar sus fracciones continuas. Para la figura 2.23

$$2 + \frac{1}{3 + \frac{1}{-2}} = 2 + \frac{1}{\frac{5}{2}} = 2 + \frac{2}{5} = \frac{12}{5}.$$

Ahora para la figura 2.24

$$3 + \frac{1}{-2 + \frac{1}{3}} = 3 + \frac{1}{-\frac{5}{3}} = 3 - \frac{3}{5} = \frac{12}{5}.$$

Conway en [18], establece un teorema fundamental que describe una correspondencia biyectiva entre el conjunto de todos los números racionales (unión el infinito) y las clases de equivalencia de los ovillos racionales.

Teorema 2.2.8. *Existe una correspondencia biyectiva entre el conjunto de todos los números racionales (unión el infinito) y las clases de equivalencia de los ovillos racionales. En otras palabras, dos ovillos racionales son equivalentes si y solo si sus respectivas fracciones continuas correspondientes, son iguales.*

En este trabajo, utilizamos este resultado para entender mejor el modelo que se mencionara más adelante en la subsección 3.1.2.

Ahora consideremos la siguiente proposición, tomada de [12].

- Proposición 2.2.9.** 1. *Un nudo (o enlace) de dos puentes es el denominador de algún ovillo racional.*
2. *Recíprocamente, el denominador de un ovillo racional es un nudo (o enlace) de dos puentes.*

En lo que sigue, nos restringimos al estudio de los nudos o enlaces de dos puentes que provienen del cierre de un ovillo no excepcional, es decir, aquellos cuya fracción asociada $\frac{\alpha}{\beta}$ en su forma reducida satisface $|\alpha| + |\beta| \geq 3$, excluyendo así los cuatro ovillos que dan lugar al nudo trivial, enlace trivial, el nudo trébol y el nudo ocho.

De manera similar a la construcción de ovillos racionales, todo nudo o enlace de dos puentes puede representarse mediante una fracción continua alternada de enteros distintos de cero:

$$C = C(a_1, a_2, \dots, a_{2k+1}), \quad a_i \in \mathbb{Z}.$$

A esta representación le asociamos el número racional

$$\frac{\alpha}{\beta} = [a_1, a_2, \dots, a_{2k+1}],$$

donde la fracción $\frac{\alpha}{\beta}$ está escrita en su forma reducida, es decir, $\text{mcd}(\alpha, \beta) = 1$.

- Si todos los $a_i > 0$, entonces $0 < \beta < \alpha$.
- Si todos los $a_i < 0$ (caso en que $\frac{\alpha}{\beta} < -1$), podemos normalizar la fracción de modo que $\alpha > 0$ y $\beta < 0$.

En cualquiera de los dos casos, al par ordenado (α, β) con $\alpha > 0$ y $-\alpha < \beta < \alpha$ se le llama el tipo del nudo o enlace de dos puentes y se denota como

$$C(a_1, a_2, \dots, a_{2k+1}).$$

Esta correspondencia es biyectiva, por lo que todo nudo o enlace de dos puentes es de la forma $C(\alpha, \beta)$ para un único par (α, β) que satisface las condiciones anteriores.

Además, el entero positivo α coincide con el determinante del nudo o enlace de dos puentes. Para más detalles, consultar [12].

La siguiente proposición nos muestra por medio de la comparación de varios diagramas regulares, que el numerador es también un nudo o enlace de dos puentes, donde $\approx$ nos dice que los diagramas son isotópicos.

Proposición 2.2.10. *Para cualquier entero b se cumple lo siguiente:*

- (1) $N(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K+1})) \approx N(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K+1}, b, 0))$
 $\approx D(T(-a_1, -a_2, \dots, -a_{2K+1}, b))$
 $\approx C(-a_1, -a_2, \dots, -a_{2K+1})$
- (2) $N(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K})) \approx D(T(-a_1, -a_2, \dots, -a_{2K}, b))$
 $\approx C(a_1, a_2, \dots, a_{2K}, -1, 1)$
- (3) $D(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K})) \approx D(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K-1}, 0))$
 $\approx C(a_1, a_2, \dots, a_{2K-1})$
- (4) $D(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K+1})) \approx D(T(a_1, a_2, \dots, a_{2K}, 0))$
 $\approx C(1, a_1 - 1, -1, a_2, \dots, a_{2K})$

La proposición anterior nos dice que todos estos diagramas representan exactamente el mismo nudo, es decir, existe una isotopía entre sí, independientemente del entero b que se elija y aún si además tiene más parámetros o ceros.

Ahora, se sabe que la suma $(A + B)$, con A y B ovillos racionales, no siempre es un ovillo racional, de hecho, $D(A + B)$ no necesariamente necesita ser un nudo o enlace de dos puentes, sin embargo, el numerador $N(A + B)$ es un nudo o enlace de dos puentes. El siguiente Teorema nos explica como calcular el determinante de $N(A + B)$. Para más detalles, consultar [12].

Teorema 2.2.11. *Supongamos que A y B son ovillos racionales con fracciones $\frac{p}{q}, \frac{r}{s}$ respectivamente. Si además suponemos que el nudo (o enlace) de dos puentes $N(A + B)$ es de tipo (α, β) , entonces $\alpha = |ps + qr|$. [En este caso, α es el determinante de $N(A + B)$].*

Para más detalles de la demostración consultar [19].

2.2.1. Clasificación de ovillos

Los ovillos se clasifican como *racionales*, *localmente anudados* o *primos*; dado que los ovillos racionales ya han sido definidos (ver [2.2]), a continuación se presentan las definiciones de los ovillos localmente anudados y los ovillos primos.

Definición 2.2.12. Un ovillo $(\mathbb{B}^3, T)$ es localmente anudado si existe una 2-esfera $\mathbb{S}^2$ en $\mathbb{R}^3$ que intersecta a T de manera transversal en 2 puntos, de tal manera que la 3-bola, $\mathbb{B}^3$, con frontera $\mathbb{S}^2$ en $\mathbb{R}^3$ intersecta a T en un arco anudado con extremos en $\mathbb{S}^2$. Ver figura [2.25].

Definición 2.2.13. Un ovillo T es *primo* si no es ni racional ni localmente anudado. Ver figura [2.26].

2.3. Superficie de Seifert.

Definición 2.3.1. Sea K un nudo. Una superficie compacta, conexa, orientable y cuya frontera es el nudo K se llama *superficie de Seifert* del nudo K .

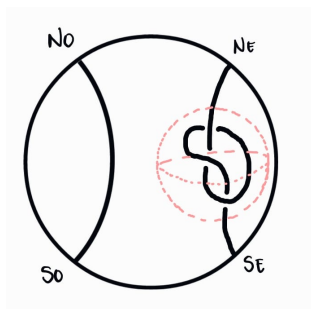


Figura 2.25: Ejemplo del diagrama de un ovrillo localmente anudado.

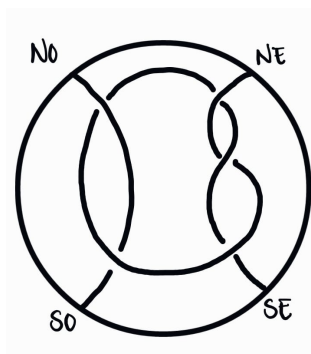


Figura 2.26: Ejemplo del diagrama de un ovrillo primo.

Teorema 2.3.2. *Dado un nudo orientado K en $\mathbb{R}^3$, existe una superficie de Seifert S de K .*

A continuación bosquejaremos la demostración, para más detalles, consultar [12] y [15].

Demostración. Supongamos que K es un nudo orientado y D es un diagrama de K , lo que buscamos es descomponer D en curvas cerradas simples. Primero trazamos un círculo en algún cruce de D , con el punto de cruce como centro. Este círculo intersecta al diagrama en cuatro puntos, digamos a , b , c y d , ordenados en el sentido de las manecillas del reloj, y uniremos a con c y b con d , como se muestra en la figura 2.27.

Se han cambiado los segmentos originales ad y bc por los nuevos segmentos ac y bd . A esta operación, que nos permite remover un punto de cruce del diagrama D , se le llama *empalme* de un nudo K (de acuerdo a su orientación)

en su cruce. Si efectuamos esta operación en cada cruce de D , obtendremos una descomposición de D en curvas cerradas simples, a las que llamaremos *curvas o círculos de Seifert*, ver figura [2.28](#).

Así transformamos a D en un diagrama regular de un enlace sin cruces sobre un plano. Se observa que cada una de las curvas cerradas simples puede ser

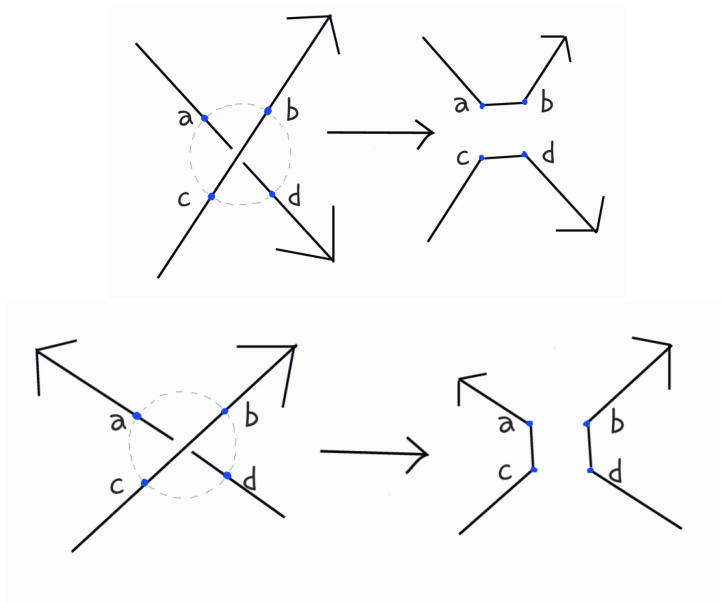


Figura 2.27: Círculos con centro en el punto de cruce e intersecta al nudo en los puntos a , b , c y d .

generada por un disco. En el caso de la figura [2.28](#) inciso c) tenemos tres discos D_1 , D_2 y D_3 , donde la frontera de D_i es la curva de Seifert C_i para $i = 1, 2, 3$. Ahora, para crear una superficie es necesario unir los discos obtenidos, y lo haremos por medio de bandas con una torsión, para las cuales tomaremos un cuadrado $acdb$ y haremos una sola torsión con él para obtener una banda que puede ser positiva o negativa, como se muestra en la figura [2.29](#).

Si unimos las bandas positivas (o negativas) en los lugares de D a los que correspondían cruces positivos (o negativos) antes de ser empalmados, entonces obtenemos una superficie conexa y orientable S , cuya frontera es el nudo K , ver figura [2.30](#).

En efecto, la superficie obtenida es orientable, pues como se muestra en la

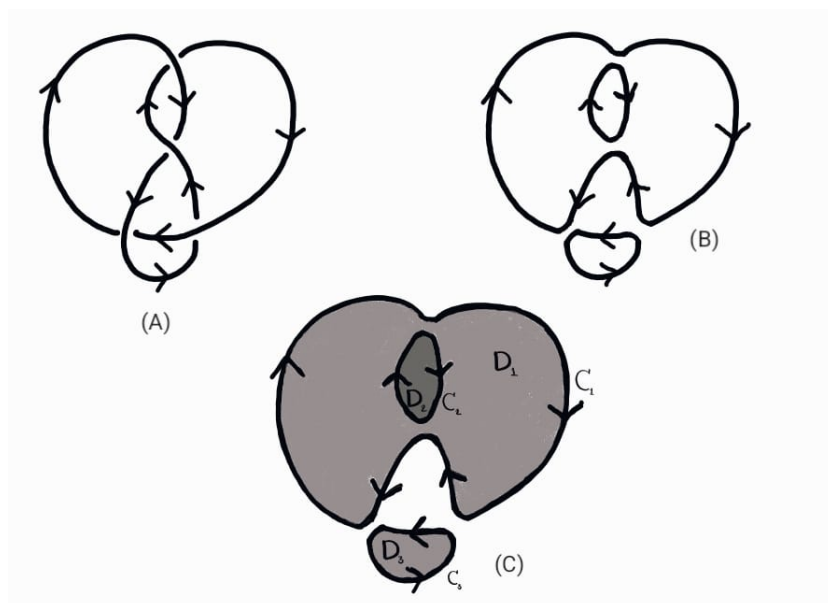


Figura 2.28: Círculos de Seifert.

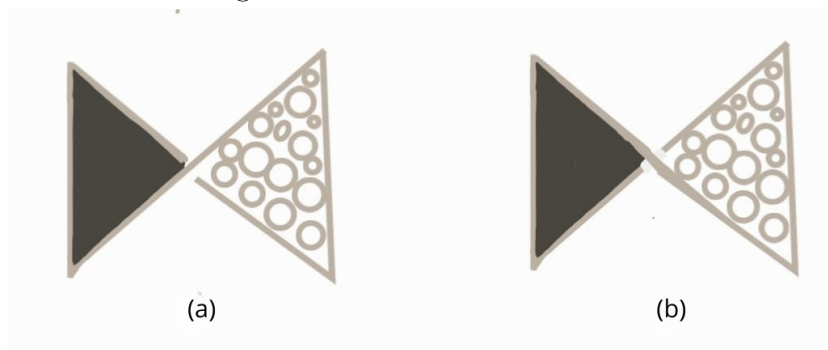


Figura 2.29: (a) Banda con torsión positiva (b) Banda con torsión negativa.

figura anterior, es posible sombrear el frente de la superficie de un color y usar otro color en el lado de atrás para distinguirlos, lo que permite asignar una orientación a la superficie. $\square$

El procedimiento explicado anteriormente es lo que se conoce como *algoritmo de Seifert*.

Ejemplo 2.3.3. Consideremos el nudo 6_2 de la tabla de nudos de [15], aplicando el algoritmo de Seifert, la superficie compacta, conexa, orientable y

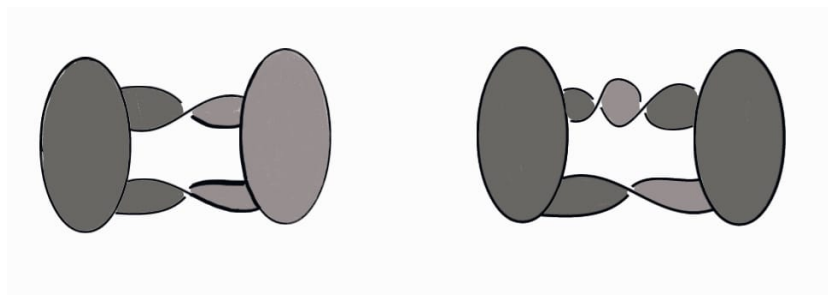
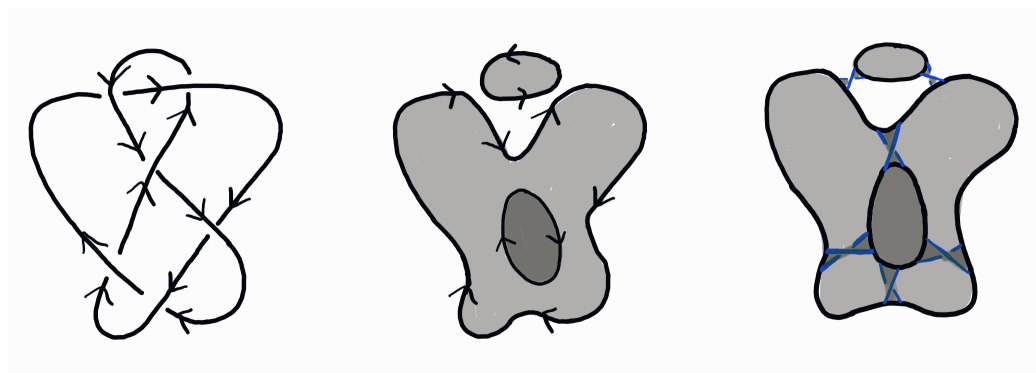


Figura 2.30: Bandas de Seifert.

que tiene como frontera este nudo puede observarse en la figura [2.31](#)

Figura 2.31: Algoritmo de Seifert aplicado al nudo 6_2 .

2.4. Grupo fundamental

En teoría de nudos, el grupo fundamental del complemento de un nudo es un invariante topológico; este invariante permite distinguir ciertos nudos y enlaces. Para comprender la definición de grupo fundamental, es necesario introducir algunos conceptos previos, para más detalles, consultar [\[20\]](#).

Sea X un espacio topológico; un *camino* en X se define como una función continua $f : [0, 1] \rightarrow X$.

Definición 2.4.1. Se dice que un camino f es *cerrado* o *lazo* si $f(0) = f(1)$. Si $f(0) = f(1) = x$, decimos que f es un camino con *punto base* en x .

Definición 2.4.2. Sean f y g dos funciones continuas tal que $f, g : X \rightarrow Y$. Decimos que f es *homotópica* a g si existe una función continua $F : X \times I \rightarrow Y$ donde $I = [0, 1]$ y tal que $F(x, 0) = f(x)$ y $F(x, 1) = g(x)$ para cada $x \in X$.

La función F es llamada una *homotopía* entre f y g , y se denota como $f \simeq g$ o $F : f \simeq g$. Para un camino cerrado, se considera además que, para cada $t \in [0, 1]$ $F(0, t) = x_0$ y $F(1, t) = x_0$; es decir, que la homotopía empieza y termina en el mismo punto base. Para más detalles, consultar [20].

Lema 2.4.3. La relación de homotopía $\simeq$ definida en el conjunto de funciones continuas de X en Y es una relación de equivalencia.

Definición 2.4.4. Sean dos lazos f y g de X con punto base x_0 . Se define el *producto* $f * g$ como el lazo dado por

$$(f * g)(s) = \begin{cases} f(2s) & \text{si } 0 \leq s \leq \frac{1}{2}, \\ g(2s - 1) & \text{si } \frac{1}{2} \leq s \leq 1 \end{cases}$$

que es un lazo con punto base en x_0 .

Notemos que está bien definida y por el lema del pegado, tenemos que es continua.

La operación $*$ es válida para cualquier par de lazos que tengan el mismo punto base e induce una operación bien definida para clases de equivalencia (para más detalles, consultar [20]), la cual está dada por

$$[f] * [g] = [f * g].$$

Se denota por $\Pi_1(X, x)$ al conjunto de clases de equivalencia de caminos cerrados con punto base en $x \in X$. Este conjunto posee un producto definido por $[f][g] = [f * g]$ para $[f], [g] \in \Pi(X, x)$, que está bien definido (ver el Lema 14.2 de [20]). El resultado establece lo siguiente:

Teorema 2.4.5. Sea X el espacio topológico y sea $x_0 \in X$, el conjunto de clases de equivalencia de lazos con punto base en x_0 , con la operación $*$ es un grupo llamado el **grupo fundamental** de X con punto base x_0 y se denota por $\Pi_1(X, x_0)$.

Ejemplo 2.4.6. 1. Grupo fundamental de la circunferencia es $\Pi_1(\mathbb{S}^1) \cong \mathbb{Z}$.

2. El grupo fundamental del toro es $\mathbb{Z} \times \mathbb{Z}$.

2.5. Espacios lente.

Los espacios lente, como espacios topológicos de tres dimensiones con propiedades específicas, ofrecen un marco ideal para analizar las trayectorias y transformaciones de los nudos y enlaces que representan las moléculas de ADN. En esta sección, daremos la definición de un espacio lente.

Consideremos dos toros sólidos V_1 y V_2 . Sean μ_1 y μ_2 los meridianos, y λ_1 y λ_2 las longitudes correspondientes a V_1 y V_2 , respectivamente.

Sean V_1 y V_2 dos toros sólidos y sea $h : \partial V_2 \rightarrow \partial V_1$ un homeomorfismo. Podemos formar el espacio $M^3 = V_1 \cup_h V_2$ obtenido de identificar cada $x \in \partial V_2$ con $h(x) \in \partial V_1$ en la unión disjunta de V_1 y V_2 . Eligiendo generadores fijos para la longitud y meridiano λ_1 y μ_1 para $\Pi_1(\partial V_1)$, podemos escribir

$$h(\mu_2) = p\lambda_1 + q\mu_1 \quad (2.3)$$

donde p y q son enteros y primos relativos. El espacio resultante se llama *espacio lente* $L(p, q)$.

2.6. Cirugía de Dehn

Se llama *cirugía* al proceso de identificar dos toros.

Consideremos $\mathbb{S}^3 \cong \mathbb{R}^3 \cup \{\infty\}$, definiremos la cirugía de Dehn para un nudo K , contenido en la 3-esfera.

Definición 2.6.1. Sea $E(K) = \mathbb{S}^3 \setminus \text{Int}(N(K))$ el exterior del nudo K en $\mathbb{S}^3$. Sea $\gamma = pm + q\ell$ una curva cerrada simple en ∂E , donde p y q son enteros primos relativos, $\frac{p}{q} \in \mathbb{Q} \cup \{\infty\}$. Hacer cirugía en K es considerar un toro sólido V y tomar un meridiano de V e identificarlo con γ . De esta forma, obtenemos una 3-variedad M^3 cerrada (compacta y sin frontera) ver figura [2.32](#).

$$M^3 = E(K) \cup_{\partial E} V$$

2.7. Trenzas

Consideramos el cubo unitario C en $\mathbb{R}^3$, definido como $C = \{(x, y, z) \mid 0 \leq x, y, z \leq 1\} \subset \mathbb{R}^3$. Elegimos $2n$ puntos fijos, $A = \{A_1, \dots, A_n\}$ en la base

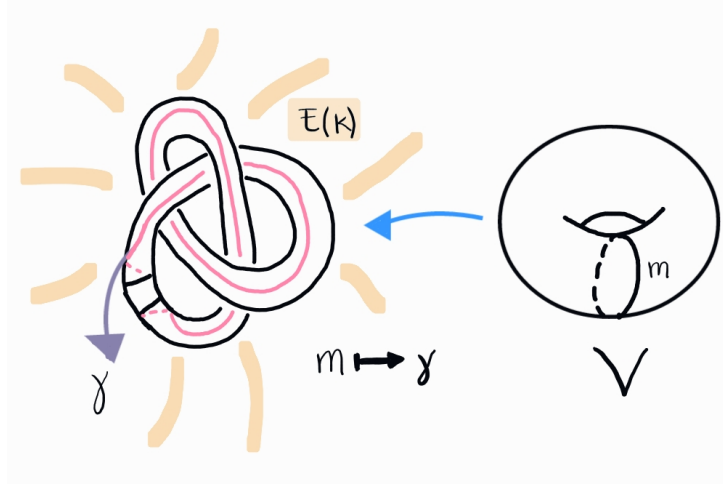


Figura 2.32: Diagrama de cirugía de Dehn a un nudo K contenido en la 3-esfera.

superior de C ($z = 1$) y $A' = \{A'_1, \dots, A'_n\}$ en la base inferior de C ($z = 0$), ver figura 2.33, de la siguiente manera.

$$A_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{n+1}, 1 \right), \dots, A_n = \left(\frac{1}{2}, \frac{n}{n+1}, 1 \right) \quad (2.4)$$

$$A'_1 = \left(\frac{1}{2}, \frac{1}{n+1}, 0 \right), \dots, A'_n = \left(\frac{1}{2}, \frac{n}{n+1}, 0 \right) \quad (2.5)$$

Ahora se une cada punto A_i mediante una curva $\alpha_i : [0, 1] \rightarrow C$, llamada cuerda, con el punto A'_j , respectivamente, $i, j = 1, 2, \dots, n$.

Estas curvas no se intersectan entre sí. *i.e.*, $\alpha_i \cap \alpha_j = \emptyset$ para $i \neq j$ y $\alpha_i(1) = A'_j$ donde i puede ser distinto a j .

Definición 2.7.1. Una n -trenza T es el conjunto de n curvas disjuntas en C , que conectan cada A_i con algún A'_j , de tal manera que todo plano paralelo a la base intersecta cada curva exactamente en un punto.

Notemos que las cuerdas se entrelazan conforme descienden.

Ejemplo 2.7.2. En la figura 2.34 podemos observar dos ejemplos distintos de trenzas en el cubo C , donde las curvas conectan los puntos superiores e inferiores sin intersectarse.

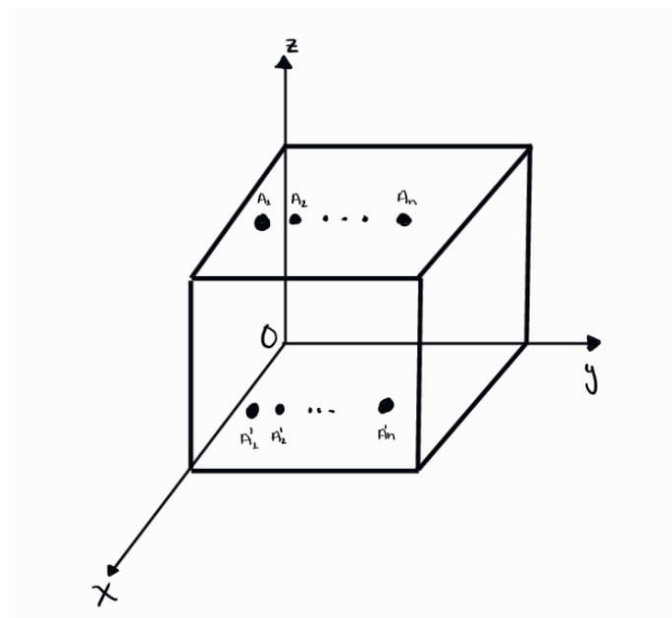


Figura 2.33: Conjunto de n -puntos en las tapas superior e inferior del cubo unitario C en $\mathbb{R}^3$.

Al igual que los nudos, podemos obtener un diagrama regular de una trenza mediante la proyección de ésta sobre el plano yz (ver figura 2.35).

En la figura 2.36, se ilustra un tipo especial de trenza que, de acuerdo con lo anterior, se denomina n -trenza *trivial*, ya que los puntos A_i se conectan directamente mediante segmentos de líneas rectas con los puntos A'_i , $i = 1, \dots, n$.

Supongamos que una n -trenza β tiene conectadas sus cuerdas de la siguiente manera: A_1 con A'_{i_1} , A_2 con A'_{i_2} , $\dots$, A_n con A'_{i_n} , se le asocia una permutación $\sigma \in S_n$, definida por $\sigma(i) = j_i$, y es representada como:

$$\begin{pmatrix} 1 & 2 & \dots & n \\ j_1 & j_2 & \dots & j_n \end{pmatrix}$$

Esta permutación se denomina *permutación de la trenza*.

El conjunto de todas las n -trenzas forma un grupo, bajo la operación de concatenación, conocido como el grupo de trenzas B_n .

Sean T_1 y T_2 dos elementos de B_n , se define el producto para las dos n -trenzas,

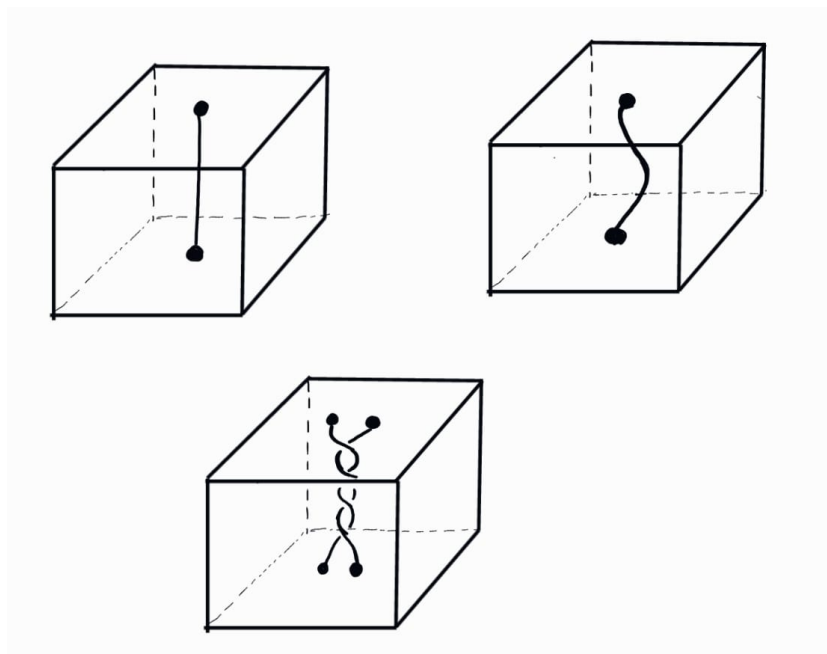


Figura 2.34: Ejemplos de Trenzas.

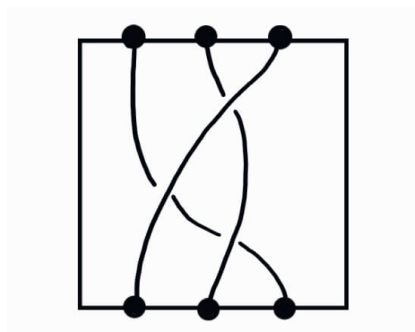


Figura 2.35: Diagrama regular de una 3-trenza.

de la siguiente manera. Sean T_1 y T_2 dos n -trenzas en los cubos C_1 y C_2 tales que T_1 consiste de n -cuerdas α_i que unen los puntos A_i en la base superior de C_1 con los puntos A'_j en la tapa inferior de C_1 .

Así mismo, T_2 consiste de n -cuerdas β_j que conectan los puntos E_l en la tapa superior de C_2 con los puntos E_k en la tapa inferior de C_2 .

El producto de trenzas está definido de la siguiente manera. La trenza T_1T_2

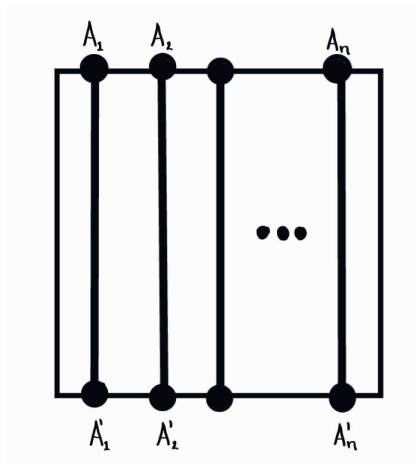


Figura 2.36: Diagrama regular de una n -trenza trivial.

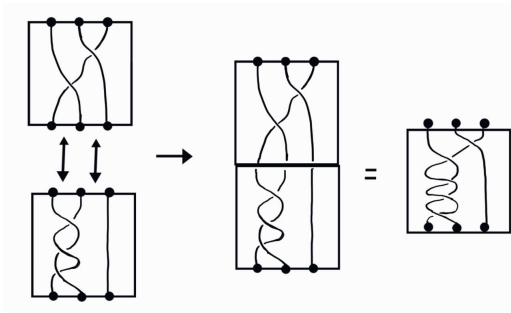


Figura 2.37: Producto de trenzas.

es una n -trenza en el cubo $K = \{(x, y, z) \mid 0 \leq x, y \leq 1, -1 \leq z \leq 1\}$, con n cuerdas disjuntas γ_i con $i = 1, \dots, n$ que conectan los puntos A_i en la base superior ($z = 1$), con los puntos E_k de la tapa inferior ($z = -1$). Ver figura [2.37](#).

En general, no es cierto que $T_1 T_2 = T_2 T_1$, es decir, el producto no es conmutativo.

Con ayuda de los diagramas de trenzas, se muestra que el producto es asociativo y que el elemento neutro está dado por la n -trenza trivial, a la que denotaremos como e . Solo falta ver que todo elemento T_1 en B_n tenga un elemento inverso T_1^{-1} . Si consideramos la base del cubo que contiene a T_1 como un espejo, entonces el reflejo de T_1 en dicho espejo será el inverso T_1^{-1} . Esto

se muestra en la figura 2.38. Tenemos entonces que $T_1 T_1^{-1} = e$ y $T_1^{-1} T_1 = e$.

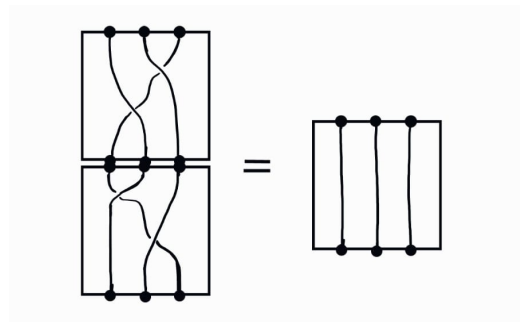


Figura 2.38: Inverso de una trenza.

El grupo de n -trenzas B_n tiene como generadores $\sigma_1, \sigma_2, \dots, \sigma_{n-1}$ tal que se satisfacen las siguientes relaciones:

$$\begin{aligned} \sigma_i \sigma_{i+1} \sigma_i &\sim \sigma_{i+1} \sigma_i \sigma_{i+1} \\ \sigma_i \sigma_j &\sim \sigma_j \sigma_i \text{ si } |i, j| > 2 \end{aligned}$$

Estas relaciones se pueden ver geométricamente en la figura 2.39.

En la figura 2.40 se muestra el diagrama del generador σ_i y su inverso.

En la Figura 2.42 se muestra una 3-trenza con un movimiento dado por σ_1^{-1} , seguido de otro movimiento descrito por σ_2 , ver figura 2.43).

Relación entre nudos y trenzas

Una pregunta natural es: ¿Podemos relacionar los nudos con las trenzas? la respuesta es si. Consideremos una n -trenza y conectemos los puntos $(A_1, \dots, A_n)$ de la base superior ($z = 1$) con los puntos $(A'_1, \dots, A'_n)$ de la base inferior ($z = 0$) respectivamente, pero ahora mediante arcos paralelos externos al cuadrado, como se muestra en la figura 2.44. De esta manera, se obtiene el diagrama regular de un nudo o un enlace. Esta construcción se conoce como *cerradura de una trenza*.

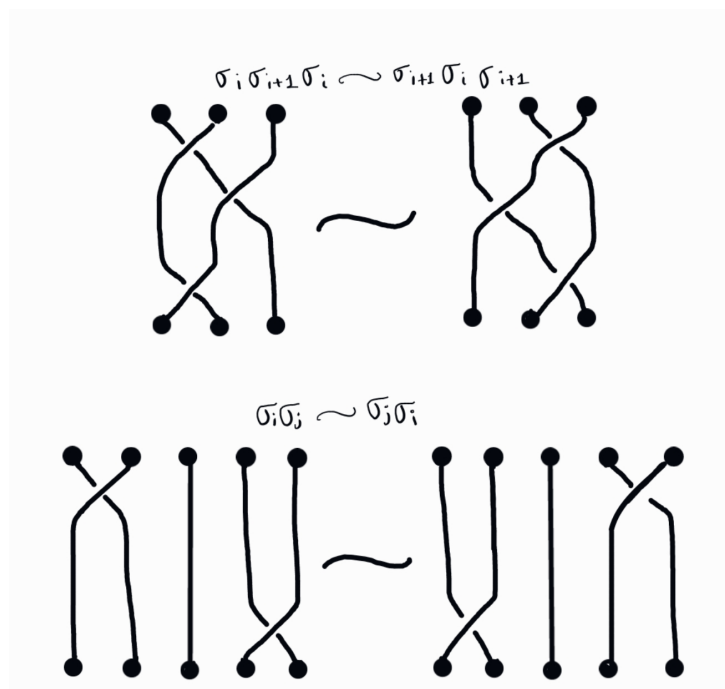


Figura 2.39: Relaciones en el grupo de trenzas.

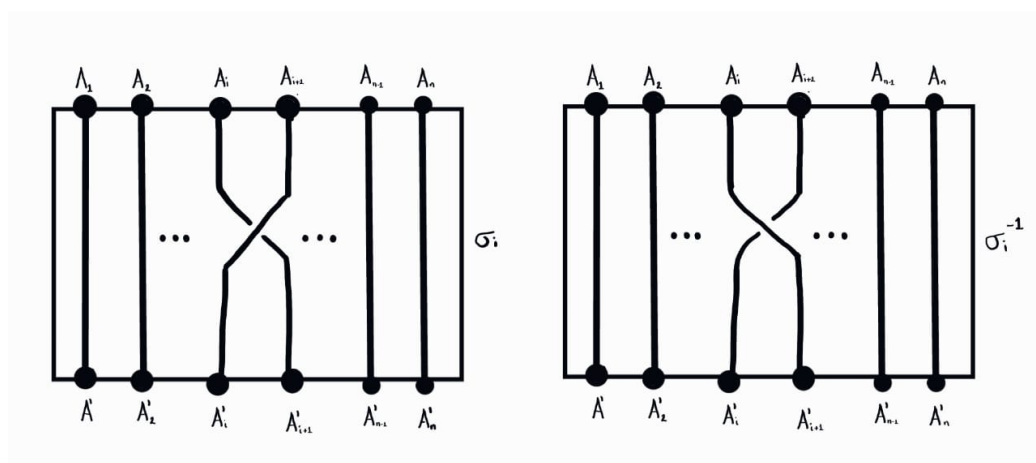


Figura 2.40: Diagrama del generador σ_i y su inverso.

Grupo fundamental de un nudo

Como se explica en [15], el grupo fundamental del nudo K , denotado por $\Pi_1(K)$, es el grupo fundamental del complemento del nudo K en $\mathbb{R}^3$. Este

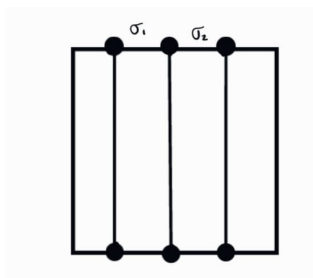


Figura 2.41: Ejemplo del diagrama de una 3-trenza trivial.

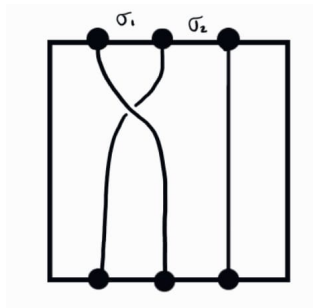


Figura 2.42: (a) Diagrama de una 3-trenza con movimiento σ_1^{-1} .

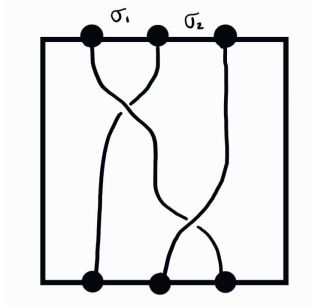


Figura 2.43: (b) Diagrama de una 3-trenza con movimientos $\sigma_1^{-1} \sigma_2$.

grupo es un invariante del nudo.

Ejemplo 2.7.3. Para el nudo trivial, el grupo fundamental es $\Pi_1(\mathbb{R}^3 - K) \cong \mathbb{Z}$, ya que el complemento es homotópicamente equivalente a un círculo.

Este invariante se puede calcular mediante un algoritmo basado en el diagrama plano del nudo, utilizando únicamente los datos que ofrecen los cruces. El método a emplear fue desarrollado por Wirtinger y permite determinar la presentación del grupo del nudo.

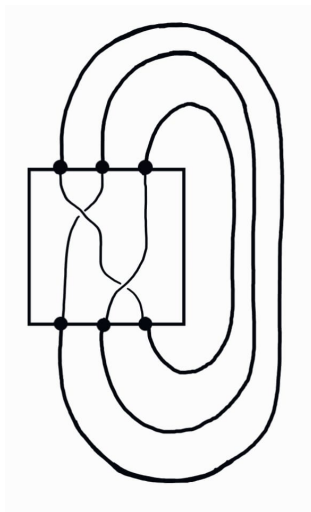


Figura 2.44: Cerradura de una trenza.

Presentación de Wirtinger

En esta parte del trabajo, siguiendo a [15], se describe el procedimiento para obtener una presentación del grupo de un nudo K en $\mathbb{R}^3$, a partir de una proyección regular de un nudo orientado, con un número finito de arcos $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$ en el plano. Se asume que cada α_i está conectado con α_{i-1} y α_{i+1} (módulo n) mediante los arcos inferiores en los cruces, exactamente como se muestra en la figura 2.45. La unión de éstos constituye el nudo K .

Asumiremos, por conveniencia, que los arcos α_i están orientados de manera compatible con el orden de sus subíndices. Se dibuja una flecha corta etiquetada como x_i que cruza por debajo de cada α_i en una dirección de derecha a izquierda. Esto representa un lazo en $\mathbb{R}^3 - K$ de la siguiente manera: el punto $(0, 0, 1) = \star$ se toma como punto base y el lazo consiste en el triángulo orientado desde $\star$ hasta la cola de x_i , a lo largo de x_i hasta la cabeza y luego de regreso a $\star$.

En cada cruce, existe una relación específica entre los elementos que debe cumplirse. Hay dos posibilidades, dependiendo de si el cruce es positivo o negativo (ver figura 2.46.)

Aquí, α_k representa el arco que pasa por arriba desde α_i hasta α_{i+1} . Sea r_i la ecuación que se cumple, según corresponda. En total, hay exactamente n relaciones $r_1, \dots, r_n$ que pueden obtenerse de esta manera. Se observa que

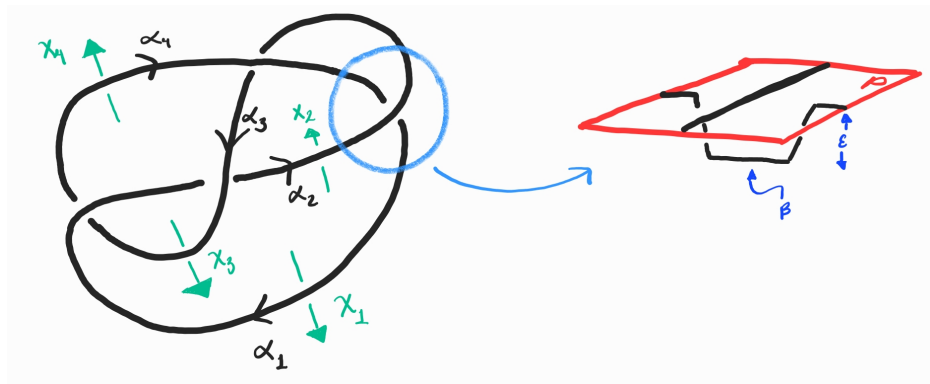


Figura 2.45: Diagrama de un nudo, utilizado para realizar el algoritmo de Wirtinger.

estas constituyen un conjunto completo de relaciones.

Teorema 2.7.4. *Dado un nudo K_* con un diagrama regular en el plano, que divide al nudo en n arcos $\alpha_1, \alpha_2, \dots, \alpha_n$, el grupo fundamental $\Pi_1(K_*)$ tiene la siguiente presentación*

$$\Pi_1(K) = \langle x_1, \dots, x_n ; r_1, \dots, r_n \rangle.$$

Además, uno de los r_i 's puede omitirse y lo anterior sigue siendo válido.

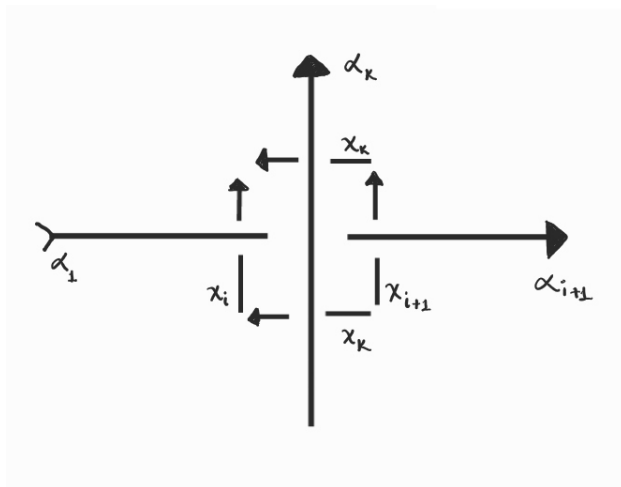
Para más detalles de la presentación de Wirtinger, consultar [15].

Ejemplo 2.7.5. El nudo trébol es el nudo más sencillo no trivial, y se denota por 3_1 . Consideramos un diagrama regular del nudo trébol derecho; tiene tres cruces. En el diagrama, el nudo se divide en tres arcos, cada uno separado por un cruce. Etiquetamos los arcos como $\alpha_1, \alpha_2, \alpha_3$ y los cruces por C_1, C_2, C_3 .

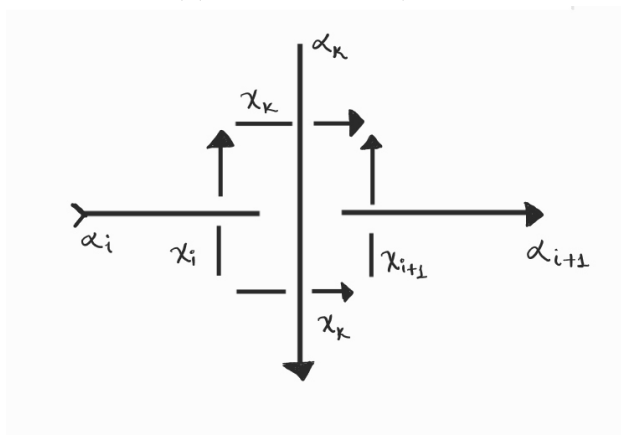
De acuerdo con el Teorema 2.7.4, a partir de la proyección regular del nudo, cada arco en el diagrama genera un elemento del grupo fundamental, correspondiente a un lazo meridiano que rodea el arco.

En cada cruce, los generadores de los arcos involucrados satisfacen una relación de conjugación. Si en un cruce el arco α_i pasa por debajo del arco α_j , y α_k es el arco saliente, la relación es:

$$x_k = x_j x_i x_j^{-1}$$



(a) $r_i : x_k x_i = x_{i+1} x_k$.



(b) $r_i : x_i x_k = x_k x_{i+1}$.

Figura 2.46: Relaciones descritas para cada uno de los cruces.

o la inversa en dado caso de que la orientación sea opuesta.

Para el nudo trébol se asigna un generador por cada arco, es decir;

1. Para el arco $\alpha_1 \rightarrow x_1$
2. Para el arco $\alpha_2 \rightarrow x_2$
3. Para el arco $\alpha_3 \rightarrow x_3$

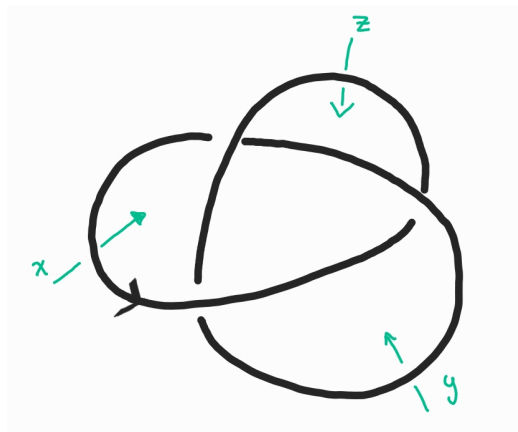


Figura 2.47: Diagrama del nudo trébol, ejemplo del algoritmo de Wirtinger.

Estos generadores representan los lazos meridianos que rodean cada arco en el complemento $\mathbb{R}^3 - K$, con una orientación dada.

Ahora supongamos que el diagrama del trébol tiene los cruces orientados de manera que todos los cruces son positivos. Analizamos cada cruce y se obtienen tres relaciones:

1. Cruce C_1 : El arco α_2 pasa por debajo del arco α_3 , y el arco saliente es α_1 . Por el algoritmo de Wirtinger tenemos lo siguiente:

$$x_1 = x_3 x_2 x_3^{-1}.$$

2. Cruce C_2 : El arco α_3 pasa por debajo del arco α_1 , y el arco saliente es α_2 . Por el algoritmo de Wirtinger tenemos lo siguiente:

$$x_2 = x_1 x_3 x_1^{-1}.$$

3. Cruce C_3 : El arco α_1 pasa por debajo del arco α_2 , y el arco saliente es α_3 . Por el algoritmo de Wirtinger tenemos lo siguiente:

$$x_3 = x_2 x_1 x_2^{-1}.$$

Ahora, con base a lo anterior una presentación del grupo fundamental $\Pi_1(K_*)$ es

$$\Pi_1(K_*) = \langle x_1, x_2, x_3, \mid x_1 = x_3 x_2 x_3^{-1}, x_2 = x_1 x_3 x_1^{-1}, x_3 = x_2 x_1 x_2^{-1} \rangle.$$

Se realizan operaciones como la eliminación de generadores redundantes de la siguiente manera:

Si se sustituye $x_3 = x_2x_1x_2^{-1}$ en la segunda relación, tenemos que

$$\begin{aligned} x_2 &= x_1x_2x_1x_2^{-1}x_1^{-1} \\ x_2x_1x_2 &= x_1x_2x_1 \end{aligned}$$

ahora $x_3 = x_2x_1x_2^{-1}$ lo sustituimos en la primera relación y tenemos que

$$\begin{aligned} x_1 &= x_2x_1x_2^{-1}x_2x_2x_1x_2^{-1} \\ x_1 &= x_2x_1x_2x_1^{-1}x_2^{-1} \\ x_1x_2x_1 &= x_2x_1x_2 \end{aligned}$$

entonces

$$x_1x_2x_1 = x_2x_1x_2$$

por lo tanto $\Pi_1(K_*) = \langle x_1, x_2 \mid x_1x_2x_1 = x_2x_1x_2 \rangle$.

Capítulo 3

El modelo de ovillos para la acción de recombinasas de sitio-específico

3.1. Antecedentes biológicos

Para entender los modelos con serina recombinasa, tirosina recombinasa, debemos estudiar la recombinación de sitio-específico y, posteriormente, el modelo de la recombinación de sitio-específico dado para la *Tn3*-resolvasa.

3.1.1. Recombinación de sitio-específico

La recombinación de sitio-específico, conocida en inglés como site-specific recombination, constituye un mecanismo natural para modificar el código genético de un organismo, ya sea mediante la reubicación de un segmento de ADN dentro de la misma molécula o a través de la integración de un fragmento de ADN externo en el genoma de un huésped. Este proceso desempeña un papel crucial en todo ser vivo; de ahí la importancia de comprenderlo. Un ejemplo es cuando ciertos virus insertan su ADN en el genoma del hospedador, facilitando así la infección.

Todos los sistemas de recombinación de sitio-específico dependen de un tipo de enzimas, llamadas recombinasas, que actúan sobre una secuencia corta y única de ADN (de entre 20 y 200 pares de bases), conocida como *sitio de recombinación*. Estas enzimas reorganizan las secuencias de bases en el

segmento de ADN afectado. La recombinación ocurre cuando dos sitios de recombinación, ya sea en la misma molécula de ADN o en moléculas distintas, se alinean en presencia de la recombinasa, un proceso denominado *sinapsis*. El segmento de ADN expuesto a la acción de la enzima recombinasa se conoce como *sustrato*, y el complejo resultante entre el sustrato y la recombinasa se denomina *complejo sináptico*.

Una vez formado el complejo sináptico, se inicia la fase de recombinación propiamente dicha: la enzima realiza cortes en la doble hélice en posiciones o sitios precisos y, posteriormente, une los extremos generados por estos cortes de manera específica. A continuación, el complejo sináptico se desensambla gradualmente, permitiendo que la recombinasa libere la molécula de ADN. Como consecuencia, se observa una alteración clara en la topología del ADN, a la que denominamos *producto* de la reacción.

Recombinasas

Las recombinasas son las enzimas involucradas en la recombinación específica de sitio, tal como se analizó en el capítulo [1](#) en la sección [1.4](#), estas enzimas se clasifican principalmente en dos familias, según el aminoácido específico de la cadena proteica que cataliza la reacción de corte: las de serina, comúnmente denominadas resolvasas; y las recombinasas de tirosina, también llamadas integrasas.

Además, las recombinasas de serina y de tirosina presentan diferencias en sus mecanismos de corte y sellado del ADN en los sitios específicos asociados a esta recombinación.

3.1.2. Modelo de ovillos para la acción de recombinasas

Para poder describir el modelo, es necesario mencionar las siguientes observaciones que se deducen a partir de evidencia científica. Dichas observaciones fueron tomadas de [\[12\]](#).

Observaciones biológicas experimentales

1. La mayoría de los productos obtenidos mediante recombinación de sitio-específico de sustratos con nudos triviales, son nudos (o enlaces) racionales.

2. La parte del complejo sináptico sobre la que actúa una enzima (recombinasa), representada matemáticamente dentro de la bola $\mathbb{B}^3$, es un 2–ovillo, ver figura 3.1.

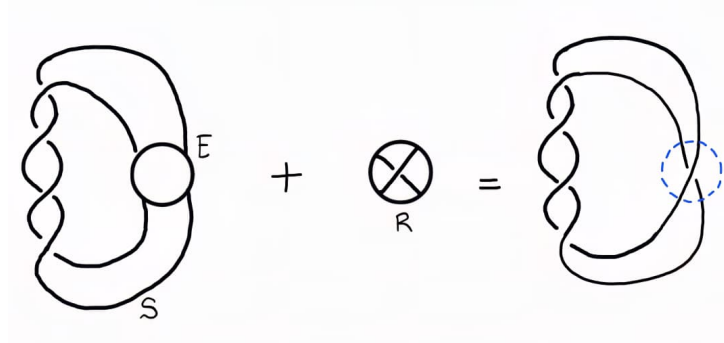


Figura 3.1: Representación del complejo sináptico.

Por lo que el producto no es más que la sustitución de un 2–ovillo por otro 2–ovillo. Este proceso puede expresarse mediante la definición de suma de ovillos, donde S representa el ADN superenrollado, E representa el sitio de recombinación donde actúa la enzima y R es el resultado de la recombinación que realiza la enzima. Matemáticamente se puede considerar a S como un 2–ovillo. El numerador de la suma de S y R es entonces el producto, ver figura 3.2

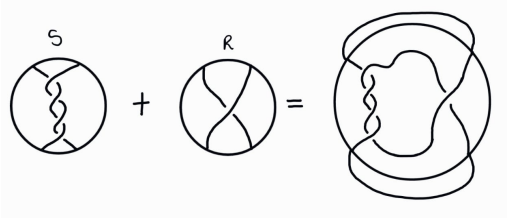


Figura 3.2: Numerador de la suma $S + R$.

Por lo tanto se cumple la siguiente ecuación.

$$N(S + R) = \text{El producto.} \quad (3.1)$$

Además se puede dividir el sustrato en el ovillo externo S y en el ovillo interno E , esto debido a que el sustrato es entonces el numerador de la suma de S y

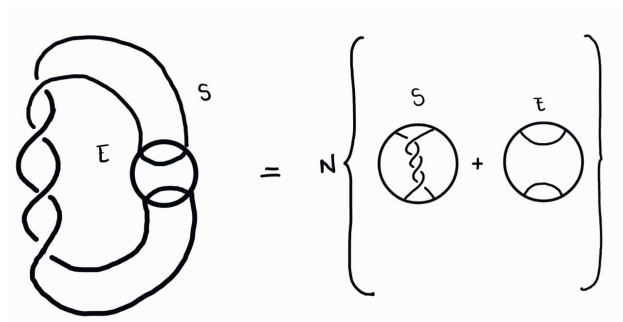


Figura 3.3: Sustrato como el numerador de la suma de dos ovillos.

E , ver figura 3.3.

De la imagen tenemos la siguiente cuasi-ecuación

$$N(S + E) = \text{El sustrato.} \quad (3.2)$$

Si es posible observar el sustrato y el producto, entonces la situación ideal sería determinar S , R , y E a partir de las dos cuasi-ecuaciones.

Pero matemáticamente no es posible determinar estas incógnitas ya que sólo tenemos 2 ecuaciones y tres incógnitas, por lo que se tiene que recurrir a los datos experimentales y para esto mencionamos 2 suposiciones.

Suposición 1: *El efecto de la enzima (es decir, el cambio debido a esta enzima del ovillo E al ovillo R) depende sólo de la enzima original, por lo que este proceso de cambio es independiente de la forma, posición y tamaño del sustrato.*

Para cada recombinación se obtiene una cuasi-ecuación como la anterior, pero por la suposición 1 no se añaden nuevas indeterminaciones, y la indeterminada es siempre R . Matemáticamente significa que existe la posibilidad de que se pueda resolver las ecuaciones.

La siguiente suposición de la observación experimental es que la repetición de las recombinaciones sitio-específico puede expresarse como la suma de ovillos.

Suposición 2: *El producto de una serie de recombinaciones sitio-específico puede expresarse como el numerador de la suma de ovillos, es decir de la forma $N(S + R + R + \dots + R)$.*

3.1.3. Modelo de la acción de la *Tn3-resolvasa*.

Como se mencionó en el capítulo 1, la *Tn3-resolvasa* es una enzima (recombinasa) que sirve de catalizador para una recombinación de sitio-específica en un sustrato de ADN circular con sitios de recombinación directamente repetidos. Cuando esta resolvasa actúa sobre un sustrato de ADN circular que esta superenrrollado y sin anudar, el producto es un enlace. La mayoría de los casos, el producto es el enlace de Hopf. Ver figura 3.4

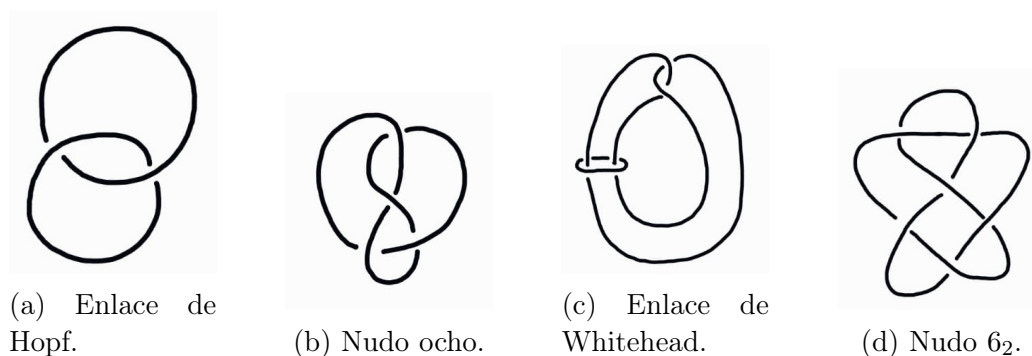


Figura 3.4: Algunos ejemplos de productos.

Si la resolvasa provoca otra recombinación, entonces el producto siguiente es el nudo ocho, la tercer recombinación produce el enlace de Whitehead. Se ha encontrado experimentalmente que hasta tres recombinaciones producidas por la *Tn3-resolvasa* concuerdan con lo anterior (ver [19]). Por observación experimental, se sabe que el producto de la cuarta recombinación es el nudo de la figura 3.4d. Pero para encontrar S , E y R se muestra que la cuarta recombinación no es necesaria y solo será usada como comprobación del modelo que se presenta.

Suponiendo que se cumplen las suposiciones 1 y 2, se pueden dibujar la siguiente serie de ecuaciones, ver figura 3.5. Por lo que los nudos y enlaces en la parte derecha de las ecuaciones, de la figura 3.5 son nudos y enlaces de 2 puentes, los podemos reescribir como fórmulas matemáticas, utilizando la notación de un nudo o enlace de dos puentes visto en la sección 2.2 como se

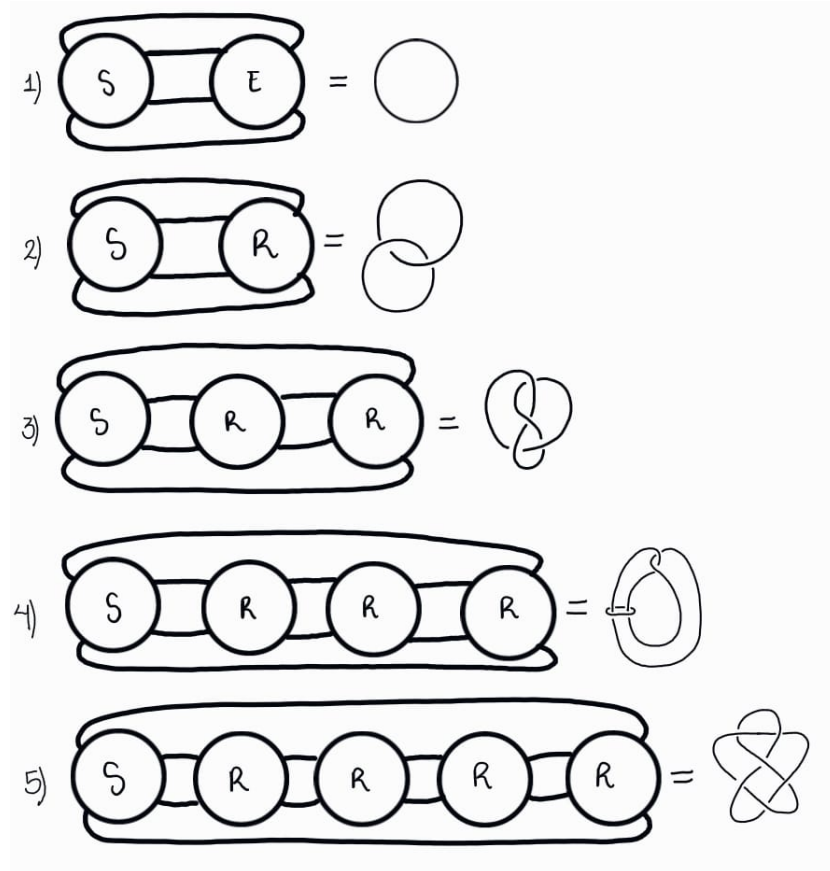


Figura 3.5: Ecuaciones de las recombinaciones producidas por la acción de la *Tn3*-resolvasa.

observan en la figura [3.5](#). Equivalentemente,

$$N(S + E) = C(1) \quad (3.3)$$

$$N(S + R) = C(2) \quad (3.4)$$

$$N(S + R + R) = C(2, 1, 1) \quad (3.5)$$

$$N(S + R + R + R) = C(1, 1, 1, 1, 1) \quad (3.6)$$

$$N(S + R + R + R + R) = C(1, 1, 1, 2, 1) \quad (3.7)$$

De las ecuaciones anteriores, podemos determinar R y S , pero no es posible determinar E .

Teorema 3.1.1. 1.- Las posibilidades de los ovillos S y R que satisfacen las ecuaciones $\text{3.3} \sim \text{3.5}$, se limitan a los 4 ovillos de la figura 3.6 .

2.- Además, si la ecuación 3.6 se cumple, entonces la única posibilidad para R y S se muestra en la figura 3.6a .

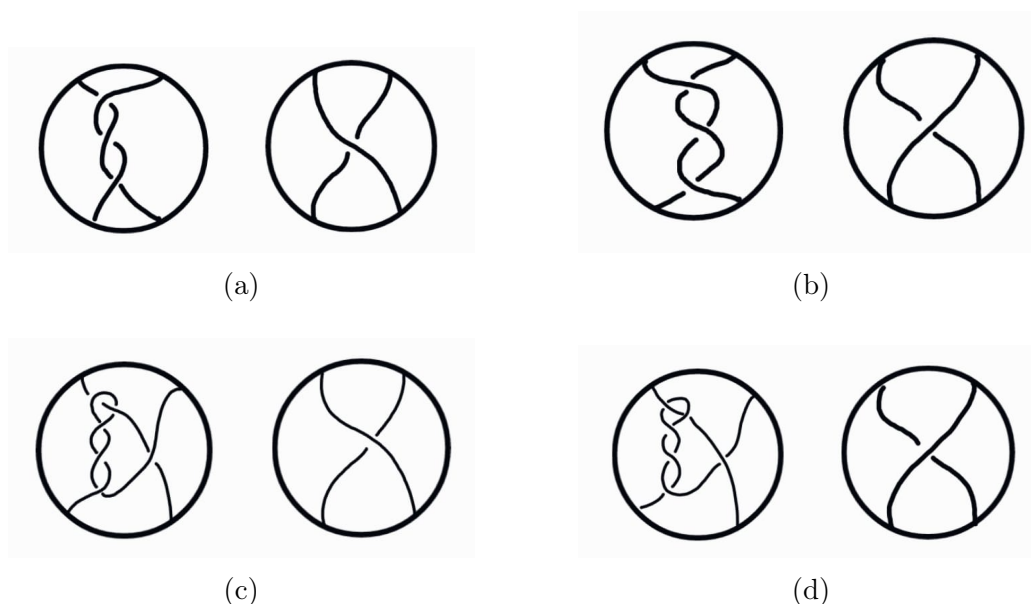


Figura 3.6: Soluciones de las ecuaciones 3.3 , 3.4 y 3.5

Demostración. Para más detalles de la prueba, consultar [\[12\]](#).

El efecto de la primera recombinación debida a la recombinasa $Tn3$ —resolvasa puede considerarse como el de la figura 3.7 .

Dado que aún no se puede determinar E , la recombinación anterior es hasta cierto punto imprecisa, sin embargo, si suponemos que E es el ovillo (0), se sabe que los resultados anteriores son válidos. El primer paso es dibujar los diagramas correspondientes a los ovillos de la figura 3.6 , que son soluciones de las ecuaciones $\text{3.3} \sim \text{3.5}$. Se dará un esbozo de la prueba que demuestre que éstas son las únicas soluciones posibles. Una demostración detallada la podemos consultar en [\[19\]](#).

Se puede demostrar que tanto R como S son ovillos racionales haciendo uso

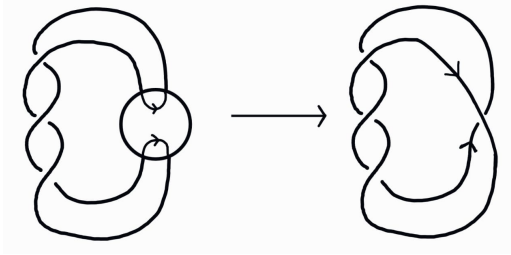


Figura 3.7: Efecto de la recombinasa $Tn3$ –resolvasa.

de las proposiciones [2.2.9](#) y [2.2.10](#). Ya que en ellas se prueba que un nudo o un enlace de dos puentes puede ser representado como el denominador o el numerador de un ovrillo racional.

En biología molecular, como primera suposición, se considera que R y S son racionales.

Ahora se determina, a partir de las ecuaciones $N(S + R) = C(2)$ y $N(S + R + R) = C(2, 1, 1)$, los ovillos racionales S y R . Por el teorema [2.2.8](#) se puede representar a S y R respectivamente por fracciones continuas $\frac{a}{b}$ y $\frac{c}{d}$ (en este caso se considera $\infty = \frac{1}{0}$). Así, si ambos R y S corresponden, respectivamente, a enteros; es decir, $b = d = 1$, tenemos que $N(S + R + R) = N(T(a + 2c))$, el cual corresponde a un nudo (o enlace) toroidal de tipo $(a + 2c, 2)$. Esta observación implica que el nudo resultante no puede ser el nudo ocho. En consecuencia, solo uno de los parámetros R o S puede tomar un valor entero.

Ahora, supongamos que S es el ovrillo (∞); es decir, $b = 0$, entonces

$$N(S + R + R) = N(T(\infty) + R + R) = D(R + R)$$

Ver figura [3.8](#).

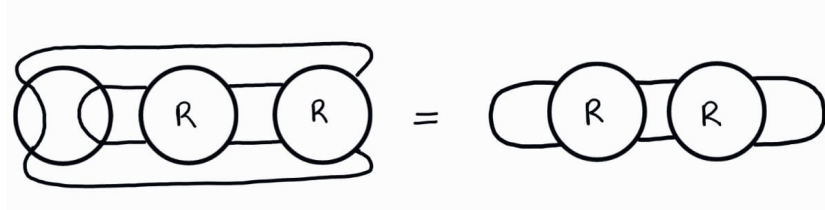


Figura 3.8: $N(T(\infty) + R + R) = D(R + R)$.

Éste tampoco puede ser el nudo ocho. Además, si R es el ovrillo (∞), entonces

$N(S+R+R)$ es, como mínimo, un enlace de dos componentes, y por lo tanto, no es un nudo, ver figura 3.9.

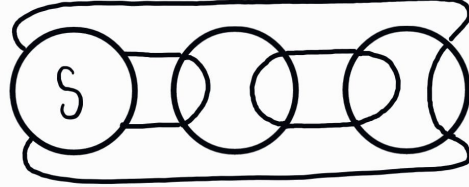


Figura 3.9: $N(S+R+R)$, cuando R es un ovillo infinito (∞).

Por lo tanto, ni R ni S pueden ser el ovillo (∞). Supongamos ahora que R es un ovillo entero, $T(r)$. Si $r = 0$ entonces $N(S+R) = N(S)$ y, de manera similar, $N(S+R+R) = N(S)$. Por lo tanto, $N(S+R) = N(S+R+R)$, lo cual contradice directamente los resultados de $N(S+R) = C(2)$ y $N(S+R+R) = C(2, 1, 1)$. La consecuencia de esto es que r no puede ser igual a cero. Así, si suponemos que $R = T(r)$ con $r \neq 0$, entonces S debe corresponder a un ovillo racional $\frac{u}{v}$. En este punto, es posible determinar los valores de r , u y v haciendo uso del teorema 2.2.11.

En primer lugar, de $N(S+R) = C(2)$, el valor absoluto del numerador de

$$r + \frac{u}{v} = \frac{rv+u}{v}$$

es igual al determinante de $C(2)$, es decir:

$$|rv + u| = 2.$$

Similarmente, para $N(S+R+R) = C(2, 1, 1)$, el valor absoluto del numerador de

$$\frac{u}{v} + 2r = \frac{u+2rv}{v}$$

es igual al determinante de $C(2, 1, 1)$. Por lo tanto, en este caso, tenemos lo siguiente:

$$|u + 2rv| = 5.$$

Se analiza el primer conjunto dentro de estas soluciones, donde $u = -1$ y $rv = 3$. Dado que r y v son enteros, se obtienen las siguientes posibles soluciones.

$$\left\{\left(\frac{u}{v}, r\right)\right\} = \left\{\left(-\frac{1}{3}, 1\right), \left(\frac{1}{3}, -1\right), (-1, 3), (1, -3)\right\}.$$

Dado que $\frac{u}{v}$ no es un número entero, podemos descartar las dos últimas soluciones de nuestras consideraciones. Por lo tanto, en el caso $\frac{u}{v} = -\frac{1}{3}$, el ovillo correspondiente es $T(-3, 0)$, el cual se muestra en la Figura 3.6a, mientras que en el caso de $\frac{u}{v} = \frac{1}{3}$, el ovillo correspondiente es $T(3, 0)$, y este se encuentra representado en la Figura 3.6b.

De manera similar, se pueden investigar las otras tres posibilidades.

Para el caso $(u, rv) = (9, -7)$,

$$\left\{ \left(\frac{u}{v}, r \right) \right\} = \left\{ \left(-\frac{9}{7}, 1 \right), \left(\frac{9}{7}, -1 \right), (-9, 7), (9, -7) \right\}.$$

Al igual que en el caso anterior, se descartan las dos últimas soluciones y se concentra nuestra atención en las dos primeras posibilidades. Dado que

$$\frac{9}{7} = 1 + \frac{1}{3+\frac{1}{2}},$$

el ovillo correspondiente es $T(2, 3, 1)$, y teniendo en cuenta los signos negativos, estos corresponden a los dos ovillos representados en la Figura 3.6c y 3.6d. Finalmente, si S es un ovillo entero, se demuestra que S no satisface el resultado de $N(S+R) = C(2)$ y $N(S+R+R) = C(2, 1, 1)$. El procedimiento es casi idéntico al anterior, pero es ligeramente más complejo. Por ejemplo, se supone que $S = T(s)$, donde s es un número entero. Podemos suponer ahora que el número racional correspondiente a R es $\frac{u}{v}$ ($v > 1$). Como en el caso anterior, si volvemos a aplicar el Teorema 2.2.11, obtendremos la siguiente fórmula:

$$|vs + u| = 2,$$

lo cual demuestra que $|2uv + sv^2| = 5$. Por lo tanto, $v = 5$ y

$$|2u + sv| = 1.$$

Dado que las dos primeras opciones no proporcionan soluciones enteras para s , podemos descartarlas. Las dos últimas, por otro lado, no satisfacen el resultado de $N(S+R+R) = C(2, 1, 1)$ (esto puede demostrarse mediante la construcción de los diagramas correspondientes). Por lo tanto, hemos demostrado la primera parte del teorema.

Para mostrar, con los ovillos anteriores, que estamos en el camino correcto hacia un modelo adecuado del efecto de la $Tn3$ -resolvasa, podemos confirmar (mediante la elaboración del diagrama pertinente) que $N(S+R+R+R+R) = C(1, 1, 1, 2, 1)$ también se cumple.

Por lo tanto, a partir de lo anterior, podría ser posible predecir el resultado de

recombinaciones adicionales (en la práctica, ésto es efectivamente posible). Mediante el Teorema 3.1.1, podemos determinar los valores de $\{S, R\}$; sin embargo, dicho teorema no proporciona información sobre la naturaleza del ovillo E . No es posible, con certeza, comprender completamente la estructura de E .

No obstante, hasta cierto punto, parte de su estructura puede deducirse a partir del siguiente teorema.

Teorema 3.1.2. *Supongamos que existe un ovillo E que satisface las siguientes dos condiciones:*

1. $N(T(-3, 0) + E) = C(1)$,
2. $N(T(-3, 0) + T(1)) = C(2)$, con número de enlace igual a -1 .

Si, además, E es un ovillo racional, entonces E es un ovillo de la forma $T(2x, 3, 0)$, donde x es un número entero arbitrario.

Si además se incorpora la segunda condición del teorema anterior, entonces $T(-3, 0)$ adquiere una orientación inducida. Con respecto a esta orientación, si la recombinación sitio-específico mediada por la $Tn3$ -resolvasa corresponde a una repetición directa, entonces el ovillo E debe ser de la forma $T(2x, 3, 0)$. $\square$

3.2. Modelo de ovillos para la acción de las recombinasas serina y tirosina.

El modelo para la acción de las recombinasas serina y tirosina que se muestra a continuación es un modelo desarrollado por Dorothy Buck y Erica Flapan [1]. Dicho modelo se centra en un proceso de anudamiento del ADN, llamado *recombinación de sitio-específico*, mediado por una proteína llamada *recombinasa de sitio-específico*.

Este modelo predice todos los posibles nudos y enlaces que pueden surgir como productos de una única ronda de recombinación, o de múltiples rondas de recombinación procesiva¹. Estos posibles nudos y enlaces son el resultado de tener como sustrato un nudo trivial, un enlace trivial o un nudo o enlace

¹Capacidad de una enzima de moverse continuamente a lo largo de una molécula de ADN sin separarse.

toroidal de la forma $T(2, m)$. Los nudos o enlaces toroidales son los más comunes en el ADN.

El modelo se basa en tres hipótesis que tienen justificación biológica en [21], partiendo de estas hipótesis y con técnicas de teoría de nudos, se demostró que todos los productos pertenecen a una única familia, ilustrada en la figura 3.21.

3.2.1. Notación y terminología

El modelo permite tener al nudo trivial como sustrato para una recombinasa genérica, así como un enlace trivial como sustrato con un sitio de recombinación en cada componente, o tener la forma de un nudo o enlace toroidal $T(2, m)$.

Para entender mejor cada caso que presenta el modelo, consideremos la siguiente notación:

- El sustrato se denota por J , el cual puede ser un nudo trivial, un enlace trivial o un nudo o enlace toroidal $T(2, m)$.
- El *complejo de recombinasa* será denotado por B para referirnos a la región geométrica que engloba las posiciones de cada una de las cuatro posibles moléculas de recombinasa y los dos sitios de cruce.
- Se utiliza el término *complejo de recombinasa-ADN* para referirse a B unión con el sustrato J .
- Se denota como $C = cl(\mathbb{R}^3 - B)$, donde $cl()$ es la cerradura del conjunto.
- Se define D como la superficie de Seifert donde su frontera es el sustrato J , tal que D es topológicamente equivalente a un disco, a dos discos disjuntos o a un anillo torcido, cuando J es un nudo trivial, $T(2, m)$ respectivamente.

Se dice que ocurre una *sinapsis productiva* cuando el complejo de recombinasa interactúa con el sustrato exactamente en los dos sitios de cruce.

Las hipótesis biológicas constan de su equivalencia matemática, a continuación mencionamos ambas de la siguiente manera:

1. **Hipótesis 1 (biológica):** El complejo recombinasa es una sinapsis productiva, y existe una proyección de los sitios de cruce que tiene como máximo un cruce entre los sitios y ningún cruce dentro de un solo sitio, es decir, en esta proyección, los dos sitios no se anudan mucho entre sí (máximo un cruce) ni dentro de sí mismos (no hay cruces internos).

Hipótesis 1 (matemática): $B \cap J$ consta de dos arcos y existe una proyección de dicha intersección ($B \cap J$) que tiene como máximo un cruce entre los dos arcos que son los sitios de cruce, y ningún cruce dentro de un solo arco, ninguno interno.

Se fijan una proyección de J tal que $B \cap J$ tiene alguno de los siguientes diagramas de la figura 3.10.

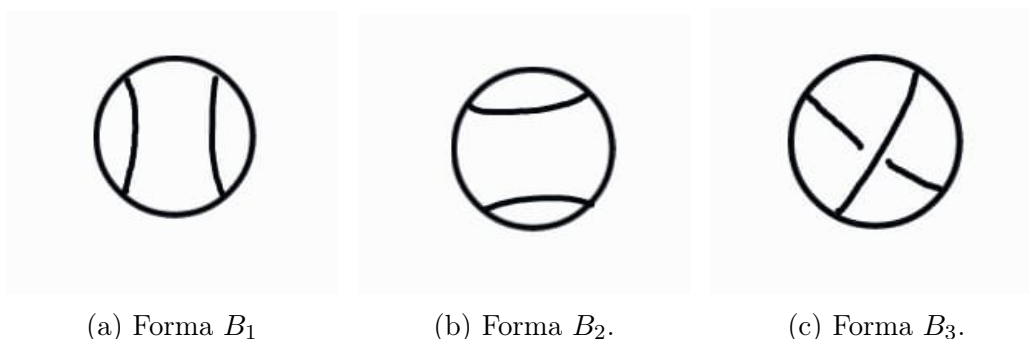
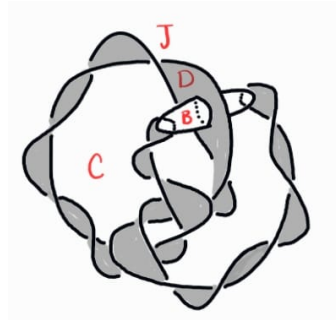


Figura 3.10: Posibles proyecciones de $B \cap J$.

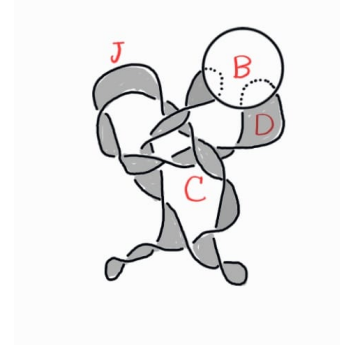
2. **Hipótesis 2 (biológica):** La sinapsis productiva no atraviesa un superenrollamiento o un punto de ramificación de manera no trivial. Además, no se atrapan nudos persistentes en las ramas del ADN en el exterior de la sinapsis productiva.

Hipótesis 2 (matemática): J tiene una superficie de Seifert D tal que $D \cap \partial B$ consiste en dos arcos y $D \cap C$ es un nudo trivial relativo a ∂B .

La hipótesis dos implica que el *complejo de recombinasa-ADN* no puede parecerse a ninguna de las ilustraciones dadas en la figura 3.11, por lo que al replantear la hipótesis se considera a la superficie de Seifert D y sabiendo que D es topológicamente equivalente a un disco, dos discos disjuntos o a un anillo torcido cuando J es un nudo trivial, un enlace trivial o un nudo o enlace de la forma $T(2, m)$, respectivamente, podemos ver en la figura 3.12 la relación que tiene D con B .

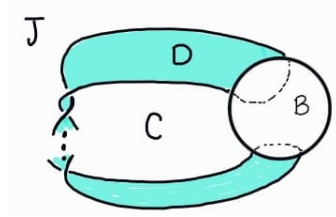


(a) $D \cap \partial B$ contiene un círculo.

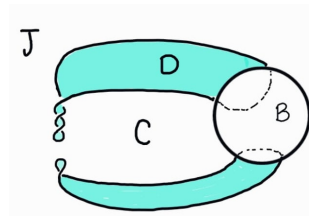


(b) $C \cap D$ esta anudado.

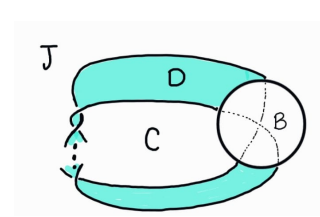
Figura 3.11: Diagramas que no ocurren por la hipótesis 2.



(a) J = Nudo trivial
 D = Disco



(b) J = Enlace trivial
 D = Dos discos



(c) $J = T(2, m)$
 D = Anillos torcidos.

Figura 3.12: Ejemplos de diferentes sustratos J y superficie de Seifert D con frontera dada por J .

3. **Hipótesis 3 (biológica):** Las recombinasas de serina realizan la recombinación mediante el mecanismo de intercambio de subunidades. Este mecanismo implica realizar dos cortes simultáneos (de doble cadena) en los sitios, rotar los sitios opuestos 180° juntos dentro de la sinapsis productiva y volver a sellar los pares opuestos. En la recombinación procesiva, cada evento de recombinación es idéntico. Después de la recombinación mediada por una recombinasa de tirosina, existe una proyección de los sitios de cruce que tiene como máximo un cruce.

Hipótesis 3 (matemática): La serina recombinasa corta cada uno de los sitios de cruce y añade un cruce dentro de B entre los arcos cortados en sitios diferentes, para luego volver a cerrarlos. En la recombinación progresiva, todos los eventos de recombinación son idénticos. Tras la

recombinación mediada por una tirosina recombinasa, existe una proyección de los sitios de cruce que tiene como máximo un cruce.

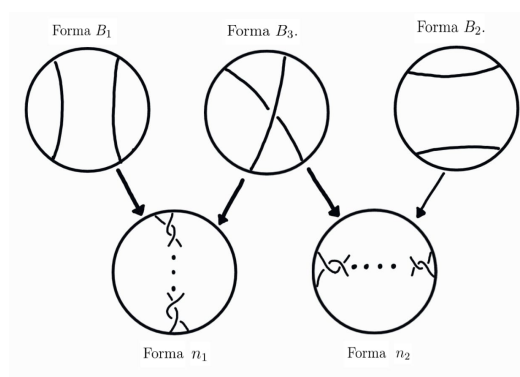


Figura 3.13: Formas post-recombinantes después de n eventos de recombinación con la serina recombinasa.

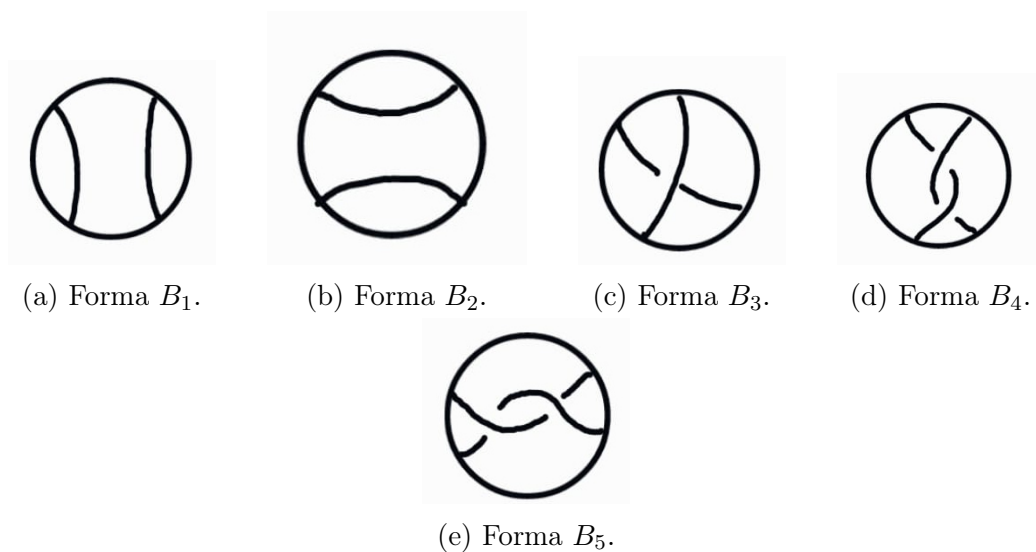


Figura 3.14: Proyecciones después de n eventos de recombinación con la tirosina recombinasa.

Formas de $B \cap J$

Como resultado de la hipótesis 1, una proyección de $B \cap J$ tiene el diagrama B_1 , B_2 ó B_3 (ver figura 3.10). De la hipótesis 3 se sigue que después de n eventos de recombinación con una serina recombinasa se añade una fila de n cruces idénticos. Por lo que después de n eventos de recombinación existe una isotopía ambiente de la proyección fija de $B \cap J$ donde ∂B permanece fija a una de las formas ilustradas en la figura 3.13 (recordemos que los cruces reales pueden ser positivos, negativos o cero).

Ahora, para las tirosinas recombinasas, por la hipótesis 3 se sabe que después de la recombinación existe una proyección de $B \cap J$ con máximo un cruce. Aunque se trabaja con una proyección de J que se fija como resultado de la hipótesis 1, no es posible asegurar que después de la recombinación $B \cap J$ tenga como máximo un cruce. Sin embargo existe una isotopía ambiente de la proyección, fijando la frontera ∂B , a uno de los diagramas ilustrados en la figura 3.14. Por lo que, sin pérdida de generalidad, se puede suponer que la proyección $B \cap J$ después de la recombinación tiene una de las formas ilustradas en la figura 3.14.

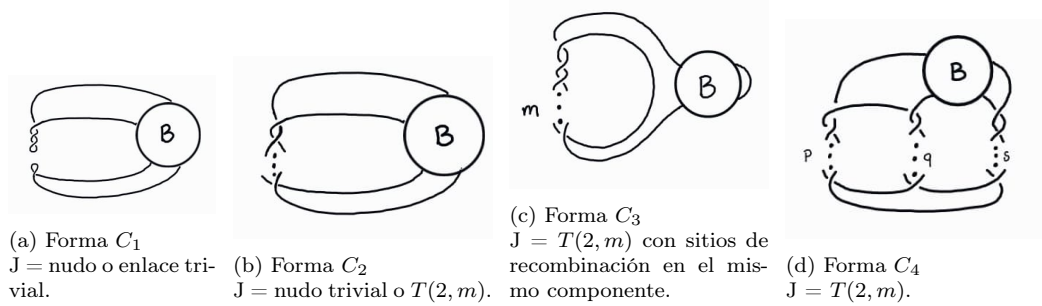


Figura 3.15: Posibles formas de $C \cap J$.

Posibles formas de $C \cap J$

Utilizando las hipótesis anteriores, se puede probar el siguiente resultado.

Lema 3.2.1. *Suponemos que las hipótesis 1, 2 y 3 se cumplen para un complejo de recombinasa-ADN, en particular, el sustrato J es un nudo trivial, un enlace trivial o un nudo/enlace toroidal de la forma $T(2, m)$. Entonces, la intersección $C \cap J$ tiene una proyección con una de las formas ilustradas*

en la figura 3.15. Además, si $C \cap J$ tiene la forma C_4 (ver figura 3.15d), entonces $B \cap J$ debe tener la forma B_1 .

Demostración. Se consideran tres casos según el tipo de nudo o enlace que puede ser J .

Caso 1. J es un nudo trivial.

Por la hipótesis 2, existe una superficie D que es un disco tal que $D \cap \partial B$ son dos arcos y $D \cap C$ es un nudo trivial relativo a ∂B , ver figura 3.16.

Como D es un disco, los dos arcos de $\partial B \cap D$ separan a D en dos superficies

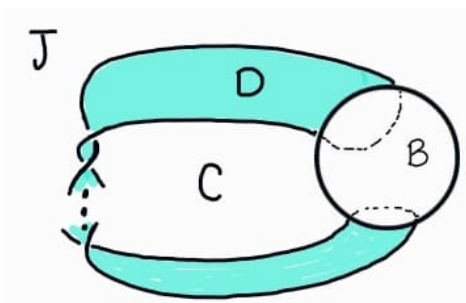


Figura 3.16: Ejemplo del sustrato, suponiendo que J es un nudo trivial.

$B \cap D$ y $C \cap D$, de tal manera que una de estas superficies es una “franja” y la otra es un par de discos disjuntos, ver figura 3.17.

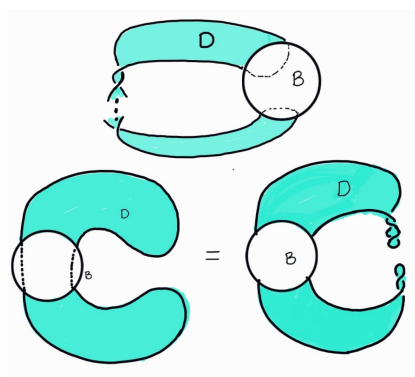


Figura 3.17: Diagramas que se cumplen para el caso 1.

Además, si $C \cap D$ es una “franja” que no está anudada, entonces $C \cap D$ es,

o bien un par de discos disjuntos, o bien una banda torcida sin nudos. De aquí se deduce que existe una isotopía ambiente tal que la intersección $C \cap J$ tiene la forma C_1 o a la forma C_2 manteniendo fija ∂B (ver figuras 3.15a y 3.15b).

Caso 2: J es un enlace trivial.

Para este caso, se asume que el sitio de recombinación se encuentra en cada componente de J , ya que en caso contrario el sustrato toma la forma del caso anterior, un nudo.

Por la hipótesis 2, se puede elegir una superficie D que es un par de discos disjuntos, tales que ∂B consiste en un arco en cada disco D (ver figura 3.18).

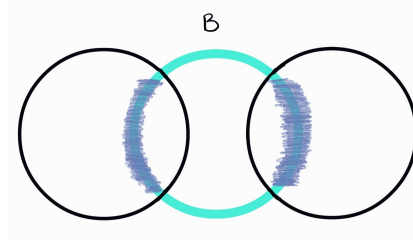


Figura 3.18: Arcos de la ∂B de color morado.

Por lo tanto, $B \cap D$ y $C \cap D$ son pares de discos disjuntos. De aquí se deduce que existe una isotopía ambiente, tal que $C \cap J$ tiene la forma C_1 , relativa a ∂B , ver figura 3.19.

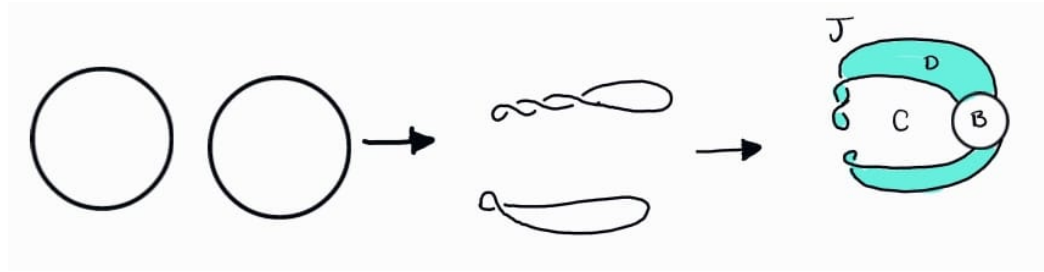


Figura 3.19: Diagrama de un enlace trivial que bajo una isotopía ambiente y el complejo de recombinasa B , tiene la forma C_1 .

Caso 3: $J = T(2, m)$.

En este caso por la hipótesis 2, se puede elegir una superficie D que es una banda torcida y cerrada, tal que $D \cap \partial B$ son dos arcos y $D \cap C$ no está anudada relativa a la ∂B .

Veamos que hay varias formas en que los arcos de $D \cap \partial B$ pueden estar contenidos en D . Cualquier círculo en $\mathbb{R}^3$ debe cruzar una esfera un número par de veces (inclusive 0). En particular, el círculo A que representa el eje central de la banda torcida D , debe cruzar ∂B un número par de veces. Cada punto donde A cruza a la ∂B está contenido en $D \cap \partial B$. Como el número total de puntos de $A \cap \partial B$ es par y $D \cap \partial B$ consta de dos arcos, entonces, A debe intersectar cada uno de estos dos arcos un número par de veces, o bien un número impar de veces.

Si cada arco de $D \cap \partial B$ intersecta al núcleo A un número impar de veces, entonces cada uno de estos arcos intersecta a D en una banda. Por tanto, los dos arcos de $D \cap \partial B$ intersectan a D en un par de bandas, pero si lo hace un número par de veces, entonces cada arco intersecta a un disco de D .

En conclusión, los dos arcos intersectan discos disjuntos de D o uno de los dos discos está contenido dentro del otro.

En el último caso, los dos arcos forman la frontera de una banda en D , en un lado de la cual hay un disco y en el otro lado hay un anillo torcido cerrado. Cada una de estas situaciones se ilustran en la parte superior de la figura 3.20 y las formas de $D \cap \partial B$ se ilustran en la parte inferior de la figura 3.20.

Notemos que en la figura 3.20, el diagrama de la derecha puede tener una, en lugar de dos, filas de torsiones. Como $B \cap J$ contiene a lo más un cruce, la componente de D con casi todos los giros de $T(2, m)$ debe estar contenida en C . Se observa que si $C \cap J$ tiene la forma C_2 , entonces, la proyección de $B \cap J$ debe tener la forma B_1 ó B_3 . Además, si $C \cap J$ tiene la forma C_3 , $B \cap J$ debe tener la forma B_2 ó B_3 . Finalmente, si $C \cap J$ tiene la forma C_4 , $B \cap J$ tiene la forma B_2 .

Además, en la forma C_3 , si bien puede haber giros a la izquierda de B , estos no afectan al diagrama, ya que se pueden eliminar girando $D \cap C$ por algún múltiplo de π . De manera similar en la forma C_4 , cualquier giro que ocurra por encima de B puede eliminarse y agregarse a la fila de giros debajo de B rotando $D \cap C$ por algún múltiplo de π . Estas rotaciones se pueden realizar manteniendo fijo a B .

Por lo que las cuatro formas de $C \cap D$ ilustradas en la figura 3.15 son las

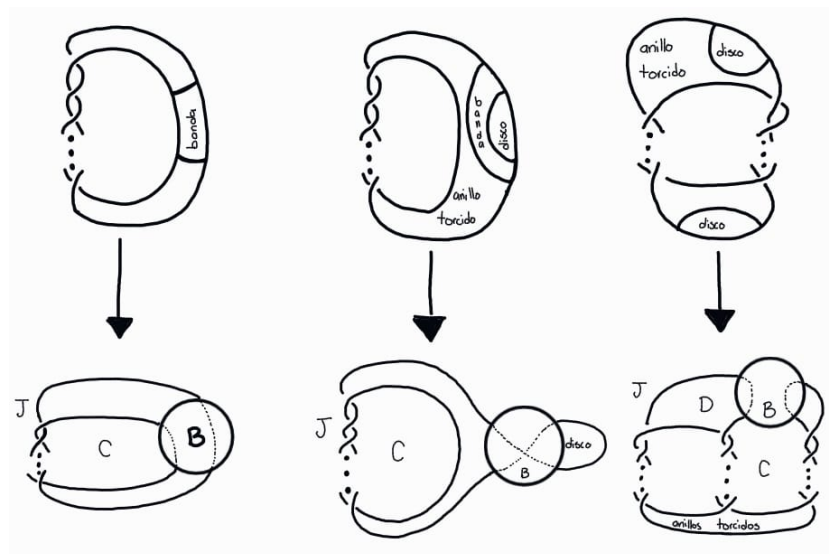


Figura 3.20: Posibles formas de $C \cap D$ cuando $J = T(2, m)$.

únicas posibles. □

3.2.2. Nudos y enlaces producto predichos por el modelo

En esta sección, se caracterizan todos los posibles nudos o enlaces producto generados por recombinasas de tipo tirosina y recombinasas de tipo serina. Para realizar lo mencionado anteriormente, se hace la suposición de que el sustrato es un nudo trivial, un enlace trivial, o un nudo o enlace del tipo $T(2, m)$, y que las tres hipótesis planteadas en la sección anterior, se cumplen para un complejo ADN-recombinasa determinado.

Cuando el sustrato es un nudo trivial o un enlace trivial, mostraremos que todos los productos no triviales pertenecen a la familia de enlaces tipo toroidal $T(2, m)$, o a la familia de enlaces tipo “clasp” $C(r, s)$.

Si el sustrato es $T(2, m)$, entonces todos los productos posibles se encuentran dentro de la familia de nudos y enlaces ilustrados en la figura [3.21](#).

En la familia de la figura [3.21](#), los parámetros p , q , r y s pueden tomar valores positivos, negativos o cero. Además, al permitir que algunos o todos sean igual a 0 ó 1, se obtienen cinco subfamilias. Así mismo, si alguno de

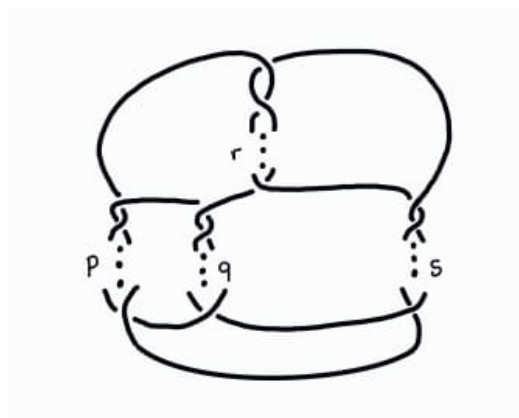
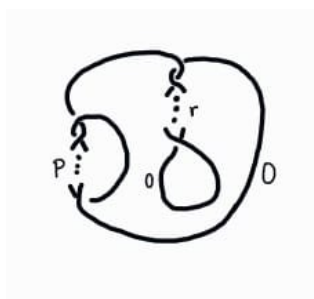
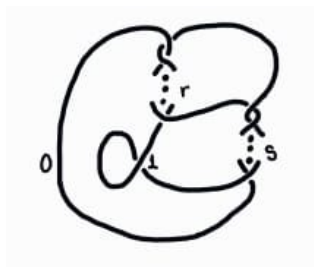


Figura 3.21: Familia de nudos y enlaces producto.

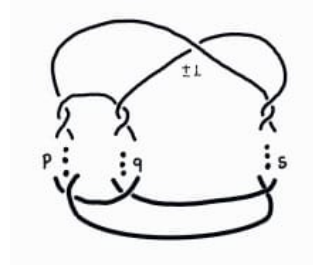
ellos (o todos) son igual a 0 ó 1, según corresponda, se obtienen las cinco subfamilias representadas en la figura 3.22.



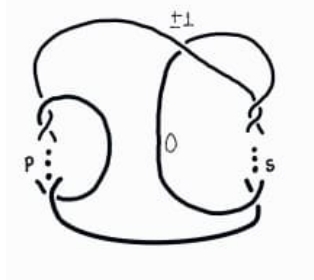
(a) Subfamilia 1, $T(2, p)$



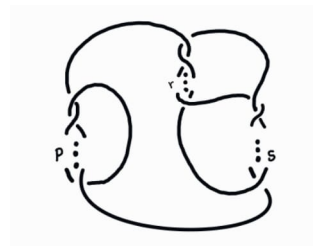
(b) Subfamilia 2, $C(r, s)$



(c) Subfamilia 3, $K = (p, q, s \pm 1)$



(d) Subfamilia 4, $T(2, p) \# T(2, s \pm 1)$



(e) Subfamilia 5, $T(2, p) \# C(r, s)$

Figura 3.22: Subfamilias que están contenidas en la familia ilustrada en la figura 3.21

1. La primer subfamilia considera a $q, s = 0$, dando como resultado una subfamilia de la forma $T(2, p)$. Ver figura 3.22a.
2. En la segunda subfamilia, $p = 0$ y $q = 1$, dando como resultado la subfamilia de nudos claps. Ver figura 3.22b.
3. En la tercer subfamilia, $r = \pm 1$ originando así a los nudos pretzel $K = (p, q, s \pm 1)$, ya que r puede ser sumado con los cruces de s . Ver la figura 3.22c.
4. La cuarta subfamilia es la suma de la subfamilia 1 con la subfamilia que tiene la forma $T(2, s \pm 1)$, obteniendo así una subfamilia de la forma $T(2, p) \# T(2, s \pm 1)$. Ver figura 3.22d.
5. La quinta subfamilia es la suma conexa de la subfamilia 1 y la subfamilia 2, dando como resultado una subfamilia de la forma $T(2, p) \# C(r, s)$. Ver figura 3.22e.

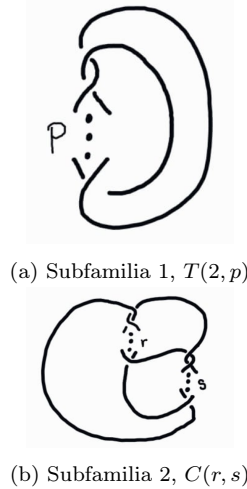


Figura 3.23: Subfamilia 1 y 2 con su menor número de cruces.

Notemos que, al realizar movimientos de Reidemeister en la subfamilia 1 y 2, los nudos o enlaces resultantes serán los diagramas de la figura 3.23.

Teorema 3.2.2. *Supongamos que las hipótesis 1, 2 y 3 se cumplen para un complejo de tirosina recombinasa-ADN particular. Si el sustrato J es un nudo trivial, entonces los únicos productos no triviales son los nudos de la forma*

$T(2, n)$ ó $C(2, n)$. Si el sustrato J es un enlace trivial, entonces el único producto no trivial es un enlace de Hopf $T(2, 2)$. Si el sustrato es un nudo toroidal de la forma $T(2, m)$, entonces todos los productos están contenidos en la familia ilustrada en la figura 3.21.

Demostración. Supongamos que se cumplen las tres hipótesis. Como consecuencia de la hipótesis 3, después de la recombinación con una tirosina recombinasa, existe una isotopía ambiente de $B \cup J$ rel ∂B , a una de las cinco formas ilustradas. Por el Lema 3.2.1 existe una isotopía de $C \cup J$ relativa a una de las cuatro formas ilustradas en la figura 3.15, rel ∂B .

Para cada una de las cuatro formas de $C \cup J$, los productos de la recombinación con tirosina recombinasa se obtienen cuando se hace la sustitución de B por cada una de las cinco formas de $B \cup J$ en la figura 3.14. Los productos resultantes se ilustran en la figura 3.24.

No olvidemos que si J es el enlace trivial entonces $C \cup J$ debe tener la forma C_1 , y si J es un nudo trivial entonces $C \cup J$ debe tener la forma C_1 ó C_2 . $\square$

Teorema 3.2.3. *Supongamos que las hipótesis 1, 2 y 3 se cumplen para un complejo de serina recombinasa-ADN. Si el sustrato J es un nudo trivial, entonces los únicos productos no triviales son los nudos de la forma $T(2, n)$ ó $C(p, q)$. Si el sustrato J es un enlace trivial, entonces el único producto no trivial es un nudo o enlace de la forma $T(2, n)$. Si el sustrato J es un nudo toroidal de la forma $T(2, m)$, entonces todos los productos están contenidos en la familia ilustrada en la figura 3.21.*

Demostración. Supongamos que se cumplen las tres hipótesis. Como consecuencia de la hipótesis 3, después de n eventos de recombinación con serina recombinasa, $B \cup J$ tiene la forma n_1 ó n_2 ilustradas en la figura 3.13. Por el Lema 3.2.1, tenemos que $C \cup J$ tiene una de las cuatro formas ilustradas en la figura 3.15.

Obtenemos los productos de la serina recombinasa a partir de cada una de las formas de $C \cup J$ ilustradas en la figura 3.15, al sustituir B por cada una de las formas n_1 ó n_2 (ver figura 3.13). Los productos resultantes se ilustran en la figura 3.25.

Notemos que cuando $C \cup J$ tiene la forma C_4 , entonces $B \cup J$ debe tener la forma B_1 . Por lo tanto, la forma post-recombinante de $B \cup J$ debe ser de la

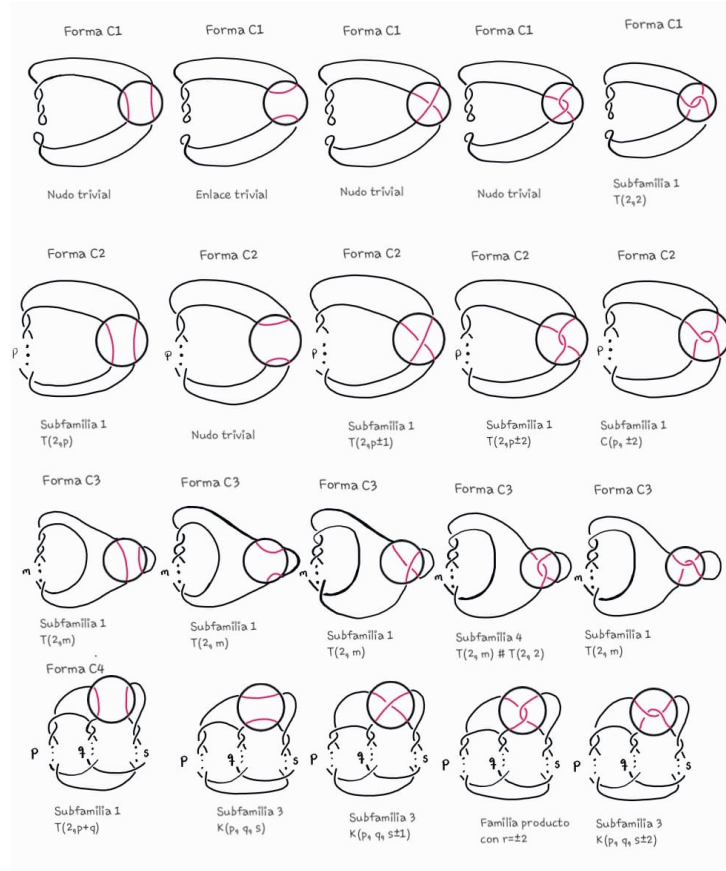


Figura 3.24: Productos de la recombinación con tirosina recombinasa.

forma n_1 . Recordemos que si J es un enlace trivial, entonces $C \cup J$ debe tener la forma C_1 y si J es un nudo trivial, entonces $C \cup J$ debe tener la forma C_1 ó C_2 . El teorema se deduce de la figura [3.25](#).

□

3.2.3. Mínimo número de cruces y modelo.

La manera de determinar el número mínimo de cruces de un nudo o enlace del ADN es experimental, mediante técnicas como la electroforesis en gel (mencionadas en [1.3.4](#)). No obstante, existen más de 1,700,000 nudos con número mínimo de cruce menor a 16, ver [\[22\]](#) para más detalles. Además el número de nudos y enlaces con un número mínimo de cruces crece exponencialmente

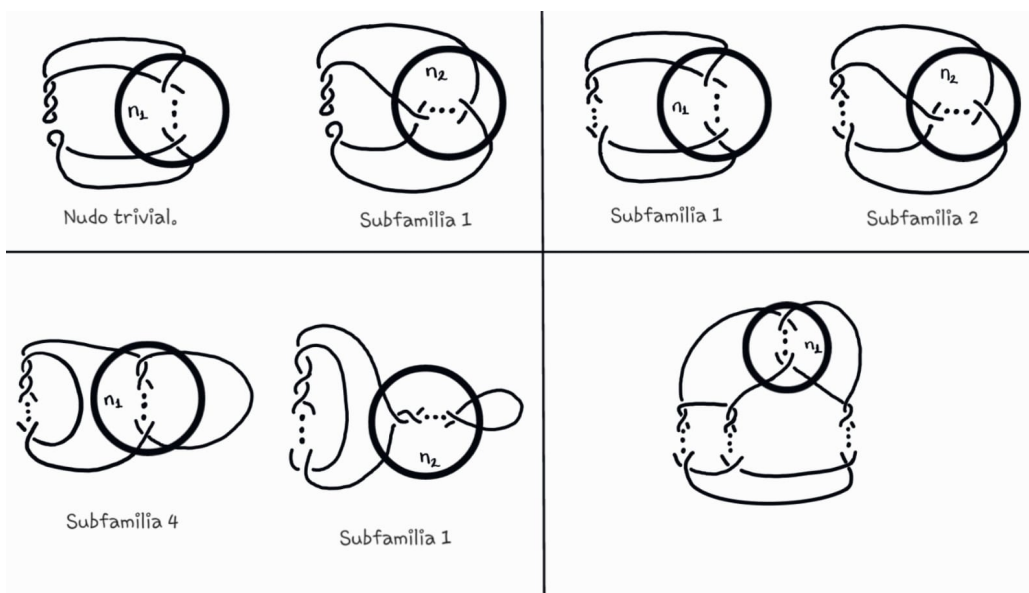


Figura 3.25: Productos de la recombinación con serina recombinasa.

en función de n . Ver [23] para más detalles.

Entre los resultados interesantes que surgen de este modelo, destaca el comportamiento del número total de nudos y enlaces distintos generados de la familia de productos ilustrada en la figura 3.21 que tiene un mínimo número de cruces igual a n , crece linealmente con n^3 .

Sin embargo, dado que los objetivos principales de esta tesis se centran en la caracterización topológica cualitativa de los productos biológicamente relevantes y en la interpretación de la acción de las topoisomerasas, no se incluye aquí la demostración de este crecimiento cúbico. Para un análisis detallado del conteo de nudos y enlaces, así como la prueba de este comportamiento, consultar [1].

Capítulo 4

Modelo de recombinación de la proteína *Flp*

En este capítulo se presenta el modelo matemático para la acción de la recombinasa *Flp*, una proteína perteneciente a la familia de las integrasas de recombinación sitio específico. La proteína Flp identifica dos copias de una secuencia específica en el ADN, se une a ellas, realiza un corte en ambas hebras, intercambia los extremos, los vuelve a pegar y finalmente libera el ADN recombinado.

Cuando Flp actúa sobre una molécula de ADN circular cerrada, puede alterar la topología del nudo o enlace subyacente. Por ejemplo, es capaz de transformar un nudo trivial en un nudo trébol o en nudos más complejos.

El tipo de nudo o enlace que se obtiene en el producto depende directamente del grado de superenrollamiento del ADN en el momento en que actúa la enzima. Siguiendo la terminología usada anteriormente, denominaremos sustrato a la molécula de ADN antes de la acción de Flp, y producto a la molécula resultante después de la recombinación.

Tanto los sustratos como los productos se representan topológicamente como el cierre del numerador de la suma de tres ovillos: $N(O_f^k + O_c + (P \text{ ó } R))$ donde cada arco del ovillo corresponde a un segmento de doble cadena de ADN.

Dos de estos ovillos (O_f^k , O_c) permanecen invariantes durante la recombinación. En el sustrato, el ovillo P modela los dos segmentos cortos idénticos que contienen los sitios de reconocimiento; Flp los une formando un comple-

jo de sinapsis, los corta, intercambia las hebras y los vuelve a unir. Desde el punto de vista topológico, esta operación equivale a eliminar el ovillo P y reemplazarlo por un nuevo ovillo R en el producto.

Por su parte, el ovillo O_c representa la región del ADN que queda atrapada o restringida físicamente dentro del complejo de recombinación, pero que no sufre ninguna modificación química ni topológica por la acción de la proteína.

El ovillo O_f^k representa la porción del ADN que no está sujeta a ninguna restricción física por parte del complejo de proteínas; es decir, la región libre que puede adoptar diferentes grados de retorcimiento (superenrollamiento) en el momento de la acción de Flp. El subíndice k distingue las distintas configuraciones posibles de esta región libre, por lo que k toma valores en el conjunto $0, 1, 2, 3, 4$. Cada valor de k corresponde a un número diferente de cruces en esa zona del ADN.

Por tanto, la acción de la recombinasa Flp se modela topológicamente como una operación muy simple: se elimina el ovillo P del sustrato y se sustituye por el ovillo R en el producto, manteniendo invariantes los otros dos ovillos. Esto se expresa como:

$$\begin{aligned} N(O_f^k + O_c + P) &= \text{Sustrato (antes de la recombinación)} \\ N(O_f^k + O_c + R) &= \text{Producto (después de la recombinación)} \end{aligned}$$

Dado que O_f^k cambia según el valor de k , se generan productos topológicamente distintos para cada k . Experimentalmente se determinó que el ovillo atrapado O_c es siempre el ovillo más simple, es decir, $O_c = (1)$ (el ovillo con un solo medio giro). Por otro lado, argumentos matemáticos fundamentados en hipótesis biológicas bien establecidas, demostraron que el ovillo P , que contiene los dos sitios de recombinación, debe ser $P = (\infty)$, lo cual implica que los sitios de reconocimiento están obligatoriamente alineados de forma antiparalela¹.

Esta operación de reemplazar el ovillo P por el ovillo R , Dorothy Buck y Cynthia Verjovsky en [2], lo denominan como *cirugía de ovillo*. Dado que tanto P como R son ovillos racionales, esta cirugía equivale topológicamente a una cirugía de Dehn realizada a lo largo del toro sólido que contiene la

¹Se refiere a la orientación de dos elementos o estructuras que son similares pero corren en direcciones opuestas.

región libre del ADN (el ovillo O_k^f). Para más detalles ver [2] y [19]. Por esta razón, los diferentes valores de k producen nudos o enlaces distintos.

4.1. Dos tipos de casos para los sitios de recombinación.

La recombinasa Flp reconoce dos secuencias cortas idénticas en sitios específicos; cada sitio posee una polaridad química bien definida, por lo que en una molécula circular de ADN pueden presentarse dos casos posibles:

1. repeticiones directas (orientación cabeza-cola),
2. repeticiones invertidas (orientación cabeza-cabeza).

Ver la Figura 4.1 para una representación esquemática de ambos casos. Cuan-

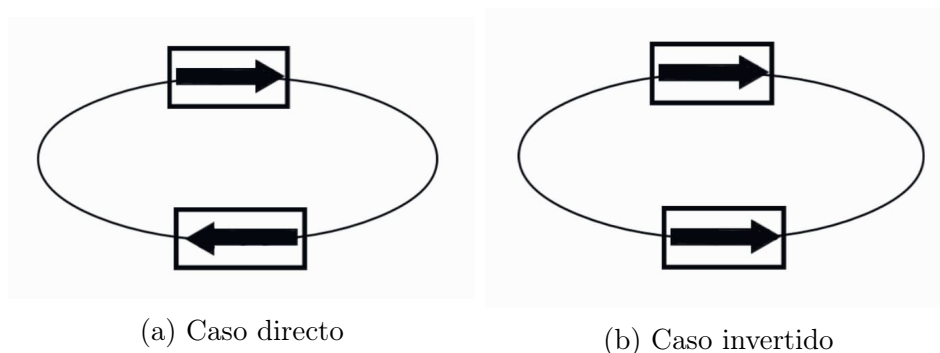


Figura 4.1: Dos casos, repeticiones directas e invertidas.

do Flp actúa sobre un sustrato con repeticiones invertidas, experimentalmente se ha encontrado que los productos de recombinación son nudos toroidales cuyo número de cruces puede llegar hasta once, ver [24]. Los nudos más simples observados experimentalmente corresponden a los nudos toroidales $T(2, 2k + 1)$ o, en la notación equivalente de los nudos toroidales estándar, $b(1, 1)$, $b(3, 1)$, $b(5, 1)$, $b(7, 1)$ y $b(9, 1)$. Para más detalles, consultar [25]. Los experimentos muestran que el sustrato inicial es siempre un ADN circular desanudado, que contiene los sitios de recombinación identificados por Flp en orientación invertida ($b(1, 1)$).

Mediante la cirugía de ovillo inducida por Flp, este sustrato se transforma

en un nudo toroidal de la forma:

$$b(2k + 1, 1) \quad \text{donde } k = 0, 1, 2, 3, 4.$$

Por lo tanto, la acción de Flp sobre repeticiones invertidas puede describirse topológicamente como la siguiente familia de cirugías de ovillo:

$$N(O_k^f + O_c + P) \longrightarrow N(O_k^f + O_c + R), \quad k = 0, 1, 2, 3, 4$$

Repeticiones invertidas			
Antes: $N(O_f^k + O_c + P) = b(1, 1) =$ nudo trivial para $k \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$.			
	$N(O_f^0 + O_c + R)$	$= b(1, 1) \rightarrow$	nudo trivial
Después:	$N(O_f^1 + O_c + R)$	$= b(3, 1) \rightarrow$	nudo trébol
	$N(O_f^k + O_c + R)$	$= b(2k + 1, 1) \rightarrow$	nudo toroidal $T_{(2k+1,1)}$

A continuación se analiza la acción de Flp cuando los dos sitios de recombinación identificados por Flp están orientados en la misma dirección (repeticiones directas). En esta situación, la recombinación genera enlaces de dos componentes en lugar de nudos. Experimentalmente se ha observado desde el enlace trivial (dos círculos sin entrelazar) hasta enlaces toroidales con un máximo de 10 cruces. Para más detalles consultar [\[24\]](#).

Los productos más simples detectados en los geles de electroforesis corresponden a los enlaces toroidales $b(0, 1)$, $b(2, 1)$, $b(4, 1)$, $b(6, 1)$ y $b(8, 1)$. Los resultados experimentales muestran que el sustrato inicial es siempre una molécula circular desanudada que contiene los sitios de recombinación en orientación directa. Este sustrato puede representarse topológicamente como el enlace trivial $b(1, 1)$ (dos círculos sin entrelazar, pero con los sitios de recombinación alineados para la sinapsis). Mediante la misma cirugía de ovillo inducida por Flp, dicho sustrato se transforma en un enlace toroidal de la forma $b(2k, 1)$ con $k = 0, 1, 2, 3, 4$. De este modo, la recombinación sobre repeticiones directas se describe topológicamente como:

$$N(O_k^f + O_c + P) \longrightarrow N(O_k^f + O_c + R), \quad k = 0, 1, 2, 3, 4$$

donde ahora el cierre del numerador del producto es un enlace de dos componentes con 0, 2, 4, 6 u 8 cruces toroidales (el caso $k = 0$ corresponde al enlace

trivial después de la recombinación cuando no hay un superenrollamiento adicional atrapado).

Repeticiones directas			
Antes: $N(O_f^k + O_c + P) = b(1, 1) =$ nudo trivial para $k \in \{0, 1, 2, 3, 4\}$.			
	$N(O_f^0 + O_c + R)$	$= b(0, 1) \rightarrow$	enlace trivial
Después:	$N(O_f^1 + O_c + R)$	$= b(2, 1) \rightarrow$	enlace de Hopf
	$N(O_f^k + O_c + R)$	$= b(2k, 1) \rightarrow$	enlace toroidal $T_{(2k, 1)}$

Soluciones

Las recombinasas de la familia de las resolvasas, como la $Tn3$ –resolvasa, siguen una estrategia topológica distinta a la de Flp.

Cuando estas enzimas actúan sobre un sustrato circular superenrollado negativamente con sitios de recombinación en orientación directa, el mecanismo consta de los siguientes pasos bien establecidos experimentalmente:

El complejo de sinapsis siempre atrapa tres superhélices negativas, lo que corresponde a fijar el ovillo libre en su configuración más simple: $O_f = (0)$. La enzima realiza un primer corte, intercambia y pega (una sola ronda de intercambio de hebras), añadiendo exactamente dos cruces al producto (un nudo trébol derecho en la región del sitio). Antes de liberarse, la resolvasa puede llevar a cabo varias rondas adicionales de recombinación sobre los nuevos sitios generados, cada una de las cuales suma otros dos cruces al enlace final.

Este comportamiento se modela mediante las siguientes ecuaciones de ovillos.

$$\begin{aligned}
 N(O_f + O_b + P) &= K_0 && \text{para el sustrato} \\
 N(O_f + O_b + R) &= K_1 \\
 N(O_f + O_b + R + R) &= K_2 \\
 &\vdots && \text{desde } K_1 \text{ hasta } K_n \text{ para el producto.} \\
 N(O_f + O_b + \underbrace{R + \cdots + R}_n) &= K_n
 \end{aligned} \tag{4.1}$$

donde O_b es el ovillo atrapado en la sinapsis, pero que no tiene cambios por la recombinación. Cada R representa el resultado topológico de una única

ronda de recombinación por la resolvasa y n es el número total de rondas de recombinación que la enzima completa antes de liberar al ADN. En el capítulo 3 mencionamos más a fondo estas ecuaciones, y como han sido resueltas por Ernest y Summers en [19].

A diferencia de las resolvasas (como Tn3-resolvasa), las proteínas integrasas (tales como Flp) no fijan el retorcimiento del ADN sustrato durante la recombinación. Estas enzimas actúan una única vez sobre el complejo sináptico y después liberan el ADN. Como consecuencia, el retorcimiento final del ADN recombinado no está controlado y puede adoptar una amplia gama de valores enteros. Esto genera productos de recombinación con diferentes formas de nudos o enlaces, dependiendo del retorcimiento inicial del complejo sináptico.

Para modelar correctamente esta variabilidad del retorcimiento y sus efectos sobre los productos topológicos observados experimentalmente, el modelo de ovillos de Ernst y Summers debe extenderse considerablemente respecto al caso de Tn3-resolvasa. En el caso clásico de Tn3-resolvasa, solo hay cuatro ovillos desconocidos que determinar: el ovillo del sitio de unión de la proteína, sustrato (P), el ovillo de recombinación (R), y los dos ovillos fuera de la región de recombinación (O_f y O_c). En cambio, para las integrasas necesitamos:

- Tres ovillos fijos: P (sitio de unión), R (ovillo de recombinación) y O^c (ovillo “cruzado” o “cerrado”), y
- Una familia infinita de ovillos variables O_f^k ($k \in \mathbb{Z}$), donde cada O_f^k representa el ovillo “libre” correspondiente a un número concreto de cruces (retorcimiento) antes de la liberación del ADN.

Esta complejidad adicional ha impedido hasta la fecha obtener una solución completa y exhaustiva del modelo de ovillos para la familia de las integrasas de recombinación sitio específica.

El objetivo del trabajo en este capítulo, es caracterizar todas las soluciones del sistema de ecuaciones de ovillos que modelan la acción de la recombinasa Flp. Para ello, se clasifican los posibles ovillos en cinco categorías bien definidas:

- Ovillos localmente anudados,
- Ovillos primos,

- Ovillos enteros,
- El ovillo (∞) ,
- Ovillos estrictamente racionales.

Así como probar la existencia de tres clases fundamentales de soluciones.

La primera clase de soluciones, el ovillo del sitio P es el ovillo (∞) , y todos los demás ovillos (R , O^c y la familia O_f^k) son ovillos enteros. El ejemplo más simple y clásico de esta clase es: $P = (\infty)$, $R = (0)$, y $O_f^k = \pm(2k+1)$ para repeticiones invertidas, ó $O_f^k = (2k)$ para repeticiones directas. Esta primera clase de soluciones ya es conocida, para más detalles, consultar [24].

En este capítulo se muestra que las clases de soluciones, salvo la primera clase ya conocida, todos los ovillos restantes (R , O^c y la familia O_f^k) son necesariamente ovillos enteros de la forma $\pm n$ con $n \in \mathbb{Z}$.

La segunda clase de soluciones está caracterizada por las siguientes propiedades: tanto el ovillo del sitio de unión P como el ovillo cerrado O^c son ovillos enteros. Dentro de la familia O_f^k , $O_f^k = (\infty)$ para a lo más un valor de k , O_f^k es entero para a lo más dos valores de k , y es estrictamente racional para todos los demás valores de k .

El ejemplo más sencillo de esta clase de solución es cuando $P = (0)$, $R = (\infty)$ y $O_f^k = (\pm(2k+1))$ para repeticiones invertidas, ver figura 4.2 ó $O^c = (\infty)$ y $O^{k>0} = (\pm 2k)$ para repeticiones directas, ver figura 4.3a.

Este modelo es topológicamente distinto al de la primera clase de soluciones, pero biológicamente equivalente, ya que produce exactamente la misma distribución de nudos y enlaces que el modelo clásico $P = (\infty)$, $R = (0)$. Sin embargo, Crisona en [25], utilizando argumentos biológicamente realistas, descarta todas las soluciones de este tipo. Los argumentos principales son:

- El ADN plasmídico está negativamente superenrollado, por lo que los ovillos libres O_f^k deben ser enteros de la forma (n) ó $(-n)$ con $n \geq 0$.
- Tanto P como R representan segmentos cortos de ADN (los sitios de recombinación), por lo que cada uno puede tener a lo más un cruce, es decir, $|n| \leq 1$.

Bajo estas restricciones biológicas razonables, no existen soluciones de la segunda clase que sean compatibles con los datos experimentales de Flp.

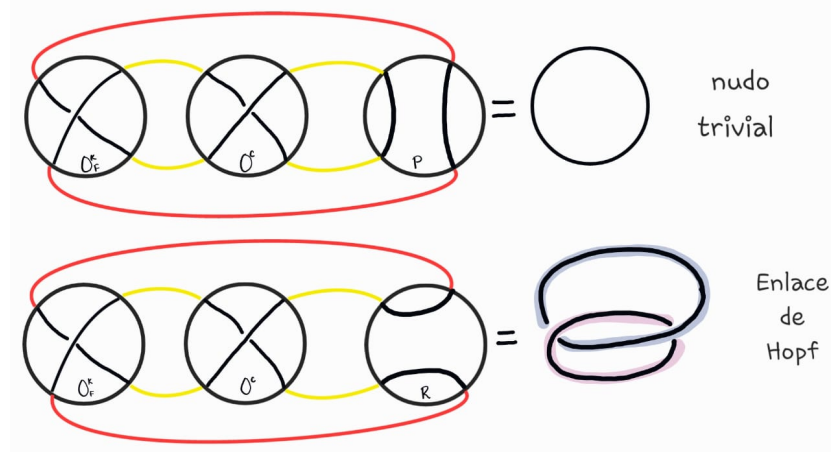
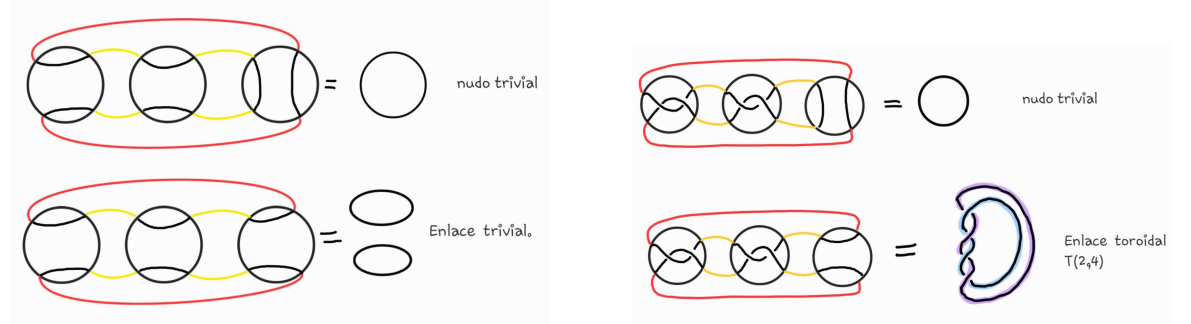


Figura 4.2: Caso $P = (\infty)$, $R = (0)$ y $O_f^k = (\pm(2k + 1))$, con $k = 0$.



(a) Caso $P = (\infty)$, $R = (0)$ y $O_f^k = (\pm 2k)$, con $k = 0$.

(b) Caso $P = (\infty)$, $R = (0)$ y $O_f^k = (\pm 2k)$, con $k = 1$

Figura 4.3: Ejemplo más sencillo para el caso directo.

El ejemplo más sencillo para esta clase de solución es cuando $P = (2)$, $R = (1)$ y $O_f^0 = (-1)$, $O_f^1 = (-3)$ ó $(-\frac{5}{3})$, $O_f^2 = (-\frac{9}{5})$, $O_f^3 = (-\frac{13}{7})$ y $O_f^4 = (-\frac{19}{10})$ para repeticiones directas, ver figura 4.9, y $O_f^0 = (\infty)$ ó $(-\frac{3}{2})$, $O_f^1 = (-\frac{7}{4})$, $O_f^2 = (-\frac{11}{6})$, $O_f^3 = (-\frac{15}{8})$ y $O_f^4 = (-\frac{19}{10})$ para repeticiones inversas, ver figura 4.10.

Aunque estas soluciones son matemáticamente válidas, no corresponden a ninguna justificación biológica conocida.

Además, cuando O_f^k es estrictamente racional, debe poder expresarse como,

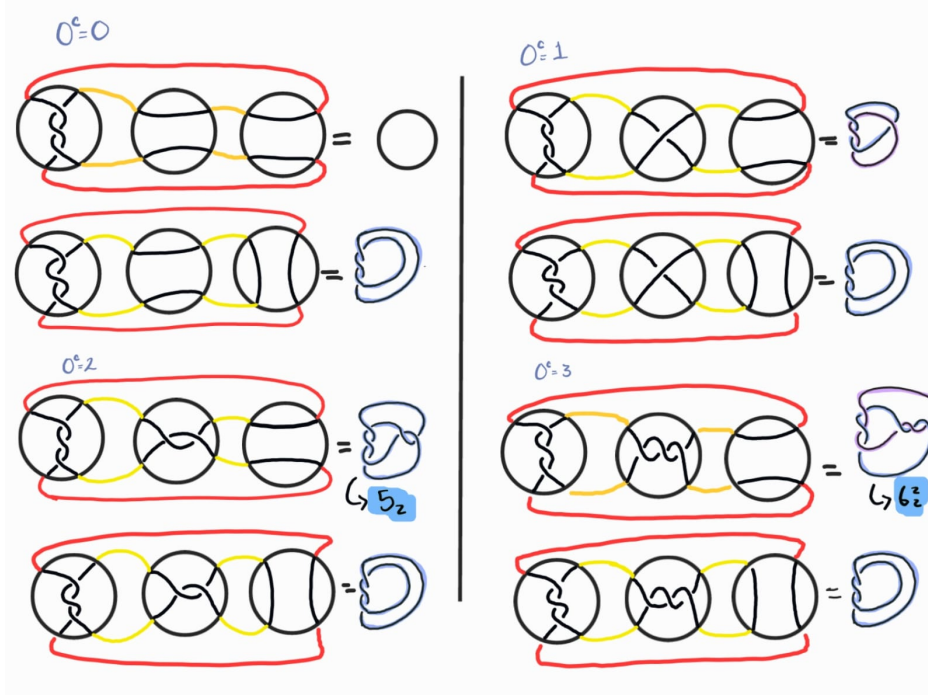


Figura 4.4: Diagramas de los nudos para la segunda clase de soluciones para casos invertidos, con $P = 0$, $R = (\infty)$, $O_f^k = \frac{1}{3} = (3, 0)$.

un ovillo vertical, o la suma de un ovillo vertical y un ovillo horizontal.

Ahora nos centraremos en los Teoremas [4.1.5](#), [4.1.6](#) y [4.1.7](#) que caracterizan de manera detallada las tres clases principales de soluciones identificadas. Estos resultados proporcionan el objetivo de la caracterización y permiten delimitar con precisión las configuraciones topológicas compatibles con las observaciones experimentales.

Antes de enunciar y analizar estos teoremas principales, es conveniente mencionar que sus demostraciones se apoyan en una serie de resultados obtenidos en las secciones previas y posteriores del trabajo de Buck y Verjovsky en [\[2\]](#). De los cuales nos interesan los siguientes:

Teorema 4.1.1. (i) A lo más uno de los ovillos O_f^k , O_c y P puede ser el ovillo (∞) .

(ii) Los tres ovillos O_f^k , O_c y P no pueden ser todos estrictamente racionales, tampoco puede darse el caso de que P y O_1 sean estrictamente racionales y

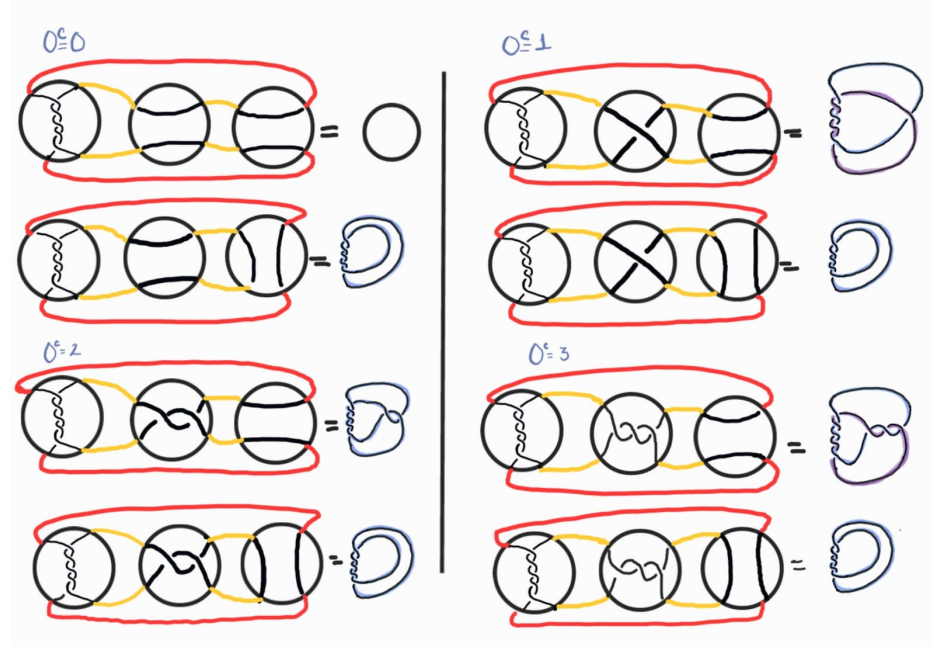


Figura 4.5: Diagramas de los nudos para la segunda clase de soluciones para casos invertidos, con $P = 0$, $R = (\infty)$, $O_f^k = \frac{1}{5} = (5, 0)$.

$O_2 = (\infty)$.

(iii) El caso en el que $P = (\infty)$ o estrictamente racional, O_1 estrictamente racional y O_2 primo, no puede ocurrir.

(iv) Si $P = (\infty)$ y tanto O_c y O_f^k son racionales, entonces tanto O_f^k , O_c deben ser enteros.

Teorema 4.1.2. El caso donde P es entero, O_1 es estrictamente racional y O_2 primo, no puede ocurrir.

Teorema 4.1.3. El caso donde P es entero, y tanto O_c y O_f^k son estrictamente racional, no puede ocurrir.

Teorema 4.1.4. R debe ser racional en el caso de repeticiones directas.

Teorema 4.1.5. Si P y O_1 son ovillos enteros y O_2 es estrictamente racional, entonces necesariamente

- $O_1 = O_c$ y $O_2 = O_f^k$ para algún k ,

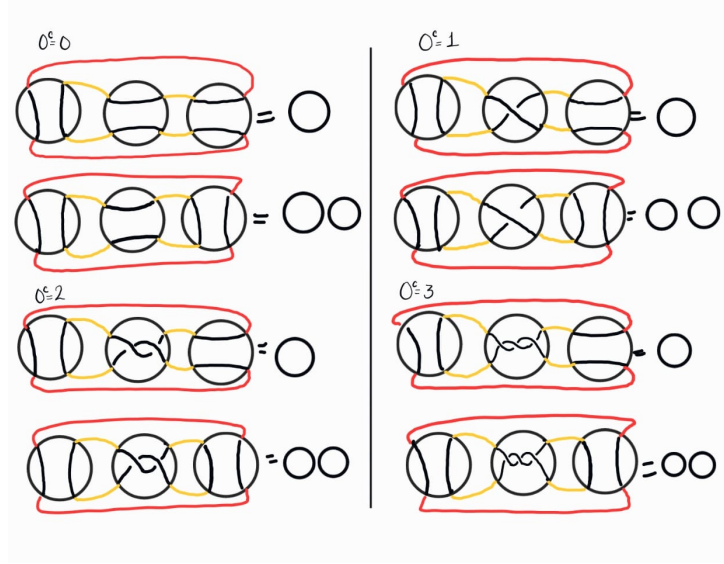


Figura 4.6: Diagrama de los nudos para la segunda clase de soluciones para casos directos, caso más sencillo, $P = 0$, $R = (\infty)$, $O_f^0 = (\infty)$.

- O_f^k es un ovillo vertical o la suma de un ovillo vertical y un ovillo horizontal,
- La parte horizontal de esta suma es exactamente $-(P + O_C)$.

Demostración. Consideremos dos casos: uno donde $O_f^k = O_2$ es un ovillo estrictamente racional, y otro donde asumimos lo contrario para llegar a una contradicción. Se utiliza el hecho de que $N(A + n + \infty) = D(A)$ (cerradura del denominador).

Caso 1: $O_f^k = O_2$ es un ovillo estrictamente racional.

Como P y O_1 son enteros, su suma $P + O_1$ también lo es; es decir, $P + O_1 = (m)$ para algún $m \in \mathbb{Z}$.

Dado que O_2 es estrictamente racional, el ovillo $O_2 + (m)$ también es estrictamente racional. Pero el numerador $N(O_2 + (m))$ es el nudo trivial. Por el lema clásico de Conway, el único ovillo racional cuyo numerador es el nudo trivial es un ovillo vertical. Por tanto, $O_2 + (m) = (\frac{1}{n})$ con $|n| > 1$, ya que si $|n| = 1$ entonces O_2 sería entero, contradiciendo la hipótesis de que es estrictamente racional.

Equivalentemente, $O_2 = (\frac{1}{n}) + (-m)$ con $|n| > 1$

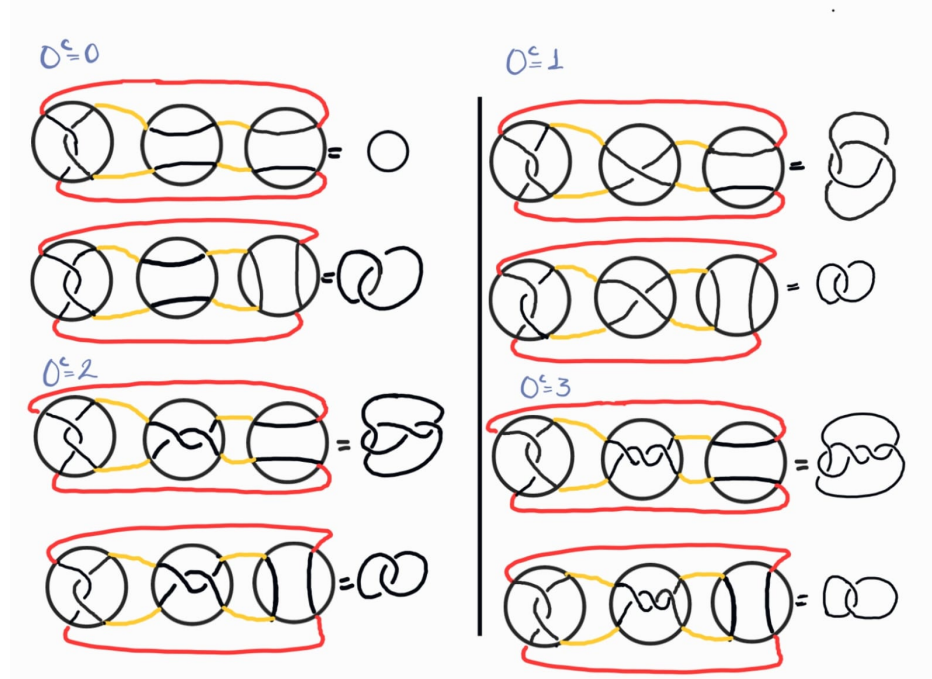


Figura 4.7: Diagramas de los nudos para la segunda clase de soluciones para casos invertidos, con $P = 0$, $R = (\infty)$, $O_f^1 = \frac{1}{2} = (2, 0)$.

Esto confirma que O_f^k es un ovillo vertical o la suma de un ovillo vertical y un ovillo horizontal, con la parte horizontal igual a $-(P + O_c)$.

Caso 2: $O_c = O_2$ estrictamente racional, y $O_f^k = O_1$ es entero para todo k . Sea $O_c = O_2$ estrictamente racional, entonces $O_c = O_2 = \frac{1}{n} + (-m)$ con $|n| > 1$ y $O_f^k = r_k$, con $|r_k| > 0$, para $k \neq 0$ y sea $P = (s)$. La ecuación del sustrato implica que $O_f^k + O_c + P$ es un ovillo vertical: $(\frac{1}{n}) + (-m) + (r_k) + (s) = (\frac{1}{n})$, lo que lleva a $r_k = m - s$, es decir, O_f^k es fijo para todo k (posible sólo para un valor de $k = j$).

Para $k \neq j$:

- Si $O_f^k = (\infty)$, entonces $N(\frac{1}{n} - m + s + \infty) = D(\frac{1}{n}) = b(1, 1)$ (4-plat trivial), implicando que $|n| = 1$, lo que contradice que $|n| > 1$.
- O_f^k no puede ser primo (por Teorema 4.1.2) ni estrictamente racional (por Teorema 4.1.3).

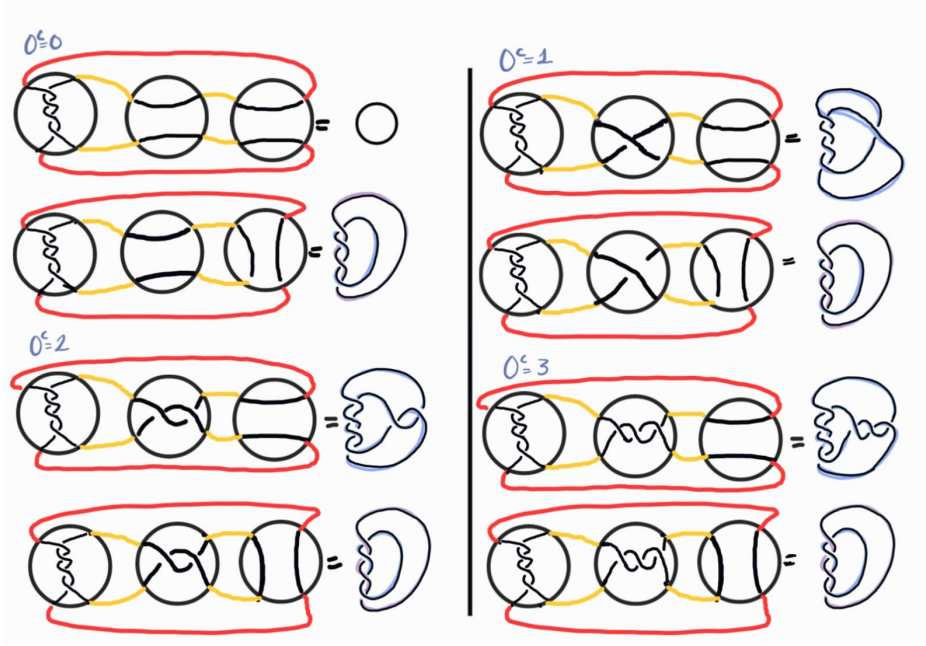


Figura 4.8: Diagramas de los nudos para la segunda clase de soluciones para casos invertidos, con $P = 0$, $R = (\infty)$, $O_f^2 = \frac{1}{4} = (4, 0)$.

Como no hay posibilidades para O_f^k con $k \neq j$, y las ecuaciones deben resolverse simultáneamente para todo k se sigue que, este caso no es posible. La suposición inicial lleva a una contradicción, por lo que $O_1 = O_c$ y $O_2 = O_f^k$. $\square$

El Teorema [4.1.5](#) es esencial para la clasificación general del resultado principal, ya que identifica la segunda clase de soluciones: P y O_c enteros, con $O_f^k = (\infty)$ para a lo más un valor de k , entero para a lo más dos valores, y estrictamente ovillo racional (ovillo vertical u ovillo vertical + ovillo horizontal) en los casos restantes.

Desde una perspectiva biológica, este resultado refleja limitaciones realistas sobre el enrollamiento del ADN: O_c captura el superenrollamiento estable, O_f^k refleja la variabilidad en el número de superhelices atrapadas durante la sinapsis enzimática, y P representa el segmento de unión de la recombinasa, que suele involucrar un segmento pequeño de ADN con un mínimo de cruces topológicos. La estructura de un ovillo vertical más un ovillo horizontal en O_f^k permite modelar arreglos atípicos documentados en estudios con la proteína

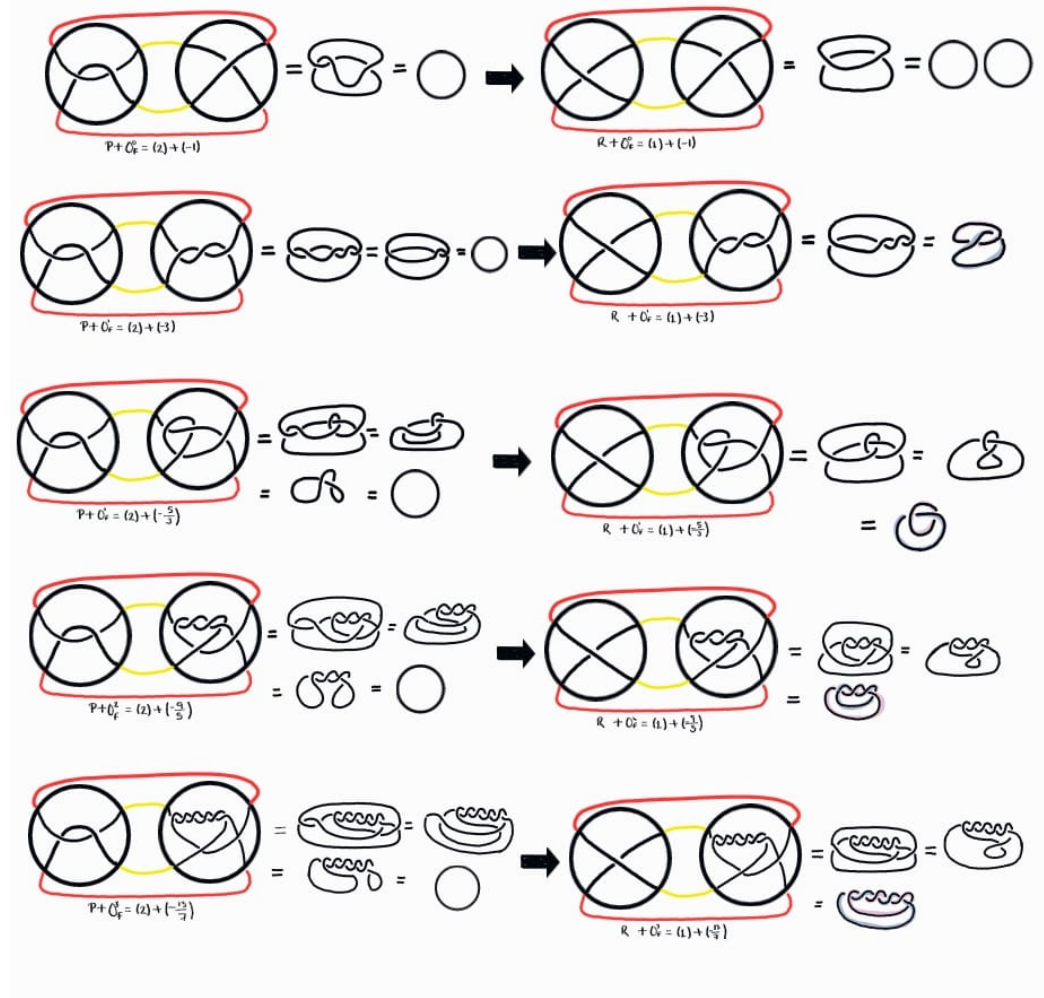


Figura 4.9: Soluciones cuando $P = (2)$ y $R = 1$ con repeticiones directas.

Flp. Para más detalles, consultar [26].

Teorema 4.1.6. *Dada una solución en la que O_c es entero, entonces:*

- (i) Si $O_f^i = (\infty)$ para un valor de i , entonces R debe ser una suma de ovillos vertical o (± 1) ,
- (ii) Si además P es entero y O_f^j es entero para uno o dos valores de k , entonces $P \in (0, \pm 2)$.

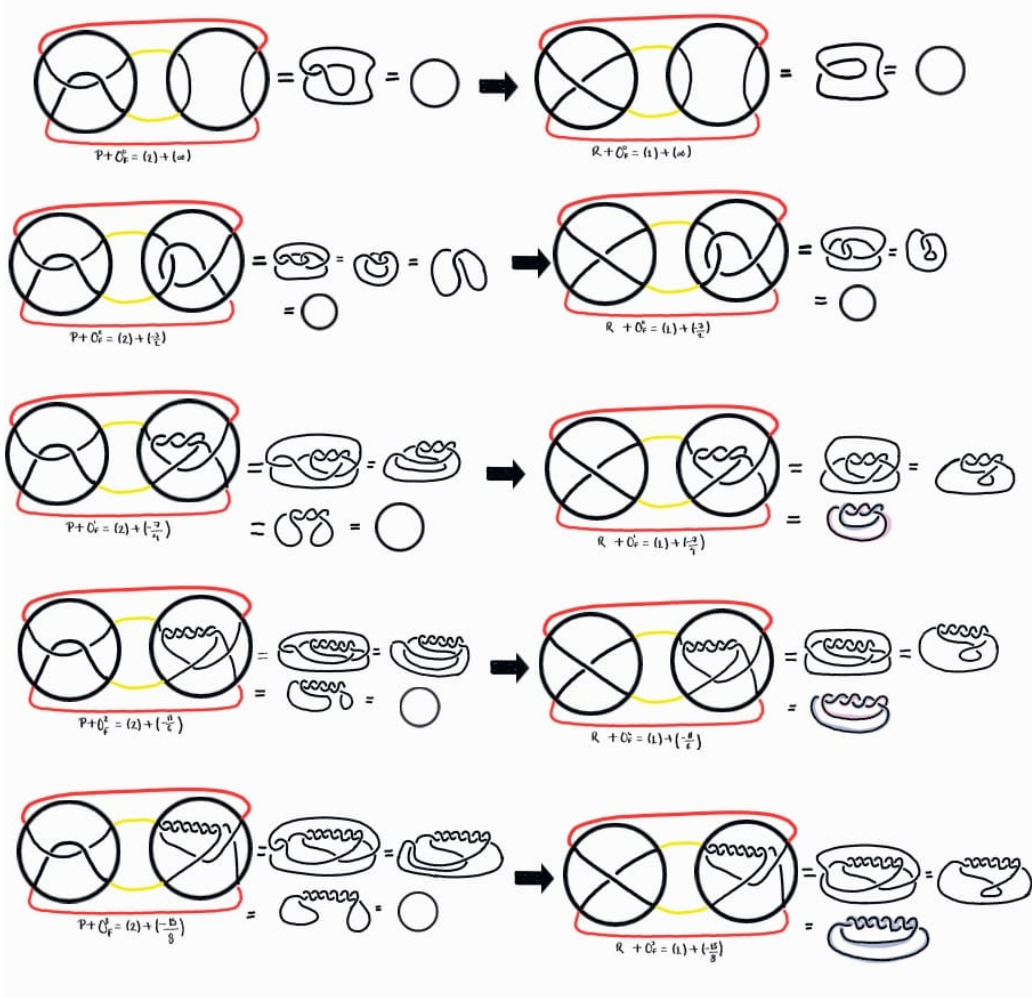


Figura 4.10: Soluciones cuando $P = (2)$ y $R = (1)$ con repeticiones invertidas.

Demostración. La prueba se inicia por casos directos utilizando la racionalidad de R y ecuaciones de ovillo del sustrato y producto.

(i) Supongamos que $O_c = (d)$ y $O_f^i = (\infty)$ para algún valor de i , entonces la ecuación del producto es $N(\infty + d + R) = D(R)$, que debe ser un nudo o enlace toroidal $b(2k, 1)$. Como R es racional por el Teorema 4.1.4 en el caso de repeticiones directas o por [19] para repeticiones invertidas, entonces esto implica que R debe ser un ovillo vertical, $R = (\frac{1}{r})$ con $|r| \geq 1$. Observemos que si $|r| = 1$ entonces $R = \pm 1$ que es entero pero es compatible con los

ovillos racionales.

(ii) Supongamos que $P = (p)$ es un ovillo entero y $O_f^j = (n_j)$ para un valor j , con $j \neq i$, entonces la ecuación del sustrato es $N(n_j + d + p) = b(1, 1)$, por lo que $p = -(n_j + d) \pm 1$.

El producto es $N(n_j + d + \frac{1}{r})$, un nudo o enlace toroidal, esto significa que $n_j + d = \pm 1$, por lo tanto $P = 0$ ó ± 2 . $\square$

Este teorema nos deja más clara la segunda clase de soluciones, limitando a P (el cual recordemos es el sitio de recombinación y un segmento corto de ADN) a valores pequeños $(0, \pm 2)$, biológicamente realistas ya que corresponden a pocos cruces (~ 50 pares de bases). La presencia de $O_f^i = (\infty)$ modela configuraciones sin supercoiling variable en un valor de k , forzando a que R sea un ovillo vertical.

La tercera y última clase de soluciones es cuando todos los ovillos menos uno son estrictamente racionales y el ovillo restante es entero. Observemos que si P y O_1 son estrictamente racionales y O_2 es entero, entonces O_f^k es un ovillo estrictamente racional, con O_1 como se muestra en el siguiente Teorema.

Teorema 4.1.7. *Si P y O_1 son ovillos estrictamente racional y O_2 es entero, entonces $O_1 = O_f^k$ y $O_2 = O_c$.*

Demostración. Supongamos que O_c es un ovillo estrictamente racional y que O_f^k es entero para todo k , entonces consideremos cualquier enrollamiento horizontal de O_f^0 en O_c , por lo que podemos escribir que $O_f^0 = (0)$ y $O_f^k = (n_k)$ donde $|n_k| > 0$ para todo $k \neq 0$. Por lo que $P = (\frac{x}{y})$ y $O_c = (\frac{u}{v})$, donde $v, y > 1$.

$$\begin{aligned} \text{Así} \quad N(O_c + O_f^0 + P) &= N(\frac{u}{v} + \frac{x}{y}) = b(1, 1) \\ N(O_c + O_f^k + P) &= N(\frac{u}{v} + \frac{u+n_kv}{v}) = b(1, 1). \end{aligned}$$

Siguiendo la demostración que hizo Ernest en [19] misma que se mencionó en el capítulo anterior, tenemos

$$\begin{aligned} |uy + xv| &= 1 & \text{y} \\ |uy + xv + n_kvy| &= 1 \end{aligned}$$

Sea $\sigma_1 = \text{sign}(uy + xv)$, y $\sigma_2 = \text{sign}(uy + xv + n_kvy)$.

Si $\sigma_1 = \sigma_2$, entonces $uy + xv = uy + xv + n_kvy$ por lo que $n_kvy = 0$. Esto implica que $n_k = 0$ para todo k , contradiciendo que $|n_k| > 0$ para $k \neq 0$.

Por lo que $\sigma_1 = \sigma_2$ únicamente para $k = 0$. Para $k \neq 0$, O_f^k no puede ser

estrictamente racional ni el ovillo (∞) por el Teorema 4.1.1 (ii), ni un ovillo primo por el Teorema 4.1.1 (iii).

Dado que las ecuaciones de ovillo para todo k deben ser resueltas simultáneamente, este caso no puede ocurrir.

Si $\sigma_1 \neq \sigma_2$, entonces $-uy - xv = uy + xv + n_kvy$, por lo que $n_kvy = -2(uy + xv) = -2\sigma_1|uy + xv| = -2\sigma_1$, es decir, $n_kvy = \pm 2$. Pero recordemos que $v, y > 1$, por lo que esto no es posible. $\square$

Una ilustración de la última clase de soluciones es la siguiente:

Supongamos que P es un ovillo racional correspondiente a algún racional no entero, por ejemplo, $(-\frac{2}{5})$, entonces los ovillos de la forma $U_n = (\frac{1+2n}{3+5n})$ (para este valor de P) satisfacen $N = (-\frac{2}{5} + U_n) =$ nudo trivial. Por lo que, todos los miembros de esta clase satisfacen la primera condición (antes de la recombinación), tanto en el caso invertido, como en el caso directo.

Debemos entonces encontrar un R tal que para cada k exista un U_n tal que

$$\begin{aligned} N(R + U_n) &= b(2k, 1) && \text{para el caso directo} && \text{ó} \\ N(R + U_n) &= b(2k + 1, 1) && \text{para el caso invertido} \end{aligned}$$

Si $R = (-\frac{1}{2})$ entonces la condición $N(R + U_n) = b(\alpha, 1)$ se cumple, donde $\alpha = 2(1 + 2n) - 1(3 + 5n) = -(n + 1)$.

Por ejemplo, para $b(0, 1)$, $\alpha = 0$ y por las ecuaciones anteriores, tenemos que $0 = -(n + 1)$, por lo que $n = -1$. Si $b(2, 1)$, haciendo el mismo procedimiento, tenemos que $n = -3$, y así sucesivamente.

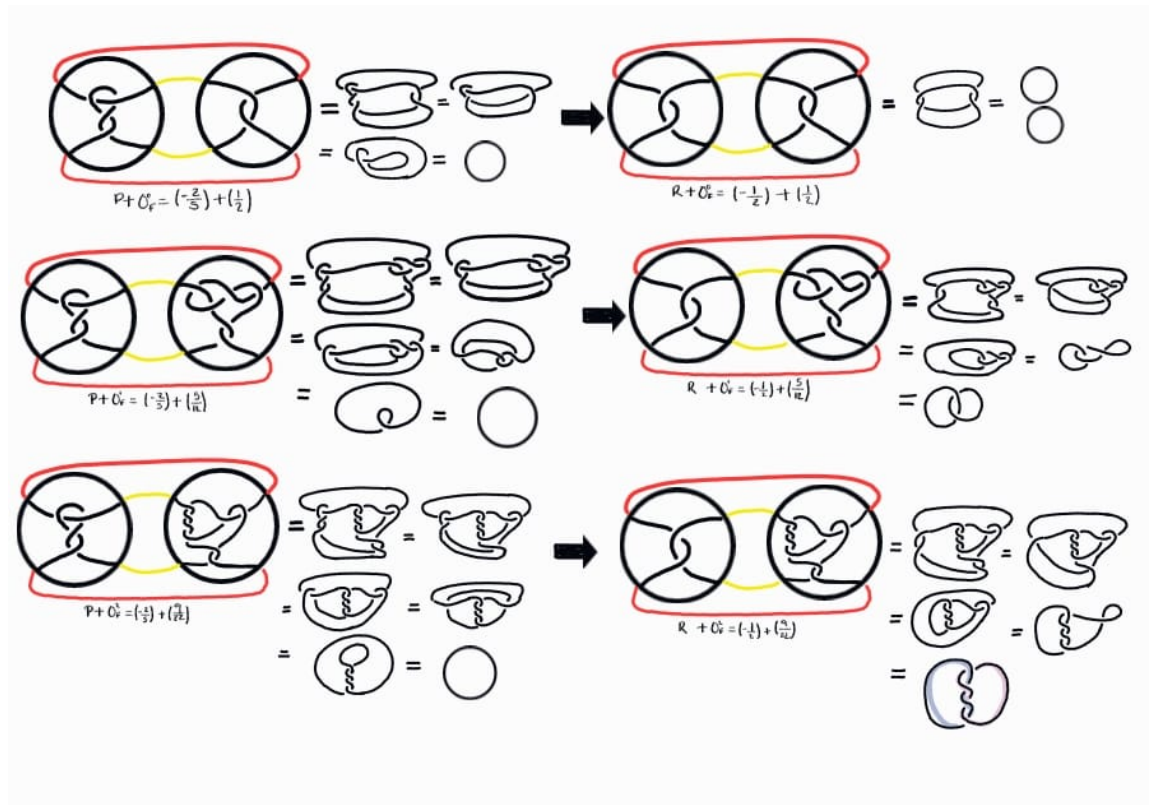


Figura 4.11: Ejemplo de posibles soluciones para $k = 0, 1, 2$ y $P = (-\frac{2}{5})$, para repeticiones directas.

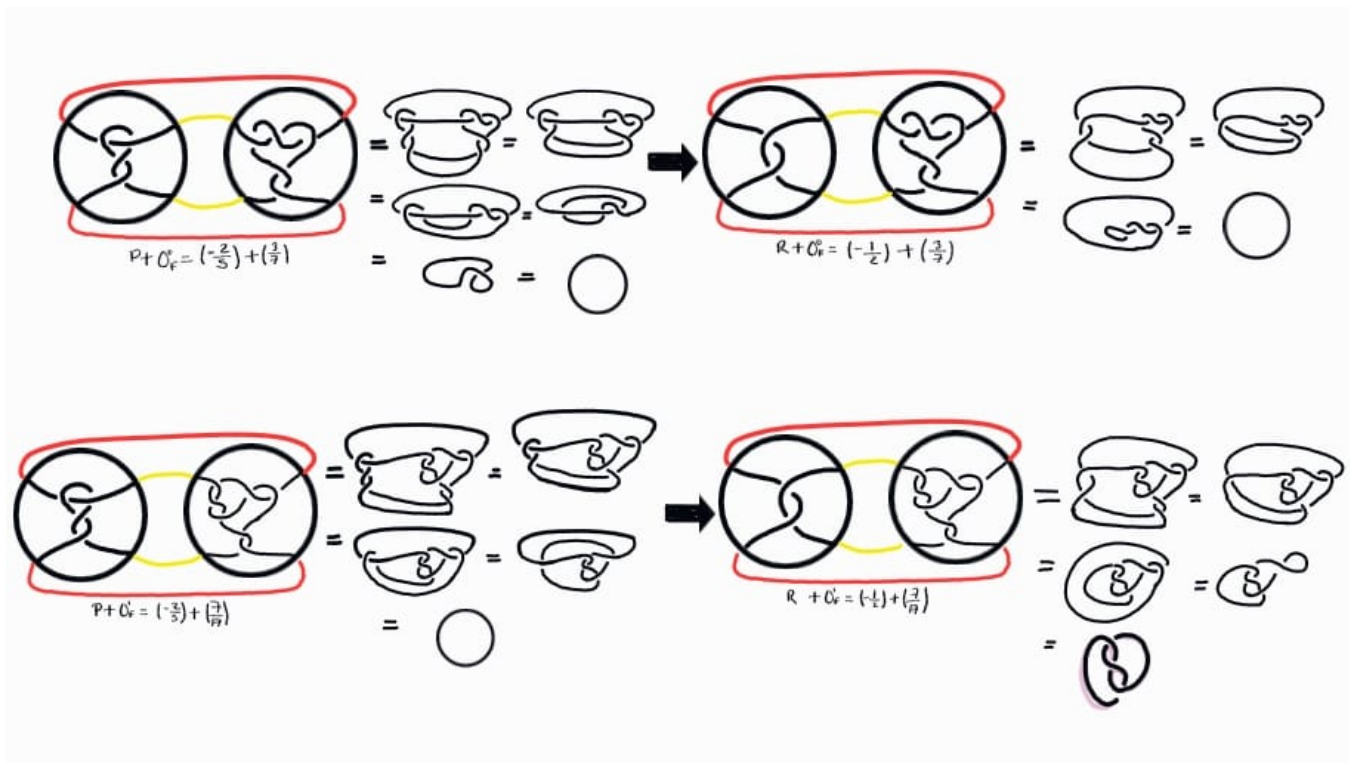


Figura 4.12: Ejemplo de posibles soluciones para $k = 0, 1$ y $P = (-\frac{2}{5})$, para repeticiones invertidas.

Bibliografía

- [1] D. Buck, E. Flapan. A topological characterization of knots and links arising from site-specific recombination. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical*, 40(41):12377, 2007.
- [2] C. Verjovsky Marcotte and D. Buck. Tangle solutions for a family of dna-rearranging proteins. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, volume 139, pages 59–80. Cambridge University Press, 2005.
- [3] A.D. Bates, A. Maxwell. *DNA topology*. Oxford University Press, USA, 2005.
- [4] B. Alberts. *Molecular biology of the cell* 4th edition. 2002.
- [5] J. D. Watson, T. A. Baker, S. P. Bell, A. Gann, M. Levine, and R. Losick. *Biología molecular del gen*. Médica Panamericana, 2008.
- [6] B. A. Pierce. *Genetics: A conceptual approach*, volume 1. Macmillan, 2008.
- [7] J.D. Watson and F. H. Crick. The structure of dna. In *Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology*, volume 18, pages 123–131. Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1953.
- [8] W. R. Bauer, F. H. Crick, and J. H. White. Supercoiled dna. *Scientific American*, 243(1):118–133, 1980.
- [9] J. J. Bozzola and L. D. Russell. *Electron Microscopy: Principles and Techniques for Biologists*. Jones & Bartlett Learning, 1999.
- [10] C. Livingston. *Knot Theory*, volume 24 of *The Carus Mathematical Monographs*. Mathematical Association of America, 1996.

- [11] Colin C. Adams. *The knot book: an elementary introduction to the mathematical theory of knots*. American Mathematical Soc., 2004.
- [12] K. Murasugi and B. Kurpita. *Knot Theory and Its Applications*, volume 526. Springer, 1996.
- [13] H. Schubert. *Die eindeutige Zerlegbarkeit eines knotens in Primknoten*. Springer-Verlag, 2013.
- [14] R. H. Crowell and R. H. Fox. *Introduction to Knot Theory*, volume 57. Springer Science & Business Media, 2012.
- [15] D. Rolfsen. *Knots and links*. Number 346. American Mathematical Soc., 2003.
- [16] D.W. Sumners. Knot theory and dna. In *Proceedings of Symposia in Applied Mathematics*, volume 45, pages 39–72, 1992.
- [17] G. Burde and H. Zieschang. *Knots*. Walter de gruyter, 2002.
- [18] J. H. Conway. An enumeration of knots and links, and some of their algebraic properties. In *Computational problems in abstract algebra*, pages 329–358. Elsevier, 1970.
- [19] C. Ernst and D. W. Sumners. A calculus for rational tangles: Applications to dna recombination. In *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, volume 108, pages 489–515. Cambridge University Press, 1990.
- [20] C. Kosniowski. *Topología algebraica*. Reverté, 1985.
- [21] D. Buck and E. Flapan. Predicting knot or catenane type of site-specific recombination products. *Journal of Molecular Biology*, 374(5):1186–1199, 2007.
- [22] J. Hoste, M. Thistlethwaite, and J. Weeks. The first 1,701,936 knots. *The Mathematical Intelligencer*, 20(4):33–48, 1998.
- [23] C. Ernst y D.W. Sumners. The growth of the number of prime knots. In *Mathematical proceedings of the cambridge philosophical society*, volume 102, pages 303–315. Cambridge University Press, 1987.

- [24] I. Grainge and M. Jayaram. The integrase family of recombinases: Organization and function of the active site. *Molecular Microbiology*, 33(3):449–456, 1999.
- [25] N. J. Crisona, R. L. Weinberg, Brian J. Peter, D. W. Sumners, and N. R. Cozzarelli. The topological mechanism of phage λ integrase. *Journal of Molecular Biology*, 289(4):747–775, 1999.
- [26] D. Buck, M. Jayaram, and I. Grainge. Geometry of site alignment during Int family recombination: antiparallel synapsis by the Flp recombinase. *Journal of Molecular Biology*, 298(5):749–764, May 2000.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



Instituto de
Investigación en
Ciencias
Básicas y
Aplicadas



INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN EN CIENCIAS BÁSICAS Y APLICADAS

POSGRADO EN CIENCIAS

Cuernavaca, Mor., a 14 de abril de 2026

DRA. LINA ANDREA RIVILLAS ACEVEDO
COORDINADORA DEL POSGRADO EN CIENCIAS
PRESENTE

Atendiendo a la solicitud para emitir DICTAMEN sobre la revisión de la tesis titulada: TEORÍA DE NUDOS PARA DESCRIBIR LA ACCIÓN DE ENZIMAS TOPOISOMERASAS EN MOLÉCULAS DE ADN que presenta la L. en C. Lezly Rubí Loreto Jiménez (10074224), para obtener el título de Maestra en Ciencias.

Dirección de tesis: Dra. Gabriela Guadalupe Hinojosa Palafox

Unidad Académica: Instituto de Investigación en Ciencias Básicas y Aplicadas (IICBA)

Nos permitimos informarle que nuestro voto es:

NOMBRE	DICTAMEN
Dr. Rogelio Valdez Delgado CInC - UAEM	APROBADO
Dr. Antonio Daniel Rivera López CInC - UAEM	APROBADO
Dra. María de los Ángeles Guevara Hernández IMATE - UNAM	APROBADO
Dr. Ulises Morales Fuentes CInC - UAEM	APROBADO
Dra. Lorena Armas Sanabria Posdoctoral SECIHTI - CInC - UAEM	APROBADO





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS

Se expide el presente documento con firma electrónica UAEM, soportada por el certificado vigente a la fecha de su elaboración y con efectos plenos de conformidad con los LINEAMIENTOS EN MATERIA DE FIRMA ELECTRÓNICA PARA LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS PUBLICADOS en el ÓRGANO INFORMATIVO UNIVERSITARIO "ADOLFO MENÉNDEZ SAMARÁ" número 117 de fecha 20 de abril de 2021.

Sello electrónico

ROGELIO VALDEZ DELGADO | Fecha:2026-04-15 15:38:33 | FIRMANTE

BpOjBA2+v8BgY1Li6FHHm+2i49/eug9Pq5P7smVjxAes9rMoSEENq5XlcKXJn5BE4K2uk1alirTvZ+u93yPCH50Rkhl634ihwscpXBalZdxqKnACgVh6wHfMuP7ENQM2Uls0g4K+Gm/DV0GBUumwv1GeheK/I69jgrUfBs5XGyPOWJq0/wblH4sWhEo52h/0a2yA6W03G0MOxh3tbVrm8+fk3u+A6arQX8vVeBnQ42B4s99eqFiJ9VGEySpWBShYeXBhxnypYgNF65VnA2q3MqTR5Bqx5IkjfcYwxCEyyki06IMrMEldsqXU7a2osJ9VXK70G8XtZOqPNI80lgFjg==

ULISES MORALES FUENTES | Fecha:2026-04-27 10:49:53 | FIRMANTE

IF3oQU1DmNFUzakxh+cV01BEsXurob4tsNXAe0W/h/4p6/J+SQj9GhH57NacFThkDuQAbj07NmpaDmc4szw59H09ofqtg4WPusY1VexmZrrH9KhuO531AehcFbWAqV5Y82ViOgXJAt92L2XDLUs6PuyanUwUqoSsKFYIoHP+2MD9T8aPMTVm/+Hlv1GT6KWlf/6ijgyulUoXQuuurHYpCyYwMRyist2L5SwPB7hg6+ae8a9CLWKO3Lz35KTSxkVOJeN3IECoYxb1mmvayELL0bkKNFSX4FbqdbiS3CJnEKWaDRJKO76P2tvMzF/1f5ICDfnHmK6w+m/5wtUZlw==

ANTONIO DANIEL RIVERA LOPEZ | Fecha:2026-04-27 12:34:21 | FIRMANTE

tCZpYh+f5IG5MA6DPZpAGT5cKQczc9a33iqa83sv7prbCbpr4V8TpkGEjmlRPTtZR0mHLhLmVGuZ6mk6FzB+5MsauQEFISFhJ0q9cHeKYZsXPq9Kyb8UQ67L9sj6+Yv/IWZ1sLMFCia8+CNqNXzsC7MvCW/bEzsl9bX0QM9VqA1W1zvOFVR1DYUIQilma7lj5KDs3jUB0rZPLOKYxmKFSWgOtJmhyqFLUOB0pgSRK4M4SDx0k1cXvEEtv2ofHPGh2c8PbvGLY6REXQyladnuYuguSQwySaVpKoatSrRiM8Y0/TR6QNxv7AB5vPy3K85+/LqTufeNbLud8NXM/UQ==

LORENA ARMAS SANABRIA | Fecha:2026-04-27 20:28:29 | FIRMANTE

YSAe+TPf/G5CneFgwoTiQONS3JGUR8CLBLQ6/F2u+etVvc0JKmW1U7Vommm55Wk9GvHp750YJEhFVnvCGzxJWHWOU5jXRnFfsGxri4ANYKd0ZwAgmIBMyZ0Jx11uyRzFleCoa2KpSpk1TbRwjc8Ue/XW1XjlrE8GK1HVily7tNSFpzQSVfn0plAgpwPPg9yG4qEDtr7vqqXruig2TRmZ/NL6wAOT7bOQ5z6+J6IE93qc4e0H9OXSPsv1iGwrK30VtEjTK/bYgUI1XTnZ9fD68yxOY00qC/7ayjYLDHjBNXU48p0iCIWBDREflVQ/JITB/CCGaSl4QsyybcWulKBQ==

MARÍA DE LOS ANGELES GUEVARA HERNÁNDEZ | Fecha:2026-04-27 23:27:37 | FIRMANTE

LHB0m4wpEpwvZ9mAggVzs9U5pvKPCWV+faye9KiaKuUFUcbOimnXeHWOCyy9ZWUc1ITnMCsTNq+sHRtNT22twP2sT+Zhi2g0jY0FnoUoR6CpVI8aCnmGS9fuHuJGmP97dv1LWlkw3/+lptQo53i4u7sljnJa2aovspSwmllLczpgGhUjS2XPJ0R0HLxFwrE95bMD4NDjijV0Oot5KTzjsjkOqeKKKTplyuvNV8Jo9ez+TMecZBjzRuiqIG9u4RkiXUblI3YYd/Jo0XDQwlorqFAS/Mb49kaZYXoWYKE7vPMMBQpWxxHLp31cQotetYlhnICGk/cvXpYpTzJzdQwZg==

Puede verificar la autenticidad del documento en la siguiente dirección electrónica o
escaneando el código QR ingresando la siguiente clave:



OWazdHfhG

<https://efirma.uaem.mx/noRepudio/WwIHgxhCieY6G6t8e3WhiqEnUMfmFdc>



UAEM
RECTORÍA
2023-2029