

**UNIVERSIDAD NACIONAL DE SAN ANTONIO ABAD
DEL CUSCO**

ESCUELA DE POSGRADO

MAESTRIA EN MATEMÁTICAS



**MODELO MATEMÁTICO PARA LA RECOMBINACIÓN DE LUGAR
ESPECÍFICO
CASO: ENZIMAS T3n RESALBASA Y FAGO λ INTEGRASA**

Presentado por:

Br. William Concha Pérez

Para Optar el Grado Académico de Magister en
Ciencias mención: Matemáticas.

Asesor: Dr. EPIFANIO PUMA HUAÑEC

CUSCO-PERU

2016

AGRADECIMIENTO

Un agradecimiento especial al Dr. Epifanio Puma Huañec por su asesoramiento, colaboración, paciencia, apoyo brindado desde siempre que me permitieron culminar con un objetivo de mi vida y sobre todo por esa gran amistad que me brindó y me brinda, por escucharme y aconsejarme siempre.

DEDICATORIA

Dedico esta tesis a mis padres Mamerto Concha Tupayachi y Edmunda Pérez Cruz que siempre me apoyaron en forma incondicional para ser todo lo que soy como persona mis valores, mis principios, mi carácter mi empeño, mi perseverancia, para lograr mis objetivos

También doy las gracias a Yanina, Rodrigo Gonzalo mi hijo que es la luz de mi vida, el que me anima a seguir, al origen de mis desvelos, de mis preocupaciones y de mis ganas de ser mejor persona, a mis hermanas Marilú y Marleni que sin su impulso no sería posible estos logros, a mis tíos sobrino y primas que siempre están con migo

RESUMEN

El presente trabajo surgió por la necesidad de dar un alcance en el estudio de la recombinación genética de lugar Específico de la molécula del ADN, mediante la aplicación de la teoría matemática de nudos, desarrollándose un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para las enzimas recombinasa Tn3 y fago λ integrasa

Para el lograr este objetivo, utilizamos la teoría de nudos, tomamos en cuenta conceptos como nudos y enlaces, proyecciones, diagramas de nudos y enlaces, tipos de movimientos de Reidemeister, nudos equivalentes, posteriormente se desarrolla los invariantes de nudos como el número de anudamiento, polinomios de Alexander, polinomios de Conway, polinomios de Jones, así mismo se desarrolla el modelo de Tangles, operaciones entre Tangles, numerador y denominador de los Tangles, Tangles racionales y conceptos de la estructura del ADN y recombinación del lugar específico.

El modelo matemático de la recombinación genética del lugar específico estudia los cambios topológicos en el ADN causados por los enzimas recombinasa Tn3 y fago λ integrasa durante el proceso de la sinapsis, así dados el sustrato y el producto se obtiene la estructura del complejo sináptico pre recombinante y post recombinante, es decir, la estructura del antes y el después de la acción enzimática.

Palabras Claves: teoría de nudos, recombinación de lugar específico, enzima Tn3 y fago λ integrasa, axiomaacido dexocibonucleico,tangle.

ABSTRACT

This work arose from the need to give a range in the study of genetic recombination of specific sites of the DNA molecule through the application of mathematical knot theory, developed a mathematical model that can explain the specific recombination place the Tn3 recombinase enzymes and phage λ integrase.

To achieve this, we use knot theory, we used concepts as nodes and links, projections, diagrams of nodes and links, types of Reidemeister moves, equivalent knots, then the knot invariants develops as the number of knotting, Alexander polynomials, polynomials Conway, Jones polynomials and Tangles same model, between Tangles operations, the numerator and denominator of Tangles, rational Tangles and concepts of the DNA structure specific place and recombination takes place.

The mathematical model of genetic recombination specific place studies topological changes in DNA caused by the recombinase enzymes Tn3 and λ phage integrase during the synapse, and given the substrate and the product is obtained the structure of synaptic pre recombinant complex and recombinant post, ie the structure before and after enzymatic action.

Keywords: knot theory, specific-place recombination, Tn3 enzyme, phage λ integrase, axiom, dexocibonucleico acid, tangle.

INDICE GENERAL

Agradecimiento.....	ii
Dedicatoria.....	iii
Resumen.....	iv
Abstract.....	v
Índice	vi
Introducción.....	viii

CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO METODOLÓGICO

1.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN.....	1
1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA.....	2
1.2.1 Problema General	2
1.2.2 Problemas Específicos	3
1.3 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	3
1.3.1 Delimitación Espacial y Temporal.....	3
1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN.....	3
1.4.1 Objetivo General de la investigación	3
1.4.2 Objetivos Específicos	4
1.5 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN	4
1.6 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN.....	5

CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 INTRODUCCION AL DESARROLLO DE LA RECOMBINACIÓN GENETICA DE LUGAR ESPECÍFICO.....	7
2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN	9
2.2.1 Nudos y Enlaces.....	9
2.2.2 Invariantes de Nudos e Invariantes Polinómicas.....	13
2.2.3 Tangles.....	19
2.2.4 Estructura del ADN.....	25
2.2.5 Recombinación de Lugar Específico	33
2.3 DEFINICIONES DE TERMINOS.....	34

CAPITULO III: MODELAMIENTO MATEMÁTICO DE LA RECOMBINACIÓN DE LUGAR ESPECÍFICO

3.1 Modelo matemático para la recombinación de sitio específico	38
3.2 Recombinación de Sitio Específico por la enzima <i>Tn3</i> Resolvasa.....	41
3.3 Recombinación de Sitio Específico por la enzima fago A integrasa (Int).....	44

CONCLUSIONES

RECOMENDACIONES

BIBLIOGRAFÍA

ANEXOS

INTRODUCCIÓN

El hombre ha utilizado los nudos, trenzas y enlaces a través de los años hasta la actualidad así también es sabido que la antigua civilización Inca utilizó un sistema a base de nudos llamado “quipu” como lenguaje escrito y para llevar la contabilidad. El estudio matemático de los nudos es relativamente joven. En el siglo XIX los físicos se preguntaban sobre la naturaleza de los átomos. Lord Kelvin, uno de los principales físicos de ese tiempo, propuso en 1867 la ambiciosa idea de que los átomos eran vórtices tubulares de éter anudados.

P. G. Tait, colaborador de Kelvin, se encargó del estudio extensivo y de la clasificación de los nudos. Tait enumeró a los nudos en términos del número de cruces de las proyecciones planas y también hizo algunos descubrimientos empíricos los cuales han sido llamados desde entonces las “Conjeturas de Tait”. A pesar del gran esfuerzo hecho por los topólogos en el siglo XX, las Conjeturas de Tait resistieron todo intento de demostración hasta finales de los años 80, cuando un nuevo invariante de nudos, ahora conocido como el polinomio de Jones, fue descubierto, el cual resultó ser lo suficientemente poderoso para demostrar la mayoría de las conjeturas fácilmente.

Uno de los principales logros de la topología moderna fue el descubrimiento en 1928 del polinomio de Alexander de un nudo o enlace. A pesar de que no ayudó a probar las conjeturas de Tait fue un invariante de nudos muy útil y simplificó grandemente la clasificación de los nudos. Por más de 50 años, el polinomio de Alexander fue el único invariante de nudos de su tipo. Por lo tanto fue una gran sorpresa para todos los expertos cuando, en 1984, Vaughan Jones descubrió otro invariante polinomial de nudos y enlaces. Con el paso de los años se han encontrado nuevas aplicaciones de la teoría de nudos a otras disciplinas, tales como el estudio de la molécula de ADN, química, biología molecular, mecánica cuántica entre otras.

Un pionero en aplicar la teoría de nudos en biología fue De Witt Sumners. Sumners explica que, después de ver los nudos que resultaban en los experimentos con algunas enzimas, pensó que era posible aplicar teoría de nudos para entender mejor su forma de actuar en el ADN.

Ernst y Sumners proponen un modelo, llamado Modelo de Ovillos, que explica cómo es la acción de la enzima Tn3; el mecanismo deducido del modelo concordaba con el ya propuesto por biólogos, pero una ventaja de este modelo es que podía ser aplicado a otras enzimas. También se muestra el enfoque topológico usado para resolver el problema de modelar la Tn3, el cual está basado en la idea de que el mecanismo de una enzima puede ser deducido al conocer tanto el sustrato como los productos obtenidos después de la acción de la enzima en cuestión

CAPÍTULO I

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

1.1 PROBLEMA DE LA INVESTIGACIÓN

La molécula de ácido desoxirribonucleico (ADN) dúplex consiste de dos cadenas helicoidales constituidas de azúcar y fósforos, además adherida a cada molécula de azúcar esta uno de los cuatro nucleótidos base: Adenina, Citosina, Guanina y Timina, se puede pensar en el ADN como dos cuerdas entrelazadas con otras moléculas de ADN. El ADN es el responsable de almacenar la información genética que es transmitida de un ser a su descendiente.

Si los enzimas del tipo recombinasas o topoisomerasas actúan sobre el ADN circular, usualmente promueven al menos uno de los siguientes estados: superenrollamiento, enlazado y anudado, en el eje del ADN circular, en particular trabajaremos con recombinasas.

Para detectar los cambios producidos por un enzima en el ADN se crea en el laboratorio (*in vitro*) sustrato de ADN circular construido vía clonación, de tal manera que las moléculas del sustrato contienen la estructura deseada para que la enzima actúe y se produzca la reacción buscada. Después que la enzima actúe en el ADN se producen cambios topológicos y/o geométricos, los cuales

pueden ser observados mediante ciertas técnicas, como centrifugación o gel electroforesis, con estas se logra una separación de los productos de tal manera que moléculas que tienen el mismo número de cruces se agruparan y aquellas que tengan un numero distinto se separaran. una vez separados los productos se usa microscopia para determinar con exactitud el tipo de los nudos que se encuentran en cada banda, obteniéndose de esta manera los productos de la acción enzimática.

La recombinación de lugar específico es una de las formas de recombinación genética que altera el código genético de un organismo, ya sea al mover un bloque de ADN a otra posición o al integrarlo a una.

Aunque el propósito primordial del proceso es alterar el orden genético, como efecto secundario tendremos el eje del ADN puede quedar anudado, superenrollado o enlazado, esto implica que ocurre un cambio en la topología y geometría del ADN.

El propósito de esta investigación es construir un modelo matemático que analice la recombinación de lugar específico modelando el ADN como una cinta retorcida y haciendo uso de las propiedades de la teoría de nudos se puede hacer deducciones del mecanismo enzimático a partir de los cambios topológicos y geométricos observados, así de esta manera se tendrá una herramienta matemática distinta para estudiar estos procesos biológicos.

1.2 FORMULACIÓN DEL PROBLEMA

1.2.1 Problema General

¿Se podrá desarrollar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa en particular?

1.2.2 Problemas Específicos

¿Se podrá elaborar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa Tn3 resalbasa?

¿Se podrá construir un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa fago λ integrasa?

1.3 DELIMITACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

1.3.1 Delimitación Espacial y Temporal

El presente trabajo de investigación se desarrolló en la ciudad Universitaria de Perayoc, de la Universidad Nacional de San Antonio Abad del Cusco de la ciudad del Cusco, en el periodo correspondiente del mes de enero al mes de agosto del año 2016.

La formulación del trabajo se llevó a cabo desde meses antes del mes de enero del presente año, donde tomo mayor intensidad fue desde inicios del año, buscando bibliografía adecuada en otros idiomas para la formulación de su contenido teórico, para así lograr el objetivo trazado.

1.4 OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN

1.4.1 Objetivo General de la investigación

Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa en particular.

1.4.2 Objetivos Específicos

- i) Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa Tn3 resalbasa.

- ii) Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa fago λ integrasa

1.5 JUSTIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN

La molécula de ácido dexocibonucleico (ADN) es la encargada de codificar toda la información genética de los seres vivos, las enzimas llamadas recombinasas de lugar específico reordenan esta secuencia lógica, proceso conocido como recombinación de lugar específico donde las recombinasas pueden eliminar, añadir, o invertir un segmento de ADN corto. Estos cambios implican unas instrucciones distintas en el organismo. Aunque el propósito de la recombinación de lugar específico es alterar el código genético, se presenta como efecto secundario que el eje del ADN pueda quedar anudado, súper enrollado o enlazado esto implica que ocurre un cambio en la topología y geometría del ADN de esta forma modelando el ADN como una cinta retorcida y utilizando las propiedades de la teoría de nodos se puede hacer deducciones del mecanismo enzimático a partir de los cambios topológicos y geométricos observados.

Desafortunadamente los cambios realizados por los enzimas, por el momento no pueden ser observadas *in vivo* , por lo que es necesario utilizar métodos indirectos para detectarlos y poder deducir los mecanismos de cómo estos cambios se producen. Debido a todo esto se pensó que si estos cambios se producen en moléculas circulares de ADN se detectarían con mayor facilidad, al existir la posibilidad de que se formaran nudos de distintos tipos, lo cual resulto cierto. Como los productos de la acción de los enzimas fueron nudos y enlaces al usar electro-micro grafías se pudo proponer modelos de los mecanismos que emplean los diversos enzimas.

A partir de los cambios observados en estos experimentos se intenta deducir los mecanismos de corte e intercambio de las hebras que lleva a cabo las

recombinasas. Esto significa que a partir de los cambios topológicos y geométricos del eje del ADN se tiene que deducir como se obtuvieron

El propósito de esta investigación es construir un modelo matemático que pueda ser utilizado para analizar la recombinación en lugar específico, de esta manera proveeremos de una herramienta matemática distinta para analizar el proceso biológico.

El tangle Model fue desarrollado por Erns y Sumners con el propósito de analizar el mecanismo de las recombinasas. Para utilizar este modelo es necesario conocer tanto la topología del sustrato como la del producto para una recombinasa en específico. El modelo está basado en tres suposiciones principales estas consideran una constancia en el mecanismo de una recombinasa en particular y la forma en que se considera las distintas regiones de la molécula en el modelo. así haciendo uso de la clausura del numerador de Tangles se establece un sistema de ecuaciones de Tangles para modelar un proceso de recombinación simple, en donde la primera ecuación denota el sustrato y la segunda ecuación denota el producto. Una cuarta suposición tuvo que ser considerada para estudiar la recombinación progresiva, considerando una ecuación adicional para cada ronda.

1.6 ANTECEDENTES DE LA INVESTIGACIÓN

Desde que se comenzó con los experimentos de enzimología topológica los matemáticos han trabajado para desarrollar técnicas que permitan deducir los detalles del proceso a partir de la información que se obtiene del sustrato y del producto, existen varias publicaciones sobre modelado matemático de recombinación del lugar específico para diferentes enzimas como los de:

- i) J.C. Gomez Larranaga, H. Cabrera Ibarra. *Nudos en Biología*. San Luis Potosí Mexico (2000)
“ Aun existen muchas preguntas sin responder en este tema una de ellas es, dado que la enzima realiza cambios locales como es que

puede anudar o desanudar tan eficientemente es posible conocer más del mecanismo que lleva la formación de los mismos”

- ii) Perla Rebeca Sánchez Vargas. *Teoría de nudos con Aplicaciones ala Enzimología* Buenos Aires Argentina (2009) tesis para obtener el grado de licenciado en Físico matemáticas, en la que alcanza la conclusión siguiente:“ Desarrolla técnicas con la ayuda de la teoría de nudos para comprender las recombinaciones de lugar específico del Enzima Tn3”
- iii) Jenny Tomskins *Modeling DNA with knot Theory*, paper publicado en el ano 2005 Texas EEUU. En el cual.
“Hace uso de la teoría de Tangles y los 4-Plants para explicar el proceso de recombinación de lugar específico para enzimas especializadas”

CAPITULO II

MARCO TEÓRICO DE LA INVESTIGACIÓN

2.1 INTRODUCCION AL DESARROLLO DE LA RECOMBINACIÓN GENETICA DE LUGAR ESPECÍFICO

Desde que se comenzó con los experimentos de enzimología topológica los matemáticos han trabajado para desarrollar técnicas que permitan deducir los detalles del proceso a partir de la información que se obtiene del sustrato y del producto Charles Livingston (1993).

En la década de los ochenta, algunos biólogos moleculares se dieron cuenta que la molécula lineal de ácido desoxirribonucleico (ADN), podía tomar una forma cerrada, formando con ello una molécula de ADN anudada. También se observó que la estructura 3- dimensional de la molécula influía en su función dentro de la célula (dos moléculas circulares anudadas de ADN podían tener distintas funciones si la topología asociada a cada molécula no es la misma) D.W. Sumners(1998)

Así por ejemplo los enlaces entre las moléculas de ADN concatenados, tienen que ser completamente eliminados con la finalidad que se pueda llevar a cabo la

partición de los cromosomas, otro ejemplo es analizar el anudamiento del ADN producido por la topoisomerasa I del *E. coli* y la forma como esta actúa.

De igual manera que la topoisomerasa I, existen otras enzimas (topoisomerasas y recombinasas) que manipulan topológicamente al ADN para que algunos procesos vitales puedan llevarse a cabo. Desafortunadamente los cambios realizados por los enzimas, por el momento no pueden ser observadas *in vivo*, por lo que es necesario utilizar métodos indirectos para detectarlos y poder deducir los mecanismos de cómo estos cambios se producen. Debido a todo esto se pensó que si estos cambios se producen en moléculas circulares de ADN se detectarían con mayor facilidad, al existir la posibilidad de que se formaran nudos de distintos tipos, lo cual resulto cierto. Como los productos de la acción de los enzimas fueron nudos y enlaces al usar electro-micro grafías se pudo proponer modelos de los mecanismos que emplean los diversos enzimas.

Erns y Sumnners proponen un modelo llamado móldelo Tangle, que explica cómo es la acción de la enzima Tn3, el mecanismo deducido del modelo concordaba con el ya propuesto por los biólogos, pero una ventaja de este modelo es que podía ser aplicado a otros enzimas. También se muestra el enfoque topológico usado para resolver el problema de modelar la Tn3, el cual está basado en la idea de que el mecanismo de una enzima puede ser deducido al conocer tanto el sustrato como los productos producidos después de la acción enzimática D.W. Sumners,C; Ernst,S.J.Spengler;N.R, Cozzarrelli(1998)

Una meta importante del presente trabajo es mostrar la manera que se dio la interacción entre Biología y Matemática en el modelo de Tangles. Para lo cual se hace uso de referencias bibliográficas como: Charles Livingston(1993); K. Murasugi (1996); Perla Rebeca.Sanchez Vargas(2009);J.L.Cisneros Molina(2011)

2.2 BASES TEÓRICAS DE LA INVESTIGACIÓN

2.2.1 NUDOS Y ENLACES

Se sabe que el hombre ha utilizado los nudos y enlaces a través de los años hasta la actualidad. Así la antigua civilización Inca utilizó un sistema a base de nudos llamados “quipus” como lenguaje escrito y para llevar la contabilidad.

P.G.Tait, colaborador de Kelvin, se encargó del estudio extensivo y de la clasificación de los nudos, Tait enumeró a los nudos en términos del número de cruces de sus proyecciones planas. Después que la teoría de Kelvin fue descartada como teoría que explica la naturaleza de los átomos el estudio de los nudos se convirtió en una rama esotérica de las matemáticas puras, Con el paso de los años se han encontrado nuevas aplicaciones de la teoría de nudos a otras disciplinas, tales como el estudio de la molécula del ADN, química, biología molecular, mecánica cuántica entre otras.

DEFINICIÓN 2.2.1.1

El subconjunto $K \subset \mathbb{R}^3$ es un nudo si existe un homeomorfismo del círculo unitario S^1 en \mathbb{R}^3 cuya imagen es K . Donde S^1 es el conjunto de puntos (x, y) en el plano \mathbb{R}^2 que satisfacen $x^2 + y^2 = 1$.

El nudo más simple es el círculo no anudado y se le da el nombre de nudo trivial.

DEFINICIÓN 2.2.1.2

Dos nudos K_1, K_2 son semejantes si existe un homeomorfismo

$$h: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3 / h(K_1) = K_2.$$

Los nudos trébol dextrógiro y levógiro no son iguales como se muestra en la figura siguiente. Es decir, si los construimos con un pedazo de cuerda no podemos transformar uno en el otro, únicamente podremos hacerlo mediante el uso de un espejo.



a) Trébol dextrógiro



b) Trébol levógiro

Figura 2.2.1.1:nudos no equivalentes

Esto nos indica que nuestra definición de semejanza de nudos no representa a la idea física que dos nudos sean iguales, por lo que tenemos que buscar una definición más adecuada. Todo homeomorfismo h de R^3 en si mismo preserva la orientación o invierte la orientación. En forma intuitiva se dice que h invierte la orientación si transforma una referencia dextrógira en una referencia levógira i preserva la orientación si la deja igual.

DEFINICIÓN 2.2.1.3

Se dice que dos nudos K_1 , K_2 son equivalentes y se denota por $K_1 \cong K_2$ si existe un homeomorfismo $h: R^3 \rightarrow R^3 / h(K_1) = K_2$, h preserva la orientación.

Todo homeomorfismo de R^3 en si mismo preserva la orientación o invierte la orientación. Existen nudos que si son equivalentes a su imagen en el espejo, así tenemos el nudo 8; el nudo 8 dextrógiros se pueden transformar en el nudo 8 levógiro como se muestra en la figura.

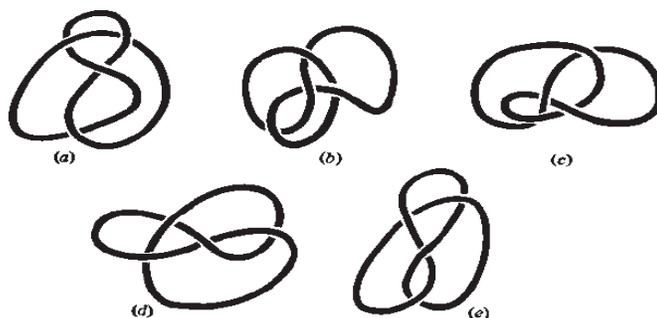


Figura 2.2.1.2 transformación del nudo 8 dextrógiro al levógiro

DEFINICIÓN 2.2.1.4 Se dice que un nudo K es anfiqueiral si existe un homeomorfismo

$h: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3 / h(K) = K$, que invierte la orientación.

DEFINICIÓN 2.2.1.5

Se dice que un nudo K es invertible si existe un homeomorfismo de h de \mathbb{R}^3 en sí mismo que preserva la orientación, tal que la restricción $h|_K$. Es un homeomorfismo que invierte la orientación de K en si mismo.

DEFINICIÓN 2.2.1.6

Se dice que un nudo K es un nudo poligonal si está formado por una unión finita de segmentos de recta llamadas aristas donde los puntos extremos son llamados vértices del nudo.

DEFINICIÓN 2.2.1.7

Se dice que un nudo es dócil si es equivalente a un nodo poligonal en caso contrario se dice que el nudo es salvaje.

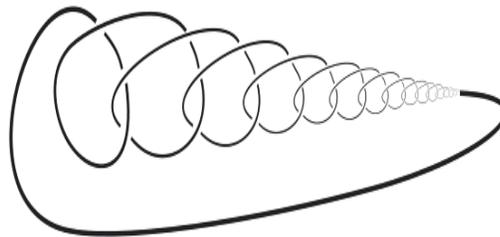


Figura 2.2.1.3: nudo salvaje

DEFINICIÓN 2.2.1.8

Un enlace de n componentes o n - Enlace, es una unión disjunta de n – curvas cerradas simples en \mathbb{R}^3 . A los enlaces de una componente las llamaremos NUDOS.

OBSERVACIÓN.1

un enlace L , de n – componentes, puede entenderse como una incrustación en \mathbf{R}^3 de n copias disjuntas de S^1 es decir, como la imagen de una función continua

$$f : \bigcup_{i=1}^n S^1 \rightarrow \mathbf{R}^3 \text{ Inyectiva.}$$

La orientación de un enlace es a través de la orientación de cada una de sus componentes, que son todas homeomorfas a S^1 . Dado que S^1 posee solo 2 posibles orientaciones, un enlace de n componentes está ordenada cuando cada componente con un elemento del conjunto $\{1,2,\dots, n\}$ con su orden natural. Un enlace trivial de n – componentes o n - enlace trivial.es:

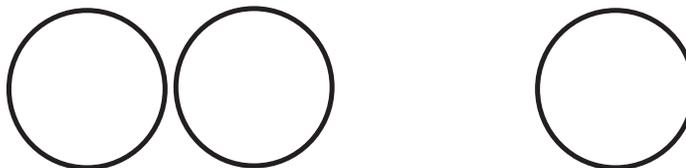


Figura. 2.2.1.4: n - enlace trivial.

Puede observar que no hemos mostrado estos nudos tridimensionalmente sino que hemos hecho un dibujo plano del nudo con una curva con ciertos tramos “cortados”. Estos cortes simbolizan que en 3D, hay una porción del nudo que pasa “detrás” de otras y que cuando proyectamos eso en el plano se ve como un cruce de dos líneas, y los cortes que hemos puesto son para recordar cual trozo de la curva iba sobre quién. Esta forma para de representar a un nudo o cadena se conoce como DIAGRAMA DEL ENLACE O NUDO. Vemos que esta curva es bastante simple y además podemos “deformarla” continuamente a su proyección en el plano XY que como dijimos antes era una circunferencia. Entonces la curva en cuestión es “parecida” al nudo trivial en el sentido que la podamos deformar, moviendo la curva en el espacio a una circunferencia.

MOVIMIENTOS DE REIDEMEISTER

Los movimientos de Reidemeister son tres y estos son:

1) Torcer y deshacer torceduras en el diagrama



Figura 2.2.1.5: Movimiento de Reidemeister del tipo 1

Superponer o separar dos ramas superpuestas.

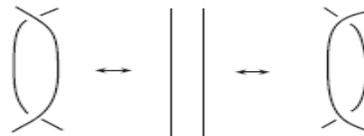


Figura 2.2.1.6: Movimiento de Reidemeister del tipo 2

2) Mover una rama que está delante, detrás o entre dos ramas que se cruzan.

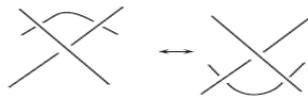


Figura 2.2.1.7: Movimiento de Reidemeister del tipo 3

Los tres movimientos muestran lo que pasa, si la rama va por detrás, pero de este movimiento podemos imaginar los otros dos casos. Si el enlace está orientado, es fácil ver como colocarse las flechas para aplicar los movimientos.

2.2.2 INVARIANTES DE NUDOS E INVARIANTES POLINÓMICAS

Un invariante de nudos o enlaces es una regla que asigna a todo enlace o nudo un objeto algebraico, de modo que a enlaces equivalentes (o nudos equivalentes) les asigna el mismo objeto, como la corolabilidad, el número

mínimo de cruces, el número de puente, el número de des anudamiento, el número de enlaces, el polinomio de Jones, el polinomio de Conway etc.

DEFINICIÓN 2.2.2.1

Sea $c(\widehat{K})$ el número de cruces de un diagrama regular \widehat{K} de un nudo K , se define como el número de cruce $c(K)$ de un nudo K como:

$$c(K) = \min\{c(\widehat{K}) : \widehat{K} \text{ es un diagrama regular de } K\}$$

DEFINICIÓN 2.2.2.2

El Retorcimiento de un diagrama regular \widehat{K} de un nudo K , es denotado por $W(\widehat{K})$, y se define como la suma de los signos de todos los cruces de \widehat{K} .

Sea \widehat{K} un diagrama regular de un nudo K , en un cruce de \widehat{K} si se intercambia el segmento que pasa por debajo del cruce por el segmento que pasa por arriba del cruce entonces el diagrama resultante ya no es un diagrama del nudo K así tenemos la siguiente proposición: Un diagrama regular \widehat{K} de un nudo K , se puede transformar en el diagrama regular del nudo trivial, mediante el intercambio del segmento que pasa por abajo por el segmento que pasa por arriba de algunos o todos sus cruces.

DEFINICIÓN 2.2.2.3

El número de des anudamiento de un nudo K , se denota como $u(K)$ define como:

$$u(K) = \min\{u(\widehat{K}) : \widehat{K} \text{ es un diagrama regular de } K\}$$

DEFINICIÓN 2.2.2.4

Sea L un enlace de dos componentes K_1 y K_2 orientados, sea \widehat{L} un diagrama regular de L con \widehat{K}_1 y \widehat{K}_2 los diagramas regulares de K_1 y K_2 respectivamente. Para cada cruce $c \in \widehat{K}_1 \cap \widehat{K}_2$ se llama el signo de este cruce al número definido como:

$$\text{sign}(c) = \begin{cases} +1 & \text{si el cruce } c \text{ es positivo} \\ -1 & \text{si el cruce } c \text{ es negativo} \end{cases}$$

Donde un cruce es positivo si se sigue la dirección del arco que cruza por debajo va de derecha a izquierda, mientras que un cruce es negativo si es aquel que siguiendo la dirección del arco que cruza por arriba se tiene que el arco que cruza por debajo va de izquierda a derecha.

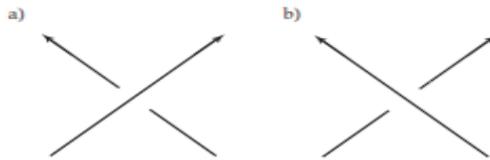


Figura 2.2.2.1: a) cruce positivo b) cruce negativo

DEFINICIÓN 2.2.5

El número de enlace del enlace L , se denota por $LK(K_1, K_2)$ y se define:

$$LK(K_1, K_2) = \frac{1}{2} \sum_{c \in \overline{K_1} \cap \overline{K_2}} \text{sign}(c)$$

EL POLINOMIO DE ALEXANDER

Sea \widehat{K} un diagrama regular orientado de un nudo K , suponga que \widehat{K} tiene n cruces y que los arcos y cruces de \widehat{K} están numeradas del 1 a n .

Se construye una matriz M de orden $n \times n$, donde las entradas son elementos del anillo de polinomios $Z[t]$, donde las entradas de la l -ésima fila ($l = 1, 2, 3 \dots n$) están determinadas por l -ésimo cruce, de la siguiente manera:

Si el cruce l es positivo, con i el arco que pasa por arriba y j, k los arcos que cruzan por abajo, entonces tendremos:

$$\begin{aligned} M_{l,i} &= 1 - t \\ M_{l,j} &= -1 \\ M_{l,k} &= t \end{aligned}$$

Análogamente se tiene si el cruce l es negativo, con i el arco que pasa por arriba y j, k los arcos que cruzan por abajo, entonces tendremos:

$$\begin{aligned}
 M_{l,i} &= 1 - t \\
 M_{l,j} &= t \\
 M_{l,k} &= -1
 \end{aligned}$$

Si $j = k$, entonces se suman los valores de las columnas j y k de manera que $M_{l,j} = M_{l,k} = t - 1$. Todas las demás entradas de la l -ésima fila son ceros. De la matriz anterior M , se eliminan la última fila y la última columna para obtener una matriz $(n - 1) \times (n - 1)$ conocida como matriz de Alexander y denotada por M_A .

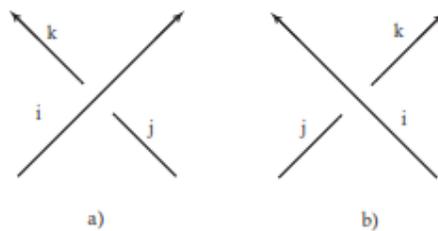


Figura 2.2.2.2: cruce positivo y cruce negativo

llamaremos polinomio de Alexander, al determinante de la matriz M_A

$$A_k(t) = \det(M_A) \in \mathbb{Z}[t]$$

EL POLINOMIO DE CONWAY

Sea \widehat{K} un diagrama regular de un nudo (o enlace) K , tomemos un cruce c_i de \widehat{K} y una vecindad de este, sean \widehat{K}_+ , \widehat{K}_- y \widehat{K}_0 los diagramas regulares (llamados también diagramas de skein) mostrados en la siguiente Figura

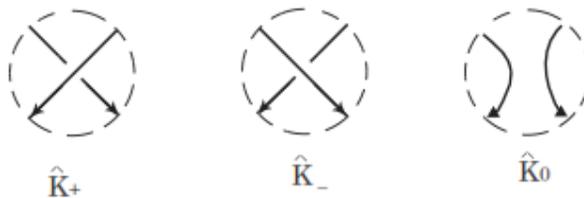


Figura 2.2.2.3: vecindad del cruce

En \widehat{K}_+ , c_i es positivo, en \widehat{K}_- , c_i es negativo y en \widehat{K}_0 c_i se elimina de la siguiente forma:

La vecindad tiene como centro a c_i intersecta a \widehat{K} en cuatro puntos, de manera que se borra el interior de dicha vecindad excepto los cuatro puntos de intersección, luego estos cuatro puntos se unen de tal forma que no se vuelva a crear un cruce y además que al unirlos se tiene que preservar la orientación de \widehat{K} tal como se muestra en la siguiente Figura

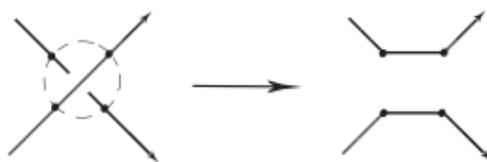


Figura 2.2.2.4:eliminación del cruce

Sean \widehat{K}_+ o \widehat{K}_- se puede cambiar el uno en el otro reemplazando la vecindad de c_i por otra, de la misma forma \widehat{K}_+ o \widehat{K}_- se puede cambiar a \widehat{K}_0 , a estos cambios los llamaremos operaciones de skein.

DEFINICIÓN 2.2.2.6

Se llama Polinomio de Conway de un nudo K (o enlace) orientado al polinomio denotado por $\nabla_K(z)$, que cumple lo siguiente:

- i.- Si K_1 y K_2 son dos nudos(o enlaces) equivalentes entonces $\nabla_{K_1}(z) = \nabla_{K_2}(z)$
- ii.- Si K es un nudo trivial, entonces $\nabla_K(z) = 1$
- iii.- Sea \widehat{K} un diagrama regular de un nudo (o enlace) K , se cumple que

$$\nabla_{\widehat{K}_+}(z) - \nabla_{\widehat{K}_-}(z) = z \nabla_{\widehat{K}_0}(z)$$

FORMA RECURSIVA PARA EL CÁLCULO DEL POLINOMIO DE CONWAY

Sea \widehat{K} un diagrama regular de un nudo (o enlace) K , tomemos un cruce c_i de \widehat{K} , luego identificamos si el cruce es positivo o negativo, de forma que se tiene dos posibles resultados $\widehat{K} = \widehat{K}_+$ o $\widehat{K} = \widehat{K}_-$

Si $\widehat{K} = \widehat{K}_+$, entonces se aplica las operaciones de skein a $\widehat{K} = \widehat{K}_+$ para obtener

$$\widehat{K} = \widehat{K}_- \text{ y } \widehat{K} = \widehat{K}_0.$$

Si $\widehat{K} = \widehat{K}_-$, entonces se aplica las operaciones de skein a $\widehat{K} = \widehat{K}_-$ para obtener

$$\widehat{K} = \widehat{K}_+ \text{ y } \widehat{K} = \widehat{K}_0.$$

Sin pérdida de generalidad: Si: c_i es positivo, entonces $\widehat{K} = \widehat{K}_+$, luego debajo de \widehat{K} se dibujan \widehat{K}_- y \widehat{K}_0 y se conectan por medio de una línea a \widehat{K}_+ .

A la línea que conecta \widehat{K}_+ con \widehat{K}_- se le asigna +1 mientras que a la línea que conecta \widehat{K}_+ con \widehat{K}_0 se le asigna +z, si \widehat{K}_- o \widehat{K}_0 son diagramas equivalentes al nudo trivial o al enlace trivial, entonces esa rama del nivel está terminada, de lo contrario se escoge una de las ramas del nivel sin terminar, luego se toma un cruce c_j del diagrama que se haya escogido (no importa que rama se escoja al final todas las ramas se deben continuar hasta que se llegue a el nudo trivial o al enlace trivial) y se identifica c_j si es positivo o negativo luego se realiza el mismo proceso descrito para \widehat{K}_+ , el proceso es análogo cuando $\widehat{K} = \widehat{K}_-$.

Finalmente el polinomio de Conway se obtiene como la suma del producto de los coeficientes (asociados a las líneas conectoras) por el respectivo polinomio de Conway del nudo (o enlace) empezando desde el ultimo nivel.

EL POLINOMIO DE JONES

DEFINICIÓN 2.2.2.7

Sea \widehat{K} un diagrama regular de un nudo (o enlace) K orientado, se denomina el polinomio de Jones de K a el número denotado por $V_K(t)$ si cumple lo siguiente:

i).- Si K es un nudo trivial, entonces $V_K(z) = 1$

ii).- $\frac{1}{t} V_{K_+}(t) - t V_{K_-}(t) = \left(\sqrt{t} - \frac{1}{\sqrt{t}} \right) V_{K_0}(t)$

Donde \widehat{K}_+ , \widehat{K}_- y \widehat{K}_0 son los diagramas de skein.

El algoritmo para calcular el polinomio de Jones es análogo al que se utiliza para calcular los polinomios de Conway, así la relación de skein de la definición anterior se re escribe como:

$$V_{K_+}(t) = t^2V_{K_-}(t) + tzV_{K_0}(t)$$

$$V_{K_-}(t) = t^2V_{K_+}(t) + t^{-1}zV_{K_0}(t)$$

Dónde: $z = \sqrt{t} - \frac{1}{\sqrt{t}}$

CORCHETES DE KAUFFMAN

DEFINICIÓN 2.2.2.8

Sea \hat{K} un diagrama regular de un nudo (o enlace) K orientado, el corchete de Kauffman de K se denota por $\langle K \rangle$ y es polinomio definido en el anillo de polinomios $Z[t^{-1}, t]$ en la que se cumple lo siguiente:

- i) Si $K = 0$ es un nudo trivial, entonces $\langle 0 \rangle = 1$
- ii) $\langle K \cup O \rangle = (-t^{-2} - t^2) \langle K \rangle$
- iii) $\langle K \rangle = t \langle D_1 \rangle + t^{-1} \langle D_2 \rangle$

Dónde: D_1 y D_2 representan al diagrama \hat{K} luego de haber deshecho uno de sus cruces.

Estos corchetes son llamados corchetes de Kauffman, y no es una invariante de nudos, ya que puede modificarse luego de realizar movimientos de Reidemeister, para ser más precisos este polinomio cambia con el primer movimiento de Reidemeister del tipo I, pero no cambia con los otros dos movimientos de Reidemeister.

El polinomio $f_K(t) = (-t)^{-3w(K)} \langle K \rangle$ es una invariante de los nudos orientados, donde $W(\hat{K})$ es el retorcimiento del nudo K .

2.2.3 TANGLES

DEFINICION 2.2.3.1

Un Tangle es una proyección de un enlace sobre una región en el plano de proyección rodeado por un círculo de manera que el enlace cruza el círculo

exactamente cuatro veces, como se indica en la siguiente Figura. Estos puntos son noreste (NE), sureste (SE), noroeste (NO) y suroeste (SO).

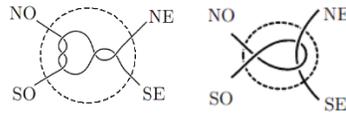


Figura 2.2.3.1: elementos de Tangles

DEFINICIÓN 2.2.3.2

Dos Tangles son equivalentes si se puede pasar de uno a otro utilizando los movimientos de Reidemeister siempre que en cada paso los cuatro extremos de las cuerdas se mantengan fijos.

Los Tangles más sencillos, aparte de los que no se cruzan, son los denominados "enteros", que se numeran según el número de cruces que tenga y llevan signo negativo o positivo dependiendo de si la cuerda que pasa por encima tiene pendiente negativa o positiva.

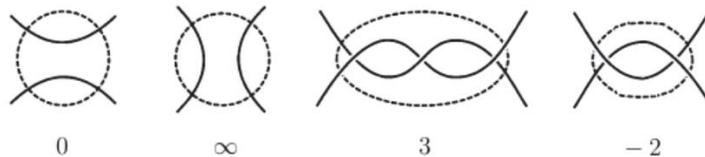


Figura 2.2.3.2:Tangles Sencillos

Para representar un tangle en forma general como parte de un nudo dibujaremos simplemente una circunferencia de la que salen cuatro cuerdas en las direcciones mencionadas con una **L** en su interior tal como se indica en la siguiente Figura:

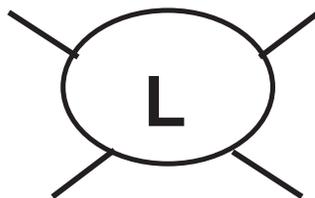


Figura 2.2.3.3:un tangle en general

DEFINICIÓN 2.2.3.3

Dados dos Tangles A y B, la suma $A+B$ se define uniendo los extremos NE y SE del primer tangle con los NO y SO del segundo tangle.

Mientras que la multiplicación consiste en reflejar el primer tangle respecto del eje NO-SE y luego hacer una suma (la reflexión no cambia el signo de los cruces, es decir: si la cuerda de arriba tenía pendiente positiva o negativa, después de la operación seguirá teniendo pendiente positiva o negativa respectivamente) tal como se muestra en la Figura 2.2.3.4



a) Suma de Tangles

b) Multiplicación de Tangles

Figura 2.2.3.4:operaciones con Tangles

La suma de los Tangles enteros se comporta como la suma aritmética, así si sumamos los Tangles enteros 2 y 3 el resultado será el tangle 5, que es lo esperado como se muestra en la siguiente Figura.

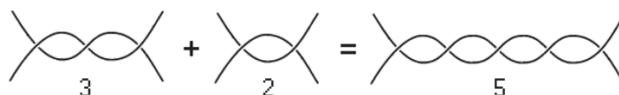


Figura 2.2.3.5:ejemplo de suma de Tangles

Otras dos importantes operaciones definidas para Tangles son:

la clausura numerador y la clausura denominador denotada por $N(A)$ y $D(A)$ respectivamente. Estas operaciones producen nudos y enlaces de dos componentes.

DEFINICIÓN 2.2.3.4

La clausura del numerador consiste en pegar los extremos NE con el extremo NO y el extremo SE con el extremo SO del mismo tangle.

DEFINICIÓN 2.2.3.5

La clausura del denominador de un 2-Tangle T , se denota por $D(T)$ y es el nudo (o enlace) que consiste en pegar los extremos NE con el extremo SE y el extremo NO con el extremo SO del mismo tangle.

Si tenemos la suma de dos tangles A y B entonces se puede construir el numerador de la suma denotada por $N(A+B)$, pegando los extremos NO del tangle A con el extremo NO del tangle B y al extremo SO del tangle A con el extremo SO de B .

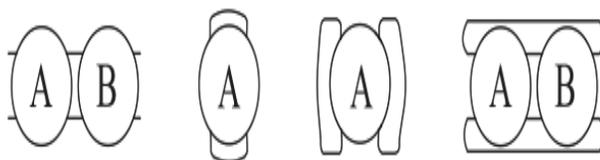


Figura 2.2.3.6: Construcción a partir de Tangles: suma, numerador, denominador, numerador de una suma

TANGLE RACIONAL

DEFINICIÓN 2.2.3.6

Un Tangle racional es aquel que puede ser convertido en un tangle trivial mediante isotopía ambiental donde no es permitido mover los extremos del círculo frontera. Los 2-Tangles racionales o triviales llamados también excepcionales tienen la forma:

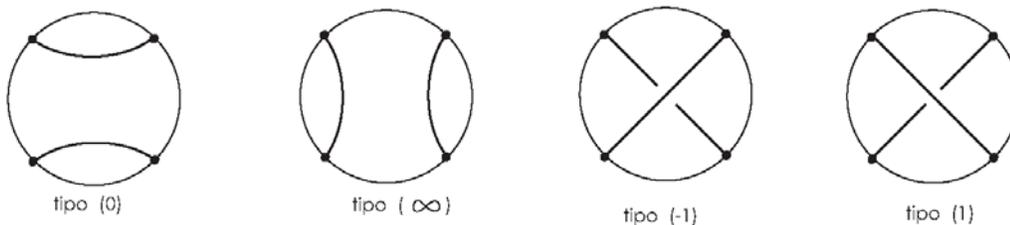


Figura 2.2.3.7: 2- Tangles excepcionales

DEFINICIÓN 2.2.3.7

Se llama 2-Tangle trivial, a la imagen del 2-Tangle del tipo (∞) bajo un homeomorfismo $f: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ tal que $f(B^3) = B^3$ y manda el conjunto $\{NW, NE, SW, SE\}$ en sí mismo.

A partir de la composición de homeomorfismos básicos como: el giro vertical $V: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$, giro horizontal $H: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$, rotación del ángulo π y el homeomorfismo reflexión $F: \mathbb{R}^3 \rightarrow \mathbb{R}^3$ se pueden construir 2- Tangles triviales.

ALGORITMO DE CONWAY

Una forma de construir 2- Tangles racionales es siguiendo el siguiente procedimiento de J. Conway:

1. Se toma el 2- Tangle del tipo (∞) , denotado por: T_∞ .
2. Se aplica el homeomorfismo F , a T_∞ , es decir: $F(T_\infty)$.
3. Se aplica el homeomorfismo H , α_i veces es decir: $H^{\alpha_i}(F(T_\infty))$ con $\alpha_i \in \mathbb{N}$.
4. Los pasos 2 y 3 se repiten un numero finito de i - veces con $1 \leq i \leq n$ donde i toma valores de forma descendente empezando en n .

El 2- Tangle resultante es denotado por $T(\alpha_1, \alpha_2 \dots \alpha_n)$ que también lo denotamos por: $H^{\alpha_1} \circ F \circ H^{\alpha_2} \circ F \circ H^{\alpha_3} \circ F \dots \circ F \circ H^{\alpha_n}(T_\infty)$.

TEOREMA.1

Un 2 - Tangle racional es obtenida por medio de la composición finita y alternada de los homeomorfismos V y H aplicados a los 2- Tangles: T_0 o T_∞

Demostración:

Considérense las siguientes identidades:

$$R^2 = F^2 = I \text{ y } V = F \circ H \circ F, \text{ donde } I \text{ es el homeomorfismo identidad.}$$

Se afirma que $V^n = F \circ H^n \circ F$ si $n = 1$

Para $n = 2$

$$V^2 = F \circ H \circ F \circ F \circ H \circ F = F \circ H \circ I \circ H \circ F = F \circ H^2 \circ F$$

Supóngase que se cumple para $n = k$, se demostrara que se cumple para

$n = k + 1$

$$V^{k+1} = V \circ V^k = F \circ H \circ F \circ F \circ H^k \circ F = F \circ H \circ I \circ H^k \circ F = F \circ H^{k+1} \circ F$$

Así tenemos que:

$$H^{a_1} \circ F \circ H^{a_2} \circ F \circ \dots \circ F \circ H^{a_{n-1}} \circ F \circ H^{a_n}$$

$$= H^{a_1} \circ V^{a_2} \circ H^{a_3} \circ \dots \circ V^{a_{n-1}} \circ V^{a_n} .$$

Sin embargo, cuando se construyen 2-maravanas racionales por medio de H y V, el proceso se divide en dos, ya que en el método de Conway siempre se termina con H, de esta forma se considera lo siguiente:

Si n es impar, entonces $H^{a_1} \circ V^{a_3} \circ H^{a_5} \circ \dots \circ V^{a_{n-1}} \circ H^{a_n}$ (T_0) y

Si n es par, entonces $H^{a_1} \circ V^{a_3} \circ H^{a_5} \circ \dots \circ H^{a_{n-1}} \circ V^{a_n}$ (T_∞)

DEFINICIÓN 2.2.3.8

Una fracción es llamada continua si es una expresión finita de la forma:

$$a_1 + \frac{1}{a_1 + \frac{1}{a_1 + \frac{1}{a_1 + \frac{1}{a_n}}}}$$

Donde $a_i \in \mathbb{Z}$, para todo $i \in \{1, 2, 3 \dots n\}$ y además $a_n \neq 0$ y será denotada por: $[a_1, a_2, \dots, a_n]$.

Toda fracción continua se puede evaluar y obtener un número racional de la forma $\frac{p}{q} \in \mathbb{Q}$ recíprocamente todo número racional $\frac{p}{q} \in \mathbb{Q}$ se puede expresar en forma de fracción continua, esto se sigue del algoritmo de Euclides. La expansión de $\frac{p}{q} \in \mathbb{Q}$ en una fracción continua no es única.

Existe una correspondencia biyectiva entre las clases de equivalencia de los 2- Tangles triviales o racionales y el conjunto de los números racionales $\frac{p}{q}$ incluido el 2- tangle (∞) , donde $p \in \mathbb{N}$ y $q \in \mathbb{Z}$. Esto significa que dos 2- Tangles son equivalentes si y solo si sus fracciones asociadas son iguales.

TIPOS DE ENLASES RACIONALES

DEFINICIÓN 2.2.3.9

Sean S una esfera de \mathbb{R}^3 , la cual intersecta transversalmente a un nudo (o enlace) L en dos puntos, sea $\alpha \subset S$ un arco en S que conecta los dos puntos de $L \cap S$ y

U_1 y U_2 las dos componentes de $\mathbb{R}^3 - S$. se dice que el enlace L es factorizable por L_1 y L_2 si: $L_i = (L \cap U_i) \cup \alpha$ con $i : 1,2$.

DEFINICIÓN 2.2.4.0

Un factor L_i de un enlace L se dice propio si no es el nudo trivial y no es igual al enlace

Un enlace L con factores propios se le llama compuesto, mientras que un enlace que no tenga factores propios se le llama localmente trivial.

DEFINICIÓN 2.2.4.1

Un enlace L se dice separable si existe una esfera S encajada en el complemento $\mathbb{R}^3 - L$ tal que hay componentes de L adentro y afuera de S de forma que si se denota por U_1 y U_2 a las dos componentes de $\mathbb{R}^3 - S$ y $L_i = U_i \cap L$ con $i = 1, 2$, entonces $L = L_1 \cup L_2$, donde L_1 y L_2 son los componentes separables de L .

DEFINICIÓN 2.2.4.2

Un nudo (o enlace) L es primo si es no trivial, no separable y localmente trivial

2.2.4 Estructura del ADN

En el presente acápite se hace uso de las referencias bibliográficas siguientes: Jimenez L.F ;Merchant Horacio (2003); Alvarez Diaz A;Hilario Rodriguez Enrique Reviciones (2010) .Cuando en los años cincuenta se descubrió la estructura del ADN, el soporte de la información genética pasó a ser un objeto tangible. Desde entonces, se ha trabajado sin descanso en los mecanismos moleculares implicados en la replicación, transcripción, recombinación y reparación del ADN.

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es una molécula que está formada por dos cadenas paralelas, de unas unidades denominadas nucleótidos. Dichas cadenas

están unidas por enlaces a modo de peldaños de una escala de cuerda, y se retuercen en hélice. Esta estructura se conoce como doble hélice de ADN.

Los nucleótidos que constituyen la doble hélice constan de tres sub unidades: un azúcar de cinco átomos de carbono (pentosa), la desoxirribosa. el ácido fosfórico (PO_4H_3), cuatro compuestos denominados bases nitrogenadas, que son la adenina (A), la timina (T), la citosina (C) y la guanina (G).

Las cadenas del DNA se componen de azúcares y de fosfatos que se alternan. Así, la unión entre dos nucleótidos tiene lugar entre el grupo fosfato de un nucleótido y el azúcar del siguiente.



Figura 2.2.4.1: esqueleto azúcar-fosfato

(fuente: Jiménez Felipe-Merchant H. Biología Celular y Molecular México 2003)

Las bases, unidas al azúcar, se proyectan hacia fuera, dando lugar a los peldaños de la doble hélice. Los enlaces se establecen entre las bases nitrogenadas complementarias de cada par de nucleótidos enfrentados: la adenina (A) se enlaza con la timina (T) formando dos puentes de hidrógeno entre sí y la citosina (C) se enlaza con la guanina (G) formando entre ellas, tres puentes de hidrógeno.

El orden de las bases de los nucleótidos a lo largo de las cadenas, es el mensaje que condiciona la composición de todos los tipos de proteínas de un organismo, esto es, su código genético, La doble hélice de DNA tiene un diámetro de dos nanómetros ($2 \cdot 10^{-9}$ metros), pero su longitud puede abarcar varios centímetros si se trata de una molécula con millones de bases nucleótidas. Tal disparidad entre diámetro y longitud del ADN nos adelanta ya cuán condensado se halla en el interior celular.

Los anudamientos y enredos de las moléculas de DNA dificultan la realización de los procesos biológicos como replicación, transcripción y recombinación. Para que estos mecanismos biológicos funcionen, debe haber una forma de manipular las masas enredadas de DNA. La naturaleza supera este problema proporcionando unas enzimas llamadas topoisomerasas.

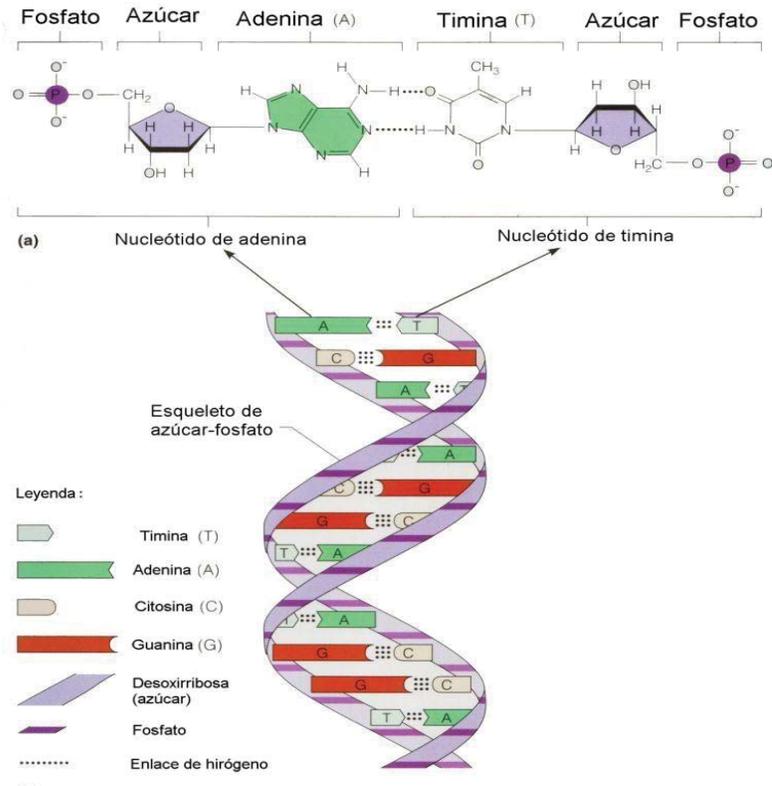


Figura 2.2.4.2: molécula de ADN

(fuente: Jiménez Felipe-Merchant H. Biología Celular y Molecular México 2003)

La macromolécula de ADN puede adoptar una forma lineal o una forma circular cerrada. El ADN circular puede encontrarse en forma relajada o en forma súper enrollada. En la forma relajada, el círculo se halla desplegado sobre su único plano; en la forma súper enrollada el contorno del círculo va girando sobre sí mismo de manera tal que adquiere profundidad.

Una enzima particular puede llevar a cabo una acción muy sofisticada en el DNA. Posiblemente, podría coger dos cadenas de DNA y sustituirlas por un enredo no trivial. Una vez que una enzima particular es aislada, los bioquímicos quieren

determinar cómo actúa en el ADN . La enzima podría hacer que se formara un nudo en una cadena del ADN , pero si los dos extremos de la cadena están libres, el nudo puede desplazarse hasta el final de la cadena de ADN y desaparecer. Los científicos no podrían ver que efecto ha hecho la enzima. Para solucionar este problema, los científicos utilizan moléculas de ADN circular, En los años sesenta, se descubrió que el ADN de cierto bacteriófago aparecía como un anillo de cadena simple del orden de 15000 átomos desde entonces, los bioquímicos han descubierto que el ADN cíclico de cadena-simple y el ADN cíclico de cadena-doble (la doble hélice de dos cadenas usual) son frecuentes, apareciendo no solamente en muchas bacterias y virus sino también en las mitocondrias de células humanas. Más recientemente, los bioquímicos han descubierto como crear artificialmente ADN cíclico. Es a esas moléculas sintéticas, a las que pueden aplicar las enzimas para determinar sus efectos. Dejando que la enzima actúe sobre este ADN , pueden examinar el resultado. Si la enzima causa anudamiento, este anudamiento quedará en el ADN circular.

Una topoisomerasa de tipo II tiene la propiedad de transformar un ADN circular relajado en súper enrollado. Este proceso implica pasar de una forma sin almacenamiento de energía a una forma con alto contenido energético, y por lo tanto es necesaria la presencia de adenosinatrifosfato (ATP) como donante energético. Por el contrario la transformación de ADN súper enrollado en relajado con subsecuente liberación de energía es catalizada directamente por una topoisomerasa de tipo I sin necesidad de ATP.

Una modificación estructural en una región limitada de la molécula circular de ADN modifica la topología a lo largo de todo el círculo. Estos cambios arquitectónicos son sumamente importantes porque modifican la relación del ADN con proteínas reguladoras y ejercen por lo tanto, un profundo efecto en el funcionamiento génico.

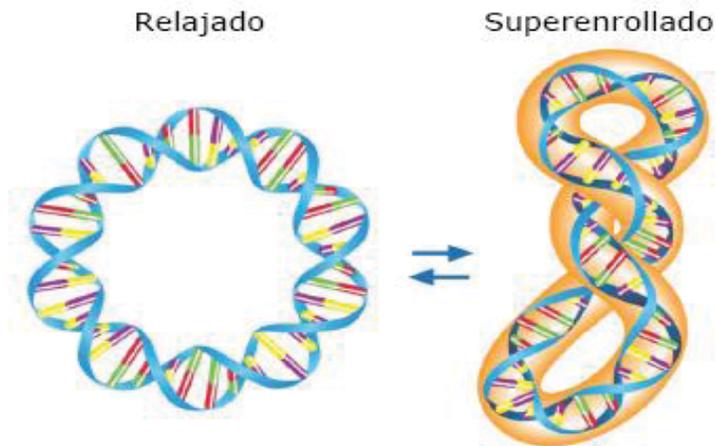


Figura 2.2.4.3:ADN circular relajado y súper enrollado
(fuente: Jiménez Felipe-Merchant H. Biología Celular y Molecular México 2003)

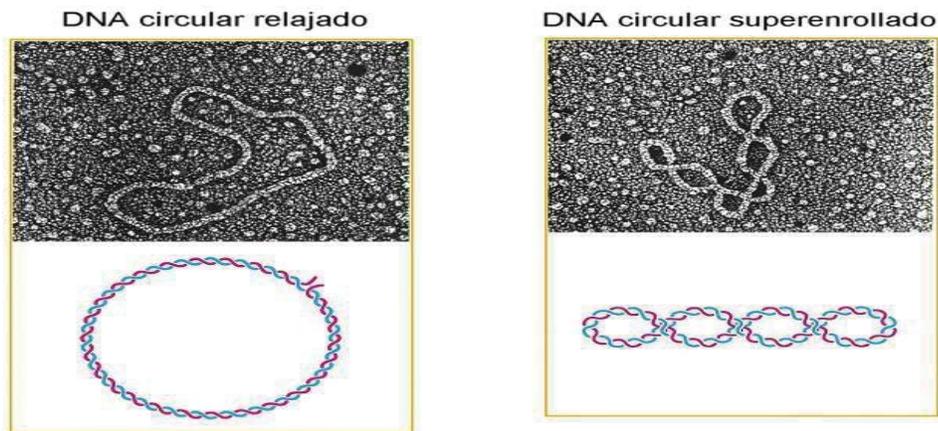


Figura 2.2.4.4: ADN circular relajado y súper enrollado(fotografía electrónica)
(fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University)

En el ADN cíclico de doble cadena, cada uno de los fosfatos a lo largo del borde de la escala está enlazado a dos moléculas de azúcar diferentes. Cada uno de los azúcares se enlaza a una molécula base, siendo ésta una de las moléculas C, T, G o A, y también a dos fosfatos, que aparecen en dos sitios diferentes de la molécula de azúcar, llamadas posiciones 3' y 5'. Un solo fosfato estará enlazado a la posición 3' de un azúcar y a la posición 5' del otro azúcar.

Para nuestras consideraciones, hay una consecuencia aún más importante relacionada con estas posiciones. Si los extremos del ADN lineal de dos cadenas se juntan para formar una molécula de ADN cíclico de dos cadenas, el extremo 3' se debe pegar al extremo 5' y viceversa. Esto fuerza que cada cadena del ADN pegue su parte delantera con su propia parte trasera en vez de con la parte trasera de la otra cadena. Por lo tanto conseguimos dos cadenas enlazadas en vez de una sola cadena.

Por otra parte debe haber un número par de medias vueltas en el ADN cíclico de dos cadenas, cuando se presenta completamente en el plano.

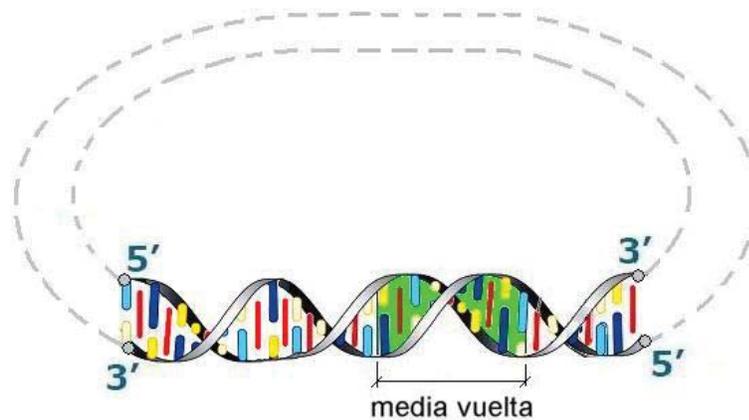


Figura 2.2.4.7: ADN circular (media vuelta)

(fuente: Jiménez Felipe-Merchant H. Biología Celular y Molecular México 2003)
(Esto se debe a que el número de cruces de un enlace o nudo de dos componentes entero debía ser par).

La geometría del ADN cíclico de doble cadena, puede ser modelada como una cinta en el espacio tridimensional, con los extremos pegados. Los dos bordes de la cinta corresponden a las dos cadenas del ADN. Puesto que debe haber dos bordes distintos de la cinta, sabemos que la cinta nunca tomará la forma de una banda de Möbius. La curva que recorre el centro de la cinta se llama eje de la cinta. Aunque no modela una parte de la molécula, este eje nos dice como se retuerce dicha molécula en el espacio. Ahora, podemos elegir una orientación en

el eje y después dar a los dos bordes de la cinta orientaciones que concuerden con ella.

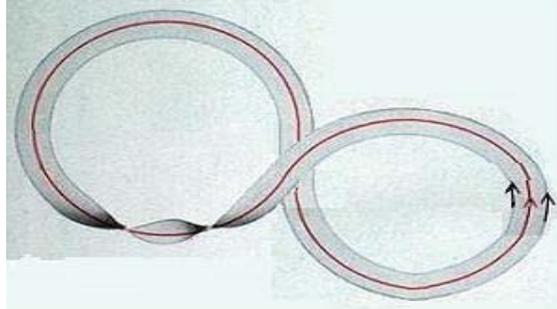


Figura 2.2.4.8: modelado geométrico de la molécula de ADN de doble cadena (fuente: Jiménez Felipe-Merchant H. Biología Celular y Molecular México 2003) Para ver las moléculas de ADN súper enrollado, los bioquímicos utilizan un método llamado electroforesis. Consiste en colocar las moléculas en un gel y después pasar electricidad a través del gel para atraerlas hacia un electrodo. Las moléculas con mayor súper enrollamiento son más compactas, por lo que se mueven más rápidamente a través del gel, y así, pueden ser separadas.



Figura 2.2.4.9: Las moléculas súper enrolladas se mueven más rápidamente a través del gel.

(fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University) Una vez que se han separado las moléculas, son examinadas bajo un microscopio electrónico. Entonces el DNA es revestido para que se puedan ver los cruces y enredos.

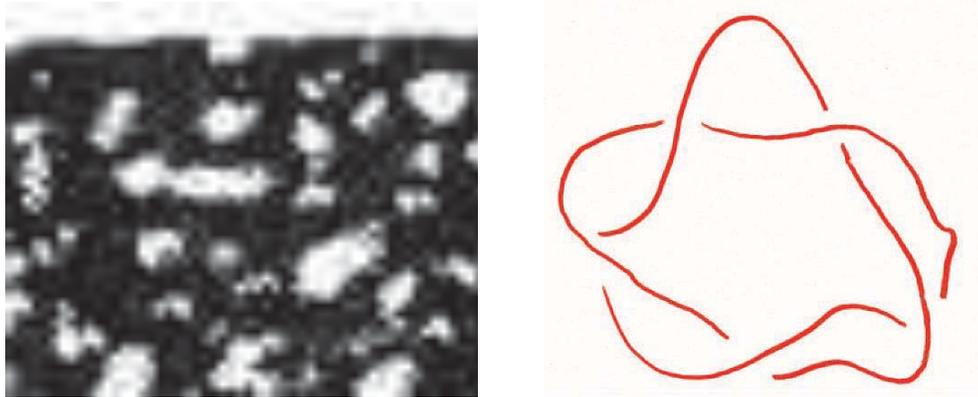


Figura 2.2.4.10: El anudamiento del DNA a través de un microscopio electrónico.

(fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University)

2.2.5 RECOMBINACIÓN DE LUGAR ESPECÍFICO

La recombinación de lugar específico es una de las formas de recombinación genética que altera el código genético de un organismo, ya sea al mover un bloque de ADN a otra posición o al integrarlo a una. La recombinasa es un enzima que lleva a cabo el proceso de recombinación de lugar específico Alvarez Diaz A; Hilario Rodriguez E. (2010)

Las recombinasas de lugar específico se clasifican en dos familias: (1) Recombinasas de Tirosina y (2) Recombinasas de Serina. Esta clasificación está basada debido al amino ácido que lleva a cabo el proceso de corte.

El proceso de recombinación de lugar específico se lleva a cabo en un segmento corto de ADN dúplex (aproximadamente 10pb) cuya secuencia de pares de base es reconocida por la recombinasas, estos lugares conocidos como lugares de recombinación, son cercados por la enzima y otras proteínas llamándose a este proceso como sinapsis. Se entiende como complejo sináptico, a la parte acotada por el enzima y la proteína y la parte libre

Alvarez Diaz A; Hilario Rodriguez E. (2010)

Si al formarse el complejo sináptico se efectúa un solo evento de recombinación decimos que la recombinación es sencilla, la recombinación es posesiva si

ocurren varios eventos de recombinación en una sola unión productiva. Mientras que la recombinación es llamada recombinación distributiva si hay varias uniones productivas. Alvarez Diaz A; Hilario Rodriguez E. (2010)

Un ejemplo de recombinación de lugar específico ocurre en la integración y escisión del DNA del fago lamda en el E. coli (los DNA de ambos recombinan en un sitio específico dando lugar a un único DNA conteniendo ambos genomas). La recombinación de lugar específico puede ocurrir entre uno o varias moléculas de ADN si la recombinación se lleva a cabo con una molécula entonces los lugares específicos de recombinación pueden tener una Orientación Directa o una Orientación Invertida (ver Figura 2.2.5.1) y el resultado de la recombinación dependen de la orientación de las repeticiones. si la secuencia se encuentra en moléculas diferentes el fragmento se integra al ADN así por ejemplo la integración del fago lamda a un cromosoma bacteriano.

M.Vazquez.,D.W.Sumners(1998)

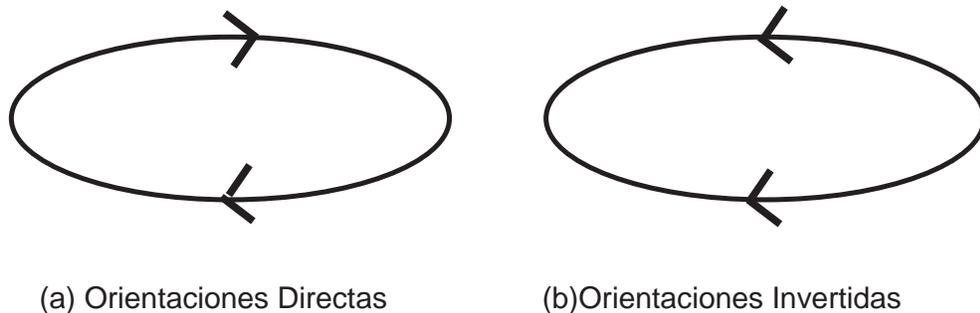


Figura 2.2.5.1:orientaciones de la molécula de ADN

2.2.6 DEFINICIONES DE TÉRMINOS

Para la definición de estos términos se hace uso de la referencia bibliográfica Alvarez Diaz A;Hilario Rodriguez E.(2010)

1. ADN

Ácido Desoxirribonucleico, macromolécula de ácido nucleico que contiene las instrucciones genéticas usadas en el desarrollo y

funcionamiento de todos los organismos vivos conocidos y algunos virus, y es responsable de su transmisión hereditaria.

2. GENES

Segmentos de ADN que contiene las instrucciones (**Código genético**) tienen propósitos estructurales o toman parte en la regulación.

3. NUCLEÓTIDOS

Son moléculas orgánicas formadas por la unión covalente de un monosacárido de cinco carbonos (pentosa), una base nitrogenada y un grupo fosfato. Son los monómeros de los ácidos nucleicos (ADN y ARN) en los cuales forman cadenas lineales de miles o millones de nucleótidos, pero también realizan funciones importantes como moléculas libres.

4. NUCLEÓSIDO

Es la parte del nucleótido formada únicamente por la base nitrogenada y la pentosa.

5. ADENOSINATRIFOSFATO (ATP)

Es un nucleótido fundamental en la obtención de energía celular. Está formado por una base nitrogenada (adenina) unida al carbono 1 de un azúcar de tipo pentosa, la ribosa, que en su carbono 5 tiene enlazados tres grupos fosfato.

6. BACTERIÓFAGO

También llamados fagos, son virus que infectan exclusivamente a las bacterias. Están constituidos por una cubierta proteica o cápside en cuyo interior está contenido su material genético, que puede ser ADN, de 5.000 a 500.000 pares de bases.

7. CLONACIÓN

Copia idéntica de un organismo a partir de su ADN, esta se puede definir como el proceso por el que se consiguen, de forma asexual, 2 copias idénticas de un organismo, célula o molécula ya desarrollado.

8. SINAPSIS

Apareamiento, gen a gen, en toda su longitud. Esto es, las Cromátidas se unen en cada gen. Esto forma el llamado "cromosoma bivalente" (se denomina así porque está constituido por una estructura formada por dos cromosomas), un cromosoma constituido por cuatro cromátidas, por lo que también se le llama "tétrada" (dos para cada cromosoma). Esta unión se produce gracias al "complejo sinaptonémico"

9. COMPLEJO SINAPTONÉMICO

Estructura proteica que aparece durante la sinapsis. Este complejo sinaptonémico está constituido por un componente central y dos componentes laterales, estos últimos se encuentran sobre las cromátidas hermanas de uno de los cromosomas homólogos.

10. ENZIMAS

Catalizadores, proteínas reguladoras de procesos metabólicos, con acción específica sobre determinados sustratos, generando productos.

11. TOPOIMERASAS

Pueden cambiar la topología del ADN.

12. TOPOISOMERASA DE TIPO II

Tiene la propiedad de transformar un ADN circular relajado en súper enrollado.

13. RECOMBINACIÓN GENÉTICA

Es el proceso por el cual una hebra de material genético (usualmente ADN, pero también puede ser ARN) se corta y luego se une a una molécula de material genético diferente.

14. RECOMBINACIÓN DE LUGAR ESPECÍFICO

Cambiar la topología del ADN. Que se encargan de combinar el material genético rompiendo dos hebras de ADN y uniendo la mitad de una con la de la otra. Hay numerosas enzimas de este tipo (principalmente en virus y bacterias).

15. EXPRESIÓN GÉNICA

Es el proceso por medio del cual todos los organismos procariotas y células eucariotas transforman la información codificada por los ácidos nucleicos en las proteínas necesarias para su desarrollo y funcionamiento.

16. TRANSCRIPCIÓN GENÉTICA

Primer proceso de la expresión génica, mediante el cual se transfiere la información contenida en la secuencia del ADN hacia la secuencia de proteína utilizando diversos ARN como intermediarios.

17. TRADUCCIÓN GENÉTICA

Segundo proceso de la síntesis proteica (parte del proceso general de la expresión génica). En la traducción, el ARN mensajero se decodifica para producir un polipéptido específico de acuerdo con las reglas especificadas por el código genético.

CAPITULO III:

MODELAMIENTO MATEMATICO DE LA RECOMBINACION DE LUGAR ESPECÍFICO (CASO: Enzimas T3n Resalbasa y Fago λ Integrasa)

3.1 MODELO MATEMÁTICO PARA LA RECOMBINACIÓN DE SITIO ESPECÍFICO

El modelo matemático para la recombinación de sitio específico estudia los cambios topológicos en el ADN causados por las recombinasas durante la sinapsis, dados el sustrato y el producto se trata de obtener la estructura del complejo sináptico pre-recombinante y post-recombinante, es decir, la estructura del antes y después de la acción enzimática.

Para esto se considera a la enzima dentro de una bola B^3 y al ADN como un nudo (o enlace), cuando la enzima se une a los dos segmentos específicos se tiene que B^3 intersecta a el complejo sináptico, de manera que B^3 divide a este en dos 2—Tangle, la 2—Tangle dentro de B^3 es el complejo sináptico local por tanto la acción enzimática se lleva a cabo dentro de B^3 , luego la 2—Tangle que está afuera de B^3 permanece sin cambios. Sanchez Vargas.P.R (2009)

Asumimos que la acción es independiente de la geometría y topología del sustrato, basándonos en los siguientes axiomas:

Axioma 1

El complejo sináptico local es una 2—Tangle y se subdivide en la suma $O_b + T$ de dos 2—Tangles

El complejo sinóptico local pre- recombinante es un 2-Tangle y se sub divide en la suma de dos 2-Tangles: $O_b + T$

El complejo sinóptico local post- recombinante es un 2-Tangle y se sub divide en la suma de dos 2-Tangles: $O_b + R$. donde:

T : es la 2—Tangle que representa la parte del sustrato que está unida a la enzima y que será alterada.

R: es la 2—Tangle que representa a los segmentos ya recombinados.

O_b : representa la parte del sustrato que está unida a la enzima pero que permanece sin cambios.

Axioma 2

El complejo sináptico pre-recombinante está dado por la cerradura del numerador de la suma de los 2-Tangles: $O_f + O_b + T$.

Axioma 3

El complejo sináptico post-recombinante está dado por la cerradura del numerador de la suma de los 2-Tangles: $O_f + O_b + R$.

El mecanismo de la enzima corresponde al reemplazo de T Por R

O_f : Es un 2-Tangle que representa la parte del sustrato que no está unida a la enzima y que no está alterada.

Se tiene que una sola reacción de recombinación de sitio específico está determinada por las siguientes dos ecuaciones

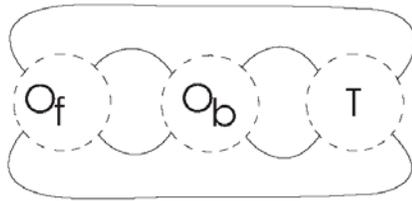
$$N(O_f + O_b + T) = \text{Sustrato}$$

$$N(O_f + O_b + R) = \text{Producto}$$

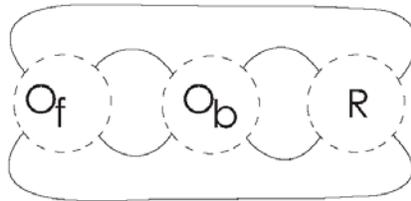
Si $O_f = T_0$, entonces se tiene que

$$N(O_f + O_b + T) = N(O_b + T) = \text{Sustrato}$$

$$N(O_f + O_b + R) = N(O_b + R) = \text{Producto}$$



$$N(O_f + O_b + T) = \text{Sustrato}$$



$$N(O_f + O_b + R) = \text{Producto}$$

Figura 3.1.1: representación gráfica del sustrato y producto

Axioma 4

El mecanismo de la enzima es constante e independiente de la geometría (sobre enrollamiento) y la topología (anudamiento y enlace) del sustrato.

Este axioma dice que la acción enzimática se lleva a cabo dentro de B^3 , mientras que la parte del sustrato fuera de B^3 permanece igual, también implica que las 2—Tangles T y R son independientes del sustrato o el producto y que son características de la enzima, de forma que cualquier cambio en el sustrato se verá reflejado en la topología de O_f , por tanto se tiene que O_b , T y R son constantes para cada reacción en la que intervenga la enzima.

Axioma 5

La recombinación progresiva se comporta como la suma de 2—Tangles.

Es decir, después de la i -ésima reacción de combinación progresiva el complejo sináptico local post-recombinante es $O_b + iR$, $1 \leq i \leq n$

Las ecuaciones asociadas a las recombinaciones progresivas que va en la i -ésima reacción son:

- $N(O_f + O_b + T) = \text{Sustrato}$
- $N(O_f + O_b + R) = \text{Producto1}$
- $N(O_f + O_b + 2R) = \text{Producto2}$
-
- $N(O_f + O_b + i R) = \text{Producto } i\text{-ésimo}$

Se sabe por evidencia experimental que la mayoría de los productos obtenidos por la recombinación específica de sustratos con forma circular, sin anudamientos y sobre enrollamiento positivo o negativo son enlaces racionales.

3.2 RECOMBINACIÓN DE SITIO ESPECÍFICO POR LA ENZIMA

***Tn3* RESALBASA**

La *Tn3* resolvasa reacciona con ADN en forma circular que tenga segmentos específicos con repetición directa, no reacciona con enlaces de ADN libres ya que al parecer no puede yuxtaponerlos. Si el sustrato de ADN esta sobre enrollado y sin anudamiento, el producto es un enlace de ADN, principalmente el enlace de Hopf, más aun si se toma en cuenta la orientación del sustrato, entonces el producto tiene número de enlace -1 .

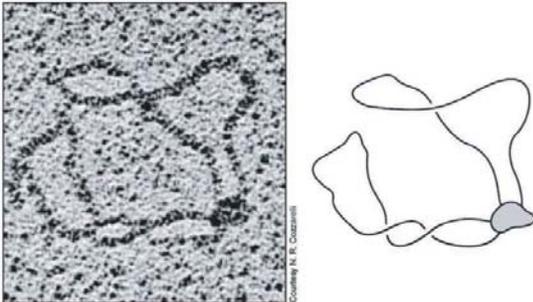


Figura 3.2.1: Tn3 resalbase unida a una molécula de ADN
 (fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University)

Experimentalmente la primera reacción efectuada en la primera reacción efectuada en una recombinación progresiva por la enzima Tn3 dan como producto el enlace Hopt, dos reacciones progresivas forman el nudo ocho, tres reacciones progresivas dan como producto el enlace Whitehead, cuatro reacciones progresivas forman el nudo 6_2 y así sucesivamente.

Estos resultados los mostramos en el siguiente teorema de Ernst-Sumner(1990)

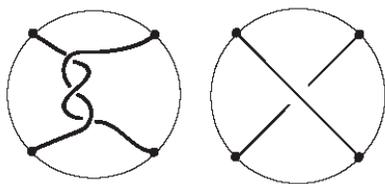
TEOREMA 1 Supóngase que las 2—Tangle S, T y R satisfacen las siguientes ecuaciones

- i) $N(S+T) = C(1)$
- ii) $N(S+R) = C(2)$
- iii) $N(S+R+R) = C(2,1,1)$.

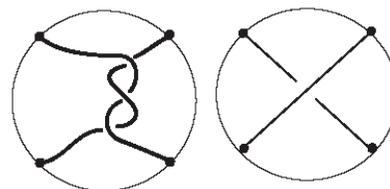
entonces $\{S,R\}$ es $\{T(3,0),T(-1)\}$, $\{T(-3, 0),T(1)\}$, $\{T(2, 3, 1),T(-1)\}$, $\{T(-2, -3,-1),T(1)\}$

Demostración:

Si los 2-Tangles S y R involucrados en el conjunto solución del sistema tienen la forma:



T(3,0) y T(-1)



T(-3,0) y T(1)

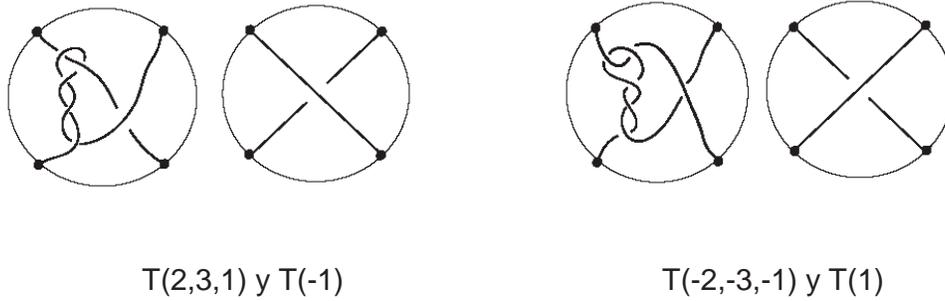


Figura 3.3.2: Soluciones a las ecuaciones del teorema 1

Se observa que estos 2-Tangles son racionales cada uno de ellos. Para lo cual se procede a calcular la clausura de su denominador obteniéndose un nudo trivial (o enlace racional)

Si reemplazamos cualquier par de soluciones en las ecuaciones dos o tres y luego procedemos a calcular su clausura de su numerador, obtendremos una identidad el enlace Hopt y posteriormente el nudo ocho lo que verifica nuestro teorema.

Como resultado de añadir una ecuación más proporcionado por el modelo al sistema tenemos:

TEOREMA 2 Supóngase que las 2—Tangle S, T y R satisfacen las siguientes ecuaciones

- i) $N(S+ T) = C(1)$
- ii) $N(S+ R) = C(2)$
- iii) $N(S + R + R) = C(2,1,1)$
- iv) $N(S+R + R + R) = C(1,1,1,1,1).$

entonces $\{S, R\}$ es $\{T(-3, 0), T(1)\}$

Demostración:

Los 2-Tangles S y R involucrados en el conjunto solución tienen la forma de $T(-3,0)$ y $T(1)$

Se observa que estos 2-Tangles son racionales cada uno de ellos. Para lo cual se procede a calcular la clausura de su numerador obteniéndose un nudo trivial, si reemplazamos ambos 2-Tangles en las ecuaciones 2,3

y 4 y luego procedemos a calcular su clausura de su numerador, obtendremos una identidad el enlace Hopt, luego el nudo ocho y finalmente el enlace Whitehead lo que verifica nuestro teorema.

3.3 RECOMBINACIÓN DE SITIO ESPECÍFICO POR LA ENZIMA FAGO λ INTEGRASA (INT)

El bacteriófago A o (fago A) es un virus que está constituido por una cabeza en forma de icosaedro, donde se encuentra contenido su ADN, y una cola.

El fago A ataca a las bacterias, en especial a la bacteria E. coli, una vez que se infectó a la célula su ADN se cierra tomando la forma circular para después seguir uno de dos ciclos, el ciclo lítico, en el cual se reproduce en aproximadamente 20 minutos o el ciclo lisogenico, en el cual se da la recombinación de sitio específico por la enzima Int, integrando su ADN al ADN de la célula huésped.

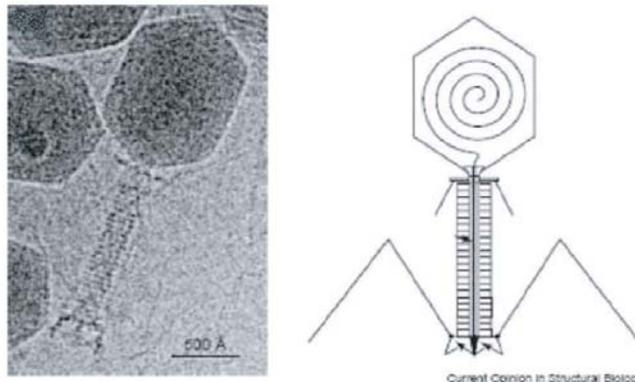


Figura 3.3.1: bacteriófago A

(fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University)

La enzima Int pertenece a la familia de las integrasas y actúa en la recombinación de sitio específico de forma no progresiva de dos segmentos de una misma molécula o diferentes moléculas de ADN con repetición directa o invertida. A diferencia de la enzima Tn3 el mecanismo de la enzima Int no está dado por recombinación progresiva, sin embargo si requiere que el sustrato este sobre enrollado negativamente.

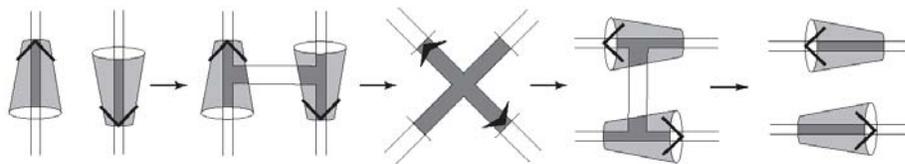


Figura 3.3.3: Interacción de los segmentos en presencia de la enzima Int
(fuente: D. Witt Sumners Department of mathematics Florida State University)

En los experimentos realizados por N. J. Crisona, R. L. Weinberg, B. J. Peter, D. W. Sumners y N. R. Cozzarelli en el artículo The Topological Mechanism of Phage A Integrase se tomó como sustrato ADN en forma circular de una o dos moléculas con sobre enrollamiento negativo con dos segmentos identificados por Int con repetición invertida o directa.

El ADN circular que tenía los segmentos específicos con repetición invertida da como productos nudos racionales de la forma $C(-(2k + 1))$, con $k = 0, 1, 2, \dots, 11$, mientras que el ADN circular que tenía los segmentos específicos con repetición directa da como productos enlaces racionales de la forma $C(-(2k))$, con $k = 0, 1, 2, \dots, 11$.

La razón por la cual a partir del nudo trivial se obtiene una vasta familia de distintos nudos y enlaces racionales es que el nudo trivial puede estar sobre enrollado, y parte de esto puede ser atrapado en la reacción.

El siguiente teorema es la caracterización para la reacción en donde los segmentos tienen repetición invertida.

TEOREMA 3

Si los 2-Tangles o_f, o_b, T y R satisfacen las siguientes ecuaciones:

Para $o_f = T_0$

$$1) N(o_f + o_b + T) = C(1)$$

$$2) N(o_f + o_b + R) = C(3)$$

para $o_f = T(2)$

$$1) N(o_f + o_b + T) = C(1)$$

$$2) N(o_f + o_b + R) = C(5)$$

para $o_f = T(4)$

$$1) N(o_f + o_b + T) = C(1)$$

$$2) N(o_f + o_b + R) = C(7)$$

para $o_f = T(6)$

$$1) N(o_f + o_b + T) = C(1)$$

$$2) N(o_f + o_b + R) = C(9)$$

entonces $\{o_b, R\}$ es $\{T(3), T_0\}$ con orientación invertida.

Demostración:

Si reemplazamos los 2-Tangles $o_b = T(3)$ y $R = T_0$ involucrados en el conjunto solución del sistema en las ecuaciones de sustrato y producto y luego hallamos la clausura del numerador obtendremos los nudos con tres, cinco, siete y nueve cruces como producto lo cual verifica nuestro teorema.

CONCLUSIONES

1) La recombinación genética del lugar específico para la enzima Tn3 resalbasa, que satisfagan las ecuaciones:

i) $N(O_b + T) = C(1)$,

ii) $N(O_b + R) = C(2)$

iii) $N(O_b + R + R) = C(2,1,1)$.

Tiene como solución a los siguientes conjuntos de nudos y enlaces

$$\{T(-3,0), T(1)\}, \{T(3, 0), T(-1)\}, \{T(-2, -3, -1), T(1)\} \text{ o } \{T(2, 3,1), T(-1)\}$$

2) La recombinación genética del lugar específico para la enzima Tn3 resalbasa, que satisfagan las ecuaciones:

i) $N(O_b + T) = C(1)$,

ii) $N(O_b + R) = C(2)$,

iii) $N(O_b + R + R) = C(2,1,1)$

iv) $N(O_b + R + R + R) = C(1,1,1,1,1)$.

Se obtiene como solución el siguiente conjunto de enlaces $\{T(-3, 0), T(1)\}$

3) La recombinación genética del lugar específico para la enzima fago λ integrasa, que satisfagan las ecuaciones:

Para $o_f = T_0$

1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$

2) $N(o_f + o_b + R) = C(3)$

para $o_f = T(2)$

1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$

2) $N(o_f + o_b + R) = C(5)$

para $o_f = T(4)$

1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$

2) $N(o_f + o_b + R) = C(7)$

para $o_f = T(6)$

1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$

2) $N(o_f + o_b + R) = C(9)$

Tiene como solución a los siguientes conjuntos de enlaces $\{T(3), T_0\}$ con orientación invertida.

RECOMENDACIONES

Aún existen muchas preguntas sin responder sobre este tema como por ejemplo. ¿Cómo es que se puede anudar o desanudar en una forma muy eficiente los ADN gracias a la presencia de los enzimas? ¿Cómo es que cuando va a actuar por segunda vez el enzima sobre una molécula no realiza el cambio de tal manera que no deshaga lo anteriormente hecho con ella?, ¿es posible conocer otros mecanismos de otros enzimas?

Por lo que se recomienda para los siguientes trabajos de Investigación lo siguiente:

- 1) Analizar y desarrollar el proceso de anudamiento y desanudamiento haciendo uso de la teoría de nudos para diferentes tipos de enzimas.
- 2) Comprender y desarrollar los mecanismos enzimáticos para diferentes tipos de enzimas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Alvarez Diaz A; Hilario Rodriguez Enrique Reviciones en Biologia Celular y Universidad del Pais Vasco. 2010
- [2] C.Ernst ,D.W.Sumners.*A calculus for Rational tangles: Applications to DNA recombination.* Math.Proc.Camb. Phil
- [3] Charles Livingston Knot Theory Indiana University- Bloomngton published by The Mathematical Association of America 1993
- [4] D.W. Sumners. *Using knot theory to analyze DNA.experimens.* Kluwer academic Publishers.1998
- [5] D.W. Sumners,C. Ernst,S.J.Spengler and N.R, Cozzarrelli,Analisy of the Mechanism of DNA Recombination Using Tangles.1998
- [6] Goldman, J. R., & Kauffman, L. H. (1997). Rational Tangles. Advances in Applied Mathematics.
- [7] J.C.Gomez Larranaga.H. Cabrera Ibarra.Nudos en Biologia Mexico
- [8] Jimenez L.F ;Merchant Horacio Biologia Celular y Molecular Edit. Pearson 2003
- [9] Jose Luis CisnerosMolina. *Introduccion ala Teoria de Nudos .Mexico.* 2011
- [10] Kauffman, L. (1987). *On Knots.* New Jersey: Princeton University Press.
- [11] K. Murasugi. *Knot Theory and Its Applications.*BirKhauser Boston (1996)
- [12] Kornberg, A. (1974). *Dna Replication.* San Francisco: W. H .Freeman and Company.
- [13] M.Vazquez.,D.W.Sumners.Tangle Analys of Gin Recombinations. Camb.Phill 2004
- [14] Prasolov, V. V. (2000). *Knots, Links, Braids and 3-Manifolds.* Providence.
- [15] Sanchez Vargas.Perla R. Teoria de nudos con aplicaciones ala Enzimologia Mexico (2009)
- [16] Sossinsky, A. *Knots.* New York: Harvard University Press. (2002).
- [17] Yang, C. N., & Ge, M. L. (1991). Braid Group, Knot Theory and Statistical Mechanics. London: World Scientific.

ANEXO A
ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 2.2.1.1.....	09
Figura 2.2.1.2.....	10
Figura 2.2.1.3.....	11
Figura 2.2.1.4.....	12
Figura 2.2.1.5.....	12
Figura 2.2.1.6.....	13
Figura 2.2.1.7.....	13
Figura 2.2.2.1.....	15
Figura 2.2.2.2.....	16
Figura 2.2.2.3.....	16
Figura 2.2.2.4.....	17
Figura 2.2.3.1.....	20
Figura 2.2.3.2.....	20
Figura 2.2.3.3.....	21
Figura 2.2.3.4.....	21
Figura 2.2.3.6.....	22
Figura 2.2.3.7.....	23
Figura 2.2.4.2.....	24
Figura 2.2.4.3.....	26
Figura 2.2.4.4.....	26
Figura 2.2.4.5.....	27
Figura 2.2.4.6.....	28

Figura 2.2.4.7.....	28
Figura 2.2.4.8.....	29
Figura 2.2.4.9.....	29
Figura 2.2.4.10.....	30
Figura 2.2.5.1.....	34
Figura 3.11.....	40
Figura 3.21.....	42
Figura 3.32.....	43
Figura 3.31.....	45
Figura 3.33.....	45

ANEXO B : MATRIZ DE CONSISTENCIA

“Modelo Matemático para la Recombinación de Lugar Específico caso: Enzimas Tn3 y Fago λ Integrasa”

<p>Problema General ¿Se podrá desarrollar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa en particular?</p> <p>Problemas Específicos ¿Se podrá elaborar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa Tn3 resalbasa? ¿Se podrá construir un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa fago λ integrasa?</p>	<p>Objetivos Objetivo General Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa en particular.</p> <p>Objetivos Específicos a). Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa Tn3 resalbasa b).Mostrar un modelo matemático que pueda explicar la recombinación de lugar específico para una enzima recombinasa fago λ integrasa</p>	<p>Metodología Tipo de Investigación el tipo de investigación, del presente trabajo de investigación es básico, sustantiva y fundamental, puesto que amplia y explica los conocimientos de la teoría de nudos y su aplicación en la Biología como es la recombinación de lugar específico para las enzimas especializadas</p> <p>Nivel de la Investigación El nivel de investigación es exploratorio, sobre la teoría de nudos que nos permite a partir de la reconstrucción de los axiomas realizar el modelamiento matemático que nos permite explicar mejor el comportamiento de algunos enzimas en el proceso de recombinación genética de lugar específico.</p>	<p>Conclusiones 1) La recombinación genética del lugar específico para la enzima Tn3 resalbasa, que satisfagan las ecuaciones: i) $N(O_b + T) = C(1)$, ii) $N(O_b + R) = C(2)$ iii) $N(O_b + R + R) = C(2, 1, 1)$. Tiene como solución a los siguientes conjuntos de nudos y enlaces $\{T(-3,0), T(1)\}$, $\{T(3, 0), T(-1)\}$, $\{T(-2, -3, -1), T(1)\}$ o $\{T(2, 3, 1), T(-1)\}$ 2) La recombinación genética del lugar específico para la enzima Tn3 resalbasa, que satisfagan las ecuaciones: i) $N(O_b + T) = C(1)$, ii) $N(O_b + R) = C(2)$, iii) $N(O_b + R + R) = C(2, 1, 1)$ iv) $N(O_b + R + R + R) = C(1, 1, 1, 1)$. Se obtiene como solución el conjunto de enlaces $\{T(-3, 0), T(1)\}$ 3) La recombinación genética del lugar específico para la enzima fago λ integrasa, que satisfagan las ecuaciones: Para $o_f = T_0$ 1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$ 2) $N(o_f + o_b + R) = C(3)$ para $o_f = T(2)$ 1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$ 2) $N(o_f + o_b + R) = C(5)$ para $o_f = T(4)$ 1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$ 2) $N(o_f + o_b + R) = C(7)$ para $o_f = T(6)$ 1) $N(o_f + o_b + T) = C(1)$ 2) $N(o_f + o_b + R) = C(9)$ Tiene como solución a los siguientes conjuntos de enlaces $\{T(3), T_0\}$ con orientación invertida.</p>
---	---	--	--