

LAS MATEMÁTICAS DEL ADN

José Antonio Pastor González

Dpto. de Matemáticas, Facultad de Matemáticas; E-mail: jpastor@um.es

El 25 de abril de 1953, en el artículo titulado *Molecular structure of nucleic acids*, publicado en la revista *Nature*, los investigadores James Watson y Francis Crick propusieron, ayudados por numerosas evidencias empíricas, un modelo que describía la estructura molecular del ADN en la conocida forma de doble hélice; además, también conjeturaron la manera en la que esta molécula se replicaba para obtener copias exactas de sí misma.

El modelo de Watson-Crick ha sido tan profusamente estudiado que ni siquiera sería una tarea fácil recopilar toda la bibliografía que trata sobre el tema. En este pequeño trabajo, y para conmemorar el 50 aniversario del descubrimiento de la estructura de la molécula, vamos a presentar una sorprendente interrelación entre la biología y las matemáticas. La concurrencia de ambas disciplinas en el estudio del ADN y sus funciones ha permitido sustanciales avances en la investigación.

Como es bien conocido, el modelo propuesto por Watson y Crick describe la molécula de ADN como una pareja de hebras que se entrelazan helicoidalmente en torno a un eje común. Así, podemos diferenciar en primer lugar una estructura primaria que hace referencia a la disposición lineal de los nucleótidos (A [Adenina]; T [Timina]; C [Citosina]; G [Guanina]) en cada una de las dos hebras.

El siguiente nivel de complejidad hace referencia a la disposición espacial del eje común a ambas hélices. En los casos más sencillos, éste puede ser lineal o circular como ocurre con muchos virus y bacterias. No obstante, la molécula de ADN adopta generalmente configuraciones espaciales más complejas encaminadas a lograr un empaquetamiento que sea lo más efectivo posible, pues su longitud es, en ocasiones, del orden de un millón de veces el tamaño del núcleo que la alberga.

Aunque la información genética se encuentra codificada en la secuencia de los nucleótidos, investigaciones recientes apuntan que *la manera de anudarse* la molécula de ADN provoca decisivos efectos en las funciones que desempeña el ADN en la célula. Concretamente, nos estamos refiriendo a la replicación, la transcripción y la recombinación.

Gran parte de estos procesos admiten ser modelados en términos matemáticos de una forma precisa. Así, el estudio de los *anudamientos* de la molécula de ADN se aborda desde una rama matemática conocida como *teoría de nudos*, que a su vez forma parte de una disciplina mayor, la *topología*. Esta ciencia de los

lugares se preocupa de las propiedades de los objetos en términos de proximidad o continuidad. Para un topólogo, las formas de una rosquilla y de una taza de café son equivalentes, en el sentido de que mediante deformaciones continuas –sin rasgar, cortar ni pegar– es posible convertir una en otra y viceversa.

La situación genérica puede expresarse en los siguientes términos. Nuestro objetivo es entender el mecanismo de actuación de las enzimas sobre las moléculas de ADN. Como no existe un método observacional directo para estudiar la acción local de una enzima –ni la configuración local del ADN ni su estructura secundaria son observables– debemos buscar alguno indirecto. Y es aquí donde entran en juego las matemáticas, pues se pueden extraer evidencias sobre cómo actúan dichas enzimas detectando el cambio que éstas provocan en la topología y la geometría de la molécula. Estos cambios se aprecian –mediante microscopio electrónico– en niveles superiores a la estructura secundaria y suponen *enrollamientos* y *anudamientos* en el eje central de la molécula.

Un detalle curioso que debemos apuntar es la necesidad de experimentar en el laboratorio con moléculas de ADN circulares. El motivo es el siguiente: en una molécula lineal con extremos libres no existen *consecuencias* topológicas o geométricas interesantes –y observables– frente a una *causa* enzimática. De esta forma, el protocolo experimental consiste en provocar la reacción de una determinada enzima sobre una colección de moléculas circulares de ADN para, posteriormente, y mediante técnicas analíticas –como la electroforesis, el uso del microscopio electrónico y la velocidad de sedimentación– estudiar los resultados.

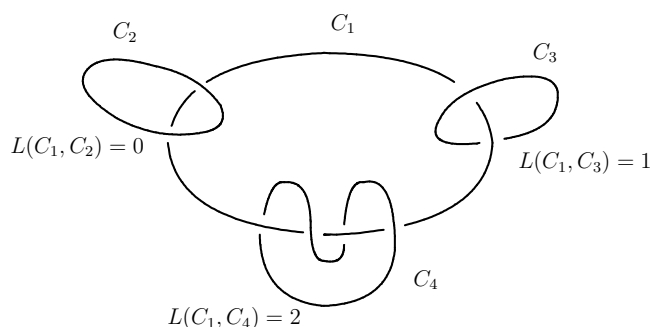


Figura 1. Números de enlace para distintos pares de curvas.

Los números del ADN

Para entender realmente cómo las matemáticas ayudan a describir la acción de las enzimas necesitamos presentar tres parámetros que se asocian a

cada molécula de ADN circular. El primero de ellos se denomina *número de enlace*, lo denotaremos por L y se calcula de la siguiente forma: supongamos que queremos separar completamente las dos hebras de una molécula de ADN y que para ello disponemos de unas tijeras. Entonces se define el número de enlace L como la cantidad de veces que hemos de cortar para conseguir dicha separación (véase figura 1).

El siguiente parámetro que vamos a considerar lo denominaremos *número de enrollamiento* y lo designaremos por la letra T . Para calcularlo, recordemos que en una molécula de ADN, los nucleótidos se encuentran emparejados por puentes de hidrógeno. En la representación clásica de la molécula, estos enlaces se suelen dibujar como si fueran los peldaños de una escalera de caracol y su consideración resulta clave para entender el significado de T pues éste es —esencialmente— el ángulo descrito por los peldaños. En otras palabras, el número de enrollamiento T es el número de vueltas que describe cualquiera de las dos hélices de la molécula con respecto a su eje común.

El último parámetro asociado a una molécula de ADN se denomina *número de retorcimiento* y lo denotaremos por la letra W . En contraste con los dos anteriores, éste no admite una interpretación geométrica tan directa aunque sí podemos asegurar que mide *cuánto y cómo* de plana es la molécula. La clave que nos va a permitir entender el significado de W es la *fórmula de White*, en la cual se demuestra para cualquier molécula que $L = T + W$.

¿Cuál es el significado de W y de la fórmula de White? Para responder a esta pregunta, basta efectuar un simple experimento doméstico que consiste en lo siguiente (véase figura 2). Tomamos una goma elástica que sea suficientemente larga (podemos pensar en ella como una representación sencilla de una molécula de ADN en la que las hebras no están entrelazadas). A continuación, sostenemos la goma en dos puntos entre los dedos índice y pulgar de cada mano. En este instante inicial se tiene $L = T = 0$, pues las hebras no están entrelazadas y la molécula no describe ningún ángulo. Si comenzamos a girar la banda con una de las manos, los bordes se van enrollando uno sobre el otro, de modo que tanto L como T van aumentando y lo hacen en la *misma medida*, por lo que $L = T > 0$ y $W = 0$.

Finalmente, llega un momento en que las tensiones sobre la banda son de tal magnitud que fuerzan a ésta a retorcerse sobre sí misma y nos obligan a aproximar las manos, fenómeno que se conoce con el sugerente nombre de *superenrollamiento*. Es en este preciso instante en el cual los aumentos de L se traducen en aumentos de W mientras que T permanece constante; por otro lado, si en el instante $L = T > 0$ con $W = 0$ acercamos las manos, entonces W crece a expensas de T . Situaciones idénticas se presentan cuando el cable del teléfono está *superenrollado* y hemos de girar el auricular para poder manejarlo con

comodidad o cuando tenemos el mismo problema con el mango de la ducha.

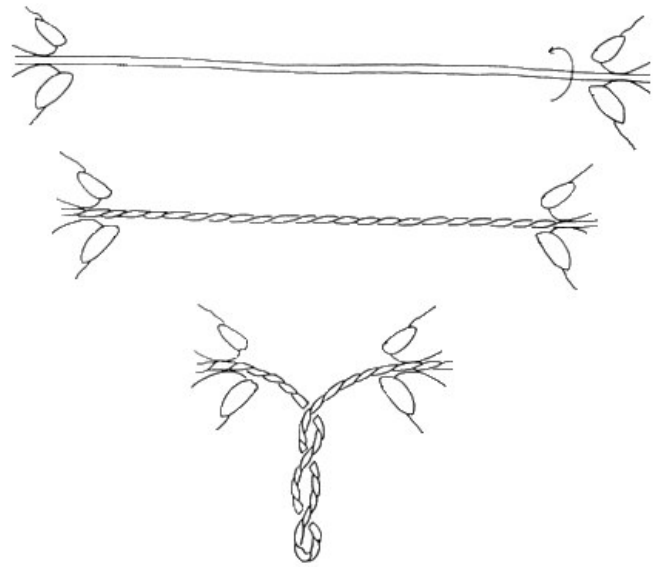


Figura 2. Un sencillo experimento que explica el significado del número de retorcimiento.

¿Por qué estos parámetros y, en concreto, el número de retorcimiento W tienen tanta importancia en el estudio de las funciones del ADN? La razón principal es que W es una *cantidad observable*. En efecto, mientras que la estructura local del ADN, como hemos dicho anteriormente es invisible, sí lo es su estructura terciaria en forma de superenrollamientos. Por tanto, pequeños, sutiles e *invisibles* cambios en la estructura local de la molécula —que se traducen en variaciones de T y L — provocan efectos observables al modificar el valor de W y, por ende, la estructura global de la molécula. En este sentido, la fórmula de White puede entenderse como una llave especial que nos abre la puerta desde los niveles submicroscópicos a los macroscópicos.

Aplicaciones a la investigación

A continuación, vamos a describir brevemente algunos de los problemas y situaciones que se pueden explicar aplicando la teoría matemática de los invariantes anteriores al extenso conjunto de evidencias empíricas que se observan en los experimentos de laboratorio.

La primera cuestión está relacionada con la energía elástica almacenada en la molécula de ADN. Así, es conocido que el ángulo de inclinación descrito por la doble hélice depende, entre otros parámetros, de la temperatura: a menor temperatura la molécula tiende a enrollarse —lo que equivale a un ángulo menor y a un aumento de T y L — mientras que un incremento en la temperatura supone un menor enrollamiento, fenómeno que se conoce como forma *relajada* o *desnaturalizada* de la molécula. Algunos autores

han sido capaces de medir las variaciones locales del ángulo frente a determinados aumentos de la temperatura. Obviamente, estas medidas angulares no son posibles utilizando el microscopio electrónico y su determinación se puede llevar a cabo observando los cambios en el número W y aplicando la fórmula de White.

Análogamente, se efectúan experimentos similares para estimar las variaciones angulares frente a la acción de diversos compuestos químicos. El interés de estos experimentos radica en que la forma relajada del ADN favorece los procesos de replicación y transcripción mientras que un incremento de L y T los dificulta. Este hecho tiene importantes implicaciones en el diseño de antibióticos y ciertos fármacos.

La siguiente cuestión también está relacionada con el fenómeno de la replicación. Desde que Watson y Crick propusieron el modelo de la doble hélice hace 50 años y la forma en que la molécula se replicaba, la mayor parte de los elementos de la teoría fueron rápidamente confirmados y aceptados. No obstante, muchos autores señalaron la siguiente *paradoja*:

Si las dos hebras de la molécula están entrelazadas en forma de doble hélice y cuando se replican se separan en dos moléculas distintas, ¿cómo es posible que ambas puedan apartarse la una de la otra si están entrelazadas mutuamente?

Esta paradoja se conoce en la literatura como el *problema de la alineación* y, pese al tiempo transcurrido, todavía no se conoce con total exactitud el proceso. De hecho, las hipótesis que se manejan para explicar la replicación suelen conducir a nuevos interrogantes y desafíos que, para ser afrontados con garantías, requieren el esfuerzo de equipos formados por biólogos y matemáticos.

Después de los primeros intentos para resolver esta cuestión, el descubrimiento de unas enzimas conocidas como *topoisomerasas* aportó nuevas perspectivas para esclarecer la situación. Estas enzimas, con nombres tan gráficos como la ADN-*girasa* y la ADN-*helicasa*, actúan cortando una o ambas hebras de la molécula y volviendo a unir los extremos en otro punto distinto. Esta acción, encaminada a facilitar la replicación, provoca un cambio en la geometría del ADN y, si queremos conocer cómo actúa de forma exacta una enzima determinada, la táctica consiste en deducir la variación de los parámetros T y L en virtud de cómo se altera el observable W .

Un aspecto decisivo de las topoisomerasas es que no alteran la configuración lineal de la molécula, esto

es, la secuencia de los nucleótidos. No obstante, existe un conjunto de enzimas –conocidas como *recombinasas*– que sí modifican sustancialmente la estructura del ADN, *recombinando* la disposición lineal de los nucleótidos. Estas enzimas actúan bien moviendo un bloque de la molécula a otra posición, bien integrando un bloque de ADN de otra clase en la molécula original (véase figura 3).

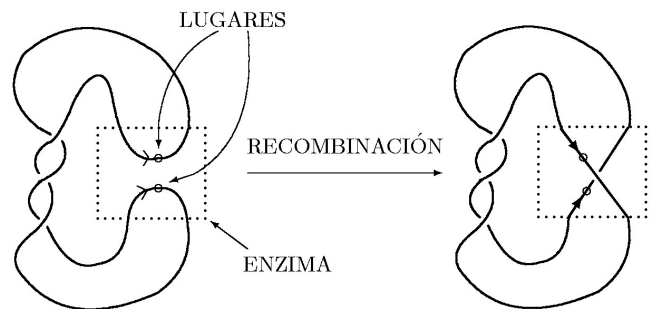


Figura 3. Esquema representativo de la acción de una enzima recombinasa (obsérvese el paso de una a dos moléculas).

El producto de la recombinación es una molécula diferente e incluso dos moléculas distintas. De nuevo, la acción de la recombinasa en el interior del sinaptosoma –el lugar determinado para la acción de la enzima– supone cambios topológicos en el sustrato. Así, partiendo de éste y del producto de la reacción es posible deducir –mediante resultados matemáticos– la acción *oculta* de la enzima y lo que está ocurriendo dentro del sinaptosoma.

No podemos finalizar este pequeño trabajo sin apuntar dos sencillas reflexiones acerca de la investigación. La primera de ellas es una reivindicación de la investigación *pura* –en el sentido de investigación *no aplicada*. La mayoría de las técnicas matemáticas que hemos nombrado se desarrollaron por sí mismas y sin ninguna finalidad concreta; posteriormente alguien fue capaz de adaptar la abstracción de un objeto matemático a un problema en la vida real siendo ésta una situación que se repite continuamente.

Por último, cuando nos encontramos en un mundo en el que la investigación se divide en compartimentos estancos y donde la especialización es la clave de los éxitos, nos alegramos de que este trabajo refleje una especial simbiosis entre dos ciencias como la biología y las matemáticas. Quizás sea ésta la clave en la resolución de la ingente cantidad de problemas abiertos en todas las ramas de la ciencia. ¿Quién sabe?

Este artículo es una versión adaptada del siguiente trabajo: Ángel Ferrández, María A. Hernández Cifre y José A. Pastor. 2003. Algunos aspectos matemáticos de la doble estructura helicoidal del ADN. *La Gaceta de la Real Sociedad Matemática Española*, 6(3): 1-14