

APLICACIONES DE LA TEORÍA DE NUDOS: QUILARIDAD Y LA PROTEÍNA P53

APPLICATIONS OF KNOT THEORY: CHIRALITY AND THE P53 PROTEIN

Toledo-Toledo Jonathan¹, García-Sánchez Dalia E.², Márquez-Lázaro Nancy³, López-Antonio Adrián⁴

¹Doctor en Matemáticas, Instituto Tecnológico del Valle de Etlá. jonathan.tt@itvalletla.edu.mx.

5536732916. Abasolo S/N, Barrio Del Agua Buena, Santiago Suchilquitongo, Oaxaca, México, 68230.

²Ing. Instituto Tecnológico de Querétaro. daliaegs0104@gmail.com. 442 396 7914. Av. Tecnológico s/n Esq. Gral. Mariano Escobedo Col. Centro Histórico Municipio Querétaro 76000 Querétaro, Qro.

³Lic. En Matemáticas. Instituto Tecnológico del Valle de Etlá. nancy.ml@itvalletla.edu.mx.

771 566 3763. Abasolo S/N, Barrio Del Agua Buena, Santiago Suchilquitongo, Oaxaca, México, 68230.

⁴Ing. Instituto Tecnológico del Valle de Etlá. lopezantinoadrian00@gmail.com.

971 139 6189. Abasolo S/N, Barrio Del Agua Buena, Santiago Suchilquitongo, Oaxaca, México, 68230.

Resumen – En este trabajo introducimos algunos conceptos clásicos de la teoría de nudos tales como son la torsión, el número de ligadura, el número de desanude la imagen espejo y la quilaridad de un nudo, así como el giro de una banda. Posteriormente traducimos estos conceptos al modelado del ADN y moléculas similares como la proteína P53, que se sintetiza de la molécula del ADN y es conocida como el guardián del genoma, ya que tiene un protocolo para impedir el crecimiento de células dañadas. Finalmente establecimos la quilaridad de la proteína P53 y comentamos algunos usos en el diseño de medicamentos.

Palabras Clave: *Nudo, Quilaridad, P53, ADN, Medicamentos oncológicos.*

Abstract -- In this paper we introduce some classic concepts of knot theory such as torsion, link number, mirror image, unknot number and quilarid of a knot, as well as the twist of a band. Later we translate these concepts to DNA modeling and similar molecules such as the P53 protein, which is synthesized from the DNA molecule and is known as the guardian of the genome, since it has a protocol to prevent the growth of damaged cells. Finally we established the quilarity of the P53 protein and discussed some uses in drug design.

Key words – Knot, Chilarity, P53, DNA, Oncology Drugs.

INTRODUCCIÓN

Para el estudio de moléculas rígidas como en el caso del diseño de materiales las modelamos con gráficas a las que llamamos gráficas moleculares. En este caso se considera la geometría de dichas gráficas, pues esta determina las propiedades físicas de los materiales. En la biología muchas veces se estudian moléculas más complejas que resultan ser moléculas flexibles, las cuales tienen cierto grado de libertad sin perder sus propiedades. Así en ocasiones pueden enredarse, una de estas son las moléculas de ADN, la cual podemos estudiar a través de

un concepto matemático llamado *nudo*, el cual nos ayuda a estudiar los procesos que lleva a cabo esta molécula.

La teoría de nudos es un área encargada de estudiar, mediante un enfoque topológico la noción de un nudo. Al nudo se definen invariantes con los cuales se puede caracterizar su representación como imagen de una curva en R^3 .

Esta teoría es más conocida por estudiar el comportamiento de las partículas subatómicas, así como en la teoría cuántica en la cual relaciona el Polinomio de Jones con el operador de Wilson Ver [1]. En [2] con esta teoría se logra el análisis termodinámico detallado de sistemas complejos con múltiples estados configuracionales estables y donde permite conocer la cooperatividad de cada transición individual. estudian una descomposición de la capacidad calorífica. En [3] hacen un estudio de propiedades geométrica inspirados en problemas de la óptica, fluidos, polímeros, entre otros. También se ha intentado estudiar nudos físicos y de esta manera poder estudiar el anudamiento de diferentes compuestos orgánicos incluso polímeros como en [4] estudian a los Ácidos nucleicos.

Los Ácidos nucleicos son las biomoléculas encargadas del resguardo y la transmisión de la información genética, existen 2 tipos, el Ácido Desoxirribonucleico y el Ácido ribonucleico, ambos forman parte del dogma central de la biología molecular, el cual consiste en la generación de moléculas de RNA para producir proteínas.

Para que una proteína sea funcional es necesario que este plegada en si misma, creando así una estructura terciaria dada por una secuencia de aminoácidos que entre ellos forman puentes de hidrogeno que permiten que se “enrolle”, creando de esta manera nudos entre sí, que, de estar en la forma correcta, podrían crear una proteína funcional y específica para una actividad, principalmente metabólica. Sin embargo, pese a tener un código genético y saber qué tipo de nucleótidos necesitamos para poner cierto tipo de aminoácido, no sabemos a qué se debe por qué se pliegan de la manera en que lo hace y por lo tanto porque unas proteínas son funcionales y

otras no. Actualmente la explicación más aceptada, mas no comprobada es la paradoja de Levinthal [5] y [6], la cual nos habla de la dinámica de plegamiento de las proteínas dada por los grados de libertad en una cadena polipeptídica, esto hace que se formen de manera espontánea por las interacciones interatómicas en todas las posibles conformaciones y encontrar la de menor energía.

Para agilizar los estudios biotecnológicos y biomédicos es necesario buscar métodos con los cuales poder crear proteínas eficaces. Para la creación de fármacos necesitamos evitar recurrir al "ensayo y error" y por ende la pérdida de recursos económicos, Así, utilizando métodos computacionales como superstring y teoría de nudos podríamos crear un algoritmo predictivo para la conformación proteica desde una cadena de RNAm o incluso desde ADN mismo Ver [7] y [8]. Actualmente existen grandes bases de datos genómicos como alphafold 2. Ver [9] y [10] que utiliza la inteligencia artificial para predecir proteínas funcionales, pero esta solo no explica el cómo se forman así. Es aquí donde el presente trabajo tiene relevancia, pues ayudara en el diseño de medicamentos y otras aplicaciones que involucren moléculas flexibles, siendo una herramienta matemática para la predicción de la funcionalidad de dichas moléculas, así este proyecto tendría un futuro favorable para la revolución médica y farmacológica.

DESARROLLO

Un nudo es un subconjunto de R^3 homeomorfo a la circunferencia unitaria S^1

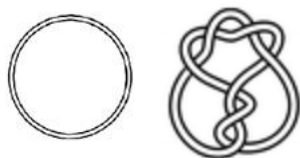


Figura 1. Un homeomorfismo entre el círculo y un nudo.

En ocasiones dos o más nudos pueden estar enlazados, sin tocarse, como una unión disjunta de nudos, como eslabones de una cadena. A esta unión le llamaremos una *ligadura* y a los nudos que la forman, las *componentes*. Como se muestra be figura 2. una ligadura con dos componentes.



Figura 2. Una ligadura formada por nudos triviales

Definición 1. Una isotopía del ambiente entre dos funciones continuas $f, h : X \rightarrow Y$ es una función continua $F : X \times [0,1] \rightarrow Y$ tal que $F(x, 0) = f(x)$ y $F(x, 1) = g(x)$ para cada $x \in X$ y $F(x, t)$ es un homeomorfismo para cada $t \in [0,1]$

Definición 2. Diremos que 2 nudos K_1 y K_2 son equivalentes si existe una isotopía del ambiente $F : R^3 \times [0,1] \rightarrow R^3$ entre la identidad y un homeomorfismo h entre K_1 y K_2 . Es decir que $F(x, 0) = x, F(x, 0) = h(x)$ y $h(K_1) = (K_2)$

En general, siempre que estudiamos un objeto matemático, buscamos invariantes combinatorios o geométricos que podamos estudiar para intentar caracterizarlo. En este caso estudiar un nudo en R^3 no nos da información sobre este, precisamente por la construcción topología que le da la libertad de deformarse sin cruzarse. Pero si proyectamos el nudo sobre un plano, esta proyección nos da información del nudo que podemos almacenar en vectores y polinomios (Ver [11] y [12]) misma con la que podemos describir completamente dichos nudos.

Una proyección podemos verla como aplastar el nudo contra el plano. Un cruce será entendido de manera intuitiva como el traslape de parte del nudo ya sea por debajo o por arriba de otra parte. Si contamos el número de cruces que tiene la proyección, este número dependerá de la proyección, una proyección distinta nos podrá dar un número de cruces distinto. Definimos el *número de cruces* como el mínimo número de cruces que puede tener el nudo considerando todas las posibles proyecciones y lo denotamos por $c(K)$.



Figura 3. Proyección de un nudo

La *imagen espejo* de una proyección de un nudo K denotado por K^* . Es la proyección que se obtiene después de invertir todos los cruces, es decir en un cruce la parte que pasa por debajo en la imagen espejo pase por arriba y si pasa por arriba en la imagen espejo pase por abajo.

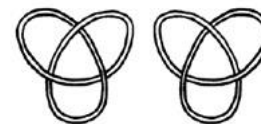


Figura 4. La imagen espejo del trébol.

Podemos imaginar un plano paralelo al plano original de tal manera que el nudo quede en medio de ellos y finalmente proyectar el nudo sobre ese plano de esta manera obtendremos el nudo la proyección dual solo que, en otro plano, así la imagen espejo es la proyección del nudo solo que sobre este plano.

No todos los nudos y ligaduras son equivalentes a su imagen espejo, la mayoría no lo son. Cuando un nudo no es equivalente a su imagen espejo diremos que el nudo es *quiral* y en caso contrario diremos que es *aquiral*

La *suma conexa* de los nudos consiste en cortar ambos nudos y pegarlos por los correspondientes extremos. La suma conexa de nudos se puede considerar como una versión unidimensional de la suma conexa de dos superficies.

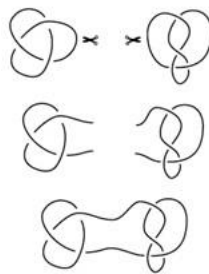


Figura 5. La suma conexa de dos nudos

Decimos que un nudo es *primo* si no se puede expresar como suma de 2 nudos no triviales. Un nudo que no es trivial ni primo le diremos *compuesto*.

A continuación, definiremos 3 posibles movimientos permitidos a las proyecciones con las cuales se estudian las deformaciones en el plano. Estos movimientos se conocen como movimientos de Reidemeister.

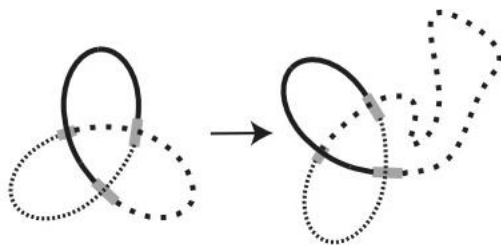


Figura 6. La Una deformación en el plano de una proyección.

i. Movimiento Reidemeister I: El movimiento yendo de cualquiera de los pliegues a ningún pliegue o de ningún pliegue a cualquiera de los pliegues. Con este movimiento se agrega o eliminan cruces a la proyección.

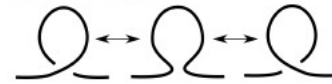


Figura 7. Movimiento Reidemeister I

ii. Movimiento Reidemeister II: Se puede deslizar un arco sobre o debajo de otro arco. Con este movimiento, se eliminan o agregan dos cruces a la proyección.



Figura 8. Movimiento Reidemeister II

iii. Movimiento Reidemeister III: se puede deslizar un arco por debajo de un cruce, con cada movimiento el número de cruces seguirá siendo el mismo, pero el arco se colocará de manera diferente en la proyección.



Figura 9. Movimiento Reidemeister III

Teorema 1. (Teorema de Reidemeister). Cualquier deformación de un nudo o ligadura en un espacio tridimensional puede lograrse mediante deformaciones planas junto con un número finito de los tres movimientos de Reidemeister [13] y [14]

Un *arco* será la parte de un nudo que inicia saliendo por debajo de un cruce y termina en el siguiente cruce por el cual pase nuevamente por debajo.

Una proyección de un nudo se dice *tres coloreable* si podemos colorear los arcos con tres colores de tal manera que se usen los tres colores y que en cada cruce los tres arcos que concurren deberán ser o bien todos del mismo color o bien todos de diferentes colores.



Figura 10. Condiciones en cada cruce para ser 3 coloreable.

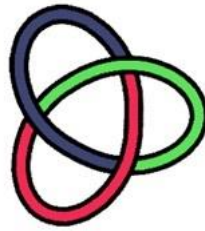


Figura 11. El trébol es tres coloreable.

Proposición 1. La tricoloreabilidad de una proyección de un nudo es invariante bajo deformaciones de Reidemeister.

Corolario 1. Una proyección de un nudo es tricolor si cada proyección del enlace es tricolor. Una proyección de un nudo o ligadura es tricoloreable si y solo si cada proyección de la ligadura tricoloreable.

Cuando trabajamos con nudos orientados, definimos la *suma conexa orientada* $K_1 \# K_2$ la cual se forma cortando cada nudo de manera usual, pero teniendo en cuenta de pegar los extremos de K_1 a los extremos de K_2 de tal manera que la flecha que sale de K_1 se una a la flecha que entra en K_2 .



Figura 12. La suma conexa orientada de un nudo orientado consigo mismo.

Ahora, dado un nudo elijamos una orientación, y analicemos los cruces, imaginemos que colocamos la mano derecha sobre el arco que pasa por arriba, como si lo quisiéramos sostener, de tal manera que el pulgar apunta en la dirección del flujo del arco superior, si el resto de los dedos apuntan en dirección del arco de abajo entonces diremos que el *cruce es positivo*.

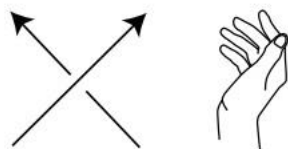


Figura 13. Cruce positivo.

Si ahora imaginamos que sobre el arco que pasa por arriba colocamos la mano izquierda, con el pulgar apuntando en la dirección del flujo del arco diremos que el *cruce es*

negativo si el resto de los dedos apuntan en dirección del flujo del arco que pasa por debajo.

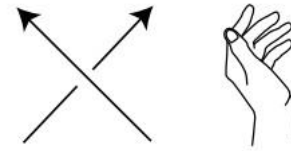
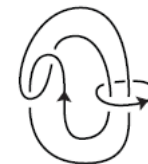


Figura 14. Cruce negativo.

Si cambiamos la orientación al nudo, los cruces positivos y negativos siguen siendo los mismos. Así definimos la *torsión* de una proyección de un nudo K como $w(K) = w^+ - w^-$, donde w^+ y w^- representan el número de cruces positivos y el número de cruces negativos respectivamente.

Dada una proyección de una ligadura de dos nudos orientados K_1 y K_2 definimos el *número de ligadura* como $Lk(K_1, K_2) = \frac{1}{2}(p - n)$ donde p y n son el número de cruces positivos y negativos que hay entre K_1 y K_2 respectivamente.



$$lk(K_1, K_2) = 0$$

Figura 15. Numero de ligadura de K_1 y K_2

Si cambiamos la orientación de uno solo de los nudos componentes el Lk cambia de signo y si cambiamos el sentido de ambos nudos componentes el Lk permanece igual. Llamaremos *número absoluto de ligadura* a $|Lk|$. El cuál es un invariante topológico

El *número de desanude* es el mínimo número de cruces que hay que invertir en un nudo para que sea el nudo trivial



Figura 16. Cruces invertidos

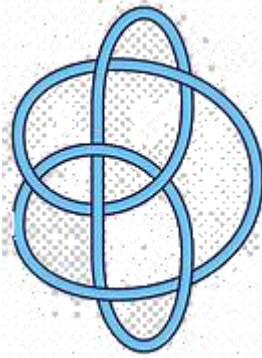


Imagen 17. Nudo con numero de desanude 3.

Definición 3. La torsión promedio de un nudo rígido, denotada por Wr , es el promedio de las contorsiones sobre todas las proyecciones posibles del nudo.

Teorema 2.

$$Wr = \frac{1}{4\pi} \int_C \int_C d\mathbf{r}_1 \times d\mathbf{r}_2 \cdot \frac{\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2}{|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2|^3}. \quad Ec.1$$

Donde C es una curva simple suave, r_1 y r_2 puntos arbitrarios recorriéndola

Generalidades del ADN

Una de las funciones del ADN es ser un sistema de reproducción que transmite información genética e introducir diversidad, así mismo permite que las células se dupliquen y crezcan durante la reproducción y a lo largo el ciclo de vida.

La información almacenada en el ADN está codificada en una secuencia de letras llamada *código genético*. El ADN humano contiene aproximadamente 3 mil millones de letras. Estas letras que compone la secuencia son A, T, C y G que representan las cuatro bases conocidas como adenina, timina, citosina y guanina respectivamente, estas bases están unidas a una larga cadena alternada de moléculas de azúcar y fosfato que forman una hebra de ADN, como se ilustra en Figura 18.

El ADN realmente está compuesto de dos hebras enrolladas juntas. Pero estas hebras son complementarias, con esto nos referimos a que cada base A de una hebra se une solamente con la base T de la otra hebra y la base C de una hebra se une a la base G de la otra. Por ejemplo, la secuencia AATCGGA debe unirse con la secuencia TTAGCCT en la otra hebra. Es decir que basta conocer

una hebra, pues la segunda está completamente determinada por las bases complementos de la primera. Si por alguna razón hay bases en una cadena que no se unen con las bases correspondientes en la otra cadena, entonces el ADN sabrá que ha ocurrido algún problema en una de las hebras e intentará descifrar quién cometió un error y arreglarlo.

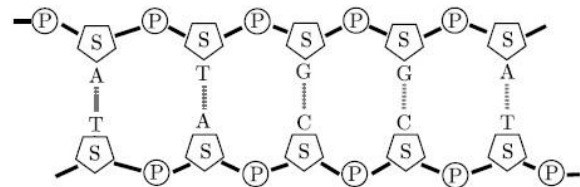


Figura 18. Los azúcares, fosfatos y bases en dos hebras de un pequeño segmento de ADN.

Cada azúcar se denota con la letra S y cada fosfato es denotado por la letra P. Las bases que están unidas entre sí en una molécula de ADN se llaman *pares de bases*. Cuando una molécula de ADN tiene dos hebras como el caso de organismos complejos, nos referimos a la forma de dos cadenas como *ADN dúplex*.



Figura 19. Segmento de ADN en estado relajado.

En la Figura 19 notamos que hay aproximadamente 10.5 enlaces entre las bases. Si el número pares de base por

vuelta completa de la hélice del ADN dúplex es entre 10,4 y 10,5 diremos que está en un estado relajado. En caso contrario se dice que la molécula de ADN está estresada. Este estrés que presenta el ADN nos lleva a entender por qué se llega a enredar en de cierta manera, como veremos más adelante.

A las dos hebras le llamaremos la columna vertebral de la molécula de ADN aunque el ADN humano sea lineal como un hilo abierto, los extremos suelen estar fijados a una membrana, por lo cual la doble hélice no pueda destorcerse. Así, finalmente podemos suponer un modelo circular. Cada molécula de ADN varía de 1.000 a 500.000 veces el diámetro de la célula que lo contiene. Lo cual provocara que esta tenga que enrollar y busque la mejor

manera de hacer sin convertirse en un nudo muy complicado para realizar los procesos que necesita, tales como la replicación y recombinación. Esta molécula tiene aproximadamente del orden de entre 3^{300} o 10^{143} grados de libertad para desplegarse y encontrar la manera correcta le llevaría millones de años si intentara probar cada una de ellas al azar, sin embargo, este proceso se lleva a cabo en nanosegundos, a esto se le llama la *paradoja de Levinthal*. Ver [2]

El ADN permite que cada célula se divida en dos células idénticas, esto lo logra mediante el proceso llamado *replicación*, este consiste en la división de la molécula de

ADN dentro de las células en dos moléculas de ADN. Esto mediante las dos hebras de la doble hélice separándose y cada una creando una nueva hebra de ADN que se une a él. Dado que ambas están biunívocamente determinadas por los complementos, estas células nuevas deberán ser idénticas, pues las moléculas de ADN dúplex lo serán. Pero para que el ADN pueda replicarse, no puede estar enredado al azar en la célula.

Otra función importante del ADN es la reproducción y diversidad genética. Este significa que no es suficiente que el ADN simplemente replique el código genético de uno de los padres para crear el código genético de una descendencia. Más bien los códigos genéticos de los padres se *combinan* durante la reproducción, Los segmentos de ADN se reorganizan para crear nuevas combinaciones genéticas en un proceso conocido como recombinación.

Una forma en que esto funciona es que secciones distantes de El ADN con códigos idénticos se juntan y los puntos finales se cortan e intercambian. este corte y reconexión tiene que hacerse sin causar que el ADN se anude tanto que hace que se le haga imposible los otros aspectos de su trabajo. Para esto, nosotros podríamos usar el número de *desanude* que vimos al principio para intentar encontrar una manera más optima de hacer esto y saber qué proyección usar y qué cruces cambiar. Sin embargo, el ADN es capaz de saber cómo cortar y volver a unir para lograr el mejor enredo posible.

Ahora para entender la primera razón mencionada por la que se enrolla el ADN, podríamos imaginar que tenemos un par de cuerda juntas y comenzamos a girarlas o torcerlas alrededor del eje paralelo a estas cuerdas, como se muestra en la Figura 20. Por experiencia para muchos, es claro como una tensión comienza a recorrerla, como si fuera una cuerda de violín bien tensa, si lentamente fuéramos liberamos los extremos dejados acercarse por la tensión que contrae la cuerda notaríamos que esta

cuerda comenzaría a enrollarse en círculos semeando a un cable de los teléfonos fijos antiguos.

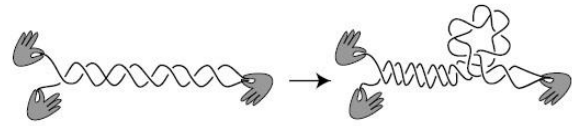


Figura 20. Una cuerda enrollándose por la tensión.

Si imaginamos el ADN dúplex como una cinta cuyos bordes son las columnas vertebrales, llamaremos el eje del ADN al centro de la cinta.

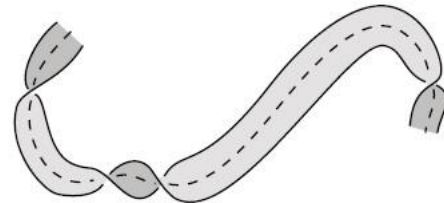


Figura 21 La línea punteada es el eje de una molécula de ADN duplex.

Definición 4. El giro de una molécula de ADN dúplex circular, denotada por T_w , es la cantidad total de veces que una de las columnas vertebrales del ADN se enrolla alrededor del eje central.

Teorema 2. Sea K una ligadura, entonces se cumple que $Lk = W_r + T_w$

Replicación.

Para duplicarse a sí misma una molécula de ADN dúplex se divide en dos moléculas de ADN idénticas. El primer paso consiste en que la doble hélice de la columna vertebral comienza a separarse como si se tratara de una cremallera y los pares de bases se comienzan a romper o separar uno tras otro y los giros restantes comienzan a acumularse en la parte de la molécula que aún no se separa, estos giros se reparten en esta zona ya que están siendo empujados hacia ella. Como el número de ligadura entre ambas hebras permanece constante durante este proceso, hay cada vez menos pares de bases por el mismo número de giros que había antes de que comenzara la replicación y la tensión se distribuye creando una imagen como en la Figura 22. Donde vemos que la molécula se comienza a enrollar.

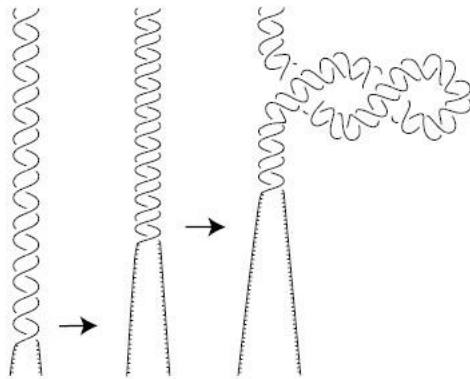


Figura 22. Enrollamiento de la molécula de ADN durante la replicación.

Recombinación específica del sitio.

La recombinación es un proceso que permite la diversidad genética y así que las especies evolucionar con el tiempo. La recombinación específica de sitio consiste en que dos pequeñas piezas de ADN dúplex se unen, cortan y luego vuelven a unirse de una manera diferente. este tipo de recombinación puede cambiar la topología extrínseca del ADN, e incluso puede crear moléculas anudadas o enlazadas.

En el primer paso de la recombinación dos piezas idénticas de código genético conocidas como *sitios* se unen, con mayor frecuencia como resultado de superenrollamiento junto con movimiento aleatorio dentro de la célula. Cuando están lo suficientemente cerca una enzima recombinasa se une a ambos sitios a la vez. El siguiente paso consiste en cortar y abrir los dos sitios, luego mover los extremos de los sitios cortados y abiertos. Como se ve en la Figura 23. Ver [22]

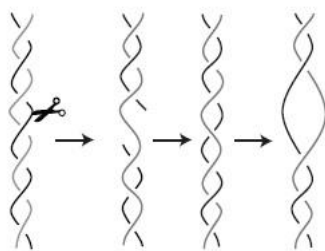


Figura 23. Cortes del ADN dúplex hecho por la recombinasa que podemos interpretar como la inversión de un cruce.

En ocasiones el genoma de ciertas células recibe un daño o mutaciones el cual será replicado si la célula logra completar la mitosis, un daño podría ser, por ejemplo, la exposición del genoma a rayos X, radiación ionizante, la exposición a luz ultravioleta y otros agentes mutágenos. Si esta célula logra completar la mitosis, este daño se

replicará a todas las nuevas células obteniendo una proliferación de estas células erróneas, causando tejido tumoral y crecimiento de células cancerígenas.

Afortunadamente la célula tiene un sistema con el que vigila su proceso de reproducción con un protocolo para identificar errores y decidir si son reparables o no, si no se pueden reparar realizará un proceso llamado *apoptosis* Ver [15] y [16], que no es otra cosa que matar a la célula de manera programada. Una de las moléculas encargadas de este proceso es la proteína p53, Ver [17], [18] y [19] y [20], también conocida como el *guardián del genoma*. Ver Figura 23.

Pero no todo son buenas noticias, pues algunas células cancerígenas logran evadir este sistema inmune de las células logrando así, una proliferación de estas. Por lo que mucho del diseño de medicamentos oncológicos está enfocado en estimular estas proteínas y usan para ello la propiedad de quiralidad de los nudos moleculares.

Los inhibidores de la topoisomerasa I se utilizan medicamentos para el tratamiento de cáncer porque evitan que las células cancerosas se reproduzcan. Pero tales medicamentos también pueden evitar que ciertas células sanas se reproduzcan. En particular. Los inhibidores de la topoisomerasa I interfieren con el crecimiento de las células ciliadas, razón por la cual la quimioterapia a menudo causa pérdida de cabello.

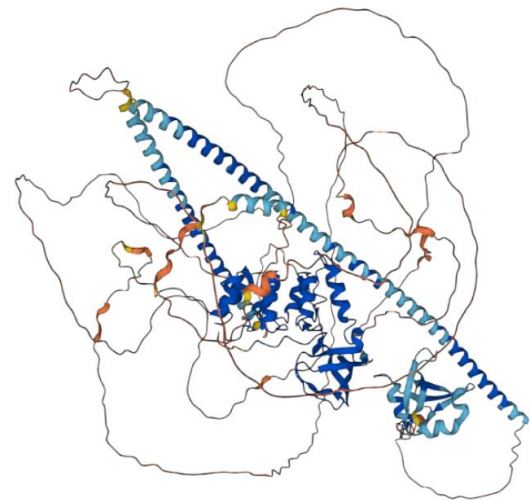


Figura 23. Una proyección del nudo molecular de la proteína p53

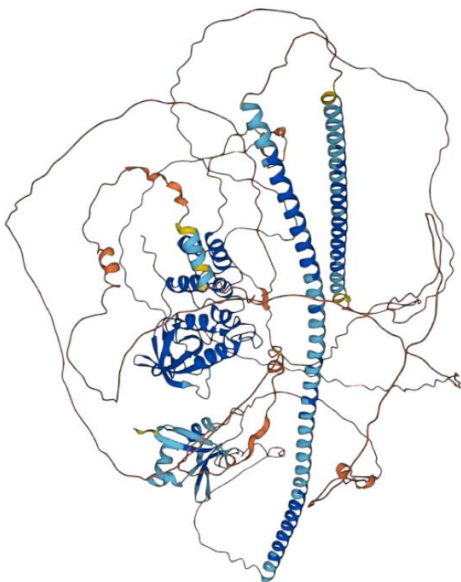


Figura 24. Una segunda proyección del nudo molecular de la proteína p53

La proteína p53 funciona en procesos de metabolismo de antioxidantes y reparación del ADN, sin embargo, estudio a base de análisis de sangre, inmunohistoquímicos y moleculares no permiten el entenderla en su totalidad. Se han intentado hacer estudios en células madre con la finalidad de visualizar su papel en proceso de reproducción ya que es cuando se encuentran más activas las células, actividad mitótica, para la formación de un nuevo ser; sin embargo su papel como mediador como no está exenta de mutaciones como polimorfismos que alteran su secuencia de aminoácidos y así su secuenciación proteica funcional, creando así positividad en p53 y esto ocasiona que no cumpla con sus funciones en los checkpoints del ciclo celular y produciendo así células mutadas con oncogenes activados dando así origen a cáncer.

La topología de una cadena auto entrelazada mediante trenzado, podría ser de ayuda para poder ver si existen anomalías en la composición terciaria de la proteína p53, dándonos una visión de lo que viene atrás, alteraciones que vienen desde la replicación del ADN y al momento de la transcripción, usando la quiralidad de esta proteína usándola como marcador de errores del plegamiento de la proteína original y de esta manera buscar una función de la misma para reparar el ADN dañado y así evitar la expresividad de oncogenes. Ver [18]-[25].

DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE RESULTADOS

Como observamos, la teoría de nudos es muy útil para el estudio de moléculas y en particular en el diseño de medicamentos, la quiralidad es una propiedad importante, pues nos ayuda a tener mayores y más controladas opciones de búsqueda, es decir, en ocasiones cierta molécula no cumple con las reacciones deseadas pero su

imagen espejo sí, así cuando una molécula es aquiral nos quita una posible molécula por estudiar.

En [23] estudia con modelos de redes neuronales y machine learning posibles medicamentos para el Sars-Cov2, debido al coronavirus que infectó a millones de personas desde el 2019. Buscan en una base de datos de 300,000 posibles candidatos. Y es este un ejemplo de donde la quiralidad de nudos ayuda a reducir el tiempo de búsqueda. En [24] estudian la quiralidad mediante ciclos topológicos, lo que nos dice que esta herramienta junto el polinomio de Jones son importantes para decidir la quiralidad de moléculas suaves. En [25] usan el algoritmo Message-Passing Neural Networks (MPNN), para la predicción de las características de materiales, así, con la herramienta de nudos podemos adaptar e implementar un algoritmo que nos ayude en la predicción de la funcionalidad de moléculas suaves.

CONCLUSIONES

Observamos como un modelo matemático puede contribuir al estudio de objetos biológicos, en este caso moléculas de ADN y proteínas P53. Así como en el artículo RANGO DE GRAFICAS ANILLADAS CON

UN ENFOQUE EN EL DISEÑO DE MATERIALES Estudiamos una teoría matemáticas del diseño de materiales, en el presente artículo mide estudiamos una teoría matemática auxiliar en el estudio del ADN y moléculas flexibles, uno estaría tentado a pensar de manera muy optimista que en un futuro podríamos converger ambos modelos ya desarrollados y así lograr muy aplicarlo al diseño de materiales orgánicos focalizados por ejemplo, en el diseño de tejidos para ser usados en personas que necesiten parte o algún órgano.

En este punto, nuestro siguiente paso será primero entender los plegamientos que cuentan en la paradoja de Levinthal usando la teoría de nudos y con ello implementar algoritmos computacionales nos ayuden a predecir funcionalidad de moléculas.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] Edward Witten, Fivebranes and Knots, <http://arxiv.org/abs/1101.3216>
- [2] Christopher C. Walker, Theodore L. Fobe, Michael R. Shirts, How cooperatively folding are homopolymer molecular knots? *Macromolecules* 2022, 55, 19, 8419–8437.
- [3] Joseph L. Sleiman, Robin H. Burton, Michele Caraglio, Yair Augusto Gutierrez Fosado, Davide Michieletto, Geometric Predictors of Knotted and Linked Arcs. *ACS Polym Au.* 2022, volume 2(5), pages 341-350.
- [4] Shensheng Chen, Tingtao Zhou, Polyelectrolyte Knot Delocalization Induced by Counterion Condensation, *ArXiv*
- [5] Levinthal, Cyrus (1968) Are there pathways for protein folding?. *Journal de Chimie Physique et de Physico-Chimie Biologique* 65: 44-45.

[6] De J Alas-Guardado, S., Rojo, A., & Merino, G. (2011). La paradoja de Levinthal: cuando una contradicción se vuelve lógica. *Educación Química*, 22(1), 51-54.

[7] Curso en línea sobre codificación genética. <https://www.youtube.com/playlist?list=PL2mpR0RYFQsBiCWVJSvVAO3OJ2t7DzoHA>

[8] Bruno Contreras Moreira (2022) Algoritmos en Bioinformática Estructural. http://eead-csic-compbio.github.io/bioinformatica_estructural/#foldit

[9] Database, A. P. S. (s. f.). AlphaFold Protein Structure Database. <https://alphafold.ebi.ac.uk/>

[10] Jumper, J., Evans, R., Pritzel, A., Green, T., Figurnov, M., Ronneberger, O., Tunyasuvunakool, K., Bates, R., Židek, A., Potapenko, A., Bridgland, A., Meyer, C., Kohl, S. A. A., Ballard, A. J., Cowie, A., Romera-Paredes, B., Nikolov, S., Jain, R., Adler, J., Hassabis, D. (2021). Highly accurate protein structure prediction with AlphaFold. *Nature*, 596(7873), 583-589.

[11] Efstratia Kalfagianni, Rob Mcconkey. (2023) Crossing numbers of cable knots.

[12] Vassily Manturoy. (2018) *Knot Theory*, second edition. CRC Press.

[13] Reidemeister, Kurt (1927), *Elementare Begründung der Knotentheorie*, Abh. Math. Sem. Univ. Hamburg, 5 (1): 24–32, doi:10.1007/BF02952507, MR 3069462, S2CID 120149796

[14] Alexander, James W.; Briggs, Garland B. (1926), On types of knotted curves, *Annals of Mathematics*, 28 (1/4): 562–586, doi:10.2307/1968399, JSTOR 1968399, MR 1502807

[15] Gilberto Pardo Andreu, Patricia Hernández Casaña y Dr. René Delgado Hernández (2005) *La apoptosis y la senescencia celular: mecanismos supresores de tumores* *Rev cubana med v.44 n.1-2 Ciudad de la Habana*.

[16] Joaquín Jordán. (2003), *Apoptosis: muerte celular programada*. Volo22, Num 6

[17] Jian Dong Chen. (2016, marzo). *The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression*. PubMed Central. Recuperado 10 de junio de 2023, de

[18] Basu, S., & Murphy, M. E. (2016). Genetic modifiers of the P53 pathway. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(4), a026302.

[19] Chen, J. (2016). The Cell-Cycle arrest and apoptotic functions of P53 in tumor initiation and progression. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 6(3), a026104.

[20] D. Quintela Senra, JJB López Sáez, A. Senra Varela,(2001) *La proteína p53 y el cáncer de mama. Revisión crítica* *Revista de Senología y Patología Mamaria - Journal of Breast Science*. Vol 14. Num 2 . Pag 71-77

[21] Ghatak, D., Ghosh, D. D., & Roychoudhury, S. (2021). Cancer stemness: p53 at the wheel. *Frontiers in Oncology*, 10

[22] Erica Flapan,(2016). *Knot, molecules and the universe. An introduction to topology*. AMS

[23] Wei Chen, Yihui Ren, Ai Kagawa, Matthew R. Carbone, Samuel Yen-Chi Chen, Xiaohui Qu, Shinjae Yoo, Austin Clyde, Arvind Ramanathan, Rick L. Stevens, Hubertus J. J. van Dam, and Deyu Liu *Transferable Graph Neural Fingerprint Models for Quick Response to Future Bio-Threats*

[24] Jonas Berx, Alireza Mashaghi. *Decoding chirality in circuit topology of a self entangled chain through braiding*. *Soft Matter*, 2023, Advance Article

[25] Hai Lan, Xian Wei. *Simplicial Message Passing for Chemical Property Prediction*.

ROLES DE CONTRIBUCIONES

Rol	Autor (es)
Conceptualización 30%, Administración del Proyecto, Supervisión, Redacción 25%, Metodología	Jonathan Toledo Toledo
Conceptualización 30%, Software 40% Redacción 25%, Curación de datos 50%	Dalia Elizabeth García Sánchez
Conceptualización 20%, Recursos 50%, Software 30%, Validación, Redacción 25%, Curación de datos 25%	Nancy Márquez Lázaro
Conceptualización 20%, Recursos 50%, Software 30%, Redacción 25%, Curación de datos 25%	Adrián López Antonio



Esta obra está bajo una licencia internacional Creative Commons Atribución 4.0.