

Algunos aspectos matemáticos de la doble estructura helicoidal del ADN¹

por

Angel Ferrández, María A. Hernández Cifre y José A. Pastor

Dedicado a Isabel González Medina

1. INTRODUCCIÓN

Este trabajo nace con motivo de la celebración del quincuagésimo aniversario del descubrimiento de la estructura en forma de doble hélice de la molécula de ácido desoxirribonucleico, o ADN. Así, hemos creído oportuno unirnos a tan magno acontecimiento con objeto de realzar y explicar de manera sencilla algunos de los aspectos matemáticos que subyacen en un hito histórico que marcó un antes y un después en el devenir de la Ciencia contemporánea.

El 25 de abril de 1953, en el artículo titulado *Molecular structure of nucleic acids* y publicado en la revista *Nature* ([12]), 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 y comentado que ni siquiera sería una tarea fácil recopilar toda la bibliografía al respecto.

No pretendemos, pues, buscar la originalidad en estas notas, sino más bien la revisión de ciertos aspectos matemáticos que, por nuestra propia formación, hemos sentido más familiares y que además hemos creído oportuno revitalizar,



¹Parcialmente financiado por la Dirección General de Investigación (MCyT), BFM2001-2871.

tanto para sumarnos al homenaje del modelo de la doble hélice como para destacar aquellos aspectos que nos han parecido más intuitivos.

No ocultamos tampoco la satisfacción que produce contemplar cómo la aplicación de la Matemática, una vez más, ha contribuido al progreso de la Ciencia. Quede claro, pues, nuestra intención con respecto al carácter no exhaustivo de las referencias seleccionadas.

Así comienza el artículo original de Watson y Crick:

Deseamos sugerir una estructura para el ADN, la cual tiene aspectos novedosos de considerable interés biológico...

Después de informar de las anteriores estructuras de triple hélice propuestas por Pauling, Corey y Fraser, que consideran insatisfactorias, continúan diciendo:

... deseamos proponer una estructura radicalmente diferente para el ADN, formada por dos cadenas helicoidales arrolladas sobre el mismo eje. Las dos cadenas, pero no sus bases, están relacionadas por una diada perpendicular al eje y la dirección de recorrido de ambas es dextrógira, pero en sentidos opuestos...

2. CONSIDERACIONES GENERALES

El modelo propuesto por Watson y Crick describe la molécula de ADN como una pareja de cintas o hebras que se entrelazan helicoidalmente en torno a un eje común². En dicho modelo podemos diferenciar, en primer lugar, una estructura primaria que hace referencia a la disposición lineal de los nucleótidos

$$\{A; T; C; G\}$$

en cada una de las dos hebras. Estos nucleótidos son las unidades fundamentales de la molécula y se encuentran dispuestos en parejas $\{C; G\}$ y $\{A; T\}$, uniendo ambas hebras por puentes de hidrógeno en lo que se conoce como estructura secundaria de la molécula que es, en estricto sentido, la propuesta por Watson y Crick.

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

²Conviene decir que existen también moléculas de ADN formadas por una sola cinta o hebra, configuración que se conoce como ADN *monocatenario*, en contraposición al ADN *bicatenario* que es el que aquí estamos tratando.

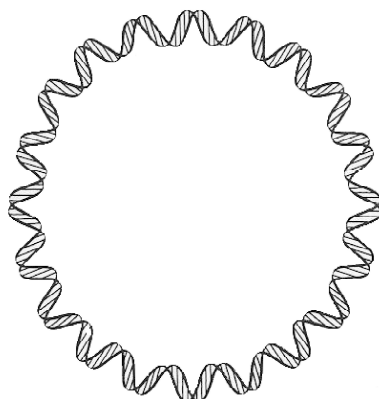


Figura 1: Una molécula de ADN circular bicatenario.

lo más efectivo posible, pues la longitud de la molécula es, en ocasiones, del orden de un millón de veces el tamaño del núcleo que las alberga.

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

Con respecto a la replicación y la transcripción, determinadas enzimas actúan sobre una estructura molecular dada para promover o impedir estos procesos. A modo de ejemplo, es bien conocido que para favorecer la replicación –y también la transcripción– es necesario *desenrollar* la doble hélice para *dejar espacio*. Inversamente, algunos antibióticos están diseñados para interaccionar con ciertas enzimas y aumentar el número de *enrollamientos* del ADN agresor, dificultando así su replicación y la consiguiente infección. Todos estos procesos admiten una modelización en términos matemáticos que intentaremos describir de forma somera en este trabajo.

En cuanto a la recombinación, éste es un término relativamente moderno que hace referencia a los procesos y técnicas que consisten en modificar una molécula dada de ADN, bien introduciendo segmentos de otros tipos de ADN –proceso conocido como *integración*– bien alterando la configuración lineal de la molécula –acción que se denomina *transposición*. En ambos casos, también es claro que estos procesos involucran interesantes cambios en la geometría de la molécula que admiten de nuevo una descripción matemática precisa.

Llegados a este punto, debemos señalar que la misión de las matemáticas en este contexto no es sólo *descriptiva* –en tanto que expresa con un lenguaje riguroso y sencillo la complejidad de la molécula y su dinámica– sino también

predictiva o, si se prefiere, *determinista*. En otras palabras, si el objetivo de los biólogos es describir y entender cuáles son los procesos y las funciones del ADN, las matemáticas son una herramienta fundamental para poder interpretarlos y predecirlos.

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 global 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.

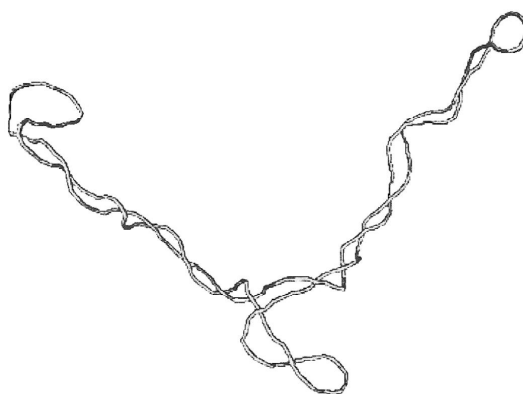


Figura 2: Configuración típica de ADN enrollado (obtenido mediante simulación por ordenador). La molécula contiene 3500 pares de bases.

Por último, finalizamos esta sección dedicada a los aspectos generales apuntando 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 sedimentación– estudiar los resultados³.

3. LA GEOMETRÍA DEL ADN Y SUS INVARIANTES

Una molécula de ADN puede considerarse, esquemáticamente, como una banda larga, delgada y estrecha que además se enrolla sobre sí misma. En términos matemáticos, este objeto se corresponde con un subconjunto B del espacio que es homeomorfo al producto $\mathbb{S}^1 \times [0, 1]$. Las dos curvas C_1 y C_2 que constituyen el borde de la banda B representan las hebras o cintas que se van entrelazando alrededor del eje de la banda B . Observamos también que C_1 y C_2 son curvas cerradas y simples al ser homeomorfas a $\mathbb{S}^1$ (véase [4]).

Una primera cuestión interesante es que las hebras C_1 y C_2 poseen orientaciones opuestas que están determinadas por la sucesión de los nucleótidos. Este hecho implica necesariamente que no existen moléculas de ADN circulares con el *aspecto* de una banda de Möbius, pues las orientaciones de C_1 y C_2 inducen una orientación global sobre B .

El primer parámetro matemático que vamos a considerar es un invariante topológico bien conocido que proviene de la teoría de nudos y que llamaremos *número de enlace*. Así, y en términos intuitivos, se define⁴ el número de enlace $L(C_1, C_2)$ de las curvas C_1 y C_2 como el número de veces que es necesario *cortar* la curva C_1 para *separarla* completamente de C_2 .

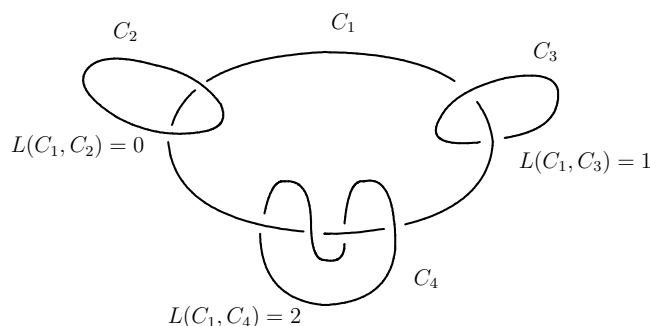


Figura 3: Números de enlace para distintos pares de curvas.

Por ejemplo, dos circunferencias situadas en planos paralelos tienen $L = 0$, mientras que dos eslabones consecutivos de una cadena verifican $L = 1$.

³Es lo que se conoce habitualmente en la literatura como el *enfoque topológico de la enzimología*.

⁴Obviamente, la definición es bastante más elaborada y compleja y necesita de abundantes preliminares topológicos.

El número de enlace es un invariante topológico que se conserva bajo homeomorfismos que preservan la orientación. De hecho, si se invierte la orientación de una de las curvas, entonces L cambia de signo.

Dado que los siguientes parámetros que vamos a definir para la banda B son invariantes métricos, necesitamos modelar la molécula de ADN con un objeto matemático que sea *diferenciable*. Así, sea C_1 una curva diferenciable, orientada, cerrada y simple, y sea $\alpha_1(s)$ una parametrización global de C_1 por la longitud de arco. Sea además $U(s)$ un campo de vectores diferenciable y unitario a lo largo de C_1 de forma que $U(s)$ sea ortogonal al vector tangente y unitario $\alpha_1'(s)$. Los elementos del par formado por la curva C_1 y el campo U representan, respectivamente, una de las dos cadenas de la molécula y la dirección de los puentes de hidrógeno.

El par (C_1, U) determina unívocamente una banda B cuyos bordes son las curvas C_1 y C_2 , donde C_2 denota la curva cuya parametrización viene dada ahora por $\alpha_2(s) = \alpha_1(s) + U(s)$ —para abreviar, escribiremos también $C_2 = C_1 + U$. Es claro que C_2 representa la otra cadena de la molécula de forma que el nucleótido que *está* en posición $\alpha_1(s)$ se mantiene unido por el *puente de hidrógeno* $U(s)$ al *nucleótido* $\alpha_2(s)$. Por otro lado, se tiene que C_2 es nuevamente una curva cerrada y simple; además, la orientación de C_1 permite inducir una orientación en C_2 vía U las cuales, en el caso del ADN, son precisamente opuestas.

Bajo este *enfoque* diferenciable, el número de enlace de las curvas C_1 y C_2 admite una definición métrica en términos de una integral sobre el producto $C_1 \times C_2$. Para presentarla, vamos a considerar la aplicación en la esfera $\mathbb{S}^2$ que denotamos por

$$e : C_1 \times C_2 \longrightarrow \mathbb{S}^2$$

y que está dada por

$$e(x, y) = \frac{y - x}{|y - x|}.$$

Entonces (véase [6]) se demuestra que

$$L(C_1, C_2) = \frac{1}{4\pi} \int_{C_1 \times C_2} e^*(dA),$$

donde $e^*(dA)$ representa el *pull-back* del elemento de área de $\mathbb{S}^2$ bajo la aplicación e (recordemos que éste puede calcularse como $\det(e_s, e_t, e)$, siendo t el parámetro arco de la curva C_2). A partir de esta fórmula se tiene la igualdad $L(C_1, C_2) = L(C_2, C_1)$, hecho que, por otra parte, parece bastante natural si partimos de la definición topológica de L .

Vamos a representar por $T(s)$ el vector unitario y tangente a la curva C_1 en el punto $\alpha_1(s)$ que además está positivamente orientado. Así, $T(s) = \alpha_1'(s)$

y la tríada

$$\{T(s), U(s), V(s) = T(s) \wedge U(s)\}$$

es una referencia ortonormal positivamente orientada en cada punto $\alpha_1(s)$. Se define el *número de enrollamiento* de la banda $B = \{C_1, C_2 = C_1 + U\}$ como el número

$$T(C_1, C_2) = \frac{1}{2\pi} \int_0^\ell \langle V(s), U'(s) \rangle ds$$

donde ℓ denota la longitud de la curva C_1 (véanse [1] y [6]). El *enrollamiento* $T(C_1, C_2)$ representa, salvo una constante, el *ángulo total descrito* por la banda B . En contraste con el número de enlace, el enrollamiento no es, en general, un número entero. Tampoco es un invariante topológico aunque sí se conserva por movimientos rígidos directos y por dilataciones. Por otro lado, se demuestra a partir de la fórmula que $T(C_1, C_2) = T(C_2, C_1)$, esto es, el número de enrollamiento –al igual que el número de enlace– es un invariante del par $\{C_1, C_2\}$ propiamente dicho, sin necesidad de especificar *sobre qué* curva de las dos se está construyendo la banda.

Algunos ejemplos de bandas se pueden obtener de la geometría diferencial clásica simplemente considerando una curva en el espacio y algún normal distinguido a dicha curva. Así, si C es una curva con curvatura no nula, entonces el normal principal a C está bien definido y determina una banda cuyo número de enrollamiento es la integral de la *torsión* de C . Por otro lado, si C es una curva contenida en una superficie regular S y para cada $p \in C$, tomamos $U(p) = N(p)$ siendo N una aplicación de Gauss de S , entonces la banda determinada por C y N tiene como número de enrollamiento la integral de la *torsión geodésica*.

En contraste con los números de enlace y enrollamiento, el tercer parámetro que vamos a introducir se define en términos de un sola curva. Así, dada C una curva cerrada y simple en el espacio, se define el *número de retorcimiento* de C como

$$W(C) = \frac{1}{4\pi} \int_{C \times C} e^*(dA)$$

donde e es la aplicación que hemos definido con anterioridad (véanse [6] y [7]). La similitud formal de estas tres definiciones no es una simple coincidencia. De hecho, estos tres números están relacionados sencillamente por la expresión

$$L(C_1, C_2) = T(C_1, C_2) + W(C_1)$$

donde $B = \{C_1, C_2\}$ es una banda cualquiera. Esta ecuación se conoce como *fórmula de White* (véanse [5], [6], [7] y [13]).

Observamos que las simetrías de L y T implican entonces la igualdad $W(C_1) = W(C_2)$ por lo que podemos pensar en el número de retorcimiento como un parámetro característico no sólo de una curva, sino también de cualquier banda B . Además, dada una curva C , la fórmula de White implica que la diferencia

$$L(C, C + U) - T(C, C + U)$$

es constante e igual a $W(C)$ para cualquier campo unitario U normal a C .

Por tanto, si C es una curva plana contenida en el plano Π ortogonal al vector $\vec{a}$, basta tomar $U = \vec{a}$ y se tiene claramente que

$$L(C, C + \vec{a}) = T(C, C + \vec{a}) = 0,$$

por lo que $W(C) = 0$; otro tanto ocurre también para curvas contenidas en una esfera⁵.

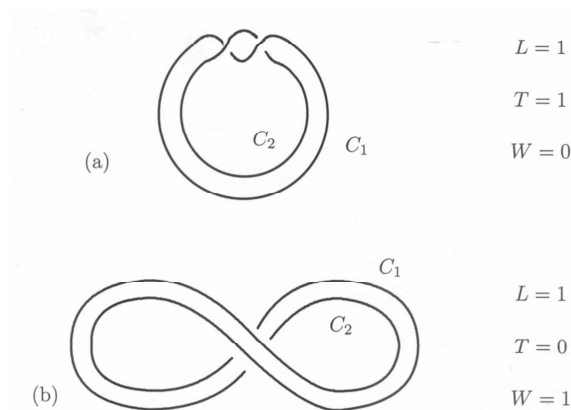


Figura 4: (a) Un giro sin enrollamiento. (b) Enrollamiento sin giro.

El número de retorcimiento no admite una interpretación intuitiva que sea sencilla. No obstante, la fórmula de White nos va a permitir comprender *qué es* este número y lo que *representa* en relación a la banda B . Para ello, basta efectuar un simple experimento doméstico que consiste en lo siguiente. Tomando una goma elástica que sea suficientemente larga y ancha, podemos pensar en ella como una banda y en cada uno de sus bordes como las curvas C_1 y C_2 .

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 los

⁵Esto es una consecuencia directa de que la torsión geodésica de cualquier curva en el plano o la esfera es cero ya que las curvaturas principales en estas superficies coinciden.

bordes no están entrelazados y no describen 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 .

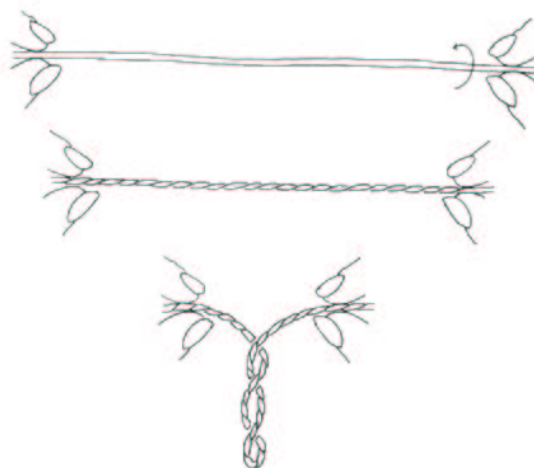


Figura 5: Un sencillo experimento que explica el significado del número de retorcimiento (figura tomada de [7]).

Tal y como ya hemos señalado, el número de retorcimiento W es una medida de *cómo de plana* es la banda B pues, siempre que B se encuentre, en un cierto sentido, *contenida* en un plano⁶, se tendrá que $W = 0$.

Independientemente de este hecho, el número de retorcimiento tiene una importancia capital en biología molecular porque es una *cantidad observable*. En efecto, mientras que la estructura local del ADN es invisible –no es apreciable por métodos observacionales directos– sí lo es su estructura terciaria en forma de superenrollamientos. Por tanto, pequeños y sutiles cambios en

⁶Conviene aclarar que esta interpretación se refiere a alguna de las *curvas intermedias* de la banda B , esto es, cualquiera de las curvas de la forma $C_t = C_1 + tU$ para $0 \leq t \leq 1$. Así y a modo de ejemplo, se tiene que $W = 0$ cuando la curva central de la banda –el eje imaginario sobre el que se enrollan las hélices– es una curva plana.

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.

4. ALGUNAS APLICACIONES

En esta sección vamos a describir brevemente algunos de las problemas y situaciones que se pretenden explicar aplicando la teoría matemática de los invariantes anteriores al extenso conjunto de evidencias empíricas que se observan en los experimentos de laboratorio (véanse [2], [3], [8] y [9]).

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 (esto es, el ángulo que forma el vector tangente a la hélice con su eje) 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 tiene que 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 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 situación⁷. 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.

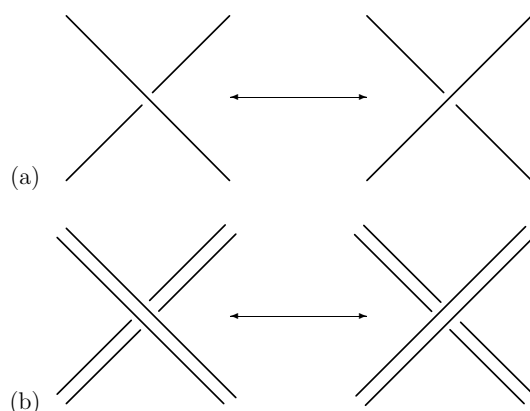


Figura 6: Esquema de la acción de las topoisomerasas al actuar sobre una hebra (a) o sobre ambas (b).

Esta acción, encaminada a facilitar la replicación, provoca un cambio en la geometría del ADN alterando las propiedades métricas pero no necesariamente las topológicas. De nuevo, 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 .

El 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, o bien moviendo un bloque de la molécula a otra posición, o bien integrando un bloque de ADN de otra clase en la molécula original.

Evidentemente, tales enzimas detentan un protagonismo especial en la modificación del código genético y en lo que hoy conocemos como ingeniería genética.

⁷En química, se dice que dos compuestos son *topoisómeros* cuando están constituidos por los mismos elementos pero se diferencian desde una perspectiva topológica.

El proceso completo puede describirse en los siguientes términos. En un primer paso, dos *puntos* o *lugares* de la molécula inicial o *sustrato* se juxtaponen debido a la acción enzimática o a movimientos aleatorios. Cada uno de los elementos de esta pareja constituye un *lugar de recombinación*, esto es, un breve segmento de ADN bicatenario cuya secuencia es reconocida por la enzima recombinasa. Cuando estos elementos están lo suficientemente próximos, la enzima los *envuelve* en un proceso conocido como *sinapsis*.

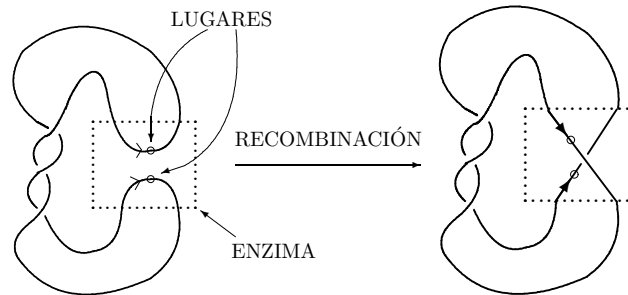


Figura 7: Esquema representativo de la acción de una enzima recombinasa (obsérvese el paso de una a dos moléculas).

Cuando esta fase se explora con el microscopio electrónico, se aprecia cómo los dos segmentos sobre los que actúa la recombinasa configuran una especie de cuerpo sólido que se conoce como *sinaptosoma*. Este cuerpo tiene forma aproximadamente esférica y si, por ejemplo, envuelve a dos segmentos de ADN bicatenario circular, el aspecto global de la molécula es el de un *bolso* más o menos esférico con dos asas.

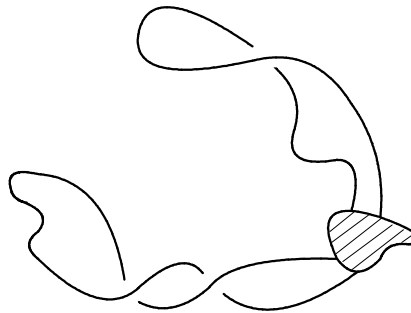


Figura 8: Aspecto esquemático del sinaptosoma.

Una vez formado el sinaptosoma tiene lugar la recombinación en el interior de éste. Así y a modo de ejemplo, la recombinasa puede romper ambos

segmentos de la doble hélice y los vuelve a unir, combinándolos de una manera específica. Posteriormente, el sinaptosoma se disuelve y el ADN es liberado por la enzima. 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 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.

Para efectuar esta investigación se utilizan elementos de la teoría de nudos consistentes en modelar *lo que ocurre* dentro del sinaptosoma; conviene resaltar que las técnicas matemáticas aquí empleadas suponen una rama moderna, fructífera y compleja de la topología actual por lo que una simple exposición de éstas excede las pretensiones de nuestro trabajo. Una exposición detallada se puede consultar en [10] y [11].

REFERENCIAS

- [1] F. BROCK FULLER, The writhing number of a space curve, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **68** No. 4 (1971), 815–819.
- [2] F. BROCK FULLER, Decomposition of the linking number of a closed ribbon: A problem from molecular biology, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **75** No. 8 (1978), 3557–3561.
- [3] F. H. C. CRICK, Linking numbers and nucleosomes, *Proc. Nat. Acad. Sci.* **73** No. 8 (1976), 2639–2643.
- [4] K. MURASUGI, *Knot Theory and its Applications*. Birkhäuser, Boston 1996.
- [5] W. F. POHL, Some integral formulas for space curves and their generalization, *Amer. J. Math.* **90** (1968), 1321–1345.
- [6] W. F. POHL, The self-linking number of a closed space curve, *J. Math. Mechanics* **17** No. 10 (1968), 975–985.
- [7] W. F. POHL, DNA and Differential Geometry, *Math. Intelligencer*, **3** (1980), 20–27.
- [8] W. F. POHL Y G. W. ROBERTS, Topological considerations in the theory of replication of DNA, *J. Math. Biology* **6** (1978), 383–402.
- [9] L. POSTOW, B. J. PETER Y N. R. COZZARELLI, Knot what we thought before: the twisted story of replication, *BioEssays* **21** (1999), 805–808.
- [10] D. W. SUMNERS, Untangling DNA, *Math. Intelligencer* **12** (1990), 71–80.
- [11] D. W. SUMNERS, Lifting the curtain: Using topology to probe the hidden action of enzymes, *Notices Amer. Math. Soc.* **42** No. 5 (1995), 528–537.
- [12] J. D. WATSON Y F. H. C. CRICK, Molecular Structure of Nucleic Acids, *Nature* **171** (1953), 737–738.

- [13] J. H. WHITE, Self-linking number and the Gauss integral in higher dimensions, *Amer. J. Math.* **91** (1969), 693–728.

Angel Ferrández Izquierdo
María A. Hernández Cifre
José A. Pastor González
Departamento de Matemáticas
Universidad de Murcia
Correo-electrónico: aferr@um.es
mhcifre@um.es
jpastor@um.es