

Dal DNA alla teoria dei nodi

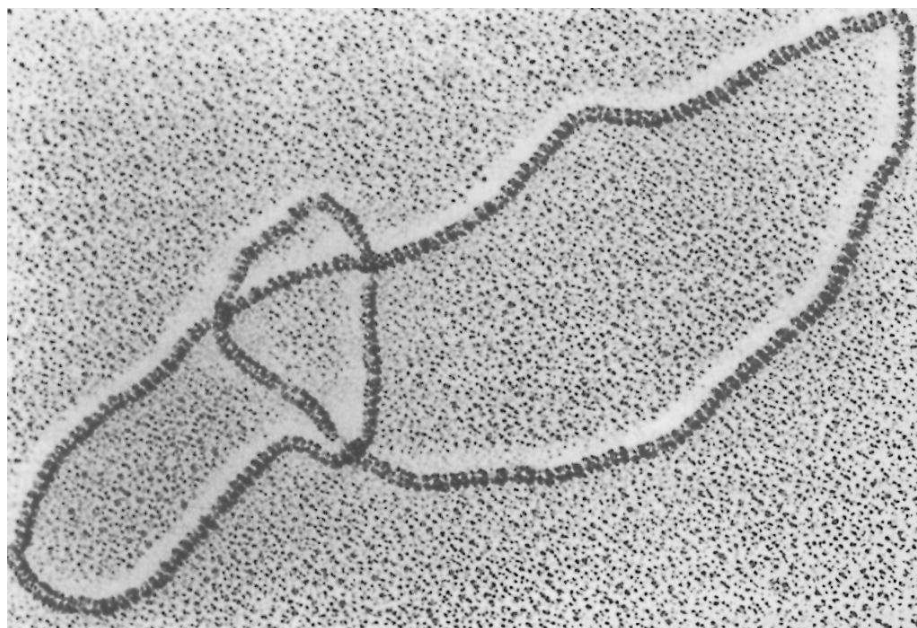
Nguyen Cam Chi e Hoang Ngoc Minh

L'attività biologica della molecola di DNA dipende in modo particolare dalla sua disposizione nello spazio e dal modo nel quale è intrecciata - questioni che sono di competenza della teoria matematica dei nodi

Nessuno oggi lo può ignorare: il DNA è la molecola che, in ciascuna cellula degli esseri viventi, reca l'informazione genetica e comanda per larga parte l'attività cellulare. Il DNA è composto in generale da due lunghi filamenti paralleli costituiti da una concatenazione di molecole dette *basi nucleotidiche*. I due filamenti girano l'uno

attorno all'altro formando una struttura elicoidale: la famosa *doppia elica*.

L'informazione trasmessa dal DNA è codificata dalla sequenza di coppie di basi nucleotidiche. Tale sequenza non dipende dal modo in cui la molecola è attorcigliata o annodata. Tuttavia, negli anni '60-'70, dopo la scoperta delle molecole di DNA



Una molecola del DNA, circolare ed annodata, vista al microscopio elettronico. La topologia della molecola del DNA ha influenza sulla sua attività. (Negativo N. Cozzarelli, Università di Berkeley)

circolari (anelli composti da un solo filamento o da due filamenti arrotolati l'uno attorno all'altro), gli scienziati hanno cominciato a porsi interrogativi sull'influenza della forma topologica del DNA, cioè della sua disposizione nello spazio. Nel 1971 il biochimico americano James Wang ha messo in evidenza che certi enzimi, le *topo-isomerasi*, possono modificare la configurazione topologica del DNA, per esempio creando dei nodi, e che la topologia della molecola di DNA influisce sul suo funzionamento nella cellula. Lo studio delle configurazioni topologiche del DNA ci può dunque dare informazioni sul modo in cui esso interviene nei meccanismi cellulari. La topologia, che taluni definiscono la "geometria del caucciù" – cioè lo studio delle proprietà che non vengono modificate da una deformazione da una variazione delle lunghezze – è una branca importante e fondamentale della matematica. I suoi concetti e i suoi metodi sono indispensabili quasi in ogni campo della matematica. La teoria dei nodi ne è un'emanazione. Nata circa un secolo fa, essa cerca di studiare precisamente la struttura dei nodi, e di classificarli. La teoria dei nodi ha trovato applicazioni in altre discipline scientifiche (in chimica molecolare, in fisica statistica, in fisica teorica delle particelle, ecc.), oltre a legami con altri ambiti della ricerca matematica.

La domanda fondamentale della teoria dei nodi è la seguente: dati due nodi (non troppo semplici!) realizzati per esempio con del filo, è possibile dire se essi sono equivalenti? In altri termini, è possibile deformarne uno, senza tagliarlo, per renderlo

identico all'altro? Siccome i topologi si occupano delle deformazioni, la loro definizione di nodo è leggermente diversa da quella dell'uomo della strada: per essi un nodo non si ottiene unendo le due estremità del filo; altrimenti si potrebbe – tirandolo e deformandolo opportunamente – sciogliere qualsiasi nodo e tutti i nodi sarebbero quindi equivalenti. Dal punto di vista della topologia, dunque, un nodo è costituito da uno o più "anelli" – è questo il caso del DNA circolare.

Classificare i nodi cercando degli "invarianti": un problema di topologia algebrica.

Gli specialisti dei nodi sono di solito studiosi della topologia algebrica: essi cercano di associare ad ogni nodo topologicamente diverso un "invariante", un oggetto matematico che lo caratterizza, facilmente calcolabile e che si presta a manipolazioni algebriche. Tale oggetto matematico può essere, *a priori*, un numero, un polinomio (un'espressione algebrica come $x^6 - 3x^2 + x + 2$) o qualcosa di più complicato e astratto. Ciò che conta è che tale oggetto sia lo stesso per tutti i nodi topologicamente equivalenti (da cui il termine *invariante*). L'ideale sarebbe trovare invarianti che caratterizzino *completamente* i nodi, cioè tali che due nodi distinti abbiano obbligatoriamente invarianti distinti. A quel punto il problema della classificazione sarà risolto. In sintesi, le domande principali sono: esiste un modo di caratterizzare i nodi al fine di distinguerli? Esiste un algoritmo per distinguere due nodi? È pos-

sibile scrivere un programma informatico che consenta a un computer di distinguere due nodi in un tempo ragionevole?

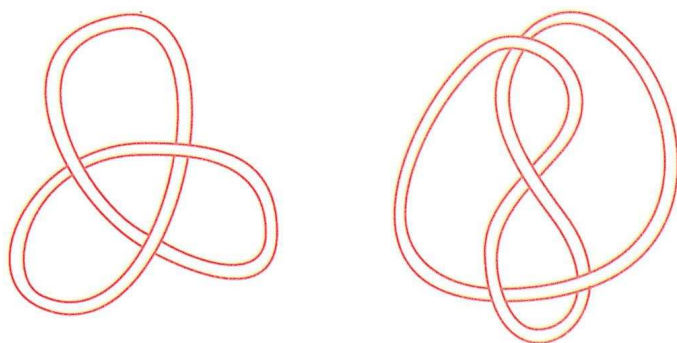
Malgrado diversi anni di ricerca, la risposta a queste domande rimane incompleta. Tuttavia sono stati compiuti importanti progressi. Ricordiamone qualcuno, brevemente. Nel 1928 il matematico americano James Alexander ha introdotto il primo invariante polinomiale (il *polinomio di Alexander*) che permetteva di classificare alcuni nodi. Ma il polinomio di Alexander è un invariante incompleto: esistono nodi non equivalenti che hanno lo stesso polinomio di Alexander. Molto più recentemente, nel 1984, il matematico neozelandese Vaughan Jones ha scoperto un nuovo invariante, anch'esso polinomiale; è più efficace del polinomio di Alexander, ma nemmeno esso risolve interamente il problema della classificazione. Qualche tempo dopo, altri ricercatori hanno raffinato e generalizzato l'invariante di Jones; ma ancora una volta i nuovi invarianti polinomiali introdotti sono incompleti e falliscono nel distinguere certi nodi topologicamente non equivalenti.

Un abbozzo di soluzione completa è forse intervenuto verso il 1990 con i lavori del ricercatore moscovita Victor Vassiliev. Quest'ultimo ha introdotto una nuova classe di invarianti definiti in modo implicito, cioè definiti solo per mezzo delle relazioni che essi devono verificare reciprocamente. Gli invarianti di Vassiliev sono numerici, vale a dire che a ciascun nodo è associato un numero (che si può determinare a partire da un'analisi combinatoria della topologia del nodo). Vassiliev

ha congetturato che questi invarianti formino un sistema completo, in altre parole che due nodi distinti abbiano invarianti di Vassiliev diversi. Fino ad ora non è stato trovato ancora alcun controesempio e la congettura rimane aperta. Così come rimane aperto il problema di trovare metodi effettivi ed efficaci per calcolare gli invarianti di Vassiliev. Ad ogni modo, il passo avanti è stato notevole.

Esiste un parallelo tra trasformazioni matematiche e meccanismi enzimatici.

Le ricerche matematiche appena descritte sono legate alle domande che i biologi si pongono a proposito di molecole come il DNA. Per esempio, verso il 1973, il matematico britannico John Conway ha introdotto delle operazioni "chirurgiche" elementari, chiamate *tangle* e *mutation*, che consentono di trasformare un nodo in un altro modificandolo in corrispondenza dell'incrocio di due suoi filamenti. Ora, queste operazioni di natura matematica (topologica) hanno degli equivalenti biochimici, che vengono realizzati tramite topo-isomerasi. Tali enzimi, indispensabili al funzionamento di tutte le cellule, sono in grado dapprima di tagliare uno dei due filamenti (o entrambi i filamenti dell'anello di DNA circolare e far passare un segmento dell'anello attraverso l'apertura) e richiudere infine le estremità tagliate formando un nodo in ciascun anello. Effettuando queste operazioni di taglio e di ricollo, le topo-isomerasi possono tagliare un filamento, fare passare l'altro



I due nodi qui riportati sono topologicamente distinti: non si può passare dall'uno all'altro tirando soltanto i fili, senza tagliare e reincollare. Il nodo di sinistra (nodo a trifoglio) ha, per polinomio di Alexander, il polinomio $P(t) = t^2 - t + 1$; quello di destra ha per polinomio di Alexander $P(t) = t^2 - 3t + 1$. Come deve accadere, i due polinomi sono distinti. Tuttavia esistono nodi distinti associati allo stesso polinomio di Alexander: i polinomi di Alexander non costituiscono invarianti completi.

attraverso l'apertura così ottenuta e ricucire le estremità (*tangle*), oppure operare due tagli e rincollare i due filamenti alla rovescia (*mutation*).

Ora, in che modo la topologia del DNA può influenzare la sua attività biologica? Illustriamo sull'esempio dell'arrotolamento della molecola di DNA. Nella loro posizione abituale i due filamenti descrivono un certo numero di giri attorno all'asse della doppia elica molecolare. Alcune topo-isomerasi possono aumentare o ridurre questo avvolgimento, un po' come si può arrotolare o srotolare il filo del telefono, modificando la forma della molecola. Ciò che più importa, in un DNA circolare, il numero di giri della doppia elica è una proprietà topologica invariante: nessuna modificazione che non coinvolga tagli e ricostruzione di filamenti lo può far variare. Se un anello di DNA non è arrotolato

si vede agevolmente che la doppia elica si fa meno compatta e che la sua parte interna diviene più esposta all'azione degli enzimi che la circondano. Una simile esposizione preconditiona la replicazione (formazione di un secondo esemplare della molecola) del DNA e la trascrizione del suo codice (processo che conduce la cellula a sintetizzare proteine).

Poiché la configurazione topologica del DNA è determinata da un meccanismo enzimatico, una domanda che legittimamente i biologi si pongono è in quale misura una classificazione topologica dei nodi permetta di risalire ai processi enzimatici in azione. Una questione intimamente collegata è quella di sapere se è possibile simulare tutti i meccanismi enzimatici in azione facendo uso delle operazioni di base introdotte per i nodi "astratti". La ricerca ai confini fra la matematica dei nodi e la biologia molecolare è ben lungi dall'essere conclusa.

Nguyen Cam Chi e Hoang Ngoc Minh
Dipartimento di matematica e
di informatica,
Università di Lille 2

Alcuni riferimenti bibliografici:

- *La science de noeuds*, dossier hors-série de Pour la Science, aprile 1997
- A. Sossinsky, *Noeuds- Genèse d'une théorie mathématique* (Seuil, 1999)
- D. W. Sumners "Lifting the curtain: using topology to prob the hidden action of enzymes", *Notices of the American Mathematical Society*, 42 (5), pp. 528-537 (maggio 1995).