

Internet Electronic Journal*

Nanociencia et Moletrónica

Julio 2006, Vol.4, N°2, pp 695-724

Dinámica no lineal del ADN y su relación con los solitones Parte I: Descripción matemática de los modelos lineales y no lineales de la dinámica vibracional de la molécula de ADN

E. Villagran, L. Morales¹, R. Peña, V. Serkin

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Centro de Química-ICUAP
Módulo 193, Complejo de Ciencias, Ciudad Universitaria, Apdo. 1613, CP 72570

¹Facultad de Ciencias Químicas. BUAP.

Puebla, Pue., México; Tel. + (222) 2 29 55 00, ext. 7284
e-mail: vserkin@hotmail.com

recibido: 24 Enero 2006

revisado: 11 Febrero 2006

publicado: 30 de Julio 2006

Citation of the article:

E. Villagran, L. Morales¹, R. Peña, V. Serkin, Dinámica no lineal del adn y su relación con los solitones, Parte I: Descripción matemática de los modelos lineales y no lineales de la dinámica vibracional de la molécula de ADN, Internet Electron. J. Nanocs. Moletrón. 2006, vol. 4 , No 2, pags.695-724

copyright © BUAP 2006

<http://www.revista-nanociencia.ece.buap.mx>

Dinámica no lineal del ADN y su relación con los solitones

Parte I: Descripción matemática de los modelos lineales y no lineales de la dinámica vibracional de la molécula de ADN

E. Villagran, L. Morales¹, R. Peña, V. Serkin

Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Centro de Química-ICUAP
Módulo 193, Complejo de Ciencias, Ciudad Universitaria, Apdo. 1613, CP 72570

¹Facultad de Ciencias Químicas. BUAP.

Puebla, Pue., México; Tel. + (222) 2 29 55 00, ext. 7284

e-mail: vserkin@hotmail.com

recibido: 24 de Noviembre 2005

revisado: 11 Febrero 2006

publicado: 30 de Julio 2006

Internet Electron. J. Nanocs. Moletrón. 2006, vol.4, No2, pags.695-724

Abstract

En este artículo se presenta una revisión de los modelos para describir la dinámica lineal y no lineal del ADN. Analizando el modelo de una cadena de discos acoplados por resortes y resolviendo numéricamente las ecuaciones para este modelo con el método de Runge-Kutta de cuarto orden con Fortran90. Estudiando un modelo no lineal simplificado para la cadena de ADN, en el cual cada base está representada por una masa puntual. A lo largo de la cadena, las masas están conectadas por resortes lineales. Los puentes de hidrógeno modelados por resortes no lineales.

La energía potencial se elige para modelar la interacción no lineal de los puentes de hidrógeno entre los pares de bases. Para ello se eligió el potencial de Morse el cual, si elegimos adecuadamente los parámetros, nos puede proveer de una buena descripción de un enlace de hidrógeno.

El sistema de ecuaciones no lineales se integró por el Método de Runge-Kutta de cuarto orden en Fortran90.

1 Introducción: Dinámica vibracional de la molécula de ADN

El ácido desoxirribonucleico (ADN) es una de las moléculas biológicas más interesantes y misteriosas. Pertenece a una clase de biopolímeros y tiene una muy importante función biológica que consiste en la capacidad de conservar y transferir información genética. Trataremos de ver a la molécula de ADN desde el punto de vista físico, esto es, la consideraremos como un sistema dinámico que consiste de muchos átomos y que tiene una estructura casi unidimensional con simetría inusual, muchos grados de libertad, muchos tipos de movimientos internos y distribución de fuerzas internas específicas. El objetivo que se pretende en esta sección, es dar a conocer los principales componentes de la molécula de ADN así como ciertos aspectos de la función de cada uno de ellos pero desde el punto de vista físico, no de su función biológica propiamente dicha. Esto, con el fin de incluir en un modelo teórico sólo los aspectos relevantes dentro de lo que se pretende describir y predecir, que en este caso es el transporte de energía a través de la cadena de ADN.

El ADN no es un objeto de estudio sólo para los biólogos, sino que trae grandes preguntas para los físicos [1, 2, 3].

Aquí se discute su dinámica no lineal, su mecánica estadística y uno de los experimentos que ahora pueden realizarse a nivel de una sola molécula y la cual conduce a una transición de no-equilibrio en la escala molecular. Después de una revisión de hechos experimentales acerca del ADN, presentamos modelos simples de la molécula y mostramos como ellos conducen a un fenómeno de localización no lineal que podría describir algunas de las observaciones experimentales. Se analiza la desnaturalización térmica del ADN, por ejemplo, la separación de las dos cadenas utilizando herramientas de la física estadística estándar así como también un análisis basado en las propiedades de una excitación única del modelo. La última parte discute el mecanismo de apertura de la doble hélice de ADN, realizado en experimentos de moléculas solitarias.

Mostramos como la teoría del estado de transición, combinada con el conocimiento de la física estadística en equilibrio del sistema puede ser empleada para analizar los resultados.

El famoso libro de E. Schrödinger, ¿Qué es la vida?, fue uno de los primeros intentos en usar las leyes de la física y la química para analizar el fenómeno básico de la vida y en particular las propiedades del ADN, la molécula que codifica la información que los organismos necesitan para vivir y reproducirse. Cincuenta años después del descubrimiento de su estructura de doble hélice, el ADN es fascinante para los físicos, así como para los biólogos quienes intentan descubrir sus propiedades particulares. Ahora está bien establecido que la estructura estática de estas moléculas no es suficiente para explicar su función. Esto es particularmente válido para el ADN, el cual sufre cambios conformacionales durante la transcripción (i. e. la lectura del código genético) ó la replicación, por lo que es importante estudiar la *dinámica* de la molécula. Debido a la gran amplitud de movimientos que están involucrados, su aspecto no lineal no puede ser ignorado y esto es lo que lo hace particularmente interesante. Sin embargo, los estudios dinámicos puros no son suficientes debido a que sus fluctuaciones térmicas juegan un papel principal en el funcionamiento del ADN. Por lo que debe ser completado con investigaciones de mecánica estadística para producir resultados útiles.

Esta lectura se enfoca en pocos modelos dinámicos no lineales para lo cual, no solamente la dinámica no lineal, sino también la dinámica estadística ha sido investigada e intentan motivar los modelos y sus parámetros para permitir al lector construir sus propios modelos y análisis.

1.1 Estructura del ADN

El ácido desoxirribonucleico o ADN consta de dos polímeros lineales. La fórmula básica de cada polímero ya está bien establecida. Ésta consiste de unidades monoméricas llamadas nucleótidos. Cada nucleótido consiste de tres componentes: azúcar (desoxirribosa), base heterocíclica nitrogenada y fosfato (PO_4^-). Las bases nitrogenadas que son parte de los nucleótidos pueden ser de cuatro tipos, dos de ellas, Adenina (A) y Guanina (G) son purinas y las otras dos Timina (T) y Citosina (C) son pirimidinas. El azúcar está conectado por un enlace beta-glucosídico con la base nitrogenada y formando uno de los cuatro nucleósidos naturales, según la base nitrogenada que contenga: adenosina, guanosina, citidina y timidina. El nucleótido se forma por la fosforilación del azúcar ribosa del nucleósido. A lo largo de la cadena los nucleótidos están unidos mediante un enlace 3'5'- fosfodiéster, formando una secuencia a lo largo de la cadena como se puede ver en la Figura 1.1. Esta secuencia es la que determina la llamada *estructura primaria del ADN*. La secuencia en la cadena de polinucleótidos es única para cada organismo, y cambios en la secuencia pueden conducir a mutaciones cruciales que pueden afectar las propiedades y funciones de los organismos.

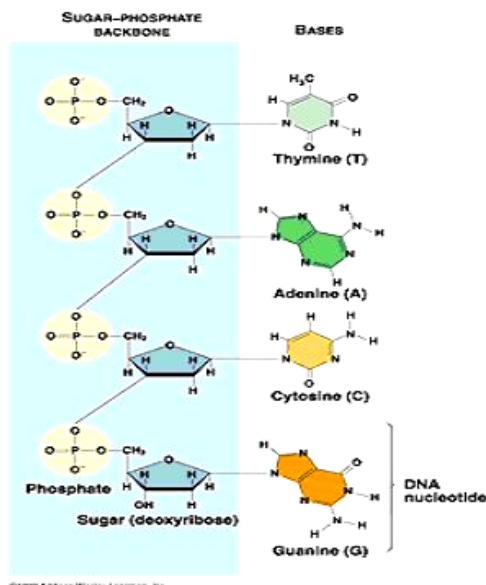


Figura 1.1 Un fragmento de cadena polinucleotídica. Del lado derecho, las bases nitrogenadas. Enlace fosfodiéster entre el C-3 de una ribosa y el C-5 de la siguiente ribosa. (www.chemicalgraphics.com/paul/ADN.html).

Cada uno de los polímeros descritos anteriormente (a menudo llamadas cadenas) está caracterizada por su polaridad, esto es, hay un extremo 3'- y otro 5'-, y la secuencia especificada por la polaridad de las bases surge por desoxirribosas consecutivas. Las dos cadenas se asocian para forma el ADN, y las cadenas se arreglan de tal manera que:

- i) Se encuentran anti-paralelas una de otra pero con polaridades opuestas

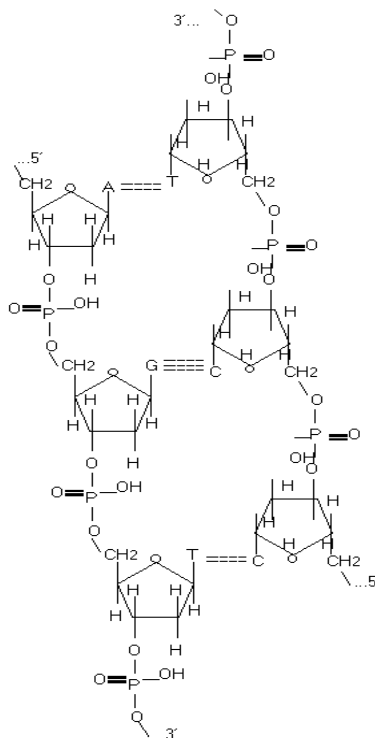


Figura 1.2 Dos cadenas anti-paralelas de ADN. Las líneas punteadas indican los enlaces de hidrógeno.

- ii) Las bases están dentro y conectan una con otra por medio de enlaces débiles de hidrógeno.
iii) Dos bases conectadas por enlaces de hidrógeno forman un par de bases. De acuerdo con la regla de Chargaff [4], sólo hay dos tipos de pares de bases: A-T y G-C.



Figura 1.3 Regla de apareamiento de las bases: A-T; G-C.
(www.chemicalgraphics.com/paul/ADN.html).

De esta manera, la molécula de ADN tiene una estructura química cuasi regular. Debido a esa propiedad esta molécula es en cierto grado similar a una estructura periódica unidimensional que se conoce en física como "cristal cuasi unidimensional", por lo que Charles Bunn les dio a las biomoléculas de tal tipo el poético nombre de "cadenas cristalinas de la vida" [5].

1.2 Geometría espacial y estructura secundaria

La forma determinada por la unión de las dos cadenas de polinucleótidos constituye la la *estructura secundaria* de la molécula, la cual fue determinada por Watson y Crick [6, 7], Franklin y Grossling [8] y Willkins y colaboradores [9]. Las características principales de la estructura pueden ser formuladas brevemente de la siguiente manera:

- i) Dos cadenas de polinucleótidos están enrolladas en torno a un eje común para producir una doble hélice, ver figura 1.4.
- ii) El diámetro de la hélice es de 20 Å. Las bases adyacentes están separadas por 3.4 Å a lo largo del eje, y están rotadas 360° una con respecto de la otra, de tal manera que se tienen 10 nucleótidos por una vuelta completa de la hélice que corresponde a una longitud de 34 Å.
- iii) Las bases están localizadas dentro y los fosfatos y azúcares fuera de la doble hélice.
- iv) Las dos cadenas de polinucleótidos se mantienen unidas por enlaces de hidrógeno entre las bases. Una base individual de la cadena se une por puentes de hidrógeno a otra base individual de otra cadena.

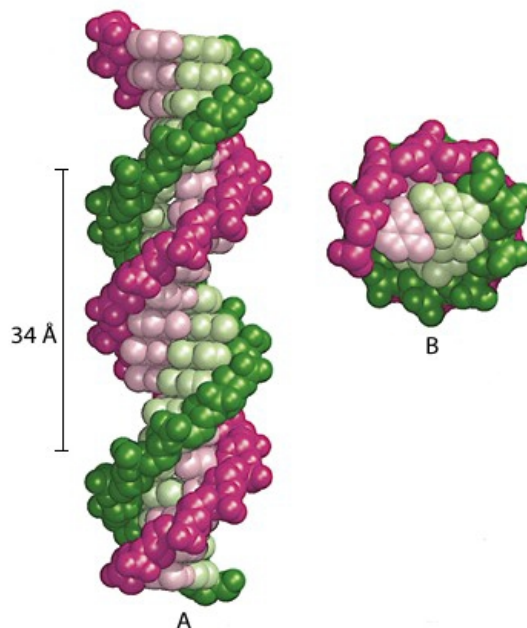


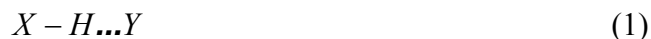
Figura 1.4 Características de la estructura secundaria del ADN A) Vista Lateral, B) Vista desde arriba.
(www.mun.ca/biochem/courses/3107/lectures/topics/B-DNAstructure.html)

1.3 Duerzas que estabilizan la estructura secundaria del ADN

Para entender las propiedades físicas del ADN es importante tener una idea clara acerca de la distribución de las interacciones entre los principales grupos atómicos. Las más importantes de ellas son las que estabilizan la estructura secundaria del ADN: las interacciones de hidrógeno entre par de bases; interacciones de apilamiento entre bases adyacentes a lo largo del eje de la cadena; las fuerzas de largo alcance intra e inter-columna.

1.3.1 Interacciones de hidrógeno

En general estas interacciones tienen la forma



donde el átomo de hidrógeno H está conectado a dos átomos electronegativos X e Y . La fuerza de enlace y por tanto su longitud dependen de la carga de los tres átomos.

En el plano principal de un par de bases, los protones son intercambiados entre los grupos donadores NH de una base y los receptores N o H de la otra [10]. De esta manera los enlaces de hidrógeno son de dos tipos:



y



El par A-T contiene dos enlaces de hidrógeno y el par G-C contiene tres. Aunque esos enlaces de hidrógeno son débiles y no altamente direccionales [10], contribuyen a la estabilidad del apareamiento tipo Watson y Crick, de ahí que jueguen un papel fundamental en la codificación de la información genética, su transcripción y replicación.

Hay que notar, sin embargo, que además del apareamiento Watson y Crick existe el apareamiento Hoogsteen, en el cual los enlaces de hidrógeno involucran átomos o grupos de átomos por anillos de seis componentes de las purinas solamente, mientras que el último, N7 del anillo de cinco componentes puede ser un receptor.

La naturaleza de los enlaces de hidrógeno es principalmente electrostática. Los resultados de cálculos de química cuántica muestran que tres tipos de fuerzas hacen contribuciones a ella: dispersión, polarización, y fuerzas electrostáticas. Los cálculos de la energía total de los enlaces de hidrógeno dan los siguientes resultados para un par A-T [11]

$$E_{A-T} = 7.00 \text{ kcal/mol}$$

y para el par G-C

$$E_{G-C} = 16.79 \text{ kcal/mol} \quad (4)$$

La energía de los enlaces de hidrógeno es 20 o 30 veces más débil que la energía de los enlaces covalentes, por ello estos últimos son mucho más rígidos. Por otro lado, los enlaces de hidrógeno de los pares de bases se rompen fácilmente a temperaturas fisiológicas y por una variedad de agentes químicos y físicos a valores comúnmente encontrados en los seres vivos.

1.3.2 Interacciones de apilamiento

Las interacciones de apilamiento son otro tipo de fuerzas que estabilizan la estructura del ADN [12,13]. Dichas interacciones sujetan una base sobre la siguiente y forman una pila de bases. De acuerdo a un análisis químico cuántico, estas interacciones están constituidas por interacciones dipolo-dipolo, sistemas de electrones- π , fuerzas de dispersión de London y, en soluciones acuosas, fuerzas hidrofóbicas. Esas fuerzas resultan en un complejo patrón de interacciones entre pares de bases que se superponen con una energía mínima a una distancia cercana a 3.4 \AA en la doble hélice normal del ADN.

Al igual que los enlaces de hidrógeno, el apilamiento de pares de bases depende de la temperatura, el estado de protonación de las bases, la constante dieléctrica local y otros parámetros externos al ADN resumidos como parámetros ambientales.

Las interacciones de apilamiento dependen de la secuencia de bases [14-19] y se encuentra que son más débiles que los enlaces covalentes [20].

1.3.3 Fuerzas de largo alcance intra e inter-columna

Este tipo de fuerzas depende principalmente de la presencia de grupos fosfato. La distancia entre los fosfatos sobre las dos cadenas es de 20 \AA , de aquí que sus interacciones son débiles, en contraste, a lo largo de la misma cadena, la distancia entre los fosfatos puede ser de 5 \AA lo que significa que la repulsión mutua podría ser fuerte pero en su forma nativa de la doble hélice, el ADN debe ser mantenido en un medio que tenga la mínima tensión iónica. Los grupos fosfato quedan de esa manera, blindados contra iones que aporta el medio. El blindaje es muy estable; cuando la concentración de NaCl del medio se cambia de 0.5 mM a 0.5 M , el número de iones de Na^+ blindan a cada grupo fosfato de las columnas a través de este intervalo de concentración iónica. De nuevo, los parámetros ambientales en el intervalo fisiológico pueden alterar el blindaje

(tipo de elemento contra ión y valencia, pH) y las transiciones estructurales de la doble hélice pueden modificar las distancias inter-fosfato.

1.4 Dinámica de las bases

Para describir la dinámica de las bases, es conveniente comenzar con una breve descripción de las bases en estado de equilibrio y después describir los posibles movimientos de éstas como desviaciones de sus posiciones de equilibrio.

- a) Estado de equilibrio: debido a que las desviaciones de los átomos de las bases con respecto al plano que éstos forman, son pequeñas, ($<0.1-0.3\text{Å}$), y no regulares, la estructura de la base puede considerarse como plana. Así que por simplicidad, las bases también pueden considerarse como placas rectangulares y el par de bases puede considerarse entonces como un par de placas. En el caso general, las posiciones de las placas con relación al eje de la hélice son diferentes para diferentes conformaciones del ADN, sin embargo en una primera aproximación podemos suponer que las placas son perpendiculares al eje de la hélice.
- b) Movimientos posibles de las bases: Un par de bases se visualiza mejor si elegimos este par de bases como ortogonales $Oxyz$, donde O se elige como el centro (cerca al $N1$ de la purina) del par bajo consideración. Oz se toma a lo largo del eje de la hélice, Oy va del $C6$ pirimidina al $C8$ purina, de tal forma que Ox intercepta los puentes de hidrógeno del par. Cuando se considera movimientos posibles de las bases, se debe desprestigiar los movimientos intrabase. En este caso, un modelo simple de placas puede ser empleado para describir los movimientos de las bases. La flexibilidad de los enlaces de hidrógeno permite libertad rotacional entre las bases del par, que no necesariamente son coplanares.

1.5 Dinámica de la columna de azúcar fosfato

- a) Estado de equilibrio: La estructura en equilibrio de la columna entre dos átomos consecutivos de fósforo está descrita por seis ángulos torsionales: $\alpha, \beta, \phi, \gamma, \delta, \xi, \zeta$. La conformación del azúcar está caracterizada por otros cuatro ángulos torsionales $\nu_0, \nu_1, \nu_2, \nu_3$ (que es idéntico a δ) y ν_4 . Adicionalmente se tiene un parámetro estructural importante que es el ángulo torsional χ del enlace glucosídico.
- b) Posibles movimientos de la columna azúcar fosfato: Cuando se considera la molécula de ADN como un sistema dinámico se espera que todos los parámetros descritos anteriormente puedan ser cambiados. Los cambios de los valores de ángulos torsionales están restringidos en general a intervalos estéricos comunes, $syn(0^\circ)$, $anti(180^\circ)$, $synclinal(60^\circ)$ y $anticlinal(120^\circ)$. En el ADN sin embargo, no todos esos intervalos pueden ser accesibles; por ejemplo el ángulo torsional χ está restringido principalmente a intervalos syn y $anti$. Además, la mayor parte de los movimientos asociados con los cambios de ángulos torsionales están correlacionados [21].

1.6. Lectura del código genético

La secuencia de los pares de bases en el ADN, codifica la información para la síntesis de proteínas, los cuales son polímeros hechos de 20 aminoácidos diferentes. Debido a que existen

solamente 4 bases posibles en el ADN, una base no puede codificar para un aminoácido. El código utiliza tres “letras” consecutivas para indicar un aminoácido determinado. Por ejemplo, la serie *CTT* codifica para el aminoácido Leucina. Con tres letras por aminoácido, el código es redundante, por ejemplo *CTC* también codifica para Leucina. Además algunas secuencias específicas no son usadas para codificar para un aminoácido, por ejemplo “el codón de paro” *TAA*, el cual marca el final de un gen que codifica para una proteína en particular. Además los genes de ADN contienen regiones que no codifican, cuyo papel aún no está definido.

La lectura del código genético es una operación compleja, debido a que como se muestra en la Fig 1.1, las bases, las cuales contienen la información están escondidas al interior de la hélice y no están disponibles rápidamente para las reacciones químicas. Por lo que el acceso al código requiere grandes distorsiones de la estructura del ADN el cual expone las bases al exterior del apilamiento. Durante la replicación del ADN (Fig 1.5), que ocurre durante la división celular por ejemplo, la molécula completa es copiada mediante la apertura de la misma, de manera semejante a un cierre.

La *transcripción* del ADN es la lectura de un gen para sintetizar una proteína, el cual ocurre con mucho más frecuencia que la replicación. Se realiza bajo el control de una enzima, la RNA polimerasa, la cual busca a lo largo de la molécula del ADN para encontrar el sitio de inicio, que es el inicio del gen. Posteriormente la doble hélice se desenrolla en una longitud de casi 20 pares de bases como se esquematiza en la Fig 1.6.

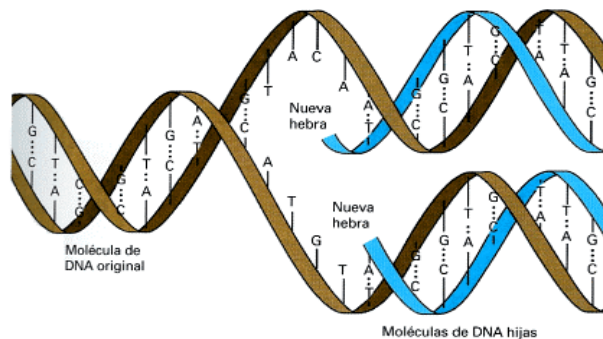


Fig. 1.5 Replicación Semiconservativa del DNA,
Mathews C. K., Van Holde K. E, Ahern. Biochemistry. 3rd Edition.

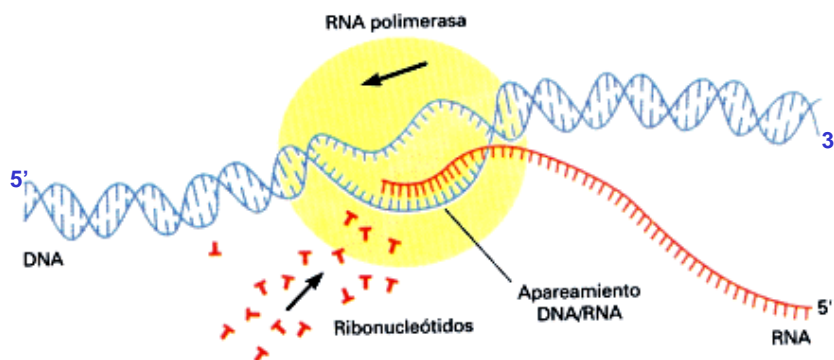


Fig. 1.6 Transcripción del DNA.
Mathews C. K., Van Holde K. E, Ahern. Biochemistry. 3rd

Las bases expuestas son copiadas en una molécula de RNA que será el template para la síntesis de una proteína y la “burbuja de transcripción” se mueve a lo largo del ADN, junto con la enzima, las bases que han sido leídas quedan unidas otra vez, y otras se abren, hasta que es alcanzado el extremo del gen.

El proceso de la transcripción involucra distorsiones de la molécula tan grandes que necesariamente se presenta un comportamiento no lineal de las fuerzas que unen varios grupos. Debido a la presencia de la enzima, la cual es por sí misma una molécula muy compleja, actualmente está más allá de una descripción física, pero, como se discute abajo, la desnaturalización térmica del ADN, la cual tiene algunas similitudes con la transcripción, puede ser descrita desde un punto de vista físico. Estos estudios se pueden ver como un primer paso hacia el modelado de la transcripción.

1.7 El ADN es una entidad dinámica

La lectura del código genético requiere grandes cambios conformacionales. Estos movimientos se observan aún en ausencia de las enzimas. *El ADN es una identidad altamente dinámica* y su estructura no es rígida. La dinámica consiste en la abertura temporal de los pares de bases. Lo cual ha sido comprobado por experimentos de intercambio del protón deuterio. El ADN es puesto en solución de agua deuterada, en donde se observa que los protones imino, los cuales son los protones que forman los enlaces de hidrógeno entre el par de bases, son intercambiados con el deuterio del solvente. Como estos protones están escondidos dentro de la estructura del ADN, el intercambio señala que las bases pueden abrirse, al menos temporalmente, para exponer los protones del imino al solvente [22]. La determinación del tiempo de vida de un par de base, por ejemplo, el tiempo durante el cual permanece cerrado, ha sido sujeto de alguna controversia [23], debido a que el paso limitante en el intercambio puede ser la proporción a la cual el par de bases se abre, o el tiempo necesario para el intercambio. Experimentos precisos, usando NMR para detectar el intercambio, mostró que el tiempo de vida de un par de bases es del orden de 10 ms. Estos experimentos también mostraron que los protones de un par de bases particular puede ser intercambiado, mientras que aquellos de un par de bases cercano a ese no son intercambiados. Esto indica que los grandes cambios conformacionales que conduce a la apertura de un par de bases en el ADN, son altamente localizados, lo cual significa que el acoplamiento entre bases

sucesivas a lo largo de la hélice del ADN es lo suficientemente débil para permitir que las bases consecutivas se muevan casi independientemente una de otra.

1.8 Experimentos físicos en adn

Para modelar la dinámica no lineal del ADN, uno necesita precisar datos para establecer un modelo significativo. Los cuales son provistos por varios experimentos físicos. Se han obtenido muchos datos por métodos estándar de la física de la materia condensada, pero en los últimos años, aparecieron nuevos métodos poderosos, basados en experimentos de una sola molécula.

1.8.1 Experimentos basados en métodos estándar de la física del estado sólido

La estructura estática del ADN se obtuvo por rayos X estándar ó difracción de neutrones. Las primeras investigaciones de rayos-X de Rosalinda Franklin, mostraron patrones característicos de una hélice, lo que proporcionó a Watson y Crick la huella que los conduciría al descubrimiento de la estructura de la doble hélice. Desde entonces, la exactitud de las determinaciones han sido considerablemente mejoradas y la estructura del ADN se conoce con alta precisión [24]. Los datos dinámicos pueden ser obtenidos mediante infrarrojo o espectroscopia vibracional Raman [25, 26] ó por dispersión de neutrones inelástica ó cuasi-elástica, lo cual permite una exploración completa de las curvas de dispersión de los modos vibracionales pequeños del ADN [27]. La principal dificultad en todos estos experimentos es obtener muestras orientadas. Los segmentos pequeños de ADN de 10 pares de bases, pueden formar pequeños cristales. La difracción de neutrones necesita muestras mucho mayores, que pueden ser obtenidas usando moléculas de ADN naturales de pocas micras de largo, la adición de alcohol provoca la precipitación de fibras de ADN. El “cable” de ADN de estas fibras es enrollado alrededor de un cilindro, lo forma una hoja de fibras de ADN paralelo. Muchas de estas hojas pueden ser montadas en una muestra en una muestra sostenida a un volumen suficiente de una molécula de ADN orientada. Esta técnica es notable por su capacidad para manipular las moléculas, y también muestra cuestiones teóricas interesantes. La precipitación de ADN en las fibras se debe a las fuerzas electrostáticas pero actualmente no es completamente entendida.

Otra clase de experimentos los cuales proporcionan datos útiles para el modelado son los estudios de desnaturalización térmica del ADN, la separación de las dos cadenas por el calor, lo cual es llamado “ADN fundido”. Es fácil monitorear experimentalmente la desnaturalización debido a que la ruptura de los pares de bases es acompañada por un gran incremento de la absorbancia de la luz UV a los 260 nm. Los experimentos han sido realizados en ADNs artificiales los cuales son homopolímeros, es decir, que tienen solamente un tipo de pares de bases. En este caso se detecta una forma de transición entre la doble hélice y las cadenas separadas como se muestra en la Fig. 1.7.

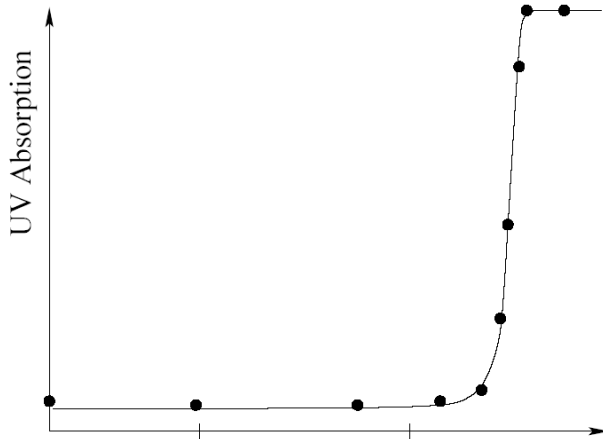


Fig. 1.7 Curva de desnaturalización de un homopolímero de DNA, solo formado con pares de bases G-C.

mostrando que la fusión parece como una fase de transición genuina, Las moléculas de ADN natural muestra una desnaturalización que ocurre en múltiples pasos y es altamente sensible a los detalles de la secuencia. La observación de las moléculas de ADN bajo la desnaturalización, usando criomicroscopía, muestra que la desnaturalización inicia por aperturas locales, llamadas “burbujas de desnaturalización” que crecen con la temperatura e invaden la molécula completa en la temperatura de desnaturalización, provocando la separación de las dos cadenas, como lo muestra el esquema de la Fig. 1.8.

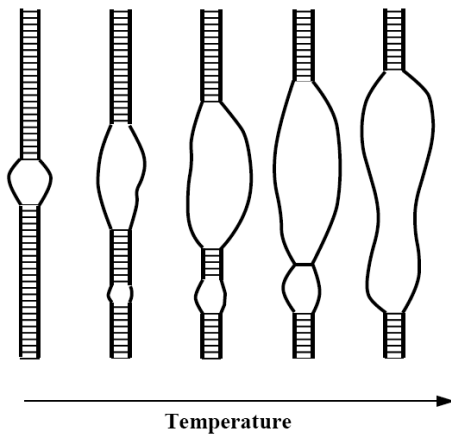


Fig. 1.8 Figura esquemática de la desnaturalización térmica, mostrando que inicia localmente por “burbujas de desnaturalización”

Además, de la desnaturalización térmica, recientemente ha sido posible estudiar las aberturas fluctuacionales de las horquillas de ADN, las cuales son cadenas únicas de ADN que tienen en sus dos grupos de pares de bases de los extremos los cuales son complementarios uno de otro. Como resultado, estos dos grupos tienden a formar una doble hélice, pegada una a otra, provocando un doblamiento de la cadena, la cual toma la forma de una horquilla. Tales moléculas plegadas muestran alguna abertura temporal, la cual pueden ser monitoreada exactamente.

2 Modelos para describir la dinamica del ADN

2.1 Modelos lineales

La estructura más sencilla que modela al ADN es la de un filamento elástico. Esto sugiere que una cuerda elástica uniforme con sección circular puede ser considerada como el modelo estructural más simple de un fragmento de ADN.

2.1.1 Modelos de una sola cadena

Englander y colaboradores [28] sugirieron por primera vez una teoría de excitaciones solitónicas como explicación a la naturaleza de los estados abiertos en los polinucleótidos largos de doble hélice. Posteriormente Yomosa [29] y Zhang [30] lo mejoraron al introducir bases giratorias.

Los resultados para ondas lineales planas, mediante las cuales se transmite información a través de la molécula de ADN, son, como veremos con más detalle más adelante, dos frecuencias, y por tanto dos velocidades de propagación constantes. Existe evidencia experimental hecha por Lindsay y Powell [31] de las velocidades de propagación de ambos tipos de ondas en el ADN, es decir, las ondas longitudinales y torsionales cuyos valores típicos encontrados son: para la velocidad torsional de $v_t = 1.3 \text{ cm/s}$ y para la velocidad longitudinal $v_l = 1.7 \text{ cm/s}$.

Otro modelo importante considera que la cuerda delgada se encuentra inmersa en un fluido viscoso en equilibrio térmico. Esta aproximación a la dinámica del ADN ha sido propuesta por Barkley y Zimm [32].

2.1.2 Modelos de doble cadena

Siguiendo una jerarquía en los modelos descritos por ecuaciones diferenciales lineales, a continuación se presentan los modelos que consisten de dos cadenas. En el caso de que se desprecien los efectos de la helicidad de la molécula de ADN, este tipo de modelos de cadena doble son los que representarían la forma de la molécula. Si se hace un análisis similar al de una cadena donde se incluya el efecto que tienen los resortes que unen ambas cadenas, se obtiene una serie de ondas planas para los movimientos de elongación, de flexión y de rotación, donde habrá seis frecuencias de oscilación, una para cada tipo de movimiento y por cada cadena, de las cuales tres son acústicas y tres son ópticas. En esta aproximación los modelos toman en cuenta movimientos como los que tendrían los sólidos de los elementos estructurales principales.

Por ejemplo Saxena [33] propuso un modelo en el que toma en cuenta todos los posibles movimientos de los elementos sólidos y con ello, el número de ecuaciones aumenta considerablemente. Dado que el número de elementos es igual a $6N$, es decir, 6 elementos por cada línea, obtuvo $36N$ ecuaciones dinámicas para el caso discreto y 36 para el caso continuo.

Otro trabajo es el de Volkov y Kosevich [34] donde para describir la dinámica de baja frecuencia del ADN se eligieron las siguientes subunidades y movimientos: dos tipos de desplazamientos transversales de los nucleótidos, y los intranucleósidos debidos a los cambios de conformación de los anillos de azúcar. De esta manera, el modelo consistía en $8N$ ecuaciones dinámicas en el caso discreto y 8 para la aproximación continua.

2.2 Modelos no lineales

Si las amplitudes de los movimientos son grandes, los efectos lineales deben tomarse en cuenta. Además también se debe considerar la cantidad de grados de libertad que tenga la molécula de ADN para generar dichos modelos no lineales.

2.2.1 Modelos de una sola cadena

En este caso se consideran las interacciones entre los diversos tipos de movimientos, por ejemplo, las rotaciones de los discos pueden generar desplazamientos longitudinales.

Muto [35] examina el caso discreto del modelo unidimensional de una cuerda elástica. El único movimiento que toma en cuenta es el longitudinal donde el potencial utilizado es el potencial de Toda. La solución obtenida es un solitón que viaja longitudinalmente a través de la cuerda.

Christiansen [36] toma en cuenta tanto el movimiento longitudinal como el transversal. El potencial utilizado para modelar los resortes es el de Toda para acoplar ambos movimientos. El resultado es también una solución tipo solitón para el movimiento longitudinal, caso que no ocurre en el movimiento transversal.

2.2.2 Modelos de doble cadena

Ahora consideraremos los modelos de dos cadenas que interactúan débilmente. Se analizan los tres tipos de movimientos que tienen las cadenas como se hace en los lineales, pero en este caso se consideran sus interacciones. Las ecuaciones diferenciales que resultan de los modelos no lineales son las mismas que las de los modelos lineales incluyendo los términos no lineales y los términos de acoplamiento entre los tres tipos de movimientos.

Un trabajo fundamental al respecto, es el desarrollado por Peyrard y Bishop [37] donde investigan a los precursores de la desnaturalización, esto es, la separación de las dos cadenas del ADN, y sus resultados son solitones pulsantes o breathers.

Yakushevich [38] propone un modelo no lineal simple que consiste en dos cuerdas largas elásticas y que interactúan débilmente al enrollarse una alrededor de la otra para producir la doble hélice, también encuentra como resultados ondas solitónicas que se propagan a lo largo de la doble hebra.

3 Perspectivas

A pesar de haber mencionado varios modelos para la descripción del ADN, se han quedado muchos por describir. Lo que se ha presentado es sólo una parte muy pequeña e introductoria de los modelos que intentan conocer los mecanismos del funcionamiento del ADN tales como los de las transiciones entre configuraciones de la molécula, su desnaturalización, y otros modelos pueden ayudarnos a explicar mecanismos tales como la regulación, transcripción, y como la síntesis de proteínas y otros inclusive, la carcinogénesis.

4 Descripción matemática de los modelos

4.1 Modelos de una sola cadena: Este puede ser considerado como una primera aproximación de la descripción teórica general del ADN.

La vara elástica uniforme con sección circular es el modelo físico más simple para el ADN. Este modelo toma en cuenta tres tipos de movimientos internos: estiramiento, torsión y flexión. Así que la Hamiltoniana del sistema puede escribirse de la manera siguiente:

$$H = H_e + H_t + H_f + H_{e-t} + H_{e-f} + H_{t-f} \quad (4.1.1)$$

donde los términos H_e , H_t , H_f describen los desplazamientos longitudinales, torsionales y de flexión respectivamente; los términos H_{e-t} , H_{e-f} , H_{t-f} describen las interacciones entre esos tres tipos de movimientos.

Para estimar las contribuciones de cada uno de los términos, podemos utilizar los datos generados por McCommon y Harvey [39, 40], que indican que las amplitudes y tiempos característicos de movimientos de flexión difieren de los movimientos torsionales y longitudinales por uno o dos órdenes de magnitud, y por ello, los intervalos de los valores no se superponen. Por tanto, se pueden despreciar los términos H_{e-f} , H_{t-f} y dividir el resto de la Hamiltoniana en dos partes:

$$H = H^{(1)} + H^{(2)} \quad (4.1.2)$$

donde $H^{(1)} = H_e + H_t + H_{e-t}$ y $H^{(2)} = H_f$

Para derivar la forma explícita de la Hamiltoniana $H^{(1)}$ es conveniente primero considerar el análogo discreto del modelo tipo vara [41, 42] y después pasar al caso continuo.

4.1.1 Dinámica longitudinal y torsional; caso discreto.

Consideremos una cadena de discos acoplados, cada disco tiene dos grados de libertad: desplazamientos longitudinales y angulares (o torsionales). Para aplicarlo al ADN hay que suponer que la molécula puede ser modelada por un arreglo de $(N+1)$ discos enlazados a lo largo del eje. (3.4 \AA de distancia para una hélice de Watson y Crick) indexada de 0 a N . Suponemos también que los $N+1$ discos están también enlazados por N resortes torsionales idénticos, cada uno con una rotación de tal manera que en el equilibrio resulta una hélice. Figura 4.1

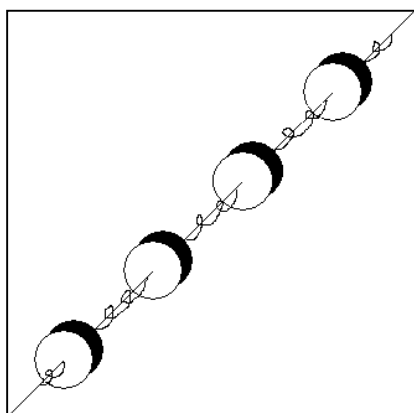


Figura 4.1 Modelo de una cadena de discos acoplados por resortes.

En la aproximación lineal, que es válida cuando las amplitudes de los movimientos internos son pequeñas, los términos H_e y H_t tienen las siguientes formas:

$$H_e = \sum_n \left\{ m u_n^2 / 2 + k (u_{n+1} - u_n)^2 / 2 \right\}$$

$$H_t = \sum_n \left\{ I \varphi_n^2 / 2 + K (\varphi_{n+1} - \varphi_n)^2 / 2 \right\} \quad (4.1.3)$$

Donde u_n y φ_n son los desplazamientos longitudinales y angulares del disco n -ésimo. m e I son la masa y el momento de inercia del disco; k y K son los coeficientes de rigidez longitudinal y torsional.

Ahora sólo resta por derivar la fórmula para H_{e-t} que describe la interacción entre movimientos longitudinales y torsionales del disco. Para obtenerla, podemos emplear el siguiente método: Suponemos que los coeficientes k y K no son constantes y que dependen ahora de los desplazamientos longitudinales y torsionales de los discos:

$$k \rightarrow k \{ (u_{n+1} - u_n); (\varphi_{n+1} - \varphi_n) \};$$

$$K \rightarrow K \{ (u_{n+1} - u_n); (\varphi_{n+1} - \varphi_n) \}; \quad (4.1.4)$$

después podemos expandir las funciones (4.1.4) en series de potencias de $(u_{n+1} - u_n)$ y $(\varphi_{n+1} - \varphi_n)$:

$$k = k_0 + k_1 (u_{n+1} - u_n) + k_2 (\varphi_{n+1} - \varphi_n)$$

$$K = K_0 + K_1 (u_{n+1} - u_n) + K_2 (\varphi_{n+1} - \varphi_n) \quad (4.1.5)$$

e insertamos la expansión en la Hamiltoniana inicial H . Si nos restringimos a términos de hasta segundo orden (en este caso las respectivas ecuaciones son lineales) encontramos que H_{e-t} hace sólo una contribución constante a la Hamiltoniana total, y esa contribución se puede despreciar. Así que en el marco de la aproximación, se puede suponer que los movimientos internos longitudinales y torsionales *son independientes*.

Las ecuaciones dinámicas que corresponden a la Hamiltoniana H toman la forma:

$$m \ddot{u}_n = k (u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1})$$

$$I \ddot{\varphi}_n = K (\varphi_{n+1} - 2\varphi_n + \varphi_{n-1}) \quad (4.1.6)$$

Además supondremos que se satisfacen las condiciones de frontera periódicas:

$$u_n = u_{n+N} \quad , \quad \varphi_n = \varphi_{n+N} \quad (4.1.7)$$

las ecuaciones (4.1.6) y (4.1.7) tienen soluciones simples de la forma de ondas planas

$$\begin{aligned} u_n &= u_{n0} \exp\{i(qnd - \omega_l t)\} \\ \varphi_n &= \varphi_{n0} \exp\{i(qnd - \omega_l t)\} \end{aligned} \quad (4.1.8)$$

De igual manera, resolviendo numéricamente las ecuaciones (4.1.6) con el Método de Runge-Kutta de cuarto orden con Fortran90 encontramos el comportamiento de la figura (4.2).

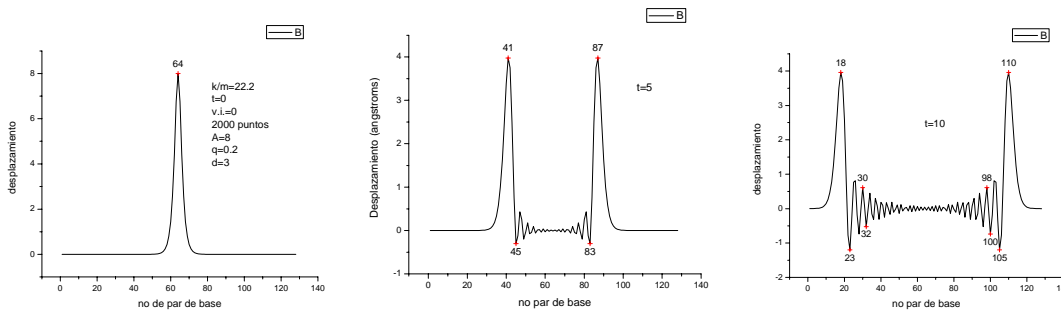


Figura 4.2 Evolución temporal de una onda lineal en la cadena de ADN.

Insertando las ecuaciones (4.1.8) en (4.1.6) respectivamente, encontramos las frecuencias de las ondas lineales en el ADN:

$$\begin{aligned} \omega_l &= \{2k_0 [1 - \cos(qd)] / m\}^{1/2} \\ \omega_l &= \{2K_0 [1 - \cos(qd)] / I\}^{1/2} \end{aligned} \quad (4.1.9)$$

4.1.2 Dinámica longitudinal y torsional. caso continuo.

Ahora pasemos del caso discreto al caso continuo, esto es, del modelo de la cadena de discos al de la vara elástica. Desde el punto de vista matemático este procedimiento es válido sólo si suponemos que las soluciones que estamos determinando son funciones suaves y que cambian lentamente en una distancia d entre dos discos vecinos. En este caso podemos pasar al límite cuando $d \rightarrow 0$ en las ecuaciones (4.1.6).

Como resultado, en lugar de las ecuaciones discretas (4.1.6) obtenemos dos ecuaciones diferenciales para los movimientos internos, longitudinales y torsionales de la vara elástica:

$$\rho u_{tt} = Y u_{zz}$$

$$i\varphi_{tt} = C\varphi_{zz} \quad (4.1.10)$$

Asumimos que las soluciones de las ecuaciones (4.1.10) tienen la forma usual de ondas planas (lineales)

$$\begin{aligned} u &= u_0 \exp\{i(qx - \omega_l t)\} \\ \varphi &= \varphi_0 \exp\{i(qx - \omega_t t)\} \end{aligned} \quad (4.1.11)$$

donde u_0 , φ_0 , ω_l , ω_t son las amplitudes y frecuencias de las ondas longitudinales y torsionales respectivamente. Insertando (4.1.11) en (4.1.10) obtenemos las frecuencias de las oscilaciones longitudinales y torsionales en el ADN

$$\begin{aligned} \omega_l &= \left(\frac{Y}{\rho}\right)^{1/2} q \\ \omega_t &= \left(\frac{C}{i}\right)^{1/2} q \end{aligned} \quad (4.1.12)$$

donde q es el vector de onda cuyos valores están en el intervalo $-\pi/d \leq q \leq \pi/d$ que coincide con la primera zona de Brillouin para el caso de un cristal unidimensional. Dado que el número de discos es igual a N , obtenemos N diferentes soluciones que corresponden a N diferentes valores de q en la zona de Brillouin.

Estos resultados indican que existen dos ramas acústicas en el espectro del ADN. La primera describe oscilaciones acústicas longitudinales y la segunda, oscilaciones acústicas torsionales. Las ramas se muestran esquemáticamente en la figura (4.3).

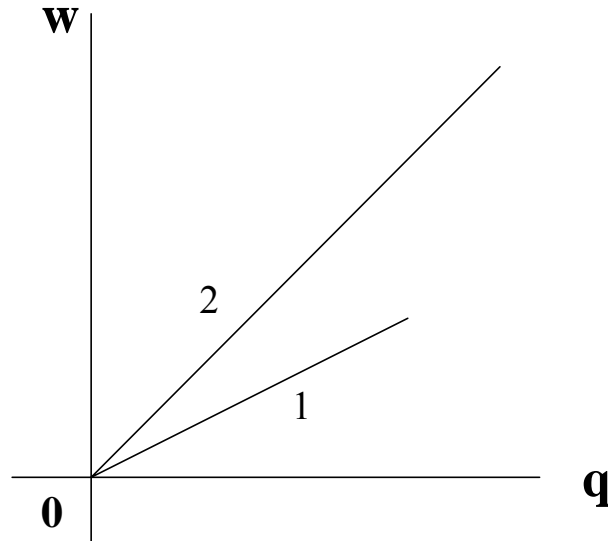


Figura 4.3. Esquema de las dos ramas acústicas en el espectro de ADN. La rama 1 corresponde a las oscilaciones torsionales con frecuencia ω_t y la rama 2 que corresponde a oscilaciones longitudinales con frecuencia ω_l .

Después de derivar las ecuaciones (4.1.12) encontramos que las velocidades de las ondas acústicas longitudinales y torsionales están dadas por

$$v_l = \frac{\partial \omega_l(q)}{\partial q} = \left(\frac{Y}{\rho} \right)^{\frac{1}{2}}$$

$$v_t = \frac{\partial \omega_t(q)}{\partial q} = \left(\frac{C}{i} \right)^{\frac{1}{2}} \quad (4.1.13)$$

Así, en la aproximación lineal, las velocidades de las ondas longitudinales y torsionales son constantes y no dependen del vector de onda q

4.1.3 Movimientos de flexión

Para derivar las ecuaciones de movimiento de flexión de una vara supongamos que los discos mostrados en la figura (4.1) pueden realizar movimientos transversales y en los planos que son perpendiculares al eje de la cadena. En la aproximación continua, cuando $d \rightarrow 0$ se tiene:

$$y_n(t) \rightarrow y(nd, t) \rightarrow y(x, t) \quad (4.1.14)$$

donde $y(x)$ es el desplazamiento transversal de la vara elástica desde su posición de equilibrio. La fuerza que actúa sobre la unidad de longitud sobre la vara elástica debido al desplazamiento es igual a

$$F(x) = -By_{xxxx} \quad (4.1.15)$$

donde $B=IY$ es la rigidez de flexión de la vara. I es el momento de inercia de la sección transversal de la vara con respecto al eje de la vara. Y es el módulo de Young. Las ecuaciones dinámicas que describen los movimientos internos de flexión pueden ser escritos en las forma

$$S\rho y = -Yiy_{xxxx} \quad (4.1.16)$$

donde S es el área de sección transversal de la vara ; ρ es la densidad lineal. Suponiendo que la solución de la ecuación (4.1.16) tiene la forma de ondas planas

$$y = y_0 \exp\{i(qx - \omega_f t)\} \quad (4.1.17)$$

e insertando (4.1.17) en (4.1.16) encontramos la frecuencia de las oscilaciones de flexión en el ADN :

$$\omega_f = \left(\frac{B}{\rho S} \right)^{1/2} q^2 \quad (4.1.18)$$

La correspondiente rama en el espectro de ADN se muestra esquemáticamente en la figura (4.4).

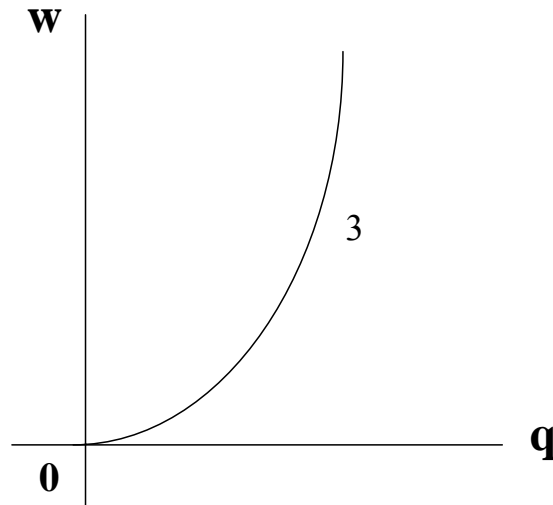


Figura 4.4. Dibujo esquemático de la rama acústica (3) que corresponde a oscilaciones de flexión con frecuencia ω_f .

Y para la velocidad de propagación de las ondas de flexión encontramos

$$v_f = 2 \left(\frac{B}{\rho S} \right)^{1/2} q \quad (2.1.19)$$

En contraste con los resultados de las secciones previas, la velocidad de las ondas de flexión si depende del vector de onda q .

2.3 Modelo no lineal del ADN

Consideremos la siguiente geometría simplificada para el ADN; supongamos que es lineal, es decir, no tiene la forma helicoidal. Cada cadena está pues representada por un conjunto de masas (bases) conectadas por resortes lineales que representan las interacciones de apilamiento, en tanto que la interacción intracadena, es decir, los puentes de hidrógeno entre los pares de bases son modelados por un potencial no lineal. Los desplazamientos de la n -ésima masa, se denotan por u_n y v_n para cada cadena respectivamente. Solo se consideran movimientos transversales.

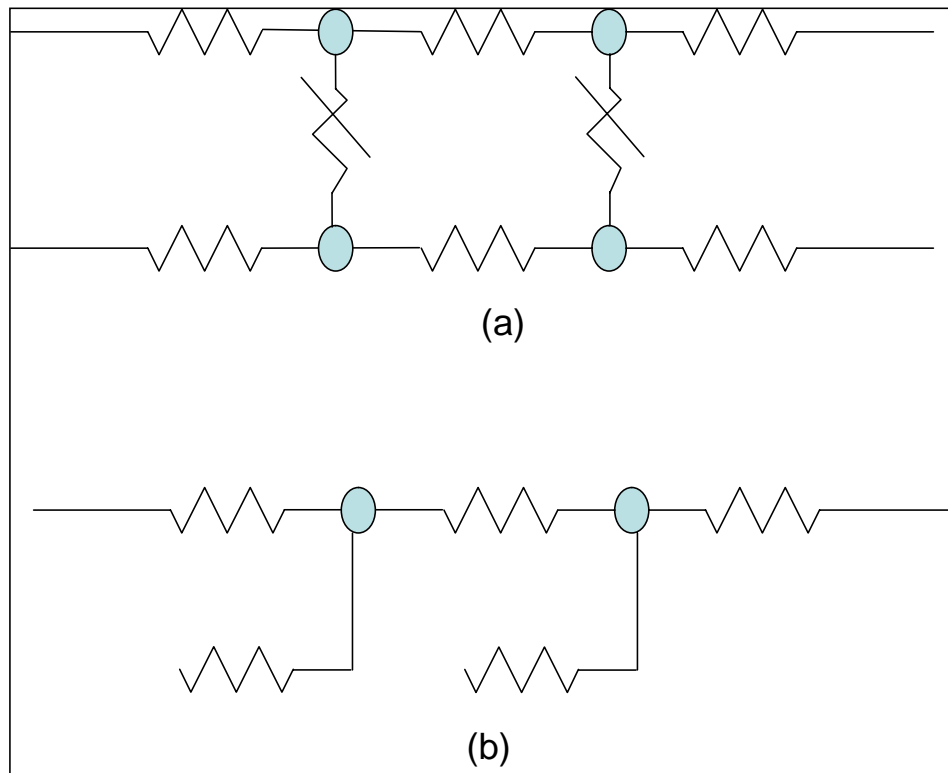


Figura 4.5. (a) Modelo simplificado para la cadena de ADN. Cada base está representada por una masa puntual. A lo largo de la cadena, las masas están conectadas por resortes lineales. Los puentes de hidrógeno modelados por resortes no lineales. (b) Cadena equivalente unidimensional con desplazamientos longitudinales.

Las ecuaciones de movimiento para u_n y v_n son respectivamente

$$m \ddot{u}_n = k(u_{n+1} - 2u_n + u_{n-1}) - \frac{\partial \phi}{\partial (u_n - v_n)} \quad (4.2.1)$$

$$m \ddot{v}_n = k(v_{n+1} - 2v_n + v_{n-1}) + \frac{\partial \phi}{\partial (u_n - v_n)} \quad (4.2.2)$$

donde ϕ es el potencial no lineal que describe la interacción de los puentes de hidrógeno. En este punto será necesario enfatizar que la fuente de no linealidad en el modelo yace precisamente en el acoplamiento entre cadenas, no entre las partículas adyacentes sobre la misma cadena.

Por simplicidad, se considera una cadena homogénea, es decir, todas las masas m son idénticas, como también lo es la constante de fuerza k a través de la cadena.

En coordenadas del centro de masa

$$x_n = \frac{1}{\sqrt{2}}(u_n + v_n) \quad (4.2.3)$$

$$y_n = \frac{1}{\sqrt{2}}(u_n - v_n) \quad (4.2.4)$$

las ecuaciones (4.2.1) y (4.2.2) se vuelven

$$m \ddot{x}_n = k(x_{n+1} - 2x_n + x_{n-1}) \quad (4.2.5)$$

$$m \ddot{y}_n = k(y_{n+1} - 2y_n + y_{n-1}) - \frac{\partial \phi}{\partial (y_n)} \quad (4.2.6)$$

x_n es el movimiento del centro de masa y y_n describe el movimiento en torno al centro de masa. La y positiva indica un estiramiento.

Las ecuaciones de movimiento están ahora desacopladas. Como se ha visto en la sección anterior, la ecuación (4.2.5) representa una red puramente armónica con soluciones de tipo onda plana. En lo que sigue, enfocaremos nuestra atención en el movimiento en torno al centro de masa descrito por la ecuación (4.2.6). Se puede considerar que esta ecuación describe movimientos longitudinales en la cadena mostrada en la figura (4.5b).

La energía potencial ϕ se elige para modelar la interacción no lineal de los puentes de hidrógeno entre los pares de bases. Para ello podemos elegir por ejemplo el potencial de Morse

$$\phi(y_n) = V \left(1 - e^{-\sqrt{2}ay_n} \right)^2 \quad (4.2.7)$$

el cual, si elegimos adecuadamente los parámetros, nos puede proveer de una buena descripción de un enlace de hidrógeno.

El problema considerado aquí, implica la existencia de dos escalas de tiempo muy distintas, una que corresponde a la vibración de una sola partícula en torno a su posición de equilibrio y una segunda que corresponde a la propagación y/o relajación del pulso en la cadena.

El sistema de ecuaciones no lineales acopladas que resulta de (4.2.6) se ha integrado por el Método de Runge-Kutta de cuarto orden en Fortran90.

Los valores considerados en este caso son los siguientes: la distancia entre los pares de bases de 3.4\AA . La razón k/m se iguala a $22.2\text{ rad}^2/\text{ps}$ lo cual corresponde a una frecuencia de 25 cm^{-1} . El potencial usado ha sido el potencial de Morse con los siguientes parámetros $a=2.5\text{ \AA}^{-1}$ de lo cual se obtiene un ancho de pozo de aproximadamente 0.2\AA^{-1} y su profundidad de $V=0.4\text{ eV}$ a menos que se indique otra cosa, con el fin de simular dos o tres puentes de hidrógeno [43]. Para este caso estudiamos una cadena de 125 partículas y se manejan condiciones periódicas de frontera.

Caso puramente armónico

Consideremos el caso trivial donde se omite el potencial no lineal

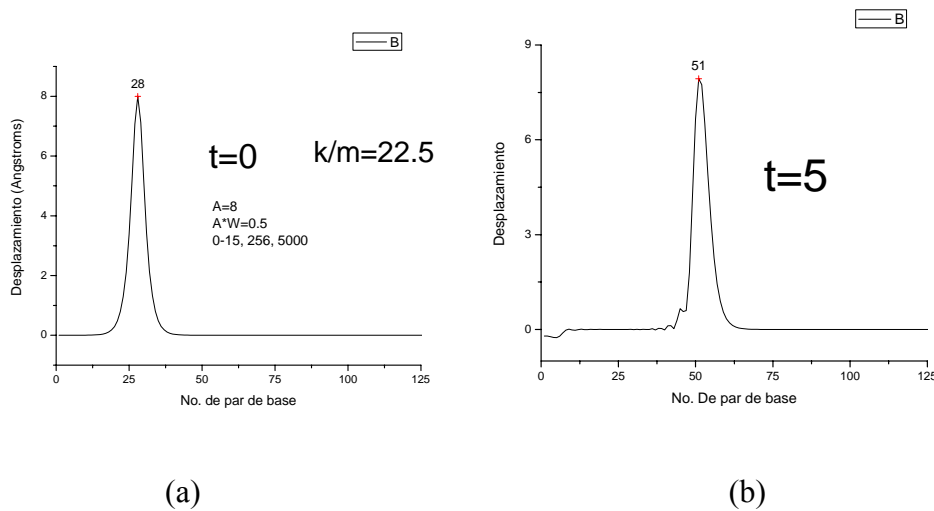
$$m \ddot{y}_n = k(y_{n+1} - 2y_n + y_{n-1}) \quad (4.2.8)$$

en este caso encontramos que pulsos de virtualmente cualquier forma se propagan pero se desvanecen en distancias biológicamente significativas, esto es, decenas de pares de bases. Una condición inicial que se relaciona con las ondas solitarias es por ejemplo:

$$y_n = A \text{sec} h(qnd - \omega t) \quad (4.2.9)$$

para $t = 0$.

Con $A = 8\text{\AA}$ y $q = 0.2\text{\AA}^{-1}$ que corresponde a una anchura a la mitad del máximo de aproximadamente 6 pares de bases. Se ha dado a cada partícula en el pulso una velocidad correspondiente a la derivada de la ecuación (4.2.9) de $v = 15\text{\AA}/\text{ps}$. El comportamiento de estos pulsos se muestra en la figura 2.6.



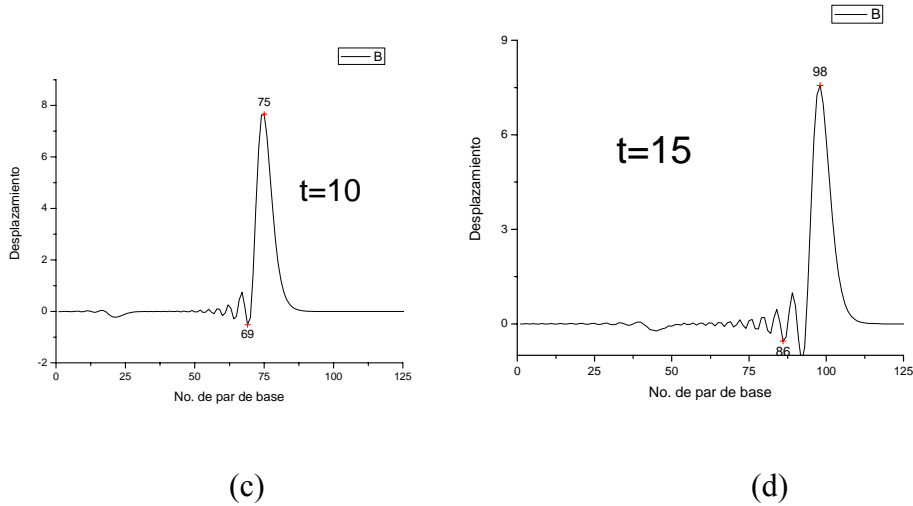
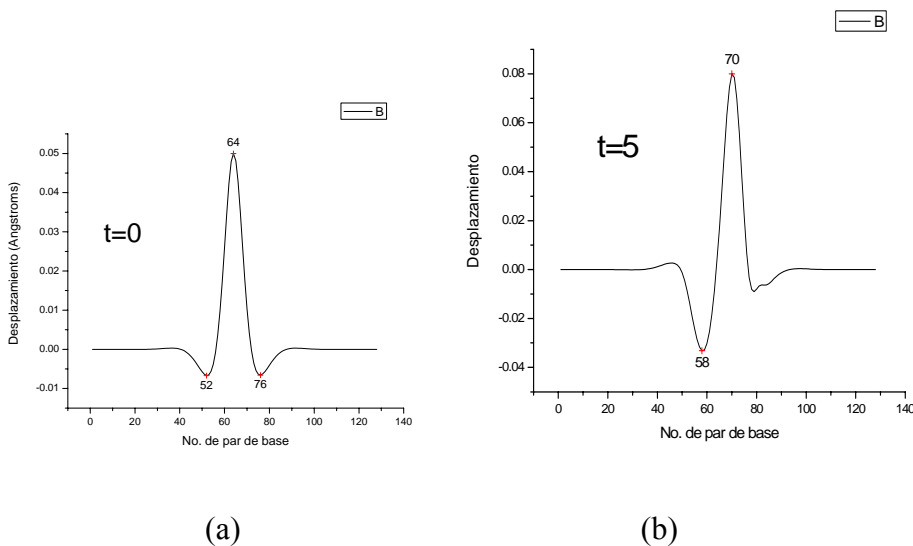


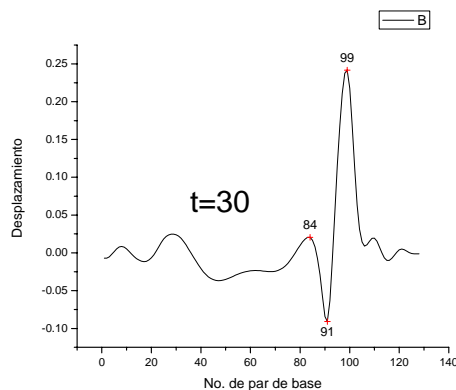
Figura 4.6. Evolución de un pulso en la aproximación armónica sobre la cadena de ADN. (a) $t=0$, (b) $t=5$ ps; (c) $t=10$ ps (d) $t=15$ ps.

Notamos que cuando hay propagación, y no hay fuerzas lineales presentes, el pulso es una simple superposición o paquete de ondas cuya forma se degrada sólo a una tasa determinada por la dispersión entre los diversos componentes de la onda.

Caso no lineal

Cuando se emplea el método de expansión en escalas múltiples, de la ecuación (4.2.6) se llega a la Ecuación no lineal de Schrödinger, la cual tiene soluciones tipo solitónicas en forma de onda cosenoidal modulada por una secante hiperbólica y son las que emplearemos como condiciones iniciales para integrar nuestras ecuaciones numéricas. En la figura 4.7 se muestra que tal solución se propaga a través de la cadena con los parámetros dados.





(c)

Figura 4.7 Propagación de un pulso no lineal a través de la cadena de ADN.

(a) $t=0$ ps ; (b) $t=10$ ps (c) $t=30$ ps

De la figura 4.7 y al realizar análisis se puede notar que el pulso también se dispersa en distancias biológicamente significativas. En este caso sería importante realizar un balance entre las fuerzas lineales y no lineales con el fin de lograr la estabilidad del pulso. Una de las propuestas es la introducción de un potencial anarmónico entre las bases adyacentes, lo cual se realizará en un siguiente trabajo.

REFERENCIAS

- [1] E. Schrödinger, *What is life?*, Cambridge University Press (1944)
- [2] J.D. Watson and F.H.C. Crick, *Molecular structure of nucleic acids*. Nature 171 737-738 (1953)
- [3] L.V. Yakusheich, *Nonlinear Physics of DNA*. Wiley, Chichester 1998.
- [4] Zemeroff S., Branweremann F., and Chargaff E. "On the deoxyntose nucleic acids form several organisms". Biochem. Biophys. Acta 9, 402-405 (1952).
- [5] Bunn Ch. "Crystals. The role in nature and in Science. Academic Press, New York and London (1964).
- [6] Watson J. D. and .C. "Molecular Structure of Nucleic Acids. A structure of deoxirribose nucleic acid" Nature 171, 737-738 (1953).

- [7] Crick F.N and Watson J. D. "The complementary structure of deoxyribonucleic acid ". Proc. Roy. Soc. (London) A-223, 80-96 (1954).
- [8] Franklin R.E. and Grosling R.G. "Molecular structure of nucleic acids. Molecular configuration in sodium thymonucleate". Nature 171, 740-741 (1953).
- [9] Willkins M.H.F., Seeds W.E. , Stokes A.R. and Wilson H.R. "Helical structure of crystalline deoxyribose nucleic acid" Nature 172, 759-762 (1953).
- [10] Vinogradov S.V. and Linell R.H. Hydrogen Bonding. Van Nostrand Reinhold, New York (1971).
- [11] Kudritskaya Z.G. Danilov V.I. "Quantum Mechanical study of bases interactions in various associates in atomic dipole approximation" J. Theo. Biol. 59, 303-318 (1976).
- [12] Hanlon S. The importance of London dispersion forces in the maintenance of the deoxyribonucleic acid double helix". Biochem. Biophys. Res. Commun. 23, 861-867 (1996).
- [13] DeVoe H. and Tinoco I. Jr. "The stability of helical polynucleotides : Base contribution", J. Mol. Biol 4, 500-517 (1962).
- [14] Gratzer W. "Asociation of nucleic acid bases in aqueous solution: A solvent partition study". Eur. J. Biochem 10, 184-187 (1969).
- [15] Solie T.N. and Schellman J.A. "The interaction of nucleosides in aqueous solution". J. Mol: Biol. 33, 61-77 (1968).
- [16] Mitchel P. R. and Siegel H. "A proton nucleic magnetic resonance study of self-stacking in purine and pyrimidine nucleosides". Eur. J. Biochem. 88, 149-154 (1978).
- [17] Topal M.D. and Warsaw M.M. "Dinucleoside monphosphates. II Nearest neighbors interaction" Biopolymers. 15, 1775-1793 (1976).
- [18] Davies D. B "Co-operative conformational properties of nucleosides and nucleotides" Jerus Sympos. Quan. Chem. Biochem. Vol 11. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Molecular Biology. Pullman B. (1978).
- [19] Davies D. B "Co-operative conformational properties of nucleosides and nucleotides" Jerus Sympos. Quan. Chem. Biochem. Vol 11. Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy in Molecular Biology. Pullman B. (1978).
- [20] Ornstein R.L. Rein R. , Breen D.L. And MacElroy R.D. "An optimized potential function for calculation of nucleic acid interaction energies. I. Base stacking". Biopolymers 17, 2341-2360 (1978).

- [21] Lenninger , Bioquímica. Ed Omega. (1998).
- [22] M. Gueron, M. Kochoyan and J. L. Leroy, *A single mode of DNA base-pair opening drives imino proton exchange. Nature* 328, 89 (1987).
- [23] M. Frank-Kamennetskii, *How the double helix breathes. Nature* 328, 17 (1987).
- [24] W. Saenger, *Principles of Nucleic Acid Structure*, Springer Verlag, Berlin (1984)
- [25] H. Urabe and Y. Tominaga, *Low-lying collective modes of DNA double helix by Raman spectroscopy. Biopolymers* 21, 2477(1982).
- [26] L. Movileanu, J.M. Benevides and G.J. Thomas Jr, *Temperature dependence of the Raman spectrum of DNA. II Ramansignatures of premelting and melting transitions of poly(dA)-poly(dT) and comparison with poly(dA-dT)-poly(dA-dT).Biopolymers*, 63, 181(2002)
- [27] H. Grimm and A. Rupprecht, *Inelastic neutron scattering of oriented DNA in Nonlinear excitations in biomolecules*, Ed. M. Peyrard, Les Editions de Physique, 1995.
- [28] Englander S.W. , Kallenbach, Hegger A.J. Krumhansl J.A. “Nature of the open states in long polynucleotide Double Helices. Possibility of soliton excitations” *Proc. Natl. Acad. Sci.* 77: 7222-7226 (1980).
- [29] Yomosa S. Solitary excitations in Deoxirribonucleic acid (DNA) Double Helices”, *Phys Rev. A*, 30, 474-480 (1984).
- [30] Zhang Ch. “Soliton excitations in Deoxirribonucleic Acid (DNA) Double Helices” *Phys. Rev. A* 35 886-891. (1987).
- [31] Lindsay S.K. Powell J. “Light scattering of lattice vibrations of DNA en Structure and dynamics : Nucleic Acids and Proteins. Adenine Press, New York, 241-259 (1983).
- [32] Barkley M.D. and Zimm B.H. “Theory of twisting and bending of Caín macromolecules: analysis of fluorescence depolarization of DNA”. *J. Chem. Phys.* 70, 2991-3007. (1979).
- [33] Saxena V.K. Van Zandt . “Atomic motions and High frequency Cutoff in Biological Macromolecules” , *Chem. Phys. Lett.*, 164, 82-86 (1989).
- [34] Volkov S.N. and Kosevich S.N. “Theory of low frequency Vibrations in DNA Macromolecules” *J. Biomol. Struc. Dyn* 8, 1069-1083.
- [35] Muto V. Scott “Thermally generated Solitons in a Toda Lattice Model of DNA” *Phys. Lett A* 136, 33-36 (1989).
- [36] Christiansen P.L. Lomdahl and Muto V. “On a Toda lattice model with a Transversal degree of freedom “ *Nonlinearity*, 4, 477-501. (1990).

- [37] Peyrard M.A. and Bishop A.R. “Statistical Mechanics of a Nonlinear Model for DNA Denaturation” Phys. Rev. Lett. 28 62, 2755-2758. (1989).
- [38] Yakushevich L. “Nonlinear DNA Dynamics : a New Model” Phys Lett A136:413-417 (1989).
- [39] Mc Common and Harvey S.C. “Dynamics of proteins and nucleic acids.” Cambridge University Press, Cambridge (1987).
- [40] Yakushevich L. Nonlinear Physics of DNA. (On page 22. Wyley and Sons 1998).
- [41] Allison A. and Shurr J.M. “Torsion dynamics and depolarization of fluorescence of linear macromolecules. I Theory and applications toDNA”. Chem Phys 41, 35-59 (1979)
- [42] Robins B.H. , Forgaes G., Dalton L.R. and Fish H.L. “A simple model for internal motion of DNA based upon EPR studies in the slow motions region”. J. Chem Phys. 73, 4688-4692 (1980).
- [43] Techera M. Daemen L.L. and Prohofsky E. W.. “On DNA with realistic parameters “Phys Rev. A, 42 (8), 5033-5035 (1990).

