



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Câmpus de São José do Rio Preto

Gabriel Gouvêa Slade

Modelos mecânicos para o estudo da dinâmica do DNA

São José do Rio Preto - SP

2013

Gabriel Gouvêa Slade

## Modelos mecânicos para o estudo da dinâmica do DNA

Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, Área de Concentração - Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

Orientador: Prof. Dr. José Roberto Ruggiero

Coorientador: Prof. Dr. Elso Drigo Filho

São José do Rio Preto - SP

2013

Slade, Gabriel Gouvêa.

Modelos mecânicos para o estudo da dinâmica do DNA / Gabriel Gouvêa Slade. -- São José do Rio Preto, 2013  
56 f. : il., gráfs., tabs.

Orientador: José Roberto Ruggiero

Coorientador: Elso Drigo Filho

Tese (doutorado) . Universidade Estadual Paulista  
"Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências, Letras e Ciências  
Exatas

1. Biologia molecular. 2. Biofísica. 3. Dinâmica molecular. 4.  
DNA. 5. DNA superhelicoidal. I. Ruggiero, José Roberto. II. Drigo  
Filho, Elso. III. Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita  
Filho". Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas. IV. Título.

CDU . 577.3

Ficha catalográfica elaborada pela Biblioteca do IBILCE  
UNESP - Campus de São José do Rio Preto

# Modelos mecânicos para o estudo da dinâmica do DNA

Tese apresentada como parte dos requisitos para a obtenção do título de Doutor em Biofísica Molecular, junto ao Programa de Pós-Graduação em Biofísica Molecular, Área de Concentração - Biofísica Molecular, do Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de São José do Rio Preto.

## Comissão Examinadora

Prof. Dr. José Roberto Ruggiero  
UNESP - São José do Rio Preto  
Orientador

Prof. Dr. Gerald Weber  
UFMG - Belo Horizonte

Prof. Dr. Antonio Caliri  
USP - Ribeirão Preto

Prof. Dr. Edson Denis Leonel  
UNESP - Rio Claro

Prof. Dr. Jorge Chahine  
UNESP - São José do Rio Preto

São José do Rio Preto - SP

13 de Setembro de 2013

## **Agradecimentos**

A minha esposa Natália por todo o seu incentivo, carinho e paciência durante esta jornada, além do pequeno Estevão, que é uma graça em nossas vidas.

Aos meu pais, avós e irmão que não mediram esforços para me dar toda a educação necessária para chegar até aqui, além de serem um exemplo para mim.

Aos meus amigos que sempre estiveram presentes nessa caminhada e compartilharam das minhas alegrias e tristezas ao longo desses anos.

Aos professores do departamento, que foram fundamentais na minha formação.

Aos meus orientadores Prof. Dr. José Roberto Ruggiero e Prof. Dr. Elso Drigo Filho, por toda amizade e dedicação durante esses anos, sempre buscando o meu melhor aprendizado.

A Dra. Sarah Harris, Dra. Agnes Noy e ao Thana Sutthibutpong (James), pelo acolhimento, aprendizado e amizade durante minha estadia na University of Leeds.

Ao CNPq e a CAPES pelo suporte financeiro.

A Deus por tudo que tem feito na minha vida.

# Resumo

O comportamento dinâmico do DNA apresenta movimentos de grande amplitude e localizados ao longo da cadeia, contendo inclusive aberturas locais de pares de bases. Esse comportamento está relacionado com aspectos funcionais da molécula, como por exemplo a transcrição e a replicação. Neste trabalho, procuramos compreender essa dinâmica através da criação e estabilidade de *breathers* no modelo de Peyrard-Bishop. Estudamos a influência da variação de energia em uma estrutura de breather estável e por meio da dinâmica do modelo, inferimos a densidade de energia necessária para que ocorra a transição de fase do sistema, ou seja, a desnaturação do DNA de forma minimalista. Na sequência do trabalho, utilizamos de dinâmica molecular no nível de representação atômica para relacionar o modelo mecânico com a dinâmica *in silico* do sistema. Por fim, verificamos a instabilidade da dupla hélice do DNA, quando a molécula é submetida a um estresse torcional.

**Palavras chaves:** Breather, modelo de Peyrard-Bishop, transição de fase, dinâmica molecular do DNA, DNA super enrolado.

# Abstract

The dynamic behavior of the DNA shows motions of great amplitude and localized by the chain. The motions are even capable to open a single base pair on its biological temperature. This behavior is related to functional aspects of the molecule, like transcription and replication. In this work, we aim to understand this dynamic through the creation of breathers and its stability in the Peyrard-Bishop model. We study the influence of the energy change in a stable breather solution. By the dynamic of the model, we infer the energy density that is needed to happen the phase transition in the system, that is, the DNA denaturation in a minimalistic view. In the sequence, we use atomistic molecular dynamics to relate the mechanical model with the *in silico* dynamic of the system. In the end, we verify the DNA double helix instability through induced torsional stress.

**Keywords:** Breather, Peyrard-Bishop model, phase transition, DNA molecular dynamics, DNA supercoiling.

# Lista de Figuras

2.1	Parâmetros internos para a caracterização de um par de bases (esquerda - cada base é tratada como um corpo rígido) e entre pares de bases adjacentes (direita - cada par de bases é tratado como um corpo rígido). Figura adaptada de [32]. . . . .	6
2.2	Duas curvas fechadas com $Lk = 7$ . Esse número de ligação é encontrado contando o número de cruzamentos existente entre as curvas e dividindo esse valor por dois. Figura adaptada de [33]. . . . .	7
2.3	DNA modelado como uma única fita. Na primeira imagem a fita está torcida com $Tw = 1$ . Em seguida, se une as pontas formando uma curva fechada com $Lk = 1$ . Sem desconectar as pontas, é possível formar uma figura em oito $Wr = 1$ , convertendo a torção em contorção. . . . .	8
3.1	Representação do modelo de Peyrard-Bishop. . . . .	10
3.2	Representação do modelo que emerge do Lagrangiano $L_y$ . . . . .	11
3.3	Representação do potencial de Morse. Valor assintótico da energia, ou seja, $D = 0,5u.a.$ . . . . .	12
3.4	Amplitude de cada oscilador no instante $t = 0$ . Frequência $w_b = 0,8$ e acoplamento igual a: a) $C = 0$ e b) $C = 0,1$ . . . . .	15
4.1	Valor absoluto dos multiplicadores de Floquet em função do parâmetro de acoplamento $C$ . . . . .	21
4.2	Representação dos multiplicadores de Floquet, com as respectivas assinaturas de Krein ( $+ \rightarrow \kappa = +1$ , $X \rightarrow \kappa = -1$ e $O \rightarrow \kappa = 0$ ), para os diferentes valores de acoplamento. a) $C = 0$ , b) $C = 0,1$ , c) $C = 0,1297$ (casos estáveis) e d) $C = 0,13$ (caso instável). . . . .	22
4.3	Energia de cada oscilador em função do tempo. $C = 0,1$ e $w_b = 0,8$ . . . . .	23



4.4	a) Fração de osciladores com valores de energia significativa em função da energia do sistema. b) Detalhe da Figura “a”.	24
4.5	Módulo $G(w)$ da transformada complexa de Fourier do décimo primeiro oscilador. a) $E = 0,0556$ , $n_{osc} = 0,684$ e $C = 0,1$ ; b) $E = 1,5$ , $n_{osc} = 0,251$ e $C = 0,1$ ; c) A representação do ramo óptico e d) A representação do ramo acústico.	25
4.6	a) Posição de cada oscilador sobreposta como função do tempo. b) Detalhe da região onde ocorre a quebra do potencial onsite. $N = 21$ e $\frac{E}{N} = 0,7857$ .	27
4.7	Potencial onsite de cada oscilador. A coloração preta indica que o oscilador está ligado pelo potencial de Morse, enquanto que a branca representa que o oscilador atingiu o platô do potencial. $N = 21$ e $\frac{E}{N} = 0,881$ .	27
4.8	Tempo necessário para ocorrer a transição de fase em função da densidade de energia. $N = 21$ .	28
6.1	Taxa de crescimento dos parâmetros <i>rise</i> e <i>stretch</i> em função da temperatura, para as sequências poli(TA) e poli(CG).	36
6.2	Representação inicial e final das cadeias com <i>twist</i> inicial de $30^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.	38
6.3	Representação inicial e final das cadeias com <i>twist</i> inicial de $29^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.	39
6.4	Representação inicial e final das cadeias com <i>twist</i> inicial de $28^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.	39
6.5	Visualização inicial da estrutura circular do DNA com diferentes densidades de super hélice. a) Molécula relaxada ( $\sigma = 0$ ) com 108 pares de base e dez voltas, b) Molécula com $\sigma = -0,05$ contendo 102 pares de base e nove voltas e c) Molécula com $\sigma = -0,1$ contendo 108 pares de base e 9 voltas.	40
6.6	Visualização inicial da estrutura circular do DNA para as diferentes simulações realizadas para a estrutura com 108 pares de base e 9 voltas. A seta indica a região que contém a sequência ...TATATA... (região 1). a) Sequência g108A, b) Sequência g108B e c) Sequência g108C. A cor laranja representa nucleotídeos formados por Adenina, a cor verde para Timina, a cor azul para Citosina e a cor vermelha para Guanina.	41

- 6.7 Gráfico de superfície em escala de cores que mostra a evolução temporal da porcentagem de ocupação das ligações de hidrogênio de cada par de bases. A cor vermelha indica que todas as ligações estão formadas durante cada nano segundo de simulação. Já a cor azul indica que todas as ligações que formam o par de bases estão desfeitas. As figuras a), b) e c) representam estruturas relaxadas ( $\sigma = 0,0$ ). Para as figuras d), e) e f) representam estruturas com  $\sigma = -0,05$ . Enquanto que as figuras g), h) e i) são de estruturas com  $\sigma = -0,1$ . . . . . 45
- 6.8 Visualização dos defeitos estruturais gerados na dupla hélice do DNA durante a simulação por dinâmica molecular. a) Estado transiente, b) Kink do tipo II, c) Bolha de Desnaturação e d) Despareamento dos pares de base. 46

# Lista de Tabelas

5.1	Protocolo para equilibração das simulações. . . . .	34
6.1	Sequências das cadeias de DNA utilizadas nas simulações . . . . .	42

# Sumário

<b>Resumo</b>	<b>I</b>
<b>Abstract</b>	<b>II</b>
<b>Lista de Figuras</b>	<b>III</b>
<b>Lista de Tabelas</b>	<b>VI</b>
<b>1 Introdução</b>	<b>1</b>
<b>2 Aspectos estruturais do DNA</b>	<b>4</b>
2.1 Características gerais da molécula . . . . .	4
2.2 Descritores da estrutura em hélice e Parâmetros dos pares de base . . . . .	5
2.3 Empacotamento e aspectos topológicos do DNA . . . . .	7
<b>3 Modelos mecânicos para o DNA</b>	<b>9</b>
3.1 O modelo de Peyrard-Bishop . . . . .	9
3.2 Potencial de Morse . . . . .	11
3.3 Criação do Breather . . . . .	13
3.4 Estabilidade do breather . . . . .	16
<b>4 Resultados para modelos mecânicos do DNA</b>	<b>20</b>
4.1 Influência da variação de energia no breather . . . . .	20
4.2 Densidade de energia e transição de fase no modelo de Peyrard-Bishop . . . . .	25
<b>5 Dinâmica molecular atômica do DNA</b>	<b>29</b>
5.1 Dinâmica molecular . . . . .	29
5.2 Metodologia . . . . .	32

<b>6</b>	<b>Resultado das simulações do DNA por dinâmica atomística</b>	<b>35</b>
6.1	Relacionando dinâmica molecular com modelos minimalistas para o DNA .	35
6.2	Bolhas de desnaturação por estresse torsional induzido . . . . .	37
<b>7</b>	<b>Conclusões</b>	<b>47</b>
	<b>Referências Bibliográficas</b>	<b>50</b>
<b>A</b>	<b>Parâmetros do Modelo de Peyrard-Bishop</b>	<b>57</b>
<b>B</b>	<b>Publicações</b>	<b>58</b>

# Capítulo 1

## Introdução

O DNA é a molécula que contém a informação genética e é responsável pela transmissão da hereditariedade [1]. A determinação da estrutura em dupla hélice [2] é considerada um marco para o desenvolvimento da biologia molecular. Contudo estudos nas últimas décadas têm revelado que a dinâmica do DNA é rica e essencial para suas funções. A informação genética está armazenada na sequência de pares de bases que, na estrutura de dupla hélice, ficam escondidas no seu interior. As sequências que codificam as proteínas têm que ser lidas, o que exige a exposição das bases à solução. Isso implica movimentos de grande amplitude e uma dinâmica não linear.

A estrutura em dupla hélice é, em parte, mantida pelas pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas, os pares de Watson-Crick: Adenina-Timina (A-T) e Citosina-Guanina (C-G). A absorção na região do UV de uma solução de DNA é fortemente dependente da quantidade de pares de base formados. Isso proporciona uma forma simples de monitorar a separação das fitas, ou a desnaturação do DNA, que pode ocorrer por um ou pela combinação de fatores como a temperatura, pH, concentração salina ou de outros desnaturantes, como a uréia, por exemplo [3]. O modelo de Ising, com dois estados - o par de bases está fechado, ou seja, as pontes de hidrogênio formadas, ou está aberto, com as pontes quebradas - foi proposto há quase meio século [4] e continua sendo implementado e estudado até hoje para explicar a desnaturação do DNA [5]. A desnaturação térmica do DNA representa um problema interessante para os físicos, pois permite ser modulada através de uma transição de fase em uma cadeia unidimensional em termos mesoscópicos [6, 7, 8].

A formação das chamadas bolhas de desnaturação envolvem o rompimento das pontes

de hidrogênio em regiões localizadas do DNA. Experimentos de troca de prótons [9, 10] revelam que as flutuações podem ser altamente localizadas, com a possibilidade de abertura de um único par de bases. Estas informações indicam que a dinâmica do DNA, em particular o estudo de modos de vibração localizados em poucos pares de base, é importante para a compreensão destes aspectos.

Em sistemas não lineares, *breathers* são soluções espacialmente localizadas e periódicas no tempo [11, 12]. Esse tipo de solução é gerado pela combinação da discretização e da não linearidade do sistema [13]. A discretização faz com que a banda de dispersão (modos lineares de vibração) seja finita e descontínua, enquanto a não linearidade faz com que a frequência passe a ser dependente da amplitude. A existência dessas estruturas localizadas foi demonstrada por Mackay e Aubry [14] e é válida para redes Hamiltonianas de osciladores não harmônicos com acoplamento fraco. Essa prova é baseada no limite do anticontínuo, onde inicialmente a interação entre osciladores vizinhos é nula. Mostra-se que a solução encontrada persiste em um espaço de soluções periódicas com o tempo de período fixo, além de decaírem exponencialmente no espaço. Em suma, as condições necessárias para a existência de um breather é que nenhum múltiplo inteiro de frequência da solução coincida com algum modo linear de vibração da rede.

Soluções do tipo breather têm sido alvo de diversos estudos nas últimas duas décadas [15]. Esses estudos, analisam tanto numérica como analiticamente modos de criar o breather e estudar sua estabilidade para variados sistemas discretos. Além disso, existem alguns trabalhos [16, 17] que estudam o comportamento da interação entre breathers, estudando a colisão entre eles, ou a interação dos mesmos com alguma impureza na cadeia, o que pode gerar o aprisionamento desse tipo de solução em uma região específica da rede.

Simulação por dinâmica molecular é uma outra ferramenta que vem sendo utilizada para estudar o DNA desde 1983 [18]. Essa técnica permite um olhar microscópico sobre os aspectos estruturais da molécula. Além disso, a análise de dados provenientes da simulação pode fornecer informações a respeito da termodinâmica, cinética e flexibilidade do sistema. Por essa razão, a simulação por dinâmica molecular tem se tornado uma ferramenta extremamente popular para o estudo de biomoléculas [19, 20].

Um dos tópicos que vem sendo estudado por dinâmica molecular do DNA diz respeito ao DNA super enrolado [21, 22, 23]. Uma vez que o DNA raramente existe como uma molécula linear e relaxada no ambiente celular, este tipo de estudo se torna impor-

tante para compreender aspectos dinâmicos relacionados ao comportamento desta macromolécula. O estresse torcional nas estruturas super enroladas é capaz de desestabilizar a estrutura em dupla hélice do DNA [24], podendo promover inclusive o rompimento localizado de alguns pares de base. Este comportamento pode influenciar no reconhecimento das proteínas em sequências específicas do DNA durante os processos de replicação, transcrição e recombinação [25].

Na parte inicial deste trabalho, revisamos aspectos do modelo minimalista de Peyrard-Bishop (PB) [26] e apresentamos formas de estudar a criação e a estabilidade de breathers neste tipo de sistema [27]. Exploramos a influência da variação de energia em uma solução de breather estável e os motivos para a perda da estabilidade [28]. Em seguida, revisamos a transição de fase que ocorre neste modelo unidimensional do ponto de vista dinâmico e inferimos a densidade de energia necessária para ocorrer esse fenômeno [29].

Na continuação do trabalho, estudamos aspectos relativos ao DNA por meio da dinâmica atomística molecular. Em um primeiro momento, procuramos caracterizar os tipos de movimento (transversal ou longitudinal) em diferentes temperaturas e relacionar os resultados obtidos *in silico* com o modelo minimalista estudado nos capítulos iniciais. Em seguida, avaliamos a instabilidade da dupla hélice quando submetida a uma tensão torcional e a dependência comportamental do sistema com relação ao tipo de sequência que compõe a macromolécula.



# Capítulo 2

## Aspectos estruturais do DNA

Neste capítulo abordamos alguns dos aspectos estruturais e topológicos do DNA. O intuito é propiciar a familiarização de conceitos referentes a essa molécula, que são utilizados nos capítulos seguintes. Para uma compreensão mais aprofundada desses aspectos é recomendado os livros textos de Alberts [1] e Schlick [30], diversas vezes citados na escrita desse capítulo.

### 2.1 Características gerais da molécula

A partir do clássico trabalho de Watson e Crick [2], o modelo em dupla hélice tornou-se base para o estudo do DNA. Cada fita é um polímero formado por repetições de nucleotídeos unidos por ligações fosfodiésteres. Os nucleotídeos, por sua vez, são compostos por um açúcar, a desoxirribose, um grupo fosfato e uma base nitrogenada. Essa última pode ser de dois tipos: as purinas (estruturas com dois anéis aromáticos), a Adenina (A) e a Guanina (G), e as pirimidinas (estrutura com apenas um anel aromático), Citosina (C) e Timina (T) [1].

Os nucleotídeos são covalentemente ligados formando cadeias polinucleotídicas, com um esqueleto fosfato-açúcar a partir da qual as bases se estendem. Esse esqueleto é responsável por manter a estrutura da cadeia externa do DNA. Já as bases encontram-se no interior da dupla hélice e mantêm as fitas unidas através de ligações de hidrogênio. As bases purinas preferencialmente se pareiam com a pirimidinas de modo que no DNA natural temos os pares de Adenina e Timina, ligados por duas pontes de hidrogênio, e os de Guanina e Citosina, ligados por três pontes. Esse pareamento de base complementar

faz com que o arranjo formado seja o mais favorável energeticamente no interior da dupla hélice.

A estrutura helicoidal do DNA ocorre graças a esse pareamento de bases, pelas interações existentes entre as bases adjacentes ao longo da cadeia devido a elétrons  $\pi$  dos anéis aromáticos e à hidrofobicidade das bases. Além disso, surgem também as interações com o meio ambiente, como por exemplo, a blindagem eletrostática dos grupos fosfatos que auxiliam na manutenção da dupla fita.

## 2.2 Descritores da estrutura em hélice e Parâmetros dos pares de base

Apresentamos nesta seção algumas definições e parâmetros utilizados para se obter uma descrição global da estrutura helicoidal do DNA [30].

Os descritores da estrutura em hélice do DNA levam em conta as características básicas da dupla fita e dentre eles podemos destacar:

- Passo de hélice ( $P_h$ ): mede a distância ao longo da hélice para uma volta completa.
- Número de resíduos por volta ( $n_b$ ): é o número de pares de base para cada volta de hélice completa.
- *Rise axial* ou aumento axial ( $h$ ): é a distância vertical característica entre os pares de base adjacentes ao longo do eixo da dupla hélice.
- Unidade de *twist* ou rotação por resíduo ( $\Omega$ ): descreve a rotação característica sobre o eixo global da hélice entre dois pares de base vizinhos. A unidade de *twist* é definida como  $\Omega = 360^\circ/n_b$ .

As variáveis geométricas apresentadas acima, são necessárias para descrever arranjos locais dos pares de base na dupla hélice do DNA. Esses arranjos formam os chamados parâmetros internos do par de base e os parâmetros entre os pares de base. Pelo fato das bases serem internamente rígidas, é apropriado tratá-las como corpos rígidos, ou seja, sem

graus de liberdade internos. Do mesmo modo, apesar da menor rigidez, o par de bases também pode ser tratado como um corpo rígido. Assim, é possível descrever a molécula através da orientação e posição relativa das bases pareadas e dos pares de base vizinhos ao longo da cadeia.

Para quantificar estes parâmetros helicoidais, é colocado um conjunto de três eixos ortogonais (base vetorial unitária) para cada corpo rígido. Assim, para as bases de um par de bases ou para o passo entre dois pares de base vizinhos pode ser definido três parâmetros de translação e três parâmetros de rotação para cada eixo ortogonal, como apresentado na figura 2.1. Existem vários programas computacionais que calculam esses parâmetros para as estruturas atômicas, entre eles se destacam o 3DNA e o Curves+ (utilizado nos cálculos realizados na seção de resultados) [31, 32].

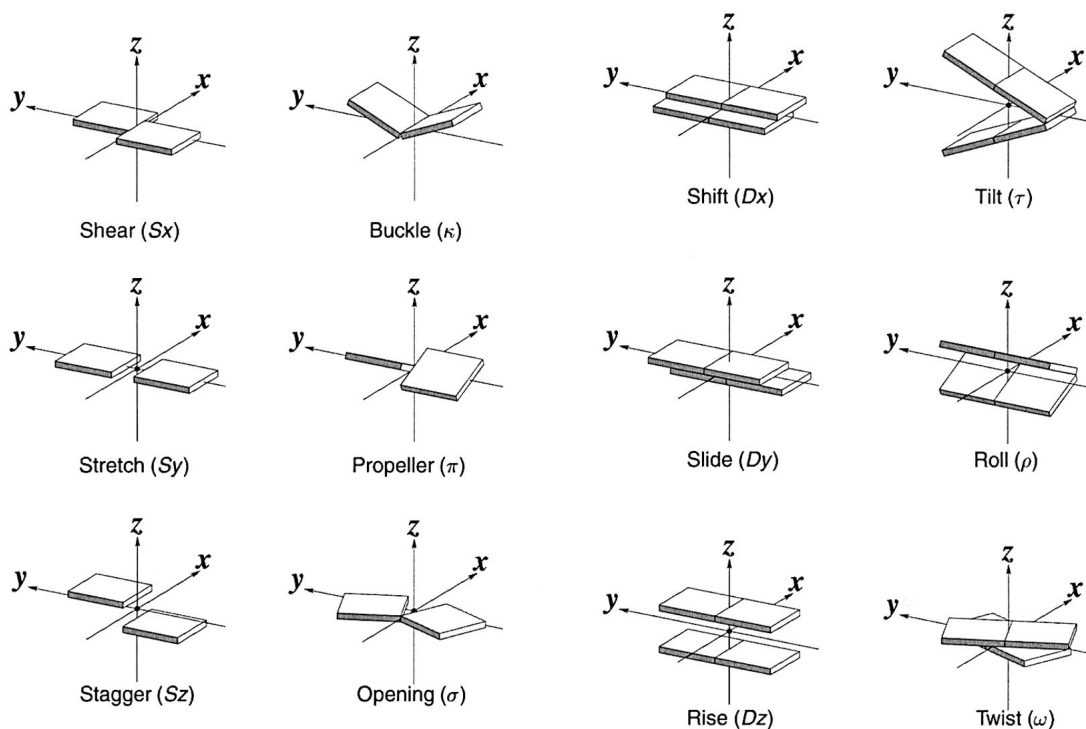


Figura 2.1: Parâmetros internos para a caracterização de um par de bases (esquerda - cada base é tratada como um corpo rígido) e entre pares de bases adjacentes (direita - cada par de bases é tratado como um corpo rígido). Figura adaptada de [32].

## 2.3 Empacotamento e aspectos topológicos do DNA

Um dos fatos mais intrigantes com relação ao DNA, diz respeito a alta compactação e organização da molécula no meio celular. Se o conteúdo genômico de cada cromossomo humano for esticado, resulta em 4cm de DNA; e, esticando todos os cromossomos existentes no núcleo celular se obtém um tamanho de quase 2 metros [30]. Lembrando que o tamanho do núcleo eucarioto possui aproximadamente  $5\mu\text{m}$ , nota-se a extrema necessidade de ocorrer a condensação do DNA. Esta alta condensação é obtida através do chamado super enrolamento, onde a dupla fita é enrolada no seu próprio eixo.

A topologia é uma das principais ferramentas que auxiliam na caracterização matemática da estrutura super enrolada do DNA. Uma propriedade topológica importante é o número de ligação (*linking number*,  $Lk$ ), que caracteriza a ordem de ligação de duas curvas fechadas e orientadas no espaço. O número de ligação é o número de vezes que duas curvas estão entrelaçadas e pode ser obtido através da contagem do número de cruzamentos existente entre as curvas e dividindo esse valor por dois. Na figura 2.2, temos quatorze cruzamentos existentes entre as curvas, portanto  $Lk = 7$ . Uma característica importante do número de ligação é o fato de ele ser um invariante topológico, ou seja, mudanças feitas na forma das curvas como esticando ou puxando elas, não altera o número de ligação. Essa quantidade, varia apenas quando as fitas são cortadas e ligadas novamente. Para o DNA em seu estado relaxado, o número de ligação ( $Lk_0$ ) é igual ao número de voltas formadas pela dupla hélice, ou seja,  $Lk_0 = n/n_b$  onde  $n$  é o número de pares de bases da molécula.



Figura 2.2: Duas curvas fechadas com  $Lk = 7$ . Esse número de ligação é encontrado contando o número de cruzamentos existente entre as curvas e dividindo esse valor por dois. Figura adaptada de [33].

Em particular, uma identidade atribuída a Calugareanu [34] e White [35] é fundamental para o estudo do DNA super enrolado. Esta identidade relaciona o invariante topológico  $Lk$  com as quantidades geométricas torção (*twist*,  $Tw$ ) e contorção (*writhe*,  $Wr$ ), equação 2.1. A torção mede o número de vezes que a hélice gira em torno do seu eixo. Já a contorção descreve a geometria global da hélice e é dado, essencialmente, pela contagem do número de cruzamentos realizados pela molécula no eixo principal da hélice [36]. A figura 2.3 ilustra essas quantidades geométricas e mostra a conversão de uma torção em uma contorção, para o caso de uma curva fechada com  $Lk = 1$ .

$$Lk = Tw + Wr. \quad (2.1)$$

Geralmente, o DNA não é encontrado na sua forma relaxada no núcleo celular, de modo que existe então uma diferença no seu número de ligação,  $\Delta Lk = Lk - Lk_0$ . Essa diferença é frequentemente descrita como uma quantidade normalizada e é conhecida como a densidade de super hélice:

$$\sigma = \frac{\Delta Lk}{Lk_0} = \frac{Lk - Lk_0}{Lk_0}. \quad (2.2)$$

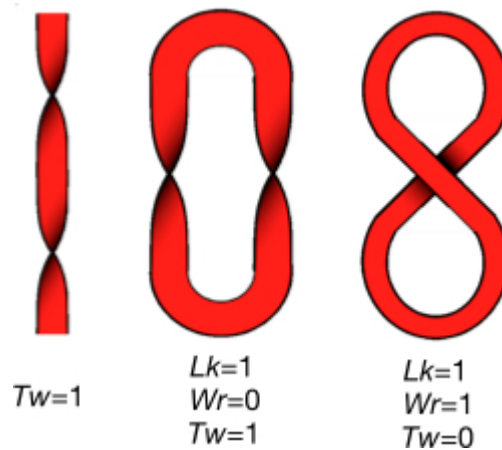


Figura 2.3: DNA modelado como uma única fita. Na primeira imagem a fita está torcida com  $Tw = 1$ . Em seguida, se une as pontas formando uma curva fechada com  $Lk = 1$ . Sem desconectar as pontas, é possível formar uma figura em oito  $Wr = 1$ , convertendo a torção em contorção.

# Capítulo 3

## Modelos mecânicos para o DNA

### 3.1 O modelo de Peyrard-Bishop

Existem inúmeros modelos mecânicos para descrever a molécula do DNA, cada um considerando características particulares para simular um aspecto específico a ser estudado [37]. Como estamos interessados na formação de estruturas com energia localizada provenientes de movimentos de grande amplitude precisamos de um modelo capaz de descrever o afastamento entre os nucleotídeos de um mesmo par de base. O modelo de Peyrard-Bishop (PB) preenche de forma minimalista estas condições. Este modelo foi introduzido no final da década de 1980 para estudar a desnaturação do DNA por meio da mecânica estatística. Nele, cada fita do DNA é mimetizada por uma cadeia de osciladores acoplados harmonicamente. As fitas interagem uma com a outra por meio de um potencial não linear. Assim, cada nucleotídeo de uma fita é representado por uma massa  $m$ . Cada massa está ligada a duas vizinhas, adjacentes, por uma mola de constante  $k$ , que representa um potencial efetivo que contém as interações de empilhamento entre pares da mesma fita, efeitos estéricos da distribuição atômica e efeitos do ambiente. As duas fitas são mantidas “paralelas” por um potencial não linear que mimetiza as pontes de hidrogênio entre as bases nitrogenadas A-T e C-G. Aspectos tridimensionais da estrutura helicoidal não são considerados e o movimento analisado é perpendicular ao eixo principal da dupla fita. As posições dos nucleotídeos das fitas são rotuladas  $u_j$  e  $v_j$ , respectivamente; com o índice  $j = 1, \dots, N$  enumerando os nucleotídeos. Por simplicidade, estudaremos esse modelo somente para cadeias homogêneas (homopolímero), ou seja, as massas e as constantes de acoplamento elástico de cada fita são iguais. Da mesma forma, o potencial que une as

duas fitas é o mesmo para todos os pares de base. Esse modelo está esquematizado na figura 3.1.

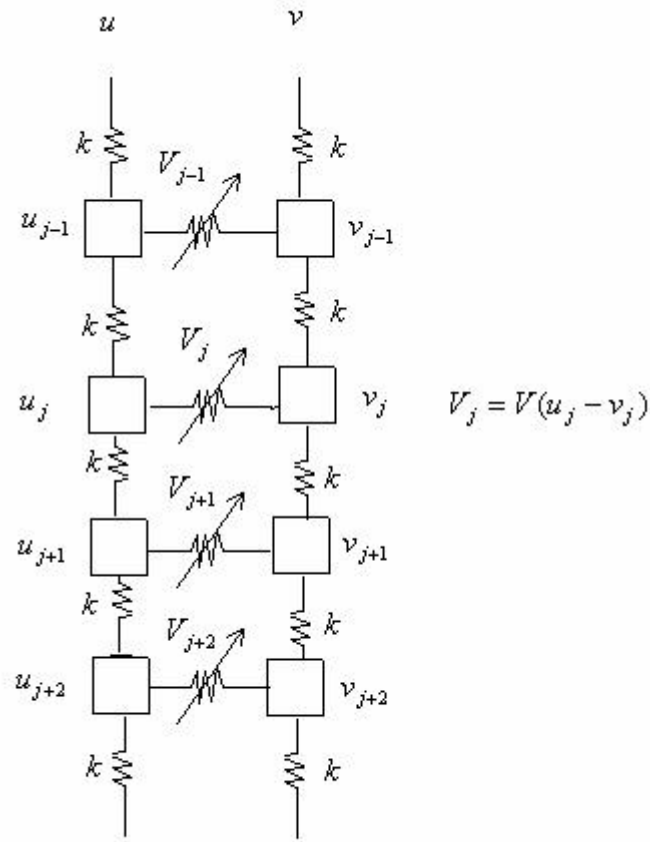


Figura 3.1: Representação do modelo de Peyrard-Bishop.

O Lagrangiano do modelo de PB para uma cadeia homogênea é descrito por:

$$L_{PB} = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{m\dot{u}_j^2}{2} + \frac{m\dot{v}_j^2}{2} - \frac{k}{2}(u_{j+1} - u_j)^2 - \frac{k}{2}(v_{j+1} - v_j)^2 - V(u_j - v_j) \right\} \quad (3.1)$$

Podemos desacoplar o Lagrangiano introduzindo as variáveis  $x_j = \frac{u_j + v_j}{\sqrt{2}}$  e  $y_j = \frac{u_j - v_j}{\sqrt{2}}$  e descrevê-lo como a soma de dois termos  $L_x$  e  $L_y$ , que são expressos pelas equações 3.2 e 3.3 respectivamente. A parte do Lagrangiano dependente apenas de  $x$  representa uma cadeia harmônica de osciladores e não é importante na discussão que fazemos aqui, uma vez que não apresenta modos localizados de vibração.

$$L_x = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{m\dot{x}_j^2}{2} - \frac{k}{2}(x_{j+1} - x_j)^2 \right\} \quad (3.2)$$

Por outro lado, a parte dependente de  $y$  representa uma cadeia de osciladores harmônicos

com um potencial não linear adicional, *on site* (local), importante para gerar estruturas localizadas no sistema.

$$L_y = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{m\dot{y}_j^2}{2} - \frac{k}{2}(y_{j+1} - y_j)^2 - V(y_j\sqrt{2}) \right\}. \quad (3.3)$$

Uma representação esquemática de uma cadeia descrita pelo Lagrangiano  $L_y$  está na figura 3.2. Para determinar as equações de movimento desse sistema, temos que  $\frac{\partial L_y}{\partial y_j} = \frac{d}{dt} \frac{\partial L_y}{\partial \dot{y}_j}$  e ao resolvê-la encontramos:

$$m\ddot{y}_j + k(2y_j - y_{j+1} - y_{j-1}) + V'(y_j\sqrt{2}) = 0, \quad (3.4)$$

com  $j = 1, 2, \dots, N$ .

Devido à presença dos termos  $y_{j\pm 1}$  nas equações de movimento 3.4, devemos introduzir condições de contorno para tratar os efeitos de borda. Aqui vamos restringir às situações descritas pelas condições periódicas de contorno, ou seja,  $y_0 = y_N$  e  $y_{N+1} = y_1$ .

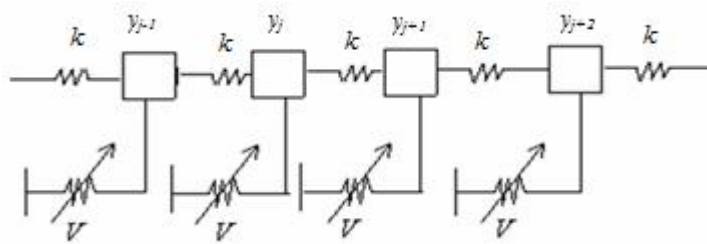


Figura 3.2: Representação do modelo que emerge do Lagrangiano  $L_y$ .

## 3.2 Potencial de Morse

Originalmente o potencial utilizado para descrever as pontes de hidrogênio no modelo PB foi o potencial de Morse, que é dado pela função

$$V(y) = D(e^{-ay} - 1)^2, \quad (3.5)$$

onde  $D$  é a profundidade do poço do potencial e representa a energia de dissociação (energia necessária para a quebra da ligação),  $a$  possui dimensão do inverso do comprimento e está relacionado à largura do poço e  $y$  representa o deslocamento do par de base em relação à posição de equilíbrio ( $u_j - v_j$ ).



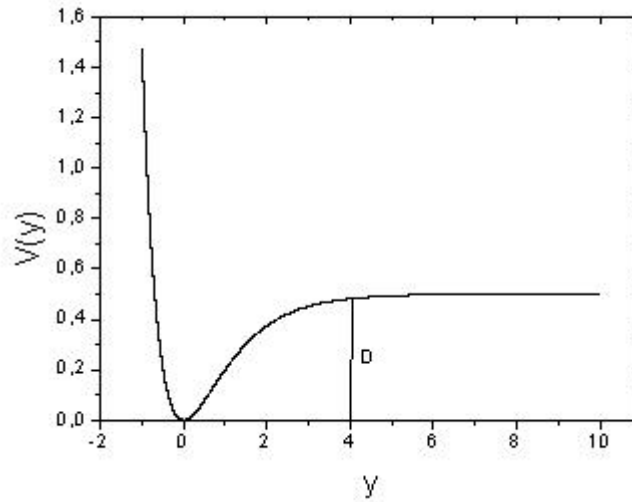


Figura 3.3: Representação do potencial de Morse. Valor assintótico da energia, ou seja,  $D = 0,5u.a..$

O potencial de Morse é não confinante e, por isso, simula de maneira satisfatória as pontes de hidrogênio existentes entre as bases nitrogenadas. Na situação de equilíbrio,  $y = 0$ , a ponte de hidrogênio está em configuração ótima, para  $y < 0$  a aproximação das cadeias gera uma repulsão devido aos impedimentos estéricos existentes e para  $y > 0$  primeiramente o afastamento das fitas faz com que haja uma atração entre elas, entretanto a partir de um determinado valor de  $y$  as pontes de hidrogênio podem ser consideradas rompidas e ocorre a desnaturação local da estrutura em dupla hélice do DNA.

Substituindo o potencial de Morse no Lagrangiano 3.3 temos:

$$L_y = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{m\dot{y}_j^2}{2} - \frac{k}{2}(y_{j+1} - y_j)^2 - D[e^{-ay_j\sqrt{2}} - 1]^2 \right\}. \quad (3.6)$$

É conveniente para o desenvolvimento tanto analítico quanto computacional deixar as equações dependentes do menor número possível de parâmetros. Pode-se reduzir o modelo a dependência de um único parâmetro utilizando variáveis adimensionais, definidas por:  $\xi_j = ay_j\sqrt{2}$  e  $\tau = 2\sqrt{\frac{Da^2}{m}}t$ , e assim, reescrever o Lagrangiano como função de um único parâmetro,  $C$ .

$$L = \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{\dot{\xi}_j^2}{2} - \frac{C}{2}(\xi_{j+1} - \xi_j)^2 - \frac{1}{2}[e^{-\xi_j} - 1]^2 \right\}, \quad (3.7)$$

onde  $\dot{\xi} = \frac{d\xi}{d\tau}$ ,  $C = \frac{k}{4Da^2}$  e  $L_y \equiv 2DL$ .

### 3.3 Criação do Breather

Nesta seção apresentamos o método para obtenção de breathers em cadeias harmônicas com potencial de interação *on site* (como a cadeia descrita na seção anterior). Para isso, seguimos a aproximação do limite do anticontínuo de MacKay e Aubry [14] e que foi implementada por Marin e Aubry [38] e Cuevas [39].

O Lagrangiano desse tipo de sistema é dado por:

$$L = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{1}{2} \dot{u}_j^2 - \frac{1}{2} C (u_{j+1} - u_j)^2 - V(u_j) \right\}, \quad (3.8)$$

onde  $C$  é o parâmetro de interação harmônico e  $V(u_j)$  o potencial *on site* não linear.

As equações de movimento correspondentes ao Lagrangiano 3.8, obtidas por  $\frac{\partial L}{\partial u_j} = \frac{d}{dt} \frac{\partial L}{\partial \dot{u}_j}$ , são:

$$F_j \equiv \ddot{u}_j + C(2u_j - u_{j+1} - u_{j-1}) + V'(u_j) = 0. \quad (3.9)$$

Como procuramos por soluções periódicas, podemos tratar o problema no espaço de Fourier e escrever a solução do sistema em termos de uma série de Fourier em funções cosseno:

$$u_j(t) = z_j^0 + 2 \sum_{k=1}^{km} z_j^k \cos(kw_b t), \quad (3.10)$$

onde  $w_b$  é a frequência do breather,  $z_j^k$  e  $km$  são, respectivamente, os coeficientes e o número total de termos da série.

Substituindo a expressão 3.10 na equação de movimento 3.9 e colecionando os termos correspondentes ao  $k$ -ésimo elemento, encontramos  $N(km + 1)$  equações algébricas do tipo:

$$F_j^k \equiv -k^2 w_b^2 z_j^k + C(2z_j^k - z_{j+1}^k - z_{j-1}^k) + V_j'^k = 0, \quad (3.11)$$

onde  $V_j'^k$  é o  $k$ -ésimo coeficiente de Fourier de  $V'(u_j)$ .

O cálculo de  $V_j'^k$  é realizado através da Transformada Discreta de Fourier (DFT). A partir de  $z_j^k$  se calcula  $u_j(t)$  como sequência de  $km + 1$  termos usando DFT-cosseno inversa:

$$u_j(t_i) = z_j^0 + 2 \sum_{k=1}^{km} z_j^k \cos(kw_b t_i), \quad (3.12)$$

onde  $t_i = \frac{2\pi i}{w_b(2km+1)}$ , para  $i = 0, 1, \dots, km$ .

Assim,

$$V_j^k = \frac{1}{2km+1} [V'(u_j(0)) + 2 \sum_{i=1}^{km} V'(u_j(t_i)) \cos(kw_b t_i)]. \quad (3.13)$$

Uma aproximação linear da equação 3.11 nos leva à:

$$\begin{aligned} F_j^k(Z) = & F_j^k(X) + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_1^0} (z_1^0 - x_1^0) + \dots + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_1^{km}} (z_1^{km} - x_1^{km}) + \\ & \dots + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_2^0} (z_2^0 - x_2^0) + \dots + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_2^{km}} (z_2^{km} - x_2^{km}) + \\ & \dots + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_N^0} (z_N^0 - x_N^0) + \dots + \frac{\partial F_j^k(X)}{\partial z_N^{km}} (z_N^{km} - x_N^{km}), \end{aligned} \quad (3.14)$$

onde  $Z = [z_1^0 \dots z_1^{km} z_2^0 \dots z_2^{km} \dots z_N^0 \dots z_N^{km}]^T$  é o vetor dos coeficientes de Fourier das  $N$  oscilações e  $X = [x_1^0 \dots x_1^{km} x_2^0 \dots x_2^{km} \dots x_N^0 \dots x_N^{km}]^T$  representa um ponto na vizinhança de  $Z$ .

Considerando  $F_j^k$  como  $F = [F_1^0 \dots F_1^{km} F_2^0 \dots F_2^{km} \dots F_N^0 \dots F_N^{km}]^T$  e considerando o sistema de equações 3.14, temos:

$$0 = F(Z) = F(X) + [JF](X)(Z - X), \quad (3.15)$$

onde  $[JF](X)$  é o Jacobiano da função  $F$  determinado no vetor  $X$ .

Rearranjando a equação 3.15, podemos encontrar a solução  $Z$  dos coeficientes  $Z$  do sistema através de:

$$Z = X - ([JF](X))^{-1} F(X), \quad (3.16)$$

que representa uma generalização do método de Newton para sistemas de equações. Os coeficientes  $Z$  são considerados satisfatórios quando a norma de  $F(Z)$  dividido pela norma de  $Z$  é menor que  $\epsilon$ , onde  $\epsilon \ll 1$ .

O procedimento numérico para gerar o breather é, em um certo sentido, perturbativo. Inicialmente cria-se o perfil do breather considerando a cadeia no limite em que  $C = 0$ , ou seja, os osciladores estão desacoplados. Esse é o limite do anticontínuo. Nas situações que abordamos são criados *1-site breathers*, o que significa que somente um oscilador tem elongação diferente de zero nesse estágio do procedimento. O perfil obtido é utilizado como semente para a resolução do sistema de equações 3.16 quando o acoplamento é

“ligado”. Para que possa ser tratado como uma perturbação do perfil inicial, trabalha-se com alíquotas de incremento de  $C$  pequenas,  $\delta C$ . A solução obtida para  $\delta C$  serve como semente para o próximo valor de  $C$ , ou seja,  $C = 2\delta C$ . O procedimento é repetido até que o valor desejado de  $C$  seja obtido.

Exemplos de breathers criados podem ser vistos na Figura 3.4, onde mostramos o perfil do breather em  $t = 0$  para duas situações: (a)  $C = 0$  e (b)  $C = 0,1$ ; utilizando o potencial de Morse. A semente inicial foi  $Z = [0,3 \ 0,4 \ 0 \ \dots \ 0]^T$  e a frequência de oscilação do breather  $w_b = 0,8$ . A partir dessa configuração inicial é realizado tanto a análise de Floquet, como as simulações de dinâmicas apresentadas.

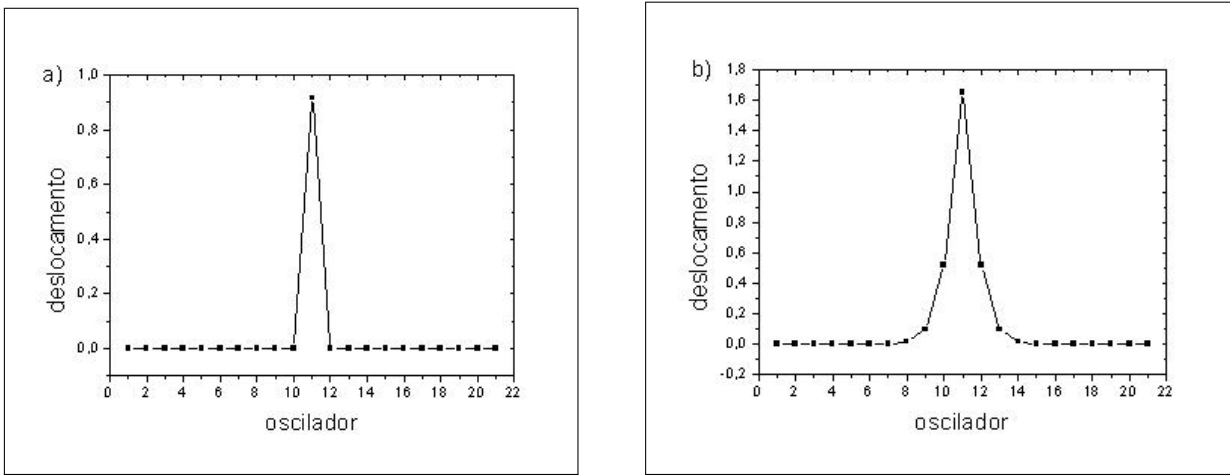


Figura 3.4: Amplitude de cada oscilador no instante  $t = 0$ . Frequência  $w_b = 0,8$  e acoplamento igual a: a)  $C = 0$  e b)  $C = 0,1$ .

Quando utilizamos o potencial de Morse, podemos relacionar a energia inicial para a criação de um breather ( $C = 0$ ) com a sua frequência de vibração  $w_b$ . A energia do *1-site* breather é dada por:

$$E = \frac{1}{2}\xi^2 + \frac{1}{2}(e^{-\xi} - 1)^2. \quad (3.17)$$

Como inicialmente a velocidade do oscilador é nula podemos determinar os pontos de retorno de  $\xi$ , que são equivalentes à  $\xi_1 = -\ln(1 + \sqrt{2E})$  e  $\xi_2 = -\ln(1 - \sqrt{2E})$ . Considerando a solução  $\xi(0) = \xi_1$ ,  $t(\xi)$  é dado por  $t(\xi) = \int_{\xi_1}^{\xi} \frac{dx}{\sqrt{2(E - \frac{(e^{-x}-1)^2}{2})}}$ , que implica:

$$t(\xi) = \frac{1}{\sqrt{1-2E}} \left\{ \frac{\pi}{2} - \arcsen \left[ \frac{1}{\sqrt{2E}} \left( 1 + \frac{2E-1}{e^{-\xi}} \right) \right] \right\}. \quad (3.18)$$

Fazendo  $t = \frac{T}{2} = \frac{\pi}{w_b}$  e  $\xi = \xi_2$  obtemos a seguinte relação entre a frequência do breather e a energia:

$$w_b = \sqrt{1 - 2E}. \quad (3.19)$$

### 3.4 Estabilidade do breather

Além da formação, é necessário estudar a estabilidade do breather. Sendo  $u_j(t)$  uma solução periódica da equação 3.9, introduzimos uma perturbação por meio de  $\psi_j(t) = u_j(t) + \zeta_j(t)$  para analisar o comportamento próximo a essa solução. Exigimos que  $\psi_j(t)$  também seja solução do sistema e expandimos a equação em torno da solução de  $u_j(t)$ :

$$\dot{\zeta}_j(t) + C[2\zeta_j(t) - \zeta_{j+1}(t) - \zeta_{j-1}(t)] + V''(u_j)\zeta_j(t) = 0, \quad (3.20)$$

que é a equação linearizada do sistema (Equação de Hill).

A equação 3.20 pode ser reescrita como o seguinte sistema de equações:

$$\dot{\zeta}_j(t) = \pi_j(t) \quad (3.21)$$

$$\dot{\pi}_j(t) = -C[2\zeta_j(t) - \zeta_{j+1}(t) - \zeta_{j-1}(t)] - V''(u_j)\zeta_j(t), \quad (3.22)$$

ou ainda, escrevendo  $\Omega(t) = [\zeta(t) \ \pi(t)]^T$ , onde  $\zeta(t) = \{\zeta_j(t)\}$  e  $\pi(t) = \{\pi_j(t)\}$ , ou seja,  $\Omega(t)$  é um vetor coluna com dimensão  $2N$ , sendo  $N$  o número de graus de liberdade do sistema, temos:

$$\dot{\Omega}(t) = A(t)\Omega(t), \quad (3.23)$$

onde  $A(t) = \begin{bmatrix} 0 & I \\ J & 0 \end{bmatrix}$ . Cada elemento de  $A(t)$  são matrizes  $N \times N$  e a matriz  $J$  tem elementos  $J_{i,j} = -(2C + V''(u_j))\delta_{i,j} + C(\delta_{i+1,j} + \delta_{i-1,j})$  com  $\delta_{i,j}$  sendo o delta de Kronecker e para  $i = 1$  temos  $\delta_{i-1,j} = \delta_{0,j} = \delta_{N,j}$  e para  $i = N$  temos  $\delta_{i+1,j} = \delta_{N+1,j} = \delta_{1,j}$  (condição de contorno periódica).

Como tratamos de equações periódicas podemos analisar a estabilidade do sistema através da teoria de Floquet [40]. Nesse contexto, considerando que seja  $\phi(t)$  uma matriz  $2N \times 2N$  em que cada coluna representa uma solução linearmente independente do sistema

dado pela equação 3.23, correspondente as diferentes condições iniciais e definidas em  $t = 0$  como um vetor com  $2N - 1$  zeros e 1 na  $i$ -ésima posição ( $i = 1, 2, \dots, 2N$ ). Essa matriz é conhecida como matriz fundamental e satisfaz:

$$\dot{\phi}(t) = A(t)\phi(t). \quad (3.24)$$

Como  $A(t)$  é periódica de período  $T$ ,  $\phi(t + T)$  também é solução da equação 3.24 e conseqüentemente cada coluna de  $\phi(t + T)$  é uma combinação linear de  $\phi(t)$ , ou seja:

$$\phi(t + T) = \phi(t)M, \quad (3.25)$$

onde  $M$  é uma matriz constante. Como  $\phi(0) = I$ , temos que  $\phi(T) = M$  e  $M$  é conhecida como a matriz monodromia ou matriz (operador) de Floquet  $F$ .

O operador de Floquet  $F$  determina a evolução do sistema em um período  $T$  e é expresso da seguinte forma:

$$\Omega(T) = F\Omega(0). \quad (3.26)$$

Para sistemas periódicos regidos por um potencial que apresente segunda derivada contínua, o teorema de Bloch garante autofunções da forma  $\zeta(t) = e^{i\theta \frac{t}{T}}\nu(t)$ , com  $\nu(t)$  periódica com período  $T$ . Essas autofunções correspondem a autovalores de  $F$  na forma  $\lambda = e^{i\theta}$ , ( $\theta \in \mathcal{C}$ ). Esses autovalores são conhecidos como multiplicadores de Floquet, enquanto que  $\theta$  é chamado de argumento de Floquet. O operador de Floquet é real e simplético, ou seja, suas propriedades físicas são invariantes no tempo. Isso implica que se  $\lambda$  é autovalor, então  $\lambda^*$ ,  $\frac{1}{\lambda}$  e  $\frac{1}{\lambda^*}$  também são autovalores.

Pela teoria de Floquet a órbita de  $u(t)$  é linearmente estável se nenhum dos multiplicadores de Floquet tiver módulo maior do que 1, assim uma condição necessária para a estabilidade linear é que todos os multiplicadores de Floquet estejam sobre o círculo unitário, ou seja, que  $\theta$  seja real.

Para que ocorra a instabilidade do sistema, um par ou mais de autovalores deve colidir e sair do círculo unitário gerando assim uma bifurcação, responsável pela troca de estabilidade. Se os autovalores saem em  $\theta = 0$  temos uma bifurcação harmônica, se saem em  $\theta = \pi$  bifurcação sub-harmônica e em  $\theta \neq 0, \pi$  bifurcação oscilatória.

Uma ferramenta útil para o estudo da estabilidade é a assinatura de Krein ( $\kappa$ ) [41] definida inicialmente como o sinal do produto simplético da parte real com a parte imaginária

do vetor posição-velocidade. Pelo critério de Krein para que uma colisão de autovalores gere uma instabilidade, as respectivas assinaturas de Krein deverão ser distintas.

$$\kappa(\theta) = \text{sgn}([\text{Re}\{\Omega(t)\}, \text{Im}\{\Omega(t)\}]) = \text{sgn}[i \sum_j (\zeta_j(t) \dot{\zeta}_j^*(t) - \zeta_j^* \dot{\zeta}_j(t))]. \quad (3.27)$$

No limite do anticontínuo, Cuevas mostra em sua tese [39] que a assinatura de Krein passa a ser:

$$\kappa(\theta) = \text{sgn}(\text{sen}\theta). \quad (3.28)$$

Para o potencial de Morse, quando  $C = 0$ , obtemos da equações 3.22 que oscilador inicialmente excitado ( $n$ ) obedece a seguinte relação:

$$\ddot{\zeta}_n(t) + (2e^{-2u_n(t)} - e^{-u_n(t)})\zeta_n(t) = 0, \quad (3.29)$$

enquanto que os osciladores em repouso são ditos como osciladores lineares são descritos por:

$$\ddot{\zeta}_j(t) + \zeta_j(t) = 0. \quad (3.30)$$

As soluções da equação 3.29 são  $\zeta_n(t) = \xi_n(t)$  e  $\zeta_n(t) = \xi_w(t) = \frac{\partial \xi}{\partial w_b}$  que são denominadas modo de fase e modo de crescimento, respectivamente. Isso pode ser verificado derivando a equação de movimento 3.9 com relação tanto ao tempo como à frequência.

Esses modos correspondem a autovetores do tipo  $\Omega_f(t) = \begin{bmatrix} \dot{\xi}(t) \\ \ddot{\xi}(t) \end{bmatrix}$  e  $\Omega_c(t) = \begin{bmatrix} \xi_w(t) \\ \dot{\xi}_w(t) \end{bmatrix}$ , e estão relacionados com a evolução de um período da seguinte forma:

$$\begin{aligned} \Omega_f(T) &= \Omega_f(0) \\ \Omega_c(T) &= \Omega_c(0) + \frac{T}{w_b} \Omega_f(0) \end{aligned} \quad (3.31)$$

Tanto  $\{\Omega_f(0), \Omega_c(0)\}$ , como  $\{\Omega_f(T), \Omega_c(T)\}$  são bases do espaço formado pelas soluções da equação 3.29. Então  $\Omega(T) = a(T)\Omega_f(0) + b(T)\Omega_c(0)$  ou  $\Omega(T) = a(0)\Omega_f(T) + b(0)\Omega_c(T)$ . Utilizando a equação 3.31, podemos escrever  $\Omega(T) = (a(0) + \frac{T}{w_b}b(0))\Omega_f(0) + b(0)\Omega_c(0)$ , assim:

$$\begin{bmatrix} a(T) \\ b(T) \end{bmatrix} = F \begin{bmatrix} a(0) \\ b(0) \end{bmatrix} \quad (3.32)$$

onde  $F = \begin{bmatrix} 1 & \frac{T}{w_b} \\ 0 & 1 \end{bmatrix}$  é o operador de Floquet com autovalor duplamente degenerado e igual a 1.

No caso da equação 3.30, temos como solução o autovetor  $\zeta_j(t) = e^{\pm it} \zeta_j(0)$  que está  $N - 1$  vezes degenerado e corresponde a argumentos de Floquet  $\theta = \pm T$ . Estes modos correspondem a oscilações lineares.

Os autovalores em  $\theta = n\pi$ , sendo  $n$  um número inteiro, tem assinatura de Krein nula, enquanto que os autovalores em  $\theta = \pm T$  tem assinatura de  $\kappa = 1$  se  $\theta \in (0, \pi)$  e  $\kappa = -1$  se  $\theta \in (\pi, 2\pi)$ . Para os autovalores dos osciladores lineares não coincidirem com o autovalor do oscilador inicialmente excitado é necessário cumprir a seguinte condição de não ressonância:

$$\frac{n}{2} w_b \neq 1, \quad (3.33)$$

com  $n = 0, 1, 2, \dots$ .



# Capítulo 4

## Resultados para modelos mecânicos do DNA

### 4.1 Influência da variação de energia no breather

Neste capítulo mostramos o comportamento de um breather sob a influência da variação de energia. Para isso, inicialmente criamos uma solução do tipo breather e estudamos sua estabilidade através da teoria de Floquet. Após determinar uma estrutura estável verificamos seu comportamento dinâmico e como esta estrutura se comporta ao se variar a energia do sistema.

Os resultados apresentados a seguir foram obtidos usando cadeias com 21 osciladores ( $N = 21$ ). Esse número de osciladores é compatível com o utilizado na literatura [39]. Os coeficientes da série de Fourier são  $lm = 17$  e o incremento no parâmetro  $C$ ,  $\delta C$ , utilizado para se obter o valor desejado do acoplamento, aplicando o método de Newton para resolução das equações algébricas foi da ordem de  $10^{-3}$ . A convergência foi considerada satisfatória para  $\epsilon = 10^{-4}$ .

Na figura 4.1 mostramos os resultados referentes aos valores absolutos dos multiplicadores de Floquet em função do parâmetro de acoplamento  $C$ . A frequência do breather criado é  $w_b = 0,8$ . Nota-se que para pequenos valores do acoplamento  $C$  todos os multiplicadores de Floquet tem módulo igual a um, assim a estabilidade é garantida. Após um determinado valor de  $C$  ( $C = 0,1297$ ), algumas bifurcações ocorrem e a estabilidade é perdida.

Uma outra forma de ilustrar a estabilidade de uma solução do tipo breather é através

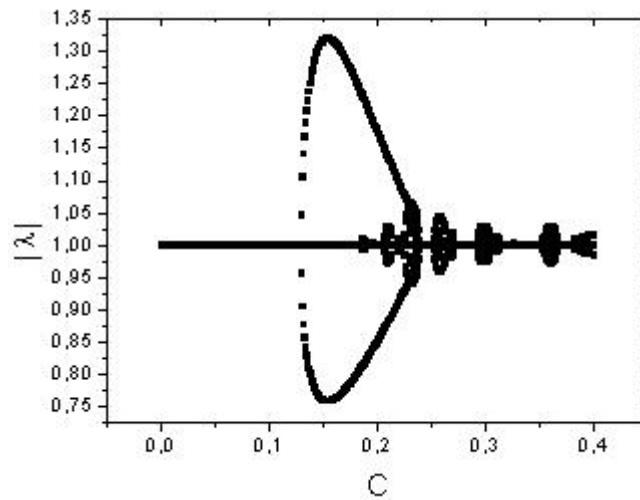


Figura 4.1: Valor absoluto dos multiplicadores de Floquet em função do parâmetro de acoplamento  $C$ .

da distribuição dos diferentes autovalores  $\lambda = e^{i\theta}$  da matriz de Floquet e suas respectivas assinaturas de Krein. Isso pode ser visto na figura 4.2 para quatro valores do parâmetro de acoplamento  $C$ : (a)  $C = 0$ ; (b)  $C = 0,1$ ; (c)  $C = 0,1297$  e (d)  $C = 0,13$ . Nota-se que, para a situação (a), os autovalores são  $\theta = 0$  (referente ao autovalor do oscilador excitado) e  $\theta = \pm\frac{\pi}{2}$  (equivalente aos osciladores em repouso). Acoplar os osciladores faz com que os autovalores caminhem sobre o círculo unitário. Quando dois autovalores com assinaturas de Krein distintas colidem eles podem sair do círculo e causar instabilidade no sistema (Figura 4.2d).

Um breather linearmente estável pela análise de Floquet apresenta em sua dinâmica uma estrutura espacialmente localizada, bem definida e que persiste pelo tempo. Isso pode ser visto pela figura 4.3, onde ilustramos a evolução temporal da energia de cada oscilador utilizando padrões de cores com oito níveis. A cor vermelha representa as maiores energias e a azul escuro energia praticamente nula. Esse gráfico foi criado através da integração das equações de movimento do sistema utilizando o método de Runge-Kutta de quarta ordem [42]. Como condição inicial, temos para as posições o perfil do breather obtido com o método demonstrado no capítulo 3 e as velocidades iniciais iguais a zero. O tempo de integração foi de  $10^4$  unidades arbitrárias de tempo (u.a.).

A análise de Floquet nos permite conhecer o comportamento do sistema como função

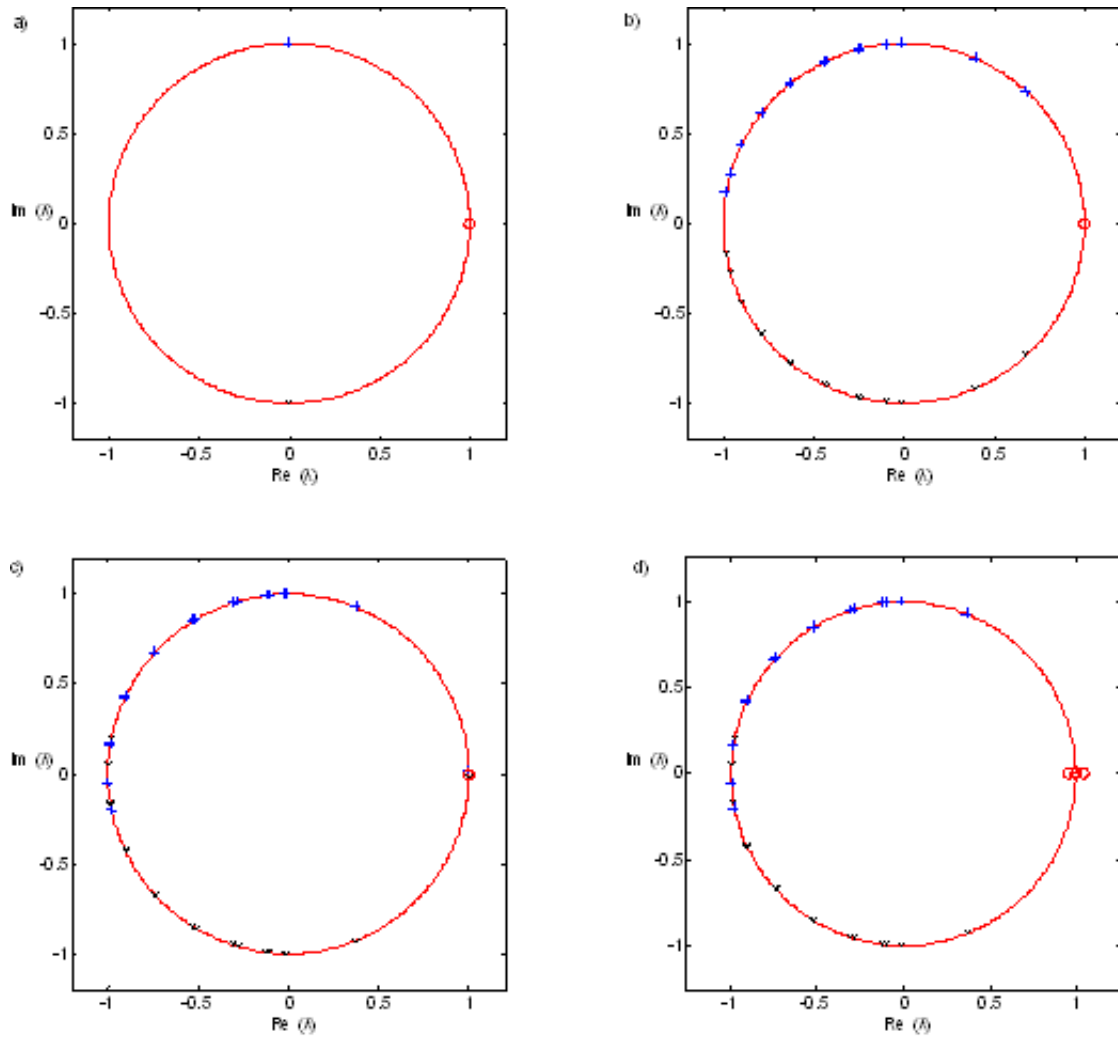


Figura 4.2: Representação dos multiplicadores de Floquet, com as respectivas assinaturas de Krein ( $+ \rightarrow \kappa = +1$ ,  $X \rightarrow \kappa = -1$  e  $O \rightarrow \kappa = 0$ ), para os diferentes valores de acoplamento. a)  $C = 0$ , b)  $C = 0,1$ , c)  $C = 0,1297$  (casos estáveis) e d)  $C = 0,13$  (caso instável).

do parâmetro de acoplamento, mas não fornece diretamente qualquer informação a respeito da influência da variação de energia no breather. Para testar isto, utilizamos uma solução estável,  $C = 0,1$ , e variamos sua energia através do aumento e diminuição das posições iniciais de todos os osciladores, mas mantemos as proporções entre eles iguais. Dessa forma, usamos essas novas soluções como condições iniciais e integramos novamente as equações de movimento para verificar o comportamento dinâmico do sistema.

O critério para analisar o comportamento do sistema relativo a localização de energia

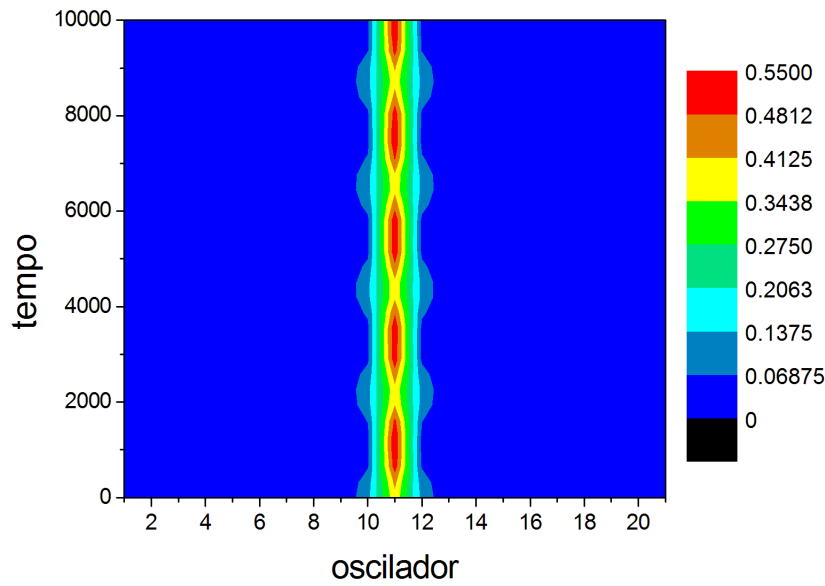


Figura 4.3: Energia de cada oscilador em função do tempo.  $C = 0,1$  e  $w_b = 0,8$ .

é baseado na entropia informacional e medidas do número de osciladores com energia significativa do sistema,  $N_{osc}$ . Isso pode ser visto em trabalhos anteriores, como o de De Luca *et al.* [43] e Silva *et al.* [44], que usaram esse conceito para caracterizar a localização de energia em cadeias do tipo Peyrard-Bishop.

A entropia informacional é definida como:

$$S = - \sum_{j=1}^N e_j \ln(e_j), \quad (4.1)$$

onde  $e_j = \frac{E_j}{E}$  e representa uma probabilidade de energia. Supondo que a energia esteja distribuída uniformemente (equipartida) entre  $r$  osciladores e  $r < N$ , cada um desses  $r$  osciladores tem energia  $e_j = \frac{1}{r}$ , e a energia dos demais pode ser desprezada. Nessa situação  $S$  pode ser escrita como  $S \approx \ln r$ . Invertendo essa relação se obtém  $r \approx e^S$ . Vê-se então, que a entropia informacional é uma medida do número de osciladores que tem uma quantidade de energia significativa, ou seja,  $N_{osc} = e^S$ . Se todos os osciladores tivessem a mesma energia, obviamente  $N_{osc} = N$ .

Na Figura 4.4 mostramos a fração de osciladores com valores de energia significativa ( $n_{osc} = \frac{N_{osc}}{N}$ ) em função da energia. Nota-se a existência de um valor mínimo de  $n_{osc}$  para a energia equivalente ao breather estável com  $C = 0,1$ , ( $E = 0,645$ ). Se olharmos

cuidadosamente os valores de energia próximos ao do breather, notamos que os valores de  $n_{osc}$  são menores que 0,2 no intervalo de energia entre 0,291 - 1,203. Isso significa que para o tempo observado ( $t = 10000u.a.$ ) a energia não se espalha pela rede e permanece localizada em um número pequeno de osciladores.

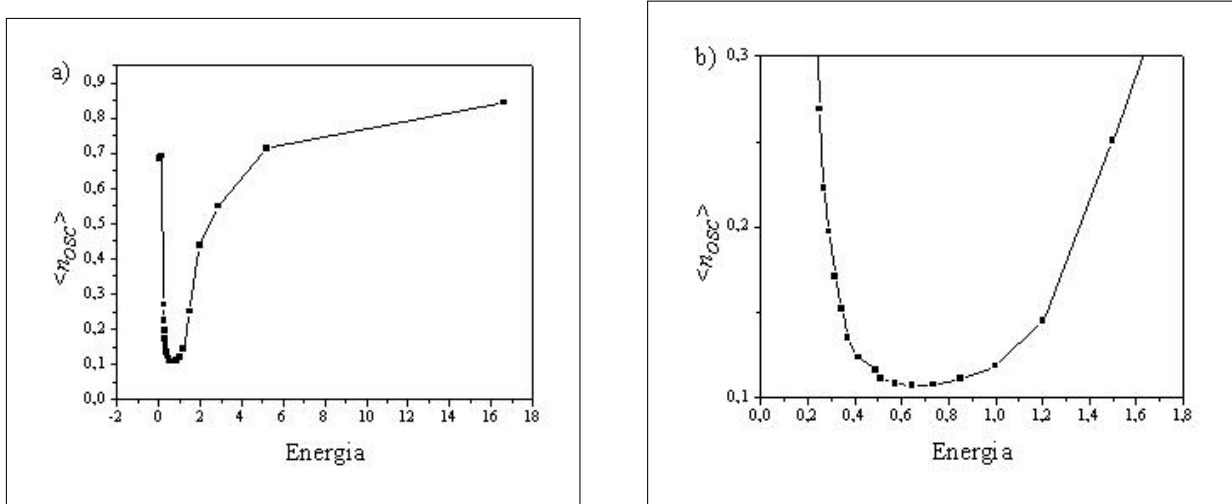


Figura 4.4: a) Fração de osciladores com valores de energia significativa em função da energia do sistema. b) Detalhe da Figura “a”.

Entretanto, para valores de energia fora dessa faixa de energia (0,291 - 1,203), os valores de  $n_{osc}$  começam a crescer e a localização de energia é perdida. Nestas situações o sistema apresenta o comportamento de cadeias harmônicas, onde a energia se difunde pela cadeia. Uma análise de Fourier nos permite racionalizar uma explicação para esse fato. A figura 4.5 mostra o módulo  $G(w)$  da transformada complexa de Fourier do décimo primeiro oscilador ( $N = 11$ ) para duas energias do sistema: a)  $E = 0,0556$  e b)  $E = 1,5$ . No caso de baixas energias, a análise de Fourier (figura 4.5a) mostra que o sistema apresenta oscilações dentro do ramo óptico,  $1 \leq w \leq \sqrt{1 + 4C}$  (figura 4.5c). Então, nesse caso, não temos localização de energia porque os modos não lineares não foram excitados. Quando lidamos com altas energias, (figura 4.5b), todas as frequências com intensidades significativas estão dentro do ramo acústico,  $0 \leq w \leq \sqrt{4C}$  (figura 4.5d), então novamente o valor de  $n_{osc}$  aumenta. Isto ocorre pois alguns osciladores possuem energia suficiente para superar a barreira do potencial de Morse e o sistema se comporta como uma cadeia puramente harmônica. Estes resultados concordam com a conjectura que para a existência de modos localizados, o sistema deve oscilar fora do espectro linear

de frequência.

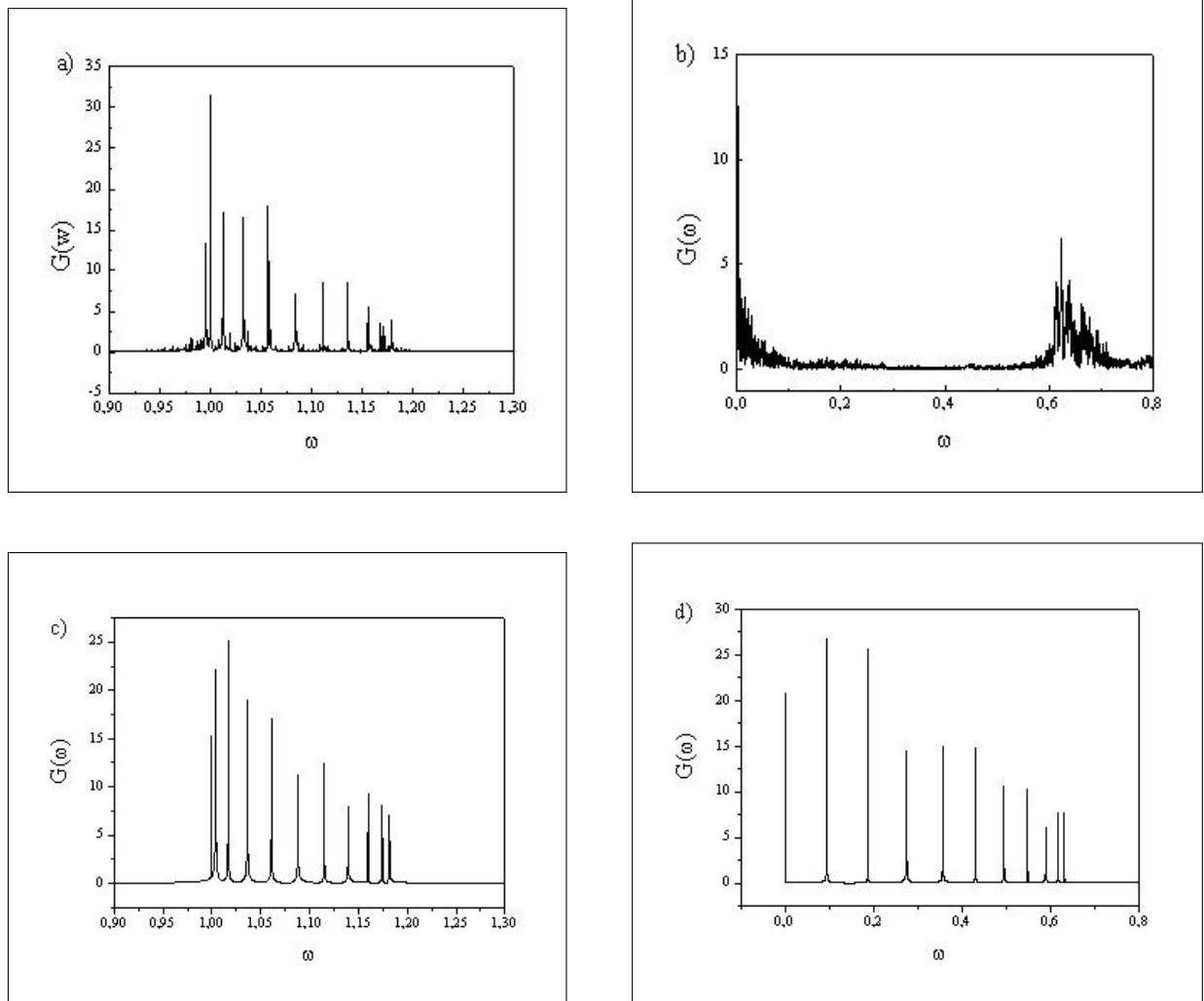


Figura 4.5: Módulo  $G(w)$  da transformada complexa de Fourier do décimo primeiro oscilador. a)  $E = 0,0556$ ,  $n_{osc} = 0,684$  e  $C = 0,1$ ; b)  $E = 1,5$ ,  $n_{osc} = 0,251$  e  $C = 0,1$ ; c) A representação do ramo óptico e d) A representação do ramo acústico.

## 4.2 Densidade de energia e transição de fase no modelo de Peyrard-Bishop

Nesta seção vamos abordar a transição de fase no modelo de Peyrard-Bishop considerando os aspectos dinâmicos do comportamento da rede. Para isso, propomos observar a evolução temporal da posição dos osciladores para diferentes energias.

O estudo termodinâmico do modelo de Peyrard-Bishop através do método do operador integral de transferência, mostra que quando todos os osciladores da rede têm energia acima da barreira do potencial de Morse, ou seja, a energia de cada par de base é igual ou superior ao parâmetro  $D$ , a função de onda não é mais quadraticamente integrável e a transição de fase ocorre [29]. Em suma, tem-se que a desnaturação ocorre quando a energia por oscilador é no mínimo igual à profundidade do poço do potencial de Morse. Com o adimensionamento realizado no lagrangiano do modelo de Peyrard-Bishop, equação 3.7, a altura do poço passa a ser equivalente à 0,5. Assim para densidades de energia ( $E/N$ ) iguais ou superiores a 0,5 é esperado que ocorra a transição de fase do modelo estudado.

Nas simulações apresentadas, integramos as equações de movimento derivadas do Lagrangiano 3.7 utilizando o método de Runge-Kutta Nystrom de décima ordem [45]. Nas condições iniciais, o oscilador central da cadeia é excitado de modo a conter somente energia cinética. Então, em  $t = 0$  todos os osciladores estão em suas respectivas posições de equilíbrio e em repouso, exceto o oscilador central que possui velocidade inicial. Condições periódicas de contorno são utilizadas, ou seja,  $\xi_0 = \xi_N$  e  $\xi_{N+1} = \xi_1$ . A idéia é verificar como a energia concentrada na cadeia se espalha até atingir a “desnaturação”.

A figura 4.6 mostra as posições  $\xi$  de todos os osciladores sobrepostas como função do tempo. Na simulação utilizamos novamente uma rede de 21 osciladores e a densidade de energia é 0,7857. Quando todos os osciladores adquirem energia referente ao termo do potencial de Morse equivalente a profundidade do poço, as posições de todos os osciladores começam a crescer constantemente, então a cadeia adquire um movimento translacional constante. Uma vez que  $\xi$  representa a separação do par de base, este comportamento caracteriza qualitativamente a quebra das ligações de hidrogênio e consequentemente a desnaturação do DNA.

Outra análise que pode ser feita diz respeito ao comportamento da cadeia próximo ao momento da transição de fase. Na figura 4.7 temos representado na forma de um gráfico de superfície os osciladores que atingem o platô do potencial de Morse em função do tempo. Para os osciladores que estão confinados no poço do potencial, temos a coloração preta. Já para aqueles que atingiram o platô, temos a coloração branca. Nota-se que, inicialmente, todos os osciladores estão confinados no potencial de Morse. A partir de aproximadamente  $t = 880$ u.a., uma região de osciladores começa a atingir o platô do potencial, região entre os osciladores 15 e 20. Já próximo de 900u.a., três regiões apresen-

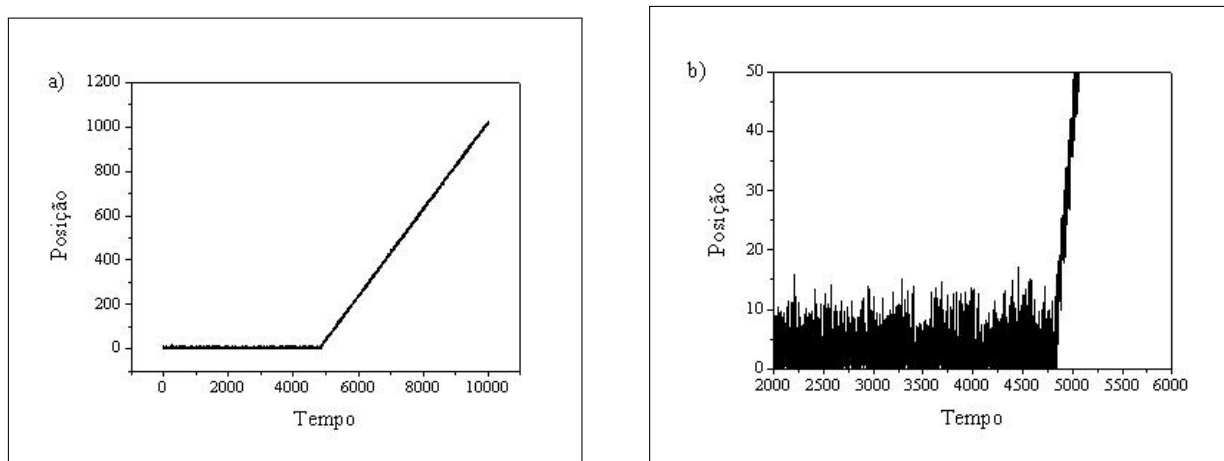


Figura 4.6: a) Posição de cada oscilador sobreposta como função do tempo. b) Detalhe da região onde ocorre a quebra do potencial onsite.  $N = 21$  e  $\frac{E}{N} = 0,7857$ .

tam esse comportamento e começam a se juntar até que toda a cadeia adquira energia de Morse suficiente para se “desconectar” do potencial on site, caracterizando a transição de fase no modelo. Qualitativamente, esse comportamento assemelha-se com a desnaturação do DNA, onde existe a formação das chamadas bolhas de desnaturação que vão crescendo e se somando até que ocorra a separação da dupla fita [46].

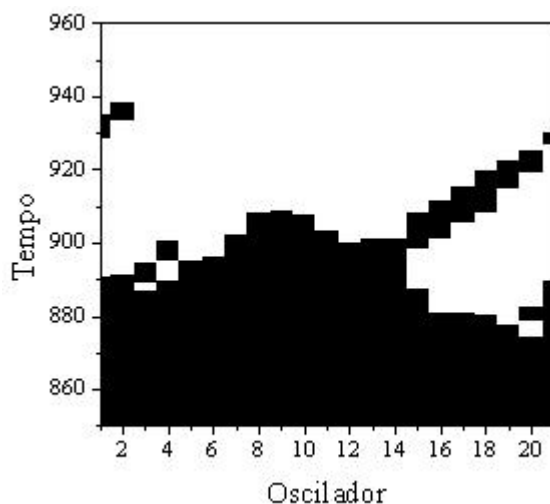


Figura 4.7: Potencial onsite de cada oscilador. A coloração preta indica que o oscilador está ligado pelo potencial de Morse, enquanto que a branca representa que o oscilador atingiu o platô do potencial.  $N = 21$  e  $\frac{E}{N} = 0,881$ .

Por fim, analisamos o comportamento da rede em função da energia por oscilador.



O intuito é encontrar o valor mínimo necessário para ocorrer a transição de fase da cadeia unidimensional através da dinâmica do modelo. Para isso simulamos o sistema com diferentes densidades de energia e verificamos o tempo necessário para ocorrer a “desnaturação”. Esse resultado pode ser visto na figura 4.8. Nota-se que, altas densidades de energia promovem a transição de fase de maneira rápida. Conforme essa densidade diminui, maior é o tempo necessário para ocorrer a transição de fase. O resultado sugere também um comportamento assintótico próximo a uma densidade de energia de 0,5, que corresponde à profundidade do poço do potencial ( $D = 0,5$ ), concordando qualitativamente com o resultado termodinâmico citado.

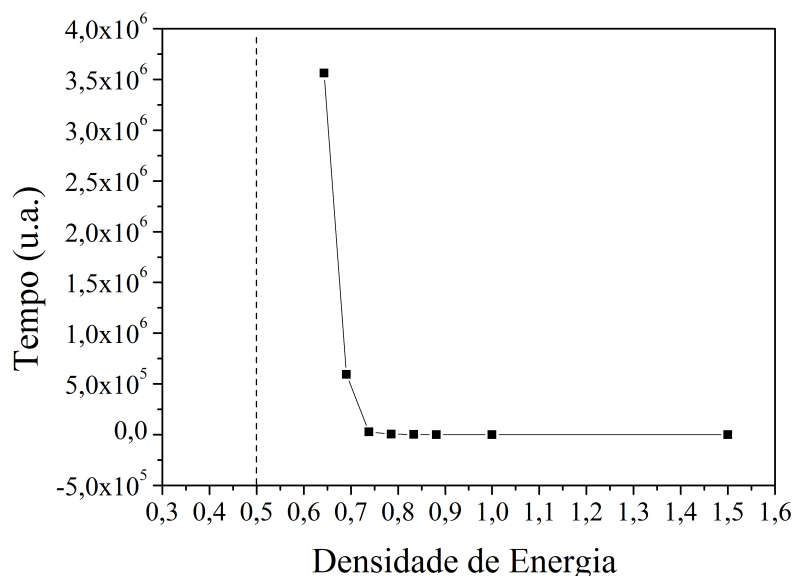


Figura 4.8: Tempo necessário para ocorrer a transição de fase em função da densidade de energia.  $N = 21$ .

Apesar da transição de fase ocorrer para densidades de energia tendendo ao valor do poço do potencial  $D$ , ela não atinge esse valor para a análise dinâmica. A causa para esse comportamento, consiste no fato da energia na simulação dinâmica não estar localizada apenas no potencial de Morse, mas também no termo harmônico. Isto gera uma situação única para a transição nessa densidade de energia, na qual a cadeia deveria estar em repouso, todos os osciladores com energia igual ao platô do potencial e em suas respectivas posições de equilíbrio.

# Capítulo 5

## Dinâmica molecular atomística do DNA

### 5.1 Dinâmica molecular

Simulação por dinâmica molecular (DM) tem sido uma ferramenta importante para o estudo de biomoléculas em geral [30]. O conceito de DM foi originalmente desenvolvido na década de 50, como uma técnica para simular sistemas de colisão de esferas rígidas [47] e a partir da década de 70, começou a ser utilizada para o estudo de macromoléculas biológicas, como proteínas e DNA [48, 49, 50]. Essa técnica consiste em calcular a força momentânea existente em cada átomo e integrando as equações de movimento determinar as posições dos átomos para um pequeno intervalo de tempo. Repetindo esse procedimento é possível construir a trajetória dos átomos constituintes da molécula que se deseja estudar.

A energia potencial do sistema em simulações atomísticas é calculada através de funções potenciais clássicas, que são dependentes apenas das posições entre núcleos dos átomos envolvidos na dinâmica, de modo que os elétrons são tratados de maneira implícita. O termo da energia potencial é escrito por:

$$V(\mathbf{r}_N) = \sum_{\text{ligação}} \frac{h_i}{2} (l_i - l_{i,0})^2 + \sum_{\text{ângulos}} \frac{k_i}{2} (\theta_i - \theta_{i,0})^2 + \sum_{\text{torção}} \frac{k_i^\phi}{2} (1 + \cos(n\omega - \gamma)) + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N 4\epsilon_{ij} \left[ \left( \frac{\omega_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left( \frac{\omega_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i=1}^N \sum_{j=i+1}^N \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0 r_{ij}}. \quad (5.1)$$

Devido ao fato dos elétrons serem tratados de maneira implícita, todas as ligações

covalentes devem ser pré definidas e não podem ser quebradas ou formadas durante a simulação. Os três primeiros termos da equação 5.1 representam a interação entre átomos ligados (átomos separados por até três ligações químicas) e estão relacionados com o estiramento da ligação entre dois átomos, o ângulo entre duas ligações e o ângulo torcional entre quatro átomos em sequência (ângulo diedral), respectivamente.

Já os últimos dois termos da equação 5.1 modelam as interações entre átomos não ligados. São considerados não ligados todos os átomos separados por mais de três ligações covalentes. Um é o potencial de Lennard-Jones e o outro a interação eletrostática entre átomos carregados (Potencial de Coulomb). O potencial de Lennard-Jones contém um termo repulsivo ( $\frac{1}{r^{12}}$ ), que está relacionado ao impedimento da interpenetração das nuvens eletrônicas dos átomos envolvidos e outro atrativo ( $\frac{1}{r^6}$ ), que é devido a dispersão de London (interação dipolo-induzido dipolo-induzido).

Os parâmetros envolvidos para o cálculo da energia potencial do sistema estão relacionados diretamente com os tipos de átomos presentes na simulação e são determinados tanto pelo conjunto de dados experimentais, como também por cálculos de mecânica quântica [30]. Os termos que descrevem as interações entre as partículas de uma simulação, juntamente com a parametrização específica dos átomos que a compõem, formam o chamado Campo de Força. A partir desse campo de forças é possível determinar as forças que atuam em cada átomo e conseqüentemente as equações de movimento do sistema a ser estudado.

Os termos não ligados da função energia potencial devem ser calculados para todos os possíveis pares de átomos do sistema a ser estudado. Isso demanda um alto custo computacional para a sua realização. Em resposta a esse problema, métodos foram desenvolvidos para a otimização destes cálculos. Entre eles, se destacam a utilização de uma distância de raio de corte (*cut-offs*) e o somatório de Ewald [51]. As interações de Van der Waals decaem rapidamente com a distância, assim, uma aproximação razoável é utilizar a técnica do raio de corte. Quando a distância entre os átomos é maior que o tamanho do raio de corte, a energia de Van der Waals muda imediatamente para zero. Entretanto, para a energia eletrostática que decai mais lentamente com a distância é necessário uma outra alternativa. Nesse caso, o método de particle-mesh Ewald (PME) é empregado [52]. Neste método, a soma das energias de interações no espaço real é substituída por uma soma equivalente no espaço de Fourier [53]. Dado que a energia eletrostática é composta

por uma interação de curto alcance e outra de longo alcance, a convergência máxima é obtida quando a interação de curto alcance é somada no espaço real e a de longo alcance no espaço de Fourier.

Antes de iniciar a dinâmica propriamente dita, realizando a integração das equações de movimento e construindo as trajetórias dos átomos da molécula, se faz necessário realizar um processo de minimização da energia potencial do sistema. Isso porque a estrutura utilizada pode apresentar problemas com relação ao posicionamento dos átomos e conseqüentemente distorções nas ligações entre eles, uma vez que essa estrutura é obtida através de dados de cristalografia, ressonância nuclear magnética (RNM) ou por meio de construções arbitrárias. Assim, os métodos de minimização visam otimizar ângulos e comprimentos de ligações químicas, caracterizando o processo como uma otimização geométrica.

Os métodos geralmente utilizados para realizar a minimização são conhecidos como métodos gradientes e trabalham com as derivadas da função de energia potencial. A magnitude da primeira derivada é utilizada para determinar a direção de um passo que nos guia para uma configuração de menor energia potencial e um mínimo local próximo é alcançado quando as primeiras derivadas tenderem a zero. Os algoritmos aqui utilizados são o *Steepest Descent* e o *Gradiente Conjugado*. O primeiro deles é muito eficaz para trazer configurações distantes para próximas do mínimo local, entretanto converge lentamente nas vizinhanças dele. Já o segundo, é empregado quando o sistema está em uma configuração geométrica em que a energia potencial está próxima do mínimo local. Esse último método, além de utilizar a informação da primeira derivada, utiliza também informações da interação anterior, como direção e tamanho do passo.

Uma vez obtida a estrutura da molécula minimizada, é necessário integrar as equações de movimento do sistema. Como tratamos de um problema de muitos corpos, as soluções das equações devem ser obtidas através de integração numérica. Um dos mais simples e melhores métodos de integração numérica para a dinâmica molecular é o algoritmo de Verlet [54], que possui boa estabilidade temporal e mantém a energia do sistema conservada [52].

## 5.2 Metodologia

As simulações em sua maioria foram realizadas com o pacote computacional de dinâmica molecular AMBER 10 [51]. O campo de força utilizado foi o PARM94 [55] com as modificações para a melhoria da rigidez dos ângulos de torção no *backbone* PARMM99 e PARMBSC0 [56, 57]. A parametrização desenvolvida recentemente por Cheatham *et al.* foi empregada para evitar a cristalização dos sais de maneira não natural, uma vez que observações em longas simulações de biomoléculas em soluções salinas com os campos de força do AMBER, mostram a formação de cristais de sal abaixo do seu limite de solubilidade [58]. As simulações foram realizadas no supercomputador Arc1 da University of Leeds e foram paralelizadas utilizando de 8 a 64 processadores.

Para construir as estruturas lineares do DNA utilizamos o *Nucleic Acid Builder* (NAB), que é uma ferramenta do AMBER. O NAB é uma linguagem computacional de alto nível que permite a criação e manipulação de moléculas e seus fragmentos. Com essa ferramenta é possível criar estruturas de DNA nas suas diferentes formas (A-DNA, B-DNA, etc), com a sequência desejada e inclusive alterar os valores dos parâmetros entre pares de base (como o *rise* e o *twist*, por exemplo). No caso das moléculas circulares de DNA, utilizamos um programa em Fortran criado por Charles Laughton que a partir de um arquivo em PDB da estrutura linear permite criar o DNA circular com o *linking number* desejado [22]. Nele, cada par de bases é tratado como um corpo rígido. Através de translações e rotações, os pares de bases são colocados de modo a formar uma círculo e o passo de torção entre eles é definido como entrada do programa. Uma vez que a estrutura não apresenta contorção, o valor do *linking number* é simplesmente o valor do *twist* total.

Todas as simulações apresentadas foram realizadas com solvente explícito. Contra íons de sódio ( $Na^+$ ) foram adicionados utilizando o módulo *tleap* do AMBER para neutralizar o sistema. Moléculas de água foram adicionadas usando o modelo TIP3P formando caixas retangulares (DNA linear) e octaédricas (DNA circular). Concentrações de 0,1mol de sal (íons de  $Na^+$  e  $Cl^-$ ) foram colocadas de maneira randômica.

Para minimizar os efeitos das superfícies das caixas contendo água e simular o comportamento de um sistema real, foram utilizadas condições periódicas de contorno. Esse método consiste basicamente em replicar várias vezes o sistema de modo que não haja espaços não preenchidos entre as caixas, ou seja, o sistema é transladado nas três direções espaciais, formando uma rede. Quando uma partícula sai de um lado da caixa, ela entra

pela face oposta com a mesma velocidade, mantendo constante o número de átomos do sistema original.

Os processos de minimização e aquecimento foram realizados baseando-se no protocolo desenvolvido por Shields *et al.* [59] para tripla hélice de DNA e modificado para DNA circulares por Harris *et al.* [22]. Os passos podem ser vistos na tabela 5.1.

Inicialmente, temos 4 etapas para a minimização. Em cada uma delas, são realizados 10000 passos de minimização sendo que nos 5000 primeiros são utilizados o método do *Steepest Descent* e nos passos restantes o método do *Gradiente Conjugado*. Durante cada uma dessas etapas, os átomos que compõem o DNA estão sujeitos a uma restrição de posição, que visa restringir o movimento desses átomos em torno de uma posição de referência. Esse procedimento evita que ocorram rearranjos drásticos nos átomos da molécula alvo de estudo. A cada etapa da minimização, a intensidade da constante de força da restrição diminui, até ser nula na última etapa.

Terminada a minimização do sistema, inicia-se a fase de aquecimento e equilíbrio do sistema, que consiste em mais 8 etapas com a duração de 10ps cada. Novamente, restrições de posição são utilizadas nos átomos que compõem o DNA e a cada etapa, essa restrição diminui até ser anulada. O aquecimento do sistema se dá em duas fases. Na primeira, as velocidades dos átomos são distribuídas de modo aleatório e proporcionando um temperatura de 100K. Já na segunda, durante a dinâmica a temperatura aumenta de forma gradativa até atingir a temperatura final desejada (300K). A temperatura é mantida constante pelo acoplamento de Berendsen [60] que mimetiza um acoplamento à um banho térmico através de um fator de escala. A pressão de 1 atm também é mantida constante através do escalonamento das coordenadas cartesianas de todos os átomos [61], via acoplamento de Berendsen. As interações eletroestáticas de longo alcance são tratadas com o método de particle mesh Ewald e contam com um raio de corte de 12Å. O algoritmo SHAKE foi utilizado para restringir a liberdade do estiramento das ligações covalentes envolvendo hidrogênio, o que permite a utilização de um passo de integração de 2fs sem comprometer a estabilidade das trajetórias. Completada a equilíbrio do sistema inicia-se a dinâmica propriamente dita, salvando as posições e velocidades a cada 1ps.

Tabela 5.1: Protocolo para equilibração das simulações.

Estágio da equilibração	Protocolo de Simulação	
<b>1</b>	Minimização com restrição de posição no DNA ( $K=500$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> )	10000 ciclos
<b>2</b>	Minimização com restrição de posição no DNA ( $K=50$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> )	10000 ciclos
<b>3</b>	Minimização com restrição de posição no DNA ( $K=25$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> )	10000 ciclos
<b>4</b>	Minimização, sem restrição de posição	10000 ciclos
<b>5</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=100$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T_{final}=100K$ )	10ps
<b>6</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=50$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T_{final}=300K$ )	10ps
<b>7</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=50$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps
<b>8</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=25$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps
<b>9</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=10$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps
<b>10</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=5$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps
<b>11</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=2,5$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps
<b>12</b>	DM com restrição de posição no DNA ( $K=1$ kcal/Mol/Å <sup>2</sup> , $T=300K$ )	10ps

# Capítulo 6

## Resultado das simulações do DNA por dinâmica atomística

Neste capítulo apresentamos os estudos realizados por meio de simulações por dinâmica molecular. Em um primeiro momento, procuramos relacionar aspectos da dinâmica do DNA por simulação molecular atomística com o comportamento previsto por modelagem minimalista. Aspectos de como o movimento interno dos pares de base se comporta em função da temperatura foram abordados. Em seguida, estudamos a formação de bolhas de desnaturação sob uma outra perspectiva, o estresse torcional induzido.

### 6.1 Relacionando dinâmica molecular com modelos minimalistas para o DNA

Na seção 2.2 apresentamos os seis tipos de movimentos internos do par de bases e os seis tipos de movimentos entre os pares de bases. Estes movimentos caracterizam a dinâmica dos nucleotídeos que compõem o DNA. Se observarmos a figura 2.1, podemos relacionar os movimentos de rise e stretch como sendo longitudinal e transversal ao eixo da molécula, respectivamente. Os modelos mecânicos minimalistas geralmente descrevem a dinâmica do DNA sob uma ótica unidimensional. O modelo de Peyrard Bishop, por exemplo, simula a separação da dupla hélice considerando apenas os movimentos na transversal ao eixo do DNA. Assim, os movimentos mimetizados pelo modelo PB poderiam estar relacionados com o movimento interno do par de bases do tipo *stretch*. Lembrando-se que esse modelo descreve corretamente a desnaturação do DNA, é esperado que para altas temperaturas



o movimento de *stretching* seja relevante na dinâmica da macromolécula para que assim, ocorra a separação da dupla fita.

Com intuito de caracterizar os tipos de movimento no DNA em diferentes temperaturas e relacioná-los com possíveis modelos minimalista, realizamos simulações de duas cadeias de DNA para quatro temperaturas distintas. As estruturas contém 30 pares de bases e as sequências estudadas foram uma poli(CG) e outra poli(TA). As simulações foram realizadas nas temperaturas de 283K, 300K, 310K e 353K e o tempo de simulação foi de 2ns. Os resultados foram analisados utilizando o programa Curves+ [32] que analisa a estrutura de ácidos nucleicos e, dentre outras funções, calcula os parâmetros internos do par de bases e entre os pares de base.

Na figura 6.1 temos representado a taxa de crescimento do módulo da amplitude máxima dos parâmetros *rise* e *stretch* em função da temperatura para as duas sequências estudadas. Os valores foram obtidos considerando os pares de base da faixa central da molécula (do 13° ao 17°) para se evitar interferência das bordas. Nota-se que, em geral, o aumento da temperatura confere ao movimento do tipo *stretching* um crescimento muito maior do que para o tipo *rise*. Esses resultados, qualitativamente reforçam a aproximação do modelo de Peyrard-Bishop que considera o movimento transversal mais relevante em temperaturas próximas a desnaturação.

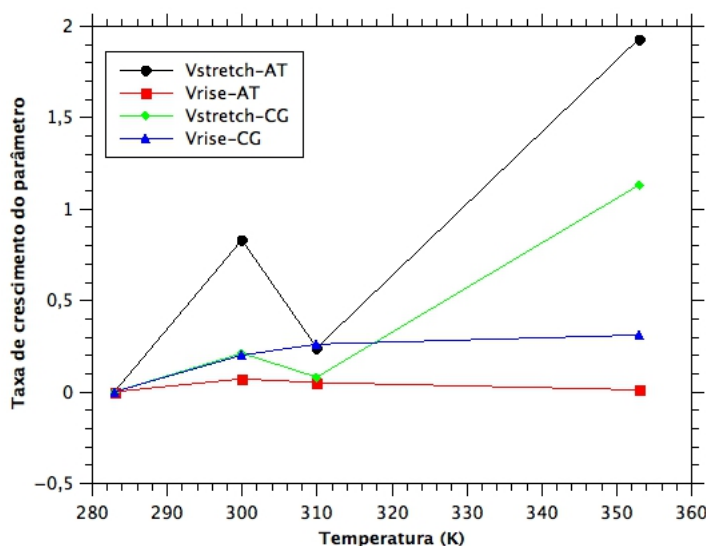


Figura 6.1: Taxa de crescimento dos parâmetros *rise* e *stretch* em função da temperatura, para as sequências poli(TA) e poli(CG).

## 6.2 Bolhas de desnaturação por estresse torsional induzido

Nesta parte do trabalho abordamos os efeitos causados pela tensão torsional induzida no DNA. Em um primeiro momento, exploramos os resultados obtidos para cadeias lineares visando obter informações a respeito do efeito gerado por diferentes graus de tensão em sequências distintas de pares de base. Em seguida, partimos para o estudo de estruturas circulares do DNA, que além de fornecerem uma melhor investigação sobre o estresse torsional, também levam em conta os efeitos da curvatura da molécula. O intuito é verificar a dependência da formação de bolhas de desnaturação em relação à sequência de pares de base.

Para as simulações com o DNA linear utilizamos 30 pares de base. A tensão torsional foi introduzida da seguinte forma: construímos a molécula com valores do parâmetro helicoidal *twist* diferente do encontrado na estrutura da forma B-DNA (por volta de  $36^\circ$ ) e fixamos as bordas da molécula. Assim variamos o número de pares de base por volta da hélice e conseqüentemente produzimos um efeito de torção na estrutura do DNA. No protocolo adicionamos em cada etapa da equilibração um vínculo com  $K = 100kcal/Mol/\text{Å}^2$  nos pares de base 1, 2, 29 e 30 para fixar as bordas.

Simulamos duas moléculas com diferentes sequências de pares de base, uma ATAT... e a outra CGCG... . Para cada uma delas, estudamos o comportamento do sistema para três parâmetros de *twist* iniciais:  $28^\circ$ ,  $29^\circ$  e  $30^\circ$ . O tempo de simulação foi da ordem de 10ns. Quanto menor o valor do *twist* inicial, maior a diferença entre a estrutura criada e a estrutura relaxada encontrada no DNA na forma B e conseqüentemente, maior é a tensão torsional produzida na molécula.

Na sequência de figuras 6.2, 6.3 e 6.4 mostramos as representações da molécula para cada uma das simulações em tempos distintos. Nota-se pela figura 6.2, que para o DNA com um *twist* inicial de  $30^\circ$ , a tensão produzida não induziu efeito de desestabilização da dupla hélice na sequência formada por pares CG, entretanto na molécula formada por AT nota-se um desapareamento de um par de base. Para o DNA com *twist* inicial de  $29^\circ$ , figura 6.3, temos novamente que, para a sequência CG, não há desestabilização da dupla hélice, mas para a sequência AT temos que após 1,5ns de simulação ocorre a ruptura de um par de base e a abertura daquela região. Esse efeito persiste por toda a simulação.

Por fim, na figura 6.4, temos o DNA com *twist* inicial de  $28^\circ$ . Em ambas as sequências o efeito do estresse torcional induz a desestabilização da dupla hélice, criando estruturas abertas no DNA. No caso da sequência AT o efeito é ainda maior e ocorre a ruptura de dois pares de base.

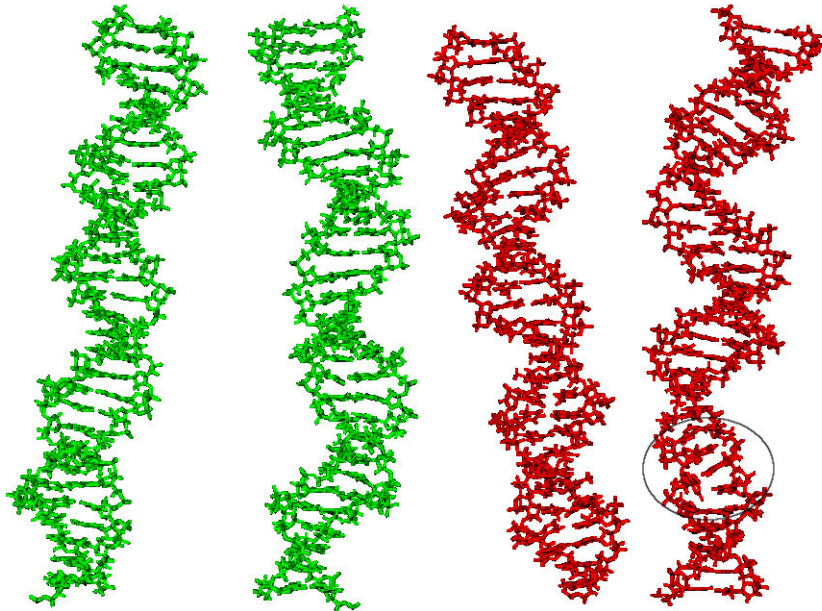


Figura 6.2: Representação inicial e final das cadeias com *twist* inicial de  $30^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.

Em suma, os resultados obtidos estão de acordo com o esperado. As cadeias que apresentam maior variação no valor do *twist* com relação a estrutura relaxada, sofrem um estresse torcional maior e geram, portanto, estruturas abertas no DNA para aliviarem essa tensão induzida. Um outro aspecto que pode ser notado é o fato de que as sequências do tipo AT são mais suscetíveis ao efeito torcional, uma vez que a energia de ligação relativa a ligação de hidrogênio é menor.

Em seguida, estudamos os efeitos do estresse torcional no DNA circular. Para isso, analisamos estruturas com diferentes densidades de super hélice  $\sigma$ :  $\sigma = 0,0$  (estrutura relaxada),  $\sigma = -0,05$  e  $\sigma = -0,1$ . Essas estruturas continham, respectivamente, 108 pares de base e dez voltas; 102 pares de base e nove voltas e 108 pares de base e 9 voltas (figuras 6.5 a, b e c, respectivamente). As estruturas com menor número de voltas, possuem uma quantidade maior de pares de base por volta. Esse fato acarreta a diminuição do valor do parâmetro entre os pares de base *twist* e conseqüentemente, ocorre o estresse

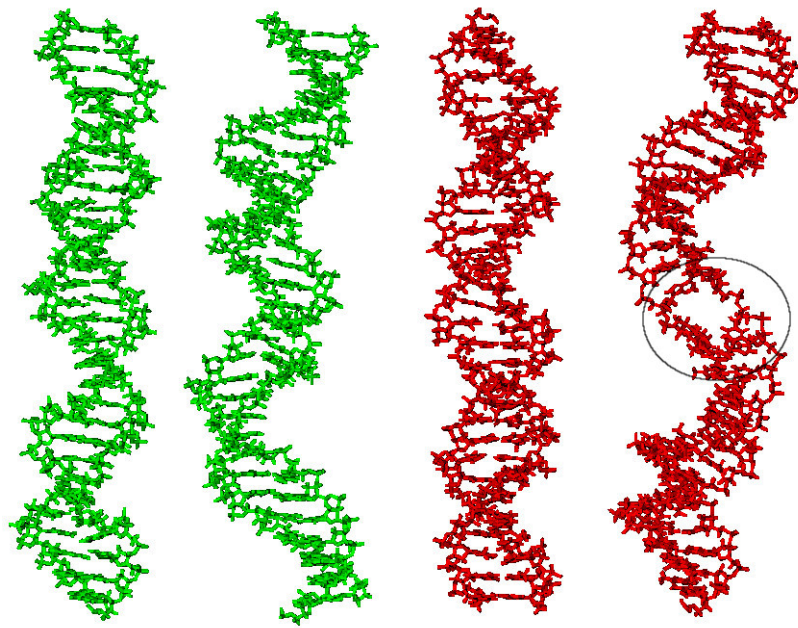


Figura 6.3: Representação inicial e final das cadeias com *twist* inicial de  $29^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.

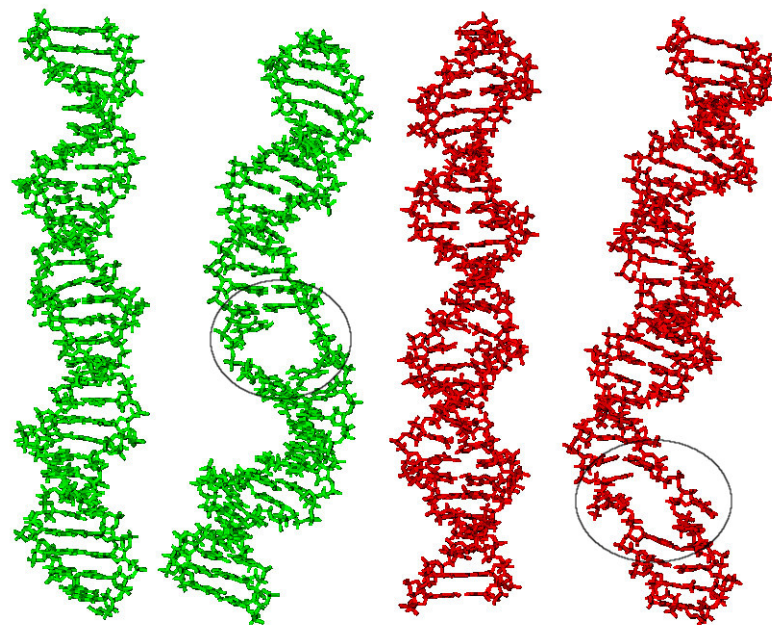


Figura 6.4: Representação inicial e final das cadeias com *twist* inicial de  $28^\circ$ . A cor verde se refere a sequência CG e a cor vermelha à sequência AT.

torcional na molécula.

Uma vez que a estabilidade relativa da dupla hélice do DNA dependem não só da composição dos pares de base, mas também da sequência de pares que a formam [62]; as cadeias foram criadas de modo a conter diferentes regiões com sequências distintas. Desse modo, podemos relacionar a dependência da formação de estruturas abertas no DNA com o tipo de sequência que o compõe. Todas as estruturas contêm quatro regiões ricas em AT e obedecem as seguintes sequências: ...TATATA... (região 1), ...ATATAT... (região 2), ...AAAAAA... (região 3) e ...CACACA... (região 4). Essas regiões estão separadas por quatro trechos contendo apenas a sequência ...CGCGCG... . A idéia de se construir a molécula obedecendo essa sequência de pares de base, é baseada nos artigos de Breslauer [62] e SantaLucia [63] que medem, por meio de cálculos de energia livre, o grau de estabilidade da dupla hélice do DNA de acordo com a sequência de pares de base. Segundo esses estudos, a ordem crescente de estabilidade consiste nas sequências, TATATA, ATATAT, AAAAAA, CACACA e CGCGCG. Assim, a estrutura criada possui regiões com diferentes estabilidade, sendo a região 1 a mais suscetível para ocorrer a separação da dupla fita e a região com a sequência CGCG sendo a mais estável.

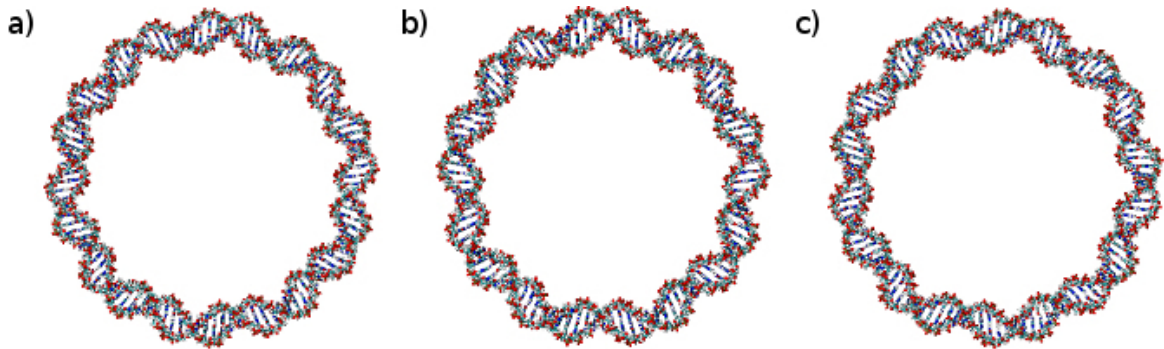


Figura 6.5: Visualização inicial da estrutura circular do DNA com diferentes densidades de super hélice. a) Molécula relaxada ( $\sigma = 0$ ) com 108 pares de base e dez voltas, b) Molécula com  $\sigma = -0.05$  contendo 102 pares de base e nove voltas e c) Molécula com  $\sigma = -0.1$  contendo 108 pares de base e 9 voltas.

Para cada densidade de super hélice realizamos três simulações distintas. Em cada uma delas a sequência utilizada é a mesma, entretanto transladamos os pares de base que formam a dupla hélice em cinco posições, de modo que o par de base de número  $N$  da primeira simulação (cadeia A), passa a ser o  $N - 5$  em uma repetição (cadeia B) e  $N + 5$  na

outra repetição (cadeia C). As sequências podem ser vistas pela tabela 6.1. O intuito de realizar essas repetições de maneira distinta é verificar se, além do tipo de sequência que compõe a cadeia, existe a influência da alça maior ou menor do DNA na desestabilização da dupla fita. Na figura 6.6 mostramos as três estruturas utilizadas nas simulações da cadeia com 108 pares de base e 9 voltas. Nota-se que na figura 6.6a, a alça maior da região 1 (indicada por uma seta na figura) está voltada para o interior da dupla fita, enquanto que nas figuras 6.6b e c, a alça maior está voltada para o exterior do círculo.

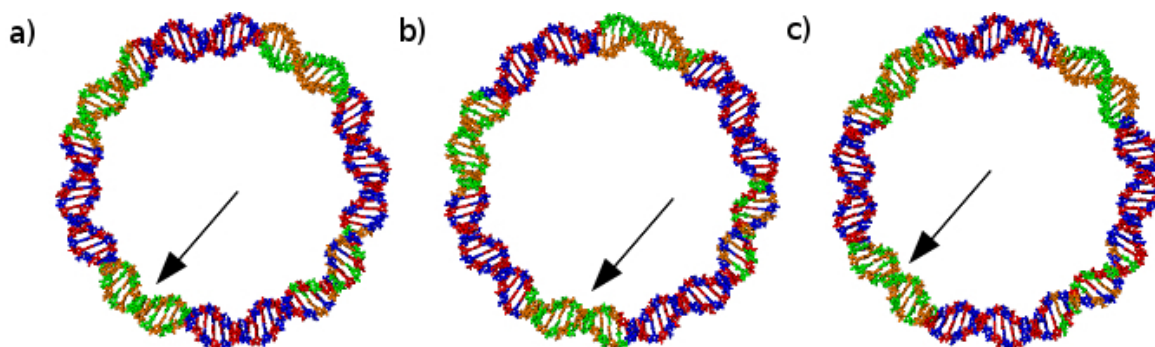


Figura 6.6: Visualização inicial da estrutura circular do DNA para as diferentes simulações realizadas para a estrutura com 108 pares de base e 9 voltas. A seta indica a região que contém a sequência ...TATATA... (região 1). a) Sequência g108A, b) Sequência g108B e c) Sequência g108C. A cor laranja representa nucleotídeos formados por Adenina, a cor verde para Timina, a cor azul para Citosina e a cor vermelha para Guanina.

Os resultados foram obtidos utilizando o pacote computacional GROMACS. Tanto o procedimento realizado para a construção das estruturas de DNA, como também o campo de forças foram os mesmos que os utilizados com o AMBER. A troca do pacote computacional se deve ao fato do GROMACS realizar os cálculos das trajetórias mais rapidamente. Nessas simulações, acrescentamos mais uma etapa no protocolo de simulação, uma vez que as estruturas do DNA circular, muitas vezes, já apresentavam algum tipo de defeito (quebra da ligação de hidrogênio, despareamento de pares de base, etc) após o passo md8 da tabela 5.1. Essa nova etapa consistiu em colocar restrições de distância entre as fitas, para manter as ligações de Watson-Crick formadas. Essa etapa durou 100ps e a restrição era de 20kcal/mol/Å. Assim, quando a dinâmica de produção era iniciada, a estrutura da molécula estava completamente formada de modo a podermos analisar o efeito do estresse torcional induzido no DNA.

Tabela 6.1: Sequências das cadeias de DNA utilizadas nas simulações

<i>N</i> ° de pares de base	Sequência
<b>102A</b>	CGCGCGCGTATATATATATACGCGCGCGCGCGCATAT ATATATATCGCGCGCGCGCGCAAAAAAAAAAAAAACGC GCGCGCGCGCCACACACACACACGCGCGC
<b>102B</b>	GCGTATATATATATACGCGCGCGCGCGCATATATATA TATCGCGCGCGCGCGCAAAAAAAAAAAAAACGCGCGCG CGCGCCACACACACACACGCGCGCCGCGC
<b>102C</b>	CGCGCCGCGCGCGTATATATATATACGCGCGCGCGCG CATATATATATATCGCGCGCGCGCGCAAAAAAAAAAA AACGCGCGCGCGCGCCACACACACACACG
<b>108A</b>	CGCGCGCTATATATATATACGCGCGCGCGCGCGCATA TATATATATCGCGCGCGCGCGCGCAAAAAAAAAAAAA CGCGCGCGCGCGCGCCACACACACACACGCGCGCG
<b>108B</b>	GCTATATATATATACGCGCGCGCGCGCGCATATATAT ATATCGCGCGCGCGCGCGCGCAAAAAAAAAAAAAACGCGC GCGCGCGCGCCACACACACACACGCGCGCGCGCGC
<b>108C</b>	GCGCGCGCGCGCTATATATATATACGCGCGCGCGCGC GCATATATATATATCGCGCGCGCGCGCGCAAAAAAA AAAAACGCGCGCGCGCGCGCGCCACACACACACACGC

As análises são feitas através de gráficos de superfície que mostram a porcentagem de ocupação das ligações de hidrogênio de cada par de bases para cada nano segundo, calculado a cada 100ps. Dessa forma, podemos acompanhar a evolução temporal da quebra das ligações de hidrogênio e a consequente formação de bolhas de desnaturação. Os cálculos foram realizados utilizando a função *hbond* da ferramenta PTRAJ do pacote computacional AMBER. Essa função determina a existência da ligação através de uma distância de corte ( $3,5\text{\AA}$ ), entre os átomos pesados que formam o par doador-aceitador e de um ângulo de corte ( $120^\circ$ ), entre aceitador, hidrogênio e doador.

Na figura 6.7 temos os gráficos de superfície para cada uma das nove simulações realizadas, que tiveram duração de 50ns. Para as estruturas relaxadas (figuras 6.7a, 6.7b e 6.7c), nota-se que na maior parte do tempo as ligações de hidrogênio estão formadas (cor vermelha). Existem alguns pequenos trechos em que observa-se a quebra parcial de uma ou mais ligações de hidrogênio que formam um par de bases (cor amarela), mas sem a separação completa do par de bases. Entretanto, na figura 6.7a nota-se que nos últimos nano segundos da simulação tem-se a quebra de todas as ligações existentes (cor azul) no par de base TA (38), pertencente à segunda região rica em AT.

Para as estruturas com densidades de super hélices  $\sigma = -0,05$  nota-se que a ocorrência de trechos com alguma quebra de ligação de hidrogênio é maior do que para a estrutura relaxada. Além disso, observa-se o desaparecimento de um par de base AT (95), pertencente à quarta região rica em AT. Essa separação dura cerca de 5ns e após esse período, o par de bases é refeito.

As estruturas com maior estresse torcional induzido,  $\sigma = -0,1$ , apresentam regiões onde há a separação de um ou mais pares de base e geralmente após ocorrer a quebra das ligações, essa queda persiste até o final da simulação. Na figura 6.7g, nota-se em um primeiro instante a separação do par de bases TA (36) pertencente à segunda região rica em AT, que após alguns nano segundos é refeito. Instantes depois, ocorre a quebra dos pares e base AT (100) e CG (101), que estão localizados na interface da região quatro com a região que contém apenas pares CG. Essa quebra persiste até o final da simulação. Já na figura 6.7h, observa-se que as quebras ocorrem entre os pares AT (32), TA (33) e AT (34) pertencentes a região dois; e temos separações entre o par de bases AT (93) da quarta região que são refeitos e no final da simulação tornam a se desfazer. Por fim, na figura 6.7i nota-se a ocorrência da separação dos pares de base AT (24) e GC (25), na



interface da região um; e dos pares CG (60) e CG (61) que não pertencem a nenhuma região rica em AT.

Desse modo, como visto também nas cadeias lineares, quanto maior o estresse torcional induzido no DNA, mais facilmente ocorre a formação de estruturas abertas na molécula. A maioria das quebras de ligações de hidrogênio ocorreram em sequências contendo TA/AT, que além de possuir apenas duas ligações, apresentam o menor grau de estabilidade para a formação da dupla hélice quando considerada a interação entre vizinhos mais próximos [62]. Entretanto, observa-se também estruturas abertas contendo pares CG/GC, que pelo fato de possuir três pontes de hidrogênio e ter um grau de estabilidade maior, seria menos provável de ocorrer. Isso indica, que a formação de estruturas abertas no DNA dependeriam não somente do tipo de sequência que compõe a molécula, como também a flexibilidade geral da estrutura helicoidal. Vale ressaltar, que ao verificar as regiões onde ocorreram a desestabilização da dupla fita, elas ocorreram tanto onde a alça maior da molécula estava voltada para fora do círculo, como também para dentro do círculo. Sendo assim, não foi possível verificar a influência deste aspecto estrutural na ruptura das ligações de hidrogênio.

Através da análise da figura 6.7 podemos inferir onde o estresse torcional ocasiona a quebra das ligações de hidrogênio, entretanto ela não possibilita identificar como ocorre essa quebra. Na figura 6.8 mostramos os diversos tipos de defeitos na estrutura que causam as quebras das ligações de hidrogênio e a consequente separação dos pares de base. Na figura 6.8a temos um estado transiente, onde a quebra das ligações de hidrogênio ocorrem pelo afastamento dos nucleotídeos, entretanto não envolvem grandes ditorções na estrutura da molécula. Encontramos esse caso, por exemplo, na estrutura relaxada e uma continuação da simulação mostra que a ligação é refeita. Um outro defeito encontrado foi um kink do tipo II, figura 6.8b. Esse caso é caracterizado pela separação de um único par de bases e existe uma desestruturação da interação de empilhamento com os vizinhos próximos. Houve também a formação de bolhas de desnaturação (figura 6.8), onde mais de um par de bases é rompido sucessivamente e nota-se uma estrutura aberta na dupla fita. Por fim, temos o caso do desapareamento dos pares de base, onde nucleotídeos de pares vizinhos fazem ligação de hidrogênio entre si e sobram dois nucleotídeos sem par, figura 6.8. Esses três últimos casos foram observados nas estruturas com  $\sigma = -0.1$ .

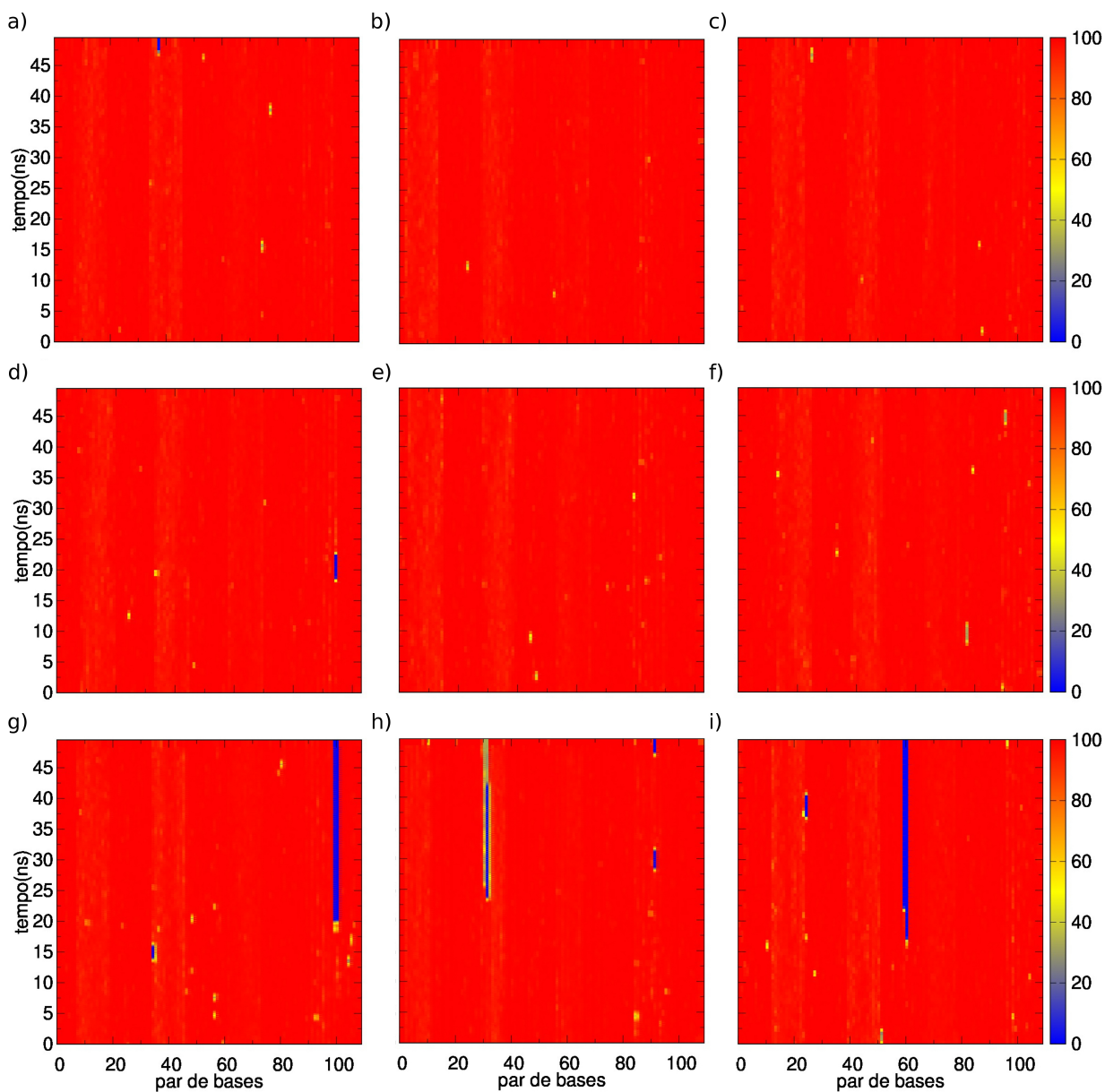


Figura 6.7: Gráfico de superfície em escala de cores que mostra a evolução temporal da porcentagem de ocupação das ligações de hidrogênio de cada par de bases. A cor vermelha indica que todas as ligações estão formadas durante cada nano segundo de simulação. Já a cor azul indica que todas as ligações que formam o par de bases estão desfeitas. As figuras a), b) e c) representam estruturas relaxadas ( $\sigma = 0,0$ ). Para as figuras d), e) e f) representam estruturas com  $\sigma = -0,05$ . Enquanto que as figuras g), h) e i) são de estruturas com  $\sigma = -0,1$ .

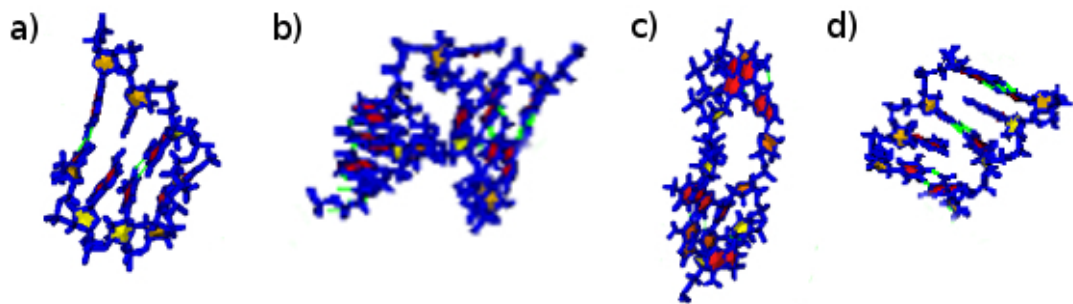


Figura 6.8: Visualização dos defeitos estruturais gerados na dupla hélice do DNA durante a simulação por dinâmica molecular. a) Estado transiente, b) Kink do tipo II, c) Bolha de Desnaturação e d) Despareamento dos pares de base.

# Capítulo 7

## Conclusões

O trabalho consiste no estudo do comportamento dinâmico no DNA. Em particular, procuramos analisar o comportamento de estruturas localizadas espacialmente, que podem estar relacionadas com as funções de transcrição, replicação e recombinação dessa importante macromolécula.

A princípio, tratamos o problema através de um modelo mecânico, o modelo de Peyrard-Bishop, que mimetiza o comportamento do DNA. Estudamos o método de criação de *1-site* breathers para cadeias não lineares homogêneas, utilizando o procedimento numérico sugerido inicialmente por Marin e Aubry. Após a criação deste tipo de solução localizada, verificamos a sua estabilidade através da teoria de Floquet. A partir do momento que obtivemos uma estrutura do tipo breather e linearmente estável, discutimos a influência da variação de energia no comportamento dinâmico do breather, utilizando como critério um parâmetro baseado na entropia informacional.

Observamos que a variação de energia, em um determinado intervalo, permite a localização da energia em um pequeno número de osciladores (menor que 20% do total da rede). Entretanto, quando a energia do sistema é menor que este intervalo, a localização de energia é perdida devido ao fato de os modos não lineares não serem excitados e o sistema oscilar no ramo ótico. Já para energias superiores ao intervalo mencionado, a localização é perdida, pois o sistema possui energia suficiente para um ou mais osciladores atingirem o platô do potencial de Morse e conseqüentemente passa a se comportar como uma cadeia puramente harmônica.

Pelo fato de obtermos para altas energias o comportamento puramente harmônico, verificamos a densidade de energia necessária para obter a transição de fase do sistema

em termos dos aspectos dinâmicos. Pudemos verificar que para densidades de energia superiores ao platô do potencial de Morse, obtemos a transição de fase do sistema que está relacionado com a desnaturação do DNA. Observamos que essa transição ocorre através de um movimento de translação da cadeia de osciladores e que devido a forma como o lagrangiano é escrito, representa a separação da dupla fita. Os resultados mostram a transição de fase do sistema para densidades de energia superiores à profundidade do poço do potencial de Morse  $D$ . Entretanto, diferentemente do caso termodinâmico, para  $E/N = D$  não foi possível obter a transição de fase. Apesar disso, o comportamento qualitativo encontrado para o modelo está de acordo com a fenomenologia do DNA.

Em um segundo momento, começamos a estudar o comportamento dinâmico do DNA por meio de simulações atomísticas. Este tipo de estudo, nos permite obter uma visão microscópica do comportamento dessa macromolécula. Procuramos inicialmente relacionar os tipos de movimentos presentes no DNA em diferentes temperaturas com as apresentadas no modelo minimalista. Nota-se que para altas temperaturas os movimentos relacionados com o *stretch* tornam-se mais relevantes na dinâmica da molécula. Este fato corrobora com o modelo de Peyrard-Bishop para temperaturas próximas à temperatura de desnaturação. Entretanto para temperaturas mais baixas, os resultados sugerem que para mimetizar a dinâmica do DNA, os modelos mecânicos devem conter movimentos longitudinais e/ou rotacionais.

Por fim, estudamos o efeito gerado pelo estresse torcional induzido no DNA. Os resultados obtidos indicam, para cadeias lineares, que quanto maior o grau de tensão induzida mais fácil ocorre a formação de bolhas de desnaturação. Sequências do tipo AT demonstram maior propensão a desnaturar, uma vez que a energia de ligação relativa à ponte de hidrogênio é menor. Para o DNA circular, encontramos também que o aumento no grau de torção confere maior quebra das ligações de hidrogênio e, conseqüentemente, estruturas abertas na molécula. Como esperado, as quebras geralmente ocorreram em sequências do tipo TA/AT, entretanto elas também ocorreram nos pares CG/GC. Esse fato, indica que não somente a sequência de pares de base que compõem a molécula, mas também outros fatores como a flexibilidade geral do DNA, são responsáveis pela formação de estruturas abertas.

Através da dinâmica molecular podemos inferir detalhes atomísticos do DNA, como a forma que ocorre a quebra das pontes de hidrogênio e a conseqüente abertura dos pares

---

de base. Entretanto, devido ao alto custo computacional, esse tipo de simulação não fornece estatística suficiente para quantificar os efeitos da dependência com relação ao tipo de sequência para a formação de bolhas de desnaturação na molécula. Dessa forma, a união desse tipo de análise com o de modelos simplificados poderiam ser úteis para a compreensão deste e de outros fenômenos relacionados com a dinâmica do DNA.

# Referências Bibliográficas

- [1] Alberts, B.; Johnson, A.; Lewis, J. **Biologia Molecular da Célula**, cap. 4, 5 e 6, pág. 191-374, 4 edição, Editora ARTMED, 2004.
- [2] Watson, G. B.; Crick, F. H. Molecular Structure of Nucleic Acids: A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. **Nature** 171, 737-8, 1953.
- [3] Cantor, C.; Scimmel, P. **Biophysical Chemistry. Part III: The behavior of biological macromolecules**, cap. 22, pág. 1109-1181, W. H. Freeman and Company, 1980.
- [4] Poland, D.; Scheraga, H. A. Occurrence of a Phase Transition in Nucleic Acid Models. **Journal of Chemical Physics** 45, 1464-9, 1966.
- [5] Dimitrov, R. A.; Zuker, M. Prediction of Hybridization and Melting for Double-stranded Nucleic Acids. **Biophysical Journal** 87, 215-26, 2004.
- [6] Peyrard, M.; Cuesta-López, S.; Angelov, D. Experimental and Theoretical Studies of Sequence Effects on the Fluctuation and Melting of Short DNA Molecules. **Journal of Physics: Condensed Matter** 21, 034103, 2009.
- [7] Theodorakopoulos, N.; Dauxois, T.; Peyrard, M. Order of the Phase Transition in Models of DNA Thermal Denaturation. **Physical Review Letter** 85, 6-9, 2000.
- [8] Cuesta, J. A.; Sánchez, A. General Non-Existence Theorem for Phase Transitions in One-Dimensional Systems with Short Range Interactions, and Physical Examples of Such Transitions. **Journal of Statistical Physics** 115, 869-93, 2004.
- [9] Englander, S. W.; Kallenbach, N. R.; Heeger, A. J.; Krumhansl, J. A.; Litwin, A. Nature of the Open State in Long Polynucleotide Double Helices: Possibility of

- Solitons Excitations. **Proceedings of the National Academy of Science** 77, 7222-6, 1980.
- [10] Leroy, J. L.; Kochoyan M.; Huynh-Dinh, T.; Guéron, M. Characterization of Base-Pair Opening in Deoxynucleotide Duplexes Using Catalyzed Exchange of the Imino Proton. **Journal of Molecular Biology** 200, 223-38, 1988.
- [11] Aubry, S. Breathers in Nonlinear Lattices: Existence, Linear Stability and Quantization. **Physica D** 103, 201-50, 1997.
- [12] Aubry, S. Discrete Breathers: Localization and Transfer of Energy in Discrete Hamiltonian Nonlinear Systems. **Physica D** 216, 1-30, 2006.
- [13] Flach, S.; Willis, C. R. Discrete Breathers. **Physics Reports** 295, 181-264, 1998.
- [14] Mackay, R.; Aubry, S. Proof of Existence of Breathers for Time-reversible or Hamiltonian Networks of Weakly Coupled Oscillators. **Nonlinearity** 7, 1623-43, 1994.
- [15] Flach, S.; Gorbach, A. V. Discrete Breathers - Advances in Theory and Applications. **Physics Reports** 467, 1-116, 2008.
- [16] Bena, I.; Saxena, A.; Tsironis, G.; Ibanes, M.; Sancho J. M. Confinement of discrete breathers in inhomogeneously profiled nonlinear chains. **Physical Review E** 67, 037601, 2003.
- [17] Alvarez, A.; Romero, F. R.; Cuevas, J.; Archilla, J. F. R. Discrete moving breather collisions in a Klein-Gordon chain of oscillators. **Physics Letters A** 372, 1256-64, 2008.
- [18] Tidor, B.; Irikura, K. K.; Brooks, B. R.; Karplus, M. Dynamics of DNA Oligomers. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics** 1, 231-52, 1983.
- [19] Karplus, M.; McCammon, A. Molecular Dynamics Simulations of Biomolecules. **Nature Structural Biology** 9, 646-52, 2002.
- [20] Orozco, M.; Noy, A.; Perez, A. Recent advances in the study of nucleic acid flexibility by molecular dynamics. **Current Opinion in Structural Biology** 18, 185-93, 2008.



- [21] Lankas, F.; Lavery, R.; Maddocks, J. H. Kinking occurs during molecular dynamics simulations of small DNA minicircles. **Structure** 14, 1527-1534, 2006.
- [22] Harris, S. A.; Laughton, C. A.; Liverpool, T. B. Mapping the phase diagram of the writhe of DNA nanocircles using atomistics molecular dynamics. **Nucleic Acids Research** 36, 21-29, 2008.
- [23] Mitchell, J. S.; Laughton, C. A.; Harris, S. A. Atomistic simulations reveal bubbles, kinks and wrinkles in supercoiled DNA. **Nucleic Acids Research** 39, 3928-3938, 2011.
- [24] Benham, C. J. Energetics of the strand separation transition in superhelical DNA. **Journal of Molecular Biology** 225, 835-847, 1992.
- [25] Randall, G. L.; Zechiedrich, L.; Pettitt, B. M. In the absence of writhe, DNA relieves torsional stress with localized, sequence-dependent structural failure o preserve B-form. **Nucleic Acids Research** 37, 5568-5577, 2009.
- [26] Peyrard, M.; Bishop, A. R. Statistical mechanics of a nonlinear model for DNA denaturation. **Physical Review Letters** 62, 2755-58, 1989.
- [27] Slade, G. G.; Drigo Filho, E.; Ruggiero, J. R. Stability of breathers in simple mechanical models for DNA. **Journal of Physics: Conference Series** 246, 012039, 2010.
- [28] Slade, G. G.; Drigo Filho, E.; Ruggiero, J. R. The influence of energy changes in breathers. **Journal of Physics: Conference Series** 285, 012030, 2011.
- [29] Slade, G. G.; Ribeiro, N. F., Drigo Filho, E.; Ruggiero, J. R. Analysis of lattice size, energy density and denaturation for a one-dimensional DNA model. **World Journal of Mechanics** 2, No. 2, 84-89, 2012.
- [30] Schlick, T. **Molecular Modeling and Simulation. An Interdisciplinary Guide**, Springer, 2006.
- [31] Lu, X-J.; Olson, W. K. 3DNA: a software package for the analysis, rebuilding and visualization of three-dimensional nucleic acid structures. **Nucleic Acids Research** 31, 5108, 2003.

- [32] Lavery, R.; Moakher, M.; Petkeviciute, D.; Zakrzewska, K.; Conformational analysis of nucleic acids revisited: Curves+. **Nucleic Acids Research** 37, 5917-5929, 2009.
- [33] A. Vologodskii. Unlinking of supercoiled DNA catenanes by type IIA topoisomerases. **Biophysical Journal** 101, Issue 6, 1403-1411, 2011.
- [34] Calugareanu, G.; Sur les classes d'isotopie des noeuds tridimensionnels et leurs invariants. **Czechoslovak Mathematical Journal** 11, 588-624, 1961.
- [35] White, J. H. Self-linking and the Gauss integral in higher dimensions. **American Journal of Mathematics** 91, 693-728, 1969.
- [36] Fuller, F. B. The writhing number of a space curve. **Proceedings of the National Academy of Science** 68, 815-819, 1971.
- [37] Yakushevich, L. Nonlinear physics of DNA. **Nonlinear Physics of DNA**, Wiley series in nonlinear science, 1998.
- [38] Marin, J. L.; Aubry, S. Breathers in nonlinear lattices: numerical calculation from the anticontinuous limit. **Nonlinearity** 9, 1501-1528, 1996.
- [39] Cuevas, J. **Localización y Transferencia de Energía em Redes Anarmónicas No Homogéneas**. Tese (Doutorado em Física) - Facultad de Física, Universidad de Sevilla, Sevilla, 2003.
- [40] Hoppensteadt, F. C. **Analysis and Simulation of Chaotic Systems**, cap. 1, pág. 1-24, 2 edição, Springer, 2000.
- [41] Arnol'd, V. I.; Avez, A. **Ergodic Problems of Classical Mechanics**, Ap. 29, Benjamim, 1968.
- [42] Press W. H.; Teukolsky, S. A.; Vetterling, W. T.; Flammery, B. P. **Numerical Recipes**, 2 edição, Cambridge University Press, 1992.
- [43] De Luca, J.; Drigo Filho, E.; Ponno, A.; Ruggiero, J. R. Energy Localization in the Peyrard-Bishop DNA Model. **Physical Review E** 70, 026213, 2004.
- [44] Silva, J. M.; Drigo Filho, E.; Ruggiero, J. R. Localization and delocalization of energy in a Peyrard-Bishop chain. **European Physical Journal E** 29, 245-51, 2009.

- [45] Tsitouras, C. A Tenth Order Symplectic Runge-Kutta-Nystrom Method. **Celestial Mechanics and Dinamical Astronomy** 74, 223-230, 1999.
- [46] Nagapriya, K. S.; Raychaudhuri, A. K. Thermal Fluctuation Spectroscopy of DNA thermal denaturation. **Biophysical Journal** 99, 2666-2675, 2010.
- [47] Alder, B. J.; Wainwright, T. E. Studies in molecular dynamics. **Journal of Chemical Physics** 31, 459-466, 1959.
- [48] McCammon, J. A.; Gelin, B. R.; Karplus, M. Dynamics of folded proteins. **Nature** 267, 585-590, 1977.
- [49] Levy, R. M.; Sheridan, R. P.; Keepers, J. W.; Dubey, G. S.; Swaminathan, S.; Karplus, M. Molecular dynamics of myoglobin at 298°K. Results from a 300-ps computer simulations. **Biophysical Journal** 48, 509-518, 1985.
- [50] Levitt, M.; Computer simulation of DNA double-helix dynamics. **Cold Spring Harbor Symposia on Quantitative Biology** 47, 251-275, 1983.
- [51] Case, D. A.; Darden, T. A.; Cheatham III, T. E.; Simmerling, C. L.; Wang, J.; Duke, R. E.; Luo, R.; Crowley, M.; Walker, R. C.; Zhang, W.; Merz, K.M.; Wang, B.; Hayik, S.; Roitberg, A.; Seabra, G.; Kolossváry, I.; Wong, K. F.; Paesani, F.; Vanicek, J.; Wu, X.; Brozell, S.R.; Steinbrecher, T.; Gohlke, H.; Yang, L.; Tan, C.; Mongan, J.; Hornak, V.; Cui, G.; Mathews, D. H.; Seetin, M. G.; Sagui, C.; Babin, V.; Kollman, P.A.; **AMBER 10**, University of California, San Francisco, 2008.
- [52] Leach, A. R. **Molecular modelling: principles and applications**, Prentice Hall, England 2001.
- [53] Darden, T., York, D., Pedersen, L. Particle Mesh Ewald: An Nlog(N) method for Ewald sums in large systems. **Journal of Chemical Physics** 98, 10089, 1993.
- [54] Verlet, L. Computer experiments on classical fluids. I. thermodynamical properties of Lennard-Jones molecules. **Physical Review** 159, 98-103, 1967.
- [55] Cornell, W. D.; Cieplak, P.; Bayly, C. I.; Gould, I. R.; Merz, K. M.; Ferguson, D. M.; Spellmeyer, D. C.; Fox, T.; Caldwell, J. W.; Kollman, P. A. A second generation

- force field for simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules. **Journal of the American Chemical Society** 117, 5179-5197, 1995.
- [56] Perez, A.; Marchan, I.; Svozil, D.; Sponer, J.; Cheatham III, T. E.; Laughton, C. A.; Orozco, M. Refinement of the AMBER force field for nucleic acids: improving the description of  $\frac{\alpha}{\gamma}$  conformers. **Biophysical Journal** 92 , 3817-3829, 2007.
- [57] Cheatham III, T. E.; Cieplak, P.; Kollman, P. A. A modified version of the Cornell *et al.* force field with improved sugar pucker phases and helical repeat. **Journal of Biomolecular Structure and Dynamics** 16, 845-862, 1999.
- [58] Joung, I. S.; Cheatham III, T. E. Determination of alkali and halide monovalent ion parameters for use in explicitly solvated biomolecular simulations. **Journal of Physical Chemistry B** 112, 9020-9041, 2008.
- [59] Shields, G. C.; Laughton, C. A.; Orozco, M. Molecular dynamics simulations of the d(TAT) triple helix. **Journal of the American Chemical Society** 119, 7463, 1997.
- [60] Berendsen, H. J. C.; Postma, J. P. M.; van Gunstren, W. F.; DiNola, A.; Haak, J. R. Molecular dynamics with coupling to an external heat bath. **Journal of Chemical Physics** 81, 3684, 1984.
- [61] Andersen, H. C. Molecular dynamics simulations at constant pressure and/or temperature. **Journal of Chemical Physics** 72, 2384, 1980.
- [62] Breslauer, K. J.; Frank, R.; Blocker, H.; Marky, L. A. Predicting DNA Duplex Stability from the Base Sequence. **Proceedings of the National Academy of Science** 83, No. 11, 3746-3750, 1986.
- [63] SantaLucia Jr., J. A unified view of polymer, dumbbell, and oligonucleotide DNA nearest-neighbor thermodynamics. **Proceedings of the National Academy of Science** 95, No. 4, 1460-1465, 1998.
- [64] Silva, R. A. S.; Filho, E. D.; Ruggiero, J. R. A model coupling vibrational and rotational motion for DNA molecule. **Journal of Biological Physics** 34, No.5, 511-519, 2008.

- 
- [65] Peyrard, M.; Cuesta-López, S.; James, G. Modeling DNA at the mesoscale: a challenge for nonlinear science? **Nonlinearity** 21, T91, 2008.

# Apêndice A

## Parâmetros do Modelo de Peyrard-Bishop

Os resultados da presente tese, referentes ao modelo de Peyrard-Bishop, foram obtidos por meio de variáveis adimensionais. Neste apêndice, apresentamos os valores reais das variáveis posição, energia e tempo para facilitar ao leitor um paralelo entre os resultados e o sistema biológico real.

Os parâmetros que caracterizam o modelo de Peyrard-Bishop para descrever o DNA, baseados em [64, 65], são: para o potencial de Morse  $D = 0,03eV$  e  $a = 2,81\text{\AA}^{-1}$ , para a constante elástica do potencial harmônico  $k = 0,06eV.\text{\AA}^{-2}$  e a massa dos osciladores  $m = 5.10^{-25}kg$ . Uma vez que pelo adimensionamento realizado  $y_j = \frac{\xi_j}{a\sqrt{2}}$ , temos que a posição real  $y_j = 0,25\xi_j\text{\AA}$ . Já a energia real ( $E$ ) relaciona-se com a adimensional ( $E_{ad}$ ) por  $E = 2DE_{ad}$ , portanto  $E = 0,06E_{ad}eV$ . Por fim, o tempo real ( $t$ ) é escrito em função do tempo adimensional ( $\tau$ ) por  $t = \frac{1}{2}\sqrt{\frac{m}{Da^2}}\tau$ , portanto  $t = 0,18\tau ps$ .

# Apêndice B

## Publicações

## Stability of breathers in simple mechanical models for DNA

**G G Slade, E Drigo Filho and J R Ruggiero**

UNESP – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Departamento de Física, Rua Cristovão Colombo 2265, 15054-000, São José do Rio Preto, Brazil.

Email: ggslade@hotmail.com

**Abstract.** This work studies through the Floquet theory the stability of breathers generated by the anti-continuous limit. We used the Peyrard-Bishop model for DNA and two kinds of non-linear potential: the Morse potential and a potential with a hump. The comparison of their stability was done in function of the coupling parameter. We also investigate the dynamic behaviour of the system in stable and unstable regions. Qualitatively, the dynamic of mobile breathers resembles DNA.

### 1. Introduction

The DNA molecule contains genetic information and is responsible for the transmission of hereditary information [1]. The discovery of the double helix structure [2] is considered a landmark for the development of molecular biology. However studies in the last four decades have been revealing that the DNA dynamic is complex and essential for its function. The base pairs hold the genetic information and they stay “hidden” in the helix interior. The sequences that codify the proteins must be read. This requires the display of the bases to the solution, necessitating movements of great amplitude. This implies a nonlinear dynamic.

Experiments with proton exchanges [3,4] show that the macromolecule presents fluctuations highly localized with the possibility of opening even a single base pair. They are also very dynamic because the lifetime of a base pair (the average time that the base pairs remains closed) is estimated in milliseconds. This data indicates that the DNA dynamic, in particular the study of vibrational modes that are localized in a few base pairs, is important for the comprehension of these aspects.

In nonlinear systems, breathers are solutions that are both spatially localized and time periodic [5,6]. This kind of solution is generated by the combination of two factors: the discreteness and the nonlinearity of the system [7]. The first one makes the dispersion relation (linear spectrum) limited and discrete, while the second one makes the frequency of vibration dependent on the amplitude motion. MacKay and Aubry [8] proved the existence of breathers in the one dimensional lattice when the system is composed by weakly coupled nonlinear oscillators. Their proof was based on the anti-continuous limit and showed that the solution persists in a space of periodic solutions with a fixed period and decays exponentially in space.

In this paper, we study the stability and dynamic of breathers in a simple mechanical model for DNA. The model used reduces the problem to the one-dimensional harmonic lattice with an additional non-linear potential on site, which simulates the H bond in DNA. Two kinds of non-linear potential were used: the original Morse potential and a potential with a hump. The anti-continuous limit was used to generate the breather in the lattices and the Floquet theory permits the study of its stability.



The Floquet multipliers and the energetic dynamics of the system are used to analyze the results. Tests for different frequencies of the breather and coupling constants are done in order to determine the range of stability for the breathers; these parameters are intrinsically related to the system's energy.

## 2. The Peyrard-Bishop (PB) model

There are several models to describe the DNA molecule [9]. Here we are interested in the localized energy structures that are provided by large amplitude movements, so we need a model whose main characteristic is to describe the base pairs separation of the nucleotides. The Peyrard-Bishop (PB) model [10] fills, in a minimalistic view, these conditions. In this model, a harmonic chain simulates each ribbon of DNA macromolecule and the interaction between them is simulated by a nonlinear potential. The three dimensional aspects of the helical structure are not considered and the motion analyzed is perpendicular to the ribbon. The positions of the nucleotides are denoted by  $u_j$  and  $v_j$ , respectively; with  $j = 1, \dots, N$ . For simplicity, it is assumed that the chains are homogeneous, i.e., the masses and the elastic coupling constants are the same.

The Lagrangian of the PB model for a homogeneous chain is given by:

$$L_{PB} = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} (\dot{u}_j^2 + \dot{v}_j^2) - \frac{k}{2} (u_{j+1} - u_j)^2 - \frac{k}{2} (v_{j+1} - v_j)^2 - V(u_j - v_j) \right\}. \quad (1)$$

By changing the variables to  $x_j = \frac{(u_j+v_j)}{\sqrt{2}}$  and  $y_j = \frac{(u_j-v_j)}{\sqrt{2}}$  it is possible to rewrite the Lagrangian as the sum of two terms, each one depending only on one coordinate,  $x$  or  $y$ . The part of the Lagrangian depending on  $x$  represents a chain of harmonic oscillators and is unimportant here. The term depending on  $y$  is written as

$$L_y = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} \dot{y}_j^2 - \frac{k}{2} (y_{j+1} - y_j)^2 - V(\sqrt{2}y_j) \right\}, \quad (2)$$

and represents a chain of harmonic oscillators with an additional potential on site.

The equations of motion obtained from Lagrangian (2) are:

$$m\ddot{y}_j + k(2y_j - y_{j+1} - y_{j-1}) + V'(\sqrt{2}y_j) = 0, \text{ with } j = 1, 2, \dots, N. \quad (3)$$

For the numerical calculation we used the periodic boundary conditions, that is,  $y_0 = y_N$  and  $y_{N+1} = y_1$ .

## 3. Prescription to create the breather

The breather can be created using the principle of the anti-continuous limit suggested by MacKay and Aubry [8] and implemented by Marin and Aubry [11] and Cuevas [12]. So in the beginning we considered the uncoupled system, i.e.  $k = 0$ . With this limit the system is composed of isolated oscillators under the influence of the nonlinear potential on site.

Because we looking for periodic solutions, they can be written in terms of a Fourier cosine series:

$$y_j(t) = z_j^0 + 2 \sum_{l=1}^{lm} z_j^l \cos(l\omega_b t), \quad (4)$$

where  $\omega_b$  is the breather frequency. Thus, the equations of motion can be changed through substitutions of a set of algebraic equations to obtain the  $lm + 1$  coefficients of  $z_j^l$  parameters (4), these equations can be solved by the Newton method.

Once we found the breather profile for the uncoupled system,  $k = 0$ , we introduced the coupling into the system by small increments on  $k$ ,  $\delta k$ . The next step is to find the numerical solution for  $k = \delta k$  by using the Newton method and the original profile obtained for  $k = 0$ . This new solution will be used like a seed for the case  $k = 2\delta k$  and so on until we reach the desired value of  $k$ .

## 4. Breather stability

An important question concerning the breather is its stability. Using  $y_j(t)$  as a periodic solution of (3) and introducing a perturbation,  $\zeta_j(t)$ , it is possible to construct a perturbed solution as  $\psi_j(t) =$

$y_j(t) + \zeta_j(t)$ . Considering that  $\psi_j(t)$  is a solution of the system and by expanding the equations of motion (3) near the solution  $y_j(t)$ , we find:

$$\ddot{\zeta}_j(t) + k \left( 2\zeta_j(t) - \zeta_{j+1}(t) - \zeta_{j-1}(t) \right) + V''(\sqrt{2}y_j)\zeta_j(t) = 0, \quad (5)$$

which is a linear equation for the perturbation  $\zeta_j(t)$  (Hill's Equation).

The equations (5) can be written like a system of equations by the definition:

$$\pi_j(t) = \dot{\zeta}_j(t) \quad (6)$$

$$\dot{\pi}_j(t) = -k \left( 2\zeta_j(t) - \zeta_{j+1}(t) - \zeta_{j-1}(t) \right) - V''(\sqrt{2}y_j)\zeta_j(t), \quad (7)$$

or, in a matricial notation:  $\Omega(t) = [\zeta(t) \pi(t)]^T$ , where  $\zeta(t) \equiv \{\zeta_j(t)\}$  and  $\pi(t) \equiv \{\pi_j(t)\}$ . In the matricial form,  $\Omega(t)$  is a column vector with  $2N$  dimensions and  $N$  is the number of degrees of freedom of the system. In this notation the information contained in the equation (5) can be summarized as:

$$\dot{\Omega}(t) = A(t)\Omega(t), \quad (8)$$

where  $A(t) = \begin{bmatrix} 0 & I \\ J & 0 \end{bmatrix}$ . Each element of  $A(t)$  is a matrix  $N \times N$ ,  $I$  is an identity matrix and  $J$  has the elements  $J_{i,j} = -(2k + V''(\sqrt{2}y_j))\delta_{i,j} + k(\delta_{i+1,j} + \delta_{i-1,j})$  with  $\delta_{i,j}$  as the delta of Kronecker. Periodic boundary conditions impose that for  $i = 1$  we have  $\delta_{i-1,j} = \delta_{N,j}$  and for  $i = N$  we have  $\delta_{i+1,j} = \delta_{1,j}$ .

Since we are working with periodic equations, the system stability can be analyzed using the Floquet theory [13]. In this way, one can consider the matrix  $2N \times 2N$   $\phi(t)$ , where each column represents a linearly independent solution of the system (8) corresponding to the different initial conditions. Thus,  $\phi(t)$  is definite in  $t = 0$  as a vector with  $2N - 1$  components equal to zero, and with the component in the  $i$ th position ( $i = 1, 2, \dots, 2N$ ) equal to 1. This matrix is known as the fundamental matrix and it satisfies the relation:

$$\dot{\phi}(t) = A(t)\phi(t). \quad (9)$$

Since  $A(t)$  is a periodic matrix with period  $T$ ,  $\phi(t + T)$  must be a solution of (8) and each column of  $\phi(t + T)$  can be written as a linear combination of  $\phi(t)$ , which means:

$$\phi(t + T) = \phi(t)M, \quad (10)$$

where  $M$  is a constant matrix. Since  $\phi(0) = I$ , we have that  $\phi(T) = M$  and  $M$  is the monodromy matrix or Floquet operator,  $F$ .

The Floquet operator  $F$  determines the evolution of the system in a period  $T$  and it can be expressed by:

$$\Omega(T) = F\Omega(0). \quad (11)$$

For a system that obey a periodic potential, the Bloch theorem [5] guarantees eigenfunctions in the form of  $\zeta(t) = e^{i\theta\frac{t}{T}}v(t)$ , where  $v(t)$  is a periodic function on time, with period  $T$ . These eigenfunctions correspond to eigenvalues of  $F$  in the form of  $\lambda = e^{i\theta}$ , ( $\theta \in \mathbb{C}$ ). These eigenvalues are named Floquet multipliers and  $\theta$  is named as the Floquet argument. The Floquet operator is real and symplectic, that is, its physical properties are invariant for time translation. It implies that if  $\lambda$  is an eigenvalue, then  $\lambda^*$ ,  $\frac{1}{\lambda}$  and  $\frac{1}{\lambda^*}$  are eigenvalues too.

From the Floquet theory the orbit of  $y(t)$  is linearly stable if none of the Floquet multipliers have a module greater than 1. Hence a necessary condition to linear stability is that all Floquet multipliers are on the unit circle in the complex plane. In other words,  $\theta$  must be real. In order to have instability, one or more pairs of eigenvalues must go out of the unit circle. If the eigenvalues go out of the unit circle in the complex plane in  $\theta = 0$ , we obtain an harmonic bifurcation. If they go out in  $\theta = \pi$ , we get a sub-harmonic bifurcation. Finally, if the eigenvalues go out of the unit circle in  $\theta \neq 0, \pi$ , then the bifurcation is called oscillatory.

A useful tool to study the stability is the Krein signature ( $\kappa$ ), which is defined as the sign of the symplectic product of the real part with the imaginary part of the position-velocity vector [12]. By the

Krein criteria, for a collision between eigenvalues to generate instability, it is necessary that its Krein signature must be different.

$$\kappa(\theta) = \text{sgn}([\text{Re}\{\Omega(t)\}, \text{Im}\{\Omega(t)\}]) = \text{sgn}[i \sum_j (\zeta_j(t) \dot{\zeta}_j^*(t) - \zeta_j^*(t) \dot{\zeta}_j(t))]. \quad (12)$$

## 5. Results

The results reported below were obtained using chains with 21 oscillators ( $N = 21$ ). The number of coefficients in the Fourier series was  $lm = 17$ . We have studied two different nonlinear potentials: the Morse potential and a potential with a hump. As stressed above, we have considered periodic boundary conditions. When the dynamical equations were explicitly integrated, the initial conditions were the breather profile taken with the method demonstrated in section 3, with velocities equal to zero.

The analysis were done using the Floquet multipliers and the time evolution of the energy distribution among the oscillators of the chain as a function of the coupling parameter and the frequency of the breather  $\omega_b$ . These two factors determine the energy of the system calculated from the expression  $E = \sum_{j=1}^N E_j$ , where

$$E_j = \frac{m}{2} \dot{y}_j + \frac{k}{4} (y_{j+1} - y_j)^2 + \frac{k}{4} (y_j - y_{j-1})^2 + V(\sqrt{2}y_j) \quad (13)$$

is the energy of each oscillator and the elastic interaction energy of each spring is equally distributed between the two adjacent oscillators.

### 5.1 Morse potential

Originally the potential used to describe the hydrogen bonds in the PB model was the Morse potential, given by:

$$V(y) = D(e^{-ay} - 1)^2, \quad (14)$$

where  $D$  is the depth of the potential well and represents the energy of dissociation,  $a$  has the dimension of inverse of length and is related to the width of the well, and  $y$  represents the displacement of the base pairs from equilibrium position ( $y = 0$ ).

Using the Morse potential (14), the Lagrangian  $L_y$  (2) is written as:

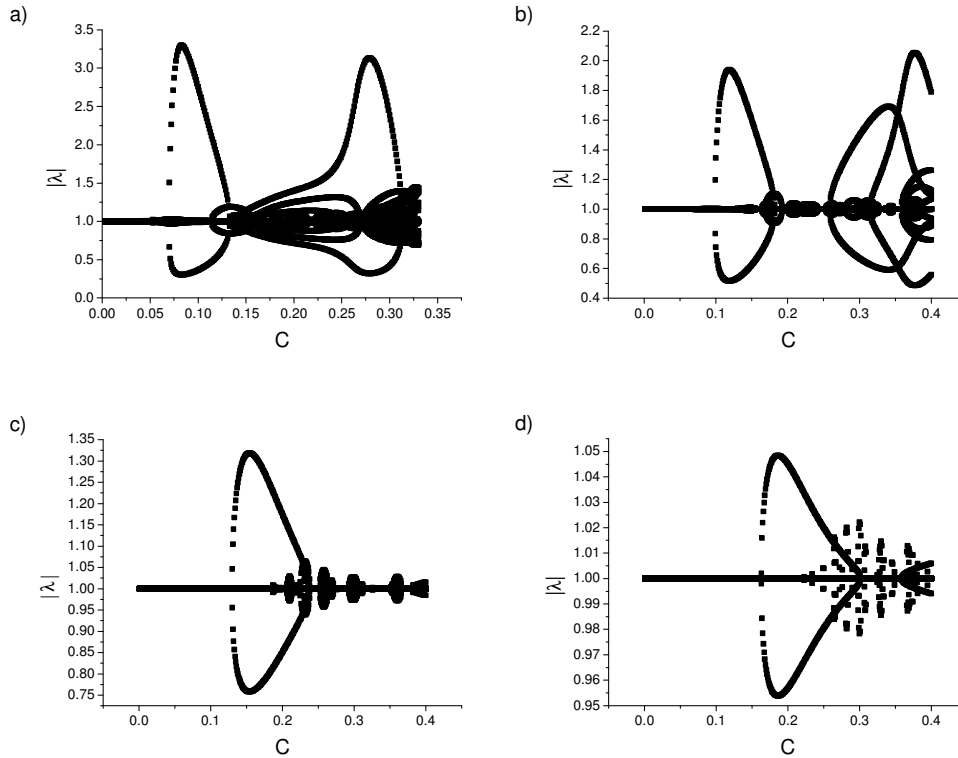
$$L_y = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} \dot{y}_j^2 - \frac{k}{2} (y_{j+1} - y_j)^2 - D[e^{-\sqrt{2}ay_j} - 1]^2 \right\}. \quad (15)$$

It is convenient for the analytic and computational development to let the equations be depend on smallest number of parameters. Using adimensional variables  $\xi_j = a\sqrt{2}y_j$  and  $\tau = 2 \left(\frac{Da^2}{m}\right)^{\frac{1}{2}} t$ , it is possible to let the equation depend on just one parameter,  $C$ , and the Lagrangian can be expressed by

$$L = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{1}{2} \dot{\xi}_j^2 - \frac{1}{2} C (\xi_{j+1} - \xi_j)^2 - \frac{1}{2} (e^{-\xi_j} - 1)^2 \right\}, \quad (16)$$

where  $\dot{\xi} = \frac{d\xi}{d\tau}$ ,  $C = \frac{k}{4Da^2}$  and  $L_y \equiv 2DL$ .

In Figure 1 we present the results for the absolute value of the Floquet multipliers as a function of the coupling parameter  $C$  for four different values of frequencies: (a)  $\omega_b = 0.6$ , (b)  $\omega_b = 0.7$ , (c)  $\omega_b = 0.8$  and (d)  $\omega_b = 0.9$ .

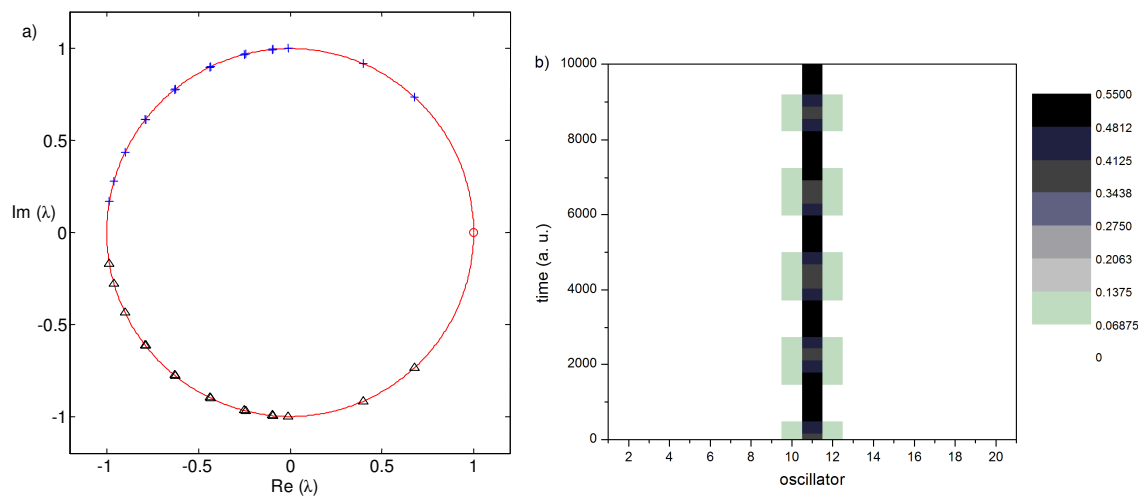


**Figure 1.** The absolute value of the Floquet multipliers in function of the coupling  $C$  for different frequencies of the breathers. (a)  $\omega_b = 0.6$ , (b)  $\omega_b = 0.7$ , (c)  $\omega_b = 0.8$  and (d)  $\omega_b = 0.9$ .

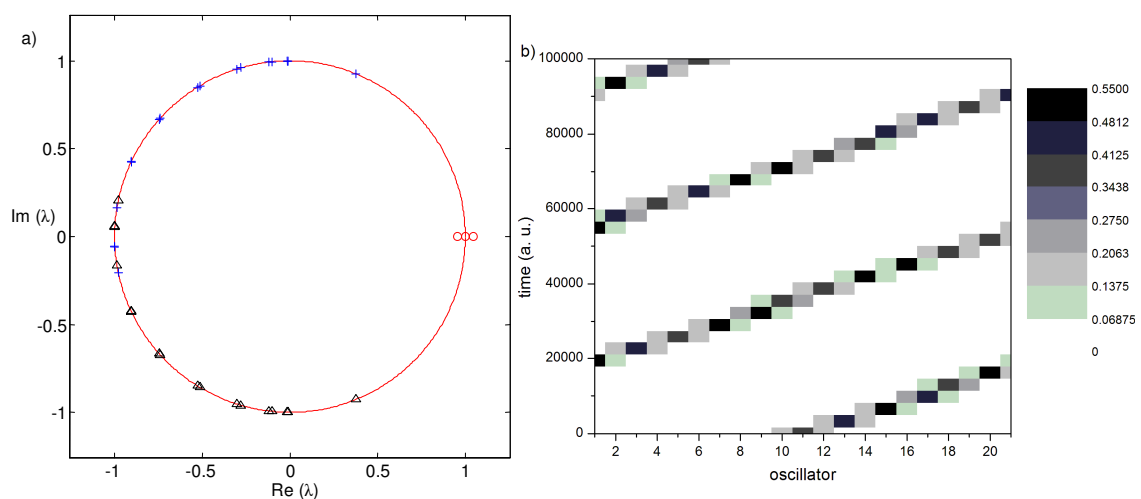
A common feature in all cases is that for small values of the coupling parameter  $C$  there is not bifurcation and the stability is guaranteed. Interestingly, the range of value of  $C$  for which the system presents stability (absence of bifurcation) increases with the frequency of the breather. This behavior could be predicted since small values of  $C$  mean that the dynamics of the system are dominated by the non-linear effects. It is possible to demonstrate [12] that the adimensional energy for the system at  $t = 0$  is given by  $\sqrt{1 - \omega_b^2}$ . Therefore, taken  $\omega_b \rightarrow 1$  the energy is small and the dynamical behavior is less sensitive to the coupling parameter  $C$ . As the values of  $C$  increase beyond a threshold depending on  $\omega_b$  a series of bifurcations happen, meaning that more than one pair of eigenvalues have absolute values greater than one. For some small intervals of values of  $C$  the stability is regained, for example, figure 1b around  $C \sim 0.25$ . For  $\omega_b = 0.8$  and  $\omega_b = 0.9$  there is stability in several ranges of values of  $C$ .

It is interesting to analyze the dynamical behavior of the system, solving explicitly the equations of motion. To do this we used a Runge-Kutta fourth order method [14] to integrate the equations and the profile of the breather in the initial excitation, choosing the velocities of all oscillators equal to zero. In the sequence of figures 2-4 we present the plots in the complex plane of the Floquet multipliers with the respective Krein signature and the time evolution of the energy of each oscillator (in gray pattern) for some values of the coupling parameter  $C$  and frequencies  $\omega_b$ . In figure 2 is shown a typical situation where the system is stable ( $C = 0.1$  with  $\omega_b = 0.8$ ). The results show that all Floquet multipliers are in the unit circle (absolute value equal to one) and the energy remains practically in the

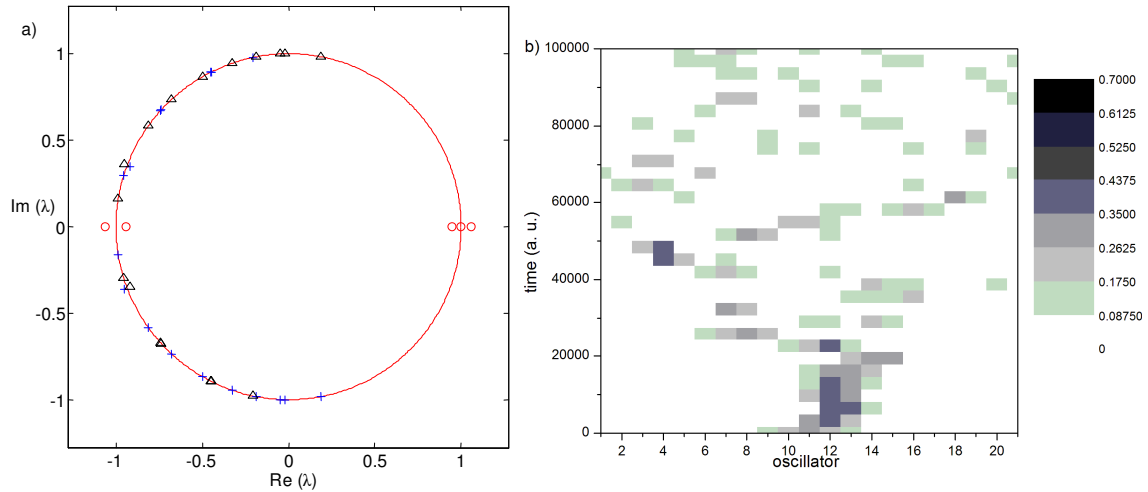
initially excited oscillator. In figure 3, on the other hand, we choose a couple of values for  $C$  and  $\omega_b$  at the threshold of bifurcation (a harmonic one) shown in Figure 1c ( $C = 0.13$  and  $\omega_b = 0.8$ ). Here a pair of eigenvalues collided and left the unit circle with  $\theta = 0$ . The energy pattern, on the other hand, still shows the energy essentially localized in one oscillator but running on the chain. Eventually, in figure 4, we show a case where more than one pair of eigenvalues go out of the unit circle ( $C = 0.23$  and  $\omega_b = 0.8$ ). The Floquet analysis demonstrates the three kinds of bifurcation and as a result the energy spreads out the chain and the energy localization is lost.



**Figure 2.** a) Representation of the Floquet multipliers with the respective Krein signature (+ symbol is used for  $\kappa = +1$ , while  $\Delta$  is used for  $\kappa = -1$  and O for  $\kappa = 0$ ) and b) the energy of each oscillator in function of time.  $C = 0.1$  and  $\omega_b = 0.8$ .



**Figure 3.** a) Representation of the Floquet multipliers with the respective Krein signature (same convention of figure 2) and b) the energy of each oscillator in function of time.  $C = 0.13$  and  $\omega_b = 0.8$ .



**Figure 4.** a) Representation of the Floquet multipliers with the respective Krein signature (same convention of figure 2) and b) the energy of each oscillator in function of time.  $C = 0.23$  and  $\omega_b = 0.8$ .

### 5.2 Potential with a hump

A potential with a hump was introduced by Peyrard and co-workers [15,16], who were trying to establish conditions where the results for the opened and closed states were more compatible with the experimental observations. Essentially, they introduced a barrier of potential for  $y$  values around the distance that the hydrogen bonds can be considered broken. This resulted in an increase of time that they, once opened, stayed open. The potential was found by the intersection of the Morse potential ( $y < 0$ ), of one quartic potential (around the origin) and one term that decays exponentially ( $y > 1$ ).

This kind of potential is expressed by:

$$V_h(y) = \begin{cases} A[e^{-\alpha y} - 1]^2 & y < 0 \\ ay^2 + by^3 + cy^4 & 0 \leq y \leq 1 \\ D + Fe^{-\beta y} \left(y + \frac{1}{\beta}\right) & y > 1 \end{cases} \quad (17)$$

By replacing this potential in the lagrangian  $L_y$  and making the follow variable change,  $\xi_j = \alpha\sqrt{2}y_j$  and  $\tau = 2\left(\frac{A\alpha^2}{m}\right)^{\frac{1}{2}}t$ , we find a similar equation to (16) expressed by:

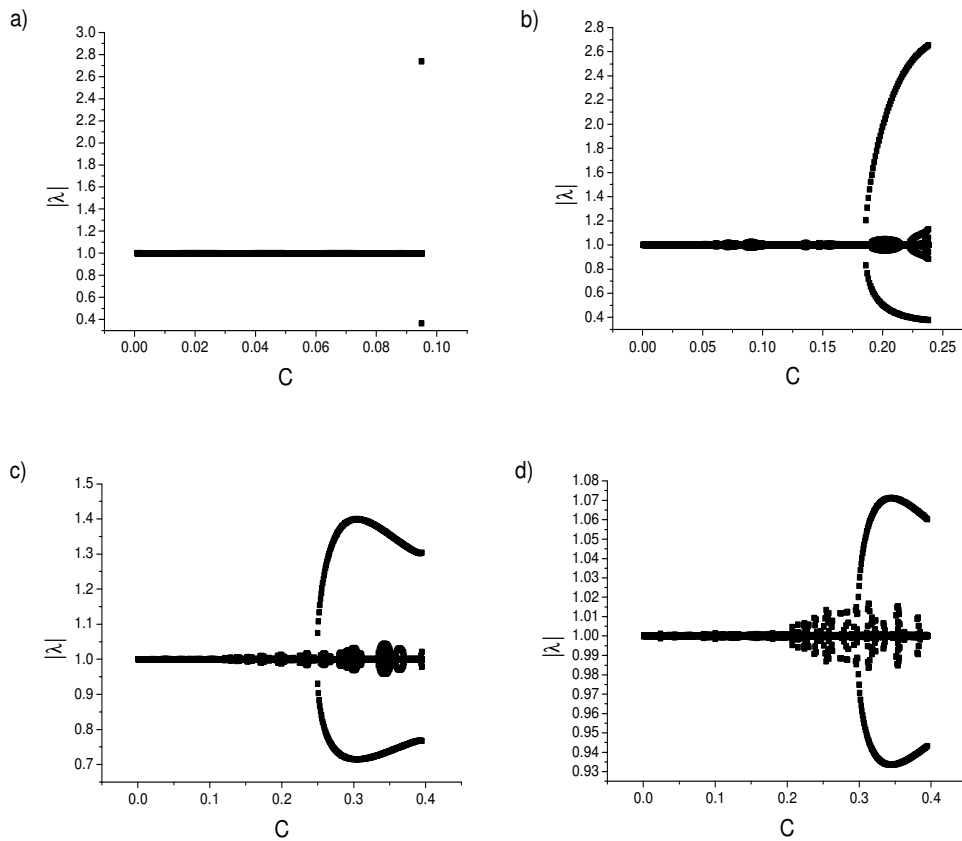
$$L = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{1}{2} \dot{\xi}_j^2 - \frac{1}{2} C (\xi_{j+1} - \xi_j)^2 - \frac{1}{2} V_{hm} \left( \frac{\xi_j}{\alpha} \right) \right\}, \quad (18)$$

where  $\dot{\xi} = \frac{d\xi}{d\tau}$ ,  $C = \frac{k}{4A\alpha^2}$ ,  $L_y \equiv 2AL$  and  $V_{hm} \left( \frac{\xi_j}{\alpha} \right) = \begin{cases} [e^{-\xi_j} - 1]^2 & \frac{\xi_j}{\alpha} < 0 \\ \frac{a\xi_j^2}{A\alpha^2} + \frac{b\xi_j^3}{A\alpha^3} + \frac{c\xi_j^4}{A\alpha^4} & 0 \leq \frac{\xi_j}{\alpha} \leq 1. \\ \frac{D}{A} + \frac{F}{A} e^{-\beta \frac{\xi_j}{\alpha}} \left( \frac{\xi_j}{\alpha} + \frac{1}{\beta} \right) & \frac{\xi_j}{\alpha} > 1 \end{cases}$

As the potential function must be continuous, as soon as its first and second derivatives, the number of parameters is reduced to four:  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $D$  and  $F$ . The other parameters are given by the expressions:  $A = \frac{a}{\alpha^2}$ ,  $a = 6D + \frac{1}{2}Fe^{-\beta} \left(\beta^2 + 5\beta + \frac{12}{\beta} + 12\right)$ ,  $b = -8D - Fe^{-\beta} \left(\beta^2 + 4\beta + \frac{8}{\beta} + 8\right)$  and  $c = 3D + \frac{1}{2}Fe^{-\beta} \left(\beta^2 + 3\beta + \frac{6}{\beta} + 6\right)$ .

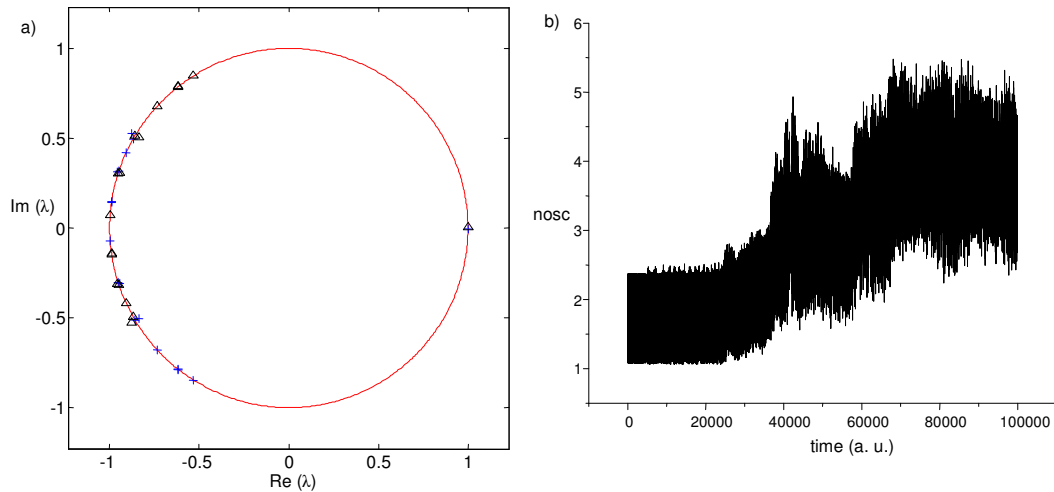
The procedure to get the results using this potential required some changes. The number of terms used in the Fourier series increased to  $lm = 21$ , and in order to study the energetic dynamic of the system we used the Runge-Kutta Nystron of tenth order [17]. We used the same values for the

parameters as Peyrard et al [15,16], which were equivalent to:  $\alpha = \beta = F = 4.0\text{\AA}^{-1}$  and  $D = 0.0857\text{eV}$ .

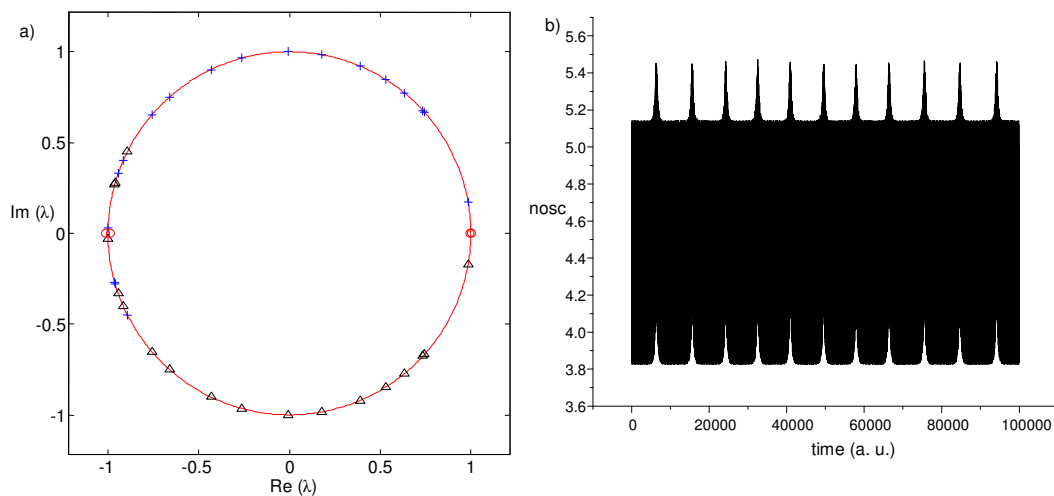


**Figure 5.** The absolute value of the Floquet multipliers in function of the coupling  $C$  for different frequencies of the breathers. (a)  $\omega_b = 0.6$ , (b)  $\omega_b = 0.7$ , (c)  $\omega_b = 0.8$  and (d)  $\omega_b = 0.9$ .

In figure 5 it is shown the absolute value of the eigenvalues of the Floquet matrix as function of the coupling  $C$ , for four values of the breather frequency  $\omega_b$ . Compared to the results obtained with the Morse potential the eigenvalues present greater regions of stability. However, in these regions exist some pairs of eigenvalues that have absolute values greater than 1 only by a few hundredths, and we decided to investigate their behavior. In figures 6-7 we show the plots in the complex plane of the Floquet multipliers with the respective Krein signature and the time evolution of the effective number of oscillators with significant energy  $n_{osc}$ , calculated from information entropy [18] and used as a criteria for energy localization [19,20].



**Figure 6.** a) Representation of the Floquet multipliers with the respective Krein signature (same convention of figure 2) and b) the energy of each oscillator in function of time.  $C = 0.09$  and  $\omega_b = 0.7$ .



**Figure 7.** a) Representation of the Floquet multipliers with the respective Krein signature (same convention of figure 2) and b) the energy of each oscillator in function of time.  $C = 0.255$  and  $\omega_b = 0.9$ .

In figure 6, the Floquet analysis shows an oscillatory bifurcation for  $C = 0.09$  and  $\omega_b = 0.7$ . Looking at the dynamic behavior we note a gradual increase in the  $n_{osc}$  value passing from approximately 1.7 (average value) in the beginning to 3.5 by the end. In figure 7, we have a sub-harmonic bifurcation case,  $C = 0.255$  and  $\omega_b = 0.9$ , and despite the curious periodic fluctuations in the  $n_{osc}$  values, their average value remains around 4.4. So the stability of the breather suffers the influence of these bifurcations although the energy remains localized in a small number of oscillators at least for the time interval considered.

## 6. Conclusion

In this paper we revisited the problem of 1-site breather formation in homogeneous nonlinear chains described by the Peyrard-Bishop model, using the numeric proceedings suggested by Marin and



Aubry. Two kinds of nonlinear potential were tested: the Morse potential and a potential with a hump. The stability analysis of these structures was done through the Floquet theory and is consistent for the Morse potential, with that found in the work of Cuevas [12].

The dynamic of stable solutions showed a localized structure where the energy is practically in one oscillator, as predicted by the theory. For instable regions, the dynamic suggests some characteristic behavior. When there is a harmonic bifurcation, the energy remains localized but it starts to walk through the chain. This case is known as a mobile breather. In the sub-harmonic bifurcation, the localized structure suffers some periodic changes that affect the effective number of oscillators with significant energy. In the oscillatory case, the energy starts to diffuse slowly through the chain, but remains localized for the time interval observed, that is relevant for the DNA dynamics. When the three bifurcations happen for one condition, their effects are joined and the energy spreads out the chain and the localized structure is completely lost.

The potential with a hump presents greater regions of stability. This fact should be related with the barrier existent in this potential, as it increases the confining region of the potential and this inhibits the loss of stability.

Qualitatively the behavior of the mobile breathers resembles that of the DNA, where a structure of localized energy walks through the chain. However, the values for the DNA amplitudes of movement and life time for open states are not equivalent to that found in our tests. So improvements in the model and the way to analyze the DNA dynamics should be made.

### Acknowledgements

The authors are grateful to Capes and CNPq for financial support. The authors also are indebted to Ms. Kaylee Harrison for her assistance with the English of the manuscript.

### References

- [1] Alberts B, Johnson A and Lewis J 2004 *Biologia Molecular da Célula* (Porto Alegre: ARTMED)
- [2] Watson G B and Crick F H 1953 *Nature* **171** 737-8
- [3] Englander S W, Kallenbach N R, Heeger A J, Krumhansl J A and Litwin A 1980 *Proc. Natl. Acad. Sci.* **77** 7222-6
- [4] Leroy J L, Kochoyan M, Huynh-Dinh T and Guéron M 1988 *J. Mol. Biol.* **200** 223-38
- [5] Aubry S 1997 *Physica D* **103** 201-50
- [6] Aubry S 2006 *Physica D* **216** 1-30
- [7] Flach S and Willis C R 1998 *Physics Reports* **295** 181-264
- [8] MacKay R and Aubry S 1994 *Nonlinearity* **7** 1623-43
- [9] Yakushevich L 1998 *Nonlinear Physics of DNA* (Chichester: Wiley series in nonlinear science) chapter 1 pp 1-19
- [10] Peyrard M, Bishop A R 1989 *Phys. Rev. Lett.* **62** 2755-8
- [11] Marin J L and Aubry S 1996 *Nonlinearity* **9** 1501-28
- [12] Cuevas J 2003 *Localización y Transferencia de Energía em Redes Anarmónicas No Homogéneas* Phd thesis Universidad de Sevilla
- [13] Hoppensteadt F C 2000 *Analysis and Simulation of Chaotic Systems* (New York: Springer) chapter 1 pp 1-24
- [14] Press W H, Teukolsky S A, Vetterling W T and Flannery B P 1992 *Numerical Recipes* (New York: Cambridge University Press)
- [15] Peyrard M, Cuesta-López S and Angelov D 2009 *J. Phys.: Condensed Matter* **21** 034103
- [16] Peyrard M, Cuesta-López S and James G 2008 *Nonlinearity* **21** T91-T100
- [17] Tsitouras C 1999 *Celest. Mech. Dun. Astron.* **74** 223-30
- [18] De Luca J, Lichtenberg A J and Lieberman 1995 *Chaos* **5** 283-97
- [19] De Luca J, Drigo Filho E, Ponno A and Ruggiero J R 2004 *Phys. Rev. E* **70** 026213
- [20] Silva J M, Drigo Filho E and Ruggiero J R 2009 *Eur. Phys. J. E* **29** 245-51

# The influence of energy changes in breathers

**G G Slade, E Drigo Filho and J R Ruggiero**

UNESP – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências, Letras e Ciências Exatas, Departamento de Física, Rua Cristóvão Colombo 2265, 15054-000, São José do Rio Preto, Brazil.

Email: ggslade@hotmail.com

**Abstract.** This work studies the dynamical behavior of breathers in a single nonlinear lattice under the influence of energy changes. To create the breather we used the anti-continuous limit and studied its stability through the Floquet theory. Using the information entropy we calculated the effective number of oscillators with significant energy and determined if there is or not the formation of a spatially localized structure.

## 1. Introduction

Breathers are time periodic and spatially localized solutions [1]. This kind of solution is generated by the combination of two factors: the discreteness and nonlinearity [2]. The first one makes the dispersion relation (linear spectrum) limited and discrete, while the second one makes the frequency of vibration dependent on the amplitude motion. Mackay and Aubry [3] proved the existence of breathers in the one-dimensional lattice when the system is composed by weakly coupled nonlinear solutions. Their proof was based on the anti-continuous limit and showed that the solution persists in a space of periodic solutions with a fixed period and decays exponentially in space.

In the last two decades many studies have been done to study this kind of solution [4,5]. They analyze both numeric and analytic ways to create the breather and study its stability for numerous discrete systems. Besides, there are some works [6, 7] that study the behavior of breathers interacting one to another and with some impurity of the lattice, like collisions and trapping. Another works try to apply this knowledge in some phenomenon of nature. In particular, some of them are intended to understand some biological aspects, like DNA transcription [8].

Here, we follow the numeric proceedings suggested by Marin and Aubry [9] to create the breather and use the Floquet theory to analyze its stability [10]. This study gives us solutions with different coupling parameter that can be stable or not. However, the energies involved are fixed and dependent to the breather frequency and coupling. In this work, we verify the influence of energy changes in the dynamic behavior of a breather. In order to do this, we use a stable solution and vary its energy by increasing or decreasing its amplitude. Based on the information entropy [11] we calculate the number of oscillators with significant energy and use it like a criteria to energy localization. The main idea is to know if despite of the energy variation we get a localized solution or not.

## 2. Prescription to create the breather

The Lagrangian of the system is:

$$L_y = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} \dot{y}_j^2 - \frac{k}{2} (y_{j+1} - y_j)^2 - \frac{1}{2} V(y_j) \right\}, \quad (1)$$

and represents a chain of harmonic oscillators with an additional nonlinear on site potential  $V(y_j)$ . Here  $V(y_j)$  is the Morse potential written, in a simplified way, as:

$$V(y_j) = \left( e^{-y_j} - 1 \right)^2. \quad (2)$$

The equations of motion obtained from Lagrangian (1) are:

$$m\ddot{y}_j + k(2y_j - y_{j+1} - y_{j-1}) + e^{-y_j} (1 - e^{-y_j}) = 0 \quad (3)$$

The breather can be created using the principle of the anti-continuous limit suggested by MacKay and Aubry [3] and implemented by Marin and Aubry [9] and Cuevas [12]. So, at the beginning we considered the uncoupled system, i. e.  $k = 0$ . With this limit the system is composed of isolated oscillators under the influence of the nonlinear on site potential.

Because we are looking for periodic solutions, they can be written in terms of a Fourier cosine series:

$$y_j(t) = z_j^0 + 2 \sum_{l=1}^{lm} z_j^l \cos(l\omega_b t), \quad (4)$$

where  $\omega_b$  is the breather frequency. Thus, the equation of motion can be changed through substitutions of a set of algebraic equations to obtain the  $lm + 1$  coefficients of  $z_j^l$  parameters (4), these equations can be solved by the Newton method.

Once we found the breather profile for the uncoupled system,  $k = 0$ , we introduced the coupling into the system by small increments on  $k$ ,  $\delta k$ . The next step is to find the numerical solution for  $k = \delta k$  by using the Newton method and the original profile obtained from  $k = 0$ . This new solution is used like a seed for the case  $k = 2\delta k$  and so on until we reach the desirable value of  $k$ .

### 3. Breather stability

Here we use the Floquet theory to study the stability of the breathers, where the Floquet operator ( $F$ ) determines the evolution of the system in a period  $T$  and it can be expressed by:

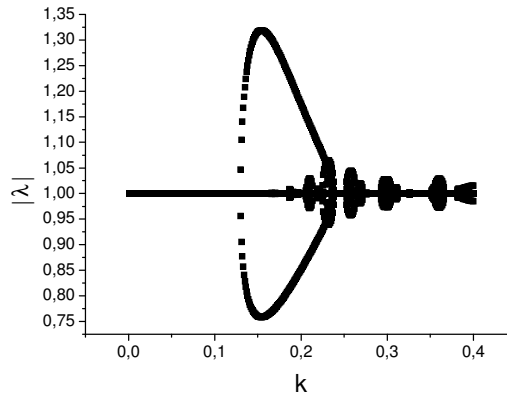
$$\Omega(T) = F\Omega(0) \quad (5)$$

with  $\Omega(t)$  equal to the matrix form of the Hill's equation.

Through this theory the system is linearly stable if none of the eigenvalues of  $F$  have a module greater than 1. Hence a necessary condition to linear stability is that all Floquet multipliers are on the unit circle in the complex plane. In other words,  $\theta$  must be real. In order to have instability, one or more pairs of eigenvalues must go out of the unit circle. If the eigenvalues go out of the unit circle in the complex plane in  $\theta = 0$ , we obtain an harmonic bifurcation. If they go out in  $\theta = \pi$ , we get a sub-harmonic bifurcation. Finally, if the eigenvalues go out of the unit circle in  $\theta \neq 0, \pi$ , then the bifurcation is called oscillatory.

### 4. Results and discussion

The results reported below were obtained using chains with 21 oscillators ( $N = 21$ ) and the number of coefficients in the Fourier series was  $lm = 17$ . For numerical simulations we used periodic boundary conditions.



**Figure 1.** The absolute value of the Floquet multiplier versus coupling parameter  $k$ .

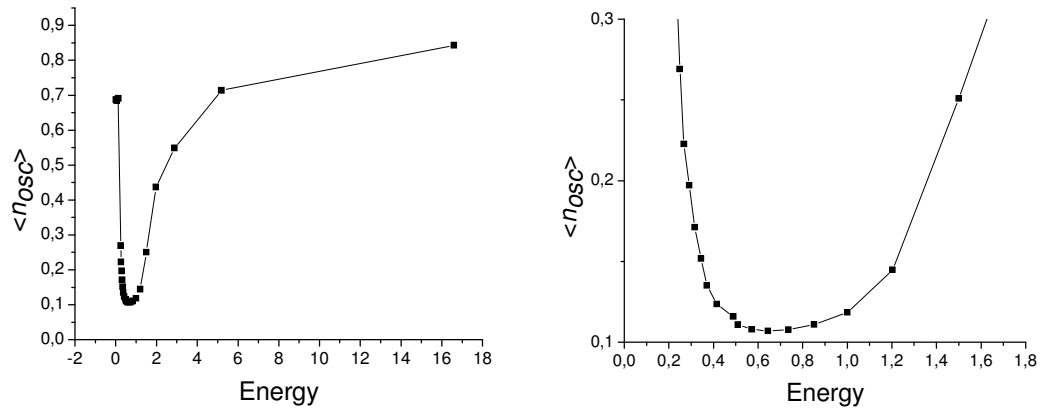
In figure 1 we present the results for the absolute value of the Floquet multipliers in function of the coupling parameter  $k$  with breather frequency  $\omega_b = 0.8$ . For small values of  $k$  all the Floquet multipliers have module equal one, so the stability is guarantee. After a certain value of  $k$  ( $k = 0.1297$ ), some bifurcations starts to occur and the stability is lost.

The dynamical behavior of a stable solution is the formation of a spatially localized structure in the chain, and it persists for all time. The Floquet analysis allows knowing the behavior of the system as function of the coupling parameter, but does not give directly any information about the influence of energy changes in the breather. To test this we used a stable solution,  $k = 0.1$ , and changed its energy by decreasing or increasing all the initial positions of this solution. So, we got one of these new solutions and used it like an initial condition in a dynamic simulation, where we used a Runge-Kutta Nystron of tenth order method [13] to integrate the equations of motion (3). The criterion to analyze the behavior of the system relative to the energy localization is based on the information entropy and measures the number of oscillators with significant energy of the system,  $n_{osc}$ . This parameter is used as criteria for energy localization [14, 15] and it is given by the following expression:

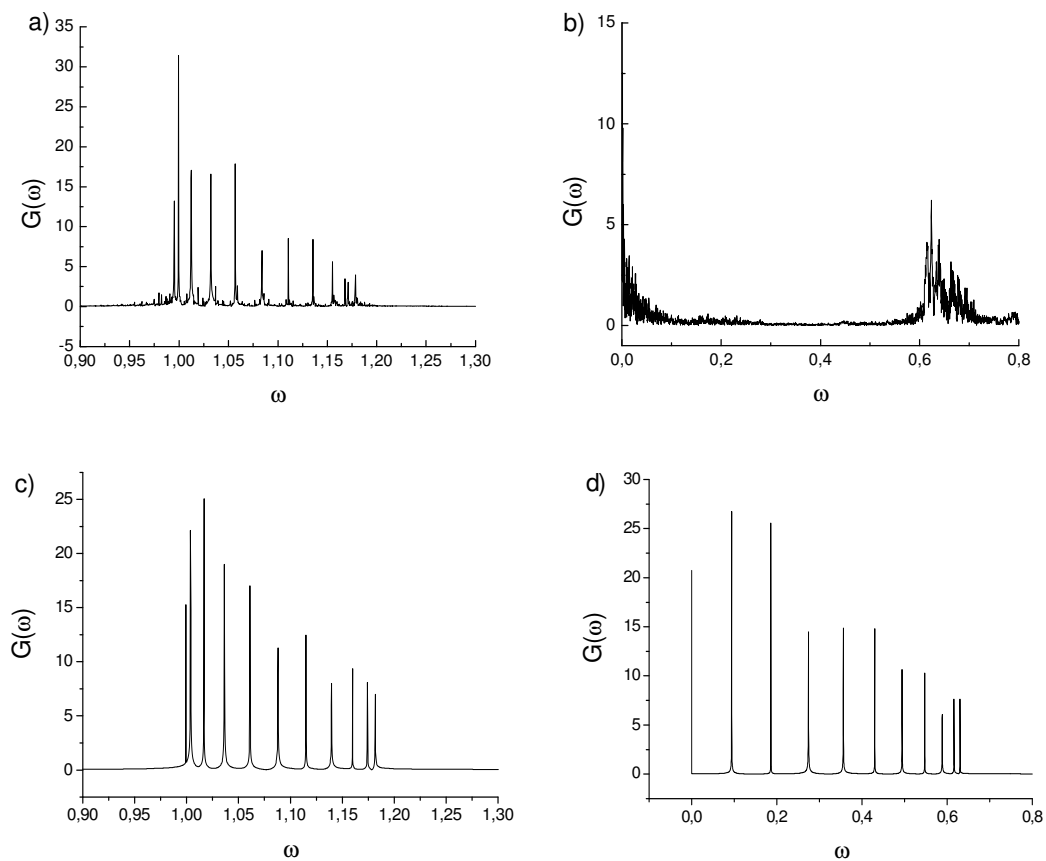
$$n_{osc} = \frac{e^S}{N}, \quad (6)$$

where  $S = -\sum_{j=1}^N e_j \ln e_j$  is the information entropy and  $e_j = \frac{E_j}{\sum_{j=1}^N E_j}$  represents the normalized instant energies.

The figure 2 shows the average of the  $n_{osc}$  values in function of the energy. We note the existence of a minimum value of  $n_{osc}$  that is equivalent to the energy of the created stable breather ( $E = 0.645$ ). If we look carefully the values of energy near the breather one, we note that the  $n_{osc}$  values are lower than 0.2 in the range of energy equivalent to 0.291 – 1.203. It means that for the observable time ( $t = 10000$  a.u.) the energy did not spread out through the lattice and remained localized in a small number of oscillators. This fact could be important for the use of breathers in the study of biological systems, like the DNA [14, 16], where a localized structure is observed [17, 18] and despite of the variation of the energy it remains localized.



**Figure 2.** a) The number of oscillators with significant energy value in function of the energy. b) Detail of the figure 2a.



**Figure 3.** Modulus  $G(\omega)$  of the complex Fourier transform of the eleventh oscillator. a)  $E = 0.0556$  and  $n_{osc} = 0.684$ , b)  $E = 1.5$  and  $n_{osc} = 0.251$ , c) The representation of the optical branch and d) The representation of the acoustic branch.

However, for energies outside this range of energy (0.291 – 1.203), the  $n_{osc}$  value starts to grow rapidly and the energy localization is lost. In these situations the system presents the behavior of harmonic chains, where the energy diffuses in the lattice. The Fourier analysis allows us to rationalize an explanation for this fact. Figure 3 shows the modulus  $G(\omega)$  of the complex Fourier transform of the eleventh oscillator for two energies of the system: (a)  $E = 0.0556$  and (b)  $E = 1.5$ . In the case of low energies, the Fourier analysis (figure 3a) shows that the system presents oscillations inside the optical branch,  $1 \leq \omega \leq \sqrt{1 + 4k}$  (figure 3c). So the localization is lost because the nonlinear modes are not excited. When we deal with high energies, (figure 3b), all frequencies with significant intensity are inside the acoustic branch,  $0 \leq \omega \leq \sqrt{4k}$  (figure 3d), so the increase in the  $n_{osc}$  value occurs. This happens because some oscillators have sufficient energy to overcome the Morse barrier and the system behaves like a purely harmonic one. These results agree with the conjecture that for the existence of localized modes, the system must oscillate outside the linear spectrum.

## 5. Conclusion

In this work we study the influence of energy changes in the dynamical behavior of a stable breather solution using a parameter based on the information entropy like a criteria. The variation of energy permits, in some range, the localization of the energy in a small number of oscillators (less than 20%) for the observable time and this fact can be important in the use of breather solution in biological system, where localized phenomena are commonly found. However when the energy of the system decreases from this range of energy, the localization is not found because the nonlinear modes are not excited and the system oscillates in the optical branch. For energy above this range, the system acquires energy sufficient to overcome the barrier of the Morse potential and some oscillators of the lattice lost their connection with the on site potential. So the system acquires a behavior similar to purely harmonic network. These results show the importance of the energy in localized phenomena that involves nonlinearity and discreteness.

## Acknowledges

The authors are grateful to Capes and CNPq for financial support.

## References

- [1] Aubry S 1997 *Physica D* **103** 201-50
- [2] Flach S and Willis C R 1998 *Physics Reports* **295** 181-264
- [3] MacKay R and Aubry S 1994 *Nonlinearity* **7** 1623-43
- [4] Aubry S 2006 *Physica D* **216** 1-30
- [5] Flach S and Gorbach A V 2008 *Physics Reports* **467** 1-116
- [6] Bena I, Saxena A, Tsironis G, Ibanes M and Sancho J M 2003 *Physical Review E* **67** 037601
- [7] Alvarez A, Romero F R, Cuevas J and Archilla J F R 2008 *Physics Letters A* **372** 1256-64
- [8] Ting J and Peyrard M 1996 *Physical Review E* **53**
- [9] Marin J L and Aubry S 1996 *Nonlinearity* **9** 1501-28
- [10] Hoppensteadt F C 2000 *Analysis and Simulation of Chaotic Systems* (New York: Springer) chapter 1 pp 1-19
- [11] Luca J, Lichtenberg A J and Liberman 1995 *Chaos* **5** 283-97
- [12] Cuevas J 2003 *Localizacion y Transferencia de Energia em Redes Anarmónicas No Homogénea* Phd thesis Universidad de Sevilla
- [13] Tsitouras C 1999 *Celest. Mech. Dun. Astron.* **74** 223-30
- [14] De Luca J, Drigo Filho E, Ponno A and Ruggiero J R 2004 *Phys. Rev. E* **70** 026213
- [15] Silva J M, Drigo Filho E and Ruggiero J R 2009 *Eur. Phys. J. E* **29** 245-51
- [16] Slade G G, Drigo Filho E and Ruggiero J R 2010 *J. Phys.: Conf. Ser.* **246** 012039

- [17] Englander S W, Kallenbach N R, Heeger A J, Krumhansl J A and Litwin A 1980 *Proc. Natl. Acad. Sci.* **77** 7222-6
- [18] Leroy J L, Kochoyan M, Huynh-Dinh T and Guéron M 1988 *J. Mol. Biol.* **200** 223-38

# Analysis of Lattice Size, Energy Density and Denaturation for a One-Dimensional DNA Model

Gabriel Gouvea Slade, Natalia Favaro Ribeiro, Elso Drigo Filho, Jose Roberto Ruggiero

Department of Physics, Sao Paulo State University, São José do Rio Preto, Brazil  
Email: ggslade@hotmail.com

Received January 21, 2012; revised February 30, 2012; accepted March 7, 2012

## ABSTRACT

There are several mechanical models to describe the DNA phenomenology. In this work the DNA denaturation is studied under thermodynamical and dynamical point of view using the well known Peyrard-Bishop model. The thermodynamics analysis using the transfer integral operator method is briefly reviewed. In particular, the lattice size is discussed and a conjecture about the minimum energy to denaturation is proposed. In terms of the dynamical aspects of the model, the equations of motion for the system are integrated and the results determine the energy density where the denaturation occurs. The behavior of the lattice near the phase transition is analyzed. The relation between the thermodynamical and dynamical results is discussed.

**Keywords:** DNA Mechanical Model; Peyrard-Bishop Model; Lattice Size; Thermal Denaturation

## 1. Introduction

The DNA molecule contains the genetic information and it is responsible for the transmission of hereditariness [1]. Since the discovery of its double helix structure done by Watson and Crick [2], researchers of several areas of science concentrated their attention to understand structural and functional aspects of this complex molecule. In the transcription and replication phenomena of DNA the ribbons separation in the double helix is an important effect, because it is necessary to expose the nitrogen bases to the solution. This means that large amplitudes and highly located motions are necessary and the dynamic of the molecule should be nonlinear.

Several models have been proposed to describe the DNA [3]. One of these is the Peyrard-Bishop (PB) model, proposed at 1989 to study DNA denaturation using statistical mechanics [4]. The original model consists of a pair of one dimensional lattice of harmonic oscillators; the adjacent oscillators of each lattice are bonded by a nonlinear Morse potential mimicking the hydrogen bond of the real molecule. The main feature of this model is to describe the separation of the double strand in terms of the average stretching of the base pairs.

The PB model and some variations [5-7] have been used to study the dynamics [8-10] and the thermodynamics [11-13] of DNA. From the dynamical point of view, there are studies about localized energy modes [14] that were identified as precursors of the denaturation and transcription process. These modes could also prescribe

the dynamic of DNA in room temperature, in which large amplitude and highly localized motions had been experimentally verified [15,16]. From the thermodynamical point of view, the original model describes quantitatively the expected results for the DNA denaturation temperature. Recently, it has been discussed modifications in the original model in order to include a more abrupt phase transition [17].

In this work, we analyze the thermodynamical and dynamical aspects of the PB model and relate these two approaches. In the literature the study of nonlinear lattices is done for a different number of oscillators [8,18,19]. Besides that, other works discuss the possibility of phase transition to finite lattices [20,21]. The main objective of the paper is to suggest a criterion to fix the minimum size of the lattice. In order to get this result, we use the transfer integral operator method [22] and calculate the error committed in the partition function of the system. Thermodynamic results also lead to conjecture a minimum energy per base pair for occurrence of the lattice phase transition. This threshold energy can also be verified from dynamical results. We propose that the phase transition can be dynamically observed by following the time evolution of the position of the oscillators for different energies.

## 2. The Peyrard-Bishop Model

In the Peyrard-Bishop original model each strand of the macromolecule is represented by a harmonic lattice and



the interaction between them is described by a nonlinear potential. The three-dimensional aspects of the helically structure are not considered and only the motions perpendicular to the strands are analyzed [4]. The nucleotides positions are denoted by  $u_j$  and  $v_j$ , respectively, with  $j=1,2,\dots,N$ . For simplicity, we assume that the chains are homogeneous, *i.e.*, all masses and all elastic constants are equal.

The Hamiltonian of the model for a homogeneous chain is expressed as:

$$H_{PB} = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} (\dot{u}_j^2 + \dot{v}_j^2) + \frac{k}{2} (u_{j+1} - u_j)^2 + \frac{k}{2} (v_{j+1} - v_j)^2 + D \left[ \exp(-a(u_j - v_j)) - 1 \right]^2 \right\} \quad (1)$$

The last term in Equation (1) correspond to the Morse potential used to describe the hydrogen bonds, the parameters  $D$  and  $a$  are related, respectively, with the depth and width of the potential well,  $k$  is the elastic constant of the harmonic potential used to simulate the stacking interaction and  $m$  is the mass. The Hamiltonian (1) can be

uncoupled by introducing new variables  $x_j = \frac{(u_j + v_j)}{\sqrt{2}}$

and  $y_j = \frac{(u_j - v_j)}{\sqrt{2}}$ . The  $H_{PB}$  Hamiltonian can be

written as the sum of two terms, one of them depending only on  $x$  variable representing a chain of harmonic oscillators and it is not important for our analysis here. On the other hand, the Hamiltonian dependent on  $y$  variable can be written as

$$H_y = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{m}{2} \dot{y}_j^2 + \frac{k}{2} (y_{j+1} - y_j)^2 + D \left[ \exp(-a\sqrt{2}y_j) - 1 \right]^2 \right\} \quad (2)$$

This Hamiltonian represents a chain of harmonic oscillators with the additional on site Morse potential that carries the nonlinearity of the model.

### 3. Thermodynamical Analysis

The thermodynamic analysis of the system is described by the partition function  $Z$  expressed in terms of the variable representing the average stretching of the base pairs ( $y_n$ ), *i.e.*,

$$Z = \int \delta y \exp(-\beta H(y)) = \int \prod_{n=1}^N dy_n \exp(-\beta H(y_n, y_{n-1})) \quad (3)$$

where  $N$  is the number of base pairs in the chain,

$\beta = \frac{1}{k_B T}$ ,  $k_B$  is the Boltzmann constant,  $T$  is the tem-

perature and  $H(y_n, y_{n-1})$  is the uncoupled Hamiltonian of the model, given by Equation (2).

The transfer integral operator method [22] is used to determine the thermodynamical properties from the partition function. This method allows relating the partition function with eigenfunctions  $\psi_n$  and eigenvalues  $\varepsilon_n$  given by the following pseudo-Schrödinger equation:

$$\left[ -\frac{1}{2\beta^2 k} \frac{d^2}{dy_i^2} + V(y_i) \right] \psi_n(y_i) = \left[ \varepsilon_n + \frac{1}{2\beta} \ln \left( \frac{2\pi}{\beta k} \right) \right] \psi_n(y_i) \quad (4)$$

where  $V(y_i)$  is the Morse potential. From the solutions of Equation (4), the partition function can be obtained by the sum  $Z = \sum_n \exp(-N\beta\varepsilon_n)$ . However, in the thermo-

dynamical limit in which the number of particles is very large ( $N \rightarrow \infty$ ), the partition function is dominated by the ground state. For this reason, the analysis of the problem is usually limited to determine the energy eigenfunction and eigenvalue for the ground state.

The characterization of the phase transition for DNA molecule is done following the dependence of an order parameter with the temperature of the system. Usually, the order parameter is the average stretching of base pairs ( $\langle y \rangle$ ) [4,11].

The eigenfunctions that are solution of the pseudo-Schrödinger Equation (4) can be characterized as a probability density. In this way, the average stretching of the base pairs can be obtained from the equality:

$$\langle y \rangle = \frac{\int_{-\infty}^{\infty} y \psi^2 dy}{\int_{-\infty}^{\infty} \psi^2 dy} \quad (5)$$

There are several methods that can be used to determine the solutions of Equation (4), for example, the Laplace transforms [23] and by using the factorization method [24]. Then, the eigenenergy and eigenfunction for the ground state of Morse potential are known (see, for example, references [4,11]):

$$\psi_{0M} = (\sqrt{2a})^{1/2} \frac{(2d)^{d-1/2}}{[\Gamma(2d-1)]^{1/2}} \exp(-de^{-\sqrt{2}ay}) \exp \left[ -\left( d - \frac{1}{2} \right) \sqrt{2}ay \right], \quad (6)$$

and

$$\varepsilon_{0M} = \frac{1}{2\beta} \ln \left( \frac{\beta k}{2\pi} \right) + \frac{a}{\beta} \left( \frac{D}{k} \right)^{1/2} - \frac{a^2}{4\beta^2 k} \quad (7)$$

where the condition  $d \equiv \left(\frac{\beta}{a}\right)(kD)^{1/2} > \frac{1}{2}$  must be observed in order to exist bond states.

From the ground state eigenfunction given by (6), the average stretching of base pairs can be found by using Equation (5). To this end it is necessary to fix the parameters which characterize the model. Following the reference [25], the better parameters for Morse potential to adjust to DNA are  $D = 0.03$  eV and  $a = 2.81$  Å<sup>-1</sup> and the elastic constant to the harmonic potential is  $k = 0.06$  eV·Å<sup>-2</sup>. Using these parameters, the behavior of  $\langle y \rangle$  with temperature has an increase in the average stretching of the base pairs, indicating the thermal denaturation of the DNA molecule in the temperature range from 300 to 350 K.

Other approach to determine the melting temperature can be made by noting that the eigenfunction obtained from Equation (4) must be quadratically integrable. Then, it is possible to determine from the eigenfunction (6) a critical temperature of the phase transition ( $T_c$ ). The eigenfunction (6) is quadratically integrable only if  $d$  is higher than 0.5. For  $d$  lower or equal 0.5 the system does not have a discrete bond states and the square of the wave function integrated in all space diverges. Then, the critical temperature  $T_c$  is obtained from  $d = 0.5$  and it is given by

$$T_c = \frac{2\sqrt{kD}}{ak_B} \quad (8)$$

Substituting the parameters  $D$ ,  $a$ ,  $k$  and the Boltzmann constant,  $k_B = 8.617 \times 10^{-5}$  eV/K, in Equation (8) the value of the critical temperature is, approximately, 350 K. The reference [1] indicates that the denaturation temperature of the DNA molecule varies in the range 318 to 372 K, depending on the nucleotides composition of the chain. In this way, the obtained critical temperature is consistent with experimental results.

The thermodynamical treatment of the Peyrard-Bishop model to DNA was realized assuming a very large number of oscillators in the chain. In this limit, the excited states to the Morse potential were disregard. If the number of oscillators is not large, it is necessary to estimate the numerical error in this approach. The partition function (3), written in terms of the eigenvalues of Equation (4), can be rearranged in the following form:

$$\begin{aligned} Z &= \sum \exp(-N\beta\varepsilon_n) \\ &= \exp(-N\beta\varepsilon_0) + \exp(-N\beta\varepsilon_1) + \dots \\ &= \exp(-N\beta\varepsilon_0) \left[ 1 + \exp(-N\beta(\varepsilon_1 - \varepsilon_0)) + \dots \right] \end{aligned} \quad (9)$$

Then, the first order error in the partition function is  $\exp(-N\beta(\varepsilon_1 - \varepsilon_0))$ . It is important to note that the series (9) must be convergent otherwise the thermodynamic

limit could not be valid to none value of the particles number  $N$ . So the higher terms in (9) are always lower than the first one. In order to estimate the value of  $N$ , we should know the difference between the energy eigenvalues  $\varepsilon_1$  and  $\varepsilon_0$ . This estimative can be done remembering that the Morse potential permits bond states to the values of  $n = 0, 1, 2, \dots, \left(d - \frac{1}{2}\right)$ , with

$$d = \left(\frac{\beta}{a}\right)(kD)^{1/2}. \text{ Using the parameters given above and the temperature equal to 300 K, the value obtained to } \left(d - \frac{1}{2}\right) \text{ is approximately 0.08. This means that there is}$$

only one bond state inside the potential well at this temperature, the ground state. Increasing the temperature above 350 K even the ground state will be out of the potential well. On the other hand, a discrete first excited state appears only for temperature lower than 150 K.

Thus, for the temperature range of interest, the first excited state is in the continuum part of the spectrum. In this case, the difference between the ground state and the first energy level of the continuum spectrum can be estimated as the value of the depth of the well,  $D$ , minus the value of the ground state energy,  $\varepsilon_0$ , *i.e.*,

$\Delta\varepsilon = \varepsilon_1 - \varepsilon_0 \cong D - \varepsilon_0$ . Consequently, the error by disregarding the first state above the ground state is  $\exp(-N\beta\Delta\varepsilon)$ . From the used parameters and considering the size of the chain equal to 21 oscillators, the error in the partition function by disregarding the second term in the expansion (9) at 300 K is lower than  $10^{-5}$ . This result indicates that a chain with 21 oscillators can be considered as being sufficiently large to disregard the states above the ground state. This procedure can be adopted to control the error in terms of the lattice size. It is important to observe that for the system close the denaturation temperature, the eigenvalue  $\varepsilon_0$  is close the top of the potential well, *i.e.*,  $\Delta\varepsilon$  becomes minor. Then, the continuum levels of the spectrum become more and more important to the description of the system.

Considering the above arguments, the characterization of the phase transition of the DNA molecule by the thermodynamical formalism can be done admitting that all the base pairs have sufficient energy to break the Morse potential, *i.e.*, when the oscillators have energy above the potential well. In this way, when the energy of each base pair is equal to or higher than  $D$ , the wave function is no more quadratically integrable and the phase transition occurs. An alternative way to analyze this relation between the melting process and the energy of each base pair is to note that the energy density of the lattice can be related with the melting temperature by the relation  $\frac{E}{N} = k_B T$ . As the critical temperature obtained

is 350 K, we can predict that the energy density necessary to denaturation is  $\frac{E}{N} = 0.03 \text{ eV/oscillator}$ . One

observes that this value is the same that was used to the depth of the potential well  $D$  which reinforce the previous arguments. Summarizing, from this analysis, the denaturation occurs when the energy per oscillator is at least equal to the depth of the Morse potential well.

#### 4. Dynamical Study of the Model

In this section the dynamical results for the Peyrard-Bishop model are discussed. The numerical calculation can be simplified if we introduce dimensionless variables:

$\xi_j = a\sqrt{2}y_j$  and  $\tau = 2\left(\frac{Da^2}{m}\right)^{\frac{1}{2}}t$ . The Hamiltonian (2)

can be rewritten as a function of a single parameter:

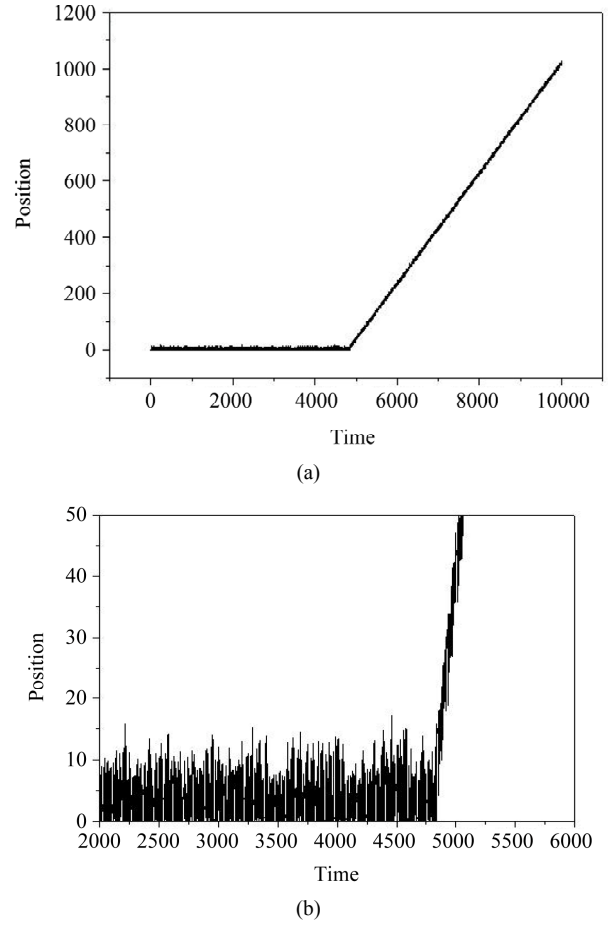
$$H = \sum_{j=1}^N \left\{ \frac{1}{2} \dot{\xi}_j^2 + \frac{1}{2} C (\xi_{j+1} - \xi_j)^2 + \frac{1}{2} (\exp(-\xi_j) - 1)^2 \right\} \quad (10)$$

where  $\dot{\xi} = \frac{d\xi}{d\tau}$ ,  $C = \frac{k}{4Da^2}$  and  $H_y \equiv 2DH$ . So the equations of motion are given by:

$$\ddot{\xi}_j = C(\xi_{j+1} + \xi_{j-1} - 2\xi_j) + \exp(-2\xi_j) - \exp(-\xi_j) \quad (11)$$

We integrate the equations of motion using the tenth order Runge-Kutta Nystrom method [26]. The initial condition is such that only the central oscillator of the chain is excited and all its energy is kinetic. Then, at time  $t=0$  all oscillators are in their equilibrium position and at rest with the exception of the central oscillator that has an initial velocity. The periodic boundary conditions is used, *i.e.*,  $\xi_0 = \xi_N$  and  $\xi_{N+1} = \xi_1$ . Following the previous discussion (section 3), the number of oscillators used to perform the simulation is 21.

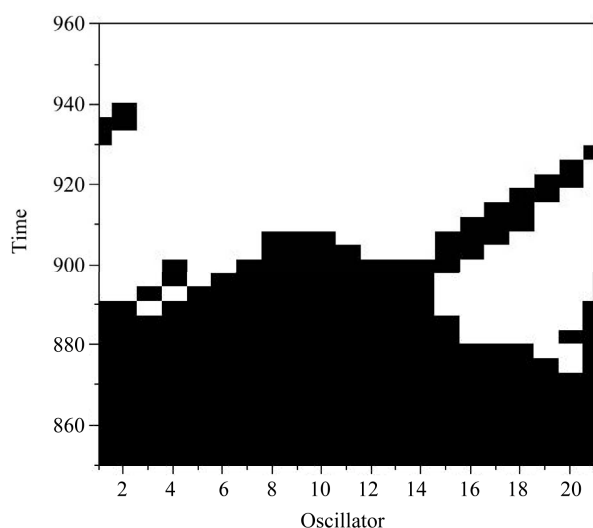
In section 3, we conjecture that the denaturation happens if each oscillator shares an energy corresponding to the depth of the Morse potential well,  $D$ . By using the dimensionless variables, as writing in (10), this depth is tracked back to the value 0.5. In order to characterize the denaturation, we follow the position value ( $y$ ) of each oscillator and its Morse potential energy as a function of the time. We consider that the chain reaches the denaturation when all the oscillators get the Morse potential equal to or larger than 0.5. In this case all the hydrogen bonds should be broken and the double strand should be separated. **Figure 1** shows the position  $y$  of all the oscillators superposed as a function of the time. In this simulation it is used  $N=21$  and the energy density is 0.7857. Thus, in **Figure 1** there are 21 curves superposed, there is one curve for each site of the lattice. When all the oscillators acquire energy of the Morse potential equiva-



**Figure 1.** (a) Position of each of the oscillators superposed as a function of the time; (b) A zoom in the region where the onsite potential is broken down.  $N = 21$  and  $\frac{E}{N} = 0.7857$ .

lent to the depth of the well, the positions of all oscillators begin to rise constantly, so the chain starts a uniform translation motion. Once  $y$  represents the separation of a base pair, this behavior characterizes qualitatively the broken of the hydrogen bonds and consequently the DNA denaturation.

Another result obtained from the dynamics is related with the behavior of the chain before the phase transition of the lattice. Following the time evolution of the energy of Morse for each oscillator we observe the behavior of the hydrogen bond in the denaturation process. A cooperative effect in this process is observed. Specifically, it is noted that when one hydrogen bond is broken it induces a broken of some neighbour hydrogen bonds forming “bubbles” in the lattice. This occurs in different parts of the chain and these regions grow up until the complete separation of the lattices, *i.e.*, the denaturation occurs. This behavior is shown in the **Figure 2** where the temporal evolution of the hydrogen bond break of each oscillator can be observed. In this figure the site bonded is



**Figure 2. Hydrogen bond of each oscillator in function of the time. Black color represents the formed bonds, while white color represents the broken bond.  $N = 21$  and  $\frac{E}{N} = 0.881$ .**

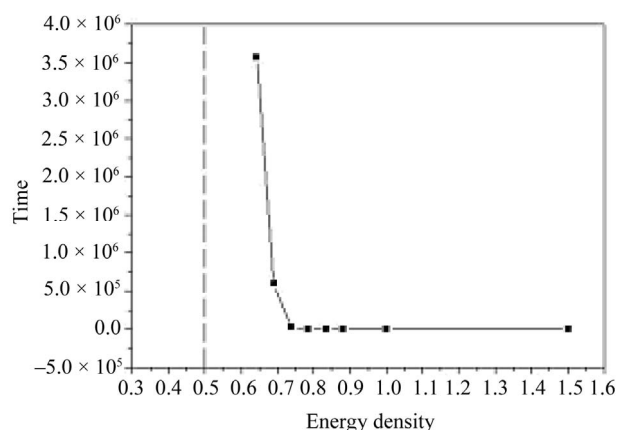
represented by black color and the broken hydrogen bond is indicated by the white color.

Finally we analyze the energy density in the model. Then we simulate different energy densities and verify the necessary time to denaturation. This result is presented in **Figure 3**. We note that small values of the energy density correspond to high values of time to obtain the denaturation. The results suggest also that an asymptotic behavior could be achieved for energy density near 0.5, which is the well depth, in accordance with the thermodynamic results. Others initial conditions were tested and the results are qualitatively in agreement with these.

## 5. Conclusions

In this work we studied the thermodynamic and dynamic properties of the one dimensional model to study the DNA macromolecule. The thermodynamical analysis inferred that a chain of 21 oscillators should be sufficient large to analyze the behavior of the system for room temperatures (300 K), once that the error in the partition function is about  $10^{-5}$  when despising the excited states of the Schrödinger-type Equation (4). It is important to observe that, if the system is near the denaturation temperature, the thermodynamic results indicate that it is necessary a large chain to describe its properties, otherwise the error in the partition function becomes significant.

It is suggested a dynamical approach to analyze the thermal denaturation by studying the stretching of the base pairs ( $y$ ) for each oscillator on the lattice. This analysis permits to observe that the formation of bubbles is



**Figure 3. Energy density of the system as a function of the necessary time to occur denaturation.  $N = 21$ .**

part of the melting process. The minimum energy density needed to the denaturation is related with the energy of the potential well, *i.e.*, it is necessary that all oscillators of the chain get energy higher than the parameter  $D$  of the Morse potential to get the melting. The dynamical calculations of the model, in a lattice of 21 oscillators, show that the denaturation occurs when the energy densities tends to the value of  $D$ . However, for the obtained results the energy is always higher than that indicated from thermodynamics analysis. Two causes can be identified to this behavior, first the energy in the dynamic simulation are not localized only in the Morse potential, part of it can be localized in the harmonic potentials. Other cause is related with the fact that the thermodynamics results indicate that near the denaturation temperature it is necessary a larger chain to describe the system. Nevertheless the behavior of the chain is in agreement with the DNA phenomenology and both formalisms converge to the same result.

## 6. Acknowledgements

The authors are grateful to Capes and CNPq for the financial support.

## REFERENCES

- [1] W. Saenger, "Principles of Nucleic Acid Structure," Springer-Verlag Press, New York, 1984.  
[doi:10.1007/978-1-4612-5190-3](https://doi.org/10.1007/978-1-4612-5190-3)
- [2] G. B. Watson and F. H. Crick, "Molecular Structure of Nucleic Acids—A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid," *Nature*, Vol. 171, 1953, pp. 737-738.  
[doi:10.1038/171737a0](https://doi.org/10.1038/171737a0)
- [3] L. Yakushevich, "Nonlinear Physics of DNA," Wiley Series in Nonlinear Science, Chichester, 1998.
- [4] M. Peyrard and A. R. Bishop, "Statistical Mechanics of a Nonlinear Model for DNA Denaturation," *Physical Review Letters*, Vol. 62, No. 23, 1989, pp. 2755-2758.

- [doi:10.1103/PhysRevLett.62.2755](https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.62.2755)
- [5] T. Dauxois, M. Peyrard and A. R. Bishop, "Entropy-driven DNA denaturation," *Physical Review E*, Vol. 47, No. 1, 1993, pp. 44-47. [doi:10.1103/PhysRevE.47.R44](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.47.R44)
- [6] M. Joyeux and S. Buyukdagli, "Dynamical Model Based on Finite Stacking Enthalpies for Homogeneous and Inhomogeneous DNA Thermal Denaturation," *Physical Review E*, Vol. 72, No. 5, 2005, Article ID: 051902. [doi:10.1103/PhysRevE.72.051902](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.72.051902)
- [7] M. Peyrard, S. Cuesta-López and G. James, "Nonlinear Analysis of the Dynamics of the DNA Breathing," *Journal of Biological Physics*, Vol. 35, No. 1, 2009, pp. 73-89. [doi:10.1007/s10867-009-9127-2](https://doi.org/10.1007/s10867-009-9127-2)
- [8] E. Zamora-Sillero, A. V. Shapovalov and F. J. Esteban, "Formation, Control, and Dynamics of N Localized Structures in the Peyrard-Bishop Model," *Physical Review E*, Vol. 76, No. 6, 2007, Article ID: 066603. [doi:10.1103/PhysRevE.76.066603](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.76.066603)
- [9] S. Zdravkovic and M. V. Sataric, "DNA Dynamics and Big Viscosity," *International Journal of Modern Physics B*, Vol. 17, No. 31-32, 2003, pp. 5911-5923. [doi:10.1142/S0217979203023513](https://doi.org/10.1142/S0217979203023513)
- [10] J. De Luca, E. Drigo Filho, A. Ponno and J. R. Ruggiero, "Energy Localization in the Peyrard-Bishop DNA Model," *Physical Review E*, Vol. 70, No. 2, 2004, Article ID: 026213. [doi:10.1103/PhysRevE.70.026213](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.70.026213)
- [11] M. Peyrard, "Nonlinear Dynamics and Statistical Physics of DNA," *Nonlinearity*, Vol. 17, No. 2, 2004, pp. 1-40. [doi:10.1088/0951-7715/17/2/R01](https://doi.org/10.1088/0951-7715/17/2/R01)
- [12] G. Weber, "Sharpe DNA Denaturation Do to Solvent Interaction," *Europhysics Letters*, Vol. 73, No. 5, 2006, p. 806. [doi:10.1209/epl/i2005-10466-6](https://doi.org/10.1209/epl/i2005-10466-6)
- [13] N. F. Ribeiro and E. Drigo Filho, "Using a One-Dimensional Lattice Applied to the Thermodynamic Study of DNA," *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 246, 2010, Article ID: 012037. [doi:10.1088/1742-6596/246/1/012037](https://doi.org/10.1088/1742-6596/246/1/012037)
- [14] G. G. Slade, E. Drigo Filho and J. R. Ruggiero, "Stability of Breathers in Simple Mechanical Models for DNA," *Journal of Physics: Conference Series*, Vol. 246, 2010, Article ID: 012039. [doi:10.1088/1742-6596/246/1/012039](https://doi.org/10.1088/1742-6596/246/1/012039)
- [15] S. W. Englander, N. R. Kallenbach, A. J. Heeger, J. A. Krumhansl and A. Litwin, "Nature of the Open State in Long Polynucleotide Double Helix—Possibility of Soliton Excitations," *Proceedings of the National Academy of Sciences*, Vol. 77, No. 12, 1980, pp. 7222-7226. [doi:10.1073/pnas.77.12.7222](https://doi.org/10.1073/pnas.77.12.7222)
- [16] J. L. Leroy, M. Kochoyan, T. Huynh-Dinh and M. Guéron, "Characterization of Base-Pair Opening in the Deoxynucleotide Duplexes Using Catalyzed Exchange of the Imino Proton," *Journal of Molecular Biology*, Vol. 200, No. 2, 1988, pp. 223-238. [doi:10.1016/0022-2836\(88\)90236-7](https://doi.org/10.1016/0022-2836(88)90236-7)
- [17] M. Peyrard, S. Cuesta-López and D. Angelov, "Experimental and Theoretical Studies of Sequence Effects on the Fluctuation and Melting of Short DNA Molecules," *Journal of Physics: Condensed Matter*, Vol. 21, No. 3, 2009, Article ID: 034103. [doi:10.1088/0953-8984/21/3/034103](https://doi.org/10.1088/0953-8984/21/3/034103)
- [18] J. M. Silva, E. Drigo Filho and J. R. Ruggiero, "Localization and Delocalization of Energy in a Peyrard-Bishop Chain," *The European Physical Journal E: Soft Matter and Biological Physics*, Vol. 29, No. 2, 2009, pp. 245-251. [doi:10.1140/epje/i2009-10475-9](https://doi.org/10.1140/epje/i2009-10475-9)
- [19] B. S. Alexandrov, L. T. Wille, K. Ø. Rasmussen, A. R. Bishop and K. B. Blagoev, "Bubble Statistics and Dynamics in Double-Stranded DNA," *Physical Review E*, Vol. 74, No. 5, 2006, Article ID: 050901. [doi:10.1103/PhysRevE.74.050901](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.74.050901)
- [20] N. Theodorakopoulos, "Thermodynamic Instabilities in One-Dimensional Particle Lattices: A Finite-Size Scaling Approach," *Physical Review E*, Vol. 68, No. 2, 2003, Article ID: 026109. [doi:10.1103/PhysRevE.68.026109](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.68.026109)
- [21] S. Buyukdagli and M. Joyeux, "Theoretical Investigation of Finite Size Effects at DNA Melting," *Physical Review E*, Vol. 76, No. 2, 2007, Article ID: 021917. [doi:10.1103/PhysRevE.76.021917](https://doi.org/10.1103/PhysRevE.76.021917)
- [22] D. J. Scalapino and M. Sears, "Statistical Mechanics of One-Dimensional Ginzburg-Landau Fields," *Physical Review B*, Vol. 6, No. 9, 1972, pp. 3409-3416. [doi:10.1103/PhysRevB.6.3409](https://doi.org/10.1103/PhysRevB.6.3409)
- [23] G. Chen, "The Exact Solutions of the Schrodinger Equation with the Morse Potential via Laplace Transforms," *Physical Review A*, Vol. 326, No. 1-2, 2004, pp. 55-57. [doi:10.1016/j.physleta.2004.04.029](https://doi.org/10.1016/j.physleta.2004.04.029)
- [24] E. D. Filho and R. M. Ricotta, "Morse Potential Energy Spectra through the Variational Method and Supersymmetry," *Physics Letters A*, Vol. 269, No. 5-6, 2000, pp. 269-276. [doi:10.1016/S0375-9601\(00\)00267-X](https://doi.org/10.1016/S0375-9601(00)00267-X)
- [25] R. A. S. Silva, E. D. Filho and J. R. Ruggiero, "A Model Coupling Vibrational and Rotational Motion for DNA Molecule," *Journal of Biological Physics*, Vol. 34, No. 5, 2008, pp. 511-519. [doi:10.1007/s10867-008-9111-2](https://doi.org/10.1007/s10867-008-9111-2)
- [26] C. Tsitouras, "A Tenth Order Symplectic Runge-Kutta-Nystrom Method," *Celestial Mechanics and Dynamical Astronomy*, Vol. 74, No. 4, 1999, pp. 223-230. [doi:10.1023/A:1008346516048](https://doi.org/10.1023/A:1008346516048)