

UNIVERSIDADE FEDERAL DE JUIZ DE FORA  
INSTITUTO DE CIÊNCIAS EXATAS  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FÍSICA

Marlon de Assis Modesto

Seletividade da cis-platina com fragmentos de DNA: Um estudo teórico

Juiz de Fora  
2024

**Marlon de Assis Modesto**

**Seletividade da cis-platina com fragmentos de DNA: Um estudo teórico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Física. Área de concentração: Física da Matéria Condensada.

Orientadora: Prof. Dra. Zélia Maria Da Costa Ludwig

Coorientador: Prof. Dr Valdemir Ludwig

Juiz de Fora

2024

Ficha catalográfica elaborada através do programa de geração automática da Biblioteca Universitária da UFJF, com os dados fornecidos pelo(a) autor(a)

Modesto, Marlon de Assis.

Seletividade da cis-platina com fragmentos de DNA: Um estudo teórico / Marlon de Assis Modesto. -- 2024.

102 f. : il.

Orientadora: Zélia Maria da Costa Ludwig

Coorientador: Valdemir Ludwig

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de Juiz de Fora, ICE/IFSEMG. Programa de Pós-Graduação em Física, 2024.

1. DNA. 2. Cisplatina. 3. DFT. 4. xTB. I. Ludwig, Zélia Maria da Costa, orient. II. Ludwig, Valdemir, coorient. III. Título.

**Marlon de Assis Modesto**

**Seletividade da cis-platina com fragmentos de DNA: um estudo teórico**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Física da Universidade Federal de Juiz de Fora como requisito parcial à obtenção do título de Mestre em Física. Área de concentração: Física.

Aprovada em 30 de agosto de 2024.

**BANCA EXAMINADORA**

**Profa. Dra. Zélia Maria da Costa Ludwig** - Orientadora  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Valdemir Eneias Ludwig** - Coorientador  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Prof. Dr. Lucas Modesto da Costa**  
Universidade Federal Rural do Rio de Janeiro

**Prof. Dr. Fernando Sato**  
Universidade Federal de Juiz de Fora

**Profa. Dra. Ana Claudia Monteiro Carvalho**  
Universidade Federal de São João del-Rei

Juiz de Fora, 29/08/2024.



Documento assinado eletronicamente por **Zelia Maria da Costa Ludwig, Membro**, em 30/08/2024, às 16:50, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Valdemir Eneias Ludwig, Professor(a)**, em 30/08/2024, às 18:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lucas Modesto da Costa, Usuário Externo**, em 31/08/2024, às 09:12, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ana Claudia Monteiro Carvalho, Usuário Externo**, em 01/09/2024, às 11:35, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fernando Sato, Servidor(a)**, em 02/09/2024, às 10:55, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no § 3º do art. 4º do [Decreto nº 10.543, de 13 de novembro de 2020](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no Portal do SEI-Ufjf ([www2.ufjf.br/SEI](http://www2.ufjf.br/SEI)) através do ícone Conferência de Documentos, informando o código verificador **1955517** e o código CRC **06361BF2**.

Dedico este trabalho todos que acompanharam minha jornada, me ajudando e incentivando a chegar onde eu cheguei, aos que me ensinaram, cobraram e acreditaram no meu potencial, aos que não me deixaram desistir e me encorajaram a ir além. Este trabalho é dedicado principalmente aos meus pais, amigos e família que me apoiaram nessa jornada, professores que me estimularam e me mostraram caminhos novos e também a mim mesmo, que não me deixei abater pelas adversidades e me mantive firme no caminho que escolhi.

## AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente aos meus pais, Ibis Alexsandro Deps Modesto e Sebastiana de Assis, por terem me ensinado a ser quem eu sou e por terem me incentivado a buscar o que eu quero, me incentivando principalmente a estudar e me ensinando o valor do trabalho, do estudo, e da perseverança, além de me mostrarem o que é ter caráter e dignidade. Um agradecimento também a minha tia Iolanda Deps Modesto, que me incentivou a terminar e a me manter estudando, e também ajudou de forma ativa nos momentos em que precisei, para conseguir terminar minha graduação. Agradeço também ao meu tio Maxwell Deps Modesto, pelo incentivo, mesmo que de forma indireta.

Agradeço também aos amigos que fiz durante a minha faculdade de licenciatura, que também me incentivaram a não desistir e sempre me apoiaram em todas as loucuras que eu quis tentar durante minha graduação, além de incentivar também minha pós-graduação, principalmente Lucas Fonseca de Carvalho, Rodrigo Vieira, Amanda Alves, Alex Vieira e Taiana Cardoso. Agradeço aos amigos que fiz durante o ensino médio também, principalmente Amanda Menescal e Rodrigo Rocha, que sempre que os encontro incentivam, perguntam e inclusive aconselham sobre as coisas que me ocorrem durante o percurso da pós, e que mesmo após anos ainda se fazem presente em minha vida. Para os amigos e colegas que fiz durante o percurso do mestrado também quero agradecer ao Diego Carvalho, Antônio Kaeliton, André Lucas, Alexandro de Oliveira, Rodrigo Leal, Allan, Yuri Sonco, Jhonnnes Toledo, Isaac Santece, Lucas Brugger, Grabiél Souza, Mateus Henrique Santiago, a mim, Benny Guedes, Andrezza Âreas, Anna Luiza e Ana Lídia Miranda, pelas dicas no decorrer das matérias e tempo disponibilizado para ajudar tanto nos problemas relacionados as necessidades da pesquisa quanto nos problemas relacionados as matérias.

Agradeço também as pessoas que passaram pela minha vida no esporte, ao qual me formou e me fez quem eu sou, que me ensinaram a ser competitivo, a lidar e aprender com a frustração e crescer apesar das adversidades, agradeço ao karate por ter me proporcionado a saber lidar com derrotas e a saber me levantar após cada queda.

Deixo também um agradecimento geral a todos os professores que passaram pela minha vida até a graduação, devido a seus incentivos e aulas, que me cativaram e incentivaram em sua maioria, que me formaram tanto como pessoa curiosa que sou, como quanto o professor que sou, que transformaram e moldaram meu jeito e meu estilo de dar aula, a todos esses um muito obrigado.

Quero agradecer também aos amigos que eu fiz enquanto professor dando aula, pessoas que foram meus professores na infância e por decorrência do destino viraram meus colegas de profissão, que me ensinaram em dois momentos distintos da minha vida. Mas

quero deixar um agradecimento especial a três mulheres ao qual fiz amizade enquanto dava aula, que também me apoiaram quando resolvi fazer o mestrado, mesmo quando não se podia trabalhar e fazer mestrado ao mesmo tempo, gostaria de agradecer a Regina Vieira, Cíntia Assis e Janaína Lopes, pelas risada e pelo incentivo nessa nova jornada ao qual eu escolhi.

Já na pós-graduação quero agradecer grandemente aos professores Zélia Maria da Costa Ludwig e o professor Valdemir Ludwig, por me aceitaram após um momento complicado e mesmo com todas as adversidades me instruíram e orientaram no mestrado para concluir esse trabalho. Gostaria de agradecer também aos professores que direta ou indiretamente me direcionaram ao grupo de pesquisa ideal para mim, o qual me acolheu e me fez sentir representado e aceito, então obrigado a todos que fizeram parte dessa jornada mesmo que minimamente.

Gostaria de agradecer ao grupo de pesquisa do qual faço parte, GSCNano- Grupo de Síntese e Caracterização de Materiais Nanoestruturados e que me apoiou durante todo o trajeto desta pesquisa, e ao grupo de Física da Matéria Condensada, pelo acesso às máquinas que permitiram conseguir fazer essa pesquisa.

Agradeço também as agências de fomento pelo incentivo dado a essa pesquisa: CAPES, CNPq; FAPEMIG. E um agradecimento à Universidade Federal de Juiz de Fora, pelo espaço e oportunidade. E também ao Programa de Pós Graduação em Física pela oportunidade e incentivo a pesquisa.

Eu não luto achando que vou vencer, eu luto por que preciso vencer, para mostrar novos horizontes e pavimentar a estrada, para a nova geração que vem atrás de mim. Kurosaki Ichigo e Marlon de Assis Modesto.

## RESUMO

Neste trabalho são apresentados os resultados da simulação computacional usada para estudar a interação da cisplatina com o DNA. A cisplatina é um agente neoplásico utilizado no tratamento de diversos tipos de câncer. Ela tem uma ação direta sobre as bases dos ácidos nucleicos. O objetivo principal foi investigar a seletividade na interação com os pares de bases. Foi usada uma combinação de métodos semi-empíricos com métodos de DFT para calcular as estruturas, o potencial eletrostático e as energias de interação das moléculas de água resultantes da desidratação da cisplatina. A comparação entre os resultados obtidos com o uso dos dois métodos DFT e xTB mostram que para fins de análise do problema proposto o xTB tem uma boa precisão além de ser mais veloz, contudo é limitado nos tipos de átomos que podem ser simulados, visto que é possível simular até o número atômico 86, e nas propriedades físico-químicas que podem ser obtidas. Os resultados obtidos também mostraram que a energia de interação das ligações de hidrogênio são maiores na interação com pares do tipo Guanina-Citosina indicando uma seletividade maior da cisplatina a estas bases. A análise do potencial eletrostático feita neste trabalho também fornece uma boa explicação para a seletividade sendo portanto um indicativo para interações de moléculas e agentes químicos com o DNA.

Palavras-chave: DNA, cisplatina, simulação, DFT, xTB.

## ABSTRACT

This paper presents computer simulation results on the interaction of cisplatin with DNA. Cisplatin is a neoplastic agent used in the treatment of various types of cancer. It has a direct action on nucleic acid bases. The main objective was to investigate the selectivity of the interaction with the base pairs. We used a combination of semi-empirical and DFT methods to calculate the structures, electrostatic potentials and interaction energies of the water molecules resulting from the dehydration of cisplatin. The comparison between the results obtained using the two DFT and xTB methods shows that for the purposes of analyzing the proposed problem, xTB has good precision and is faster, although it is limited in the types of atoms that can be simulated, since it can simulate up to atomic number 86, and in the physicochemical properties that can be obtained. The results obtained also showed that the hydrogen bond interaction energies are higher when interacting with Guanine-Cytosine pairs, indicating a greater selectivity of cisplatin for these bases. The electrostatic potential analysis carried out in this work also provides a good explanation for the selectivity and is therefore indicative of the interactions of molecules and chemical agents with DNA.

Keywords: DNA, cisplatin, simulation, DFT, xTB.

## List of Figures

Figure 1.1 – DNA. (Imagem ilustrativa obtida no GRATISPNG <sup>1</sup> ) . . . . .	13
Figure 1.2 – Bases Nitrogenadas. (Imagem ilustrativa obtida no Wikipedia <sup>2</sup> ) . . . . .	14
Figure 1.3 – Formação dos Pares de Base. (Imagem ilustrativa obtida no Wikipedia <sup>2</sup> ) . . . . .	15
Figure 1.4 – Formação do Câncer. (Imagem ilustrativa obtida no site do INCA <sup>3</sup> ) . . . . .	15
Figure 3.1 – Fluxograma do procedimento de auto consistência. (Feito pelo autor) . . . . .	28
Figure 3.2 – Visão das contribuições dos métodos GFN. . . . .	42
Figure 3.3 – Solvatação de Uma Molécula . . . . .	45
Figure 4.1 – Par Guanina-Citosina. (Feito usando o programa Gabedit®). A composição do par CG foi feita por: carbonos, que são os átomos representados pela cor cinza; nitrogênio que são os átomos representados pela cor azul; oxigênio que são os átomos representados pela cor vermelho, e também por hidrogênios que são os átomos representados pela cor branca. . . . .	49
Figure 4.2 – Resultado da comparação das distâncias das ligações de hidrogênio usando os métodos DFT e xTB. (Imagem feita usando o SciDAVis®) . . . . .	49
Figure 4.3 – Resultado da comparação das distâncias provenientes das ligações de hidrogênio em meio aquoso. (Imagem feita usando o SciDavis®) . . . . .	50
Figure 4.4 – Comparação das distâncias das ligações de covalentes em gás. (Imagem feita usando o SciDavis®) . . . . .	51
Figure 4.5 – Resultado da comparação das distâncias provenientes das ligações de covalentes em água. (Imagem feita usando o SciDavis®) . . . . .	51
Figure 4.6 – Resultado da comparação da diferença entre os valores das distâncias das ligações de hidrogênio para os dois métodos. (Imagem feita usando o SciDavis®) . . . . .	52
Figure 4.7 – Estrutura do DNA. Esta imagem mostra um fragmento separado da qual foi feito um estudo no meio de uma molécula maior de DNA . . . . .	55
Figure 4.8 – Estrutura do DNA ATAT. (Imagem feita usando o Gabedit®) Nessa composição além dos mesmos elementos apresentados anteriormente, temos o fósforo representado pela cor laranja. . . . .	56
Figure 4.9 – Estrutura do DNA CGCG. (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	57
Figure 4.10 – Estrutura do DNA CGTA + $Pt(NH_3)_2$ . (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	59
Figure 4.11 – Estrutura do DNA $PtNH_3$ . . . . .	61
Figure 4.12 – Estrutura do DNA CGCGPt-A. (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	62
Figure 4.13 – Estrutura do DNA CGCGPt-B. (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	63
Figure 4.14 – Estrutura do DNA ATATPt-A. (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	64
Figure 4.15 – Estrutura do DNA ATATPt-B. (Imagem feita usando o Gabedit®) . . . . .	65

Figure 4.16 – Potencial Eletrostático da Molécula CGCG. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	69
Figure 4.17 – Padrão Adotado para o Potencial Eletrostático. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	70
Figure 4.18 – Potencial Eletrostático Molécula CGCGPtA. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	71
Figure 4.19 – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtA2H <sub>2</sub> O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	72
Figure 4.20 – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtB. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	73
Figure 4.21 – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtB2H <sub>2</sub> O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	74
Figure 4.22 – Potencial Eletrostático da Molécula ATAT. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	75
Figure 4.23 – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtA. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	76
Figure 4.24 – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtA2H <sub>2</sub> O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	76
Figure 4.25 – Potencial Eletrostático de Molécula ATATPtB. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	77
Figure 4.26 – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtB2H <sub>2</sub> O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera) . . . . .	78

## List of Tables

Table 3.1 – Visão das contribuições dos diferentes métodos GFN . . . . .	41
Table 4.1 – Valor da média das diferenças das distâncias por ligação . . . . .	53
Table 4.2 – Diferença entre os dados obtidos das distâncias pelos métodos DFT, xTB e dados experimentais <sup>4</sup> e a média dessas distâncias . . . . .	54
Table 4.3 – Energia das Pontes de Hidrogênio ATAT calculada usando o modelo xTB e com os parâmetros xTB2 . . . . .	57
Table 4.4 – Energia das Pontes de Hidrogênio CGCG calculada usando o modelo xTB e com os parâmetros xTB2 . . . . .	58
Table 4.5 – Energia das Pontes de Hidrogênio da molécula CGTA + $Pt(NH_3)_2$ calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2 . . . . .	60
Table 4.6 – Energia da molécula CGTA-Pt calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2 para os pares de bases ligados a $Pt(NH_3)_2$ . . . . .	60
Table 4.7 – Valores da energia da molécula $H_2O + CGCG$ -Cisplatina calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2 . . . . .	64
Table 4.8 – Valores da energia da molécula $H_2O + ATAT$ -Cisplatina calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2 . . . . .	66
Table 4.9 – Valores das energias das ligações de hidrogênio em kcal/mol das duas estruturas apresentadas para os pares de bases anteriores, comparação entre os resultados obtidos pelos métodos xTB e DFT . . . . .	66

## Contents

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO . . . . .</b>	<b>13</b>
1.1	Ácido Desoxirribonucleico (DNA) . . . . .	13
<b>2</b>	<b>MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS . . . . .</b>	<b>19</b>
2.1	MOTIVAÇÃO . . . . .	19
2.2	FOCO DO TRABALHO . . . . .	19
<b>3</b>	<b>FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA . . . . .</b>	<b>21</b>
3.1	Métodos de Simulação . . . . .	21
3.1.1	Equação de Schrödinger para um sistema molecular . . . . .	21
3.1.2	Método Hartree-Fock e campo auto-consistente . . . . .	23
3.1.3	Teoria do Funcional da Densidade . . . . .	28
3.1.4	Método de Kohn-Sham . . . . .	31
3.1.5	Potenciais de Troca e Correlação . . . . .	33
3.1.6	Métodos Semi-empíricos . . . . .	34
3.2	Modelos de Água . . . . .	44
3.3	Softwares e Procedimentos Computacionais . . . . .	46
3.4	Minimização de Energia e Otimização Estrutural . . . . .	47
<b>4</b>	<b>RESULTADOS E DISCUSSÕES . . . . .</b>	<b>48</b>
4.1	<b>BASES NITROGENADAS ISOLADAS . . . . .</b>	<b>48</b>
4.1.1	Otimização de Geometria para as Bases Nitrogenadas Isoladas . . . . .	48
4.1.2	Resultados . . . . .	49
4.1.3	Valores Obtidos para a Energia de Ligação . . . . .	54
4.1.4	Alterações no DNA com a Interação da Cisplatina . . . . .	58
4.1.5	Resultado da Análise do Potencial Eletrostático . . . . .	69
<b>5</b>	<b>CONCLUSÃO . . . . .</b>	<b>79</b>
5.1	Produção Científica . . . . .	81
5.1.1	Trabalhos apresentados em eventos . . . . .	81
5.1.2	Artigo publicado . . . . .	82
	<b>REFERÊNCIAS . . . . .</b>	<b>83</b>
	<b>ANEXO A – Binding energies and hydrogen bonds effects on DNA-cisplatin interactions: a DFT-xTB study . . . . .</b>	<b>91</b>

## Chapter 1

### INTRODUÇÃO

Neste capítulo será apresentado a estrutura do DNA, a definição de câncer e alguns tratamentos. Também serão apresentados os estudos sobre a cisplatina e o de seu potencial para o tratamento de diversos tipos de câncer, objeto dessa pesquisa desse trabalho, como ele atua no tratamento do câncer, o motivo de seu amplo uso no tratamento de diversos tipos de câncer, e como revisão da literatura será apresentado uma discussão dos trabalhos mais recentes na área.

#### 1.1 Ácido Desoxirribonucleico (DNA)

Toda a informação genética necessária para os organismos vivos é codificada na estrutura do ácido desoxirribonucleico (DNA) de acordo com James D. Watson e Andrew Berry em *DNA: the secret of life*<sup>5</sup>. De acordo com David L. Nelson e Michael M. Cox em *Princípios de Bioquímica de Lehninger*<sup>6</sup>, são os repositórios moleculares que contém informações genéticas, responsáveis por transmitir essas informações às células de uma geração para a outra, sendo essa uma condição fundamental para a vida dos seres vivos.

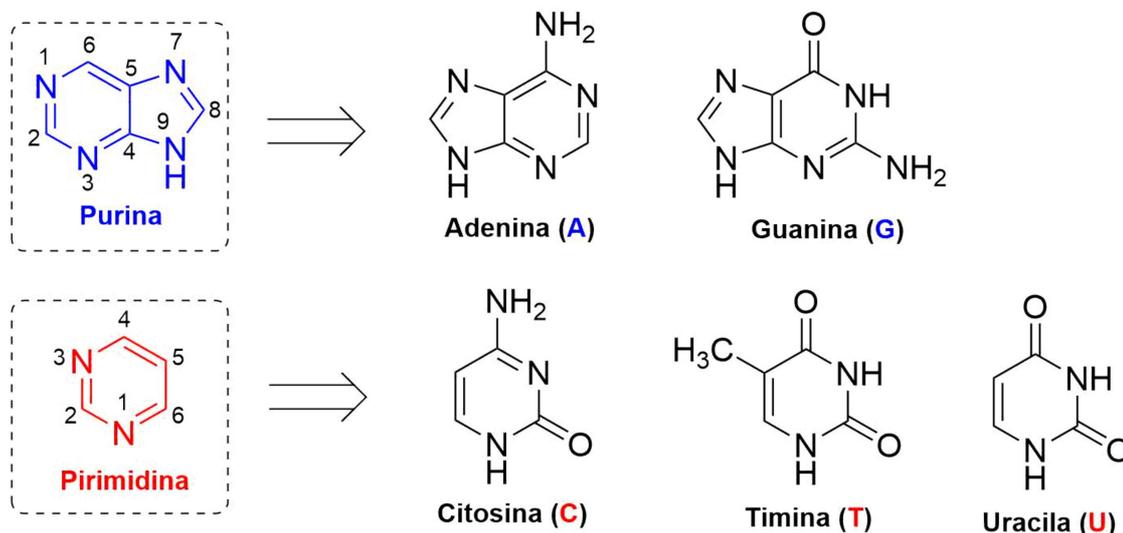
Do ponto de vista estrutural o DNA assume uma forma helicoidal com duas fitas (Figura 1.1). As bases dessa dupla hélice são quase paralelas entre si, unidas por ligações de hidrogênio e interações intra e inter-bases como descrito por Ahmet Altun e colaboradores em *Unveiling the complex pattern of intermolecular interactions responsible for the stability of the DNA duplex*<sup>7</sup>. A interação com íons ( $Na^+$ ,  $K^+$  ou  $Mg^{2+}$ ) é outro aspecto que torna o estudo complexo e desafiador.

**Figure 1.1** – DNA. (Imagem ilustrativa obtida no GRATISPNG<sup>1</sup>)



As bases nitrogenadas tem dois compostos que se relacionam, entre elas as purinas e as pirimidinas. A purinas são bases nitrogenadas que apresentam um duplo anel de átomos de carbono e nitrogênio, enquanto as pirimidinas apresentam apenas um anel.

**Figure 1.2** – Bases Nitrogenadas. (Imagem ilustrativa obtida no Wikipedia<sup>2</sup>)

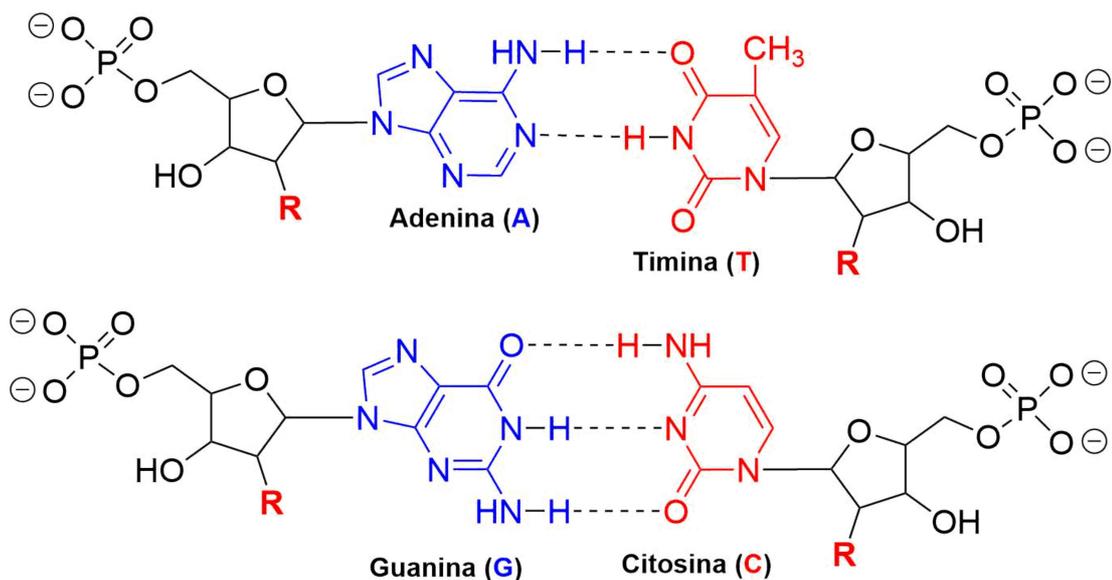


Fonte: Wikipedia (2024).

De acordo com a figura 1.2 o DNA é composto por duas bases púricas e três bases pirimídicas. As bases são formadas por meio de ligações covalentes simples, representadas por um traço único na figura, e ligações covalentes duplas, representadas pelo traço duplo. A purina gera as seguintes bases: adenina e a guanina; enquanto a pirimidina gera as bases: citosina, timina e uracila.

De acordo com Bruce Alberts e colaboradores em *The Molecular Biology of the Cell*<sup>8</sup>, a estrutura do DNA consiste em dois nucleotídeos complementares que se unem. As bases púricas se relacionam apenas com as bases pirimídicas, sendo unidas por meio de uma ligação de hidrogênio. Para fazer a fita dupla, tal qual na imagem 1.1, elas se ligam por um grupo fosfato para então se empilhar e fazer o formato de dupla hélice.

De acordo com a figura 1.3, ligando-se uma base púrica a uma base pirimídica por meio das pontes de hidrogênio, observa-se que o par adenina timina contém duas pontes de hidrogênio e o par citosina guanina possui três pontes de hidrogênio.

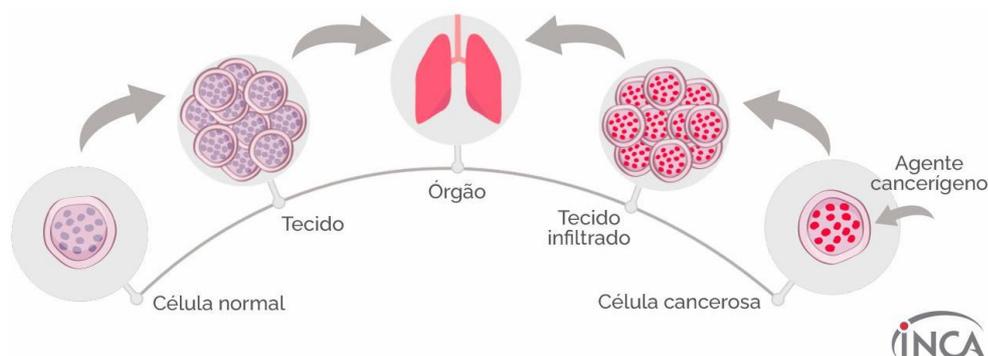
**Figure 1.3** – Formação dos Pares de Base. (Imagem ilustrativa obtida no Wikipedia<sup>2)</sup>)

Fonte: Wikipedia (2024).

Com a estrutura de pares de base formada o empilhamento se dá usando um grupo fosfato para fazer a ligação entre um par de base e o próximo, como dito por Bruce Alberts e colaboradores em *The Molecular Biology of the Cell*<sup>8</sup> e David L. Nelson e Michael M. Cox em *Princípios de Bioquímica de Lehninger*<sup>6</sup>.

Após uma rápida introdução sobre a estrutura do DNA, agora será mostrado o que é o câncer, os modos como eles podem ocorrer no corpo e alguns tratamentos utilizados. O câncer, ou tumor maligno, é o nome dado para um conjunto de mais de 100 doenças, em que o crescimento desordenado de células é um ponto em comum, e que invadem tecidos e órgãos<sup>9,3</sup>.

Além da origem, outras características podem diferenciar os vários tipos de câncer: como a velocidade de multiplicação das células e sua capacidade de invadir órgãos e tecidos vizinhos ou distantes, essa última conhecida como metástase. De acordo com a figura 1.4, tem-se um exemplo da formação da célula cancerígena.

**Figure 1.4** – Formação do Câncer. (Imagem ilustrativa obtida no site do INCA<sup>3)</sup>)

Fonte: INCA (2024).

Após essa rápida introdução sobre o câncer, serão apresentadas algumas formas de tratamentos tais como a cirurgia, a quimioterapia e outros mais recentes ou em desenvolvimento:

**1º Quimioterapia-** Tratamento para destruir as células cancerígenas e que faz uso de medicamentos, que se misturam com o sangue e são levados a todas as partes do corpo, para assim além de combater o câncer inibir o crescimento dessas células, como pode-se ver nas referências<sup>3</sup> e<sup>9</sup>, nos sites da SBC (Sociedade Brasileira de Cancerologia)<sup>10</sup> e da Oncoguia<sup>11</sup>. Esse método inclusive pode ser administrado oralmente, trazendo maior conforto, e podendo ser feito em casa pelo próprio paciente.

**2º Radioterapia-** Tratamento que utiliza de radiações ionizantes para impedir ou inibir o crescimento das células cancerígenas. Geralmente este tratamento é utilizado em tumores localizados que não podem ser totalmente retirados com a cirurgia, ou que costumam retornar ao mesmo local após a cirurgia. Este tratamento é comumente utilizado em conjunto com outros para se obter uma maior eficiência<sup>3,9,10,11</sup>.

**3º Cirurgia-** É o tratamento mais antigo para câncer, usada principalmente quando o tumor ainda está nos estágios iniciais, tendo condições mais favoráveis para sua retirada através de uma operação, podendo ser usado também para diagnóstico e até alívio de sintomas<sup>10,11,3</sup>.

**4º Transplante de Medula Óssea-** A medula óssea é encontrada no interior dos ossos, e nela encontram-se as células-tronco, responsáveis pela formação dos componentes do sangue. Portanto esse método de tratamento é usado quando o câncer afeta as células sanguíneas, como no caso da leucemia e os linfomas<sup>3,9,11</sup>.

**5º Hormonoterapia-** Alguns tumores, como os de próstata e o de mama, possuem receptores específicos para os hormônios como o estrogênio, a progesterona e os androgênios. Este tratamento é feito para impedir com que as células cancerígenas cresçam com a ação desses hormônios<sup>10,11</sup>.

**6º Terapia Alvo-** Este tipo de tratamento tem um alvo molecular específico, agindo sobre algum processo biologicamente importante, preferencialmente um processo central na fisiopatologia da neoplasia. Utilizando-se de medicamentos e outras substâncias para atacar as células cancerígenas através dos processos citados, causando assim um dano menor às células normais.<sup>10,11</sup>

**7º Imunoterapia-** Este tratamento biológico estimula o sistema imunológico, aumentando a ação das células de defesa do organismo, fazendo-as reconhecer o tumor como um agente agressor e assim combatendo-o.

**8º Hipertermia-** Método de tratamento de câncer que eleva a temperatura do tumor acima do nível fisiológico, danificando as células malignas, usando mecanismos como a desnaturação de proteínas, a apoptose e a necrose, uma das formas de fazer isso é

usando nanopartículas magnéticas, como mostrado por Nickolas D. Polychronopoulos e colaboradores em *A Computational Study on Magnetic Nanoparticles Hyperthermia of Ellipsoidal Tumors*<sup>12</sup>, Phong Thanh Nguyen em *3-D Focused Microwave Hyperthermia for Breast Cancer Treatment With Experimental Validation*<sup>13,14</sup>.

Em relação à quimioterapia, a interação da dupla hélice com metais compostos é o ponto principal para a compreensão de vários processos resultantes dessa interação. A cisplatina é um dos melhores medicamentos quimioterápicos à base de metal amplamente utilizada para tratar cânceres, como os que nos testículos, no ovário, no pulmão, no cólon de útero, na bexiga, na cabeça e no pescoço como discutido por Alice V. Klein e Trevor W. Hambley em *Platinum Drug Distribution in Cancer Cells and Tumors*<sup>15</sup> e Sumit Ghosh em *Cisplatin: the first metal based anticancer drug*<sup>16</sup>

Pode-se ver que a cisplatina é eficiente também em tumores de células germinativas como linfomas e sarcomas como descrito por Shaloam Dasari e Paul Bernard Tchounwou em *Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action*<sup>17</sup>, de acordo com o estudo essa ação da cisplatina no DNA se dá via interação com as bases purinas, interferindo nos mecanismos de reparos causando danos ao DNA e induzindo a apoptose, ou seja a morte programada, das células cancerosas. Apesar de sua eficiência ela pode levar a diversos efeitos colaterais indesejáveis.

Mas há uma limitação, já apontada por Deborah B. Zamble e Stephen J. Lippard em *Cisplatin and DNA repair in cancer chemotherapy*<sup>18</sup>, que é a resistência adquirida à medicação, o que pode levar a uma toxicidade grave, devido ao reparo do DNA. A cisplatina de acordo com o estudo citado é eficaz na inibição desse mecanismo de reparo, mas isso também leva a uma sensibilização celular à droga. As principais reações adversas relatadas são: gastrointestinais, toxicidade, nefrotoxicidade, hepatotoxicidade, ototoxicidade, neurotoxicidade, e resistência aos medicamentos. Os efeitos adversos ocorrem porque a maioria dos medicamentos quimioterápicos agem de maneira inespecífica, o que também pode destruir as células saudáveis.

O mecanismo de ação da cisplatina no ambiente celular é amplamente discutido em diversas referências<sup>15,19,20,21</sup>. Inicialmente, envolve uma reação com água para substituir átomos de cloro presentes na molécula de cisplatina com os grupos OH. Este é um processo chamado de aquação ou ativação. A razão desses complexos atuarem como agentes antitumorais é o resultado da formação de lesões citotóxicas, mas ainda há debate sobre como essas drogas funcionam<sup>16,22,23</sup>.

De acordo com *Sinara Mônica Vitalino de Almeida e colaboradores em Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer*<sup>24</sup> a cisplatina é eficaz no tratamento de câncer de células pequenas e grandes, e que estão sendo explorados compostos híbridos devido a essa combinação exibir um espectro mais amplo de atividade antitumoral, permitindo assim aumentar a eficácia do tratamento e reduzir os efeitos colaterais.

Sumit Ghosh em *Cisplatin: The first metal based anticancer drug*<sup>16</sup>, mostra que a interação da cisplatina com o DNA inibem a produção de DNA e mRNA e proteína, bloqueando assim a replicação do DNA, ativando várias vias de transdução de sinal e assim desencadeando a morte celular por necrose ou apoptose. O mecanismo de ação da cisplatina envolve o ataque a vários locais dentro das células cancerosas, dificultando o crescimento e a divisão das mesmas.

A tese aceita é de que a atividade antitumoral da cisplatina origina-se da interação com átomos de N da purina base (Guanina ou Adenina). Formação de ligações cruzadas (intra e inter) resulta em contorções na geometria do duplo hélice<sup>25</sup>. Ainda há debates contínuos sobre quais das interações cisplatina-DNA são mais significativos para morte celular, ligações entre pares subsequentes do mesmo hélice resulta em citotoxicidade mais eficaz<sup>16,25</sup>. Adicionalmente, resultados teóricos mostraram preferência pela cisplatina ligação para a base Guanina sobre Adenina através da análise das energias de estabilização entre os diferentes complexos.

Consideráveis esforços teóricos têm sido concentrados na interação cisplatina-DNA para fornecer informações detalhadas em nível molecular. Análises espectrais<sup>26,27</sup>, estudos da atividade estrutural<sup>28</sup>, processos de água<sup>29,30,31</sup>, propriedades estruturais dos complexos cisplatina-DNA<sup>32,33</sup>, efeito sobre o emparelhamento de bases de DNA<sup>34</sup> e reações químicas responsáveis são algumas das propriedades mais estudadas.

O efeito forte das ligações de hidrogênio foram mencionadas no artigo de Baik et al.<sup>35</sup> como um dos fatores determinantes na preferência de interação para guanina. Robertazzi e Platts<sup>36</sup> e estudaram ligações de hidrogênio entre bases para analisar a preferência da cisplatina para bases. QM/MM híbrido com a abordagem ONIOM de cisplatina com estruturas de dímero de DNA e octâmero<sup>37</sup> demonstra que a estrutura obtida com solvente explícito está mais próxima das estruturas de RMN. Observa-se que há ainda falta de uma compreensão clara de como as ligações de hidrogênio pode afetar a formação de ligações de cisplatina com bases de DNA.

O objetivo deste estudo foi utilizar abordagens desenvolvidas recentemente como o *extended tight binding* (xTB) para estudar as ligações de hidrogênio na interação da cisplatina com o DNA. O método da DFT foi usado como referência para calcular as distâncias e as energias de ligações de pontes de hidrogênio.

Um estudo sistemático das ligações de hidrogênio em pares de bases e a interação da cisplatina com fragmentos de DNA foi feito. A combinação dos métodos semi-empírico e o DFT provaram ser úteis para modelar um sistema com mais de 120 átomos. Resultados para estruturas, ligação, distâncias e energias de ligação foram analisados sob a perspectiva de compreender os efeitos da interação intrabase e as ligações de hidrogênio das moléculas de água explícitas da cisplatina hidratada.

## Chapter 2

### MOTIVAÇÃO E OBJETIVOS

#### 2.1 MOTIVAÇÃO

O estudo da interação entre as drogas de tratamento de câncer com as nossas células é fundamental para o avanço da medicina, principalmente de uma droga tão eficaz no tratamento de câncer como a cisplatina, principalmente dado a sua interação direta com o DNA. A cisplatina sendo um dos agentes quimioterápicos mais utilizados compreender os mecanismos que fundamentam sua seletividade entre os pares de bases é crucial para aprimorar seu uso e minimizar os efeitos adversos.

Apesar do amplo uso da cisplatina, ainda há lacunas no entendimento detalhado da interação da cisplatina com as bases do DNA, principalmente no contexto do par de base Guanina-Citosina. Sendo a seletividade um ponto crucial para explicar tanto a eficiência da cisplatina quanto para seu mecanismo de ação em diferentes tipos de câncer.

Com o avanço dos métodos de modelagem computacional, tal qual o DFT e o xTB, possibilitando uma exploração mais profunda desses mecanismos moleculares, assim permitindo melhores análises e novas conclusões a cerca dessas interações. Com a combinação das duas abordagens podemos não apenas esclarecer as interações moleculares da cisplatina com o DNA, mas também apresentar um caminho para o desenvolvimento de novos agentes mais eficazes.

Pode-se ver que este trabalho se torna importante e com bastante relevância no campo da saúde, unindo a bioquímica, a física e a química computacional, assim ampliando a compreensão do comportamento molecular dos agentes quimioterápicos a base de cisplatina.

#### 2.2 FOCO DO TRABALHO

O objetivo principal deste trabalho foi analisar as interações da cisplatina com fragmentos de DNA através da comparação de dois métodos computacionais. Foi utilizado dois métodos confiáveis, pois são muito utilizados na literatura, um baseado na teoria do funcional da densidade (DFT)<sup>38,39,40</sup> e outro baseado num método semi empírico como *extended tight binding* (xTB)<sup>41,42,43</sup>.

Pode-se destacar como objetivos específicos:

- Usar o xTB para a otimização da molécula, tornando o processo mais ágil, e assim exigindo menor esforço computacional para a pesquisa apresentada.

- Verificar o efeito causado no sistema sobre as pontes de hidrogênios responsáveis pela formação dos pares de base do DNA, ao adicionar a cisplatina verificando assim as diferenças entre essa interação com cada par de base.

- Constatar a interferência das ligações de hidrogênio feitas pelas moléculas de água que ficam próximas ao sistema após a desidratação da cisplatina para se ligar aos pares de base, e os efeitos que essas moléculas de água tem na energia do sistema.

- Verificar qual é o papel do potencial eletrostático da molécula na formação das ligações da cisplatina com o DNA e assim verificar se a mudança também ocorre neste potencial eletrostático após acrescentar a cisplatina ao sistema.

- Verificar se e como as moléculas de águas deixadas próximas ao DNA, após a desidratação da cisplatina, afetam esse potencial eletrostático.

- Comparar as diferenças de potencial eletrostático entre os pares de base do DNA, verificando assim suas diferenças tanto antes da implementação da cisplatina, como após sua implementação, e assim constatar se o potencial eletrostático dos pares de base tem alguma influência na seletividade dos pares de base da cisplatina, comparada com as literaturas apresentadas neste trabalho.

O interesse principal dessa pesquisa foram as pontes de hidrogênio, destacando o quão importante elas são para a formação do DNA e também para a estabilidade do mesmo. Outro ponto importante foi o estudo da interação da cisplatina com o DNA bem como as ligações de hidrogênio das moléculas de água contribuem para a formação desta interação. Foi levado em conta que a interação cisplatina/DNA se dá via um estado de transição no qual a cisplatina perde as moléculas de água e se liga através de ligações covalentes com as bases do DNA <sup>15,19,20,21</sup>. Assim foi possível entender que as ligações de hidrogênio deverão ter um papel significativo na formação do DNA e na sua interação com a cisplatina, e o potencial eletrostático foi uma das propriedades físicas relacionadas à interação.

## Chapter 3

### FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Neste trabalho foi feito uso de duas metodologias diferentes, utilizou-se a teoria do funcional da densidade (DFT) e também o *extended tight binding* (xTB). Primeiramente foi necessário uma comparação entre os métodos, visto que o xTB é um método semi-empírico mais recente, baseado no antigo *tight binding* e o DFT é tido como a metodologia mais confiável.

Posteriormente combinou-se os dois métodos, usando o xTB para otimizar e acelerar alguns dos processos, e o DFT para obter os dados que não são possíveis usando o xTB como por exemplo o potencial eletrostático da molécula.

#### 3.1 Métodos de Simulação

Um método bem estabelecido na Física e na Química computacional é o DFT, que tem uma precisão boa para análise de sistemas de moléculas quando usado para um grande aglomerado de partículas. Esse método utiliza pseudopotenciais e densidades eletrônicas, que faz com que a quantidade de elétrons diminua nos cálculos. Por conta disso esse método dispõe de uma precisão boa e tem uma demanda computacional aceitável, pois quanto maior o número de partículas, maior a demanda e o tempo de espera para aquisição dos dados.

A seguir será apresentado uma sequência teórica que visa trazer os conceitos mais importantes utilizados, empregados nos métodos de simulação DFT e xTB usados nessa dissertação.<sup>44</sup>

##### 3.1.1 Equação de Schrödinger para um sistema molecular

Muitos dos problemas físico-químicos poderiam ser resolvidos se pudessem ser determinadas com precisão as estruturas eletrônicas de átomos, moléculas e sólidos. Tem-se uma solução exata para o átomo de hidrogênio, mas os sistemas com mais de um elétron são mais complexos devido ao número de partículas envolvidas, o que torna as soluções exatas inviáveis<sup>45</sup>.

A equação de Schrödinger, não relativística e independente do tempo é o ponto de partida para a solução de diversos problemas desse tipo, segundo Silva e colaboradores<sup>46</sup>, sendo apresentada da seguinte forma:

$$\hat{H}\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_n) = E\Psi(\vec{x}_1, \vec{x}_2, \dots, \vec{x}_n, \vec{R}_1, \vec{R}_2, \dots, \vec{R}_n) \quad (3.1)$$

Onde  $\vec{x}_n$  representa a posição de cada elétron e  $\vec{R}_n$  a posição dos núcleos. Levando em consideração a presença de todos os núcleos e elétrons o Hamiltoniano do sistema molecular será escrito como uma soma de termos: energia cinética dos núcleos e elétrons, interação elétron-núcleo, interação elétron-elétron e interação núcleo-núcleo, como apresentado na equação a seguir.

$$\hat{H} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 - \frac{\hbar^2}{2M} \sum_{A=1}^N \nabla_A^2 - \sum_{A=1}^N \sum_{i=1}^n \frac{Z_A e'^2}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{e'^2}{r_{ij}} + \sum_{A=1}^{N-1} \sum_{B>A}^N \frac{Z_A Z_B e'^2}{R_{AB}} \quad (3.2)$$

sendo que na equação 3.2:

$$e'^2 = \frac{e^2}{4\pi\epsilon_0}, \quad (3.3)$$

$$\nabla^2 = \frac{\partial^2}{\partial x^2} + \frac{\partial^2}{\partial y^2} + \frac{\partial^2}{\partial z^2}, \quad (3.4)$$

$\hbar$  é a constante de Planck dividida por  $2\pi$ ,  $m_e$  é a massa do elétron,  $M$  é a massa do núcleo,  $r_{iA}$  é a distância do elétron ao núcleo,  $r_{ij}$  é a distância de um elétron a outro e por fim  $R_{AB}$  é a distância de um núcleo ao outro.  $\nabla_i^2$  e  $\nabla_A^2$  são os laplacianos dos elétrons e dos núcleos respectivamente.

A partir do momento em que o problema envolve mais de um átomo, a resolução se dá pela aproximação de Born-Oppenheimer. Para fazer essa aproximação será assumido que a parte da energia cinética dos núcleos pode ser desconsiderada, visto que a massa dos núcleos é maior se comparada com a dos elétrons. Será considerado também que o termo que envolve a repulsão entre os núcleos será constante, já que os núcleos estão fixos. Assim pode-se resumir o problema a uma resolução de um sistema de núcleos em posições fixas, gerando um campo onde os elétrons estão se movimentando.

O hamiltoniano da aproximação de Born-Oppenheimer costuma ser chamado também de hamiltoniano eletrônico. Após essas considerações e retirando as constantes relacionadas ao elétron da equação, ele assume a seguinte forma:

$$\hat{H}_{ele} = -\frac{1}{2} \sum_{i=1}^n \nabla_i^2 + \sum_{i=1}^n \sum_{A=1}^M -\frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j=i+1}^n \frac{1}{r_{ij}} \quad (3.5)$$

Agora descrevendo os termos da equação 3.5, onde foi-se retirado os termos constantes relacionados aos elétrons. O primeiro termo da equação, é a energia cinética. No segundo somatório tem-se o potencial externo relacionado aos elétrons, e o último termo dessa equação é a repulsão entre os elétrons, contendo os termos clássicos de Coulomb.

Com isso, para se resolver a equação de Schrödinger, aplica-se o Hamiltoniano eletrônico:

$$\hat{H}_{ele}\psi_{ele}(\vec{r}; \vec{R}) = E_{ele}\psi_{ele}(\vec{r}; \vec{R}) \quad (3.6)$$

Tem-se então a função de onda  $\psi_{ele}(\vec{r}; \vec{R})$  que depende explicitamente das coordenadas eletrônicas, e ao mesmo tempo depende parametricamente das coordenadas nucleares, da mesma forma para as energias.

Mostrando assim que para cada arranjo nuclear as funções  $\psi_{ele}(\vec{r}; \vec{R})$  são diferentes das coordenadas eletrônicas por conta da dependência paramétrica em relação ao movimento dos núcleos na função de onda, de acordo com Attila Szabo e Neil S. Ostlund em<sup>47</sup>. A repulsão intermolecular dentro dessa aproximação de Born-Oppenheimer não influencia nas autofunções do operador, valendo o mesmo para qualquer constante adicionada ao operador, pois a repulsão altera somente o autovalor de energia. Sendo então a energia total com os núcleos fixos descrita como a energia eletrônica mais a repulsão entre os núcleos:

$$E_{tot} = E_{ele} + \sum_{A=1}^{M-1} \sum_{B=A+1}^M \frac{Z_A Z_B}{R_{AB}}, \quad (3.7)$$

A construção de uma superfície de energia potencial é dada pela energia total. Usando como exemplo uma molécula diatômica, e analisando de acordo com a aproximação de Born-Oppenheimer, é possível ver que a energia total varia de acordo com a variação da distância entre os núcleos. Para cada configuração foi encontrado um valor de  $E_{ele}$  e um valor de  $E_{tot}$ . A estrutura de equilíbrio, ou seja, a mais provável, é dada pela posição dos núcleos que geram a menor  $E_{tot}$ . Para a molécula diatômica resolveu-se a equação de Schrödinger para cada arranjo nuclear. No caso de uma molécula poliatômica o raciocínio foi semelhante, apesar de o problema ter mais graus de liberdade.

Para otimizar as geometrias dos sistemas poliatômicos foi necessário encontrar o ponto mínimo em uma função de muitas variáveis. Para este trabalho essa foi uma parte fundamental, pois admitiu-se que um sistema real é o que está no estado de mínima energia global.

### 3.1.2 Método Hartree-Fock e campo auto-consistente

Hartree e Fock com seu método de auto consistência foram os primeiros a estudarem um tratamento quântico para um sistema com muitos corpos<sup>48,49,50</sup>.

Adotando a aproximação feita antes e sabendo a forma do hamiltoniano eletrônico 3.5, foi possível reescrevê-lo da seguinte forma:

$$\hat{H} = \sum_e \hat{h}_i + \sum_{i=1}^{n-1} \sum_{j>i}^n \hat{g}_{i,j} + \hat{V}_{NN} = \hat{h} + \hat{g} + \hat{V}_{NN} \quad (3.8)$$

Tem-se nesse caso que:  $\hat{H}_e$  é o hamiltoniano eletrônico;  $\hat{h}_i$  faz a descrição do movimento do elétron sob ação de todos os núcleos;  $\hat{g}_{i,j}$  é responsável por descrever a repulsão entre os elétrons; e por fim  $V_{NN}$  sendo o potencial de repulsão entre os núcleos do sistema. Ou seja, sendo  $\hat{h}$  responsável pelos movimentos dos elétrons, ou seja sendo a energia cinética dos mesmos,  $\hat{g}$  descrevendo a repulsão entre os elétrons, ou seja a energia potencial dos mesmos e,  $\hat{V}_{NN}$  descrevendo a energia potencial dos núcleos, nesse caso de repulsão. Como se pode ver não tem-se nessa equação a energia cinética dos núcleos, pois ela foi desconsiderada, devido à diferença de movimento entre os elétrons e os núcleos como dito anteriormente.

Considerando o hamiltoniano agindo sobre as funções de onda anti-simetrizadas de Slater<sup>51</sup>:

$$|\Phi_S\rangle = \frac{1}{\sqrt{N!}} \begin{vmatrix} |\phi_1(1)\rangle & |\phi_2(1)\rangle & \cdots & |\phi_N(1)\rangle \\ |\phi_1(2)\rangle & |\phi_2(2)\rangle & \cdots & |\phi_N(2)\rangle \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ |\phi_1(N)\rangle & |\phi_2(N)\rangle & \cdots & |\phi_N(N)\rangle \end{vmatrix} \quad (3.9)$$

Onde as funções de partícula única que compõem o spin orbital são representadas por  $\phi$ , e a condição para sua ortonormalidade é  $\langle\phi_i|\phi_j\rangle = \delta_{i,j}$  além disso, os termos da função  $\Phi_S$ , como a soma de todas as permutações de índices no produto  $(\phi_1(1), \phi_2(2)\dots\phi_N(N))$  dos elétrons nos orbitais, tem-se:

$$E_{ele} = \langle\Phi_S|\hat{H}_e|\Phi_S\rangle = \langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle + \langle\Phi_S|\hat{g}|\Phi_S\rangle + \langle\Phi_S|\hat{V}_{NN}|\Phi_S\rangle \quad (3.10)$$

O valor esperado para  $\hat{h}$  na equação é:

$$\begin{aligned} \langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle &= \langle\phi_1(1)|\hat{h}_1|\phi_1(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\phi_2(2)\rangle\dots\langle\phi_n(n)|\phi_n(n)\rangle + \\ &+ \langle\phi_1(1)|\phi_1(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\hat{h}_2|\phi_2(2)\rangle\dots\langle\phi_n(n)|\phi_n(n)\rangle + \dots \end{aligned} \quad (3.11)$$

Como  $\langle\phi_i(i)|\hat{h}_i|\phi_i(i)\rangle = h_i$  e  $\langle\phi_j(j)|\phi_j(j)\rangle = 1$ , então tem-se:

$$\langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle = h_1 + h_1 + \dots + h_n = \sum_i^n \hat{h}_i \quad (3.12)$$

onde  $n$  é o número de elétrons do sistema.

Sabendo que para termos permutados, no caso fora da diagonal:

$$\langle\phi_1(1)|\hat{h}_1|\phi_2(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\phi_1(2)\rangle = 0 \quad (3.13)$$

O valor esperado de  $\hat{g}$ , para termos da diagonal principal, sem permutação:

$$\langle\Phi_S|\hat{g}|\Phi_S\rangle = \langle\phi_1(1)\phi_2(2)|\hat{g}_{12}|\phi_1(1)\phi_2(2)\rangle + \dots \sum_i^{n-1} \sum_{j>i}^n J_{ij} \quad (3.14)$$

sendo  $\langle \Phi_S | \hat{g} | \Phi_S \rangle$  o termo de dois elétrons.

Foram apresentados os chamados termos de Coulomb.

Já para o caso dos termos permutados, a equação fica da seguinte forma:

$$\langle \phi_1(1)\phi_2(2) | \hat{g}_{12} | \phi_1(1)\phi_2(2) \rangle = \sum_i^{n-1} \sum_{j>i}^n K_{ij} \quad (3.15)$$

Esses são os chamados de "termos de troca".

Para a energia total:

$$E = \sum_{i=1}^n h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.16)$$

O sinal negativo vem dos termos da primeira permutação do determinante.

Considerando que para o caso de índices iguais  $J = K$ , sem perder a generalidade é possível mudar a equação para:

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.17)$$

$J_{ij}$  representa o potencial Coulombiano,  $K$  é o chamado termo de troca, que tem origem quântica, nesta notação. Deve ser interpretado como um potencial ligado ao princípio de exclusão de Pauli, já que decorre da anti-simetria da função de onda.

Minimizando a energia do orbital molecular, sob o vínculo da ortogonalização dos mesmos, com o uso da teoria de coeficientes de Lagrange, onde os valores de  $\lambda_{ij}$  são os multiplicadores de Lagrange,  $E$  a energia e  $L$  sendo a lagrangiana do sistema.

$$L = E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (3.18)$$

O objetivo é encontrar os orbitais moleculares que minimizam o  $L$ . Se cada um dos orbitais sofre uma pequena variação, então  $L$  sofre uma variação:

$$\delta L = \delta E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) = 0 \quad (3.19)$$

Agora variando a energia da equação 3.17

$$\begin{aligned} \delta E = & \sum_i^N (\langle \delta \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta \phi_i \rangle) + \\ & + \frac{1}{2} \sum_{ij}^N [(\langle \delta \phi_i | \hat{g}_{ij} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{g}_{ij} | \delta \phi_i \rangle) + (\langle \delta \phi_j | \hat{g}_{ij} | \phi_j \rangle + \langle \phi_j | \hat{g}_{ij} | \delta \phi_j \rangle)] \end{aligned} \quad (3.20)$$

então:

$$\delta E = \sum_i^N (\langle \delta \phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta \phi_i \rangle) + \sum_{ij}^N [\langle \delta \phi_i | \hat{g}_{ij} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{g}_{ij} | \delta \phi_i \rangle] \quad (3.21)$$

ou ainda:

$$\delta E = \sum_i^N (\langle \delta \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta \phi_i \rangle). \quad (3.22)$$

Como  $\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_{j=1}^n \hat{g}_{ij}$

é possível escrever essa expressão da seguinte forma para sistemas completos, com número par de elétrons:  $\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_{j=1}^{\frac{N}{2}} (2\hat{J}_j - \hat{K}_j)$

A função de Lagrange da equação 3.19, vira:

$$\delta L = \sum_i^N (\langle \delta \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta \phi_i \rangle) - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) \quad (3.23)$$

que pelo princípio variacional:

$$\delta L = \sum_i^N \langle \delta \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \sum_i^n \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta \phi_i \rangle^* - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle^* = 0 \quad (3.24)$$

Para se obter o mínimo pelo princípio variacional implica que  $\delta L$  precisa ser igual a zero, para isso considera-se:

$$\sum_i \langle \delta \phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle - \sum_j \lambda_{ij} \langle \phi_i \rangle = 0 \quad (3.25)$$

Como  $\delta \phi_i$  é arbitrária:

$F_i | \phi_i \rangle = \sum_{j=1}^N \lambda_{ij} | \phi_j \rangle$ , a ideia é transformar a equação acima numa equação de autovalores usando as matrizes unitárias, isso será omitido nesta descrição, logo:

$$F_i | \phi'_i \rangle = \varepsilon | \phi'_i \rangle \quad (3.26)$$

Sendo que  $| \phi'_i \rangle$  são as novas funções que diagonalizam a matriz, e  $\varepsilon$  tem seu valor interpretado como a energia de cada orbital molecular.

Agora serão obtidas as equações de Roothaan-Hall, para isso é preciso expandir  $\phi_i$  em funções dos orbitais atômico  $\chi_\alpha$  (Combinação Linear de Orbitais Atômicos), tem-se:

$$| \phi_i \rangle = \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} | \chi_\alpha \rangle \quad (3.27)$$

as equações de Hartree-Fock podem ser descritas da seguinte forma:

$$\hat{F}_i \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} |\chi_{\alpha}\rangle = \varepsilon_i \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} |\chi_{\alpha}\rangle \quad (3.28)$$

Multiplicando-se por uma função de um segundo orbital  $\langle \chi_{\beta} |$  e transformando em uma notação reduzida o problema de calcular os orbitais se transforma em calcular coeficientes:

$$\langle \chi_{\beta} | \hat{F}_i \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} |\chi_{\alpha}\rangle = \langle \chi_{\beta} | \varepsilon_i \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} |\chi_{\alpha}\rangle$$

$$\sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} \langle \chi_{\beta} | \hat{F}_i |\chi_{\alpha}\rangle = \varepsilon_i \sum_{\alpha=1}^M C_{\alpha i} \langle \chi_{\beta} | \chi_{\alpha}\rangle$$

$$\sum_{\alpha=1}^M \hat{F}_{\beta\alpha} C_{\alpha i} = \sum_{\alpha=1}^M S_{\beta\alpha} C_{\alpha i} \varepsilon_i$$

$$(FC)_{\beta i} = (SC)_{\beta i} \varepsilon_i$$

$$(FC)_{\beta i} = (SC)_{\beta i} \varepsilon_{ij} \delta_{ij} \quad (3.29)$$

$$FC = SC\varepsilon$$

onde  $\varepsilon$  é a matriz definida por:

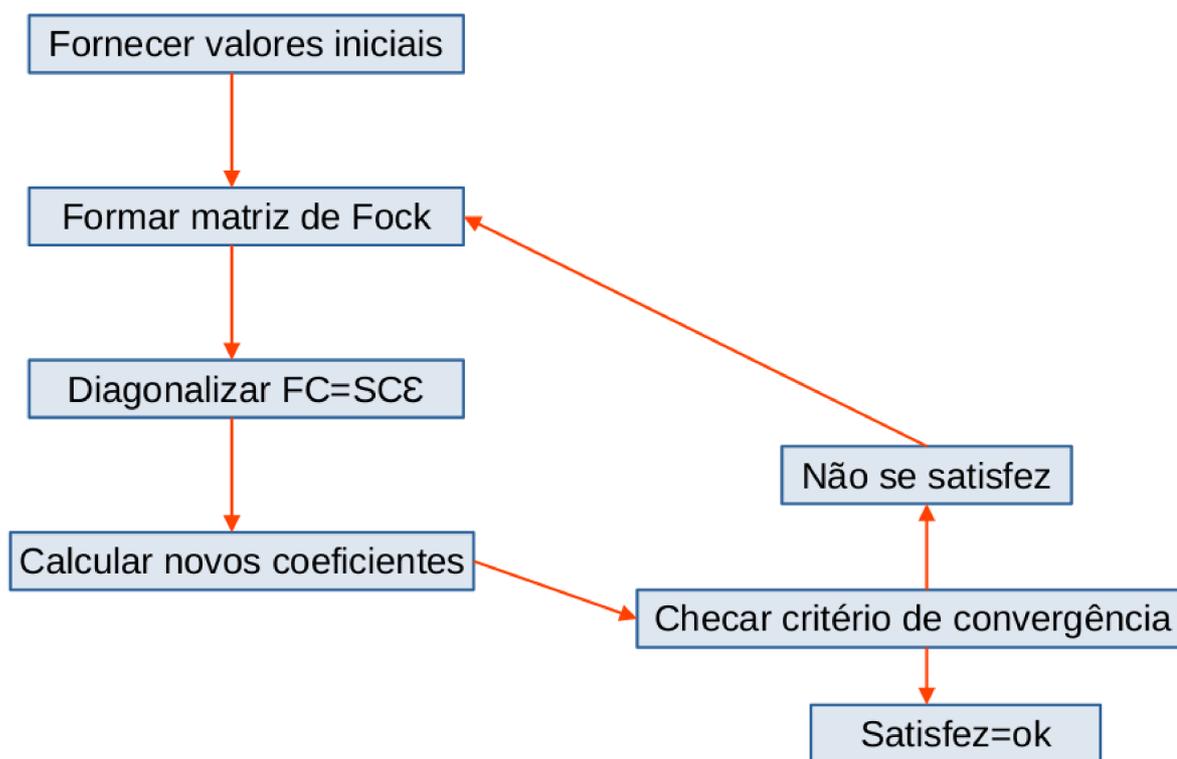
$$\varepsilon = \begin{bmatrix} \varepsilon_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \varepsilon_N \end{bmatrix} \quad (3.30)$$

Um conjunto de  $N$  equações, que são chamadas de equações de Roothaan-Hall<sup>52,53</sup>, as quais são geradas pela expressão matricial 3.30, onde a matriz de Fock é representada por  $F$ ,  $S = \langle \chi_{\beta} | \chi_{\alpha} \rangle$  corresponde à sobreposição das funções de base e os coeficientes elementos da matriz densidade  $C$ .

Um conjunto de pseudo-autovetores, que dependem da ocupação de todos os outros orbitais, são fornecidos pelas equações de Hartree-Fock. Logo a única forma de resolver os cálculos é por via interativa, buscando autofunções que minimizem os autovalores.

Essa solução iterativa tem a seguinte estrutura:

**Figure 3.1** – Fluxograma do procedimento de auto consistência. (Feito pelo autor)



Fonte: Autoria Própria (2024).

Foi possível ver de acordo com a estrutura 3.1, que primeiro forneceu-se os valores iniciais para os coeficientes, em seguida formou-se a matriz de Fock pelo cálculo das integrais, posteriormente diagonalizou-se a equação matricial  $FC = SC\varepsilon$ , e por fim calculou-se os novos coeficientes para os orbitais moleculares, para então checar o critério de convergência. Se o critério for satisfeito, encerra-se o cálculo, se não volta-se à segunda etapa.

### 3.1.3 Teoria do Funcional da Densidade

Um método que usa função de onda é interessante quando trata o caso com poucos elétrons. A função de onda depende das coordenadas X, Y e Z, para cada elétron, resultando em uma dependência de  $3N$  coordenadas, ou seja variando de acordo com a quantidade de elétrons no sistema, e quanto maior o número, mais inviável fica o cálculo, tornando assim o custo computacional muito alto. É um método bom e preciso para sistemas pequenos, mas para sistemas maiores ele se torna mais difícil e acaba dificultando também a obtenção das propriedades eletrônicas, tornando-a menos direta e mais complexa<sup>47</sup>.

Quando vai-se para um método como o DFT que usa a ideia do método de Thomas-Fermi, que é escrever a energia através de um funcional, trata-se a densidade eletrônica

como variável principal, ou seja, um sistema que não depende do número de elétrons. Apesar de depender das coordenadas espaciais ( $X, Y$  e  $Z$ ), ela não depende do número de elétrons, tornando menor o esforço computacional para o cálculo, sendo assim uma opção para sistemas com muitos átomos, ou seja, moléculas ou até mesmo sólidos. Esse método também fornece uma boa precisão para uma quantidade considerável de propriedades físicas e químicas. Algumas dessas propriedades são: correlações eletrônicas, densidade de estado, estrutura de bandas e energias de gap, dados que para o método usando funções de onda torna-se muito custoso.

Então a partir desse ponto será descrito o funcionamento do método DFT, pois ele será o mais adequado quando se trata de moléculas com grande número de átomos, que é o caso do DNA, onde um par de bases tem em torno de 120 átomos. Trabalhando com uma estrutura consideravelmente grande, como foi o caso desse trabalho tornou-se inviável a utilização de um método com o uso de funções de onda.

A partir da derivação da função de onda da densidade eletrônica do estado fundamental, determinou-se as características físico-químicas do sistema. Para cada  $N$  elétrons tem-se  $3N$  graus de liberdade, se considerar o spin tem-se  $4N$  graus de liberdade, gerando um esforço muito maior do que o tratamento da densidade eletrônica, que independente do tamanho do sistema, mas depende das 3 coordenadas espaciais.

Muitas das informações fornecidas pelas funções de onda acabam por ser dispensáveis na caracterização dos aspectos de real interesse. Pierre Hohenberg e Walter Kohn<sup>54</sup>, levantaram a viabilidade dessa abordagem, que pode ser descrita com o auxílio de dois teoremas.

**Teorema I:** Diz que a partir da densidade eletrônica no estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ , é possível extrair diretamente, todas as propriedades eletrônicas do sistema. A energia do estado fundamental é um funcional da densidade  $\rho_0(E_0 = E_0[\rho_0])$ . A DFT tem como objetivo, a partir da densidade eletrônica do estado fundamental, determinar as energias e outras propriedades moleculares.

A prova desse teorema é feita por absurdo. Considerando dois potenciais externos diferentes  $V(\vec{r})$  e  $V'(\vec{r})$ , que obtenham a mesma densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Sejam  $\hat{H}$  e  $\hat{H}'$ ,  $\Psi$  e  $\Psi'$ , os hamiltonianos e as funções de onda em cada caso em seus estados fundamentais. Sendo  $\hat{H}$  atuando em uma função aproximada  $\Psi'$  e aplicando o princípio variacional.

$$\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle > E_0 \quad (3.31)$$

$$\langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' + \hat{H}' | \Psi' \rangle > E_0 \quad (3.32)$$

$$\langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle > E_0 \quad (3.33)$$

$$\langle \Psi' | \hat{V} - \hat{V}' | \Psi' \rangle + E'_0 > E_0 \quad (3.34)$$

Então:

$$\int \rho(\vec{r}) (\hat{V} - \hat{V}') d\vec{r} + E'_0 > E_0 \quad (3.35)$$

De forma similar, usando  $\Psi$  como uma função aproximada de  $\hat{H}'$ , tem-se:

$$\langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle > E'_0 \quad (3.36)$$

que gera:

$$E_0 + \int \rho(\vec{r}) (\hat{V} - \hat{V}') d\vec{r} > E'_0 \quad (3.37)$$

Agora chega-se a um absurdo adicionando as equações 3.35 e 3.37

$$E'_0 + E_0 > E'_0 + E_0 \quad (3.38)$$

O que prova que a suposição inicial de haver diferentes potenciais que resultem na mesma densidade eletrônica não se confirma. Pode-se dizer que há uma relação única entre o potencial externo e a densidade eletrônica do estado fundamental. Ou seja, em outras palavras: a energia do estado fundamental é funcional da função densidade eletrônica ( $E_0 = E_0[\rho_0]$ ).

O hamiltoniano eletrônico é composto por três partes: primeiro o operador de energia cinética dos elétrons, segundo o operador de atração núcleo-elétron e em terceiro o operador repulsão elétron-elétron. O caso do estado fundamental, em função da densidade eletrônica, tomando o valor esperado do hamiltoniano, fica na forma:

$$E_0 = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (3.39)$$

Onde:

$$\bar{V}_{Ne}[\rho_0] = \langle \psi_0 | \sum_1^N \nu(\vec{r}) | \psi_0 \rangle = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.40)$$

e

$$\nu(\vec{r}) = \sum_{\alpha}^M \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (3.41)$$

Tem-se que os funcionais  $\bar{T}[\rho_0]$  e  $\bar{V}_{ee}[\rho_0]$  são desconhecidos, então faz-se com que sua soma seja igual a um  $F[\rho_0]$ , ou seja:  $T + V_{ee} = F[\rho_0]$ . Assim passa-se a ter a seguinte equação:

$$E_0 = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho_0] \quad (3.42)$$

Sendo  $F[\rho_0]$  um funcional universal que é independente do potencial externo.

**Teorema II:** É necessário ainda a prova de um segundo teorema para verificarmos a aplicabilidade do Teorema de Hohenberg e Kohn. Já este estabelece que para um determinado sistema, com um determinado número de  $N$  elétrons, dentre todas as possíveis distribuições de carga, a de menor energia será a distribuição real.

Para provar este teorema parte-se primeiro de que a função densidade determina o potencial externo, segundo o potencial externo determina o hamiltoniano, e que por último o hamiltoniano determina a função de onda.

$$\rho(\vec{r}) \Rightarrow \nu(\vec{r}) \Rightarrow H \Rightarrow \psi \quad (3.43)$$

Tem-se então:

$$E[\rho'(\vec{r})] = \int \rho'(\vec{r}) \nu_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho'(\vec{r})], \quad (3.44)$$

sendo linha' um estado qualquer que está considerado.

Pelo princípio variacional:

$$\langle \psi' | \hat{H} | \psi' \rangle = \langle \psi' | (\hat{T} + \hat{V} + \sum_1^N \nu(\vec{r}_i)) | \psi' \rangle > \langle \psi | (\hat{T} + \hat{V} + \sum_1^N \nu(\vec{r}_i)) | \psi \rangle = E_\nu[\rho_0] \quad (3.45)$$

Levando em consideração que a energia cinética e o potencial são funcionais da densidade, se escreve:

$$\bar{T}[\rho_0] + \bar{V}[\rho_0] + \int \rho' \nu(\vec{r}_i) d(\vec{r}) > E_\nu[\rho_0], \quad (3.46)$$

o que garante que a energia do estado fundamental tem propriedade variacional.

### 3.1.4 Método de Kohn-Sham

Considerando um sistema auxiliar de  $N$  elétrons, não interagentes submetidos ao mesmo potencial externo  $\nu_s(\vec{r})$ , que corresponde a uma função de densidade eletrônica  $\rho_s(\vec{r})$  será igual à do estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$  da situação real (interagente) para uma dada conformação dos átomos ( $\rho_s(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r})$ ).

Para um elétron o hamiltoniano de Kohn-Sham (KS):

$$\hat{K}S \equiv -\frac{1}{2} \nabla^2 + \nu_s(\vec{r}_i) \quad (3.47)$$

sendo então o hamiltoniano do sistema auxiliar de elétrons não interagentes:

$$\hat{H}_s = \sum_1^N \left( -\frac{1}{2} \nabla^2 + \nu_s(\vec{r}_i) \right) \equiv \sum_1^N \hat{K} S \quad (3.48)$$

O sistema de referência de equação de Kohn-Sham, pode ser associado com o sistema real a partir da expressão:

$$\hat{H}_\lambda = \hat{T} + \sum_i \nu_\lambda(\vec{r}_i) + \lambda \hat{V}_{ee} \quad (3.49)$$

com  $\lambda$  podendo variar entre dois estados: 0 no caso auxiliar, sem interação elétron-elétron, e 1 para o caso real, com interação elétron-elétron. A partir da definição dos funcionais  $\bar{T}_s[\rho]$ , que é a representação do funcional da energia cinética do sistema sem a interação elétron-elétron ( $\lambda = 0$ ), e  $\bar{T}_s[\rho]$  que é a representação do funcional da energia cinética do sistema real ( $\lambda = 1$ ) conseqüentemente  $\Delta\bar{T}[\rho]$  que devido aos efeitos quânticos como a correlação é funcional de energia cinética.

De forma explícita:

$$\Delta\bar{T} \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \Rightarrow \bar{T}[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \bar{T}_s[\rho] \quad (3.50)$$

De forma análoga, para o funcional da energia potencial é definido  $\Delta\bar{V}_{ee}[\rho]$  como a diferença entre o funcional real,  $\lambda = 0$  e o funcional sem efeitos quânticos,  $\lambda = 1$ , este último seria o potencial coulombiano.

De maneira explícita:

$$\Delta\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \quad (3.51)$$

$$\bar{V}_{ee}[\rho] \equiv \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \quad (3.52)$$

O procedimento das equações 3.50 e 3.52 tem como finalidade decompor os funcionais reais de energia cinética e o potencial em suas partes clássicas e quânticas.

Então reescrevendo o hamiltoniano tem-se:

$$E_0[\rho] = \bar{T}[\rho] + \bar{V}_{Ne}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (3.53)$$

$$E_0[\rho] = \Delta\bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] + \bar{V}_{Ne}[\rho] + \Delta\bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \quad (3.54)$$

Sendo que o termo de potencial criado pelos núcleos do sistema é dado por:  
 $\bar{V}_{Ne}[\rho_0] = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d(\vec{r})$ .

Então:

$$E_0[\rho] = \int \rho \nu(\vec{r}) d(\vec{r}) + \Delta \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \quad (3.55)$$

Sendo  $\Delta \bar{T}[\rho]$  e  $\Delta \bar{V}_{ee}[\rho]$  funcionais desconhecidos, que são denominados como funcionais de troca-correlação e são escritos como:

$$E_{XC}[\rho] = \Delta \bar{T}[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (3.56)$$

Então:

$$E_0 = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d(\vec{r}) + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 + E_{XC}[\rho] \quad (3.57)$$

O princípio de Pauli garante, para um sistema de férmions não interagentes, que a função de onda do estado fundamental  $\Psi_{S,0}$  é um conjunto antissimétrico<sup>51</sup>. Neste caso as funções são as autofunções do operador KS de um elétron.

Utiliza-se a expressão 3.57, aplicada para um sistema e usando os orbitais de Kohn-Sham  $\Theta^{ks}$ , é possível escrever  $E_0[\rho]$  da seguinte forma:

$$E_0[\rho] = - \sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} - \frac{1}{2} \sum_1^n \langle \theta_i^{ks}(1) | \nabla_i^2 | \theta_i^{ks}(1) \rangle + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 + E_{xc}[\rho] \quad (3.58)$$

Pode-se então encontrar os orbitais de Kohn-Sham como descrito a seguir. A energia do estado fundamental de  $\rho$ , que é  $\int \rho d(\vec{r}) =$  número de elétrons do sistema, a partir do teorema variacional. Pode-se ainda variar  $\theta^{ks}$  que resulta em  $\rho$ . Pode-se demonstrar que a expressão 3.58 para o estado fundamental, que pode ser minimizada pelos orbitais KS, orbitais esses que satisfazem à expressão:

$$\left[ -\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_2 + \nu_{xc} \right] \theta_i^{ks}(1) = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks}. \quad (3.59)$$

Essas expressões, são conhecidas como equações de Kohn-Sham.

### 3.1.5 Potenciais de Troca e Correlação

O desafio para a utilização do método de Kohn-Sham é que não existe procedimento definitivo para a sua implementação, e que o verdadeiro funcional para a determinação dos termos de troca e correlação é desconhecido. Entretanto, algumas aproximações são bastante utilizadas. O termo de troca e correlação  $E_{xc}$  contém os seguintes componentes: Energia cinética de correlação ( $\Delta \bar{T}[\rho] \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho]$ ), a energia de troca (que é oriunda da

antissimetria do sistema), energia de correlação coulombiana (repulsão inter-eletrônica) e correção de auto interação (SIC - *Self interaction correction*). A computação da interação de um elétron com a densidade de carga criada por ele mesmo é permitida pela expressão clássica da repulsão da nuvem eletrônica, e que deve ser compensado, a contribuição SIC que se refere a esse fato.

### 3.1.6 Métodos Semi-empíricos

É possível ver de acordo com Christoph Bannwarth<sup>38</sup> que métodos semi-empíricos, são abordagens computacionais que combinam os princípios teóricos como da mecânica semi-quântica e também da mecânica quântica, com parâmetros obtidos de forma experimental, para simplificar os cálculos de sistemas moleculares. Esses parâmetros experimentais são ajustados de forma a obter propriedades moleculares específicas e comportamentos observados experimentalmente, como visto em<sup>55</sup> como exemplo dessas adaptações feitas em métodos semi-empíricos.

A seguir serão descritos alguns dos métodos semi-empíricos mais antigos e suas funções:

#### 1– Método de Hückel (Orbital Molecular)

O método mais antigo, foi criado e desenvolvido por Erich Hückel<sup>56</sup> no ano de 1930, criado originalmente para estudar hidrocarbonetos conjugados, de forma mais particular moléculas aromáticas de sistema  $\pi$ -eletrônicos em moléculas orgânicas planas e cíclicas. Concentrando seus estudos nos elétrons  $\pi$ , que não estão envolvidos em ligações simples, de forma mais específica quando há seis elétrons presentes, formando assim um grupo fechado de elétrons relacionados ao caráter aromático.

Este estudo não considera a ação da força magnética e seus efeitos nas configurações eletrônicas de benzenos substituídos, que são moléculas de benzeno, onde um ou mais átomos são substituídos por outros grupos funcionais ou átomos, alterando assim suas propriedades químicas. Mas se concentra na teoria de perturbação para distribuição de carga de elétrons nessas moléculas, analisando assim como dito anteriormente o comportamento dos elétrons  $\pi$ .

#### 2– Método CNDO (Negligência Completa da Sobreposição Diferencial)

Método desenvolvido por John Pople em 1965, visando simplificar os cálculos de mecânica quântica, negligenciando todas as integrais de superposição diferencial de orbitais moleculares atômicos, utilizando parâmetros empíricos ajustados para diferentes átomos, de acordo com Pople e Beveridge<sup>57</sup>. Em termos práticos o produto de 2 orbitais atômicos diferentes associados a um elétron são desprezados nas integrais de interações eletrônicas.

De acordo com Pople, esse método pode ser utilizado para estudar geometrias moleculares, distribuição de carga eletrônica em moléculas e também pode ser aplicado

para o estudo de interações elétron-spin-nuclear-spin e interações nuclear-spin-nuclear-spin, conseguindo assim propriedades eletrônicas e geométricas de moléculas pequenas e médias e também sendo possível o estudo de estados fundamentais e excitados de moléculas orgânicas e inorgânicas. Este método fornece muitas informações sobre a estrutura eletrônica e propriedades das moléculas. Tendo uma boa precisão em comparação com métodos que requerem maior esforço computacional, contudo sua precisão pode variar de acordo com o sistema a molecular estudado, como se vê em Pople e Beviridge<sup>57</sup>.

### 3– Método INDO (Negligência Intermediária da Sobreposição Diferencial)

Método desenvolvido por Pople e colaboradores em 1967, visando melhorar a precisão do CNDO, simplificando os cálculos e negligenciando algumas sobreposições diferenciais nos cálculos de orbitais moleculares, mas diferente do CNDO, o INDO considera as integrais de 2orbitais atômicos diferentes apenas para um elétron.<sup>57</sup>

Esse método é utilizado para estudar geometrias moleculares e distribuição de cargas tal qual o CNDO, realizando as mesmas interações que seu predecessor. Utilizado principalmente no cálculo de orbitais moleculares, podendo também analisar a sobreposição de orbitais atômicos, para assim determinar propriedades eletrônicas e as interações dentro do sistema molecular. Esse método também pode prever propriedades do tipo: geometrias de equilíbrio, momentos de dipolo, constantes de acoplamento de spin em moléculas, espectros eletrônicos e também o cálculo de energia de ionização e afinidades eletrônicas.

### 4– Método MINDO (Negligência Intermediária Modificada da Sobreposição Diferencial)

Método desenvolvido por Michael Dewar e colaboradores em 1971, tendo como finalidade corrigir as deficiências e ajustar os parâmetros para melhorar a precisão, aperfeiçoando o método INDO, usando também de um tratamento de auto-consistência do campo molecular orbital, como mostra Bingham e colaboradores em<sup>58</sup>.

Este método envolve cargas centrais de átomos, onde a energia total de uma molécula é a soma da energia eletrônica total e da repulsão total entre os núcleos. Para garantir a invariância de rotação no método, integrais de repulsão entre orbitais atômicos de diferentes átomos são definidas com um valor comum, enquanto as integrais de repulsão de um centro podem manter sua individualidade. Usando dessa abordagem permite que os cálculos sejam invariantes a rotação, garantindo assim que o resultado não dependa da orientação da molécula no espaço. A invariância rotacional é crucial para obter resultados confiáveis e consistentes, independente da orientação arbitrária das moléculas em estudo.

Este método foi desenvolvido inicialmente de acordo com Bingham e colaboradores em<sup>58</sup>, para hidrocarbonetos conjugados usando a aproximação de Hückel, também utilizado em estudos de reatividade química e mecânica de reação e para modelagem de conformações moleculares e estabilidade relativa de isômeros.

### 5– Método MNDO (Negligência Modificada da Sobreposição Diatômica)

Desenvolvido por Michael Dewar em 1977, com a finalidade de melhorar a precisão dos métodos semi-empíricos anteriores, principalmente em relação as energias de ligação e as geometrias moleculares. Esse modo assim como os outros negligência a sobreposição entre os orbitais atômicos para garantir eficiência computacional, segundo Bingham e colaboradores em<sup>58</sup>.

Este método utiliza de parâmetros oriundos de dados experimentais para aproximar as integrais dos cálculos orbitais moleculares, ajustando os parâmetros de uma variedade de elementos e tipos de ligações, permitindo assim que atinja um equilíbrio entre precisão e custo computacional. Considera a interação entre pares de átomos, mas como os outros métodos semi-empíricos, se baseia também na negligência da aproximação da sobreposição diferencial diatômica, o que simplifica o cálculo das integrais de repulsão de elétrons, e permite fornecer aproximações razoáveis das propriedades moleculares, ao mesmo tempo que reduz significativamente os recursos computacionais necessários para o cálculo, de acordo com Bingham e colaboradores em<sup>58</sup>.

É possível utilizar este método em estruturas moleculares, energias e propriedades de vários sistemas químicos, particularmente em grandes sistemas moleculares. Conseguise com esse método calcular propriedades termodinâmicas e a modelagem de moléculas orgânicas e inorgânicas, podendo assim ser usado para o design de medicamentos, ciência dos materiais e química computacional, onde a compreensão da estrutura e as propriedades moleculares se tornam cruciais para o avanço do conhecimento científico e das aplicações tecnológicas.

### 6– Método *Tight Binding* (Ligação Forte)

Este método foi desenvolvido entre os anos de 1930 e 1940 e teve diversos colaboradores para formalizar a evolução do método ao longo dos anos. Em 1927 Walter Heitler e Fritz London desenvolveram um método chamado Heitler-London, com a finalidade de descrever a ligação química da molécula de hidrogênio.

De acordo com Heitler e Fritz<sup>59</sup> foi discutido a ambiguidade característica da mecânica quântica na interação entre átomos neutros. Utilizando autofunções para aproximar as soluções relacionadas à perturbação de dois átomos de hidrogênios neutros em seu estado fundamental. Autofunções que desempenham papel importante na caracterização das interações individuais entre elétrons e núcleos dentro do sistema, auxiliando assim na análise geral das configurações atômicas.

De acordo com Heitler e Fritz<sup>59</sup>, ao considerar sistemas não correlacionados como um todo, o produto dessas autofunções fornece uma descrição abrangente das interações entre os átomos. Atribuem a conhecida função própria do hidrogênio ao elétron próximo ao núcleo, auxiliando na análise da ligação da molécula de hidrogênio. O artigo destaca a necessidade de demonstrar que as forças atrativas que causam a formação das moléculas

homopolares desaparecem quando a valência química é saturada. O princípio de Pauli é aplicado a átomos de Hélio individuais para garantir a estabilidade do sistema, permitindo assim a formação de configurações viáveis de camadas de elétrons, levando assim a estruturas moleculares estáveis.

Um dos desenvolvedores desse método foi Felix Bloch em 1928, introduzindo o conceito de ondas de Bloch, usado para descrever a função de onda de elétrons em cristais com potenciais periódicos, de acordo com Felix Bloch em<sup>60</sup>. O comportamento dessas funções de onda foi descrito por meio de um problema de perturbação, que é semelhante à abordagem usada para átomos de Hidrogênio por Heitler e London, fornecendo assim uma visão detalhada das interações dos elétrons na rede cristalina<sup>60</sup>. Tem também a simplificação do método de combinação linear de orbitais atômicos feitos por John C. Slater e G. F. Koster em<sup>61</sup>, visando resolver os problemas de potenciais periódicos em cristais.

Para resolver esse problema foi usada uma aproximação, onde a função de onda do cristal foi expressa em forma da combinação linear de orbitais atômicos. Para isso ele também usou constantes ajustáveis para simplificar integrais de acoplamento entre os orbitais. Para concordar com os cálculos precisos em pontos de alta simetria na zona de Brillouin essas constantes precisam ser ajustadas. Interpolando os resultados em toda a zona de Brillouin torna os cálculos eficientes.

Essa abordagem foi demonstrada pela utilização de tabelas de componentes da matriz energética pertencentes a várias configurações cristalinas. Esses dados tabulados facilitam a implementação da abordagem em diferentes tipos de cristais, fundamentando assim uma base teórica para aplicações mais amplas do método *Tight Binding*, podendo ser aplicado em vários tipos de estruturas, inclusive: cúbicas simples, cúbicas de face centrada, cúbicas de corpo centrado e estrutura de diamante.

Depois de apresentar todos esses métodos é o momento de expor uma evolução de todos, começando pelo DFTB, que é derivado do método DFT. De acordo com Pekka Koskinen e Ville Mäkinen em<sup>62</sup> o método não é tão preciso quanto o DFT devido à abordagem do tratamento perturbativo, mas essa abordagem o torna ideal para sistemas grandes, com escala de tempo mais longas. Trata-se de um método de ligação forte adequado para sistemas covalentes como hidrocarbonetos e muito eficaz para essas ligações, podendo ser adaptado para tratar sistemas metálicos com elétrons de valência deslocalizados, fornecendo assim as estruturas eletrônicas e as vantagens práticas necessárias em simulações.

Esse método envolve o ajuste das repulsões de curto alcance por meio de procedimento de ajuste sistemático. A energia neste método é calculada subtraindo a energia dos átomos livres, com os parâmetros usados para reduzir a complexidade computacional. O cálculo da energia envolve determinar orbitais pseudo-atômicos e elementos de matriz com foco no ajuste sistemático nas repulsões de curto alcance, para assim garantir uma

parametrização precisa.

Pode-se ver diversas formas de otimizar ainda mais o DFTB com Van-Quan Vuong e colaboradores em<sup>63</sup>. O tempo aumenta cubicamente com o tamanho do sistema, devido às densas operações matriciais, impulsionadas por um autovalor generalizado para resolver a equação de Schrödinger. Para resolver esse problema os autores usaram GPUs para acelerar significativamente os cálculos, implementaram também para dinamizar os cálculos a biblioteca de álgebra linear MAGMA, tornando o método ainda mais dinâmico.

Uma outra evolução proveniente dos métodos de *tight binding* é o xTB, desenvolvido para cálculos de grandes sistemas moleculares de forma mais rápida. Como pode ver de acordo com Christoph Bannwarth, Sebastian Ehlert e Stefan Grimme em<sup>40</sup> esse método pode ser usado para uma ampla gama de elementos, chegando até o radônio ( $Z=86$ ). Suas variações melhoram aspectos específicos como interações de dispersão e polarização eletrônica, sendo que o último, usado nesse trabalho será apresentado mais à frente, inclui efeitos de flutuações de densidade e eletrostática multipolar como pode ser visto no artigo citado anteriormente.

Esse método, de acordo Philipp Pracht e colaboradores<sup>64</sup>, pode ser aplicado em cálculos rápidos de geometria molecular, acelerando de 2 a 20 vezes em comparação com métodos tradicionais, energias de interação não covalente e permitindo inclusive dissecar a polarização eletrônica quântica e os efeitos de transferência de carga, aprimorando assim a compreensão dos mecanismos de ligações químicas.

Também pode-se usar o método do xTB para corrigir o acoplamento spin-órbita, aumentando a precisão dos cálculos de estrutura eletrônica, como mostrado por Gautam Jha e Thomas Heine<sup>65</sup>. Com essa abordagem conseguiu-se uma compreensão mais abrangente das propriedades eletrônicas em complexos de metais de transição. Sendo cruciais para uma análise detalhada das excitações eletrônicas, polarização e contribuições totais de energia em sistemas complexos, de acordo com o trabalho citado.

Até esse ponto apresentou-se o DFT e os métodos semi-empíricos de forma geral, mas agora serão mostrados os métodos utilizados durante o desenvolvimento desse trabalho de forma mais aprofundada, principalmente dos métodos semi-empíricos, trabalhou-se aqui com o GNF2-xTB, e será apresentada a família dos GFN (geometria, frequência e interações não covalentes), com base no artigo<sup>38</sup>, que explica o funcionamento e a aplicação desse método. Boa parte da teoria usada no DFT também é usada para os métodos semi-empíricos, então o foco aqui será na aplicação e no funcionamento desse método.

Assim como os métodos DFTB estão intimamente relacionados, de acordo com<sup>66,67,68</sup> os métodos xTB estão profundamente ligados ao KS-DFT, que representam formalmente a aproximação semiempírica deste último método. A seguir será mostrada a conexão entre os métodos xTB com DFT, e então discutidas as equações de energia para a geração do método xTB. Este método começa com a derivação a partir de uma expressão de energia

DFT semilocal como em<sup>66,69</sup>; entretanto se torna mais interessante usar uma equação que inclui a correlação de dispersão, que é não local, para iniciar como foi em<sup>39</sup>:

$$E_{tot} = E_{nn} + \sum_{i=1}^{N_{MO}} n_i \int \Psi_i^*(\vec{r}) \left[ \hat{T}(\vec{r}) + V_n(\vec{r}) + \varepsilon_{XC}^{LDA}[\rho(\vec{r})] + \frac{1}{2} \int \left( \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} + \Phi_C^{NL}(\vec{r}, \vec{r}') \right) \rho(\vec{r}') d\vec{r}' \right] \Psi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.60)$$

Sendo  $\Psi_i$  orbitais moleculares com ocupação  $n_i$ ,  $\hat{T}(\vec{r})$  é o operador de energia cinética e por fim  $V_n(\vec{r})$  é o operador de Coulomb devido à interação entre os núcleos fixos. Tem também  $\varepsilon_{XC}^{LDA}$  que é a energia de correlação de troca (XC) semi-local por partícula, sendo LDA aproximação de densidade local. A integral interna sobre  $\vec{r}'$  contém a correlação intereletrônica não local de Coulomb (NL), feita por meio de  $\Phi_C^{NL}(\vec{r}, \vec{r}')$ . Com a inclusão do último termo, repara-se que as interações de dispersão ocorrem naturalmente, e também estabelece a conexão entre o método *tight-binding* e o método de campo de força intramolecular. Como utilizou-se um sistema de Kohn-Sham de partículas formalmente independente, obteve-se a densidade da seguinte forma:

$$\rho(\vec{r}) = \sum_i^{N_{MO}} n_i \int \Psi_i^*(\vec{r}) \Psi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.61)$$

Reformulando a energia total, e a densidade é escrita como uma soma entre uma densidade de referência  $\rho_0$  e uma pequena variação  $\Delta\rho$  da seguinte forma:  $\rho = \rho_0 + \Delta\rho$ . É usada geralmente como referência de densidade atômica uma sobreposição esférica neutra  $\rho_0 = \sum_A \rho_0^A$ <sup>66,69</sup>.

Isso é permitido, na densidade de referência, decompor a energia na forma de uma energia de Hartree, a diferença da energia de Hartree é proveniente de  $\Delta\rho$ , tal qual as energias de troca-correlação não separáveis (locais e não locais).

$$E_{Tot} = E_0^H + \Delta E^H + E_{XC}^{LDA}[\rho] + E_C^{NL}[\rho, \rho'] \quad (3.62)$$

Como há uma dependência não polinomial na densidade eletrônica, são tratadas de forma separada as energias de troca-correlação (XC) e a energia de correlação não local. Caso tivesse começado usando um funcional que inclui a troca de Fock, os termos de energia de Hartree corresponderiam a expressões de energia semelhante a Hartree-Fock<sup>70</sup>. Foi mencionado isso apenas para complementar. A energia na densidade de referência  $E_0^H$  é dada da seguinte forma:

$$E_0^H = E_{nn} + \sum_i^{N_{MO}} n_{0,i} \int \Psi_i^*(\vec{r}) [\hat{T}(\vec{r}) + V_n(\vec{r}) + \frac{1}{2} \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \rho_0(\vec{r}') d\vec{r}'] \Psi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.63)$$

A diferença da energia de Hartree ocasionado por  $\Delta\rho$  é expressa da seguinte forma:

$$\Delta E^H = \sum_i^{N_{MO}} \Delta n_i \int \Psi_i^*(\vec{r}) [\hat{T}(\vec{r}) + V_0(\vec{r}) + \frac{1}{2} \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \Delta\rho_0(\vec{r}') d\vec{r}'] \Psi_i(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.64)$$

E o potencial referencial  $\hat{V}_0(\vec{r})$  é dado por:

$$\begin{aligned} \hat{V}_0(\vec{r}) &= V_{e,0} + V_n(\vec{r}) = \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \rho_0(\vec{r}') d\vec{r}' - \sum_A^{N_{nuc}} \frac{Z_A}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} = \\ &= \sum_A^{N_{nuc}} \left( \int \frac{1}{|\vec{r} - \vec{r}'|} \rho_0^A(\vec{r}') d\vec{r}' - \frac{Z_A}{|\vec{r} - \vec{R}_A|} \right) \end{aligned} \quad (3.65)$$

Tem-se uma equivalência da equação 3.62 com a equação 3.60, que é apenas reformulada em termos da diferença de densidade  $\Delta\rho$  e, por consequência, a energia pode ser minimizada de forma auto-consistente resolvendo um  $\Delta\rho$  otimizado (para uma melhor análise ver<sup>70</sup>). Caso  $\Delta\rho$  não seja determinado de forma auto-consistente, a equação 3.62 corresponde a uma expressão de dispersão corrigida de um funcional não auto-consistente de Harris-Foulkes<sup>71,72</sup>

No funcional de densidade das metodologias *tight-binding*, a energia total é expandida em série de Taylor em torno de  $\rho_0$ , usando uma pequena perturbação do tipo  $\Delta\rho = 0$ .

$$E[\rho] = E^{(0)}[\rho_0] + E^{(1)}[\rho_0, \delta\rho] + E^{(2)}[\rho_0, (\delta\rho)^2] + E^{(3)}[\rho_0, (\delta\rho)^3] + \dots \quad (3.66)$$

Sendo que  $\rho_0$  é a densidade eletrônica do sistema neutro, e  $\Delta\rho_0$  é uma perturbação inserida para gerar uma flutuação. Essa densidade acontece no espaço dos elétrons da camada de valência, os mais internos são considerados como elétrons do caroço, esses são como se estivessem congelados, ou seja não interagem com os outros, visto que estão mais perto do núcleo, ou seja a flutuação na densidade ocorre apenas na camada de valência.

Geralmente essas flutuações estão restritas aos orbitais de valência. Após o termo de terceira ordem a expansão é truncada por variantes mais sofisticadas<sup>67,68</sup>. O mesmo acontece para as abordagens GFN1-xTB<sup>43</sup> e GFN2-xTB<sup>39</sup>, e no caso do GFN0-xTB corresponde a truncagem após o termo de primeira ordem.

Uma visão geral das respectivas ordens contidas no método *tight-binding* nos vários esquemas GFN (ou seja, nos métodos GFN<sub>n</sub>-xTB e GFN-FF) pode ser vista na tabela 3.1.

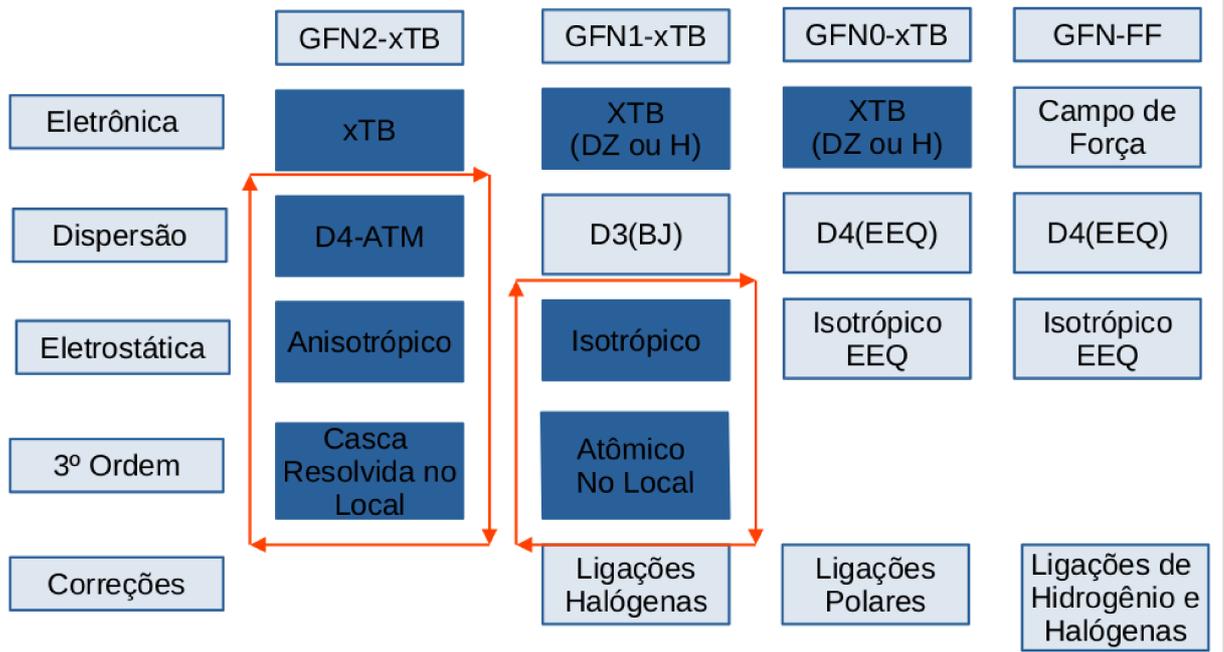
Dos termos apresentados na tabela 3.1 tem-se as seguintes representações:  $E_{rep}$  representa o termo de energia de repulsão;  $E_{cov}$  representando a energia potencial clássica, incluindo ligações e outras interações de curto alcance normalmente consideradas como flexão e torção em campos de força comuns;  $E_{disp}$  está relacionado à energia de dispersão, e os termos superiores  $D3$  e  $D4$  fazem referência ao modelo de cálculo de dispersão utilizado;  $E_{NCI}$  segundo Philipp Pracht em<sup>64</sup> é referente ao componente de energia de interação

**Table 3.1** – Visão das contribuições dos diferentes métodos GFN

Método/ordem na expansão de TB	$E_{(0)}$	$E_{(1)}$	$E_{(2)}$	$E_{(3)}$
GFN2-xTB	$E_{rep}$	$E_{EHT}$	$E_{\gamma} + E_{AES}$ $+ E_{AXC} + E_{disp}^{D4}$	$E_{\Gamma}$
GFN1-xTB	$E_{rep} + E_{disp}^{D3} +$ $E_{XB}$	$E_{EHT}$	$E_{\gamma}$	$E_{\Gamma}$
GFN0-xTB	$E_{rep} + E_{disp}^{D4} +$ $E_{srb} + E_{EEQ}$	$E_{EHT} (+E_{\gamma})$	-	-
GFN-FF	$E_{cov}^b + E_{NCI}^c$	-	-	-

eletrostática não covalente;  $E_{XB}$  é o termo de correção de ligação de halogênio dependente da geometria, adicionado devido às ligações alógenas fracas não serem bem descritas;  $E_{srb}$  representa as interações de curto alcance geralmente contabilizadas como flexão e torção em campos de força comuns; temos o  $E_{EEQ}$  que faz referência aos modelos de carga de equilíbrio de eletronegatividade usados para descrever a eletrostática isotrópica;  $E_{EHT}$  é a energia relacionada às interações eletrostáticas;  $E_{\gamma}$  é a energia isotrópica um termo de amortecimento de curto alcance que é usado para descrever as funções das ondas cristalinas;  $E_{AES}$  é o termo relacionado à eletrostática anisotrópica, melhorando o desempenho em sistemas polares e ligados por hidrogênio; o termo  $E_{AXC}$  representa a energia de correlação de troca, que explica os efeitos de troca e correlação entre elétrons no sistema;  $E_{\Gamma}$  é um termo de energia que tem um foco específico nas interações covalentes dentro do sistema, incluindo contribuições de interações vinculadas e correções de três corpos.

É possível ver como cada ordem da expansão contribui com cada modelo GFN na tabela 3.1. Pode-se ver que os dois últimos modelos são mais completos obtendo mais dados de acordo com a ordem da expansão.

**Figure 3.2** – Visão das contribuições dos métodos GFN.

Fonte: Própria Autoria (2024).

Ao analisar a imagem mostrada na figura 3.2 pode-se ter uma visão geral da família de métodos DFN. Conseguiu-se distinguir na imagem dois tons um de azul escuro e outro mais claro, o escuro refere-se as descrições dadas à mecânica quântica, enquanto as partes clássicas e semi-clássicas são as que estão nas caixas mais claras. Tem-se também uma forma interativa e auto-consistente, nos dois últimos métodos, que estão representadas pelas setas ao redor das caixas. O método GFN0 subestima o volume das células, por conta da falta da contribuição vibracional e térmica na energia mínima do sistema, que são importantes para os cristais moleculares.

A figura 3.2 e a tabela 3.1 mostram a variedade obtida com a família do método GFN. Esses dados foram baseados nos existentes em<sup>38</sup>, para que se possa compreender a contribuição desse tipo de metodologia e seu funcionamento. A partir de agora falar-se-á de forma mais aprofundada sobre o método usado nessa pesquisa que foi o GFN2-xTB.

Pode-se descrever as contribuições específicas para a energia total do GFN2-xTB da seguinte forma:

$$E_{GFN2-xTB} = E_{rep} + E_{disp} + E_{EHT} + E_{IES+IXC} + E_{AES} + E_{AXC} + G_{Fermi} \quad (3.67)$$

Sendo as energias: IES a eletrostática isotrópica, e a IXC a isotrópica de correlação de troca, a AES é a energia eletrostática anisotrópica, e a AXC é a anisotrópica de troca. Pode-se perceber que não há termos de correção de ligação de halogênios ou hidrogênios no GFN2-xTB. Essa interação está descrita no termo  $E_{AES}$ . Já o termo  $E_{rep}$  descreve a energia de repulsão clássica. Já a contribuição entrópica de uma energia livre eletrônica

na temperatura finita,  $T_{el}$ , que se deve ao espalhamento de Fermi, é dado pelo termo  $G_{Fermi}$ . A parte que se refere ao  $E_{EHT}$ , que segundo<sup>73</sup>, se refere à contribuição estendida de Hückel é de grande importância para métodos de ligação rígida, pois descreve ligações covalentes. As interações de dispersão, no GFN2-xTB, são tratadas usando uma variante auto-consistente do modelo de dispersão D4 como analisado em<sup>74,75</sup>.

As interações de dispersão de London, em métodos de campos médios semi-empíricos típicos, são tratadas comumente por meio de correções após a obtenção do campo auto-consistente como pode ser visto em<sup>69</sup>. Apesar do modelo de dispersão amplamente empregado D3 levar em consideração efeitos ambientais através do número de coordenação geométrica, nele se mostram ausentes os efeitos de estrutura eletrônica. A energia de dispersão D3 deve ser considerada como termo de ordem zero, em um contexto de ligação rígida, logo, corresponde a  $E_{disp}^0$ . Dentro da formulação auto-consistente do modelo de dispersão D4, foi incluído os termos  $E_{disp}^1$  e  $E_{disp}^2$ , para o modelo GFN2-xTB de acordo com<sup>74</sup>, então:

$$E_{disp} = E_{disp}^0 + E_{disp}^1 + E_{disp}^2 \quad (3.68)$$

Pode ser visto detalhadamente o desenvolvimento e a implementação de cada termo individual da equação em<sup>39</sup>. Os orbitais moleculares espaciais  $\psi_i$ , comumente são expressos como combinações lineares de orbitais centrados no átomo<sup>76,52</sup>.

$$\psi_i = \sum_k^N c_{ki} \phi_{ki}(\zeta_k, STO - mG) \quad (3.69)$$

Um orbital esférico do tipo Slater com expoente  $\zeta_k$  são aproximados por orbitais atômicos gaussianos contraídos  $\phi_{ki}$ . O número  $m$  de primitivas varia entre 3 e 6. Na equação 3.67, a minimização da expressão de energia em relação aos coeficientes lineares  $c_{ki}$  na equação 3.69, leva ao problema geral de autovalor, que também ocorre na teoria do funcional de densidade de Hartree-Fock e Kohn-Sham.

$$FC = SC\epsilon \quad (3.70)$$

Tem-se então F sendo a matriz hamiltoniana ou de "Fock", S a matriz de sobreposição, C uma matriz de coeficientes e  $\epsilon$  uma matriz diagonal contendo as energias orbitais. Para a resolução, de uma forma auto-consistente da equação 3.70, é preciso calcular a matriz de densidade.

Os elementos da matriz do Hamiltoniano GFN2-xTB, no caso da energia total, podem ser decompostos nas seguintes contribuições individuais.

$$F_{k\lambda} = H_{k\lambda} + F_{k\lambda}^{IES+IXC} + F_{k\lambda}^{AES} + F_{k\lambda}^{AXC} + F_{k\lambda}^{D4} \quad (3.71)$$

Denota-se esta matriz simplesmente como matriz TB-Fock, devido à analogia com Hartree-Fock. Sendo que  $k$  e  $\lambda$  representam os orbitais atômicos, e a matriz estendida de Hückel é representada pelo termo  $H_{ky}$ . Define-se essa matriz a partir do termo referente à contribuição energética estendida de Hückel  $E_{EHT}$ , que pode ser vista na equação 3.67. São dadas no segundo termo da matriz TB-Fock as contribuições isotrópicas  $ES$  e de correlação de troca  $XC$ . Os três últimos termos da equação 3.67 e suas derivadas podem ser encontrados em<sup>39</sup>. Os termos que são relacionados às contribuições anisotrópicas  $AES$  e  $AXC$  contêm termos que incluem: um dipolo e um quadrupolo elétrico, também estão inclusas integrais de sobreposição. E por último o termo que equivale a correção de dispersão auto-consistente de London  $D4$ , o termo  $F_{k\lambda}^{D4}$ , é dependente da carga parcial atômica como podemos ver em<sup>75</sup>.

## 3.2 Modelos de Água

Na simulação empregada nesse trabalho foram usados dois meios diferentes para a análise do sistema estudado; o gasoso e o aquoso, que por sinal é onde tem-se a ativação da cisplatina. Há muitos modelos de água descritos na literatura<sup>77,78</sup>.

Para a simulação há duas formas de se colocar em meio aquoso, a primeira delas é a forma explícita, que implica em considerar explicitamente via modelagem molecular as moléculas de água em volta do objeto a ser observado e então observar a interação do sistema com o meio. A segunda forma é a implícita, que consiste na aplicação de um meio dielétrico que simula a interação do meio com o sistema de moléculas observado.

Este modelo se baseia na ideia de campo de reação auto-consistente e considera o solvente como um meio uniforme e polarizável de constante dielétrica  $\varepsilon$ . Este meio possui uma cavidade onde se encontra a molécula do soluto, de acordo com a figura 3.3. Nesta condição o soluto possui uma certa distribuição de cargas e esta polariza o meio, ou seja, existe uma indução de momentos eletrostáticos. em resposta, o meio age sobre o soluto num processo auto-consistente até que ocorra a estabilização.

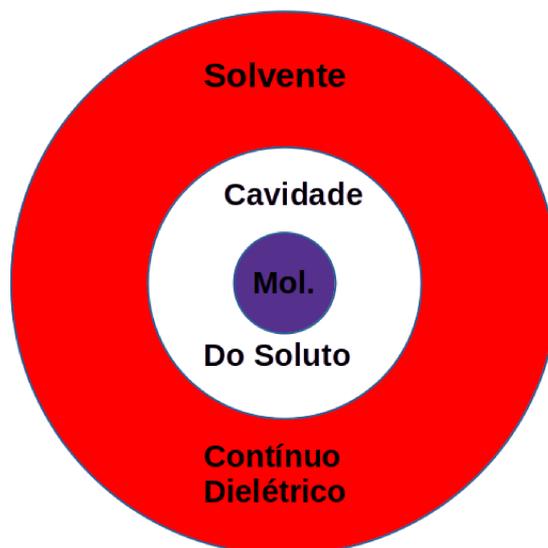
Dentre os diversos modelos comentados, para esse trabalho usou-se o método de solvatação implícito. Para o cálculo foi usado duas abordagens diferentes para o cálculo. No DFT usou-se o modelo CPCM que é um modelo contínuo polarizável semelhante a um condutor<sup>79,80</sup>, bastante usado na química computacional. Este modelo aproxima o solvente como um meio dielétrico contínuo ao redor da molécula de soluto, considerando a polarizabilidade e a distribuição de carga das moléculas de soluto e solvente para calcular as energias de solvatação com precisão, resolvendo as equações de Poisson-Boltzmann<sup>81</sup>.

$$\nabla[\varepsilon(\vec{r}')\nabla\phi(\vec{r}')] = -4\pi\rho(\vec{r}') \quad (3.72)$$

essa equação, onde  $\varepsilon(\vec{r}')$  é a permissividade dielétrica do solvente,  $\phi(\vec{r}')$  é o

potencial eletrostático e  $\rho(\vec{r})$  é a densidade de carga do soluto, essa equação é resolvida na superfície de uma cavidade que envolve o soluto, como podemos ver na imagem a seguir.

**Figure 3.3** – Solvatação de Uma Molécula



Fonte: Própria Autoria (2024).

Onde a energia de solvatação é dada pela equação:

$$\Delta G_{solv} = \frac{1}{2} \int \rho(\vec{r}) \phi(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.73)$$

calculando a energia de solvatação integrando a densidade de carga do soluto multiplicada pelo potencial eletrostático sobre todo o espaço.

Já no método xTB usou-se o modelo ALPB<sup>82,83</sup> (analítico linearizado de Poisson-Boltzmann) que também utiliza a equação de Poisson-Boltzmann, para descrever o soluto interage com o solvente ou meio dielétrico mas usando uma abordagem analítica para resolver a versão linearizada da equação que é:

$$\nabla^2 \phi(\vec{r}) = k^2 \phi(\vec{r}) \quad (3.74)$$

onde  $k$  é o parâmetro de Debye-Hückel, relacionado a força iônica do solvente, onde a energia de solvatação é calculada usando a fórmula,

$$\Delta G_{solv} = -\frac{1}{2} \int \rho(\vec{r}) \phi(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.75)$$

onde pode ser simplificada para a seguinte fórmula:

$$\Delta G_{solv} = -\frac{1}{2} \sum_i q_i \phi_i \quad (3.76)$$

onde  $q_i$  é a carga no ponto  $i$  e  $\phi_i$  é o potencial no ponto  $i$ . Contudo essa energia livre de solvatação pode ser dividida nos seguintes termos:

$$\Delta G_{solv} = \Delta G_{polar} + \Delta G_{npol} + \Delta G_{shift} \quad (3.77)$$

onde a energia livre de solvatação é dividida em contribuições polares e não polares, junto com uma mudança constante com base no estado de referência para o processo de solvatação. Nesta equação  $\Delta G_{polar}$ , descreve o potencial eletrostático entre as moléculas de soluto e solvente,  $\Delta G_{npol}$  descreve as interações de natureza não eletrostática e é influenciada pela forma da cavidade do soluto como por exemplo da imagem 3.75 e o  $\Delta G_{shift}$  descreve o estado de referência escolhido para o processo de solvatação, fornecendo assim uma linha de base para o cálculo da energia livre de solvatação<sup>82</sup>.

Como pode ser visto em ambos os métodos há uma dependência do soluto e da cavidade envolvendo o soluto, além de ambos os métodos tratar o solvente como um contínuo dielétrico como pode-se ver na imagem 3.75.

### 3.3 Softwares e Procedimentos Computacionais

A fase gasosa e a fase solvente Adenina-Timina (AT) e as geometrias de energia mínima de pares de bases Guanina-Citosina (CG) foram obtidas com o uso do método GFN2-xTB semiempírico<sup>43,39</sup>, e o funcional híbrido de correlação de troca CAMB3LYP<sup>41</sup>. Todas as geometrias foram otimizadas usando análises técnicas de gradiente, usando o algoritmo BFGS, e as frequências foram calculadas por diferenciação numérica de gradientes de energia.

Para os cálculos usando a DFT, o D3 contém os termos de pares e de três corpos na forma de correções de três corpos de Axilrod-Teller-Muto<sup>42</sup>, que foram usados em combinações com o conjunto base aug-cc-pVDZ.

As energias de ligação foram calculadas nos níveis GFN2-xTB e DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ e foram obtidas através da diferença entre a energia complexa total e os monômeros de energias. No nível DFT o erro BSSE<sup>84</sup> foi contabilizado usando a abordagem padrão de Boys e Bernardi<sup>85</sup>. Além disso, a energia do ponto zero E<sub>zep</sub> e a diferença de energia vibracional de 0 a 298,15 K, denominada E<sub>vib</sub>, foram calculadas. As entalpias de ligação H foram calculadas com a soma das diferenças na energia eletrônica, ponto zero e energia vibracional.

Usando o CPCM, um modelo contínuo polarizável semelhante a um condutor,<sup>79,80</sup> permitiu o GFN2-xTB contabilizar os efeitos de solvatação. No xTB foi usado o modelo analítico linearizado de Poisson-Boltzmann (ALPB)<sup>83,82</sup>.

A ALPB foi parametrizada recentemente para os métodos xTB e DFTB, bem como para o campo de força geral GFN-FF recentemente proposto. Nessa abordagem,

a contribuição HB está incluída com a energia eletrostática polar, como um potencial no Hamiltoniano ou Lagrangiana ao minimizar a energia eletrostática. Para considerar as contribuições não polares à energia livre de solvatação, foi utilizado o modelo de área de superfície acessível ao solvente para calcular a energia livre necessária para formar a cavidade soluto-solvente<sup>82</sup>. Os efeitos da ligação de hidrogênio da molécula de água na ligação de cisplatina foram incluídas usando o método de micro-solvatação modelo.

Dois modelos com DNA de fita dupla e dois pares de bases foram utilizados, um modelo com bases CG e outro com bases AT. Em ambos os modelos, a cisplatina está ligada por ligações covalentes aos dois pares de bases da dupla hélice através dos átomos de Pt e N das bases. Adicionalmente, duas moléculas de água são incluídas como parte do processo de hidratação da cisplatina resultando em um modelo de 134 e 137 átomos, denominados *CG – DNA – cisplatina + 2H<sub>2</sub>O* e *AT – DNA cisplatina + 2H<sub>2</sub>O* respectivamente.

A estrutura de energia mínima desses modelos foi calculada no nível xTB e o modelo de solvente implícito ALPB também foi incluído.

Quatro geometrias diferentes foram obtidas com frequências vibracionais positivas. As energias de ligação BP86 e CAM-B3LYP foram calculadas para os complexos cisplatina-DNA-H<sub>2</sub>O para as geometrias otimizadas para xTB com o conjunto de base def2-SVP e um segunda base definida com o aug-cc-pVDZ aumentado para moléculas de água.

Foram utilizados potenciais centrais efetivos LANL2TZ<sup>86</sup> para os átomos de platina. Todos os cálculos foram realizados usando o código ORCA<sup>87,88</sup> e as geometrias de *tight binding* foram calculadas usando o Software xTB<sup>43,39</sup>. As geometrias iniciais foram obtidas usando o Gabedit, uma interface de pacotes de química computacional<sup>89</sup> e todas as superfícies de potencial eletrostático foram calculadas usando um *script Python* fornecido por Marius Retegan<sup>90</sup>.

### 3.4 Minimização de Energia e Otimização Estrutural

A superfície de energia potencial pode variar de acordo com as coordenadas de cada elemento que compõe a molécula observada, que no caso desse trabalho é o DNA. A minimização consiste em encontrar a configuração molecular com a menor energia potencial possível, sendo essa configuração o estado de equilíbrio. Chama-se esse mínimo de energia como mínimo global, mas há de se atentar pois pode ocorrer de parar em mínimos locais, estados de energia onde há outros estados com energia similar. Para se conseguir achar esse estado de mínimo global é feita uma otimização na estrutura do DNA usando um método de gradiente descendente. Para confirmar o estado mínimo da molécula, faz-se uma verificação na energia vibracional da molécula, garantindo que todas elas estejam positivas, assim é garantido que o resultado do processo foi um mínimo global.

## Chapter 4

### RESULTADOS E DISCUSSÕES

Neste capítulo serão discutidos os resultados obtidos da interação dos pares de base do DNA e também dos pares de base com a cisplatina. Serão apresentados os dados de comparação das estruturas obtidas através dos métodos DFT e xTB, para fim de verificação e a seguir serão apresentados os dados das energias de interação entre os pares de base, e a diferença dessa energia quando há uma interação com a cisplatina. Será analisado a influência das moléculas de água oriundas do processo de hidrólise em sítios do DNA.

#### 4.1 BASES NITROGENADAS ISOLADAS

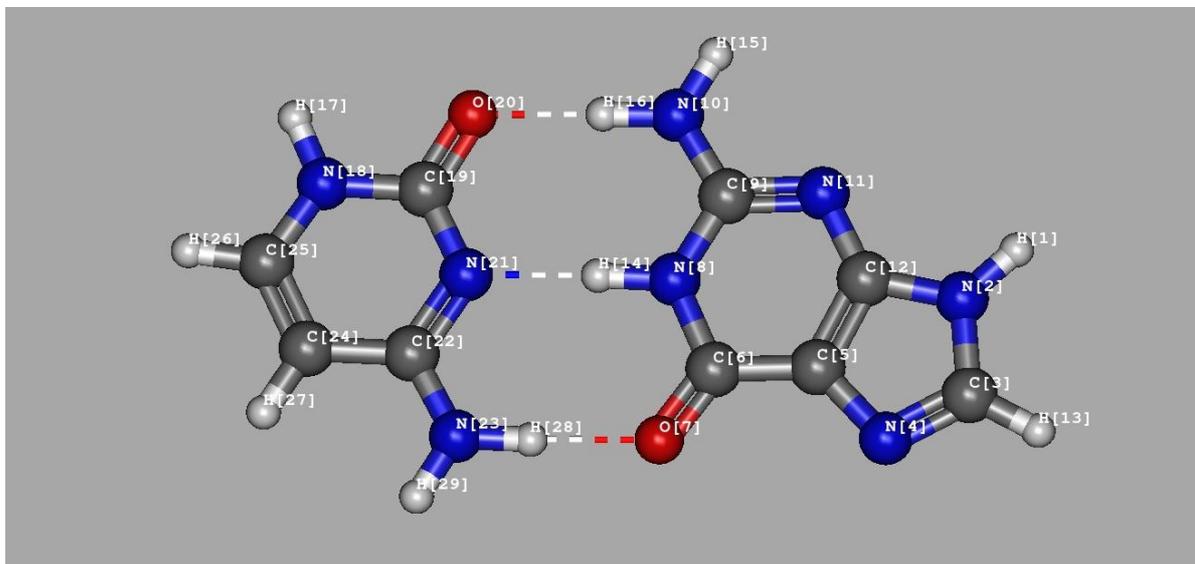
##### 4.1.1 Otimização de Geometria para as Bases Nitrogenadas Isoladas

Nesta seção será apresentada a análise dos dados estruturais dos pares de bases CG e AT, calculados usando os métodos DFT e xTB. Para fazer essa análise foi feita uma otimização da estrutura, que consistiu em determinar o estado de mínima energia com os dados obtidos através dos dois métodos. Depois de encontrado o estado mínimo, tem-se uma molécula estável em um mínimo global.

Após essa etapa os resultados gerados pelas duas metodologias foram comparados. Essa comparação entre os métodos para verificar as distâncias obtidas, permitiu saber se o método xTB, que é relativamente novo, tem precisão comparável ao DFT, que já é um método bem estabelecido no meio acadêmico. Segundo Grimme e colaboradores<sup>91</sup> é possível ter uma boa confiabilidade nos dados obtidos usando o xTB com um menor esforço computacional.

Na figura 4.1 observa-se um par CG, a parte direita exibe a molécula da guanina, que é composta por dois anéis, enquanto a da esquerda corresponde a citosina, que é composta apenas por um anel. Essas duas moléculas formam três pontes de hidrogênio, que estão representadas pelas linhas tracejadas entre as duas moléculas, como mostrado na figura 4.1. A composição do par CG é feita por: carbonos, que são os átomos representados pela cor cinza; nitrogênio que são os átomos representados pela cor azul; oxigênio que são os átomos representados pela cor vermelha, e também por hidrogênios que são os átomos representados pela cor branca. Essa imagem mostra a composição e a geometria do CG, com suas ligações covalentes, duplas e simples, e também as pontes de hidrogênio, que ligam os pares.

**Figure 4.1** – Par Guanina-Citosina. (Feito usando o programa Gabedit®). A composição do par CG foi feita por: carbonos, que são os átomos representados pela cor cinza; nitrogênio que são os átomos representados pela cor azul; oxigênio que são os átomos representados pela cor vermelho, e também por hidrogênios que são os átomos representados pela cor branca.

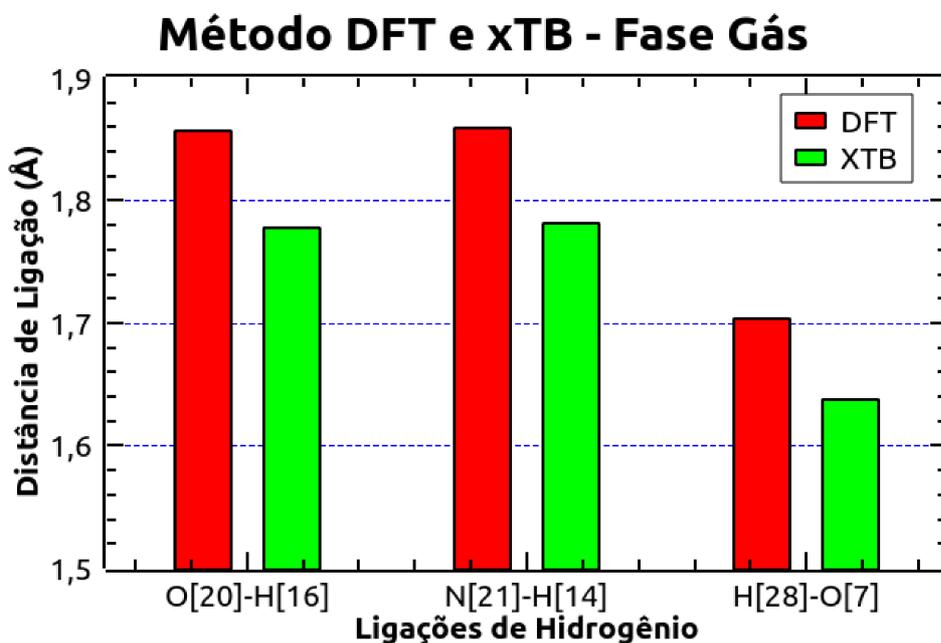


Fonte: Própria Autoria (2024).

#### 4.1.2 Resultados

Para comparar os dois métodos e ver o padrão das otimizações começou-se com uma comparação das distâncias das pontes de hidrogênio obtidas pela otimização utilizando os dois métodos descritos anteriormente em dois meios diferentes. Para fazer a comparação será usado a nomenclatura: fase gás, para o vácuo e fase água para o meio aquoso.

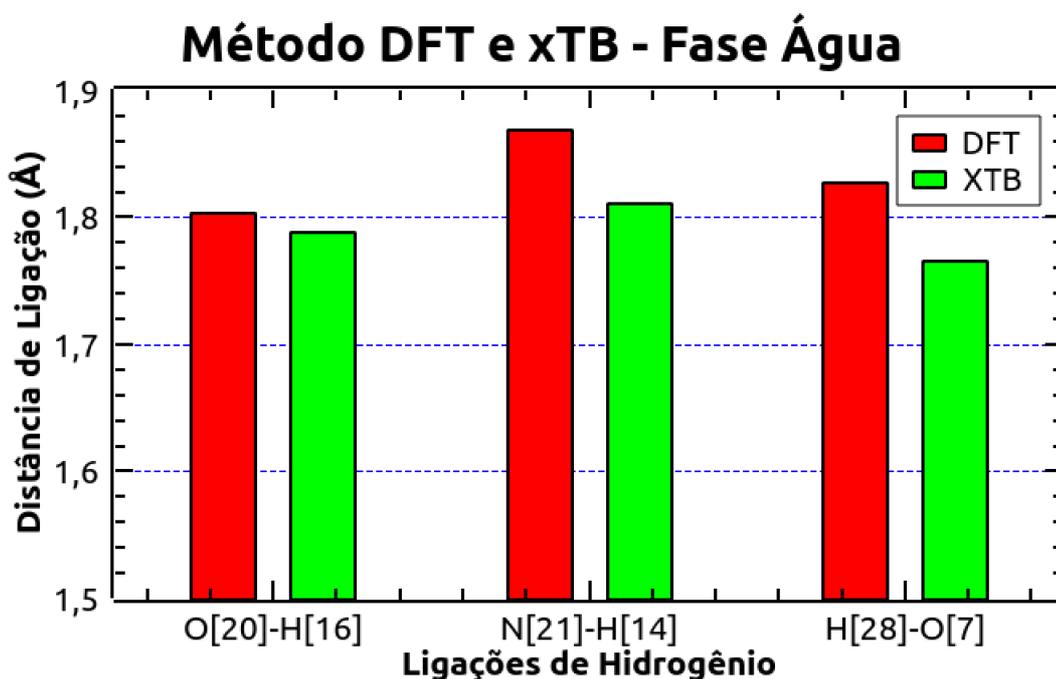
**Figure 4.2** – Resultado da comparação das distâncias das ligações de hidrogênio usando os métodos DFT e xTB. (Imagem feita usando o SciDAVis®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Como observado na figura 4.2, foi mantido um padrão de otimização, tendo apenas uma pequena diferença entre as distâncias obtidas por cada um dos métodos utilizados. Os dados obtidos pelo método xTB são ligeiramente menores que os dados obtidos pelo método DFT. Pode-se observar pelo gráfico que foi mantido um certo padrão entre a diferença obtida utilizando cada método nas medidas obtidas para as distâncias de ligação das pontes de hidrogênio. Essas diferenças dos dados obtidos em cada metodologia foi menor do que 0,1 angstrom.

**Figure 4.3** – Resultado da comparação das distâncias provenientes das ligações de hidrogênio em meio aquoso. (Imagem feita usando o SciDavis®)



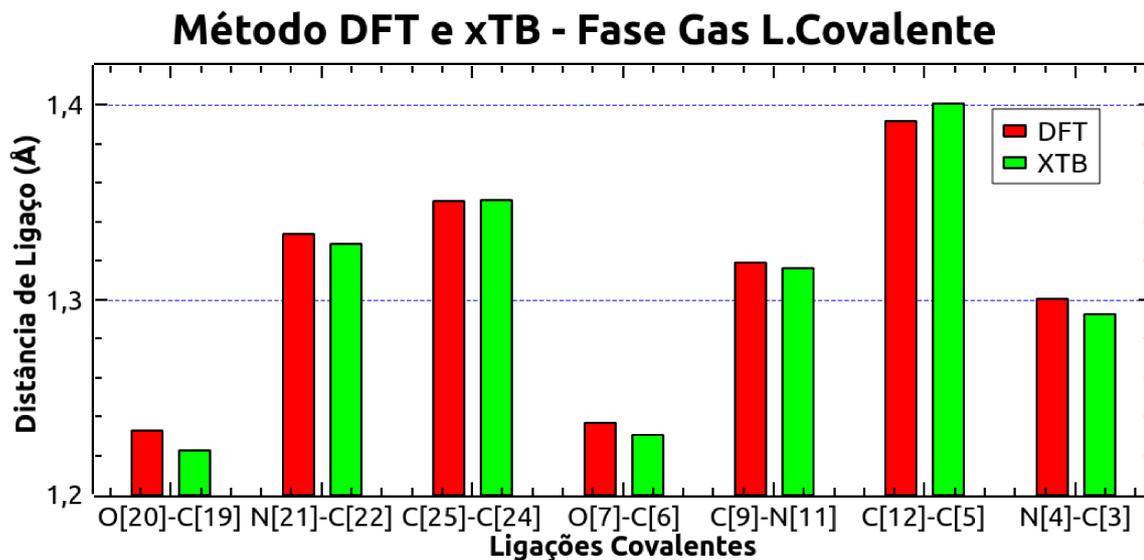
Fonte: Própria Autoria (2024).

A figura 4.3 mostra que o padrão também se mantém quando se coloca a molécula num meio de solvatação implícita. Quando se trata das ligações de hidrogênio o padrão das otimizações foi mantido, com uma boa precisão em ambos os métodos. Foi possível observar que para as pontes de hidrogênio, que é o principal objeto desse estudo, a otimização feita pelo método do xTB é tão confiável quanto aquela obtida utilizando o DFT. O padrão da otimização se manteve conciso mesmo com a mudança de meio.

Contudo percebeu-se também que quando coloca-se a molécula em meio aquoso, as distâncias entre as pontes de hidrogênio tem uma leve diminuição entre seus ligantes. Nesse caso mostrando uma maior compatibilidade entre os métodos quando se insere a molécula em um meio ao qual ela tenha interação.

Foi feita usando a mesma estrutura 4.1 uma comparação entre as ligações covalentes duplas, usando os mesmos métodos e meios usados para a análise das ligações de hidrogênio. Será usado a nomenclatura Ligação Covalente (L.Covalente) para as ligações covalentes duplas presentes na estrutura abordada.

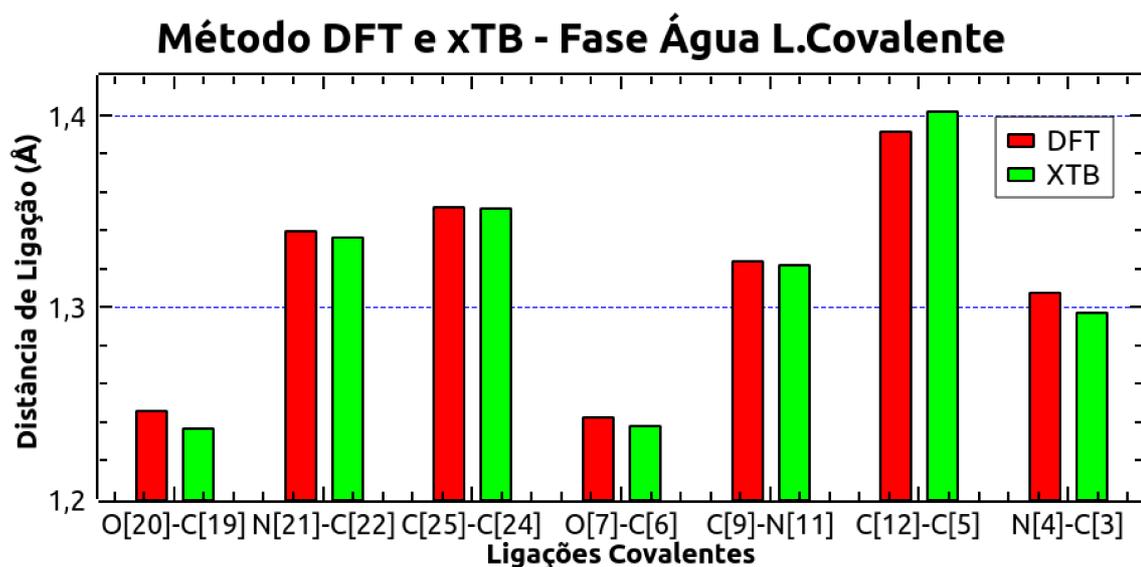
Figure 4.4 – Comparação das distâncias das ligações de covalentes em gás. (Imagem feita usando o SciDavis®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

De acordo com a figura 4.4 indo para o caso das ligações covalentes duplas, a qual esse par tem sete delas, pode-se constatar que o padrão da otimização foi mantida no gás, apresentando o mesmo valor para a diferença em módulo constatada nas ligações de hidrogênio. Vale ressaltar que uma das ligações apresentadas para o xTB tem valor maior que o apresentado pelo DFT, no caso foi a ligação C12-C5. Contudo o módulo de sua variação se mantém abaixo do valor de 0,1 como representado nos gráficos anteriores.

Figure 4.5 – Resultado da comparação das distâncias provenientes das ligações de covalentes em água. (Imagem feita usando o SciDavis®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Como mostrado através dos dados obtidos usando o xTB em 4.5, os valores das distâncias de ligação para as ligações covalentes duplas se mantêm precisas e com variações

pequenas quando comparados com os valores obtidos com o método mais aceito que é o DFT, mesmo em meio aquoso as mudanças se mantêm similares às que ocorrem no meio gasoso, e como foi observado a variação de um método para o outro não atinge 0,1 angstrom. Outra observação importante, foi notado em meio aquoso que a diferença entre os métodos comparados se torna ainda menor, mostrando que esse método foi bem preciso e confiável quando comparado com uma metodologia bem estabelecida na área que é o DFT.

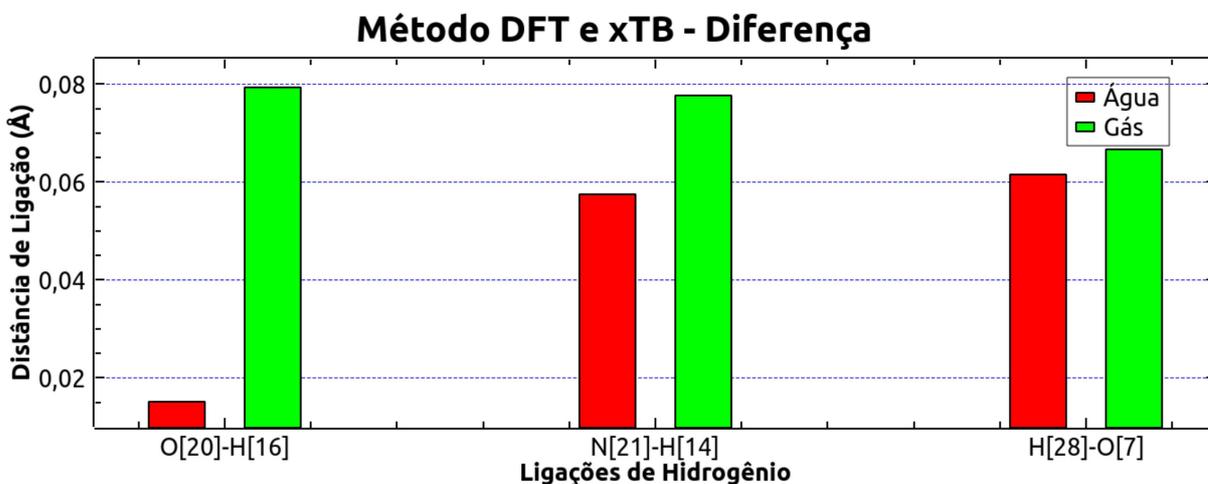
Agora será mostrado qual foi a diferença entre os dois métodos de forma efetiva comparando a diferença entre os dados obtidos em dois meios, gás e em meio aquoso. Analisando os dados para as pontes de hidrogênio, observou-se que a variação entre eles é relativamente parecida, como visto nos gráficos anteriores.

Para essa análise comparativa foi usada a seguinte expressão:

$$|DFT - xTB| \quad (4.1)$$

que permitiu obter a diferença em módulo das distâncias calculadas entre ambos os métodos DFT e xTB.

**Figure 4.6** – Resultado da comparação da diferença entre os valores das distâncias das ligações de hidrogênio para os dois métodos. (Imagem feita usando o SciDavis®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Essa análise foi feita usando a equação (4.1), e mostra que para as pontes de hidrogênio, o módulo da diferença entre os dois métodos não se aproxima de 0,1Å. O seu máximo de acordo com o gráfico atinge a marca de 0,08Å. Uma diferença muito pequena para as medidas de distância dos átomos, sendo o menor módulo abaixo de 0,02Å, mostrando assim uma ótima precisão dos resultados obtidos, demonstrando uma confiabilidade na otimização da molécula pelo método xTB.

Para mostrar essa comparação de forma mais efetiva, foi feita uma média do módulo das diferenças para cada ligação, somando todos os valores e dividindo pela quantidade

**Table 4.1** – Valor da média das diferenças das distâncias por ligação

Diferença DFT-xTB Å	Média-Gás	Média-Água
Pontes de Hidrogênio	0,0745	0,0448
Ligações Covalentes Simples	0,0034	0,0029
Ligações Covalentes Duplas	0,0040	0,0056

Fonte: Própria Autoria (2024).

de ligações de cada tipo. De acordo com os resultados da tabela (4.1), a maior diferença entre os métodos foi encontrado para as ligações das pontes de hidrogênio, quando o meio usado foi o gás. Contudo ainda assim essa média não ultrapassou 0,08Å como visto no gráfico(4.6). Pode-se ver também que a menor diferença está nas ligações covalentes simples, que não chega a 0,003Å, ou seja uma diferença em porcentagem muito pequena em angstrom em relação uma a outra.

Com esta análise mais completa, pode-se ver que o xTB se mostrou um método eficiente em ambas as ligações, variando assim da mesma forma, e se mostrando tão confiável quanto o DFT para obtenção de uma estrutura otimizada.

Conclui-se que o método utilizado tem uma boa precisão para otimização de moléculas complexas, de acordo com Seibert e colaboradores<sup>91</sup> exige menos esforço computacional, e conseqüentemente menos recurso, tornando o cálculo mais ágil. Segundo Plett e Grimme<sup>92</sup>, pode ser analisado a agilidade computacional, esse trabalho mostra uma análise mais veloz quando se trata da aquisição da otimização, em relação a outros métodos de simulação, como se vê em estudos anteriores o método xTB se mostra eficiente quando se trata de velocidade, mantendo também uma boa precisão em seus resultados. Ainda segundo<sup>38</sup> pode-se ver que o método xTB é bem flexível podendo ser aplicado de diversas formas em vários problemas de simulações, sendo utilizado em conjunto com outros métodos, como o próprio DFT.

E para finalizar essa análise, comparou-se a aquisição de dados, de ambos os métodos, com os dados experimentais. Para isso usou-se os dados obtidos em<sup>4</sup>, que apresenta as distâncias de ligação obtidas de forma experimental.

Para comparar os dois métodos verificou-se a diferença dos dados adquiridos por ambos, para então ver o quão próximos do resultado experimental é possível chegar com esse método. Essa foi mais uma forma de demonstrar a assertividade de ambos os métodos.

Para esse caso também comparou-se os resultados obtidos em meio aquoso e em gás. Como o foco são as pontes de hidrogênio, usou-se os dados experimentais de<sup>4</sup> que usam um meio cristalino para o experimento, fazendo a diferença entre os dados obtidos para calcular a média dessa diferença.

$$\frac{DadosExp - DadosTeor.}{N^{\circ}dePontesdeH.} \quad (4.2)$$

Essa expressão permitiu analisar de forma efetiva os dados obtidos.

**Table 4.2** – Diferença entre os dados obtidos das distâncias pelos métodos DFT, xTB e dados experimentais<sup>4</sup> e a média dessas distâncias

Diferença Pontes H.	Água		Gás	
	DFT-EXP	xTB-EXP	DFT-EXP	xTB-EXP
N23-O7	0,057 Å	0,121 Å	0,165 Å	0,023 Å
N21-N8	0,042 Å	0,099 Å	0,057 Å	0,131 Å
O20-N10	0,03 Å	0,052 Å	0,021 Å	0,061 Å
Média	0,043 Å	0,091 Å	0,081 Å	0,072 Å

Fonte: Própria Autoria (2024).

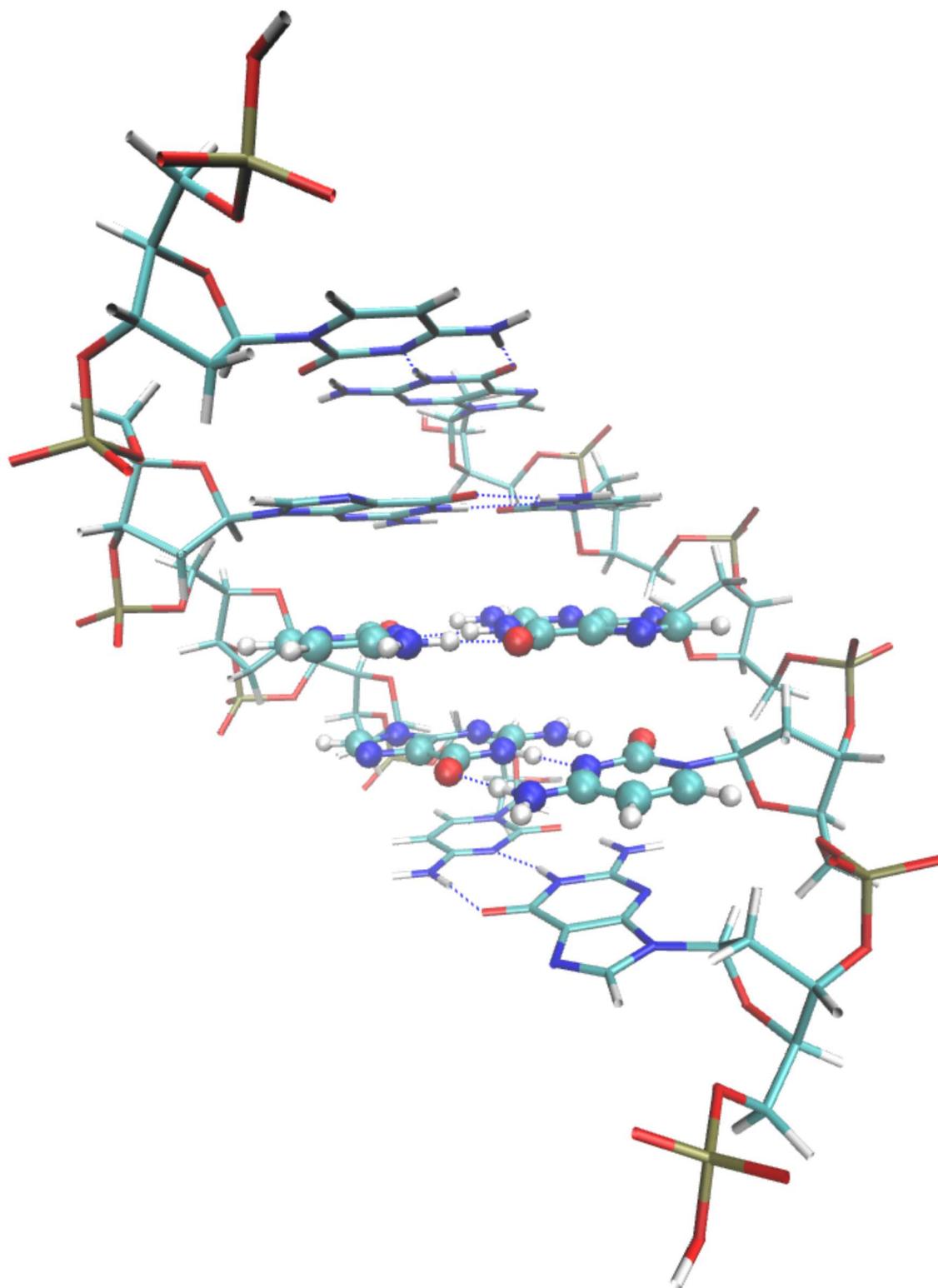
A análise da tabela 4.2 mostra que o método DFT é bem confiável apresentando uma diferença muito pequena, visto que a diferença entre os dados obtidos pelo DFT não chegam a 20% em comparação aos resultados obtidos de forma experimental, como podemos constatar a maior diferença que foi de 0,165Å.

O método xTB também se mostrou bem confiável, e com uma variação média menor que 0,1 em suas medidas, mesmo em comparação com os dados experimentais. Nota-se que quando em gás a média obtida pelo xTB é menor do que a observada pelo DFT, mostrando assim que em meio gasoso o xTB se torna mais assertivo que o DFT. Além de se mostrar confiável e mais rápido do que o DFT, como mostrado por<sup>91</sup> e<sup>92</sup> este método é mais ágil e exige menos esforço computacional, logo também tem um custo-benefício menor se comparado às necessidades do método DFT.

### 4.1.3 Valores Obtidos para a Energia de Ligação

Tendo em vista esses resultados, testou-se as ligações de interesse, que são as pontes de hidrogênio, um ponto a ser explorado como pode-se ver de acordo com Roberto Rivelino e colaboradores em<sup>93</sup>, onde ele explora não só as pontes de hidrogênio como as interações com a água do par CG. Para essa etapa verificou-se a energia dessas ligações, sua intensidade, e também a média da energia por ligação em cada molécula. Para essa análise utilizou-se dois pares, aumentando assim o número de átomos. Para essa etapa analisou-se duas moléculas de pares diferentes, uma CGCG e uma ATAT. Este modelo constitui um fragmento de DNA, que servirá como base para a interação com a cisplatina. Observou-se a diferença entre essas moléculas. De acordo com<sup>94</sup> que quanto maior a quantidade de pares CG maior é a estabilidade da molécula. Neste caso a instabilidade esta ligada à quantidade de pares AT no DNA.

**Figure 4.7** – Estrutura do DNA. Esta imagem mostra um fragmento separado da qual foi feito um estudo no meio de uma molécula maior de DNA

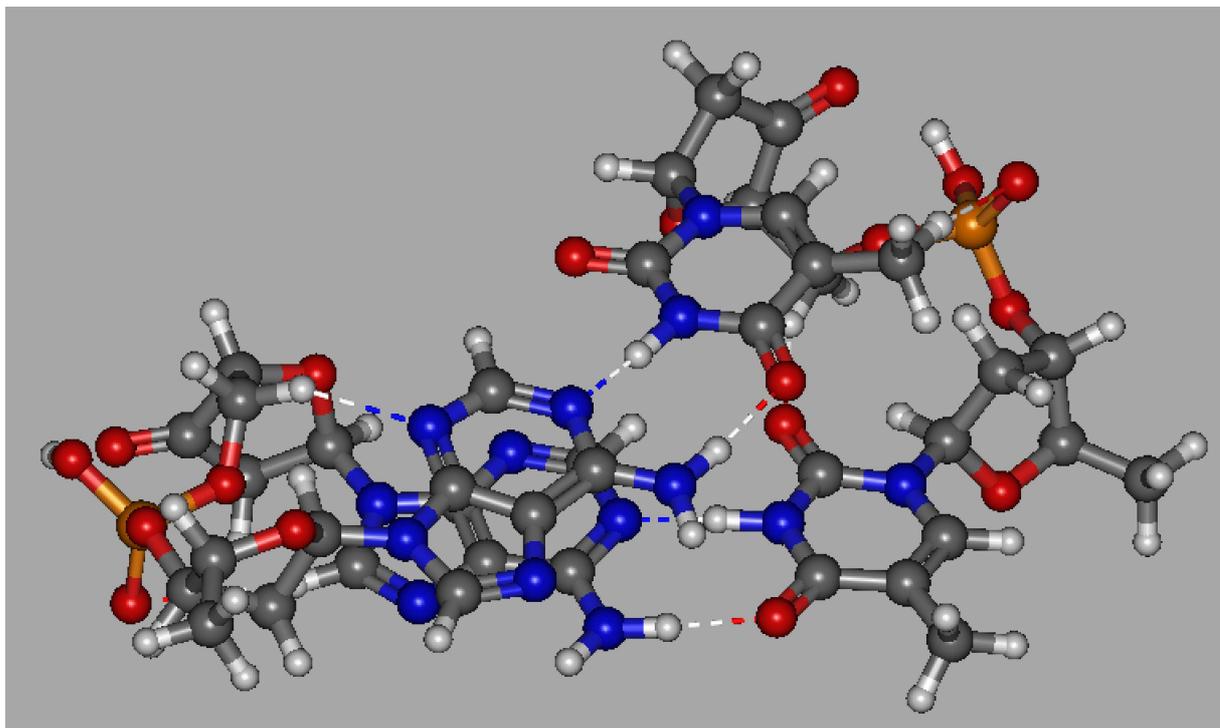


Fonte: Arthur Augusto Rocha (2024).

Para entender esse efeito analisou-se a intensidade da ligação das pontes de hidrogênio em cada par, assim foi possível ter uma ideia do motivo dessa associação

com as ligações que unem as fitas dupla do DNA. O passo seguinte foi analisar a intensidade da ligação das pontes de hidrogênio de cada par. A análise foi feita sobre as pontes de hidrogênio responsáveis por interagir entre os pares de base.

**Figure 4.8** – Estrutura do DNA ATAT. (Imagem feita usando o Gabedit®)Nessa composição além dos mesmos elementos apresentados anteriormente, temos o fósforo representado pela cor laranja.



Fonte: Própria Autoria (2024).

Começando a análise pelo par ATAT, viu-se de acordo com a figura (4.8) uma particularidade do par AT pois ele forma apenas duas pontes de hidrogênio por par, então nesse caso trabalhou-se com 4 delas ao todo. Após a otimização da molécula, obteve-se a energia total do par ATAT. Em seguida separou-se a molécula em duas metades, onde de um lado ficam os dois anéis aromáticos, e do outro lado fica com apenas um anel aromático de cada par. A energia por ponte de hidrogênio foi calculada através da diferença entre a energia total ( $E_{total}$ ) e das partes ( $E_1, E_2$ ) laterais da dupla fita. E por fim dividiu-se pela quantidade de pares para obter também a energia média por ponte de hidrogênio.

$$\frac{E_{total} - E_1 - E_2}{n^{\circ} \text{ Pontes H}} \quad (4.3)$$

O denominador é o número de pontes de hidrogênio que a respectiva molécula possui (Pontes H. = pontes de hidrogênio), que nesse caso como pode-se ver são 4. Assim conseguiu-se ter uma noção das forças provenientes das ligações de hidrogênio, tanto de forma geral para efeito de comparação, como uma média por ponte feita pela molécula observada.

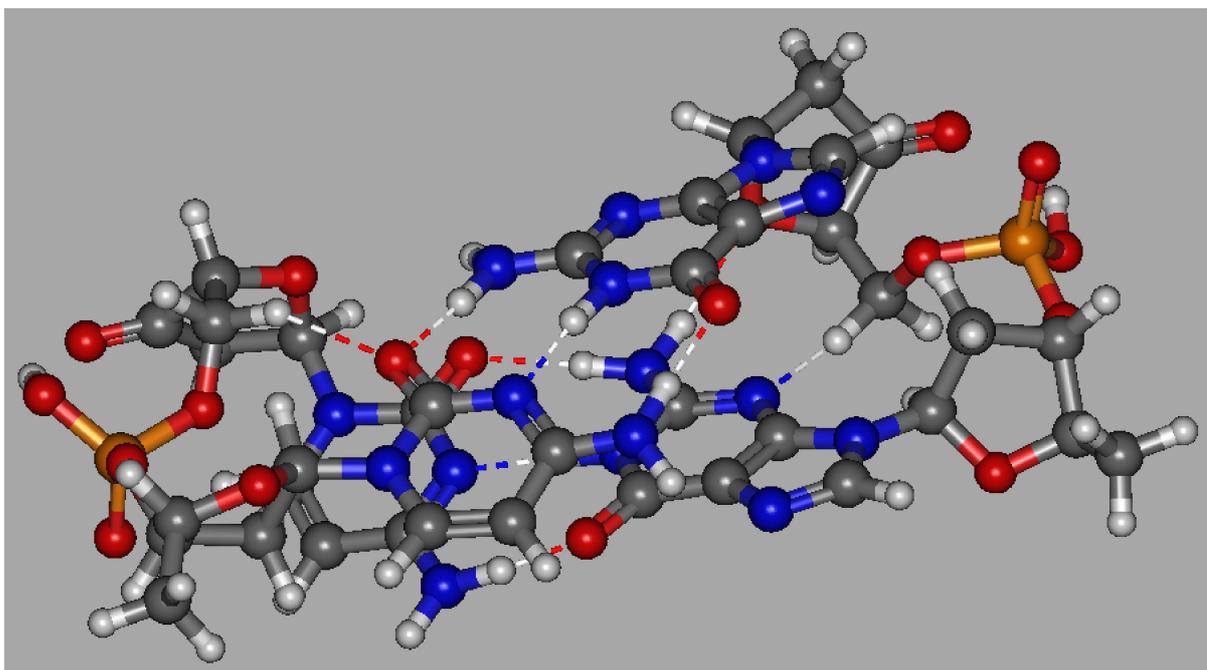
**Table 4.3** – Energia das Pontes de Hidrogênio ATAT calculada usando o modelo xTB e com os parâmetros xTB2

Dados (kcal/mol)	ATAT-Gás	ATAT-Água
Pontes de Hidrogênio	-40,2060	-28,2549
Por ligação de H.	-10,0515	-7,0637

Fonte: Própria Autoria (2024).

Como mostrado na tabela (4.3), quando colocado no meio aquoso, constata-se uma diminuição considerável da energia das ligações de hidrogênio da partícula ATAT. O que é compreensível, pois pode-se considerar que a energia de interação entre a molécula e o meio acabe por enfraquecer as energias que unem as fitas duplas. Essa conclusão se dá por conta de uma maior interação entre a parte externa do DNA com o meio.

Considerada mais estável de acordo com<sup>94</sup> foi repetido o procedimento para o duplo par CGCG, observou-se uma maior estabilidade, ou seja, energias de ligação maiores para as pontes de hidrogênio.

**Figure 4.9** – Estrutura do DNA CGCG. (Imagem feita usando o Gabedit®)

Fonte: Própria Autoria (2024).

Como pode ser observado na figura (4.9) a molécula CG tem 3 pares de ligações de hidrogênio, o que permite dizer que no geral ela terá mais energia proveniente dessa ligação por ter uma a mais, pode-se concluir também que quanto mais moléculas CG maior a quantidade de energia proveniente dessas ligações, não necessariamente seria maior a estabilidade de acordo com<sup>94</sup>. Pois se está trabalhando com dois pares então ao total tem-se duas interações de hidrogênio a mais do que na molécula ATAT para o exemplo trabalhado.

Agora será apresentado uma análise utilizando só dados de energia da mesma forma como foi feito para a molécula ATAT, isso permite tirar melhores conclusões.

**Table 4.4** – Energia das Pontes de Hidrogênio CGCG calculada usando o modelo xTB e com os parâmetros xTB2

Dados (kcal/mol)	CGCG-Gás	CGCG-Água
Pontes de Hidrogênio	-78,4722	-44,5499
Por ligação de H.	-13,0787	-7,4249

Fonte: Própria Autoria (2024).

Ao analisar a tabela 4.4 foi possível ver que a energia total da molécula CGCG é maior do que a anterior ATAT, ao comparar também a energia das pontes de hidrogênio e a por ligação, pode-se ver que esse padrão de maior energia se mantém em todos os aspectos, visto que sua energia por ligação é maior do que o AT, fazendo assim com que essa diferença aumente cada vez mais com o empilhamento desses pares. Justificando assim o motivo da maior estabilidade dos pares CG no DNA e associando a uma menor quantidade de energia associada as pontes de hidrogênio de acordo com a quantidade de par AT no mesmo.

Pode-se concluir então que como dito por<sup>94</sup> o par CG é mais estável, pois a energia que une as duas fitas é maior para esse par, logo dando uma maior estabilidade ao DNA quanto mais pares desses estiverem na dupla hélice.

Contudo também pode-se constatar pela análise das tabelas que, quando em meio aquoso, ambas as energias totais aumentam, devido à interação da molécula com o meio. Entretanto em ambos os casos quando se olha a energia proveniente das pontes de hidrogênio, ela é menor, tanto as do conjunto de ligações de hidrogênio, quanto da média por ligação. Também pode-se constatar que em meio aquoso a molécula por conta da interação tende a perder energia das pontes por conta da interação com o meio o qual está inserida visto que esse tipo de reação ocorre em ambas as análises.

#### 4.1.4 Alterações no DNA com a Interação da Cisplatina

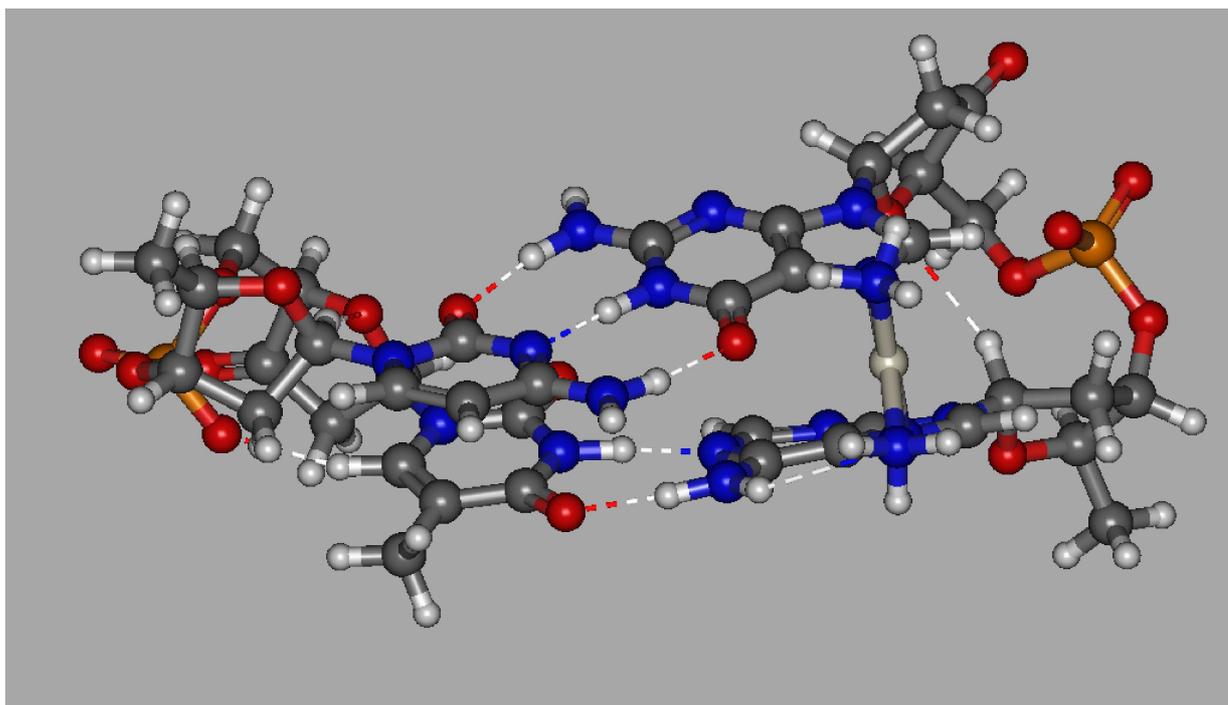
Na parte anterior, analisou-se a estrutura do DNA de forma a validar os métodos utilizados, comparando-os com os dados experimentais e com dados obtidos com métodos mais reconhecidos. Analisando as distâncias entre os átomos e também as energias provenientes das pontes de hidrogênio, tendo assim uma ideia da energia necessária para separar as fitas de DNA. Assim obteve-se uma noção física da estrutura do DNA tanto do par CG (citosina-guanina), quanto do par AT (adenina-timina).

Para essa nova etapa do cálculo implementou-se a estrutura da cisplatina ao DNA, trabalhou-se com ela em duas formas: a primeira foi em gás, e a segunda em meio aquoso.

Tomou-se por base estudos que tratavam da interação da cisplatina ao DNA, seu funcionamento, ligações e estruturas adotadas e possíveis conformações. Nos estudos da interação da cisplatina ou até mesmo dos complexos de platina muitos deles focam na interação dela com o DNA, como ela afeta, e claro na sua capacidade anti-cancerígena. Muitos dados tratam das alterações locais dessa interação e da dinâmica que ocorre da mesma, como podemos ver em <sup>95,32,36</sup>. Contudo o foco da pesquisa passou a ser as energias provenientes das pontes de hidrogênio que ligam as duas fitas. Coletou-se dados relacionados às mesmas, a ver o quanto a adição dessa nova molécula ao sistema afeta o objeto desse estudo. Para essa análise não levou-se em conta a interação de dinâmica celular, apenas a estrutura formada por essa junção, e o meio ao qual ela está envolvida.

Nesse caso usou-se uma estrutura CGTA junto com a platina, ou seja uma mistura das duas bases apresentadas antes, contendo então 5 pontes de hidrogênio com a junção desses pares.

**Figure 4.10** – Estrutura do DNA CGTA +  $Pt(NH_3)_2$ . (Imagem feita usando o Gabedit®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Como pode-se observar de acordo com a figura 4.10, as cinco pontes de hidrogênio unindo cada parte da fita de DNA. Seguiu-se o mesmo protocolo que utilizou-se para achar as energias das pontes de hidrogênio descrita anteriormente, usando da equação 4.3, contudo fez-se em duas etapas, a primeira seria da molécula CGTA pura, e após isso fez-se o mesmo cálculo já com a cisplatina ligada. Entretanto foi-se um pouco além, fez-se também o cálculo a cada etapa, para ver o quanto de energia a interação da cisplatina traz para a molécula, tendo assim uma ideia clara da energia proveniente dessa interação.

**Table 4.5** – Energia das Pontes de Hidrogênio da molécula CGTA + $Pt(NH_3)_2$  calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2

Dados (kcal/mol)	CGTA	CGTA-Pt
Pontes de Hidrogênio	-53,203	-56,635
Por Ligação de H.	-10,641	-11,327

Como pode-se ver analisando os resultados apresentados na tabela 4.5, há um aumento da energia total com a adição da cisplatina ao DNA, o que reflete também num aumento das energias das pontes de hidrogênio tanto no geral, quanto na energia apresentada por ligação. Pode-se reparar que apesar de uma diferença até considerável na energia total, ela se torna uma diferença de menos de  $1kcal/mol$  quando observamos a respectiva média distribuída pelo número de ligações de hidrogênio.

Como citado anteriormente obteve-se também a energia da cisplatina separada da molécula, com o propósito de constatar se o aumento de energia na molécula decorre do uso de toda a energia da cisplatina. Analisando a cisplatina com a seguinte configuração:  $Pt - NH_3$  e com a análise obteve-se a energia de  $-13,404Eh$  (Hartree), que é equivalente a  $-8411,046kcal/mol$ , para fazer essa equivalência multiplica-se o valor em hartree por 627,5095.

Então fez-se a seguinte análise: da energia total da molécula com a cisplatina e subtrai-e o valor obtido através do cálculo, em seguida subtrai-se o valor da energia da molécula de DNA envolvida, e obtém-se o seguinte valor como mostrado na tabela a seguir.

**Table 4.6** – Energia da molécula CGTA-Pt calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2 para os pares de bases ligados a  $Pt(NH_3)_2$ 

Dados	CGTAPt	CGTA	$\Delta E$
Energia Total (Hartree)	-242,676	-229,272	0,965

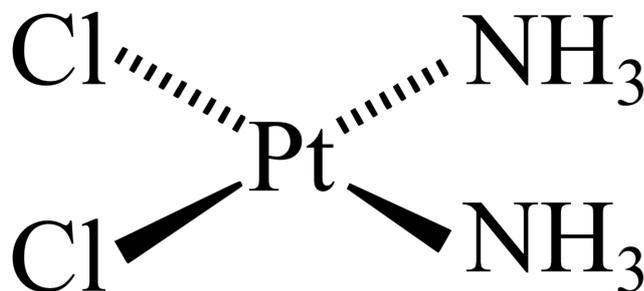
Como pode-se ver na tabela 4.6 tem-se uma diferença de energia positiva, que no caso mostra que ao ligar a cisplatina com o DNA um dos dois perde energia, o equivalente a  $0,965Eh$ , que equivale a aproximadamente  $605,410kcal/mol$ , logo pode-se concluir que essa ligação é endotérmica, fazendo com que o sistema precise absorver energia do meio para que consiga fazer sua reação, resultando assim num sistema com energia menor do que a soma das partes como pode ser visto.

Nessa parte do estudo analisou-se a interação de cada par separadamente. Sabendo que a cisplatina pode fazer duas ligações com o DNA na parte externa da fita, e que existe uma verificação prévia da existência de uma preferência na interação da cisplatina por pares que envolvem as bases guanina e citosina.

Este estudo difere da literatura vista, porque está focando nas pontes de hidrogênio que unem as duas fitas do DNA. Para essa análise, volta-se a atenção para uma característica

da interação da cisplatina com o DNA em meio aquoso.

Figure 4.11 – Estrutura do DNA PtNH<sub>3</sub>.



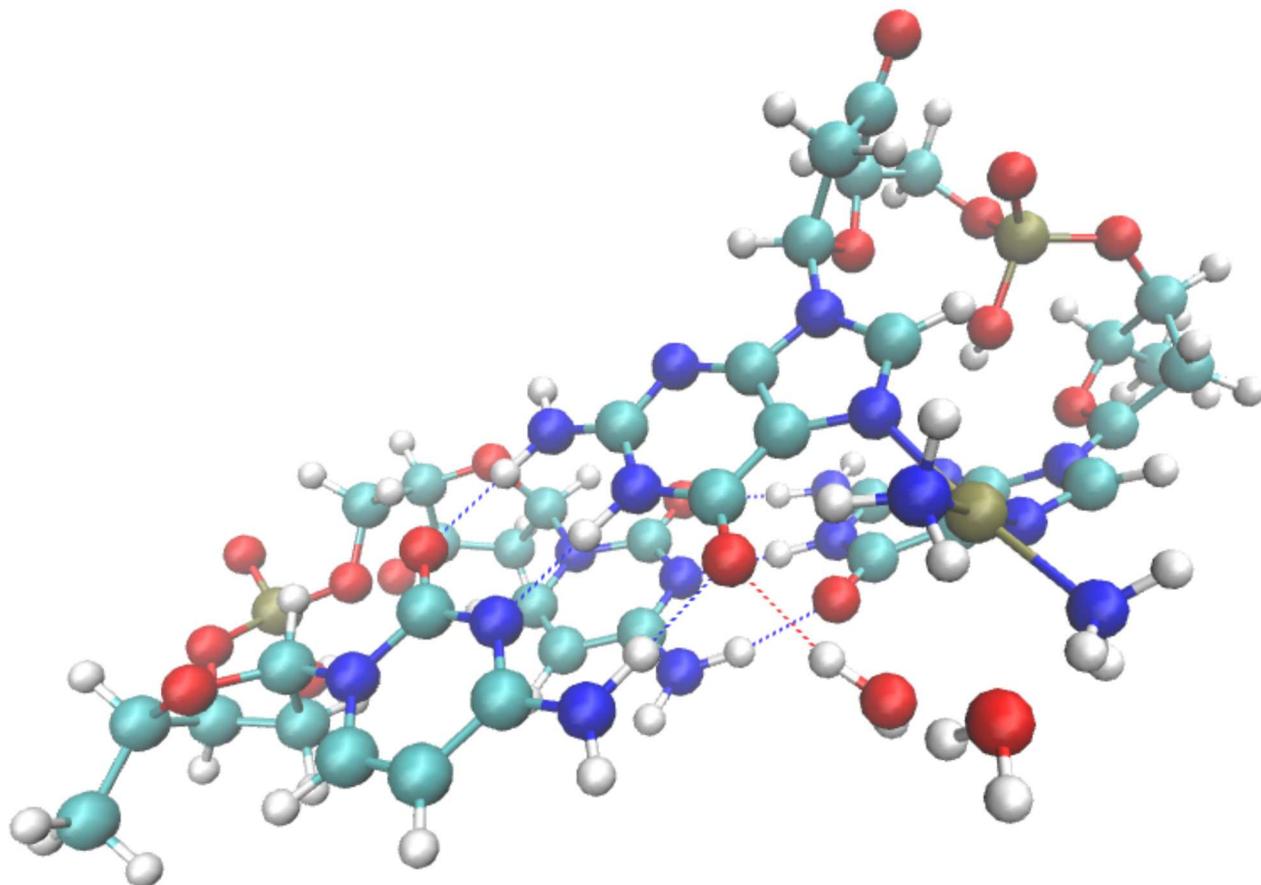
Fonte: Própria Autoria (2024).

A cisplatina passa por algumas etapas antes de se ligar ao DNA, primeiramente a cisplatina inativa tem uma composição como mostrado na imagem 4.11, desta forma além de estar inativa significa que ela está em meio aquoso. Em meio gasoso como visto anteriormente, ela também é ligada por  $NH_3$ . Para ser ativada é necessário perder pelo menos um dos cloros em sua composição e então substituí-los por uma molécula de água ( $H_2O$ ), assim ficando ativa e podendo se ligar ao DNA por meio dessa água.

Contudo esse estudo envolve as duas ligações possíveis feita pela cisplatina, que corresponde aos dois cloros em sua composição. Então a molécula se ativará substituindo os dois cloros em sua composição pela água. Em sequência ele irá perder essas duas águas, deixando-as no meio em que se encontra e então se ligarão ao DNA.

Para esse estudo tem-se dois pares iguais para formar a molécula de DNA como dito antes, aqui será analisada não só a interação do DNA com a cisplatina, mas também ver a interação que essas águas deixadas após a hidrólise da cisplatina tem com o conjunto DNA-Pt. Assim pode-se ver se há interferência causada pelas águas provenientes da hidrólise da cisplatina no sistema DNA-Pt. Caso haja interferência, como elas interferem com o sistema e em qual nível essa interferência ocorre. Para essa análise preparou-se duas conformações para cada par, usando imagens das estruturas, para poder analisar as interações dessas águas soltas pela cisplatina com esse sistema, e então fez-se o cálculo de energia, para saber quanto dessa energia das moléculas de água está no sistema. Assim foi possível mensurar sua interferência na interação.

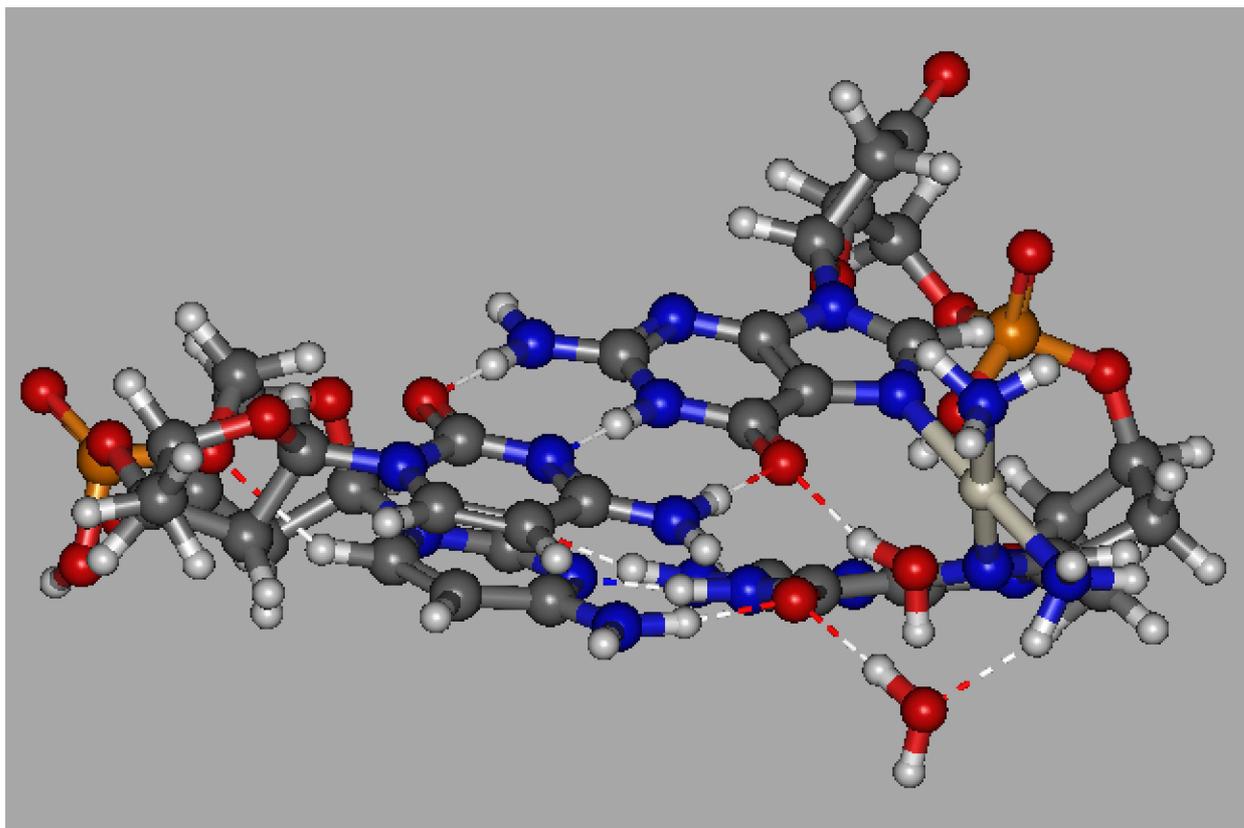
Com esses resultados construiu-se uma tabela com as energias de cada parte, uma com a molécula inteira, outra sem a água e uma apenas da água. De posse desses dados pode-se comparar as duas conformações A e B, para assim ver qual delas gerou mais interferência da água. Assim podem ver com efetividade se essa água liberada afeta a interação da cisplatina com o DNA.

**Figure 4.12** – Estrutura do DNA CGCGPt-A. (Imagem feita usando o Gabedit®)

Fonte: Própria Autoria (2024).

Como pode-se ver na figura 4.12 tem-se duas moléculas de água próximas uma à outra, sendo uma mais perto do DNA e uma outra mais próxima da cisplatina já ligada ao DNA. De acordo com a imagem pode-se ver que há uma interação entre as moléculas de água com o conjunto, então conclui-se que há uma energia de interação entre elas após a troca da cisplatina para se ligar ao DNA.

Será analisado agora a outra configuração mencionada anteriormente, chamada de B, e então será apresentado os dados para então comparar as composições apresentadas e como a influência dessas moléculas de água afetam o sistema.

**Figure 4.13** – Estrutura do DNA CGCGPt-B. (Imagem feita usando o Gabedit®)

Fonte: Própria Autoria (2024).

Como pode-se ver de acordo com a figura 4.13 a configuração da distribuição das moléculas de água está diferente, não há ligação entre as águas. Pode-se observar também que as duas moléculas agora estão ligadas ao DNA, e uma delas está ligada tanto ao DNA quanto à cisplatina, então tem-se uma interação diferente das águas com o sistema DNA-cisplatina.

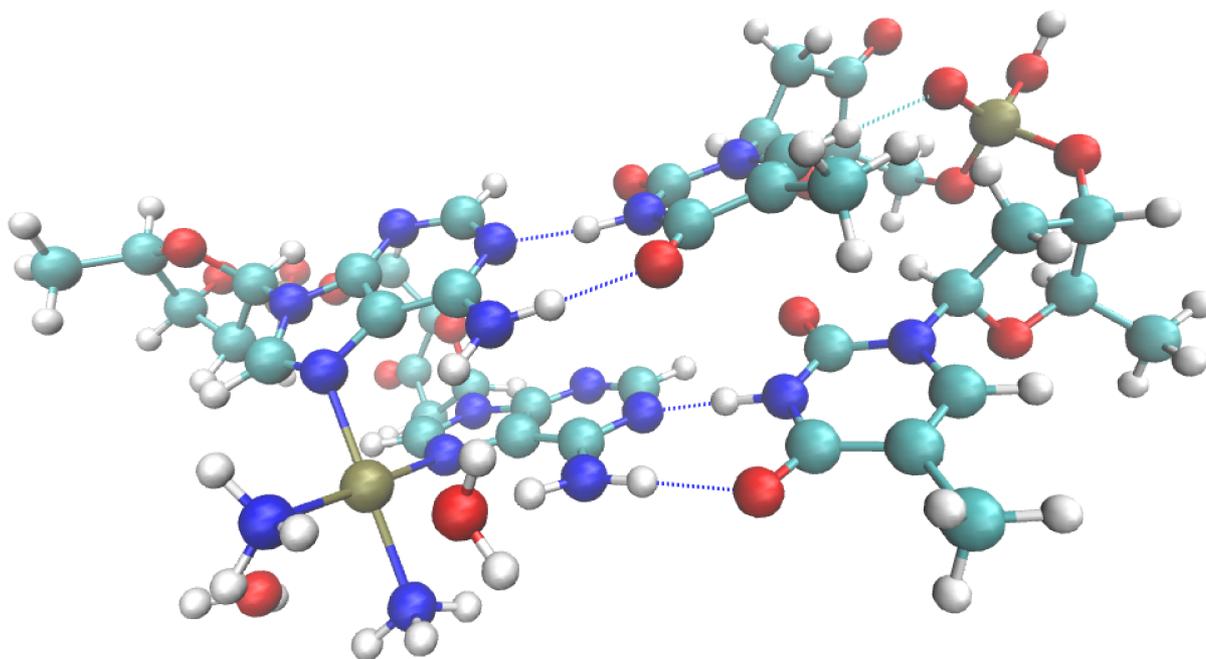
Para essa análise calculou-se a energia do sistema inteiro, depois fez-se o mesmo cálculo para o conjunto, mas sem a água, e por último calculou-se apenas para água. Terminado todos os cálculos, considerou-se a energia do sistema todo da qual subtraiu-se a energia das partes, de forma a ficar apenas com a energia de interação da água com o sistema. Foi feito isso para ambas as configurações A e B, e obtendo os seguintes resultados:

**Table 4.7** – Valores da energia da molécula  $\text{H}_2\text{O} + \text{CGCG}$ -Cisplatina calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2

Dados	CGCG+Pt+H <sub>2</sub> OA	CGCG+Pt+H <sub>2</sub> OB
CGCG+PtNH <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> O (Hartree)	-253,161	-253,155
CGCG+PtNH <sub>3</sub> (Hartree)	-242,951	-242,952
H <sub>2</sub> O (Hartree)	-10,170	-10,169
$\Delta E$ (Kcal/mol)	-25,751	-20,592

A análise da tabela 4.7 mostra uma diferença nas energias de acordo com a distribuição da água. Pode-se ver que há uma maior interação entre as partes na configuração A, pois a água tem mais energia de interação nesta configuração, enquanto na B é maior a energia proveniente do sistema DNA-Cisplatina, logo a energia que sobrou da interação da água com o sistema é maior na A mostrando assim uma interferência maior no conjunto DNA-Cisplatina.

Uma análise semelhante foi feita para o modelo ATAT, para saber como essa interação também interfere nesse modelo, para comparar com o CGCG e ver as diferenças.

**Figure 4.14** – Estrutura do DNA ATATPt-A. (Imagem feita usando o Gabedit®)

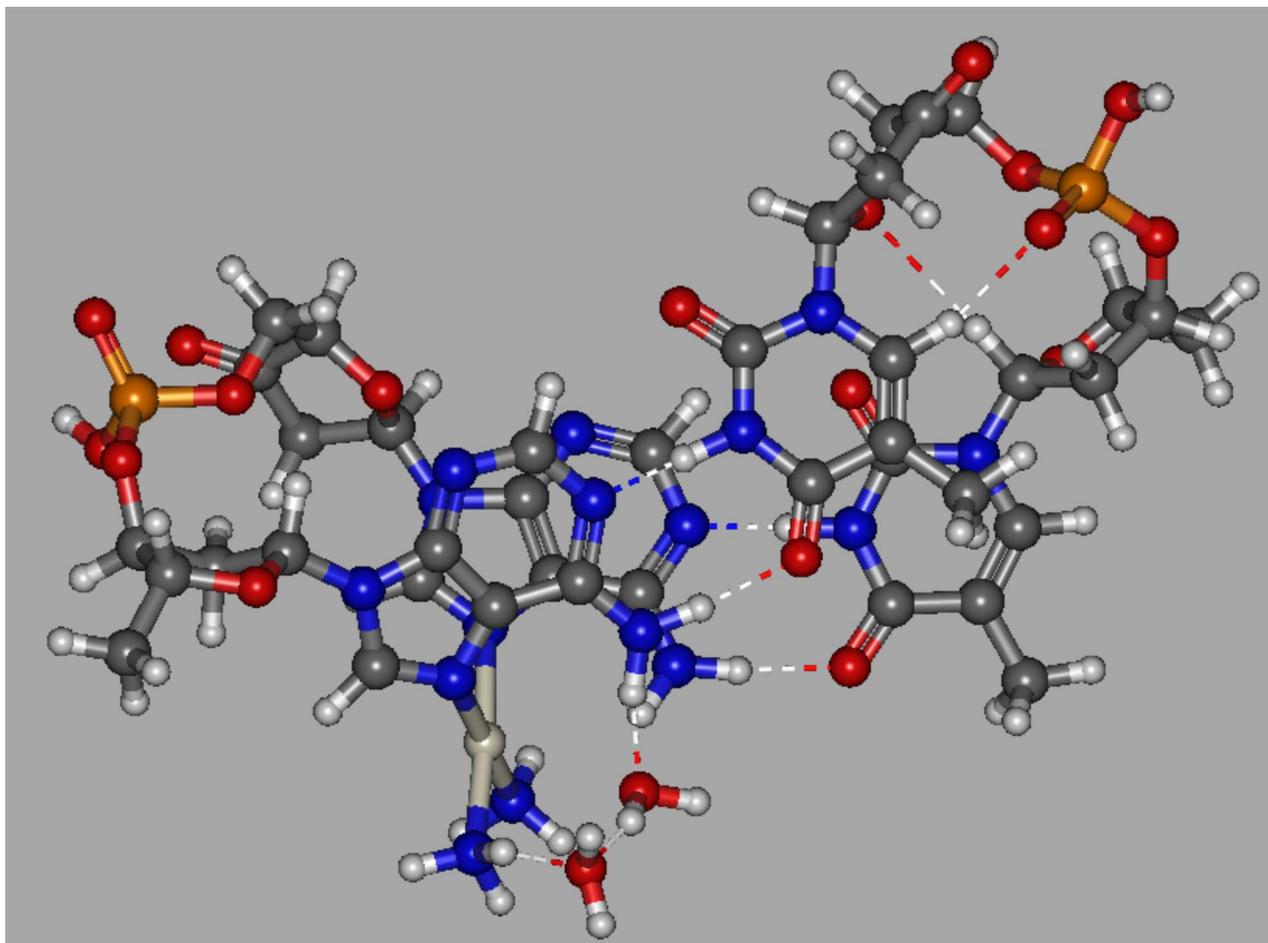
Fonte: Própria Autoria (2024).

A figura 4.14 mostra uma distribuição das águas de forma com que fique uma de cada lado da cisplatina e apenas uma delas interage com o conjunto, de forma única com

o DNA.

Analisa-se agora a estrutura B para ver a diferença dela com a anterior e então seguir com a análise da diferença das energias entre as estruturas.

**Figure 4.15** – Estrutura do DNA ATATPt-B. (Imagem feita usando o Gabedit®)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Como pode-se ver essa nova configuração, da imagem 4.15, tem-se as duas moléculas de água do mesmo lado, próximas uma à outra. Percebeu-se também que elas tem uma ligação de interação uma com a outra, também pode ser observado uma ligação de uma das moléculas de água com a cisplatina e a outra ligada diretamente ao DNA, ou seja temos a água de certa forma adicionando uma interação a mais entre a cisplatina e o DNA.

Agora de posse das estruturas 4.14 e 4.15, e vendo as diferenças entre elas, compara-se os resultados das energias calculados e para ver onde as moléculas de água são liberadas pela cisplatina após a ligação com o DNA tem maior interferência.

**Table 4.8** – Valores da energia da molécula  $H_2O + ATAT$ -Cisplatina calculada com o método xTB e com os parâmetros xTB2

Dados	ATAT+Pt+H <sub>2</sub> OA	ATAT+Pt+H <sub>2</sub> OB
ATAT+PtNH <sub>3</sub> +H <sub>2</sub> O (Hartree)	-253,127	-253,124
ATAT+PtNH <sub>3</sub> (Hartree)	-242,909	-242,908
H <sub>2</sub> O (Hartree)	-10,170	-10,172
$\Delta E$ (Kcal/mol)	-30,011	-22,035

Pode-se reparar que a água interage com uma energia maior com o par AT em relação ao par CG, vendo que a energia de sobre dessa interação é maior no par AT. Pode-se ver que há um padrão também, ambas as estruturas A se mantiveram com uma interação maior do que a B, nos mostrando uma tendência para a conformação da estrutura com a interação da água, pois sabe-se que quanto maior a energia de interação, mais estável é a estrutura. Conclui-se que o conjunto de DNA com a cisplatina CGCG tem uma interação com menos interferência da água do que o par AT, de acordo com as tabelas 4.7 e 4.8

Para verificar os resultados, foi feita uma comparação entre os dados obtidos usando o método xTB e o DFT, para estruturas de energia mínima. Para o cálculo do DFT, foi usado dois modelos de simulação, enquanto o xTB foi usado apenas o modelo mais recente, devido a inclusão de um sistema da qual descreve as interações das pontes de hidrogênio que é o GFN2-xTB. Foi comparados os dados obtidos das ligações de hidrogênio de cada estrutura dos pares mencionados anteriormente.

**Table 4.9** – Valores das energias das ligações de hidrogênio em kcal/mol das duas estruturas apresentadas para os pares de bases anteriores, comparação entre os resultados obtidos pelos métodos xTB e DFT

Estrutura	Método		
	xTB	DFT	
		BP86/def2-SVP	CAM-B3LYP/def2-SVP
CGCG+Pt+H <sub>2</sub> OA	-27.75	-17.76	-19.35
CGCG+Pt+H <sub>2</sub> OB	-20.59	-15.66	-17.14
ATAT+Pt+H <sub>2</sub> OA	-30.01	-12.64	-14.30
ATAT+Pt+H <sub>2</sub> OB	-22.03	-6.84	-8.67

Como pode-se ver de acordo com a tabela 4.9 há um valor maior dessa interação das duas moléculas de água com o sistema de DNA-Cisplatna nos dados obtidos usando o método xTB, e sabendo da precisão do método DFT, obteve-se uma melhor descrição dessa interação com os funcionais do DFT descritos na tabela acima. Pode-se observar

que no DFT obteve-se resultados maiores de interação entre as moléculas de água e o par CG. De acordo com a tabela 4.9 que há uma maior diferença na descrição dessa interação no par AT, visto que no modelo xTB essa interação é maior que a do CG, enquanto no DFT se mostra o contrário.

Há estudos que analisam as ligações entre a cisplatina e o DNA, do qual tentam descrever os mecanismos de interação entre eles, de forma a aumentar a toxicidade, e muitos deles mostram a preferência de ligação da cisplatina com os pares CG, conforme o exemplo em<sup>25</sup>, onde a análise se dá desde: ligações únicas entre o DNA e a cisplatina com o par CG, até ligações duplas subsequentes ou pulando um par, e apenas uma interação envolve o par AT, e mesmo assim é uma ligação dupla no qual uma delas está ligada ao par CG. Há uma preferência de ligação por este par, e como pode ser visto em neste trabalho, a ligação entre o DNA com par CG é mais estável e tem menos interferência de moléculas de água por exemplo que possam estar próximas ao conjunto.

Pode-se saber um pouco mais sobre a cisplatina em<sup>16</sup>, em que conta-se um pouco da história dessa droga anticancerígena. Tal referência também aborda um pouco sobre as preferências de ligações dessa droga. Havia uma especificidade nas interações com a guanina, mais especificamente com o hidrogênio. A adenina com uma interação menos requisitada se comparada com a anterior. Esse estudo também mostra os tipos de ligações que a cisplatina faz com o DNA, seja de forma única, ou perdendo os dois cloros e fazendo as duas ligações. Em sua grande maioria as interações são da cisplatina com o guanina, seja na mesma fita ou com as duas fitas de DNA, e mesmo na interação que é mostrada com a adenina a cisplatina faz a outra ligação possível com uma guanina. Esse estudo fala sobre a interação da cisplatina do tratamento de câncer, bem como a utilização de catalisadores para o tratamento e aumento de eficiência da droga e sua aplicação ao tratamento de diversas, inclusive com variações desse composto de platina.

A interação e as ligações da cisplatina estão detalhadas em<sup>95</sup>, onde ele faz um estudo interessante sobre a força das ligações possíveis da cisplatina com o DNA, separando-as e então comparando sua interação com a molécula de guanina e a de adenina. Neste estudo eles usam um espectro de infravermelho para entender de forma mais aprofundada as interações da cisplatina, fazendo também o uso de um gráfico de orbitais moleculares com o mesmo intuito, nos mostrando o quão fortes podem ser cada ligação possível da cisplatina e suas interações com a guanina e a adenina.

O motivo da preferência da cisplatina em fazer ligação com a guanina do que a adenina está explicado em<sup>35</sup>, que traz um estudo interessante sobre as energias de ligação da cisplatina e da sua interação com a molécula de DNA, mas respectivamente a guanina e a adenina. Ele faz uma comparação com as energias livres de acordo com a interação da cisplatina com cada uma dessas moléculas, inclusive fazendo esse cálculo para a cisplatina liberando uma água e perdendo um cloro, ou usando os dois cloros em sua composição

e liberando duas águas, usando isso para corroborar sobre a preferência da cisplatina a guanina. Nesta pesquisa ele também fala sobre o orbital molecular, mas dessa vez mais voltado à platina, e produz um gráfico de isosuperfície da guanina e da citosina, mostrando o par doador, enquanto na platina ela funciona como receptor.

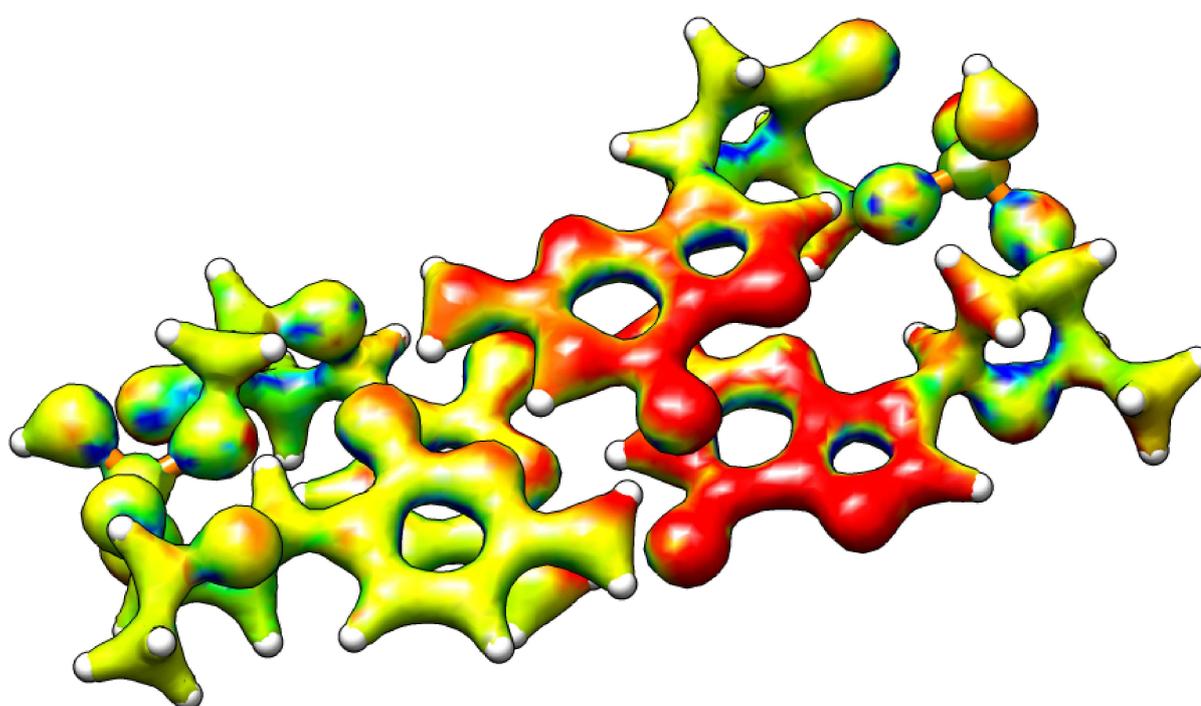
A partir dessa análise e usando superfícies moleculares e orbitais, considerou que seria interessante partir para esse lado de análise de superfícies, entretanto aqui buscou-se uma superfície do qual poderíamos usar de referência para evoluções do sistema. Utilizou-se portanto da análise de potencial eletrostático da molécula, para analisar a evolução de acordo com a interação entre o DNA e a cisplatina. Assim observou-se uma mudança de acordo com a junção desses grupos, ver se será uma mudança significativa e se também vai concordar com os estudos vistos anteriormente.

#### 4.1.5 Resultado da Análise do Potencial Eletrostático

Analisado o potencial eletrostático da molécula de DNA, foi possível um estudo do comportamento dessa superfície potencial e como ela é afetada quando a cisplatina é adicionada ao sistema, e também será possível analisar se as moléculas de água afetam de forma significativa o potencial eletrostático da molécula.

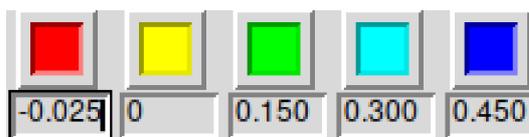
Este estudo comparou dos dois pares duplos CGCG e ATAT, com o intuito de verificar a preferência da cisplatina em fazer ligação com o par CG, gerando assim uma análise complementar para a verificação dessa preferência e as alterações em cada par após a ligação com a cisplatina.

**Figure 4.16** – Potencial Eletrostático da Molécula CGCG. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Pode ser observado de acordo com a figura 4.16 o potencial eletrostático do par duplo CGCG da molécula de DNA, obtido pelo software UCSF Chimera. A análise começara por esse par duplo e será acompanhado primeiro as mudanças que ocorrem nele com a implementação da cisplatina, e as mudanças de acordo com as conformações apresentadas no tópico anterior.

**Figure 4.17** – Padrão Adotado para o Potencial Eletrostático. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)

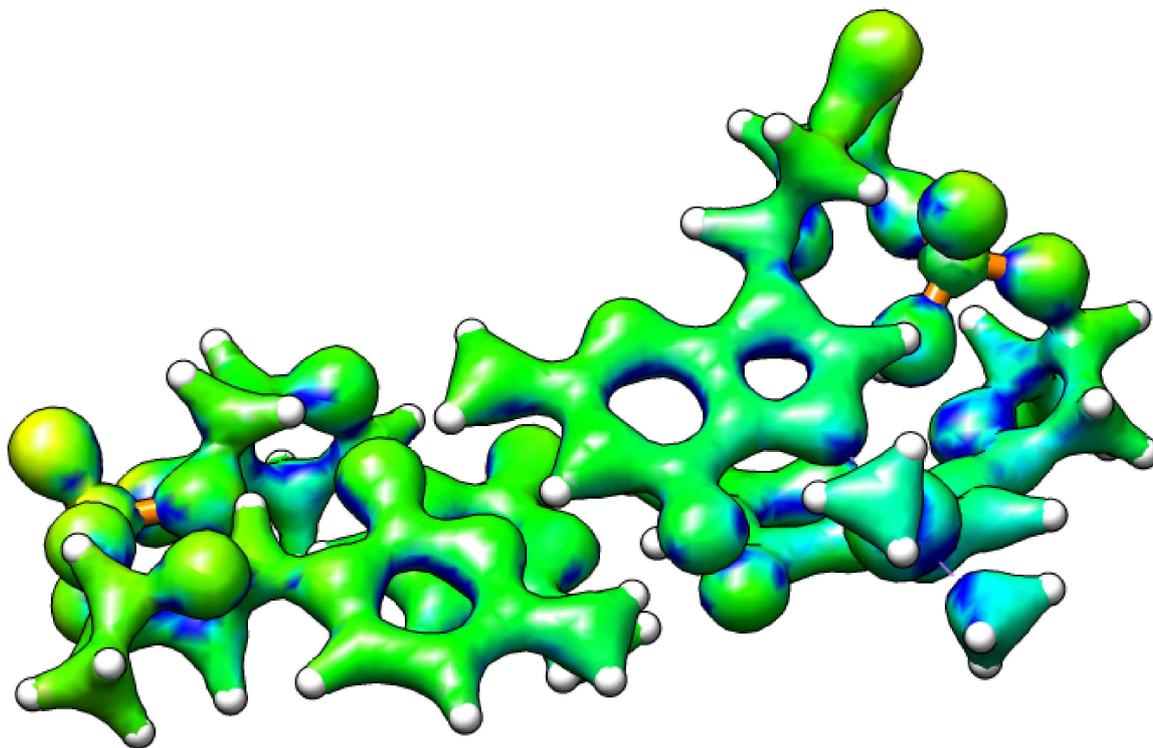
Fonte: Própria Autoria (2024).

Para fazer essa análise adotou-se a seguinte escala de cores como é possível ver de acordo com a figura 4.17: o vermelho representa a parte do potencial eletrostático mais eletronegativo com uma escala de  $-0.025$ ; o amarelo representa um potencial mais neutro sendo representado pelo 0, o verde e um potencial mais eletropositivo, contudo ainda mais próximo do neutro estando na escala de 0.150; o azul claro já se distancia um pouco mais estando, sendo mais eletropositivo com a escala em 0.300; por último o azul escuro sendo o mais eletropositivo e distante do neutro com a escala em 0.450.

Analisando a figura 4.16 de acordo com a escala da figura 4.17, pode-se notar que temos uma parte eletronegativa, com um vermelho bem forte nos anéis duplos, enquanto no panorama geral a molécula se encontra bem próxima da neutralidade com alguns pontos eletropositivos. Se nos baseamos de acordo com as figuras anteriores 4.12 e 4.13, podemos ver que a cisplatina se liga nos anéis duplo das moléculas de DNA, logo já sabe-se onde ocorrerá a ligação da cisplatina.

As próximas figuras permitiu analisar quais alterações foram feitas no potencial eletrostático do DNA com a implementação da cisplatina e se houve mudanças significativas e perceptíveis com as conformações apresentadas pelo acréscimo das moléculas de água no sistema, visto que de acordo com a tabela 4.7 há uma influência das moléculas de água no nosso sistema, se ligando ao mesmo por meio de pontes de hidrogênio, aumentando assim a energia total do sistema.

**Figure 4.18** – Potencial Eletrostático Molécula CGCGPtA. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



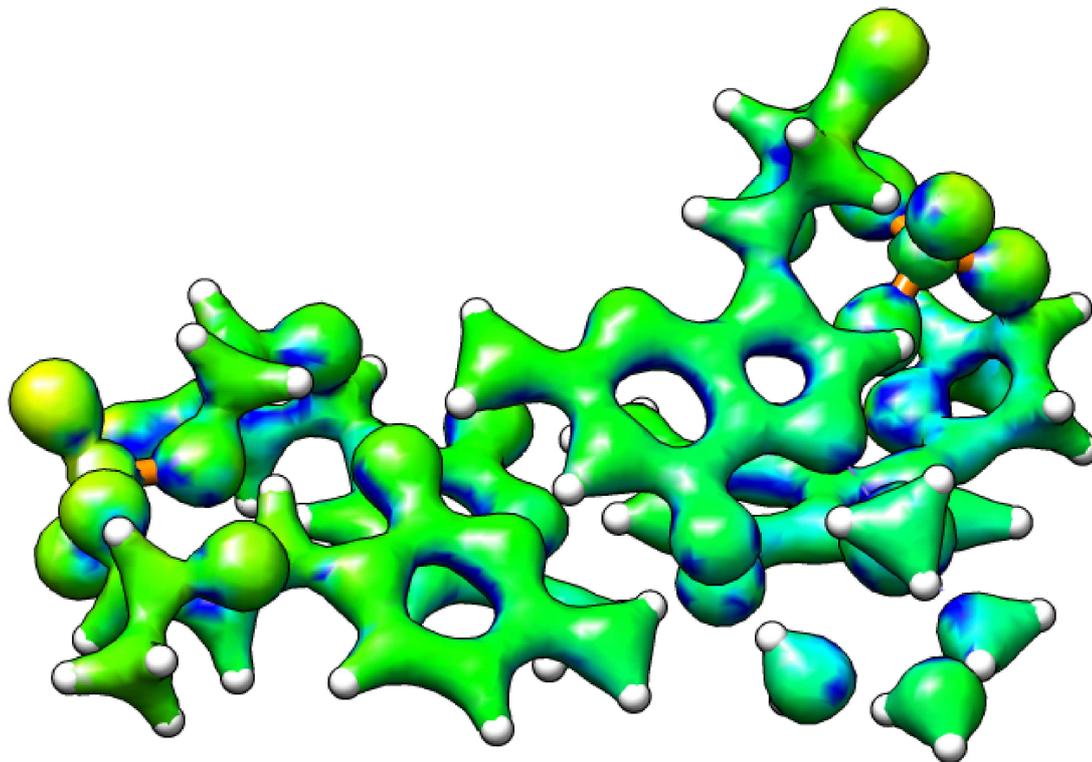
Fonte: Própria Autoria (2024).

Primeiramente foi analisada a conformação A da implementação da cisplatina com o DNA, devido às mudanças na estrutura apresentada em cada conformação como nas figuras 4.12 e 4.13, a seguir foi analisada a estrutura B e verificadas as diferenças em cada uma delas.

De acordo com a figura 4.18 a cisplatina se liga no anel aromático duplo, se ligando ao local com potencial eletrostático negativo. Ao fazer isso altera toda a estrutura do potencial eletrostático da molécula, tornando ele mais eletropositivo, com uma cor mais azul mais forte no local das ligações da cisplatina com o DNA, significando que nestes pontos há um potencial mais forte eletropositivamente.

O potencial eletrostático apresentado pelo par CGCG do DNA na figura 4.16 muda drasticamente com a implementação da cisplatina, agora iremos observar como as moléculas de água afetam essa estrutura.

**Figure 4.19** – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtA2H<sub>2</sub>O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)

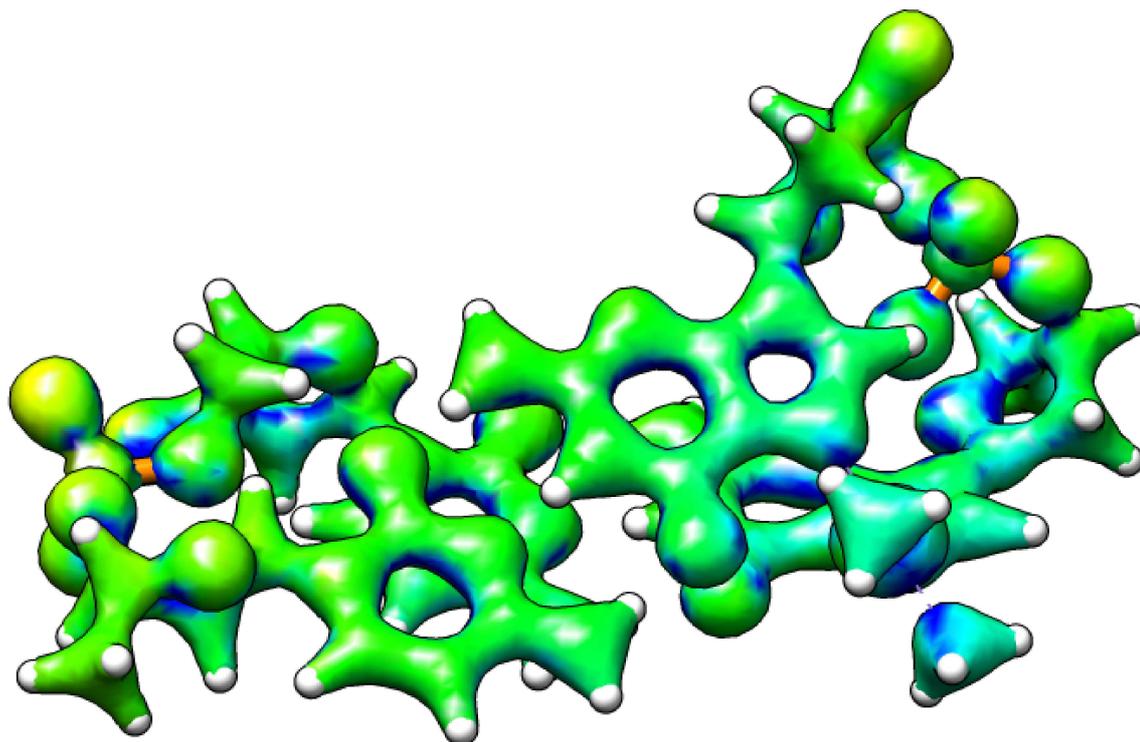


Fonte: Própria Autoria (2024).

Analisando a conformação A apresentada na figura 4.19, com a implementação das moléculas de água notou-se uma mudança na molécula de DNA próximo as moléculas ficando num azul escuro, ou seja mais eletronegativo, então pode-se constatar que há uma influência na molécula, mesmo que sutil por conta das moléculas de água deixada pela cisplatina após a ligação com o DNA.

A análise da conformação B, mostra a estrutura com a cisplatina, mas sem a água e analisado posteriormente de forma completa, com as duas moléculas de água na conformação B para observar as diferenças entre as conformações.

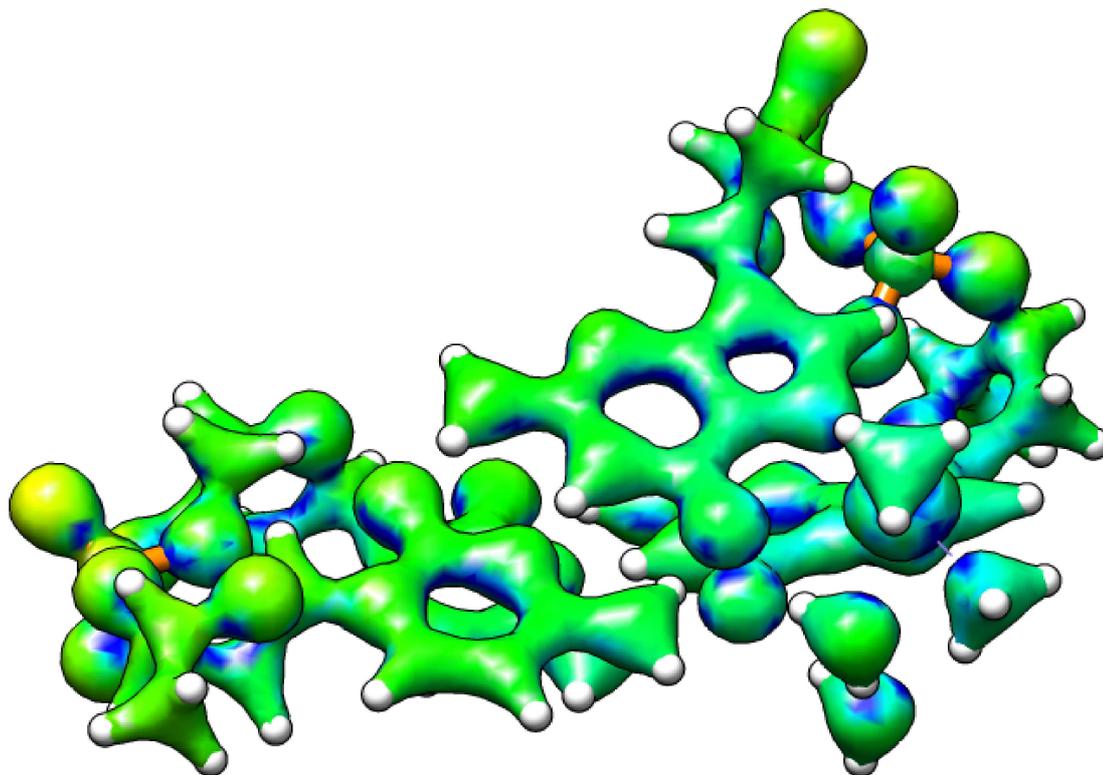
**Figure 4.20** – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtB. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Pode-se ver que não há diferenças significativas entre as conformações A (figura 4.18) e B (figura 4.20) da implementação da cisplatina. Foi analisado essa conformação com as moléculas de água em seu sistema, pois como pode ser visto a conformação A tem uma molécula de água ao lado da outra, ao qual uma se liga a outra, com ambas as moléculas interagindo, sendo uma com o DNA e a outra com a cisplatina, fora interação entre as próprias moléculas de água, como pode-se ver de acordo com a figura 4.19, enquanto na conformação B temos uma molécula interagindo tanto com o DNA quanto com a cisplatina, e uma outra interagindo apenas com o DNA, além de não haver uma interação entre as águas.

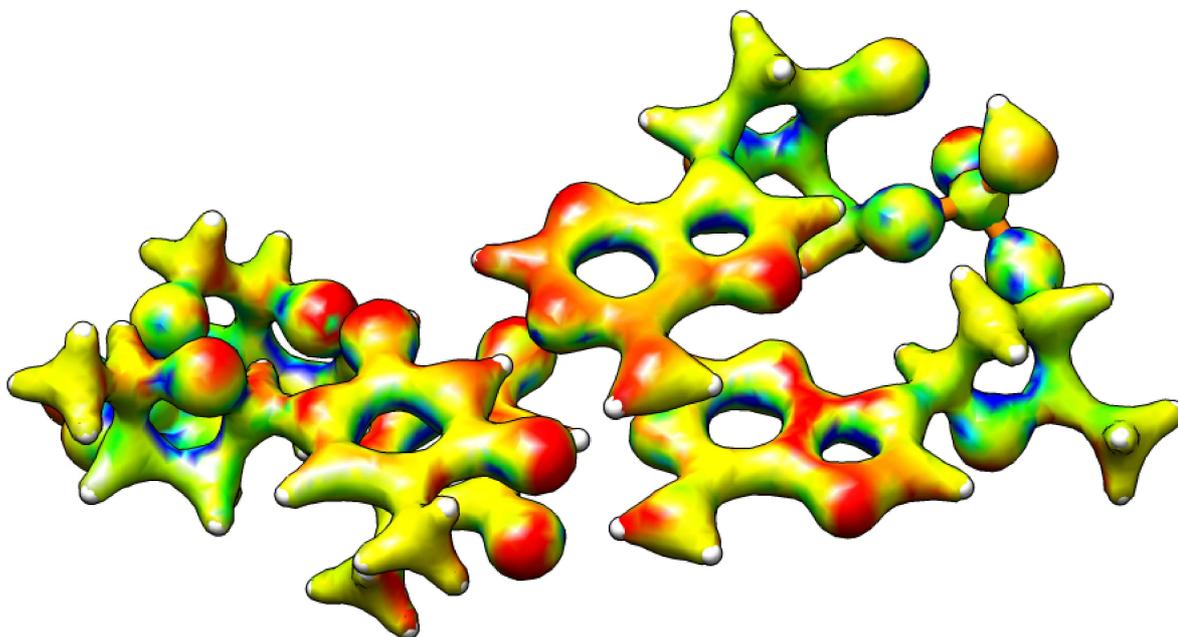
**Figure 4.21** – Potencial Eletrostático da Molécula CGCGPtB2H<sub>2</sub>O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Analisando a estrutura da conformação B com as moléculas de água, foi observado que na região do DNA próxima as moléculas, não houve mudança significativa em relação ao DNA, verificou-se também que a molécula fica menos eletropositiva, e de acordo com a tabela 4.7 que na conformação B a água tem menos energia que na A, justificando esta estrutura ter uma diminuição em sua eletropositividade.

**Figure 4.22** – Potencial Eletrostático da Molécula ATAT. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)

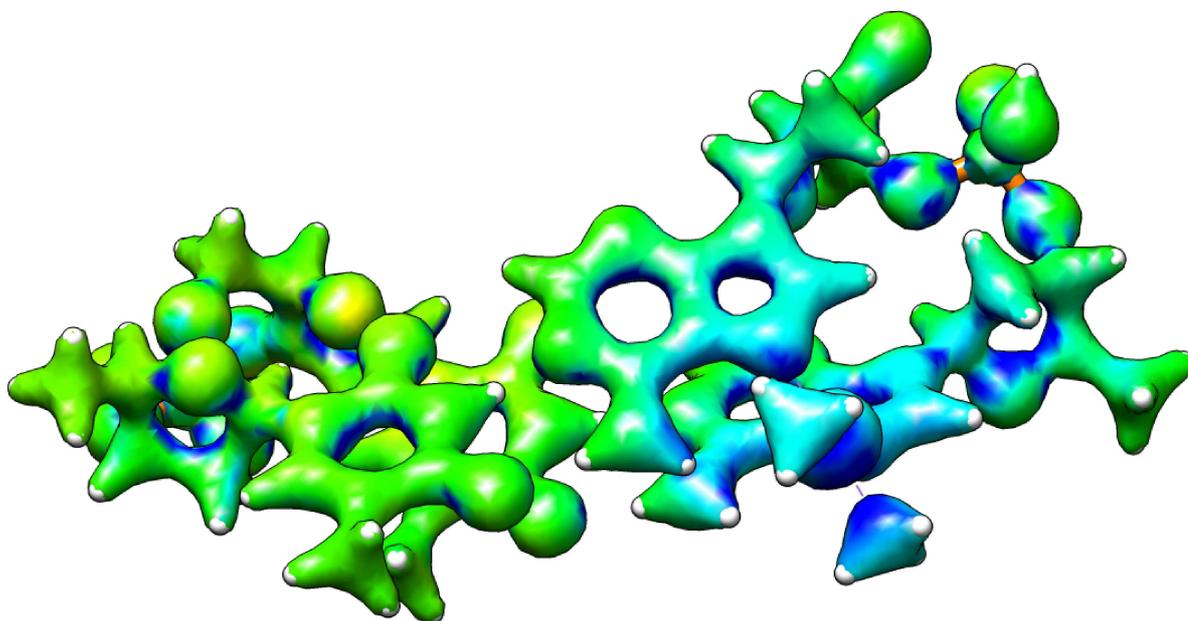


Fonte: Própria Autoria (2024).

Será analisado agora o potencial eletrostático do par ATAT. Comparando as figuras 4.22 e 4.16, observou-se uma clara alteação no potencial apresentado, principalmente na região onde se encontram os anéis duplos. O par AT tem um potencial eletrostático mais neutro do que o par CG, visto que a molécula como um todo toma um tom mais amarelado, que é o marco zero da paleta de cores apresentada na imagem 4.17, enquanto o par CG apresenta um espectro de cores mais avermelhado, mostrando assim uma região da molécula com potencial mais eletronegativo.

Foi discutido neste trabalho a preferência da cisplatina pelo par CG, onde foi mostrado ser mais estável que o par AT devido a maior energia de ligação como mostrado nas tabelas 4.3 e 4.4, onde ao analisar os resultados ve-se o CG como tendo maior energia nas ligações de hidrogênio. Foi visto que pela análise do potencial eletrostático, que o par CG é mais favorável as ligações com a cisplatina, devido a ter um potêncial mais eletronegativo, sendo assim favorável a ligação com a cisplatina.

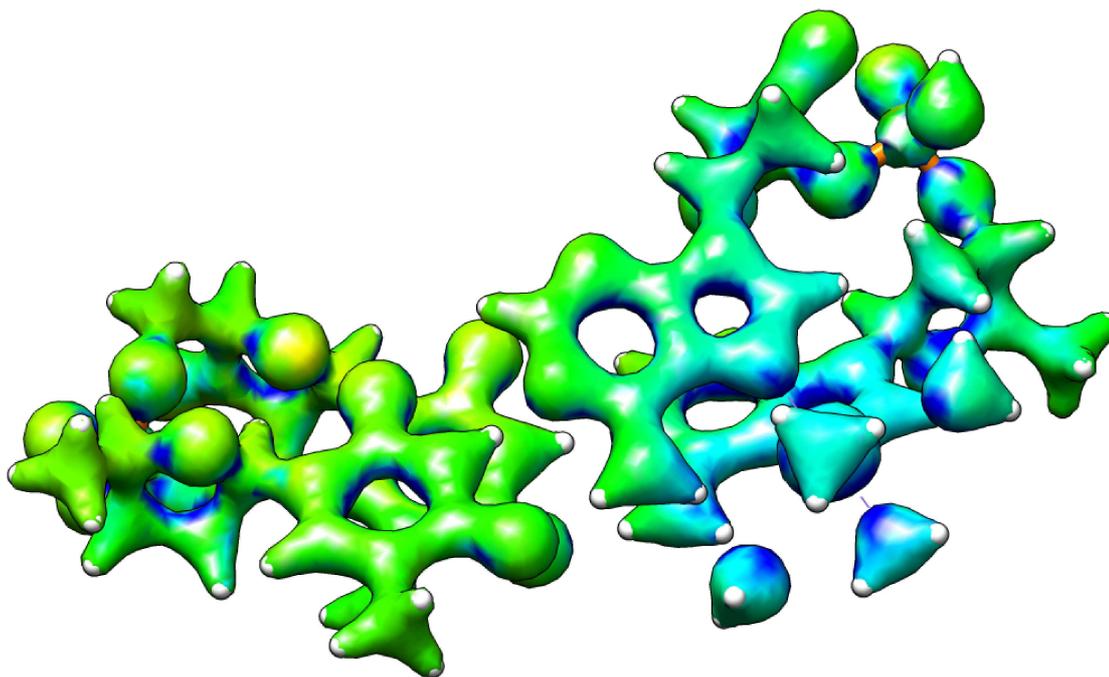
**Figure 4.23** – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtA. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Houve uma mudança de um potencial eletrostático mais neutro na imagem 4.22 para um mais eletropositivo na imagem 4.23 novamente alterando principalmente na região dos anéis duplos, mais eletropositivo inclusive do que o par CGCGPt como visto na imagem 4.18.

**Figure 4.24** – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtA2H<sub>2</sub>O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)

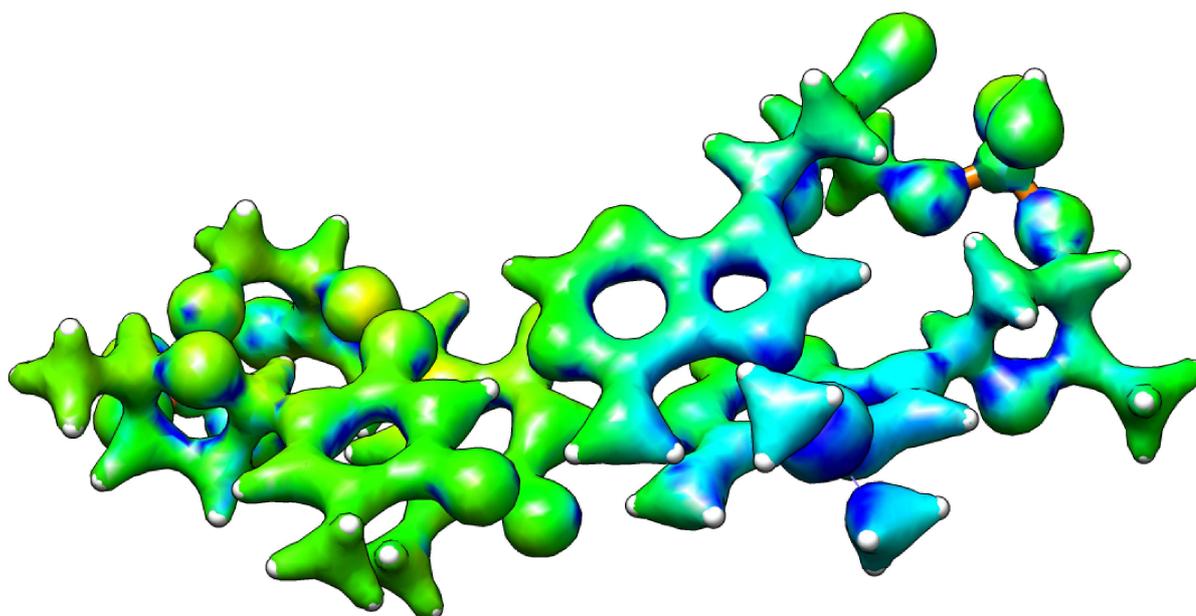


Fonte: Própria Autoria (2024).

De acordo com a figura 4.24, na conformação A, onde se tem uma molécula de água de cada lado da cisplatina como observado nas figuras 4.24 e 4.14, com a implementação das duas moléculas de água não ha uma variação visivelmente significativa, contudo se comparado com os resultados para as moléculas de água do par ATAT na conformação A com as do par CGCG também na conformação A observou-se uma diferença entre elas, de acordo com as imagens 4.24 e 4.19, as moléculas de água referentes ao par AT são mais eletropositivas do que as do par CG, ao qual tendem mais ao verde, ou seja estão mais próximas a neutralidade da molécula, enquanto a do par AT tendem mais ao azul escuro, ou seja ao potencial mais eletropositivo.

A análise da conformação B do par duplo ATAT e sua implementação, encerra nossa análise permitindo concluir esse trabalho.

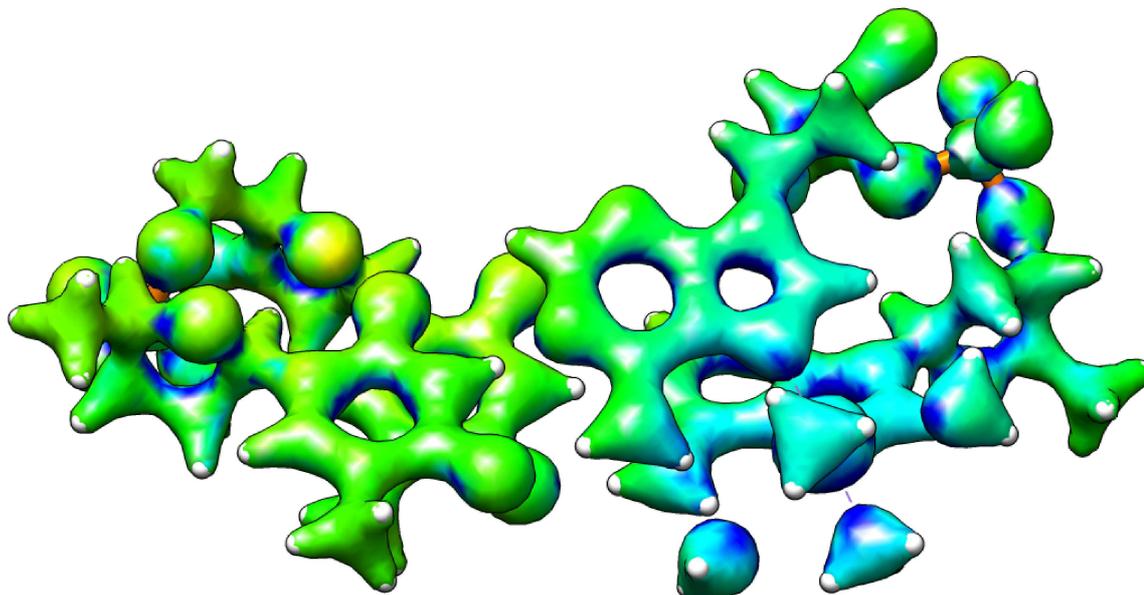
**Figure 4.25** – Potencial Eletrostático de Molécula ATATPtB. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Ao analisar a imagem 4.25 notou-se que não houve variação significativa em comparação com a conformação A apresentada na imagem 4.23, e assim como a conformação anterior ela apresenta diferença significativa em comparação com sua contraparte CGCGB apresentada pela figura 4.20, se tornando mais eletropositivo em comparação a essa contraparte. Conclui-se que no geral as conformações da cisplatina no par AT tem um potencial eletrostático mais eletropositivo que no par CG.

**Figure 4.26** – Potencial Eletrostático da Molécula ATATPtB2H<sub>2</sub>O. (Imagem feita pelo UCSF Chimera)



Fonte: Própria Autoria (2024).

Na conformação B do par ATAT tem uma molécula de água de cada lado como de acordo com as imagens 4.26 e 4.15, uma diferença maior entre o potencial sem as águas 4.25 e com as águas 4.26, que comparada com seu equivalente no par CG 4.21 está mais eletropositivo. Contudo a mudança em comparação a outra conformação de 4.24 mostra que não há diferenças perceptíveis entre eles.

## Chapter 5

### CONCLUSÃO

Após analisar os resultados obtidos durante esse trabalho, conclui-se que as metodologias e os dados obtidos para este estudo estão em conformidade com outras pesquisas recentes.

Sobre a estrutura, as distâncias de ligação, etc do par CG, conclui-se primeiramente que o método de otimização usado pelo xTB mantém uma boa precisão para a otimização da molécula quando se comparado ao método DFT, nos diferentes tipos de ligações que o par citosina-guanina nos apresenta, sejam ligações covalentes simples, duplas ou pontes de hidrogênio, a precisão se mantém boa com uma diferença média de no máximo 0,0745 angstrom.

Ambos os métodos usado tem uma excelente precisão se comparado com os resultados experimentais, mostrando assim que ambos os métodos são confiáveis de acordo com os dados experimentais encontrados na literatura estudada e apresentada com o decorrer dos resultados, visto que a média da diferença da variação da comparação entre os métodos e os valores experimentais não ultrapassaram 0,091 angstrom, mostrando assim a confiabilidade dos dois métodos de obtenção de dados.

Os dados relacionados às energias de ligação entre os pares de base, permitiu que fosse feita uma comparação das moléculas primeiramente em dois meios distintos sendo um o meio aquoso e o outro em gás, pode ser visto que quando os pares de bases estão inserido num meio aquoso há uma interação entre a molécula de DNA e o meio, pois há uma diminuição das energias das pontes de hidrogênio, tanto na média por ligação quanto na energia total das ligações de hidrogênio, pode-se verificar que isso acontece em ambos os pares CG e AT.

Também foi possível verificar que a energia proveniente das pontes de hidrogênio do par CG é maior do que as energias de ligação das pontes de hidrogênio proveniente do par AT no total. Estes resultados corroboram com estudos de pares de base em meio aquoso<sup>94,93</sup>.

Sabendo que a cisplatina sofre uma hidrólise para se tornar ativa e então depois se desidrata para se ligar ao DNA, foi analisado a influência das moléculas de água com o sistema DNA-cisplatina após a desidratação. Para essa análise foi feita duas conformações para cada um dos pares de base duplos. A conformação B par duplo CG, onde não há interação entre as moléculas de água contém menos energia no total, e com isso fazendo com que a conformação A tenha mais energia tanto proveniente das moléculas de água quanto da interação dessas moléculas com o sistema DNA-cisplatina como pode-se constatar ao

observar os dados apresentados, ou seja, as moléculas de água deixadas afetam o sistema aumentando a energia do mesmo, e quanto maior a interação dessas moléculas com o sistema, maior a interferência.

Ao analisar o par duplo AT consegue-se concluir que as moléculas de água após a desidratação também interferem no sistema, com energias similares, ou seja pode-se dizer que as moléculas de água influenciam o sistema aumentando sua energia e interagindo com ele. Pode-se concluir a partir dos dados referentes ao duplo par AT é que apesar de sua energia total de interação com a água e a cisplatina serem próximas às do duplo par CG, elas ainda são menores, ou seja mostrando que o par CG mantém uma estabilidade maior em comparação com o par AT. Este resultado nos ajudou a entender à preferência da cisplatina pela interação com a guanina. Pode-se observar que a energia referente a interação da água com o sistema DNA-cisplatina é maior no par AT, ou seja há uma interferência maior da interação entre as águas após a desidratação da cisplatina no duplo par AT do que no CG, ou seja pode-se dizer que o conjunto DNA-cisplatina do par AT é mais propício a interações e perturbações provenientes dessas moléculas de água para os dados obtidos pelo método xTB. Para fazer uma verificação, foi comparado esses dados com os obtidos por dois modelos DFT, visando que esses têm uma maior precisão na descrição das ligações de hidrogênio. Pode-se concluir com essa comparação que o xTB fornece valores mais altos para essa energia de ligação das moléculas de água com o sistema DNA-Cisplatina. Também pode-se concluir que há uma inversão, pois os dados apresentados pelo DFT a energia de interação entre as moléculas de água e o DNA é maior no par de base CG do que no AT, sendo a diferença ainda maior nas estruturas B de cada um dos pares de base, sendo maior ainda no par de base AT. Conclui-se que apesar da inversão dos valores obtidos entre os pares de base do xTB e o DFT, o xTB ainda mantém uma precisão razoável a ser considerada, devido a vantagem sobre o recursos computacionais que precisa ser utilizado para obter os mesmos dados, enquanto o DFT se mantém mais preciso, com uma descrição melhor dessas energias, contudo depende de um esforço computacional maior em relação ao xTB, visto que há uma grande quantidade de partículas para se trabalhar.

Neste trabalho foi apresentado uma análise do potencial eletrostático dos pares de base do DNA, a evolução deste potencial com a implementação da cisplatina ao sistema e a adição das duas moléculas de água após sofrer a desidratação para verificar a influência desses fatores nos respectivos pares de base apontados para o estudo. Pode-se concluir primeiramente após a análise das imagens que o potencial eletrostático da molécula é um fator importante na hora da ligação entre a cisplatina e os pares de base do DNA, visto que o par CG tem um potencial eletrostático mais eletronegativo, na região dos anéis duplos, ou seja na guanina, onde a cisplatina tende a fazer sua ligação, enquanto o par AT essa região tende a ficar mais neutra, na molécula de adenina pois é a ligação a cisplatina no par AT também se dá na região dos anéis duplos. Sabe-se que a cisplatina após sofrer

a desidratação fica com um uma carga positiva  $2+$ , logo a interação com a guanina se torna energeticamente mais favorável do que a ligação com a adenina, corroborando assim com a literatura apresentada, que afirma a preferência a interação da cisplatina com o par CG em relação ao par AT.

Pode-se observar que ao acrescentar a cisplatina ao DNA há uma mudança drástica no potencial e pode-se notar uma diferença novamente entre o par CG e o AT, pois o par CG tende a um potencial mais próximo da neutralidade, enquanto o par AT tende a um potencial mais eletropositivo, tendo mais tons de azul, consegue-se concluir então que a interação da cisplatina com o DNA muda completamente o potencial eletrostático de toda a molécula. Ao analisar o conjunto com as duas moléculas de água, notou-se que essas duas moléculas interagem com o sistema como o todo, dependendo da conformação interagem mais com o conjunto DNA-cisplatina do que o outro, contudo neste estudo podemos ver que a interferência no potencial eletrostático é pequeno se comparado com o da inserção da cisplatina no sistema. Portanto há interferência, mas são mais locais, próximo ao local onde as moléculas de água estão e com o átomo ao qual estão interagindo.

A cisplatina afeta o DNA como um todo, desde a preferência por uma interação energeticamente mais favorável, preferindo assim o par de base CG ao par AT, uma mudança total no potencial eletrostático da molécula em ambos os pares de base, e inclusive que a água deixada após a desidratação da cisplatina também influencia o conjunto mesmo que numa escala menor, logo há uma mudança completa na estrutura do DNA após a interação com a cisplatina.

## 5.1 Produção Científica

### 5.1.1 Trabalhos apresentados em eventos

#### **Estudo da Interação de Pares de Bases Nitrogenadas com Complexos de Platina.**

Marlon de Assis Modesto, Valdemir Ludwig, Arthur Augusto Rocha e Zélia Maria da Costa Ludwig

XXII Simpósio Brasileiro de química Teórica (SBQT) -RJ, 2023, Niterói, RJ.

#### **Estudo da Estabilidade dos Pares de Bases Guanina-Citosina, Ademina-Timina com a Cisplatina.**

Marlon de Assis Modesto, Arthur Augusto de Oliveira Rocha, Valdemir Ludwig e Zélia Maria da Costa Ludwig

V Simpósio da Pós Graduação em Física - UFV - MG, 2023, Viçosa, MG.

### 5.1.2 Artigo publicado

**Binding energies and hydrogen bonds effects on DNA-cisplatin interactions: a DFT-xTB study**<sup>96</sup>

Journal of Molecular Modeling

Valdemir Ludwig, Zélia Maria da Costa Ludwig, Marlon de Assis Modesto e Arthur Augusto Rocha

## REFERÊNCIAS

- <sup>1</sup> GRATISPNG. *DNA, Ácido Nucleico Dupla Hélice*. 2024.  
<https://www.gratispng.com/png-sgojxq/download.html>. 20 de maio de 2024.
- <sup>2</sup> WIKIPEDIA. *DNA, Base Nitrogenada*. 2024.  
[https://pt.wikipedia.org/wiki/Base\\_nitrogenada](https://pt.wikipedia.org/wiki/Base_nitrogenada). 20 de maio de 2024.
- <sup>3</sup> INCA, I. N. do C. *Como Surge o Câncer?* 2022.  
<https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/como-surge-o-cancer>. 20 de maio de 2024.
- <sup>4</sup> GUERRA, C. F. et al. Hydrogen bonding in dna base pairs:reconciliation of theory and experiment. *Journal of the American Chemical Society*, v. 122, n. 17, p. 4117–4128, 2000. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja993262d>>.
- <sup>5</sup> WATSON, J. D.; BERRY, A. *DNA: the secret of life*. [S.l.]: Knopf, 2009.
- <sup>6</sup> NELSON, D. L.; COX, M. M. *Princípios de Bioquímica de Lehninger*. [S.l.]: Artmed Editora, 2014. ISBN 9781429234146.
- <sup>7</sup> ALTUN, A. et al. Unveiling the complex pattern of intermolecular interactions responsible for the stability of the dna duplex. *Chemical Science*, v. 12, n. 38, p. 12785–12793, 2021. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/D1SC03868K>>.
- <sup>8</sup> ALBERTS ALEXANDER JOHNSON, J. L. M. R. K. R. B.; WALTER, P. *The Molecular Biology of the Cell*. [S.l.]: Garland Science, 2002. ISBN 0-8153-3218-1.
- <sup>9</sup> SAÚDE, M. da. *O que é Câncer?* 2024.  
<https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/c/cancer/>. 20 de maio de 2024.
- <sup>10</sup> CANCEROLOGIA, S.-S. B. de. *Conheça os principais tipos de tratamentos de câncer*. 2024. <https://sbcancer.org.br/conheca-os-principais-tipos-de-tratamentos-de-cancer/>. 20 de maio de 2024.
- <sup>11</sup> ONCOGUIA. *Tratamentos do câncer*. 2024.  
<https://www.oncoguia.org.br/conteudo/tratamentos/77/50//>. 20 de maio de 2024.
- <sup>12</sup> POLYCHRONOPOULOS, N. D. et al. A computational study on magnetic nanoparticles hyperthermia of ellipsoidal tumors. *Applied Sciences*, v. 11, n. 20, 2021. Disponível em: <<https://www.mdpi.com/2076-3417/11/20/9526>>.
- <sup>13</sup> NGUYEN, P. T.; ABBOSH, A. M.; CROZIER, S. 3-d focused microwave hyperthermia for breast cancer treatment with experimental validation. *IEEE Transactions on Antennas and Propagation*, v. 65, n. 7, p. 3489–3500, 2017.
- <sup>14</sup> SILVA, A. K. F. da. *ESTUDO DO PROBLEMA PADRÃO NÚMERO 3 VIA SIMULAÇÃO MICROMAGNÉTICA UTILIZANDO INTERAÇÃO DIPOLAR*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2024.

- <sup>15</sup> KLEIN, A. V.; HAMBLEY, T. W. Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. *Chemical Reviews*, v. 109, n. 10, p. 4911–4920, 2009. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr9001066>>.
- <sup>16</sup> GHOSH, S. Cisplatin: The first metal based anticancer drug. *Bioorganic Chemistry*, v. 88, p. 102925, 2019. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206818311969>>.
- <sup>17</sup> DASARI, S.; TCHOUNWOU, P. B. Cisplatin in cancer therapy: Molecular mechanisms of action. *European Journal of Pharmacology*, v. 740, p. 364–378, 2014. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299914005627>>.
- <sup>18</sup> ZAMBLE, D. B.; LIPPARD, S. J. Cisplatin and dna repair in cancer chemotherapy. *Review*, v. 20, 1995. Disponível em: <[https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004\(00\)89095-7](https://www.cell.com/trends/biochemical-sciences/fulltext/S0968-0004(00)89095-7)>.
- <sup>19</sup> JAMIESON, E. R.; LIPPARD, S. J. Structure, recognition, and processing of cisplatin- dna adducts. *Chemical Reviews*, v. 99, n. 9, p. 2467–2498, 1999.
- <sup>20</sup> REEDIJK, J. Improved understanding in platinum antitumour chemistry. *Chemical Communications*, n. 7, p. 801–806, 1996. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1039/CC9960000801>>.
- <sup>21</sup> WONG, E.; GIANDOMENICO, C. M. Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chemical Reviews*, v. 99, n. 9, p. 2451–2466, 1999.
- <sup>22</sup> MANDAL, S. et al. Brief research on the biophysical study and anticancer behavior of pt(ii) complexes: Their dna/bsa binding, molecular docking, and cytotoxic property. *Langmuir*, v. 38, n. 44, p. 13613–13625, 2022. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02490>>.
- <sup>23</sup> KELLAND, L. The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nature Reviews Cancer*, v. 7, n. 8, p. 573–584, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1038/nrc2167>>.
- <sup>24</sup> ALMEIDA, S. M. V. de et al. Compostos coordenados híbridos de platina no tratamento do câncer. *Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada*, v. 35, n. 3, 2014.
- <sup>25</sup> RABIK, C. A.; DOLAN, M. E. Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Cancer Treatment Reviews*, v. 33, n. 1, p. 9–23, 2007. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S030573720600171X>>.
- <sup>26</sup> MICHALSKA, D.; WYSOKIŃSKI, R. The prediction of raman spectra of platinum(ii) anticancer drugs by density functional theory. *Chemical Physics Letters*, v. 403, n. 1, p. 211–217, 2005. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261404020664>>.
- <sup>27</sup> WYSOKIŃSKI, R.; MICHALSKA, D. The performance of different density functional methods in the calculation of molecular structures and vibrational spectra of platinum(ii) antitumor drugs: cisplatin and carboplatin. *Journal of*

- Computational Chemistry*, v. 22, n. 9, p. 901–912, 2001. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.1053>>.
- 28 SARMAH, P.; DEKA, R. C. Solvent effect on the reactivity of cis-platinum (ii) complexes: A density functional approach. *International Journal of Quantum Chemistry*, v. 108, n. 8, p. 1400–1409, 2008. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/qua.21635>>.
- 29 CHVAL, Z.; SIP, M. Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysis—ab initio study. *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, v. 532, n. 1, p. 59–68, 2000. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166128000005029>>.
- 30 ZHANG, Y.; GUO, Z.; YOU, X.-Z. Hydrolysis theory for cisplatin and its analogues based on density functional studies. *Journal of the American Chemical Society*, v. 123, n. 38, p. 9378–9387, 2001. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja0023938>>.
- 31 COSTA, L. A. S. et al. The hydrolysis process of the cis-dichloro(ethylenediamine)platinum(ii): A theoretical study. *The Journal of Chemical Physics*, v. 118, n. 23, p. 10584–10592, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.1573177>>.
- 32 RABER, J.; ZHU, C.; ERIKSSON, L. A. Theoretical study of cisplatin binding to dna: the importance of initial complex stabilization. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 109, n. 21, p. 11006–11015, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jp050057d>>.
- 33 MANTRI, Y.; LIPPARD, S. J.; BAIK, M.-H. Bifunctional binding of cisplatin to dna: why does cisplatin form 1,2-intrastrand cross-links with ag but not with ga? *Journal of the American Chemical Society*, v. 129, n. 16, p. 5023–5030, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja067631z>>.
- 34 MATSUI, T.; SHIGETA, Y.; HIRAO, K. Multiple proton-transfer reactions in dna base pairs by coordination of pt complex. *The Journal of Physical Chemistry B*, v. 111, n. 5, p. 1176–1181, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jp065727+>>.
- 35 BAIK, M.-H.; FRIESNER, R. A.; LIPPARD, S. J. Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: why does cisplatin prefer guanine over adenine? *Journal of the American Chemical Society*, v. 125, n. 46, p. 14082–14092, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ja036960d>>.
- 36 ROBERTAZZI, A.; PLATTS, J. A. Hydrogen bonding and covalent effects in binding of cisplatin to purine bases: ab initio and atoms in molecules studies. *Inorganic Chemistry*, v. 4, n. 2, p. 267–274, 2005. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ic0489544>>.
- 37 GKIONIS, K.; PLATTS, J. A. Qm/mm studies of cisplatin complexes with dna dimer and octamer. *Computational and Theoretical Chemistry*, v. 993, p. 60–65, 2012. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2210271X12002812>>.

- <sup>38</sup> BANNWARTH, C. et al. Extended tight-binding quantum chemistry methods. *WIREs Computational Molecular Science*, v. 11, n. 2, p. e1493, 2021. Disponível em: <<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcms.1493>>.
- <sup>39</sup> BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S. Gfn2-xtb—an accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 15, n. 3, p. 1652–1671, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>>.
- <sup>40</sup> BANNWARTH, C.; EHLERT, S.; GRIMME, S. Gfn2-xtb—an accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 15, n. 3, p. 1652–1671, 2019. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>>.
- <sup>41</sup> YANAI, T.; TEW, D. P.; HANDY, N. C. A new hybrid exchange–correlation functional using the coulomb-attenuating method (cam-b3lyp). *Chemical Physics Letters*, v. 393, n. 1, p. 51–57, 2004. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009261404008620>>.
- <sup>42</sup> GRIMME, S. et al. A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h-pu. *The Journal of Chemical Physics*, v. 132, n. 15, p. 154104, 2010. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.3382344>>.
- <sup>43</sup> GRIMME, S.; BANNWARTH, C.; SHUSHKOV, P. A robust and accurate tight-binding quantum chemical method for structures, vibrational frequencies, and noncovalent interactions of large molecular systems parametrized for all spd-block elements ( $z = 1–86$ ). *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 13, n. 5, p. 1989–2009, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00118>>.
- <sup>44</sup> ESTEVES, L. F. *Investigação Teórica do Mecanismo de Ação de Compostos Binucleares de Platina(II)*. Dissertação (Mestrado) — Universidade Federal de Juiz de Fora, 2012.
- <sup>45</sup> VIEIRA, D. *Correções de auto-interação na teoria do funcional da densidade: investigação em modelos de sistemas de muitos corpos*. Tese (Doutorado) — Universidade de São Paulo, 2010.
- <sup>46</sup> SILVA, C. V. C. R. d. et al. Estudo da interação de fecl<sub>3</sub> e cro<sub>3</sub> nas superfícies dos nanotubos de inn e gap utilizando a teoria do funcional da densidade. Universidade Federal do Maranhão, 2019.
- <sup>47</sup> SZABÒ, A.; OSTLUND, N. S. *Modern quantum chemistry: introduction to advanced electronic structure theory*. [S.l.]: Dover Publications, 1996. ISBN 9780486691862.
- <sup>48</sup> HARTREE, D. R. The wave mechanics of an atom with a non-coulomb central field. part i. theory and methods. *Mathematical Proceedings of the Cambridge Philosophical Society*, v. 24, n. 1, p. 89–94, 1928.

- 49 FOCK, V. Näherungsmethode zur lösung des quantenmechanischen mehrkörperproblems. *Zeitschrift für Physik*, v. 61, p. 126–148, 1930. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01340294>>.
- 50 FOCK, V. Selfconsistent field“ mit austausch für natrium. *Zeitschrift für Physik*, v. 62, p. 795–805, 1930. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01330439>>.
- 51 SLATER, J. C. The theory of complex spectra. *Phys. Rev.*, v. 34, p. 1293–1322, 1929. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.34.1293>>.
- 52 ROOHTAAN, C. C. J. New developments in molecular orbital theory. *Rev. Mod. Phys.*, v. 23, p. 69–89, 1951. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/RevModPhys.23.69>>.
- 53 HALL, G. G.; LENNARD-JONES, J. E. The molecular orbital theory of chemical valency viii. a method of calculating ionization potentials. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences.*, v. 205, n. 1083, p. 541–552, 1951. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1951.0048>>.
- 54 HONHENBERG, P.; KOHN, W. Inhomogeneous electron gas. *Phys. Rev.*, v. 136, p. 864–871, 1964. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.136.B864>>.
- 55 STEWART, J. J. P. Optimization of parameters for semiempirical methods v: Modification of nndo approximations and application to 70 elements. *Journal of Molecular Modeling*, v. 13, p. 1173–1213, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00894-007-0233-4>>.
- 56 HUCKEL, E. Quantentheoretische beitrage zum benzolproblem. *Zeitschrift für Physik*, v. 72, p. 310–337, 1931. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01341953>>.
- 57 POPLÉ, J. A.; BEVERIDGE, D. L. Molecular orbital theory. *Co.*, NY, 1970.
- 58 BINGHAM, R. C.; DEWAR, M. J.; LO, D. H. Ground states of molecules. xxv. mindo/3. improved version of the mindo semiempirical scf-mo method. *Journal of the American Chemical Society*, v. 97, n. 6, p. 1285–1293, 1975.
- 59 HEITLER, W.; LONDON, F. Wechselwirkung neutraler atome und homöopolare bindung nach der quantenmechanik. *Zeitschrift für Physik*, v. 44, p. 455–472, 1927. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01397394>>.
- 60 BLOCH, F. Über die quantenmechanik der elektronen in kristallgittern. *Zeitschrift für Physik*, v. 52, p. 555–600, 1929. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/BF01339455>>.
- 61 SLATER, J. C.; KOSTER, G. F. Simplified lcao method for the periodic potential problem. *Phys. Rev.*, v. 94, p. 1498–1524, 1954. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.94.1498>>.
- 62 KOSKINEN, P.; MÄKINEN, V. Density-functional tight-binding for beginners. *Computational Materials Science*, v. 47, n. 1, p. 237–253, 2009. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0927025609003036>>.

- <sup>63</sup> VUONG, V.-Q. et al. Accelerating the density-functional tight-binding method using graphical processing units. *The Journal of Chemical Physics*, v. 158, n. 8, p. 084802, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/5.0130797>>.
- <sup>64</sup> PRACHT, P. et al. A robust non-self-consistent tight-binding quantum chemistry method for large molecules. *ChemRxiv*, p. 19, 2019.
- <sup>65</sup> JHA, G.; HEINE, T. Spin-orbit coupling corrections for the gfn-xtb method. *The Journal of Chemical Physics*, v. 158, n. 4, p. 044120, 2023. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/5.0129071>>.
- <sup>66</sup> ELSTNER, M. et al. Self-consistent-charge density-functional tight-binding method for simulations of complex materials properties. *Phys. Rev. B*, v. 58, p. 7260–7268, 1998. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.58.7260>>.
- <sup>67</sup> GAUS, M.; CUI, Q.; ELSTNER, M. Dftb3: Extension of the self-consistent-charge density-functional tight-binding method (scc-dftb). *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 7, n. 4, p. 931–948, 2011. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ct100684s>>.
- <sup>68</sup> YANG, Y. et al. Extension of the self-consistent-charge density-functional tight-binding method: third-order expansion of the density functional theory total energy and introduction of a modified effective coulomb interaction. *The Journal of Physical Chemistry A*, v. 111, n. 42, p. 10861–10873, 2007. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jp074167r>>.
- <sup>69</sup> CHRISTENSEN, A. S. et al. Semiempirical quantum mechanical methods for noncovalent interactions for chemical and biochemical applications. *Chemical Reviews*, v. 116, n. 9, p. 5301–5337, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.5b00584>>.
- <sup>70</sup> PARRISH, R. M.; LIU, F.; MARTÍNEZ, T. J. Communication: A difference density picture for the self-consistent field ansatz. *The Journal of Chemical Physics*, v. 144, n. 13, p. 131101, 2016. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.4945277>>.
- <sup>71</sup> HARRIS, J. Simplified method for calculating the energy of weakly interacting fragments. *Phys. Rev. B*, v. 31, p. 1770–1779, 1985. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.31.1770>>.
- <sup>72</sup> FOULKES, W. M. C.; HAYDOCK, R. Tight-binding models and density-functional theory. *Phys. Rev. B*, v. 39, p. 12520–12536, 1989. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRevB.39.12520>>.
- <sup>73</sup> MERMIN, N. D. Thermal properties of the inhomogeneous electron gas). *Phys. Rev.*, v. 137, p. A1441–A1443, 1965. Disponível em: <<https://link.aps.org/doi/10.1103/PhysRev.137.A1441>>.
- <sup>74</sup> CALDEWEYHER, E.; BANNWARTH, C.; GRIMME, S. Extension of the d3 dispersion coefficient model. *The Journal of Chemical Physics*, v. 147, n. 3, p. 034112, 2017. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.4993215>>.

- 75 CALDEWEYHER, E. et al. A generally applicable atomic-charge dependent london dispersion correction. *The Journal of Chemical Physics*, v. 150, n. 15, p. 154122, 2019. Disponível em: <[https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-pdf/doi/10.1063/1.5090222/15559428/154122\\_1\\_online.pdf](https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-pdf/doi/10.1063/1.5090222/15559428/154122_1_online.pdf)>.
- 76 HALL, G. G.; LENNARD-JONES, J. E. The molecular orbital theory of chemical valency. x. a method of calculating the ionization potentials of conjugated molecules. *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences*, v. 213, n. 1112, p. 102–113, 1952. Disponível em: <<https://royalsocietypublishing.org/doi/abs/10.1098/rspa.1952.0113>>.
- 77 JORGENSEN, W. L. et al. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *The Journal of Chemical Physics*, v. 79, n. 2, p. 926–935, 07 1983. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.445869>>.
- 78 ABASCAL, J. L. F.; VEGA, C. "a general purpose model for the condensed phases of water: Tip4p/2005". *The Journal of Chemical Physics*, v. 123, n. 23, p. 234505, 12 2005. ISSN 0021-9606. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.2121687>>.
- 79 ANDZELM, J.; KÖLMEL, C.; KLAMT, A. Incorporation of solvent effects into density functional calculations of molecular energies and geometries. *The Journal of Chemical Physics*, v. 103, n. 21, p. 9312–9320, 1995. Disponível em: <[https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-pdf/103/21/9312/19210417/9312\\_1\\_online.pdf](https://pubs.aip.org/aip/jcp/article-pdf/103/21/9312/19210417/9312_1_online.pdf)>.
- 80 COSSI, M. et al. Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the c-pcm solvation model. *Journal of Computational Chemistry*, v. 24, n. 6, p. 669–681, 2003. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.10189>>.
- 81 DILL, K.; BROMBERG, S. *Molecular Driving Forces: Statistical Thermodynamics in Biology*. [S.l.]: Garland Science, 2010. ISBN 9780203809075.
- 82 EHLERT, S. et al. Robust and efficient implicit solvation model for fast semiempirical methods. *Journal of Chemical Theory and Computation*, v. 17, n. 7, p. 4250–4261, 2021. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00471>>.
- 83 SIGALOV, G.; FENLEY, A.; ONUFRIEV, A. Analytical electrostatics for biomolecules: Beyond the generalized Born approximation. *The Journal of Chemical Physics*, v. 124, n. 12, p. 124902, 2006. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.2177251>>.
- 84 DUIJNEVELDT, F. B. V.; RIJDT, J. G. van Duijneveldt-van de; LENTHE, J. H. van. State of the art in counterpoise theory. *Chemical Reviews*, v. 94, n. 7, p. 1873–1885, 1994. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/cr00031a007>>.
- 85 BOYS, S.; BERNARDI, F. The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. some procedures with reduced errors. *Molecular Physics*, v. 19, n. 4, p. 553–566, 1970. Disponível em: <<https://doi.org/10.1080/00268977000101561>>.
- 86 HAY, P. J.; WADT, W. R. Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for K to Au including the outermost core orbitals. *The*

- Journal of Chemical Physics*, v. 82, n. 1, p. 299–310, 1985. Disponível em: <<https://doi.org/10.1063/1.448975>>.
- <sup>87</sup> NEESE, F. The orca program system. *WIREs Computational Molecular Science*, v. 2, n. 1, p. 73–78, 2012. Disponível em: <<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcms.81>>.
- <sup>88</sup> NEESE, F. Software update: The orca program system—version 5.0. *WIREs Computational Molecular Science*, v. 12, n. 5, p. e1606, 2022. Disponível em: <<https://wires.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/wcms.1606>>.
- <sup>89</sup> ALLOUCHE, A.-R. Gabedit—a graphical user interface for computational chemistry softwares. *Journal of Computational Chemistry*, v. 32, n. 1, p. 174–182, 2022. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/jcc.21600>>.
- <sup>90</sup> RETEGAN, M. *MEP, GitHub, figshare*. 2023. <https://gist.github.com/mretegan/5501553>. 20 de outubro de 2023.
- <sup>91</sup> SEIBERT, J.; BANNWARTH, C.; GRIMME, S. Biomolecular structure information from high-speed quantum mechanical electronic spectra calculation. *Journal of the American Chemical Society*, v. 139, n. 34, p. 11682–11685, 2017. PMID: 28799760. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/jacs.7b05833>>.
- <sup>92</sup> PLETT, C.; GRIMME, S. Automated and efficient generation of general molecular aggregate structures. *Angewandte Chemie International Edition*, v. 62, n. 4, p. e202214477, 2023. Disponível em: <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/anie.202214477>>.
- <sup>93</sup> RIVELINO, R. et al. Theoretical studies of hydrogen bonding in water–cyanides and in the base pair gu–cy. *Journal of Molecular Structure*, v. 615, n. 1, p. 257–266, 2002. Disponível em: <<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022286002002272>>.
- <sup>94</sup> NIEUWLAND, C. et al. B-dna structure and stability: The role of nucleotide composition and order. *ChemistryOpen*, v. 11, n. 2, p. e202100231, 2022. Disponível em: <<https://chemistry-europe.onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/open.202100231>>.
- <sup>95</sup> BURDA, J. V.; LESZCZYNSKI, J. How strong can the bend be on a dna helix from cisplatin? dft and mp2 quantum chemical calculations of cisplatin-bridged dna purine bases. *Inorganic Chemistry*, v. 42, n. 22, p. 7162–7172, 2003. Disponível em: <<https://doi.org/10.1021/ic034296w>>.
- <sup>96</sup> LUDWIG, V. et al. Binding energies and hydrogen bonds effects on dna-cisplatin interactions: a dft-xtb study. *Journal of Molecular Modeling*, v. 30, n. 187, 2024. Disponível em: <<https://doi.org/10.1007/s00894-024-05983-4>>.

**ANEXO A – Binding energies and hydrogen bonds effects on DNA-cisplatin interactions: a DFT-xTB study**



# Binding energies and hydrogen bonds effects on DNA-cisplatin interactions: a DFT-xTB study

Valdemir Ludwig<sup>1</sup> · Zélia Maria da Costa Ludwig<sup>1</sup> · Marlon de Assis Modesto<sup>1</sup> · Arthur Augusto Rocha<sup>1</sup>

Received: 25 February 2024 / Accepted: 17 May 2024 / Published online: 27 May 2024 / Published online: 27 May 2024  
© The Author(s), under exclusive licence to Springer-Verlag GmbH Germany, part of Springer Nature 2024

## Abstract

**Context** A systematic study of hydrogen bonds in base pairs and the interaction of cisplatin with DNA fragments was carried out. Structure, binding energies, and electron density were analyzed. xTB has proven to be an accurate method for obtaining structures and binding energies in DNA structures. Our xTB values for DNA base binding energy were in the same order and in some cases better than CAM-B3LYP values compared to experimental values. Double-stranded DNA-cisplatin structures have been calculated and the hydrogen bonds of water molecules are a decisive factor contributing to the preference for the cisplatin-Guanine interaction. Higher values of the water hydrogen bonding energies were obtained in cisplatin-Guanine structures. Furthermore, the electrostatic potential was used to investigate and improve the analysis of DNA-cisplatin structures.

**Methods** We applied the xTB method and the CAM-B3LYP functional combined with def2-SVP basis set to perform and analyze of the bonding energies of the cisplatin interaction and the effects of the hydrogen bonds. Results were calculated employing the xTB and the ORCA software.

**Keywords** Cisplatin · DFT · xTB · Simulation

## Introduction

All the genetic information necessary for living organisms is encoded in the structure of DNA [1]. Understanding this complex structure involves describing the structure in a medium where the solvent and temperature effects are relevant [2, 3]. From a structural point of view, the bases of a double helix are almost parallel to each other, united by hydrogen bonds and intra- and inter-base interactions [4].

The interaction with ions ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  or  $\text{Mg}^{2+}$ ) is another aspect that makes the study complex and challenging. Neutralizing the negative charge is one of the key points for DNA stabilization [5, 6]. With regard to chemotherapeutic processes, the interaction of the double helix with metallic compounds is the main point for understanding various processes resulting from this interaction. Cisplatin is one of the best metal-based chemotherapy drugs widely used to treat cancers, such as the testis, ovary, lung, colon of the uterus, bladder, head, and neck [7, 8]. However, it is not possible to achieve greater clinical efficiency with cisplatin due to the many adverse reactions generated by its use. The main reported adverse reactions such as gastrointestinal toxicity, nephrotoxicity, hepatotoxicity, ototoxicity, neurotoxicity, and drug resistance. Adverse effects occur because most chemotherapy drugs act in a non-specific way, which can also destroy healthy cells.

The mechanism of cisplatin action in the cellular environment is extensively discussed in several references [8–11]. Initially, it involves a reaction with water to replace the chlorine atoms present in the cisplatin molecule with OH groups. This is a process called aquation or activation. The reason these complexes act as antitumor agents is the result of the

---

Arthur Augusto Rocha contributed equally to this work.

---

Valdemir Ludwig  
ludwig.valdemir@gmail.com

Zélia Maria da Costa Ludwig  
zamadaludwig@gmail.com

Marlon de Assis Modesto  
marlonmodesto.assis@estudante.ufjf.br

Arthur Augusto Rocha  
arthur.rocha@estudante.ufjf.br

<sup>1</sup> Departamento de Física, Universidade Federal de Juiz de Fora, Juiz de Fora CP 36036-330, Minas Gerais, Brasil

formation of cytotoxic lesions in platinum DNA adducts, but there is still debate over how these drugs work [7, 12, 13]. The accepted thesis is that the anti-tumor activity of cisplatin originates from the interaction with N atoms of the purine base (Guanine or Adenine). Formation of cross-links (intra and inter) results in contortions in the geometry of the double helix [14]. There are still continuous debates on which of the cisplatin-DNA adducts are most significant toward cell death, linkages between subsequent pairs of the same helix result in more effective cytotoxicity [7, 14]. Additionally, theoretical results have shown a preference for cisplatin bonding for the Guanine base over Adenine through the analysis of stabilization energies between the different complexes. Considerable theoretical efforts have been focused on cisplatin-DNA interaction to provide detailed insight at the molecular level. Spectral analyses [15, 16], structure-activity studies [17], aquation processes [18–20], structural properties of cisplatin-DNA complexes [21, 22], effect on DNA base pairing [23] and chemical reactions responsible are some of the most studied properties. The effect of strong hydrogen bonds was mentioned in the article of Baik et al. [24] as one of the determining factors in the interaction preference for guanine. Robertazzi and Platts [25] and studied hydrogen bonds between bases to analyze cisplatin's preference for bases. Hybrid QM/MM with the ONIOM approach of cisplatin with DNA dimer and octamer structures [26], demonstrates that the structure obtained with explicit solvent is closer to the NMR structures. It is observed that there is still a lack of a clear understanding of how hydrogen bonds can affect the formation of cisplatin bonds with DNA bases.

The aim of this study was to use the recently developed extended tight binding (xTB) approaches for studying the hydrogen bonds in the cisplatin interaction with DNA. DFT methods were used as a benchmark for hydrogen bonding distances and energies. A systematic study of hydrogen bonds in base pairs and the interaction of cisplatin with DNA fragments was done. The combination of semi-empirical and DFT methods has proven useful for modeling a system with more than 120 atoms. Results for structures, bond distances, and bond energies will be analyzed from the perspective of understanding the effects of intrabase interaction and the hydrogen bonds of the explicit water molecules of the hydrated cisplatin.

## Theoretical methods

The gas and solvent-phase Adenine-Thimine (AT) and Guanine-Cytosine (CG) base pairs minimum energy geometries were obtained with the semiempirical GFN2-xTB [27, 28], and the hybrid exchange-correlation functional CAM-B3LYP [29]. All the geometries were optimized using analytical gradient techniques and frequencies were calculated

by numerical differentiation of energy gradients. For the DFT calculations, the D3 contains pairwise along three-body terms in the form of Axilrod-Teller-Muto three-body corrections [30] were used in combinations with aug-cc-pVDZ basis set.

The binding energies were calculated at the GFN2-xTB and DFT/CAM-B3LYP/aug-cc-pVDZ levels by the difference between the total complex energy and the monomer energies. At the DFT level the BSSE [31] error was accounted for using the standard counterpoise approach by Boys and Bernardi [32]. Additionally, the zero point energy  $\Delta E_{zep}$  and the vibrational energy difference from 0 to 298.15 K, named  $\Delta E_{vib}$ , were calculated. Bond enthalpies  $\Delta H$  were calculated with the sum of the differences in electronic energy, zero point, and vibrational energy.

Solvation energies at the DFT method were computed using the CPCMC, conductor-like polarizable continuum model, [33, 34]. The GFN2-xTB allows accounting for the solvation effects via implicit the analytical linearized Poisson-Boltzmann (ALPB) [35, 36]. The ALPB is recently parameterized for the extended tight binding (xTB) and density functional tight binding (DFTB) methods as well as for the recently proposed GFN-FF general force field. In this approach, the HB contribution is included with the polar electrostatic energy as a potential in the Hamiltonian or Lagrangian when minimizing the electrostatic energy. To account for non-polar contributions to the solvation-free energy the solvent-accessible surface area model was used to compute the free energy needed to form the solute-solvent cavity [35].

The hydrogen bond effects of the water molecule on the cisplatin bonding were included using the micro-solvation model. Two models with double-strand DNA and two base pairs were used, one model with CG bases and another with AT bases. In both models, cisplatin is linked by covalent bonds with the two base pairs of the double helix through the Pt and the N atoms of the bases. Additionally, two water molecules are included as part of the cisplatin hydration process resulting in a model of 134 and 137 atoms, named CG-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O and AT-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O respectively. The minimum energy structure of these models was calculated at the xTB level and the implicit solvent model ALPB was also included. Four different geometries were obtained with positive vibrational frequencies. BP86 and CAM-B3LYP bonding energies were calculated for the cisplatin-DNA-H<sub>2</sub>O complexes for the xTB optimized geometries with the def2-SVP basis set and a second basis set with the augmented aug-cc-pVDZ for water molecules. For the Pt atom, the well-known Los Alamos LANL2TZ effective core potentials were used [37]. All the calculations were performed using the ORCA code [38, 39] and the tight binding geometries were calculated using the xTB software [27, 28]. The initial geometries were obtained

using the Gabedit a graphical user interface to computational chemistry packages [40]. All the electrostatic potential surfaces were calculated using a Python script provided by Marius Retegan [41].

## Results

### Watson-Crick base pairs

The structures represented through the bond distances are described in Tables 1 and 2. In Fig. 1, we can see the atom labels of the Watson-Crick Guanine-Cytosine and Adenine-Thymine base pairs. Our initial analysis is dedicated to the difference between the theoretical values at the DFT/CAM-B3LYP and xTB models. Both gas and solvent phases were calculated and experimental values were also included. For the experimental values in the bond distances, crystal structures of sodium adenylyl-3',5'-uridine (ApU) hexahydrate

and crystal structure of sodium guanylyl-3',5'-cytid (GpC) nonahydrate reported by Seeman, Rosenberg and co-authors [42, 43]. In the last line of the Tables 1 and 2, we present the average value of the differences between the calculated values and the experimental values. It was observed that both xTB and CAM-B3LYP methods have a close behavior in describing bond distances. Analyzing in terms of the differences between the calculated and experimental values, we obtained the largest differences in the covalent bonds for the C9-N11 and C5-C12 bonds for the Guanine molecule in the CG Watson-Crick pair. At the C5-C12 bond distance, the xTB model leads to higher values of the order of 0.04 Å. For the CAM-B3LYP, the C5-C12 bond was also greater than the experimental value, but the difference is slightly smaller, approximately 0.03 Å. The C9-N11 was obtained with differences of 0.038 Å and 0.043 Å for the DFT method in solution and in the gas phase respectively.

For the AT pair, the greatest differences were observed for the Adenine C6-C15 and N11-C12 bonds, with differences

**Table 1** Bond Distances (Å) for Guanine-Cytosine in gas phase and water solvent

Distance	Gas		Solvent <sup>1</sup>		Experimental [43]
	CAM-B3LYP	xTB	CAM-B3LYP	xTB	
O20-C19	1.233	1.222	1.246	1.236	1.236
N21-C22	1.334	1.329	1.340	1.336	1.318
C25-C24	1.350	1.351	1.352	1.351	1.341
O7-C6	1.237	1.230	1.243	1.238	1.206
C9-N11	1.319	1.316	1.324	1.321	1.362
C12-C5	1.392	1.401	1.391	1.402	1.358
N4-C3	1.301	1.292	1.307	1.297	1.32
C9-N10	1.347	1.336	1.342	1.329	1.331
C9-N8	1.370	1.366	1.373	1.370	1.382
C6-N8	1.397	1.390	1.390	1.385	1.39
C6-C5	1.427	1.425	1.423	1.422	1.452
N4-C5	1.384	1.392	1.387	1.376	1.397
C3-N2	1.384	1.374	1.376	1.369	1.361
C12-N2	1.367	1.359	1.365	1.358	1.379
C12-N11	1.348	1.342	1.348	1.340	1.35
N23-C22	1.331	1.321	1.333	1.321	1.327
C24-C22	1.442	1.438	1.434	1.434	1.445
C25-N18	1.359	1.350	1.359	1.352	1.357
C19-N18	1.398	1.405	1.383	1.391	1.394
C19-N21	1.353	1.337	1.352	1.336	1.345
Hydrogen bonds					
N23-O7	2.745	2.680	2.853	2.789	2.91
N21-N8	2.893	2.819	2.908	2.849	2.95
O20-N10	2.881	2.799	2.830	2.809	2.86
$\frac{\sum  X_i - X_{exp} }{N}$	0.023	0.032	0.018	0.025	

<sup>1</sup>Implicit solvation conductor-like polarizable continuum (C-PCM) and analytical linearized Poisson-Boltzmann (ALPB) models were used for DFT em xTB calculations

**Table 2** Bond Distances (Å) in Adenine-Thymine in gas phase and water solvent

Distance	Gas		Solvent <sup>1</sup>		Experimental [42]
	CAM-B3LYP	xTB	CAM-B3LYP	xTB	
N2-C3	1.377	1.368	1.370	1.365	1.35
C3-N5	1.305	1.296	1.311	1.299	1.329
N5-C6	1.383	1.372	1.384	1.373	1.369
C6-C15	1.390	1.404	1.392	1.404	1.359
C6-C7	1.410	1.411	1.410	1.413	1.411
C7-N11	1.346	1.343	1.350	1.412	1.361
N11-C12	1.344	1.329	1.341	1.327	1.362
C12-N14	1.324	1.314	1.326	1.316	1.346
N14-C15	1.340	1.336	1.345	1.342	1.362
C7-N8	1.339	1.331	1.338	1.327	1.358
C25-O26	1.231	1.224	1.238	1.230	1.279
C25-N27	1.380	1.372	1.381	1.374	1.372
C25-C20	1.462	1.460	1.452	1.453	1.42
C20-C21	1.496	1.494	1.497	1.493	1.474
C20-C18	1.347	1.346	1.350	1.349	1.335
C18-N17	1.375	1.365	1.372	1.364	1.358
N17-C29	1.383	1.384	1.370	1.369	1.361
C29-O30	1.219	1.208	1.230	1.223	1.221
Hydrogen bonds					
O26-N8	2.891	2.809	2.903	2.868	2.95
N11-N27	2.802	2.691	2.858	2.728	2.82
$\frac{\sum  X_i - X_{exp.} }{N}$	0.023	0.035	0.022	0.030	

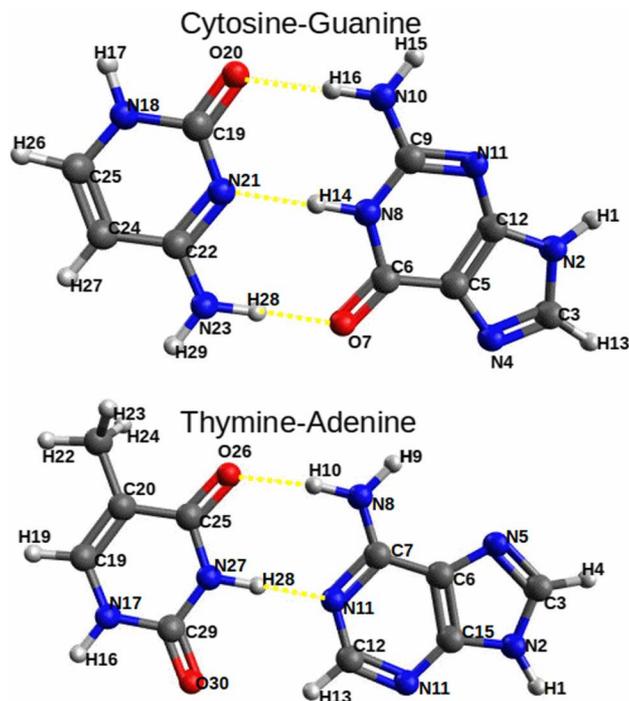
<sup>1</sup> Implicit solvation conductor-like polarizable continuum (C-PCM) and analytical linearized Poisson-Boltzmann (ALPB) models were used for DFT em xTB calculations

between the calculated and experimental values ranging from 0.03 Å to 0.04 Å. For the C20-C25 covalent bond in the gas phase, we obtained 0.04 and 0.042 for the xTB and DFT methods respectively. For the solution phase, these values are reduced to 0.033 Å and 0.032 Å respectively for xTB and DFT.

The hydrogen bonds are the central topic of this work, the triplet hydrogen bond of the CG complex is highlighted at the end of Table 1. The greatest differences are obtained for the N23-O7 bond, 0.2 Å and 0.12 Å for the xTB method in the gas phase and in solution respectively. For the CAM-B3LYP method, these values were 0.17 Å and 0.057 Å in gas and in solution respectively. These numbers are in agreement with our previously reported results [44, 45] obtained at HF, BP86, and B3LYP levels of theory. Compared to the experimental values, our best values were obtained with the implicit solution model, indicating a contribution from the environment, backbone, and ions [46]. For AT hydrogen bonds, the values of the distances O26-N8 and N11-N27 were underestimated, by 0.082 Å and 0.092 Å, compared to the experimental values. Lower differences, 0.047 Å and 0.038 Å were obtained using the DFT method.

A general way to see how each methodology performs when describing the distances is through the absolute mean difference, represented in the last line of the Tables 1 and 2. The model that includes solvation leads to lower values of the average differences. In both methods, the average values in solution for the CG complex reduce approximately 22%. For the AT complex, the average values in solution suffer a smaller reduction, 5 and 15% for CAM-B3LYP and xTB, respectively. These values are an indication of the interactions of the ions and backbone disregarded in our model. As expected, the comparison between the DFT and semi-empirical models shows that all mean values are smaller. For the CG complex, the value was 28 % lower both in the gas phase and in solution, a similar value was observed for the AT complex in solution. For the gas phase, this reduction is around 34 % lower, going from 0.035 to 0.023.

Table 3 provides the calculated values of the gas phase binding energies for CG and AT complexes considering the absence of the solution in the experimental data. To compare the calculated values with the gas-phase experimental enthalpy  $\Delta H$  [47], we calculate the zero-point energy  $\Delta E_{zpe}$  and the vibrational  $\Delta E_{vib}$  difference energies for



**Fig. 1** Cytosine-Guanine (in top) and Thymine-Adenine (in bottom) base pairs and atom labels used in the Tables 1 and 2

both CG and AT complexes in order to get ( $\Delta E + \Delta E_{zpe} + \Delta E_{vib-298}$ ). An extensive analysis of interaction energies for base pairs with different methods can be found in references [44–46, 48]. The theoretical values for the CG pair are mostly overestimated when compared with the experimental  $\Delta H$  values. Our calculated value for the CG pair was 27.68 kcal/mol is slightly above the value of 21.0 kcal/mol. For the xTB method, we obtained a value of 25.8 kcal/mol. Values of 12.98 and 13.66 kcal/mol were obtained for the AT pair respectively for the xTB and CAM-B3LYP methods, in good agreement with the experimental value of 12 kcal/mol.

**Table 3** Binding energy in (kcal/mol) for Guanine-Cytosine and Adenine-Thymine base pairs

Model	Guanine-Cytosine			$(\Delta E + \Delta E_{zpe} + \Delta E_{vib-298})$	$\Delta H_{Exp.}$
	$\Delta E$	$\Delta E_{zpe}$	$\Delta E_{vib-298}$		
Experimental <sup>1</sup>					–21.0
xTB	–29.24	1.33	2.07	–25.83	
CAM-B3LYP	–32.05	2.34	2.03	–27.68	
BP86	–30.84	1.47	2.25	–27.12	
	Adenine-Thymine				
Experimental <sup>2</sup>					–12.0
xTB	–16.06	–0.70	–2.38	–12.98	
CAM-B3LYP	–17.55	–1.42	–2.46	–13.66	

The aug-cc-pVDZ basis functions were used for the DFT functionals.  $\Delta E_{zpe}$  is the zero point vibrational energy and  $\Delta E_{vib}$  is the change in the vibrational energy difference as one goes from 0 to 298.15 K

<sup>1</sup>  $\Delta H_{exp}$  from mass spectrometry data of Yanson et al. [47] for GC with 9-methylguanine and 1-methylcytosine

<sup>2</sup>  $\Delta H_{exp}$  from mass spectrometry data of Yanson et al. [47] for AT with 9-methyladenine and 1-methylthymine

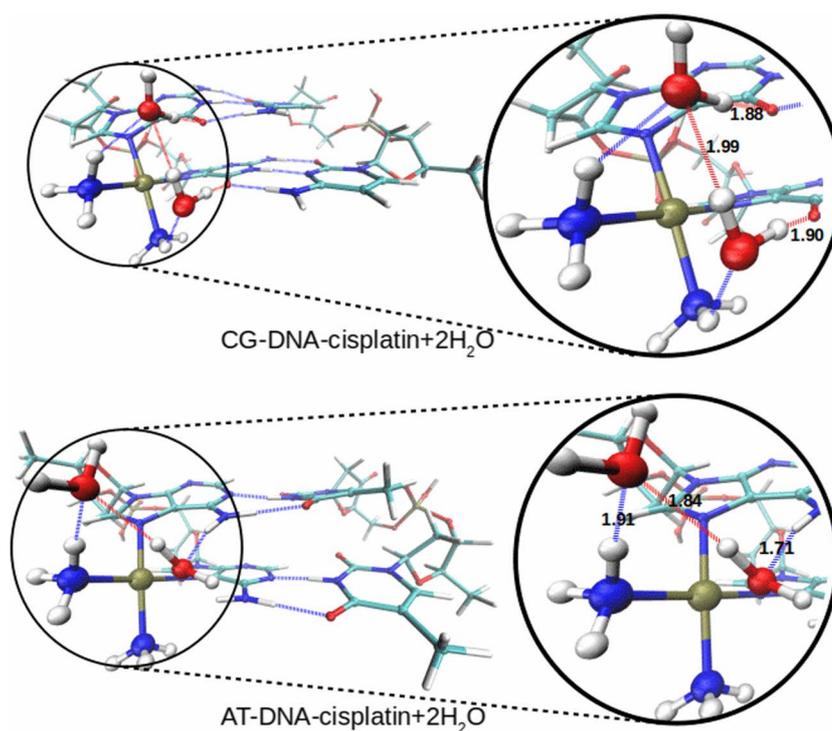
Despite the small difference between the methods, the xTB values were a little closer to the experimental ones.

To consider the solvent effects, the water solvation causes the weakening of hydrogen bonds and a consequent reduction in binding energy. In our previous work using a sequential Monte Carlo/DFT methodology to generate the configurations in solution and calculate the binding energy by DFT methods [45], the CG binding energy is weakened to about 70% of the value obtained for an isolated complex. More recent estimates using a detailed analysis of the energy components via DFT showed a reduction of approximately 50% for the AT pair and a little more, 55 %, for the CG pair [49]. For the values calculated by us using the xTB method using total energy, we obtained a reduction from 29.2 to 17.2 kcal/mol (40 %) in the case of CG and 16.1 to 11.1 kcal/mol (32%) for the AT complex. By analyzing these values and our previous values, we can conclude that the xTB method leads to satisfactory results, considering that our previous values included explicit water molecules.

### Hydrogen bonds on DNA-cisplatin interactions

In this section, we explore the effects of hydrogen bonds on the binding of cisplatin to DNA and the stability of the bonds. A model with CG bases and another with AT was used in our simulations. In our model, we consider the presence of two water molecules resulting from the dehydration of cisplatin during binding with the DNA. Minimum energy geometries with two CG base pairs linked to cisplatin and two water molecules, named CG-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O, were obtained at the xTB method. The same methodology was used to obtain AT geometries and we called AT-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O. Two minimum structures were found for each model, named Struct-A and Struct-B. In Fig. 2, we show the structures CG-cisplatin+2H<sub>2</sub>O and AT-cisplatin+2H<sub>2</sub>O.

**Fig. 2** CG-DNA-cisplatin +2H<sub>2</sub>O (top) and AT-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O (bottom). Highlighted in the figure are the hydrogen bonds formed by water molecules with the base and cisplatin



All four optimized structures were shown in the supplementary material.

In the first analysis, we observed the formation of covalent bonds between cisplatin and the bases Guanine and Adenine through the Pt atom. In Table 4, we show the distances between the Pt atom and the N atoms of the bases. The reported experimental [50] results show distances between the Pt and N atoms of the bases at 2.050 and 2.055 Å for the G-Pt-G. Our values were in the same order, 2.044 and 2.047 Å, for the first bond of structures A and B. For the second bond, higher values 2.095 and 2.102 Å were found in our model. For the A-Pt-A bonds, these parameters are very close for the first bond and slightly smaller for the second bond, resulting in the distances of 2.081 and 2.074 Å. Another key parameter is the angle between the Guanine planes determined to be  $81.2 \pm 4.3$  degrees. Our values for the angles of the two CG-DNA geometries were slightly higher, 88 and 88.8 degrees.

**Table 4** Bonding distance (Å) of Pt atom and DNA bases molecules

	G-Pt-G		A-Pt-A	
	Struct-A	2.044	2.095	2.043
Struct-B	2.047	2.102	2.059	2.074
exp [50] <sup>1</sup>	2.050	2.055		

The G-Pt-G and A-Pt-A was the distances of the CG-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O and the CG-DNA-cisplatin+2H<sub>2</sub>O models, respectively

<sup>1</sup> Yang et al.'s NMR structure of a cisplatin-DNA octamer

As can be seen in Fig. 2 hydrogen bonds were formed by the water molecules and the oxygen atoms of the Guanine molecule with distances of 1.88 and 1.90 Å. For the AT-cisplatin structure one hydrogen bond interacts with Adenine with 1.71 Å and the other water molecule interacts with the NH<sub>3</sub> group of cisplatin with a distance of 1.91 Å. All the structures can be found in the supplementary material. The binding energies (in Table 5), for the minimum energy structures, were calculated with the differences between the complex with the water molecules  $E_{DNA-cisplatin+2H_2O}$ , the structure without the water molecules  $E_{DNA-cisplatin}$  and the energy of the two water molecules. For the xTB values, we obtain higher values for structure B, with a binding energy of 30.0 kcal/mol. A better description of binding energies was obtained by the DFT functionals BP86 and CAM-B3LYP. For the DFT results, stronger hydrogen bonds between water molecules and CG-DNA-cisplatin structures were obtained. For structure A in the CAM-B3LYP functional, this energy is about 5 kcal/mol higher for CG-DNA-cisplatin, compared to AT structure. For structure B this difference is even greater. In the competition of cisplatin interaction with purine bases, Guanine, or Adenine, hydrogen bonds are an important component, in particular hydrogen-bonded waters close to the cisplatin interaction region. Through these results, we can see a preference in the formation of hydrogen bonds between water molecules and Guanine oxygen atoms. The cisplatin-DNA reaction goes through a transition state formed by strong hydrogen bonds of water molecules. Our previous results [45] on the hydration

**Table 5** Hydrogen bonding energies (kcal/mol) of the two different structures in CG and AT model of DNA-cisplatin structure calculated at xTB minimum structures

Method Structure	xTB		BP86/def2-SVP		CAM-B3LYP/def2-SVP	
	Struct-A	Struct-B	Struct-A	Struct-B	Struct-A	Struct-B
(CG-DNA-cispln.+H <sub>2</sub> O) <sup>+2</sup>	-25.75	-20.59	-17.76	-15.66	-19.35	-17.14
(AT-DNA-cispln.+H <sub>2</sub> O) <sup>+2</sup>	-30.01	-22.03	-12.64	-6.84	-14.30	-8.67

of CG bases also indicate strong hydrogen bonds at the oxo group C=O of the Guanine base. The hydrogen bonds of amine on Pt and the oxo group as reported by Lippard and his coworkers [24] were not observed in our model.

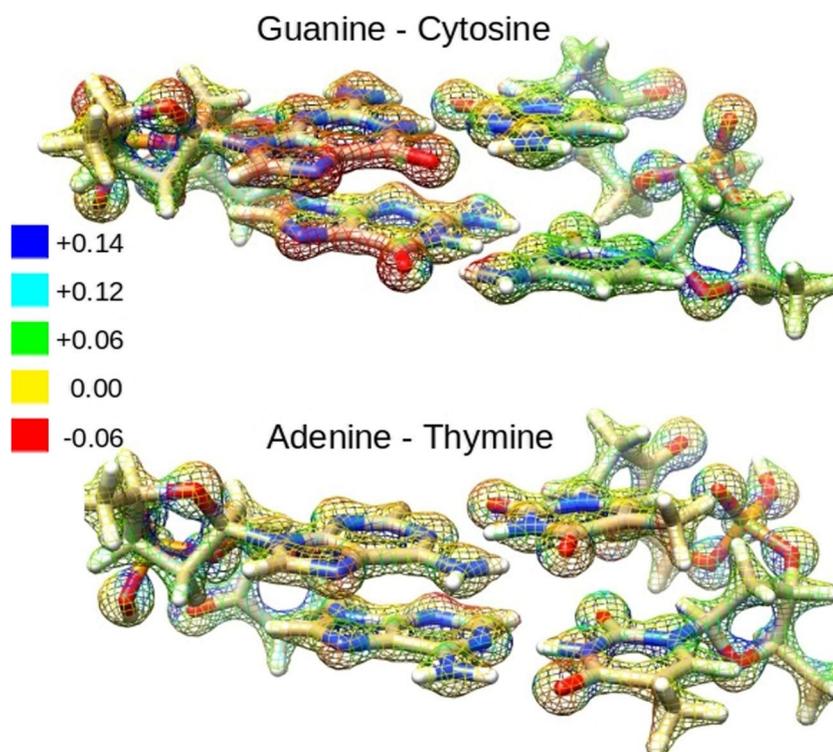
From an electrostatic perspective, this interaction can be analyzed in terms of the electrostatic potential of the DNA structure, mainly of the bases that interact with cisplatin. In particular, in the case of the cisplatin-DNA interaction, we use a two-pair structure in the neutral state. The calculation of the electrostatic potential in the ground state showed us the regions of highest and lowest potential. Comparing both surfaces for CG-DNA and AT-DNA in Fig. 3, we can see the base region of Guanine is a region with negative electrostatic potential favorable to the formation of hydrogen bonds. In our point of view, the electrostatic potential and the formation of hydrogen bonds have an important contribution to the preference that cisplatin has for the Guanine bases of DNA. Therefore, this systematic study of geometry, energy, and electronic structure was conducted to explain the preference for cisplatin interacting with the Guanine base. We focus our

efforts on the effect of hydrogen bonds and their contribution to cisplatin-Guanine interaction. We know, however, that other effects such as covalent interaction and thermal effects are also important and will be investigated in the future.

## Conclusion

In this work, we obtained the structural and electronic properties of hydrogen bonds in base pairs and the interaction of cisplatin with DNA. The hydrogen bonds were described with reasonable accuracy by the xTB method. Although the precision of the binding distance values was described with lower precision than DFT methods, in our case using the CAM-B3LYP functional, the binding energies obtained were well described both in the isolated phase and in the solution. Our values for binding energies are similar to those obtained with DFT/CAM-B3LYP and in the case of solvation the reduction in the value of binding energy is 30 to 40% in agreement with the best in agreement with the best

**Fig. 3** Surface of the electrostatic potential of the GC-DNA structure (in top) and AT-DNA structure (in bottom). Colors were used to show the regions of the values in the electrostatic potential



estimates reported in the literature [45]. In the cisplatin-DNA interaction, hydrogen bonds are important in determining the preference of the cisplatin-guanine interaction. Structures with 5–9 kcal/mol higher binding energies were obtained. In our analysis using electrostatic potential and hydrogen bonds, we obtained a clear interpretation of the preference in the interaction between cisplatin and bases Guanine and Adenine. Therefore, xTB proved to be an effective methodology for studying hydrogen bonds and even interactions involving heavy atoms, such as Pt.

## Supplementary information

Authors report data for the geometry and figures of DNA bases and structures.

**Supplementary Information** The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s00894-024-05983-4>.

**Acknowledgements** This work is partially supported by CNPq and FAPEMIG.

**Author Contribution** V. L. and Z. M. C. L. wrote the main manuscript; M. M and A. A. R. prepared the figures and analyzed the data.

**Funding** CNPq and FAPEMIG.

**Data Availability** No datasets were generated or analyzed during the current study.

## Declarations

**Consent to Participate** Ethics and Consent to Participate declarations: not applicable.

**Conflict of Interest** The authors declare no competing interests.

## References

- Watson J, Berry A (2004) DNA: the secret of life. Arrow Books, Croydon, UK
- Ball P (2017) Water is an active matrix of life for cell and molecular biology. *Proc Natl Acad Sci* 114:13327–13335. <https://doi.org/10.1073/pnas.1703781114>
- Mukherjee S, Mondal S, Bagchi B (2023) Bimodal 1/f noise and anticorrelation between DNA-water and DNA-ion energy fluctuations. *J Phys Chem B* 127:1965–1975. <https://doi.org/10.1021/acs.jpcc.2c08402>
- Altun A, Garcia-Ratés M, Neese F, Bistoni G (2021) Unveiling the complex pattern of intermolecular interactions responsible for the stability of the DNA duplex. *Chem Sci* 12:12785. <https://doi.org/10.1039/d1sc03868k>
- Manning CS (1978) The molecular theory of polyelectrolyte solutions with applications to the electrostatic properties of polynucleotides. *Q Rev Biophys* 11(2):179–246. <https://doi.org/10.1017/s0033583500002031>
- Saenger W (ed) (1984) Principles of nucleic acid structure. Springer, New York
- Ghosh S (2019) Cisplatin: the first metal based anticancer drug. *Bioorg Chem* 88:102925. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2019.102925>
- Klein AV, Hambley TW (2009) Platinum drug distribution in cancer cells and tumors. *Chem Rev* 109(10):4911–4920. <https://doi.org/10.1021/cr9001066>
- Reedijk J (1996) Improved understanding in platinum antitumor chemistry. *Chem Commun* 7:801–806. <https://doi.org/10.1039/CC9960000801>
- Wong E, Giandomenico CM (1999) Current status of platinum-based antitumor drugs. *Chem Rev* 99(9):2451–2466. <https://doi.org/10.1021/cr980420v>
- Jamieson ER, Lippard SJ (1999) Structure, recognition, and processing of cisplatin-DNA adducts. *Chem Rev* 99:2467–2498. <https://doi.org/10.1021/cr980421n>
- Mandal S, Tarai SK, Patra P, Nandi P, Sing S, Rajak B, Moi SC (2022) Brief research on the biophysical study and anticancer behavior of PT(II) complexes: their DNA/BSA binding, molecular docking, and cytotoxic property. *Langmuir* 38(44):13613–13625. <https://doi.org/10.1021/acs.langmuir.2c02490>
- Kelland L (2007) The resurgence of platinum-based cancer chemotherapy. *Nat Rev Cancer* 7(8):573–584. <https://doi.org/10.1038/nrc2167>
- Rabik CA, Dolan ME (2007) Molecular mechanisms of resistance and toxicity associated with platinating agents. *Q Rev Biophys* 33(1):9–23. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2006.09.006>
- Wysokinski R, Michalska D (2001) The performance of different density functional methods in the calculation of molecular structures and vibrational spectra of platinum (II) antitumor drugs: cisplatin and carboplatin. *J Comput Chem* 9(901–912):053. <https://doi.org/10.1002/jcc.1053>
- Michalska D, Wysokinski R (2005) The prediction of Raman spectra of platinum (II) anticancer drugs by density functional theory. *Chem Phys Lett* 403:211–217. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.12.096>
- Sarmah P, Deka RC (2008) Solvent effect on the reactivity of cis-platinum (II) complexes: a density functional approach. *Int J Quantum Chem* 108:1400–1409. <https://doi.org/10.1002/qua.21635>
- Chval Z, Sip M (2000) Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysis - ab initio study. *J Mol Struct Theochem* 532:59–68. [https://doi.org/10.1016/S0166-1280\(00\)00502-9](https://doi.org/10.1016/S0166-1280(00)00502-9)
- Zhang Y, Guo Z, You X-Z (2001) Pentacoordinated transition states of cisplatin hydrolysis - ab initio study. *J Am Chem Soc* 123:9378–9387. <https://doi.org/10.1021/ja0023938>
- Costa LAS, Rocha WR, De Almeida WBD, Dos Santos HF (2003) The hydrolysis process of the cis-dichloro(ethylenediamine)platinum (II): a theoretical study. *J Chem Phys* 118:10584–10592. <https://doi.org/10.1063/1.1573177>
- Mantri Y, Lippard MH, Baik MH (2007) Bifunctional binding of cisplatin to DNA: why does cisplatin form 1,2-intrastrand cross-links with ag but not with ga? *J Am Chem Soc* 129:5023–5030. <https://doi.org/10.1021/ja067631z>
- Raber J, Zhu C, Eriksson LA (2005) Theoretical study of cisplatin binding to DNA: the importance of initial complex stabilization. *J Phys Chem B* 109:11006–11015. <https://doi.org/10.1021/jp050057d>
- Matsui T, Shigeta Y, Hirao K (2007) Multiple proton-transfer reactions in DNA base pairs by coordination of PT complex. *J Phys Chem B* 111:1176–1181. <https://doi.org/10.1021/jp065727+>
- Baik M-H, Friesner RA, Lippard SJ (2003) Theoretical study of cisplatin binding to purine bases: Why does cisplatin prefer guanine over adenine? *J Am Chem Soc* 125:14082–14092. <https://doi.org/10.1021/ja036960d>

25. Robertazzi A, Platts JA (2005) Hydrogen bonding and covalent effects in binding of cisplatin to purine bases: ab initio and atoms in molecules studies. *Inorg Chem* 44:267–274. <https://doi.org/10.1021/ic0489544>
26. Gkionis K, Platts JA (2012) QM/MM studies of cisplatin complexes with DNA dimer and octamer. *Comput Theor Chem* 993:60–65. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.05.034>
27. Grimme S, Bannwarth C, Shushkov P (2017) A robust and accurate tight-binding quantum chemical method for structures, vibrational frequencies, and noncovalent interactions of large molecular systems parametrized for all SPD-block elements ( $z = 1–86$ ). *J Chem Theory Comput* 13(5):1989–2009. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.7b00118>
28. Bannwarth C, Ehlert S, Grimme S (2019) Gfn2-xtb—an accurate and broadly parametrized self-consistent tight-binding quantum chemical method with multipole electrostatics and density-dependent dispersion contributions. *J Chem Theory Comput* 15(3):1652–1671. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.8b01176>
29. Yanai T, Tew DP, Handy NC (2004) A new hybrid exchange-correlation functional using the coulomb-attenuating method (cam-b3lyp). *Chem Phys Lett* 393:51–57. <https://doi.org/10.1016/j.cplett.2004.06.011>
30. Grimme S, Antony J, Ehrlich S, Krieg J (2010) A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (dft-d) for the 94 elements h-pu. *J Chem Theory Comput* 13:154104. <https://doi.org/10.1063/1.3382344>
31. Duijneveldt FB, Rijdt JGCM, Lenthe JH (1994) State of the art in counterpoise theory. *Chem Rev* 94:1873–1885. <https://doi.org/10.1021/cr00031a007>
32. Boys SF, Bernardi F (1970) The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. *Mol Phys* 19:553–566. <https://doi.org/10.1080/00268977000101561>
33. Andzelm J, Kölmel C, Klant A (1995) Incorporation of solvent effects into density functional calculations of molecular energies and geometries. *J Chem Phys* 103:9312–9320. <https://doi.org/10.1063/1.469990>
34. Cossi M, Rega N, Scalmani G, Barone V (2003) Energies, structures, and electronic properties of molecules in solution with the c-pcm solvation model. *J Comput Chem* 24:669–681. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>
35. Ehlert S, Stahn M, Spicher S, Grimme S (2021) Robust and efficient implicit solvation model for fast semiempirical methods. *J Chem Theory Comput* 17:4250–4261. <https://doi.org/10.1021/acs.jctc.1c00471>
36. Siglov G, Fenley A, Onufriev A (2006) Analytical electrostatics for biomolecules: beyond the generalized born approximation. *J Chem Phys* 124:124902. <https://doi.org/10.1063/1.2177251>
37. Hay PJ, Wadt WR (1985) Ab initio effective core potentials for molecular calculations. Potentials for k to au including the outermost core orbitals. *J Chem Phys* 82:299–310. <https://doi.org/10.1063/1.448975>
38. Neese F (2011) The orca program system. *WIREs Comput Mol Sci* 2(1):73–78. <https://doi.org/10.1002/jcc.10189>
39. Neese F (2022) Software update: the orca program system-version 5.0. *WIREs Comput Mol Sci* 12(5):1606. <https://doi.org/10.1002/wcms.1606>
40. Allouche AR (2011) Gabedit - a graphical user interface for computational chemistry softwares. *J Comput Chem* 32:174–182. <https://doi.org/10.1002/jcc.21600>
41. Retegan M (2023) MEP, GitHub. figshare <https://gist.github.com/mretegan/5501553>
42. Seeman NC, Rosenberg JM, Suddath FL, Kim JJP, Alexander R (1976) RNA double-helical fragments at atomic resolution: I. the crystal and molecular structure of sodium adenylyl-3',5'-uridine hexahydrate. *J Mol Biol* 104:109–144. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(76\)90005-x](https://doi.org/10.1016/0022-2836(76)90005-x)
43. Rosenberg JM, Seeman NC, Day RO, Rich A (1976) RNA double-helical fragments at atomic resolution: II. the crystal structure of sodium guanylyl-3',5'-cytidine nonahydrate. *J Mol Biol* 104:145–167. [https://doi.org/10.1016/0022-2836\(76\)90006-1](https://doi.org/10.1016/0022-2836(76)90006-1)
44. Rivelino R, Ludwig V, Rissi E, Canuto S (2002) Theoretical studies of hydrogen bonding in water-cyanides and in the base pair gu-cy. *J Mol Struct* 615:257–266. [https://doi.org/10.1016/S0022-2860\(02\)00227-2](https://doi.org/10.1016/S0022-2860(02)00227-2)
45. Coutinho K, Ludwig V, Canuto S (2004) Combined Monte Carlo and quantum mechanics study of the hydration of the guanine-cytosine base pair. *Phys Rev E* 69:061902. <https://doi.org/10.1103/PhysRevE.69.061902>
46. Guerra CF, Bickelhaupt FM, Snijders JG, Baerends EJ (2000) Hydrogen bonding in DNA base pairs: reconciliation of theory and experiment. *J Am Chem Soc* 122:4117–4128. <https://doi.org/10.1021/ja993262d>
47. Yanson IK, Teplitsky AB, Sukhodub LF (1979) Experimental studies of molecular interactions between nitrogen bases of nucleic acids. *Biopolymers* 18:1149–1170. <https://doi.org/10.1002/bip.1979.360180510>
48. Šponer J, Jurečka P, Hobza P (2004) Accurate interaction energies of hydrogen-bonded nucleic acid base pairs. *J Am Chem Soc* 126:10142–10151. <https://doi.org/10.1021/ja048436s>
49. Poater J, Swart M, Guerra CF, Bickelhaupt FM (2012) Solvent effects on hydrogen bonds in Watson-Crick, mismatched, and modified DNA base pairs. *Comput Theor Chem* 998:57–63. <https://doi.org/10.1016/j.comptc.2012.06.003>
50. Yang D, Boom SSGE, Reedijk J, Boom JH, Wang AHJ (1995) Structure and isomerization of an intrastrand cisplatin-cross-linked octamer DNA duplex by NMR analysis. *Biochemistry* 34:12912–12920. <https://doi.org/10.1021/bi00039a054>

**Publisher's Note** Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Springer Nature or its licensor (e.g. a society or other partner) holds exclusive rights to this article under a publishing agreement with the author(s) or other rightsholder(s); author self-archiving of the accepted manuscript version of this article is solely governed by the terms of such publishing agreement and applicable law.