

UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA  
HUMBERTO ALENCAR DE PAIVA

*CARACTERIZAÇÃO ENERGÉTICA E  
ESTRUTURAL DA INTERAÇÃO  
DNA-CISPLATINA PELA TEORIA DO  
FUNCIONAL DA DENSIDADE*

Uberlândia

2007

HUMBERTO ALENCAR DE PAIVA

***CARACTERIZAÇÃO ENERGÉTICA E  
ESTRUTURAL DA INTERAÇÃO  
DNA-CISPLATINA PELA TEORIA DO  
FUNCIONAL DA DENSIDADE***

Dissertação apresentada ao Instituto de Física da Universidade Federal de Uberlândia, como requisito parcial para obtenção do título de mestre em Ciências.

Área de Concentração: Física da Matéria Condensada

Orientador: Professor Dr. Eduardo Kojy Takahashi.

UBERLÂNDIA - MG

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

---

P149c Paiva, Humberto Alencar de, 1965-  
Caracterização energética e estrutural da interação DNA-cisplatina pela teoria do funcional da densidade / Humberto Alencar de Paiva. -- 2007.  
84 f. : il.

Orientador: Eduardo Kojy Takahashi.  
Dissertação (mestrado) - Universidade Federal de Uberlândia,  
Programa de Pós-Graduação em Física.  
Inclui bibliografia.

1. Física -Teses. I. Takahashi, Eduardo Kojy. II. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Física.  
III. Título.

CDU: 53

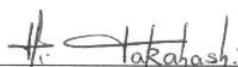
Humberto Alencar de Paiva

“Caracterização Energética e Estrutural da Interação DNA – Cisplatina  
pela Teoria do Funcional da Densidade”,

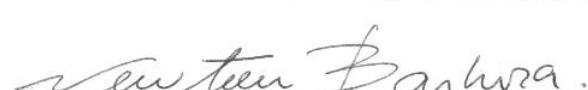
Dissertação apresentada ao Programa de Pós-  
graduação em Física da Universidade Federal  
de Uberlândia, como requisito parcial para  
obtenção do título de mestre em Física.

Uberlândia, 12 de Junho de 2007.

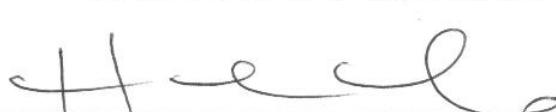
Banca Examinadora:

  
Prof. Dr. Eduardo Koji Takahashi – Orientador

Instituto de Física - Universidade Federal de Uberlândia

  
Prof. Dr. Newton Martins Barbosa Neto

Instituto de Física - Universidade Federal de Uberlândia

  
Prof. Dr. Hélio Ferreira dos Santos

Instituto de Química – Universidade Federal de Juiz de Fora

## *Resumo*

Estudo do sistema DNA-cisplatina usando a teoria do funcional da densidade (DFT) compara a eficiência dos funcionais de correlação e troca LDA e GGA(PBE) na simulação da bases nitrogenadas como também os conjuntos de base DZP e DZ. Fazendo as opções DZP e LDA e com a utilização de pseudopotenciais Ceperley-Alder de norma conservada executa cálculos de simulação da cisplatina, bases isoladas, pares de bases, fragmento de DNA com dois pares de bases GG e do sistema DNA-ciplatina ligada em conjunto de bases GG e AG. Apresenta roteiro de execução para a gradual aproximação da estrutura de fato do DNA. Reedita para essas estruturas resultados estabelecidos na literatura científica, como apresenta novos resultados para a distribuição eletrônica do DNA. Apresenta argumentação, baseada na interação de dipolos entre cisplatina e DNA para a existência de uma barreira de potencial que restringe a possibilidade da ligação para o caso da ligação na sequencia guanina-adenina do DNA.

**Palavras chaves:** Teoria do funcional da densidade, aproximação de densidade local, aproximação de gradiente generalizado, DNA, cisplatina.

## ***Abstract***

Study of the DNA-cisplatin system using the Density Functional Theory(DFT), compares the efficiency of the correlation and exchange functionals LDA and GGA (PBE) in the simulation of the nitrogen bases as well as the basis sets DZP and DZ. Taking DZP and LDA options and with the use of the norm-conserved pseudopotentials Ceperley-Alder, simulate the systems; cisplatin, isolated DNA bases, pairs of bases, DNA fragment with two pairs of bases GG and on the DNA-cisplatin system attached in GG and GA bases. It presents script of execution for the gradual approach of the real structure of the DNA. Reedits for these structures facts established in scientific literature, as it presents new facts for the electronic distribution of the DNA. Argues based in the interaction of dipoles between cisplatin and DNA, the existence of a potential barrier that restricts the possibility of the bond for the case of the linking in sequence GA of the DNA.

**Keywords:** Density functional theory, local density approximation, generalized gradient approximation, DNA, cisplatin.

# Agradecimentos

À Universidade Federal de Uberlândia e ao Instituto de Física pela oportunidade de realizar esse curso.

Ao Centro Federal de Educação Tecnológica de Minas Gerais (CEFET-MG), pelo apoio financeiro.

À todas as pessoas que tiveram suas rotinas de vida, direta ou indiretamente, alterada em função deste trabalho.

Aos colegas, professores e funcionários que contribuíram decisivamente para que esse trabalho tornasse realidade, especialmente ao professor Eduardo Koji Takahashi, orientador do trabalho.

Ao CENAPAD/UNICAMP onde foram realizados os principais cálculos deste trabalho. Pesquisa desenvolvida com o auxílio do CENAPAD-SP (Centro Nacional de Processamento de Alto Desempenho em São Paulo), projeto UNICAMP / FINEP - MCT.

# ***Lista de Figuras***

1	Esquema da estrutura química da cisplatina. . . . .	p. 2
2	Estrutura dos pares de bases adenina-timina e guanina-citosina com a pentose e fosfato formando uma unidade básica de DNA. . . . .	p. 2
3	Estrutura do DNA com a justaposição de pares de bases, destacando os elementos estruturais. . . . .	p. 2
4	Processo de aproximação da molécula de cisplatina no ambiente celular. . . . .	p. 3
5	Modos de interação entre cisplatina e DNA. . . . .	p. 3
6	Ilustração comparativa das versões Hartree-Fock restrito (RHF,ROHF) e irrestrito (UHF). Retirada de Introduction to Molecular Modeling - Andrew Leach . . . . .	p. 17
7	Composição de duas gaussianas (linhas tracejadas), resultando em outra gaussiana (linha cheia). Retirada de Introduction to Molecular Modeling de Andrew Leach. . . . .	p. 21
8	Aproximação de função STO por GTO (método dos mínimos quadrados), para um orbital s: a) Por uma GTO. b) Por duas até quatro GTOs. Figuras retiradas de Introduction to Molecular Modeling, de Andrew Leach. . . . .	p. 22
9	Representação gráfica da pseudo-função de onda (linha tracejada) e do pseudopotencial (linha com traços e pontos). Figura retirada de <a href="http://www.tcm.phy.cam.ac.uk/ mds21/report/node10.html">http://www.tcm.phy.cam.ac.uk/ mds21/report/node10.html</a> . . . . .	p. 36
10	A tomada de valores da função sobre a reta gerada pelo cálculo do gradiante no ponto inicial . . . . .	p. 41
11	A interpolação dos pontos 1, 2 e 3. Nas coordenadas de mínimo é calculado novo valor para o potencial (4) que gera outro ponto de mínimo, até que seja alcançado o mínimo da função . . . . .	p. 41

12	A trajetória final da busca até o ponto de mínimo procurado . . . . .	p. 42
13	Estrutura da cisplatina simulada no vácuo. . . . .	p. 52
14	Estrutura da cisplatina modificada pela presença do meio aquoso. . . .	p. 52
15	Uma iso-superfície de densidade de cargas da cisplatina imersa em água. . . . .	p. 53
16	Densidade de estados eletrônicos para a cisplatina de -10 eV a +10 eV a partir de Ef. . . . .	p. 54
17	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO da cisplatina. . . .	p. 55
18	Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO da cisplatina. . . .	p. 55
19	Estrutura otimizada do par guanina-citosina com os índices dos átomos para referência. . . . .	p. 55
20	Superfície de iso-densidade de carga do par guanina-citosina. . . . .	p. 57
21	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO do par dc-dg. . . .	p. 58
22	Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO do par dc-dg. . . .	p. 58
23	Índices dos átomos do par adenina-timina. . . . .	p. 59
24	Superfície de iso densidade de carga do par adenina-timina. . . . .	p. 59
25	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO do par da-dt. . . .	p. 59
26	Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO do par da-dt. . . .	p. 59
27	Estrutura da cadeia do DNA retirado da referência [45]. . . . .	p. 61
28	DNA simulado no vácuo com dois hidrogênios acrescentados aos átomos de fósforo. . . . .	p. 62
29	DNA simulado na presença de água, ainda com os Hidrogênios acrescentados. . . . .	p. 62
30	DNA simulado em água tendo sido retirados os hidrogênios acrescentados nos fosfatos. . . . .	p. 63
31	Estrutura do DNA com dois pares de bases com os Hidrogênios ligados aos grupos fosfato. N7 em destaque . . . . .	p. 63
32	Densidade eletrônica da estrutura da Figura 31; N7 em destaque. . . .	p. 63

33	Estrutura do DNA com dois pares de bases retirados e os o Hidrogênios ligados aos grupos fosfato. N7 em destaque. . . . .	p. 64
34	Densidade eletrônica da estrutura da Figura 33. (N7 em destaque). . .	p. 64
35	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO-2 da estrutura final do DNA. . . . .	p. 64
36	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO-1 da estrutura final do DNA. . . . .	p. 64
37	Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO da estrutura final do DNA. . . . .	p. 65
38	Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO da estrutura final do DNA. . . . .	p. 65
39	Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo.) - A. . . . .	p. 67
40	Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo) - B. . . . .	p. 67
41	Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo) - C. . . . .	p. 67
42	Medidas calculadas para o DNA ligado à cisplatina, em água. . . . .	p. 68
43	Referência para a Tabela de torções . . . . .	p. 69
44	Deformação das pontes de hidrogênio do DNA pela interferência da cisplatina. . . . .	p. 70
45	Interação da cisplatina, como um dipolo, com as bases a) guanina e b) adenina. . . . .	p. 71

## ***Lista de Tabelas***

1	Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da adenina em função do tipo de cálculo com dados experimentais. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais [36] e as numerações atômicas correspondem às da figura. . . . .	p. 47
2	Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da citosina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura. . . . .	p. 48
3	Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da guanina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura. . . . .	p. 49
4	Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da timina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura. . . . .	p. 50
5	Tabela comparativa das médias dos desvios relativos obtidos para os comprimentos das ligações segundo opções de cálculo. . . . .	p. 51
6	Tabela comparativa das distâncias interatômicas (em angstrons) e ângulos (em graus) na molécula de cisplatina, valores experimentais e calculados e seus desvios. . . . .	p. 52
7	Carga dos átomos da cisplatina em meio aquoso pelo critério de Mulliken, em unidades da carga elementar. . . . .	p. 54

8	Carga dos átomos do par citosina guanina pelo critério de Mulliken, em unidade de carga elementar. . . . .	p. 56
9	Tabela comparativa do momento de dipolo na base citosina-guanina e desvio relativo entre os resultados desse trabalho e resultado GGA anterior, em Debye, e seu desvio relativo. . . . .	p. 57
10	Tabela comparativa das distâncias das pontes de hidrogênio na base citosina-guanina, em Ang. . . . .	p. 57
11	Carga dos átomos do par adenina-timina pelo critério de Mulliken, em unidade de carga elementar. . . . .	p. 60
12	Tabela comparativa do momento de dipolo na base adenina-timina entre os resultados desse trabalho e resultado GGA anterior, em Debye e seu desvio relativo. . . . .	p. 60
13	Tabela comparativa das pontes de hidrogênio na base adenina-timina, em Ang, os desvios relativos dos resultados estão entre parênteses. . . .	p. 60
14	Tabela comparativa das distâncias e ângulo obtidas com resultados experimentais para o sistema dissolvido em água. Em Angstrons e graus. . .	p. 66
15	Ângulos de torsão, conforme Figura 43. Desvio entre parenteses . . . .	p. 69
16	Tabela comparativa das energias e suas variações para os casos da cis-platina ligada a duas guaninas (gg) e a uma guanina e uma citosina (ag). Em eV. . . . .	p. 69

# *Sumário*

<b>1</b>	<b>Introdução</b>	p. 1
1.1	Histórico . . . . .	p. 1
1.2	Modelo de ação da cisplatina no DNA. . . . .	p. 2
1.3	Papel da Simulação Computacional . . . . .	p. 3
<b>2</b>	<b>Objetivos</b>	p. 5
<b>3</b>	<b>Fundamentação Teórica</b>	p. 6
3.1	Aproximação de Born-Oppenheimer . . . . .	p. 7
3.2	Método Hartree-Fock e Campo Auto-Consistente (SCF) . . . . .	p. 10
3.3	Correlação Eletrônica . . . . .	p. 15
3.4	Modalidades do Método Hartree-Fock . . . . .	p. 16
3.5	Teorema de Koopman . . . . .	p. 17
3.6	Funções de Base . . . . .	p. 19
3.6.1	Orbitais tipo Slater . . . . .	p. 19
3.6.2	Conjuntos de base . . . . .	p. 20
3.6.3	Orbitais tipo Gaussianos (GTO - Gaussian Type Orbitals) . . .	p. 20
3.6.4	Contração de Bases . . . . .	p. 22
3.6.5	Polarização . . . . .	p. 23
3.6.6	Densidade eletrônica longe dos núcleos . . . . .	p. 23
3.7	População de Mulliken . . . . .	p. 24
3.8	Teoria do Funcional da Densidade . . . . .	p. 26

3.8.1	Método de Kohn-Sham . . . . .	p. 29
3.9	Potenciais de troca e correlação . . . . .	p. 31
3.9.1	Aproximação da Densidade Local (LDA-Local Density Approximation) . . . . .	p. 31
3.9.2	Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA - Generalized Gradient Approximation) . . . . .	p. 33
3.9.3	Novos Funcionais . . . . .	p. 34
3.9.4	Funcionais Híbridos: . . . . .	p. 34
3.10	Pseudopotencial . . . . .	p. 36
3.11	Otimização da Estrutura Atômica/Molecular . . . . .	p. 40
3.11.1	Método Ladeira Abaixo (Steepest Decent Method) . . . . .	p. 40
3.11.2	Método do Gradiente Conjugado (Conjugate Gradient Method)	p. 42
3.12	Teoria Eletrônica do Câncer . . . . .	p. 43
3.13	Softwares Específicos Utilizados. . . . .	p. 44
<b>4</b>	<b>Resultados</b>	p. 46
4.1	Primeiros Resultados - Escolha das Bases, Pseudopotenciais e Funcionais	p. 46
4.1.1	As Bases Nitrogenadas . . . . .	p. 46
4.1.2	A Cisplatina . . . . .	p. 52
4.2	Cisplatina - Análise Eletrônica . . . . .	p. 53
4.3	Par guanina-citosina . . . . .	p. 55
4.4	Par adenina-timina. . . . .	p. 57
4.5	DNA - Caracterização e verificação de estabilidade . . . . .	p. 60
4.5.1	Simulação de dois pares de bases. . . . .	p. 60
4.6	Simulação da cisplatina ligada ao DNA. . . . .	p. 66
4.7	Balanço energético da formação cisplatina-DNA . . . . .	p. 69
<b>5</b>	<b>Conclusão</b>	p. 72



# 1 *Introdução*

## 1.1 Histórico

Com sua atividade citotóxica descoberta por acaso por Rosenberg em 1964 [1] e usada no tratamento de câncer a partir de 1970, a cisplatina [ $Pt((NH_3)_2Cl_2)$ ] é ainda hoje um dos principais medicamentos utilizados no controle de cânceres de diversos tipos, especialmente de testículos, pulmões, garganta e bexiga. A importância do estudo desse medicamento se mostra por se tratar, atualmente, de um dos pontos de partida para a busca de novas variações que minimizem os efeitos indesejados da quimioterapia como a grande debilitação do paciente e do desenvolvimento de resistência pelo organismo.

É verificado experimentalmente que seu mecanismo de atuação se dá, principalmente, por sua ligação à cadeia do DNA. Os átomos de cloro se dissociam da droga que se liga por meio da platina aos átomos N7 das bases guanina ou adenina, podendo haver uma ligação ou duas sobre a cadeia. Estudos experimentais usando cristalografia de raios-X e outras técnicas espectroscópicas sugerem que 65% da interação cisplatina-DNA se dá em pares adjacentes de guanina de uma mesma cadeia, 25% em pares Guanina-Adenina adjacentes também da mesma cadeia e os restantes 10% em variadas formas como pares de bases não adjacentes de mesma cadeia, bases de cadeias diferentes ou casos de ligações simples [2, 3].

A adesão desse composto na cadeia do DNA impede sua duplicação levando ao desencadeamento do processo de reparo pelas proteínas especializadas da célula e acaba por levá-la à morte.

A escolha da cisplatina como molécula interagente com o DNA se deve a sua importância histórica, por ser ponto de partida para o desenvolvimento de novos agentes quimioterápicos, e também pelo grande número de informações de seu comportamento terapêutico servindo como boa referência para a verificação da confiabilidade dos resultados obtidos.

Uma idéia da geometria da cisplatina pode ser verificada na Figura 1.

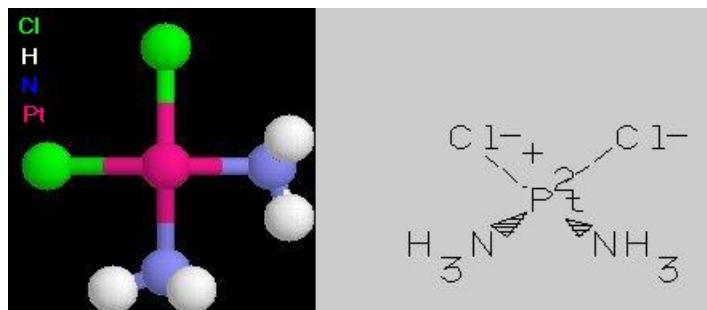


Figura 1: Esquema da estrutura química da cisplatina.

## 1.2 Modelo de ação da cisplatina no DNA.

Basicamente a estrutura do DNA é composta por 3 partes: as bases nitrogenadas, pentose e radicais fosfatos. As bases nitrogenadas são dispostas duas a duas formando pares denominados citosina-guanina ou adenina-timina, esses pares são ligados a uma estrutura de sustentação através de uma pentose de cada lado com um fosfato ( $PO_4$ ) na extremidade, como mostra a figura 2. O DNA completo é formado pelo empilhamento desses pares ligados paralelamente por grupos fosfato que se mantêm ionizados com carga -1. A estrutura final é formada pelo empilhamento de inúmeras bases seguindo o padrão mostrado na Figura 3

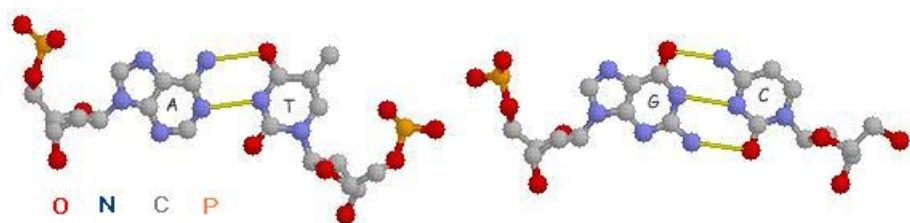


Figura 2: Estrutura dos pares de bases adenina-timina e guanina-citosina com a pentose e fosfato formando uma unidade básica de DNA.

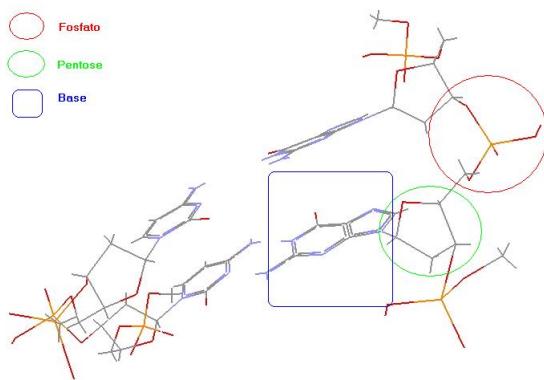


Figura 3: Estrutura do DNA com a justaposição de pares de bases, destacando os elementos estruturais.

Ao chegar ao interior da célula a molécula de cisplatina perde os átomos de cloro e reage com moléculas de água do ambiente podendo desde esse momento reagir como o RNA, DNA mitocondrial ou mesmo o DNA nuclear. Um diagrama desse processo é mostrado na figura 4.

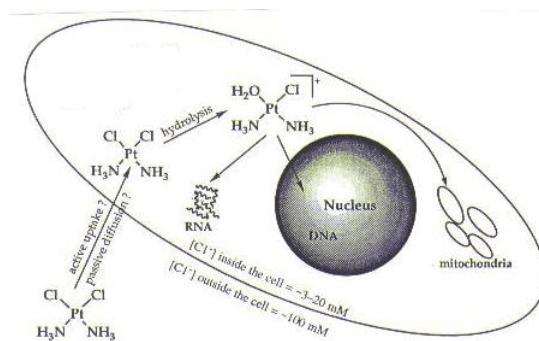


Figura 4: Processo de aproximação da molécula de cisplatina no ambiente celular.

A interação da cisplatina com o DNA se dá pela reação entre ela e nitrogenios N7 das bases púricas (guanina ou adenina), podendo se em duas guaninas adjacentes na mesma cadeia, em guaninas e adeninas adjacentes na mesma cadeia, em guaninas e adeninas de cadeias opostas como mostra a Figura 5, ou até mesmo ligações em uma única base.

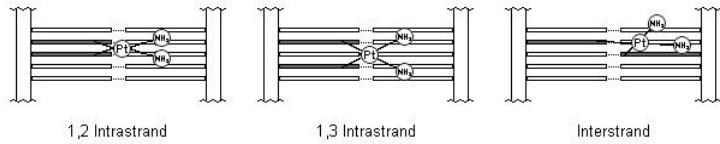


Figura 5: Modos de interação entre cisplatina e DNA.

### 1.3 Papel da Simulação Computacional

Tendo em vista que a maior parte dos fármacos atualmente usados no tratamento de câncer não têm seu mecanismo de ação completamente esclarecidos, torna-se de fundamental importância o papel da simulação computacional. O maior conhecimento do processo traz a possibilidade da concepção de novos agentes farmacológicos que propiciem terapias com maior seletividade e portanto minimizando seus efeitos indesejados mas típicos desse tipo de tratamento (náuseas, perda de cabelo, anemia, entre outros), e com menor possibilidade da formação de células resistentes ao tratamento que são os grandes desafios atuais da pesquisa nessa área.

A Teoria Eletrônica do Câncer (TEC) proposta por Albert Szent-Gyorgyi [4] sustenta a idéia de que o câncer está ligado a fenômenos moleculares derivados diretamente das características eletrônicas de seus agentes. Nesta vertente, Barone *et al.* [5] desenvolveram a Metodologia dos Índices Eletrônicos em que se sustenta a possibilidade da identificação da atividade biológica de compostos a partir de 2 parâmetros eletrônicos que são a densidade local de estados entre os níveis HOMO-1 – LUMO+1 e a respectiva diferença de energia. A validade da metodologia ganha consistência com contundentes resultados obtidos com a importante classe carcinogênica dos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.

Outro estudo recente que ressalta a importância de cálculos eletrônicos no desenvolvimento de drogas que atuam sobre o DNA é o trabalho de Spiegel e Magistrato [6] que lançam mão do método híbrido QM/MM, onde são utilizados cálculos mecânico-quânticos (QM) na região mais importante do sistema e cálculos mecânico-molecular clássicos (MM) no restante do sistema que, pela sua extensão, demandaria um esforço computacional proibitivo.

Fica comprovada, pelo exposto, a importância do uso de cálculos quânticos no estudo de características eletrônicas dos sistemas biológicos relevantes para a elucidação dos mecanismos de ação tanto dos processos carcinogênicos quanto das drogas usadas nos tratamentos antineoplásicos.

## 2 *Objetivos*

O presente trabalho tem como objetivo:

- Estabelecer uma base de resultados a partir de cálculos *ab initio*, utilizando a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) da estrutura eletrônica e geométrica do DNA e suas bases, identificando seus sítios mais reativos e possíveis modelos de interação com outras proteínas e drogas.
- Caracterizar o modelo de ação da cisplatina em um fragmento de DNA considerando os aspectos energéticos e de estrutura eletrônica e geométrica.
- Identificar o mecanismo de ação da cisplatina em sua ligação ao DNA.
- Verificar a possível atividade biológica da cisplatina a partir da LDOS entre os níveis HOMO-1 e LUMO+1 e essa diferença de energia confrontando com os procedimentos do Método dos Índices Eletrônicos [5].
- Gerar uma base de dados para futuros estudos na área de bio-informática mais especificamente em sistemas que envolvam o DNA e seus agentes cancerígenos e anti-cancerígenos, bem como o entendimento em nível eletrônico dos processos biológicos de que faz parte.

Trata-se, esse trabalho, do ponto de partida de um projeto que em maior escala que visa a simulação de maiores porções do DNA levando em consideração uma diversidade de ambientes com a inclusão de contraíons e processos como a interação com proteínas.

### 3 Fundamentação Teórica

Até hoje muito se deve, no que se refere a elucidação dos mecanismos de sistemas biológicos, ao desenvolvimento da simulação computacional especialmente a modelos de Mecânica Molecular que, com o aperfeiçoamento de seus algorítmos e otimização da utilização de recursos, conseguiu, com boa precisão, caracterizar sistemas de grandes dimensões intangíveis aos cálculos *ab initio* mais elaborados. No entanto, para elementos cujo comportamento depende mais sutilmente das cararcterísticas eletrônicas, como os metais de transição que possuem comportamento demasiado versátil, dificulta sua parametrização, tornando limitada a sua aplicação.

Métodos semi-empíricos que executam cálculos quânticos utilizando simplificações com base em informações experimentais (parametrizações) também têm prestado grandes serviços, principalmente pela simplicidade de execução e rapidez na obtenção de seus resultados, se prestando muito bem a situações onde existe a necessidade de um grande volume de resultados. Um exemplo consistiu na validação estatística de procedimentos experimentais utilizando os Métodos de Índices Eletrônicos em cujo trabalho [5] foi utilizado o método semi-empírico (PM3) [7]. Uma grande vantagem dos métodos semi-empíricos em relação aos métodos clássicos é que nestes há a geração da função de onda do sistema, de onde se pode derivar grande número de características do sistema, principalmente no que diz respeito à distribuição eletrônica.

Métodos *ab initio* que utilizam as equações de Hartree-Fock possuem a restrição do esforço computacional demasiado grande, em razão da utilização de todos os elétrons do sistema em todos os seus graus de liberdade e são inaplicáveis a sistemas com grande número de átomos. A Teoria do Funcional da densidade (DFT Density Functional Theory) se apresenta como uma boa alternativa com a utilização de pseudopotenciais o que diminui a quantidade de elétrons nos cálculos; além dos funcionais de linearização de demanda de recursos computacionais com o número de elementos do sistema (ordem-N) que se apresentam como artifício ideal para cálculos acurados e demanda computacional dentro do praticável.

As principais aproximações utilizadas neste trabalho são apresentadas a seguir.

### 3.1 Aproximação de Born-Oppenheimer

No estudo da estrutura quântica molecular, considerando o sistema composto de vários elétrons e núcleos, partimos do hamiltoniano completo [8, 9]:

$$\hat{H} = \hat{T}_n(\vec{R}) + \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{nn}(\vec{R}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) \quad (3.1)$$

onde os operadores representam, em unidades atômicas:

$$\hat{T}_n(\vec{R}) = -\frac{1}{2} \sum_n \frac{1}{m_n} \nabla_n^2 \Rightarrow \text{Operador energia cinética dos núcleos (n), de massa } m_n;$$

$$\hat{T}_e(\vec{r}) = -\frac{1}{2} \sum_e \nabla_e^2 \Rightarrow \text{Operador energia cinética dos elétrons (e);}$$

$$\hat{V}_{nn}(\vec{R}) = \sum_i \sum_{j>i} \frac{Z_{n_i} Z_{n_j}}{|\vec{R}_{n_i} - \vec{R}_{n_j}|} \Rightarrow \text{Operador energia potencial de repulsão entre os núcleos (n}_i, n_j\text{)};$$

$$\hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) = - \sum_i \sum_j \frac{Z_{n_i}}{|\vec{R}_{n_i} - \vec{r}_{e_j}|} \Rightarrow \text{Energia potencial de atração entre os núcleos e elétrons (n}_i, e_j\text{)};$$

$$\hat{V}_{ee}(\vec{r}) = \sum_k \sum_l \frac{1}{|\vec{r}_{e_l} - \vec{r}_{e_k}|} \Rightarrow \text{Operador energia potencial de repulsão entre os elétrons (e}_k, e_l\text{)}.$$

Nas expressões acima  $\vec{R}$  representa o conjunto das coordenadas espaciais dos núcleos e  $\vec{r}$  o conjunto das coordenadas espaciais dos elétrons.

Como a massa do núcleo é várias ordens de grandeza maior que a do elétron ( $m_p/m_e = 1800$ ), a inércia do núcleo também será várias ordens de grandeza maior que a do elétron, ou seja, os elétrons possuem velocidades muito maiores que a dos núcleos, de forma que as propriedades físicas de sólidos e moléculas são descritas inicialmente pelos elétrons que geram o potencial que é sentido pelos núcleos. Partindo desse ponto de vista, podemos considerar os núcleos fixos (desprezando a energia cinética nuclear) e temos um novo hamiltoniano, reduzido da equação (3.1) dado por:

$$\hat{H}_{BO} = \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{nn}(\vec{R}) \quad (3.2)$$

sendo  $\hat{V}_{nn}$  considerado uma constante para cada valor de  $\vec{R}$ , sendo sua contribuição na energia dada por um acréscimo fixo devido à interação núcleo-núcleo.

Separando o hamiltoniano correspondente à parte eletrônica na equação (3.2), temos:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) \quad (3.3)$$

Note que o único termo que impede a separação das funções de onda eletrônicas  $\phi(\vec{r})$  da funções nucleares  $\phi(\vec{R})$  é o termo  $\hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r})$ . Entretanto a dependência desse termo com  $\vec{R}$  é paramétrica o que nos permite considerar o seu valor constante e resolver a expressão para cada um de seus valores, genericamente.

Podemos considerar, portanto a função de onda como um produto das autofunções da parte eletrônica,  $\phi_e(\vec{R}; \vec{r})$ , e nuclear  $\phi_n(\vec{R})$ :

$$\Phi(\vec{R}, \vec{r}) = \Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R}) \quad (3.4)$$

de forma que o hamiltoniano eletrônico aplicado às autofunções eletrônicas determina seus autovalores:

$$\hat{H}_e|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle = E_e(\vec{R})|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle \quad (3.5)$$

Do hamiltoniano dado pela equação (3.2), temos:

$$\begin{aligned} \hat{H}_{BO}|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle &= [\hat{T}_e(\vec{r}) + \hat{V}_{ne}(\vec{R}, \vec{r}) + \hat{V}_{ee}(\vec{r}) + \hat{V}_{nn}]|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle \\ &= [\hat{H}_e + \hat{V}_{nn}]|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle \\ E(R)_{BO} &= E_e + V_{nn} \end{aligned} \quad (3.6)$$

Restabelecendo o hamiltoniano original dado por (3.1):

$$\begin{aligned}
\hat{H}|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle &= E_{TOT}|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle \\
(\hat{T}_n + \hat{H}_{BO}|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle &= E_{TOT}|\Phi_e(\vec{r}, \vec{R})\Phi_n(\vec{R})\rangle
\end{aligned}$$

(3.7)

Aplicando a seguinte identidade para o cálculo do termo de energia cinética:

$$\begin{aligned}
\nabla_n^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle &= |\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle\nabla_n^2|\Phi_n(\vec{R})\rangle + 2\nabla_n|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle\nabla_n|\Phi_n(\vec{R})\rangle + \\
&+ |\Phi_n(\vec{R})\rangle\nabla_n^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle
\end{aligned}$$

(3.8)

a expressão (3.7) torna-se

$$\begin{aligned}
|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle T_n |\Phi_n(\vec{R})\rangle + |\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle(E_e + V_{nn}) + \left[ \sum_n \frac{1}{2m_n} (2\nabla_n|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle\nabla_n|\Phi_n(\vec{R})\rangle + \right. \\
\left. + |\Phi_n(\vec{R})\rangle\nabla_n^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle) \right] = E_{TOT}|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\Phi_n(\vec{R})\rangle
\end{aligned}$$

(3.9)

Avaliando o termo entre colchetes estes são da forma:

$$\nabla_n^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle \cong \nabla_e^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle$$

(3.10)

pois atuam praticamente sobre as mesmas coordenadas. Daí

$$\frac{1}{2M_n} \nabla_n^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle \cong \frac{1}{2M_n} \nabla_e^2|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle = \frac{P_e^2}{2M_n}$$

(3.11)

como  $m/M \cong 1/1000$ , esse termo pode ser desprezado.

Portanto o problema de se obter a estrutura eletrônica da molécula sob o enfoque da aproximação de Born-Oppenheimer se reduz a:

1. Determinar a função de onda eletrônica para uma dada configuração geométrica dos

núcleos:

$$\begin{aligned}\hat{H}_e|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle &= \left\{ -\frac{1}{2} \sum_i \nabla_i^2 - \sum_i \sum_j \frac{Z_{n_i}}{|\vec{R}_{n_i} - \vec{r}_{e_j}|} + \sum_k \sum_l \frac{1}{|\vec{r}_{e_l} - \vec{r}_{e_k}|} \right\} |\Phi_e(\vec{r}, \vec{R})\rangle \\ &= E_e(\vec{R})|\Phi_e(\vec{R}, \vec{r})\rangle\end{aligned}\quad (3.12)$$

2. A partir do resultado acima resolver a equação do núcleo, caracterizando as superfícies de energia potencial (PES - Potential Energy Surfaces).

$$\hat{H}_n|\Phi_n(\vec{R})\rangle = \left\{ -\sum_n \frac{1}{2M_n} \nabla_n^2 + E_e(\vec{R}) + \sum_{n,i} \frac{Z_n Z_i}{|\vec{R}_{n,i}|} \right\} |\Phi_n(\vec{R})\rangle = E_{TOT}|\Phi_n(\vec{R})\rangle \quad (3.13)$$

### 3.2 Método Hartree-Fock e Campo Auto-Consistente (SCF)

Um dos primeiros estudos no tratamento quântico de um sistema de muitos corpos ineragentes foi idealizado por Hartree e Fock com seu método de auto consistência (SCF)[10, 11, 12]. Históricamente o método Hartree-Fock foi o ponto de partida para a solução computacional do problema da estrutura atômica e de onde se desdobrou a maior parte dos conceitos utilizados até mesmo em outras metodologias de cálculos. Em virtude dessa importância faremos aqui uma breve descrição. Com a adoção da aproximação de Born-Oppenheimer o hamiltoniano é separado em 3 partes:

$$\hat{H}_e = \sum_e \left( -\frac{1}{2} \nabla_e^2 - \sum_n \frac{Z_{n_i}}{|\vec{r}_n - \vec{r}_e|} \right) + \sum_{i=1} \sum_{j>i} \left( \frac{1}{|\vec{r}_j - \vec{r}_i|} \right) + \hat{V}_{nn} \quad (3.14)$$

Onde:

$h_i = -\frac{1}{2} \nabla_e^2 - \sum_n \frac{Z_{n_i}}{|\vec{r}_n - \vec{r}_e|}$  descreve o movimento do elétron  $i$  sob a ação de todos os núcleos;

$g_{i,j} = \frac{1}{|\vec{r}_j - \vec{r}_i|}$  descreve a repulsão elétron-elétron;

$\hat{V}_{nn}$  é o potencial de repulsão entre os núcleos ( $n_i, n_j$ );

que pode ser escrito como :  $\hat{H}_e = \sum_e \hat{h}_i + \sum_{i=1} \sum_{j>i} g_{i,j} + \hat{V}_{NN} = \hat{h} + \hat{g} + \hat{V}_{NN}$

Considerando o hamiltoniano apresentado agindo sobre funções de onda anti-simetrizadas de Slater [13]:

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

onde as funções  $\phi$  são as funções de partícula única representando o spin-orbital, a condição de para sua ortonormalidade é dada por  $\langle\phi_i|\phi_j\rangle = \delta_{i,j}$  e, ainda, os termos da função  $\Phi_S$  como a soma de todas as permutações de índices no produto  $(\phi_1(1)\phi_2(2)\cdots\phi_N(N))$  dos elétrons nos orbitais, obtemos:

$$E = \langle\Phi_S|\hat{H}_e|\Phi_S\rangle = \langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle + \langle\Phi_S|\hat{g}|\Phi_S\rangle + \langle\Phi_S|\hat{V}_{NN}|\Phi_S\rangle$$

- **O valor esperado de  $\hat{h}$ :**

$$\begin{aligned} \langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle &= \langle\phi_1(1)|\hat{h}_1|\phi_1(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\phi_2(2)\rangle\cdots\langle\phi_n(n)|\phi_n(n)\rangle + \\ &+ \langle\phi_1(1)|\phi_1(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\hat{h}_2|\phi_2(2)\rangle\cdots\langle\phi_n(n)|\phi_n(n)\rangle + \cdots \end{aligned} \quad (3.15)$$

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

$$\langle\Phi_S|\hat{h}|\Phi_S\rangle = h_1 + h_2 + \cdots + h_n = \sum_i \hat{h}_i \quad (3.16)$$

Sabendo que para termos permutados (fora da diagonal):

$$\langle\phi_1(1)|\hat{h}_1|\phi_2(1)\rangle\langle\phi_2(2)|\phi_1(2)\rangle = 0 \quad (3.17)$$

- **O valor esperado de  $\hat{g}$ :**

Para termos da diagonal principal (sem permutação) obtemos:

$$\langle\Phi_S|\hat{g}|\Phi_S\rangle = \langle\phi_1(1)\phi_2(2)|\hat{g}_{12}|\phi_1(1)\phi_2(2)\rangle + \cdots = \sum_i \sum_{j>i} J_{ij} \quad (3.18)$$

que são denominados **Termos de Coulomb**.

Para os termos permutados obtemos:

$$\langle \phi_1(1)\phi_2(2)|\hat{g}_{12}|\phi_2(1)\phi_1(2)\rangle \cdots = \sum_i \sum_{j>i} K_{ij} \quad (3.19)$$

que são denominados **Termos de Troca (Exchange)**

Para permutações de 3 ou mais termos  $\langle \phi_S | \phi_S \rangle = 0$ , , como visto no caso de  $\hat{h}$ .

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \sum_{i=1}^N \sum_{j>i}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.20)$$

onde o sinal negativo vem dos termos da primeira permutação do determinante.

Considerando que, para o caso de índices iguais  $(ii)$   $J = K$ , podemos alterar a notação, sem perda de generalidade, para:

$$E = \sum_{i=1}^N h_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.21)$$

Nessa notação  $J$  representa o potencial coulombiano repulsivo entre os elétrons e  $K$  é um termo que tem origem quântica chamado de termo de troca. Decorre da anti-simetria da função de onda e deve ser interpretado como um potencial ligado ao princípio da exclusão de Pauli.

Usando a teoria de coeficientes de Lagrange podemos minimizar a energia do orbital molecular sob o vínculo da ortogonalização dos mesmos.

$$L = E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \phi_i | \phi_j \rangle - \delta_{ij}) \quad (3.22)$$

dessa forma:

$$\delta L = \delta E - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta \phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta \phi_j \rangle) = 0 \quad (3.23)$$

variando a energia da equação (3.21), temos:

$$\begin{aligned}\delta E &= \sum_i^N (\langle \delta\phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta\phi_i \rangle) + \frac{1}{2} \sum_{ij}^N \left[ (\langle \delta\phi_i | \hat{g}_{ij} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{g}_{ij} | \delta\phi_i \rangle) + \right. \\ &\quad \left. + (\langle \delta\phi_j | \hat{g}_{ij} | \phi_j \rangle + \langle \phi_j | \hat{g}_{ij} | \delta\phi_j \rangle) \right]\end{aligned}\quad (3.24)$$

assim:

$$\begin{aligned}\delta E &= \sum_i^N (\langle \delta\phi_i | \hat{h}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{h}_i | \delta\phi_i \rangle) + \\ &\quad + \sum_{ij}^N (\langle \delta\phi_i | \hat{g}_{ij} | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{g}_{ij} | \delta\phi_i \rangle)\end{aligned}\quad (3.25)$$

ou ainda:

$$\delta E = \sum_i^N (\langle \delta\phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta\phi_i \rangle)\quad (3.26)$$

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

(Para sistemas de camadas completas com número par de elétron a expressão pode ser escrita na forma:  $\hat{F}_i = \hat{h}_i + \sum_{j=1}^{N/2} (2\hat{J}_j - \hat{K}_j)$ ) A função de Lagrange da equação (3.23) se torna:

$$\delta L = \sum_i^N (\langle \delta\phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle + \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta\phi_i \rangle) - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} (\langle \delta\phi_i | \phi_j \rangle + \langle \phi_i | \delta\phi_j \rangle)\quad (3.27)$$

que pelo princípio variacional:

$$\delta L = \sum_i^N \langle \delta\phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \langle \delta\phi_i | \phi_j \rangle + \sum_i^n \langle \phi_i | \hat{F}_i | \delta\phi_i \rangle^* - \sum_{ij}^N \lambda_{ij} \langle \phi_i | \delta\phi_j \rangle^* = 0\quad (3.28)$$

Como uma expressão do tipo  $a + a^* = 0$  impõem a condição  $a = 0$ , fazemos:

$$\sum_i \langle \delta\phi_i | \hat{F}_i | \phi_i \rangle - \sum_j \lambda_{ij} |\phi_i\rangle = 0 \quad (3.29)$$

Sendo  $\delta\phi_i$  arbitrária obtemos, então, a equação de Hartree Fock:

$$F_i |\phi_i\rangle = \sum_j^N \lambda_{ij} |\phi_j\rangle, \text{ portanto:}$$

$$F_i |\phi'_i\rangle = \varepsilon |\phi'_i\rangle \quad (3.30)$$

onde as novas funções  $|\phi'_i\rangle$  são funções que diagonalizam a matriz e o valor  $\varepsilon$  deve ser interpretado como a energia de cada orbital molecular.

### Equações de Roothaan-Hall

Expandindo o orbital molecular  $\phi_i$  em funções dos orbitais atômicos  $\chi_\alpha$  (LCAO, Linear Combination of Atomic Orbitals), tem-se:

$$|\phi_i\rangle = \sum_\alpha^M c_{\alpha i} |\chi_\alpha\rangle \quad (3.31)$$

as equações de Hartree-Fock podem ser escritas como:

$$\hat{F}_i \sum_\alpha^M c_{\alpha i} |\chi_\alpha\rangle = \varepsilon_i \sum_\alpha^M c_{\alpha i} |\chi_\alpha\rangle \quad (3.32)$$

Multiplicando por uma função de um segundo orbital e integrando:

$$\begin{aligned} \langle \chi_\beta | \hat{F}_i \sum_\alpha^M c_{\alpha i} |\chi_\alpha\rangle &= \langle \chi_\beta | \varepsilon_i \sum_\alpha^M c_{\alpha i} |\chi_\alpha\rangle \\ \sum_\alpha^M c_{\alpha i} \langle \chi_\beta | \hat{F}_i | \chi_\alpha \rangle &= \varepsilon_i \sum_\alpha^M c_{\alpha i} \langle \chi_\beta | \chi_\alpha \rangle \\ \sum_\alpha^M \hat{F}_{\beta\alpha} C_{\alpha i} &= \sum_\alpha^M S_{\beta\alpha} c_{\alpha i} \varepsilon_i \\ (FC)_{\beta i} &= (SC)_{\beta i} \varepsilon_i \\ (FC)_{\beta i} &= (SC)_{\beta i} \varepsilon_i \delta_{ij} \end{aligned} \quad (3.33)$$

$$FC = SC\varepsilon$$

onde

$$E = \begin{vmatrix} \varepsilon_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & \varepsilon_2 & \cdots & 0 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ 0 & 0 & \cdots & \varepsilon_N \end{vmatrix}$$

Essa expressão matricial gera um conjunto de  $M$  equações chamadas de Roothaan-Hall [14, 15], onde  $F$  corresponde aos elementos da matriz de Fock,  $S = \langle \chi_\beta | \chi_\alpha \rangle$  corresponde à sobreposição das funções de base e  $C$  são coeficientes elementos da matriz densidade.

### O procedimento de auto consistência

As equações de Hartree-Fock fornecem um conjunto de pseudo-autovalores que dependem da ocupação de todos os outros orbitais. Portanto, a única maneira de resolver esses cálculos é por via de métodos iterativos buscando as autofunções que minimizem os autovalores.

A rotina para a solução iterativa segue a seguinte estrutura:

1. Fornecer valores iniciais para os coeficientes.
2. Formar a matriz de Fock pelo cálculo das integrais.
3. Diagonalizar equação matricial  $FC = SC\varepsilon$ .
4. Calcular os novos coeficientes para os orbitais moleculares.
5. Checar o critério de convergência.
6. Não satisfeito o critério de convergência, voltar item 2 da sequência.

### 3.3 Correlação Eletrônica

A maior deficiência da teoria de Hartree-Fock é desconsiderar a correlação eletrônica. Supor que o elétron se move sob a ação dos outros elétrons, pela média desse potencial de interação elimina a tendência que os elétrons têm de evitar uns aos outros nos seus movimentos. Pela correlação eletrônica o movimento dos elétrons estão correlacionados de

maneira a resultar uma energia menor que a prevista pelo método HF. A correlação eletrônica é crucial para a obtenção de resultados quantitativos e estudo de efeitos dispersivos compatíveis com a observação experimental.

Para incorporar os efeitos da correlação eletrônica nos cálculos Hartree-Fock foram desenvolvidos vários métodos dentre os quais os mais populares são: interação de configuração (CI) e a Teoria perturbativa de Moller e Plesset (MP).

**Interação de configuração (CI)** Nessa aproximação, incluem-se os estados desocupados (excitados ou virtuais) na discussão de um estado eletrônico. A partir do método Hartree-Fock obtem-se um certo número de orbitais que é, no mínimo, o dobro dos orbitais ocupados. Considerando cada uma das possíveis permutações entre orbitais ocupados e 'virtuais' obtemos uma série de configurações possíveis. Aplicando o princípio variacional para a soma dessas configurações em busca dos coeficientes que minimizem o valor da função de onda total sob o vínculo da sua normalização obtemos um valor teoricamente mais preciso para a descrição do estado do sistema.

Para que a solução seja considerada teoricamente exata é necessário o cálculo de todas as possíveis permutações, o que, usualmente, torna o procedimento muito custoso. Como forma de viabilizar esse cálculos com boa precisão é usado o cálculo das permutações apenas dos orbitais de valência.

**Teoria perturbativa de Moller e Plesset (MP)** Fazendo uso da teoria perturbativa, o método de Moller e Plesset [17] considera o hamiltoniano não perturbado do sistema como a soma dos elementos da matriz de Fock. Como correção de ordem zero do hamiltoniano atribui-se o valor do potencial de interação entre dois elétrons, posto que os elementos de Fock consideram duplamente esse potencial.

Para as correções de ordem superior o método lança mão das variações configuracionais de uma permutação, duas (MP2), três (MP3) e assim por diante para cada ordem de correção.

### 3.4 Modalidades do Método Hartree-Fock

Na sua versão restrita (RHF - Restricted Hartree-Fock) os orbitais são considerados iguais para elétrons de spin  $\alpha$  ou  $\beta$ . Essa restrição leva a resultados aceitáveis apenas quando o sistema é composto de um número par de elétrons populando camadas completas. Nos casos de camadas incompletas em que são, permitidas os mesmos valores de

energia para os elétrons de mesmo orbital o resultado é grosseiro e é chamado - Hartree-Fock restrito de camada incompleta (ROHF - Restricted Open-Shell Hartree-Fock).

A versão de aplicação mais geral é o Hartree-Fock sem restrição (UHF -Unrestricted Hartree-Fock). Este considera a energia de cada elétron podendo variar em relação ao outro de mesmo orbital, fornece valores ligeiramente inferiores ao ROHF, pois a interação de um elétron desemparelhado  $\alpha$  se dará de forma diferente com outro elétron seja  $\alpha$  ou  $\beta$ . O UHF representa melhor também a energia molecular perto da dissociação e na precisão do espectro de ressonância de spin eletrônico. Podemos verificar (Figura 6) uma ilustração comparativa das versões RHF e UHF.

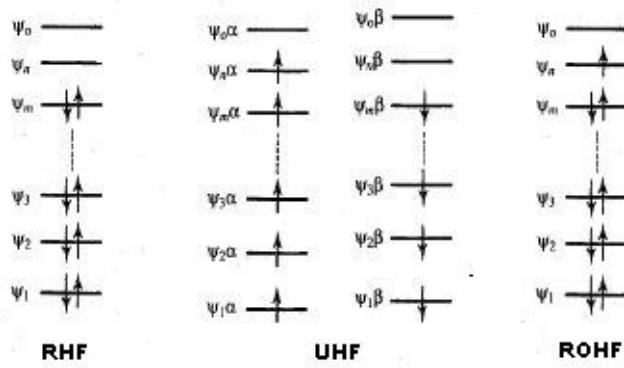


Figura 6: Ilustração comparativa das versões Hartree-Fock restrito (RHF,ROHF) e ir-restrito (UHF). Retirada de Introduction to Molecular Modeling - Andrew Leach

### 3.5 Teorema de Koopman

O Teorema de Koopman [16] afirma que a energia para ionizar um sistema é igual à energia do elétron no orbital do qual foi retirado. Suponha que retiramos um elétron do orbital K de um sistema e que o orbital molecular permaneça inalterado com essa modificação (orbital congelado). As energias do sistema ionizado,  $E_{N-1}^K$ , e não ionizado,  $E_N$  podem ser escritas como:

$$E_N = \sum_{i=1}^N h_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.34)$$

$$E_{N-1}^K = \sum_{i=1}^{N-1} h_i + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{N-1} \sum_{j=1}^{N-1} (J_{ij} - K_{ij}) + V_{NN} \quad (3.35)$$

que resulta na expressão para a energia de ionização, segundo Koopman

$$\begin{aligned}
 E_N - E_{N-1}^K &= h_k + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (J_{ik} - K_{ik}) + \frac{1}{2} \sum_{i=1}^N (J_{ik} - K_{ik}) \\
 &= h_k + \sum_{i=1}^N (J_{ik} - K_{ik})
 \end{aligned} \tag{3.36}$$

Como resultado, o teorema de Koopman concorda em muitos casos com as evidências experimentais. No entanto cabe ressaltar que possui duas principais fontes de erros: a primeira, é o fato de considerar o orbital inalterado quando lhe tiramos um elétron. É claro que, ao se retirar o elétron, a configuração do orbital tende a se redistribuir de forma a compensar parte da energia retirada. E, por outro lado, o método Hartree-Fock não considera a correlação eletrônica, ou seja, o fato de que o movimento dos elétrons não se dá de forma independente. Essa correlação seria maior na forma não ionizada já que possui maior número de elétrons. Como esses efeitos são contraditórios ocorre a compensação de erros o que pode, em alguns casos, gerar resultados próximos do real.

## 3.6 Funções de Base

O procedimento usual para resolver uma equação dinâmica, tipo a equação de HF 3.30, é expandir cada spin orbital como uma combinação linear de orbitais de elétron único, isto é:

$$|\phi_i\rangle = \sum_{\alpha} C_{\alpha i} |\chi_{\alpha}\rangle \quad (3.37)$$

onde os orbitais de um elétron  $\chi_{\alpha}$  são comumente denominados de funções de base. Essas funções de base são escolhidas apropriadamente para cada tipo de problema estudado. Quando elas correspondem a orbitais atômicos, a combinação é dita combinação linear de orbitais atômicos (LCAO - Linear Combination of Atomic Orbitals). Por outro lado, cada orbital atômico pode ser representado por funções de diversas formas, como será mostrado a seguir.

### 3.6.1 Orbitais tipo Slater

O procedimento para cálculos na maioria dos métodos em mecânica quântica começa com a escolha do tipo das funções de base que serão adotadas. Para moléculas diatômicas as funções de base são obtidas a partir dos orbitais atômicos, algumas centradas em um átomo, as outras no outro. Cada orbital atômico (AO - Atomic Orbital), por sua vez, pode ser considerado uma combinação linear de um ou mais orbitais tipo Slater (STO-Slater Type Orbitals):

$$\chi_{\zeta, n, l, m}^{STO}(r, \theta, \phi) = N Y_{l, m}(\theta, \phi) r^{n-1} e^{-\zeta r} \quad (3.38)$$

Onde N é uma constante de normalização,  $Y_{l, m}$  são as funções harmônicas esféricas típicas. Essa forma é baseada na solução para o átomo de hidrogênio.

O coeficiente  $\zeta$  (zeta) é determinado para cada caso por critério de melhor convergência e pode possuir múltiplos valores para cada orbital de acordo com a necessidade de acurácia dos resultados.

### 3.6.2 Conjuntos de base

São vários os critérios para a adoção do conjunto de bases. O conjunto **mínimo** consiste de um STO para cada orbital atômico. Exemplo: para o caso da molécula  $C_2H_2$  sendo  $C(1s, 2s, 2p_x, 2p_y, 2p_z)$  e  $H(1s)$ , teríamos um conjunto mínimo formado por 12 STOs, sendo 5 orbitais para cada átomo de carbono ( $2\text{átomos} \times 5 = 10$  orbitais) e um orbital para cada átomo de hidrogênio ( $2 \times 1 = 2$  orbitais).

Existem algumas opções melhores para maior acurácia dos cálculos como as bases **duplo zeta** (DZ). Nessa metodologia o número de funções de onda é dobrado pela utilização de dois zetas ( $\zeta$ ) na função STO de cada orbital[13], o que implica numa melhora substancial dos resultados, devido ao maior número de parâmetros variacionais propiciando uma energia final menor. No nosso exemplo da molécula  $C_2H_2$  passamos a ter 24 funções de base necessárias para a opção DZ. A utilização de maior número de zetas são denotados por TZ(triplo zeta), QZ(quádruplo zeta), assim por diante.

Uma variação muito utilizada é o uso de um zeta para os orbitais mais internos (caroço), dobrando o número de zetas apenas para os orbitais de valência(**split valence**). No caso do uso de split valence com variado número de zeta por orbital usamos o código VDZ - valence double zeta, VTZ - valence triple zeta, e assim por diante.

Para sistemas que possuem uma deformação acentuada em sua distribuição eletrônica em função da interação com a vizinhança, é usual o aumento das bases, incorporando funções relativas ao orbital de número quântico imediatamente maior que o último de valência. Esse procedimento permite uma melhor adequação da base ao caso em que a ligação entre os átomos seja polarizada e é denotada pela letra P adicionada ao restante das indicações do conjunto de bases (Ex: DZP-duplo zeta com polarização ).

### 3.6.3 Orbitais tipo Gaussianos (GTO - Gaussian Type Orbitals)

Para moléculas poliatômicas o método da combinação de STOs causa complicações como o cálculo de integrais centradas em pontos distintos. Equações do tipo  $\langle rs|tu \rangle$  com bases centradas em diferentes núcleos resultam em uma avaliação de integral de quatro centros.

Boys[18], em 1960, propôs o uso de expressões gaussianas em substituição aos STO para facilitar a execução desses cálculos. Essas gaussianas teriam a forma

$$\chi_{\alpha,n,l,m}^{GTO}(r, \theta, \phi) = NY_{l,m}(r, \theta, \phi)r^{2n-2-l}e^{-\alpha r^2} \quad (3.39)$$

em coordenadas esféricas, ou

$$\chi_{\alpha,n,l,m}^{GTO}(x, y, z) = Nx^{l_x}y^{l_y}z^{l_z}e^{-\alpha r^2} \quad (3.40)$$

em coordenadas retangulares, onde a soma de  $l_x$ ,  $l_y$  e  $l_z$  determinam o tipo de orbital ( $0 - s, 1 - p, 2 - d$ ), e o expoente  $\zeta$  dos orbitais Slater é substituído por  $\alpha$  que é definido pela técnica dos mínimos quadrados.

São características importantes das funções gaussianas:

- Todas as considerações feitas a respeito da composição de um conjunto de bases STO se aplicam aos GTO.
- O produto de funções gaussianas resulta em outra gaussiana centrada no ponto médio ponderado pelos respectivos  $\alpha$  das funções iniciais (Figura 7);
- O coeficiente  $\alpha$  determina a extensão radial/alargamento da curva, sendo que quanto maior o valor de  $\alpha$  mais concentrada é a curva;

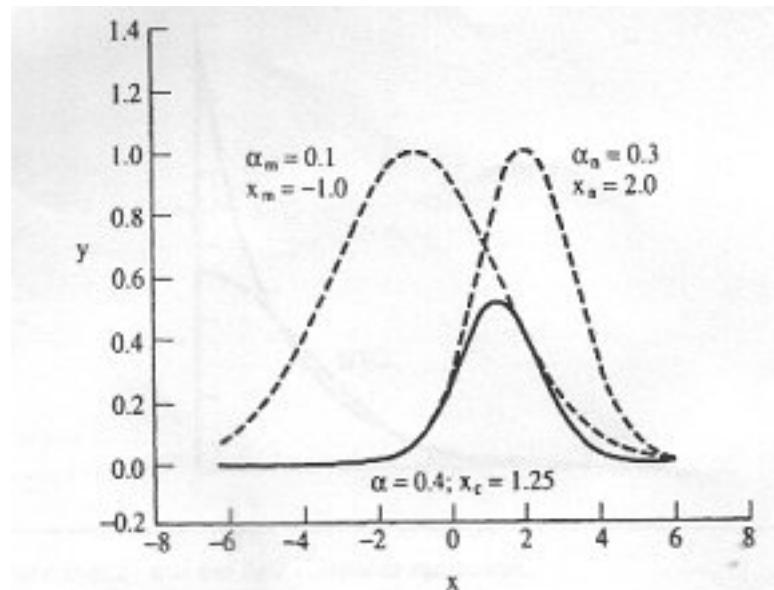


Figura 7: Composição de duas gaussianas (linhas tracejadas), resultando em outra gaussiana (linha cheia). Retirada de Introduction to Molecular Modeling de Andrew Leach.

O valor do coeficiente  $\alpha$  da gaussiana resultante do produto de duas gaussianas primitivas equivale à soma dos  $\alpha$  primitivos.

$$\alpha = \alpha_m + \alpha_n \quad (3.41)$$

e

$$X_c = \frac{\alpha_m x_m + \alpha_n x_n}{\alpha} \quad (3.42)$$

A substituição de uma função STO por apenas uma GTO traz diferenças acentuadas na região do núcleo onde a gaussiana não representa o pico proeminente da função de Slater e a maiores distâncias tende a zero mais rapidamente. Essas discrepâncias são solucionadas com a utilização de mais de uma gaussiana na substituição de cada STO, conforme figuras 8a e 8b.

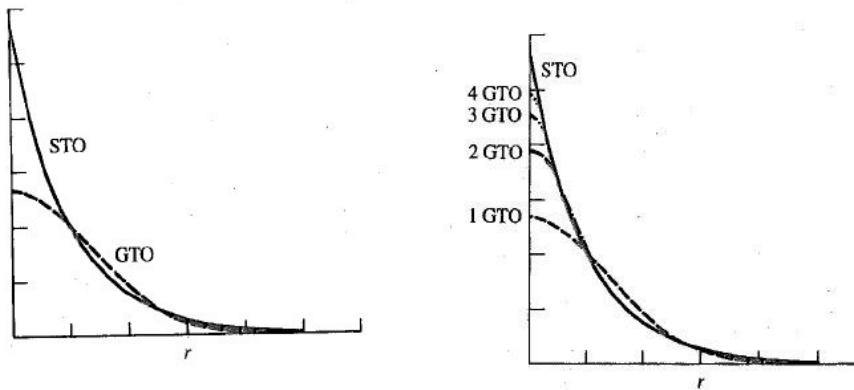


Figura 8: Aproximação de função STO por GTO (método dos mínimos quadrados), para um orbital s: a) Por uma GTO. b) Por duas até quatro GTOs. Figuras retiradas de Introduction to Molecular Modeling, de Andrew Leach.

### 3.6.4 Contração de Bases

A região de maior interesse para o estudo químico dos compostos é a região dos elétrons de valência. No entanto, de todas as funções usadas na descrição do sistema, poucas são responsáveis pela representação dessa parte de pouca importância energética mas de extrema importância no entendimento do sistema. Para evitar o dispêndio demasiado dos recursos computacionais com a grande parte desinteressante quimicamente do problema (caroço) e dedicar mais estes recursos à parte mais interessante (valência) foi criado o método da contração de bases.

O método consiste em fixar os coeficientes de composição do conjunto de gaus-

sianas primitivas que descreveriam o comportamento da região mais interna do composto, deixando livres para otimização apenas os coeficientes das funções responsáveis pela descrição da região mais externa. Essa contração das bases sempre causa um aumento na energia, já que diminui o número de parâmetros variacionais, mas o fato de diminuir consideravelmente o custo computacional leva a ponderação de quanto de perda de acurácia é aceitável que se perca em função do ganho em eficiência computacional. Funções gaussianas geradas por conjunto de primitivas com coeficientes mantidos constantes são designadas por CGTF-Contracted Gaussian Type Function. A representação desse tipo de conjunto de bases é da forma G3 – 21 ou equivalentemente 3 – 21G que denota a composição de 3 gaussianas(CGTF) primitivas usadas nas funções dos orbitais mais internos e para os orbitais de valência duas primitivas CGTF e uma de expoente livre. Essa abordagem é usualmente denominada Split Valence.

Na composição do conjunto de bases podem ser utilizados várias escolhas de quantos zetas serão utilizados quanto no esquema de quais funções primitivas serão usadas, sempre baseadas na melhora de performance computacional sem perda considerável de acurácia.

### 3.6.5 Polarização

A incorporação do efeito de polarização no sistema, como mencionado anteriormente, é feito pela adição no conjunto de bases de funções para orbitais de momentos angulares superiores. O símbolo que denota essa correção é do tipo 3 – 21G\*, quando o aumento das funções se dá apenas nos átomos mais pesados (não no H e He) e é da forma 3 – 21G\*\* quando a alteração se faz também no H e He. Neste conjunto de bases (3 – 21G\*) são adicionadas seis funções tipo d nos átomos de Li a Ca e sete tipo f nos átomos de Sc a Zn.

### 3.6.6 Densidade eletrônica longe dos núcleos

Alguns tipos de compostos como ânions têm uma densidade eletrônica significante longe dos núcleos e trazem a necessidade de incorporarem-se em seu conjunto de bases funções de onda mais difusas (menor coeficiente  $\alpha$ ). Os conjuntos de base 3 – 21+G denotam a adição de quatro funções ( $s, p_x, p_y, p_z$ ) de pequeno coeficiente em cada átomo não hidrogênio, e 3 – 21 + +G inclui essa funções (s) também para o hidrogênio.

### 3.7 População de Mulliken

Nos cálculos dos orbitais moleculares de um sistema obtemos as funções orbitais que nos permitem calcular a densidade de carga eletrônica em cada ponto. No entanto a atribuição dessas cargas a cada um dos átomos que compõem a molécula depende de critérios que não são diretamente obtidos dos cálculos. O método mais simples e muito usado é o esquema de Mulliken que parte da matriz densidade (D) e da sobreposição de orbitais (S), já definida no equacionamento de Roothan-Hall, dadas por:

$$D_{\alpha\beta} = \sum_i^{MO} n_i c_{\alpha i} c_{\beta i} \quad (3.43)$$

e

$$S_{\alpha\beta} = \int \chi_{\alpha} \chi_{\beta} d\vec{r} \quad (3.44)$$

Na expressão para o número total de elétrons N a partir das funções orbitais e do número de ocupação  $n_i$  obtemos:

$$N = \sum_i^{MO} n_i \langle \phi_i | \phi_i \rangle = \sum_{\alpha\beta}^{AO} \left( \sum_i^{MO} n_i c_{\alpha i} c_{\beta i} \right) \langle \chi_{\alpha} | \chi_{\beta} \rangle = \sum_{\alpha\beta}^{AO} D_{\alpha\beta} S_{\alpha\beta} \quad (3.45)$$

O esquema de Mulliken [19] usa os termos da matriz resultante **DS** para atribuir a carga aos respectivos átomos, de tal forma que o elemento  $\alpha\alpha$  (diagonal principal) pertenceriam ao átomo  $a$ , os demais termos (fora da diagonal)  $\alpha\beta$  também seriam atribuídos ao átomo  $a$  e o respectivo termo  $\beta\alpha$  seria atribuído ao átomo  $b$ . A densidade de carga atribuída ao átomo A pode ser expressa, em unidades da carga elementar, por:

$$\rho_A = \sum_{\alpha A}^{AO} \sum_{\beta}^{AO} D_{\alpha\beta} A_{\alpha\beta} \quad (3.46)$$

E sua carga líquida por:

$$Q_A = Z_A - \rho_A \quad (3.47)$$

onde  $Z_A$  é o número atômico da espécie A.

Embora seja um método muito usado para a avaliação da distribuição de cargas na estrutura da molécula, a população de Mulliken não pode ser usada sem a devida cautela, pois possui resultados conflitantes com as leis físicas como:

- Elementos da diagonal principal da matriz densidade pode ser maior que 2, o que levaria a um resultado que contraria o princípio de exclusão de Pauli;
- Elementos fora da diagonal principal podem assumir valores negativos;
- O particionamento de elétrons indistintamente entre os dois átomos desconsidera as diferenças de eletronegatividade entre eles;
- Em casos em que funções de base de pequeno expoente  $\alpha$  centradas em um átomo são usadas toda a densidade eletrônica é contada apenas para esse átomo.
- Momentos de dipolo elétrico não são conservados pela utilização da População de Mulliken.

## 3.8 Teoria do Funcional da Densidade

Uma alternativa à abordagem do cálculo molecular a partir da função de onda é a Teoria do Funcional da Densidade (DFT) [20]. Pelo método, procura-se a determinação das características físico-químicas do sistema não mais a partir da complexa análise da função de onda, mas derivando-as de sua densidade eletrônica do estado fundamental. Uma vez que a função de onda de um sistema contendo  $N$  elétrons possui  $3N$  graus de liberdade ( $4N$  se considerar o spin) seu esforço computacional é muito maior que o tratamento da densidade eletrônica que depende apenas das três coordenadas espaciais, independente do tamanho do sistema. Na verdade a função de onda fornece uma quantidade maior de informações sobre o sistema, mas muitas delas dispensáveis na caracterização dos aspectos de real interesse.

A viabilidade dessa nova abordagem foi levantada por Pierre Hohenberg e Walter Kohn [20] em 1964, podendo ser descrita com o auxílio de 2 teoremas.

**Teorema I:** Estabelece que todas as propriedades eletrônicas do sistema podem ser extraídas diretamente de sua densidade de probabilidade eletrônica no estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$ . É dito, então que a energia do estado fundamental é um funcional da densidade  $\rho_0(E_0 = E_0[\rho_0])$ . A teoria DFT, então lida com o objetivo de determinar as energias e outras propriedades moleculares a partir da densidade eletrônica do estado fundamental.

A prova deste teorema é feita por absurdo. Considere dois potenciais externos diferentes,  $v(\vec{r})$  e  $v'(\vec{r})$  que resultem na mesma densidade eletrônica  $\rho(\vec{r})$ . Seja  $\mathbf{H}$  e  $\mathbf{H}'$  e  $\Psi$  e  $\Psi'$  os hamiltonianos e as funções de onda em cada caso em seus estados fundamentais. Usando  $\Psi'$  como função aproximada de  $\mathbf{H}$  e aplicando o princípio variacional:

$$\langle \Psi' | \hat{H} | \Psi' \rangle > E_O \quad (3.48)$$

$$\langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' + \hat{H}' | \Psi' \rangle > E_O \quad (3.49)$$

$$\langle \Psi' | \hat{H} - \hat{H}' | \Psi' \rangle + \langle \Psi' | \hat{H}' | \Psi' \rangle > E_O \quad (3.50)$$

$$\langle \Psi' | \hat{V} - \hat{V}' | \Psi' \rangle + E_0' > E_0 \quad (3.51)$$

Portanto:

$$\int \rho(\vec{r})(\hat{V} - \hat{V}')d\vec{r} + E'_0 > E_0 \quad (3.52)$$

Da mesma forma, usando  $\Psi$  como função aproximada de  $\hat{H}'$ , temos:

$$\langle \Psi | \hat{H}' | \Psi \rangle > E'_o \quad (3.53)$$

que resulta em

$$E_0 + \int \rho(\vec{r})(\hat{V} - \hat{V}')d\vec{r} > E'_0 \quad (3.54)$$

Adicionando as equações (3.52) e (3.54) chegamos ao absurdo

$$E'_0 + E_0 > E'_0 + E_0 \quad (3.55)$$

o que invalida a suposição inicial de que haveria diferentes potenciais que resultassem na mesma densidade eletrônica. Fica estabelecido, então, que existe uma relação unívoca entre potencial e a densidade eletrônica do estado fundamental. Ou, 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 de 3 partes: o operador energia cinética dos elétrons, o operador atração núcleo-elétron e o operador repulsão elétron-elétron. Tomando o valor esperado do operador hamiltoniano, o caso do estado fundamental, em função da densidade eletrônica, é da forma:

$$E_0 = \bar{T}[\rho_0] + \bar{V}_{Ne}[\rho_0] + \bar{V}_{ee}[\rho_0] \quad (3.56)$$

Onde

$$\bar{V}_{Ne}[\rho_0] = \langle \psi_0 | \sum_1^N \nu(\vec{r}) | \psi_0 \rangle = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.57)$$

e

$$\nu(\vec{r}) = \sum_{\alpha}^M \frac{Z_{\alpha}}{r_{i\alpha}} \quad (3.58)$$

No entanto, como os funcionais de  $T$  e  $V_{ee}$  são desconhecidos, fazemos  $T + V_{ee} = F[\rho_0]$ , e passamos a ter

$$E_0 = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho_0] \quad (3.59)$$

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

**Teorema II** Para a aplicabilidade do Teorema de Hohenberg e Kohn é necessário ainda a prova de um segundo teorema. Este estabelece que, entre todas as possíveis distribuições de cargas para um determinado sistema (com um determinado número de elétrons  $N$ ), a de menor energia será a distribuição real.

A prova deste teorema parte da constatação de que a função densidade determina o potencial externo, o potencial externo determina o hamiltoniano que, por sua vez, determina a função de onda.

$$\rho(\vec{r}) \Rightarrow \nu(\vec{r}) \Rightarrow H \Rightarrow \psi \quad (3.60)$$

Teremos então

$$E[\rho'(\vec{r})] = \int \rho'(\vec{r}) \nu_{ext}(\vec{r}) d\vec{r} + F[\rho'(\vec{r})] \quad (3.61)$$

considerando o estado *linha'* como um estado qualquer.

Pelo princípio variacional:

$$\langle \psi' | \hat{H} | \psi' \rangle = \langle \psi' | (\hat{T} + \hat{V} + \sum_1^N \nu(\vec{r}_i)) | \psi' \rangle > \langle \psi | (\hat{T} + \hat{V} + \sum_1^N \nu(\vec{r}_i)) | \psi \rangle = E_\nu[\rho_0] \quad (3.62)$$

Usando o fato de que a energia cinética e o potencial são funcionais da densidade, escrevemos:

$$\bar{T}[\rho_0] + \bar{V}[\rho_0] + \int \rho' \nu(\vec{r}_i) d(\vec{r}) > E_\nu[\rho_0] \quad (3.63)$$

o que mostra que o princípio variacional em relação às funções de onda se transmite ao caso das densidades eletrônicas.

### 3.8.1 Método de Kohn-Sham

Considera-se, inicialmente, o sistema fictício de  $N$  elétrons não interagentes submetidos ao mesmo potencial externo  $\nu_s(\vec{r})$  que corresponde à uma função de densidade eletrônica  $\rho_s(\vec{r})$  igual à do estado fundamental  $\rho_0(\vec{r})$  da situação real para uma dada conformação dos átomos ( $\rho_s(\vec{r}) = \rho_0(\vec{r})$ ).

Seja o hamiltoniano de Kohn-Sham (KS) para um elétron

$$\hat{K}S \equiv -\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_s(\vec{r}_i) \quad (3.64)$$

e seja o hamiltoniano do sistema fictício de elétrons não interagentes dado por

$$\hat{H}_s = \sum_1^N \left( -\frac{1}{2}\nabla^2 + \nu_s(\vec{r}_i) \right) \equiv \sum_1^N \hat{K}S \quad (3.65)$$

Podemos associar o sistema de referência de equação de Kohn-Sham com o sistema real pela expressão

$$\hat{H}_\lambda = \hat{T} + \sum_i \nu_\lambda(\vec{r}_i) + \lambda \hat{V}_{ee} \quad (3.66)$$

variando  $\lambda$  de 0 (caso fictício, sem interação elétron-elétron) até 1 (caso real, com interação elétron-elétron). A partir da definição dos funcionais  $\bar{T}_s[\rho]$ , que representa o funcional da energia cinética do sistema sem a interação elétron-elétron ( $\lambda = 0$ ) e  $\bar{T}[\rho]$  que representa o funcional energia cinética do sistema real ( $\lambda = 1$ ), decorre imediatamente que  $\Delta\bar{T}[\rho]$  é funcional de energia cinética devido aos efeitos quânticos como a correlação .

Explicitamente:

$$\Delta\bar{T}[\rho] \equiv \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] \quad (3.67)$$

$$\Rightarrow \bar{T}[\rho] \equiv \Delta\bar{T}[\rho] + \bar{T}_s[\rho] \quad (3.68)$$

Da mesma forma, para o funcional de energia potencial é definido  $\Delta\bar{V}_{ee}[\rho]$  como a diferença entre o funcional real,  $\lambda = 0$ , ( $\bar{V}_{ee}[\rho]$ ) e o funcional sem efeitos quânticos,  $\lambda = 1$  (potencial coulombiano). Explicitamente:

$$\begin{aligned}
\Delta \bar{V}_{ee}[\rho] &\equiv \bar{V}_{ee}[\rho] - \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{\vec{r}_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \\
\Rightarrow \bar{V}_{ee}[\rho] &\equiv \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{\vec{r}_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2
\end{aligned} \quad (3.69)$$

O procedimento da equações 3.68 e 3.69 tem a finalidade de decompor os funcionais reais de energia cinética e potencial em suas partes clássicas e quânticas.

Reescrevendo o hamiltoniano teremos

$$\begin{aligned}
E_0[\rho] &= \bar{T}[\rho] + \bar{V}_{Ne}[\rho] + \bar{V}_{ee}[\rho] \\
E_0[\rho] &= \Delta \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] + \bar{V}_{Ne}[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{\vec{r}_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2
\end{aligned} \quad (3.70)$$

onde o termo  $\bar{V}_{Ne}[\rho_0] = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d(\vec{r})$  é o termo de potencial criado pelo núcleos do sistema. Assim:

$$E_0[\rho] = \int \rho \nu(\vec{r}) d(\vec{r}) + \Delta \bar{T}[\rho] - \bar{T}_s[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{\vec{r}_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 \quad (3.71)$$

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

$$E_{XC}[\rho] = \Delta \bar{T}[\rho] + \Delta \bar{V}_{ee}[\rho] \quad (3.72)$$

Assim:

$$E_0 = \int \rho_0 \nu(\vec{r}) d(\vec{r}) + \bar{T}_s[\rho] + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(\vec{r}_1)\rho(\vec{r}_2)}{\vec{r}_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 + E_{XC}[\rho] \quad (3.73)$$

Tratando-se de um sistema de férmions não interagentes, o princípio de Pauli garante que a função de onda do estado fundamental  $\Psi_{S,0}$  é um conjunto antissimétrico (Slater), cujas partes espaciais  $\Theta^{ks}(\vec{r}_i)$  são autofunções do operador **KS** de um elétron.

Aplicando para um sistema a expressão 3.73 e utilizando os orbitais de Kohn-Sham  $\theta^{ks}$  podemos escrever:

$$\begin{aligned}
E_0[\rho] = & -\sum_{\alpha} Z_{\alpha} \int \frac{\rho(r_1)}{r_{1\alpha}} - \frac{1}{2} \sum_1^n \langle \theta_i^{ks}(1) | \nabla_i^2 | \theta_i^{ks}(1) \rangle \\
& + \frac{1}{2} \int \int \frac{\rho(r_1)\rho(r_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_1 d(\vec{r})_2 + E_{xc}[\rho]
\end{aligned} \tag{3.74}$$

Os orbitais de Kohn-Sham são encontrados como descrito a seguir. O teorema variacional permite achar a energia do estado fundamental pela variação de  $\rho$  ( $\int \rho d(\vec{r}) = n$  - número de elétrons do sistema). Podemos ainda variar os orbitais  $\theta^{ks}$  que resulta  $\rho$ . Pode-se demonstrar que os orbitais KS que minimizam a expressão acima para o estado fundamental satisfaz a expressão:

$$[-\frac{1}{2} \nabla_i^2 - \sum_{\alpha} \frac{Z_{\alpha}}{r_{1\alpha}} + \int \frac{\rho(r_2)}{r_{12}} d(\vec{r})_2 + \nu_{xc}] \theta_i^{ks}(1) = \varepsilon_i^{ks} \theta_i^{ks} \tag{3.75}$$

que são conhecidas como equações de Kohn-Sham.

## 3.9 Potenciais de troca e correlação

O grande desafio do método de Kohn-Sham é que o verdadeiro funcional para determinação dos termos de troca e correlação é desconhecido e não existe um procedimento definitivo para a sua implementação. Porém, algumas aproximações são amplamente utilizadas. O termo de troca correlação  $E_{xc}$  contém as seguintes componentes: Energia cinética de correlação (termo  $\Delta T$ , já citado), a energia de troca (que advém da antisimetria do sistema), energia de correlação coulombiana (repulsão inter-eletrônica) e correção de auto interação (SIC-Self interaction correction). A contribuição SIC refere-se ao fato de que a expressão clássica da repulsão da nãovagem eletrônica permite o cômputo da interação de um elétron com a densidade de carga criada por ele mesmo, o que deve ser compensado.

### 3.9.1 Aproximação da Densidade Local (LDA-Local Density Approximation)

Na aproximação LDA a densidade eletrônica é considerada como a de um gás de elétrons uniforme, o que equivale dizer que a densidade varia lentamente [21], sendo a energia de troca e correlação dada por:

$$E_{xc}^{\text{LDA}}[\rho] = \int \rho(\vec{r}) \varepsilon_{xc} n(\vec{r}) d(\vec{r}) \quad (3.76)$$

Embora os teoremas de Hohenberg, Kohn e Sham não façam restrições aos spins, para melhorar os resultados dos cálculos KS DFT podemos permitir a possibilidade de diferentes spins para sistemas de camadas incompletas, o que podemos entender como uma analogia ao método UHF. Na realidade a correlação entre elétrons de spins paralelos é diferente da correlação entre elétrons de spins anti-paralelos. A energia de correlação ( $E_c[\rho]$ ) é, por definição, a soma das contribuições das densidades dos spins  $\alpha$  e  $\beta$  enquanto que a energia de troca ( $E_x[\rho]$ ) envolve apenas elétrons de mesmo spin, isto é:

$$E_x[\rho] = E_x^\alpha[\rho_\alpha] + E_x^\beta[\rho_\beta] \quad (3.77)$$

e

$$E_C[\rho] = E_C^{\alpha\alpha}[\rho_\alpha] + E_C^{\beta\beta}[\rho_\beta] + E_C^{\alpha\beta}[\rho_\alpha, \rho_\beta] \quad (3.78)$$

Para sistemas com camadas completas onde as densidades para cada spin  $\alpha$  e  $\beta$  são iguais, o termo de troca é dado por

$$E_X^{\text{LDA}}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d\vec{r} \quad (3.79)$$

Assim

$$\varepsilon_x^{\text{LDA}}[\rho] = -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \rho^{\frac{1}{3}} \quad (3.80)$$

Para casos de camadas incompletas ou casos de geometria perto da dissociação melhores resultados são obtidos pela aproximação Local Spin Density Approximation(LSDA) que, numa analogia com o cálculo Hartee-Fock, seria o caso UHF, com a energia de troca dada por

$$E_X^{\text{LSDA}}[\rho] = 2^{\frac{1}{3}} \left[ -\frac{3}{4} \left(\frac{3}{\pi}\right)^{\frac{1}{3}} \int \rho_\alpha^{\frac{4}{3}} \rho_\beta^{\frac{4}{3}}(\vec{r}) d\vec{r} \right] \quad (3.81)$$

e

$$\varepsilon_x^{LSDA}[\rho] = 2^{\frac{1}{3}} \left[ -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}} [\rho_{\alpha}^{\frac{1}{3}} + \rho_{\beta}^{\frac{1}{3}}] \right] \quad (3.82)$$

O termo de energia de correlação de um gás de elétrons uniforme foi determinado pelo método de Monte Carlo para vários casos. Vosko, Wilk e Nusair (VWN) [22] desenvolveram uma forma de interpolação desses resultados que é reconhecido como de grande acurácia. É geralmente identificado por  $\varepsilon_c(\rho) = \varepsilon_c^{VWN}(\rho)$

### 3.9.2 Aproximação de Gradiente Generalizado (GGA - Generalized Gradient Approximation)

Uma melhora na abordagem LSDA é a incorporação no integrando da expressão para  $E_{XC}$  de termos considerando a variação da densidade eletrônica no espaço. A densidade eletrônica deixa de ser considerada constante, sendo incorporado ao integrando da função características do gradiente desta função, isto é.

$$E_{xc}^{GGA}[\rho^{\alpha}, \rho^{\beta}] = \int f \left( \rho^{\alpha}(\vec{r}), \rho^{\beta}(\vec{r}), \nabla \rho^{\alpha}(\vec{r}), \nabla \rho^{\beta}(\vec{r}) \right) d\vec{r} \quad (3.83)$$

Uma grande quantidade de novos trabalhos propõem melhorias no comportamento desses funcionais. Essas melhorias se dão por novos funcionais, correções aos funcionais já existentes, ou ainda por métodos híbridos que consideram uma composição de funcionais. Essas modificações abrangem tanto o termo de correlação quanto o termo de troca. São alguns exemplos:

**Perdew e Wang (PW86)** [23]:

$$\varepsilon_x^{PW86} = \varepsilon_x^{LDA} (1 + ax^2 + bx^4 + cx^6)^{\frac{1}{15}} \quad (3.84)$$

onde

$$x = \frac{|\nabla \rho|}{\rho^{\frac{4}{3}}} \quad (3.85)$$

e a, b e c são parâmetros de ajuste. O termo acima efetua a soma sobre ambos spins  $\alpha$  e  $\beta$  indistintamente.

**Perdew e Wang (PW91):** [24]

$$\varepsilon_x^{PW91} = \varepsilon_x^{LDA} \left( \frac{1 + xa_1 \sinh^{-1}(xa_2) + (a_3 + a_4 e^{-bx^2})x^2}{1 + xa_1 \sinh^{-1}(xa_2) + a_5 x^2} \right) \quad (3.86)$$

sendo  $a_1, a_2, \dots$  parâmetros de ajuste.

### 3.9.3 Novos Funcionais

**Lee, Young e Parr (LYP)** [25]:

$$\varepsilon_c^{LYP} = -a \frac{\gamma}{(1 + d\rho^{-\frac{1}{3}})} - ab \frac{\gamma e^{-cp^{\frac{1}{3}}}}{9(1 + d\rho^{-\frac{1}{3}})\rho^{\frac{8}{3}}} (18(2^{\frac{2}{3}}C_F(\rho_{\alpha}^{\frac{8}{3}} + \rho_{\beta}^{\frac{8}{3}}) - 18\rho t_w + F) \quad (3.87)$$

onde

$$F = \rho_{\alpha}(2_{tw}^{\alpha} + \nabla^2 \rho_{\alpha}) + \rho_{\beta}(2_{tw}^{\beta} + \nabla^2 \rho_{\beta}) \quad (3.88)$$

e

$$C_F = -\frac{3}{4} \left( \frac{3}{\pi} \right)^{\frac{1}{3}}; \quad (3.89)$$

$$\gamma = 2[1 -$$

e

$$t_w^{\sigma} = \frac{1}{8} \left( \frac{|\nabla \rho_{\sigma}|^2}{\rho_{\sigma}} - \nabla^2 \rho_{\sigma} \right) \quad (3.91)$$

Nas equações acima a, b, c, e d são parâmetros de ajuste da curva aos dados experimentais do hélio, e o funcional  $t_w$  é conhecido como densidade de energia cinética de Weizsacker. É importante notarmos que o fator  $\gamma$  vale zero quando todos os spins estão alinhados ( $\rho = \rho_{\alpha}, \rho_{\beta}$ )

### 3.9.4 Funcionais Híbridos:

**Becke(B3)** [26]

A partir da energia de troca obtida pelo método Hartree-Fock, que é exato, Becke compôs essa hibridação que é composta de vários funcionais, inclusive um com correção de gradiente. Os parâmetros a, b e c, que justificam o nome (B3), são ajustados a resultados experimentais, variando conforme a escolha do funcional GGA (LYP, PW91,etc).

$$E_{XC}^{B3} = (1 - a)E_X^{LSDA} + aE_X^{Exat} + bE_X^{888} + E_c^{VWN} + cE_c^{GGA} \quad (3.92)$$

## 3.10 Pseudopotencial

Um método muito empregado para a redução do dispêndio computacional em simulações de sistemas químicos é a adoção de pseudopotenciais, para o tratamento da interação elétron íon.

Tendo em vista que a maior parte dos elétrons do átomo faz parte de um caroço inerte e que os grandes responsáveis pelo comportamento químico são os elétrons de valência podemos substituir o potencial de caroço (núcleo e elétrons mais internos) por um potencial aproximado que corresponda exatamente ao potencial real para pontos afastados do núcleo além de um determinado raio de corte  $r_c$ . A utilização de pseudopotenciais (ou Potencial Efetivo de Caroço - ECP Effective Core Potentials) diminui, então a necessidade do cálculo do grande número de integrais que envolvem os elétrons de caroço de cada átomo entre si e entre os demais átomos do sistema [27]. Esse procedimento não só diminui a necessidade de uma enorme capacidade de processamento como exige uma menor capacidade de memória instalada. A forma da pseudofunção de onda é idêntica à função de onda real para valores maiores que  $r_c$  e, na parte do caroço, evita as oscilações que impõem a necessidade da composição de várias funções primitivas para sua representação. Cabe ressaltar que esse procedimento deve ser feito sempre balizado por dados que comprovem a aplicabilidade desses potenciais para cada situação. Depois de definido o pseudopotencial é necessário que se confronte os resultados desse tipo de cálculo com alguns resultados estabelecidos na literatura. Isto por que um potencial efetivo eficiente para uma situação pode não ser o indicado para o mesmo átomo em outras circunstâncias onde, por exemplo, haveria uma participação diferente dos elétrons a princípio considerados de caroço. Ou seja, deve-se verificar a aplicabilidade dos pseudopotenciais gerados para cada tipo de ambiente de aplicação, o que, geralmente, denominado de transferibilidade do pseudopotencial.

O termo pseudo potencial de norma conservada denota o pseudo potencial cujas pseudo funções geram a mesma densidade eletrônica que as funções reais (AE - All Electron) também na região do caroço.

$$\int_0^{R_C} \psi_{AE}^* \psi_{AE} d\omega = \int_0^{R_C} \psi_{Pseudo}^* \psi_{Pseudo} d\omega$$

Esse pseudopotencial é obtido a partir das funções de onda de partícula única, por um processo que consiste em inverter a equação tipo Kohn-Sham (partícula única) atômica,

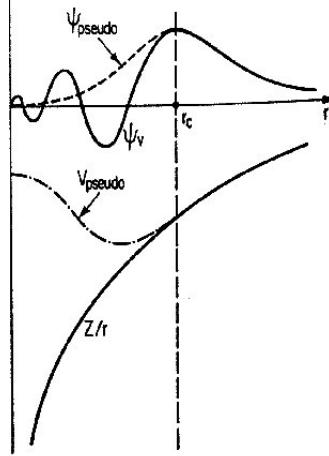


Figura 9: Representação gráfica da pseudo-função de onda (linha tracejada) e do pseudopotencial (linha com traços e pontos). Figura retirada de <http://www.tcm.phy.cam.ac.uk/ mds21/report/node10.html>

da seguinte maneira:

$$-\nabla^2 \Phi_{\nu}^{pseudo} + V^{pseudo}(r) \Phi_{\nu}^{pseudo} = \varepsilon_{\nu} \Phi_{\nu}^{pseudo} \quad (3.93)$$

Assumindo que o problema atômico seja o de um campo central, tem-se que  $\Phi_{\nu}^{pseudo} = R_{\nu}^{pseudo}(r) Y_{\nu}^{pseudo}(\theta, \varphi)$  sendo  $Y_{\nu}^{pseudo}$  as funções harmônicas esféricas. Assim, a expressão 3.93 torna-se, em coordenadas esféricas,

$$\left\{ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right] + \frac{1}{r^2 \sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left[ \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right] + \frac{1}{r^2 \sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \varphi^2} \right\} R_{\nu}^{pseudo} Y_{\nu}^{pseudo} + V^{pseudo}(r) R_{\nu}^{pseudo} Y_{\nu}^{pseudo} = \varepsilon_{\nu} R_{\nu}^{pseudo} Y_{\nu}^{pseudo} \quad (3.94)$$

Mas como

$$\left\{ \frac{1}{\sin \theta} \frac{\partial}{\partial \theta} \left[ \sin \theta \frac{\partial}{\partial \theta} \right] + \frac{1}{\sin^2 \theta} \frac{\partial^2}{\partial \varphi^2} \right\} Y_{\nu}^{pseudo} \equiv \hat{L} Y_{\nu}^{pseudo} = \ell(\ell+1) Y_{\nu}^{pseudo}$$

onde  $\hat{L}$  representa o operador momento angular, então 3.94 pode ser escrita como

$$-\left\{ \frac{1}{r^2} \frac{\partial}{\partial r} \left[ r^2 \frac{\partial}{\partial r} \right] + \frac{\ell(\ell+1)}{r^2} \right\} R_{\nu}^{pseudo}(r) + V^{pseudo}(r) R_{\nu}^{pseudo}(r) = \varepsilon_{\nu} R_{\nu}^{pseudo}(r) \quad (3.95)$$

Efetuando-se a substituição

$$\mathbf{R}_{\nu}^{pseudo}(r) = r p_{\nu}^{pseudo}(r)$$

a expressão 3.95 torna-se

$$\frac{d^2 p_{\nu}^{pseudo}(r)}{dr^2} + \left[ V^{pseudo}(r) + \frac{\ell(\ell+1)}{r^2} \right] p_{\nu}^{pseudo}(r) = \varepsilon_{\nu} p_{\nu}^{pseudo}(r) \quad (3.96)$$

que, invertida, resulta na expressão do pseudopotencial em termos da função de onda.

$$V_{\ell}^{pseudo}(r) = \varepsilon_{\nu} - \frac{\ell(\ell+1)}{r^2} + \frac{1}{p_{\nu}^{pseudo}(r)} \frac{d^2 p_{\nu}^{pseudo}(r)}{dr^2} \quad (3.97)$$

A expressão 3.97 mostra a necessidade de se ter funções sem nós - no caso, as funções  $p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r})$  para evitar singularidades. Para a determinação das funções de onda  $p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r})$  supõe-se que a função de onda exata de um dos estados de valência  $\{p_v(\vec{r})\}$  do átomo livre, em uma dada configuração eletrônica, possa ser escrita como uma pseudo-função de onda suave para o mesmo estado  $\nu$ ,  $\{p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r})\}$  corrigida para garantir a ortogonalidade entre os estados exatos de caroço  $\{p_c(\vec{r})\}$  isto é

$$p_{\nu}(\vec{r}) = p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r}) + \sum_c a_{\nu c} p_c(\vec{r}) \quad (3.98)$$

tal que

$$0 = \int p_c^*(\vec{r}) p_{\nu}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} = \int p_c^*(\vec{r}) p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} + \sum_c a_{\nu c} \int p_c^*(\vec{r}) p_c(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r}$$

que implica em

$$a_{\nu c} = - \int p_c^*(\vec{r}) p_{\nu}^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} \quad (3.99)$$

Substituindo (3.98) na equação radial tipo Kohn-Sham para os elétrons de valência,

$$[\hat{T} + \hat{V}] p_{\nu}(\vec{r}) = \varepsilon_{\nu} p_{\nu}(\vec{r}) \quad (3.100)$$

sendo  $\hat{T}$  e  $\hat{V}$  os operadores energia cinética e energia potencial, respectivamente, obtém-se

$$\begin{aligned} [\hat{T} + \hat{V}] p_\nu(\vec{r}) - [\hat{T} + \hat{V}] \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} &= \\ \varepsilon_\nu p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) - \varepsilon_\nu \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} & \end{aligned} \quad (3.101)$$

ou

$$\begin{aligned} [\hat{T} + \hat{V}] p_\nu(\vec{r}) - \varepsilon_c \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} &= \\ \varepsilon_\nu p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) - \varepsilon_\nu \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} & \end{aligned} \quad (3.102)$$

ou, ainda,

$$[\hat{T} + \hat{V}] p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) + (\varepsilon_\nu - \varepsilon_c) \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} = \varepsilon_\nu p_\nu^{pseudo}(\vec{r})$$

que resulta em

$$\left[ \hat{T} + \hat{V} + (\varepsilon_\nu - \varepsilon_c) \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} \right] p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) = \varepsilon_\nu p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \quad (3.103)$$

Como  $\varepsilon_\nu > \varepsilon_c$ , então o terceiro termo dentro do colchetes é um termo repulsivo (positivo). O pseudopotencial corresponde ao potencial efetivo

$$V^{pseudo} = \hat{V} + (\varepsilon_\nu - \varepsilon_c) \sum_c p_c(\vec{r}) \int p_c^*(\vec{r}) p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) \vec{r}^2 d\vec{r} \quad (3.104)$$

Os pseudopotenciais de norma conservadas são aqueles que obedecem às seguintes condições:

- $p_\nu^{pseudo}(\vec{r})$  não contém nós;
- $p_\nu^{pseudo}(r)|_{r=r_c} = p_\nu(\vec{r})|_{r=r_c}$
- $\varepsilon^{pseudo} = \varepsilon$
- $\int_0^{\vec{r}_c} |p_\nu^{pseudo}(\vec{r})|^2 \vec{r}^2 d\vec{r} = \int_0^{\vec{r}_c} |p_\nu(\vec{r})|^2 \vec{r}^2 d\vec{r}$

onde  $r_c$  representa um raio, denominado raio de corte, escolhido a partir da posição do último pico da função radial verdadeira (all electron)  $p_\nu(r)$ . Na aproximação de Troullier-Martins, esses pseudopotenciais devem obedecer ainda a condição

$$p_\nu^{pseudo}(\vec{r}) = \begin{cases} p_\nu(\vec{r}) \vec{r} \leq \vec{r}_c \\ r^{\ell+1} e^{\xi(\vec{r})} \vec{r} \geq \vec{r}_c \end{cases}$$

com  $\xi(\vec{r}) = c_0 + c_2 r^2 + c_4 r^4 + c_6 r^6 + c_8 r^8 + c_{10} r^{10} + c_{12} r^{12}$ . As sete constantes  $c_i$  são escolhidas a partir das seguintes condições:

1. A norma deve ser conservada para  $r \leq r_c$ ;

$$2. \quad p_\nu^{pseudo}(r)|_{r=r_c} = p_\nu(r)|_{r=r_c};$$

$$3. \quad \frac{dp_\nu^{pseudo}(r)}{dr} \Big|_{r=r_c} = \frac{dp_\nu(r)}{dr} \Big|_{r=r_c};$$

$$4. \quad \frac{d^2 p_\nu^{pseudo}(r)}{dr^2} \Big|_{r=r_c} = \frac{d^2 p_\nu(r)}{dr^2} \Big|_{r=r_c};$$

$$5. \quad \frac{d^3 p_\nu^{pseudo}(r)}{dr^3} \Big|_{r=r_c} = \frac{d^3 p_\nu(r)}{dr^3} \Big|_{r=r_c};$$

$$6. \quad \frac{d^4 p_\nu^{pseudo}(r)}{dr^4} \Big|_{r=r_c} = \frac{d^4 p_\nu(r)}{dr^4} \Big|_{r=r_c};$$

$$7. \quad \frac{dp_\nu^{pseudo}(r)}{dr} \Big|_{r=0} = 0.$$

Os pseudopotenciais de Troullier-Martins garantem um potencial suave e com derivada nula em  $r = 0$ , sendo mais apropriados para acelerar a convergência de cálculos que utilizam funções de base tipo ondas planas.

### 3.11 Otimização da Estrutura Atômica/Molecular

Na busca da melhor conformação espacial para os compostos químicos, a química computacional se depara com o problema de minimização de uma função multidimensional. O objetivo é, em geral, encontrar pontos estacionários, ou seja, pontos onde a derivada primeira da função seja zero e todas as derivadas segundas sejam positivas e, em alguns casos há interesse em pontos de sela, onde a derivada primeira é zero e as derivadas segundas são positivas em uma direção e negativa em outra. Dois procedimentos usuais são descritos a seguir.

### 3.11.1 Método Ladeira Abaixo (Steepest Descent Method)

Partindo de uma configuração inicial é calculada a energia dessa conformação e o gradiente da função nesse ponto. Como o vetor gradiente aponta para o sentido de maior crescimento da função, a procura pelo ponto de mínimo toma o sentido contrário ao do gradiente, em cuja direção são calculados sucessivos valores para o potencial até que os valores calculados deixem de ser decrescentes (Figura 10). Nesse ponto interpola-se as últimas três posições identificando o mínimo da função aproximada, passando as coordenadas desse ponto de mínimo (aproximado) a compor os novos três pontos a serem interpolados, descartando o mais distante dos originais (Figura 11). Determinado o mínimo sobre a reta é recomeçado o processo, até que se atinja a tolerância estabelecida para que o ponto seja considerado um mínimo absoluto. A favor do método existe o fato de ser um dos poucos métodos que garantem a minimização, possuir um algoritmo muito simples e requerer pouca memória (apenas para o gradiente atual). Alguns problemas do método são :

- A **convergência** é cada vez mais lenta ao chegar próximo ao mínimo;
- A **trajetória** de convergência oscila muito em torno da trajetória ideal de minimização fazendo um trajeto em zigue-zague (Figura 12);
- O **tamanho** do passo pode ser controlado, mas com isso se perde a garantia de minimização direta e aumenta a possibilidade de terminar em um movimento oscilatório.

Pelos problemas que o método apresenta para chegar ao ponto de interesse propriamente dito o método é geralmente empregado para iniciar o processo principalmente quando o ponto de partida é muito grosseiro.

Figuras 10, 11 e 12 retiradas do Introduction to Molecular Modeling de Andrew Leach.

### 3.11.2 Método do Gradiente Conjugado (Conjugate Gradient Method)

No intuito de corrigir as deficiências do Steepest Descent Method o método do gradiente conjugado reavalia a partir do segundo passo a direção tomada pela busca. A nova

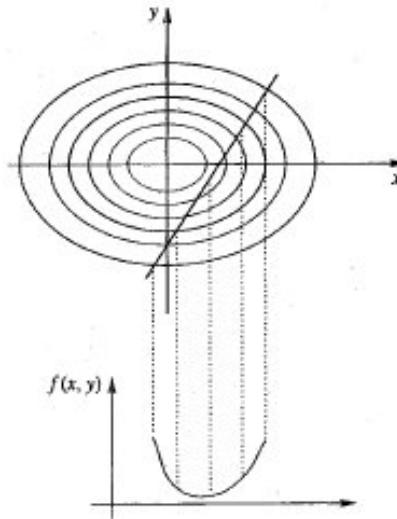


Figura 10: A tomada de valores da função sobre a reta gerada pelo cálculo do gradiente no ponto inicial

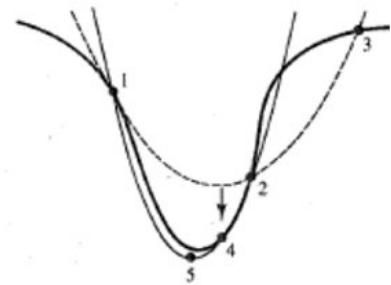


Figura 11: A interpolação dos pontos 1, 2 e 3. Nas coordenadas de mínimo é calculado novo valor para o potencial (4) que gera outro ponto de mínimo, até que seja alcançado o mínimo da função

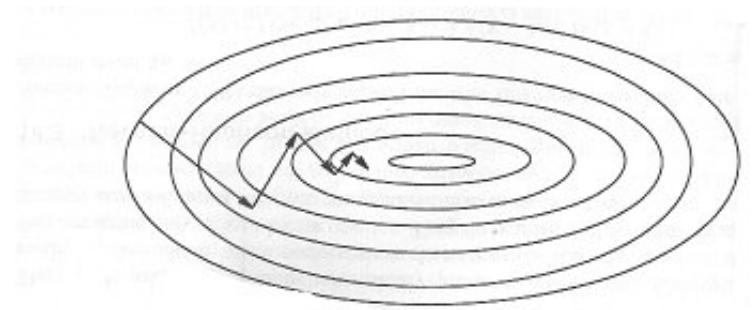


Figura 12: A trajetória final da busca até o ponto de mínimo procurado

direção da busca passa a ser uma mistura (conjugado) da atual com a direção anterior do gradiente, ou seja, para a direção do novo passo é levada em consideração a direção do gradiente do ponto atual (i) e a direção do passo anterior (i-1):

$$\vec{d}_i = -\vec{g}_i + \beta_i \vec{d}_{i-1} \quad (3.105)$$

onde  $\vec{g}_i$  é o gradiente da função e  $\beta$  é um coeficiente que possui as versões: Fletcher-Reeves(FR)  $\beta = (\vec{g}_i / \vec{g}_{i-1})^2$ , Polak-Ribiere(PR)  $\beta = (\vec{g}_i - \vec{g}_{i-1})^T \vec{g}_i / \vec{g}_i^T \vec{g}_i$  além de outras versões menos usadas.

## 3.12 Teoria Eletrônica do Câncer

O ganhador do prêmio Nobel de medicina Albert Szent-Gyorgyi [28] afirmava em 1977 que o mundo se divide em seres animados e inanimados, sendo que a qualidade que os difere são as suas configurações eletrônicas. Enquanto os seres inanimados são compostos por estruturas eletrônicas de camadas completas onde os spins eletrônicos se compõem de modo a cancelarem uns aos outros, os seres animados, por necessitarem de uma versatilidade maior, são casos que possuem camadas semi-ocupadas, onde a mobilidade dos elétrons têm tudo a ver com a capacidade de participação nos processos vitais que definem a existência de classe de seres. Buscando inspiração na evolução da vida na terra, o autor divide sua evolução em dois períodos  $\alpha$  e  $\beta$ .

No primeiro ( $\alpha$ ), uma densa camada de vapor de água impedia a penetração da luz na Terra. Neste período a atmosfera era altamente redutora, não havendo oxigênio livre, não havia receptores de elétrons estáveis. As proteínas eram insaturadas por fracos aceitadores eletrônicos que só poderiam desenvolver primitivas formas de vida. Sua principal função foi iniciar o ciclo de vida perene. Esse processo era favorecido pelo baixo poder de coerção das forças e pela simplicidade de sua estrutura.

No período  $\beta$ , o resfriamento do vapor d'água o condensa e a luz pôde entrar permitindo o uso dessa energia para a quebra das moléculas de água, liberando o oxigênio que, como agente aceitador de elétrons, desencadeou uma maior complexidade de estruturas, levando à formação da vida em um nível superior da qual somos resultado. As forças coercivas que passaram a atuar pela transferência de cargas fez possível a formação de maiores cadeias num avanço na complexidade das reações químicas. Entretanto, para haver a divisão celular é necessária uma diminuição dessa força de coerção, a esse processo o autor identificou como um retorno ao período  $\alpha$ .

O processo de migração entre  $\alpha$  e  $\beta$  deve ser mantido reversível, de outra forma, se uma célula ficar aprisionada no período  $\alpha$  esta passa a se dividir descontroladamente se transformando em um tumor. Quanto maior for o retorno para o período  $\alpha$ , menor se tornam as forças coercivas e mais maléfico será o tumor criado.

A essa teoria que representa o comportamento das células pautado por aspectos evolutivos e principalmente eletrônicos foi atribuído o nome de Teoria Eletrônica do Câncer.

### 3.13 Softwares Específicos Utilizados.

Pretende-se, com a inclusão dessa sessão deixar o maior número de informações para quem possa interessar em seguir essa linha de trabalho, bem como dar os devidos créditos aos desenvolvedores cujo trabalho foi imprescindível para a realização deste.

Além de uma grande variedade de softwares de uso geral que foram usados em todas a fases desse trabalho, cabe ressaltar os seguintes códigos e pacotes de programação por possuirem uma estreita relação com o tema:

- **Siesta**<sup>[29]</sup>-*Spanish Initiative for Electronic Simulations With Thousands of Atoms*.

Método e código computacional para cálculo de estrutura eletrônica e dinâmica molecular *ab initio* de moléculas e sólidos.

Suas principais características são:

- Usa o método auto consistente dado pelo funcional da densidade de Kohn-Sham utilizando as aproximações da densidade local(LDA) ou a aproximação do gradiente generalizado(GGA);
- Usa pseudopotenciais de norma conservada;
- O conjunto de bases usadas é uma combinação geral e flexível de orbitais atômicos numéricos(LCAO). Permite o uso de momentos angulares arbitrários, múltiplo zeta e orbitais polarizados e delocalizados;
- Projeta a função de onda e a densidade em um reticulado no espaço real para cálculo dos potenciais de Hartree e de troca-correlação e os seus elementos de matriz;
- Opcionalmente permite o uso de combinações lineares dos orbitais ocupados, tornando a demanda de tempo de processamento e memória linearmente proporcional com o número de átomos do sistema;
- É escrito em linguagem computacional **FORTRAN90**, e a memória é alocada dinamicamente de maneira que não há necessidade de recompilar o programa com a alteração do tamanho do sistema;
- Pode ser compilado para execução em série ou paralela;

Fornece as seguintes informações do sistema:

- Energias totais e parciais;

- Forças atômicas;
  - Momento de dipolo elétrico;
  - Populações atômicas, orbitais e ligadas (Mulliken);
  - Densidade Eletrônica;
  - Relaxação geométrica, com célula fixa ou variável;
  - Dinâmica molecular à temperatura constante;
  - Mapeamento da zona de Brillouin;
  - Densidade de estados locais e orbital projetada;
  - Estrutura de bandas;
  - Cálculos com polarização de spins;
  - Dinâmica com células variáveis;
- **ArgusLab[30]**-Baseado nos métodos semi-empíricos, possui versatilidade adequada para a criação da geometria de entrada e uma primeira otimização da estrutura para início de cálculos mais elaborados. A interface com outros programas é feita através da geração e leitura de arquivos nos formatos mais usuais de programas correlatos (PDB,XYZ,Gaussian e outros mais).
  - **Molden[31]**-Programa de pré e pós processamento em estrutura molecular e eletrônica. Desenvolvido especificamente para visualização dos códigos **GAMMES** e **GAUSSIAN** estabeleceu referencial na formatação de arquivos para representação de densidades eletrônicas e orbitais para outros programas. Sua utilização nesse trabalho se deu principalmente para o acompanhamento das geometrias de relaxamento dos sistemas.
  - **Atom[32]**-Gerador de pseudopotenciais desenvolvido inicialmente por Severre Froyden, mais tarde modificado por Norman Troulier e José Luis Martins é atualmente mantido por Alberto Garcia. Gera o potencial a partir de cálculos DFT com todos os elétrons e cria o pseudopotencial para comparação e verificação de transferibilidade. Fornece o pseudopotencial sob diversas formas na aproximação LDA ou GGA.
  - **XCrySDen[34]**-Programa gráfico para visualização de estruturas cristalinas e moleculares. Desenvolvido por A. Kokalj, o programa se aplica melhor à visualização de sistemas moleculares, com a construção de iso-superfícies e de manipulação direta.
  - **Grid2xfs[33]**-Converte arquivos de saída do Siesta para o formato XFS que é lido pelo programa XCrySden. Escrito por Miguel Prunheda..

## 4 *Resultados*

### 4.1 Primeiros Resultados - Escolha das Bases, Pseudopotenciais e Funcionais

#### 4.1.1 As Bases Nitrogenadas

Como vimos a metodologia escolhida envolve opções não triviais quanto a alguns artifícios da simulação como o tipo das funções de base, a escolha do funcional para os termos de troca e de correlação e ainda a escolha de um pseudopotencial eficiente para a situação de estudo. Para subsidiar com bases realistas nossas opções, verificando suas validades, executamos, inicialmente, cálculos comparativos das estruturas geométricas das bases isoladas do DNA e da cisplatina no intuito de confrontarmos esses resultados com resultados experimentais de Taylor e Kennard [36] além de compararmos com resultados de cálculos *ab initio* anteriores realizados por Silva [37] com a utilização do método Hartree-Fock e emprego de bases gaussianas 6-21G utilizando o pacote computacional GAMESS.

Simulamos as bases nitrogenadas que compõem o DNA, citosina, guanina, adenina e timina, com a inclusão de um grupo metila ligado ao átomo de nitrogênio que é ligado ao resto da estrutura do DNA (nitrogênio 9, na adenina e guanina e nitrogênio 1 na citosina e timina, conforme figuras anexadas às Tabelas 1, 2, 3 e 4) e com a adição de três moléculas de água, como estabelecido pelo trabalho de Silva.

Foram simuladas as quatro bases nitrogenadas variando-se os tipos de função de base, entre duplo zeta e polarização (DZP) e duplo zeta sem polarização (DZ) e os termos de troca e correlação entre os funcionais local (LDA) e de gradiente generalizado (GGA). O tamanho da caixa de simulação foi adotado como uma vez e meia o maior comprimento do sistema adotando como parâmetro para a convergência para a molécula relaxada de 0,0005 eV/angstrom de máxima força sobre os átomos. Os resultados obtidos em nossos cálculos e nos cálculos de Silva [37], relativos aos comprimentos das ligações atômicas

para a adenina, citosina, guanina e timina estão apresentados nas Tabelas 1, 2, 3 e 4, respectivamente, juntamente com os desvios relativos e as médias desses desvios.

Tabela 1: Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da adenina em função do tipo de cálculo com dados experimentais. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais [36] e as numerações atômicas correspondem às da figura.

Lig.	Exp.	Silva	Desvio	GGA	Desvio	GGA	Desvio	LDA	Desvio	LDA	Desvio
				/DZP		/DZ		/DZP		/DZ	
<b>C8-N9</b>	1,367	1,374	0,0051	1,378	0,0080	1,388	0,0151	1,364	0,0022	1,373	0,0044
<b>C8-N7</b>	1,312	1,298	0,0108	1,328	0,0120	1,342	0,0224	1,319	0,0053	1,334	0,0165
<b>N7-C5</b>	1,385	1,403	0,0128	1,385	0,0000	1,399	0,0100	1,372	0,0095	1,386	0,0007
<b>C5-C6</b>	1,409	1,409	0,0000	1,432	0,0161	1,431	0,0154	1,425	0,0112	1,429	0,0140
<b>C6-N6</b>	1,337	1,323	0,0106	1,341	0,0030	1,336	0,0007	1,324	0,0098	1,324	0,0098
<b>C6-N1</b>	1,349	1,353	0,0030	1,371	0,0160	1,395	0,0330	1,362	0,0095	1,385	0,0260
<b>N1-C2</b>	1,338	1,323	0,0113	1,347	0,0067	1,359	0,0155	1,337	0,0007	1,346	0,0059
<b>C2-N3</b>	1,332	1,331	0,0008	1,341	0,0067	1,355	0,0170	1,326	0,0045	1,338	0,0045
<b>N3-C4</b>	1,342	1,340	0,0015	1,346	0,0030	1,364	0,0161	1,333	0,0068	1,346	0,0030
<b>C4-N9</b>	1,376	1,370	0,0044	1,383	0,0051	1,393	0,0122	1,369	0,0051	1,377	0,0007
<b>C4-C5</b>	1,382	1,386	0,0029	1,410	0,0199	1,411	0,0206	1,399	0,0122	1,402	0,0143
		<b>Média</b>	<b>0,0057</b>		<b>0,0088</b>		<b>0,0162</b>		<b>0,0070</b>		<b>0,0091</b>

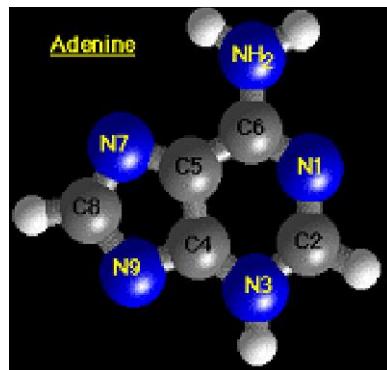


Tabela 2: Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da citosina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura.

Lig.	Exp.	Silva	Desvio	GGA	Desvio	GGA	Desvio	LDA	Desvio	LDA	Desvio
				/DZP		/DZ		/DZP		/DZ	
<b>C4-N4</b>	<b>1,337</b>	1,336	0,0007	1,357	0,0147	1,351	0,0104	1,341	0,0030	1,338	0,0007
<b>C4-C5</b>	<b>1,426</b>	1,337	0,0666	1,444	0,0125	1,444	0,0125	1,429	0,0021	1,433	0,0049
<b>C5-C6</b>	<b>1,337</b>	1,339	0,0015	1,377	0,0290	1,375	0,0276	1,368	0,0227	1,367	0,0219
<b>C6-N1</b>	<b>1,364</b>	1,360	0,0029	1,363	0,0007	1,371	0,0051	1,350	0,0104	1,362	0,0015
<b>N1-C2</b>	<b>1,399</b>	1,410	0,0078	1,434	0,0244	1,447	0,0332	1,416	0,0120	1,425	0,0182
<b>C2-O2</b>	<b>1,237</b>	1,231	0,0049	1,242	0,0040	1,264	0,0214	1,233	0,0032	1,257	0,0159
<b>C2-N3</b>	<b>1,356</b>	1,358	0,0015	1,370	0,0102	1,379	0,0167	1,353	0,0022	1,359	0,0022
<b>N3-C4</b>	<b>1,334</b>	1,310	0,0183	1,333	0,0008	1,353	0,0140	1,321	0,0098	1,341	0,0052
		<b>Média</b>	<b>0,0130</b>		<b>0,0120</b>		<b>0,0176</b>		<b>0,0082</b>		<b>0,0088</b>

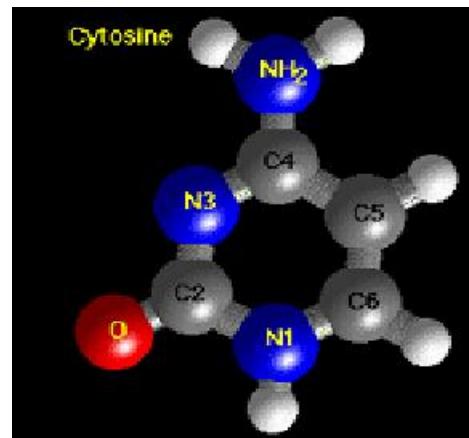


Tabela 3: Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da guanina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura.

Lig.	Exp.	Silva	Desvio	GGA	Desvio	GGA	Desvio	LDA	Desvio	LDA	Desvio
				/DZP		/DZ		/DZP		/DZ	
<b>N9-C8</b>	<b>1,374</b>	1,394	0,0143	1,384	0,0072	1,394	0,0143	1,371	0,0022	1,379	0,0036
<b>C8-N7</b>	<b>1,304</b>	1,291	0,0101	1,322	0,0136	1,338	0,0254	1,312	0,0061	1,325	0,0158
<b>N7-C5</b>	<b>1,389</b>	1,393	0,0029	1,380	0,0065	1,398	0,0064	1,366	0,0168	1,381	0,0058
<b>C5-C6</b>	<b>1,415</b>	1,416	0,0007	1,447	0,0221	1,441	0,0180	1,434	0,0132	1,431	0,0112
<b>C6-O6</b>	<b>1,239</b>	1,224	0,0123	1,232	0,0057	1,257	0,0143	1,222	0,0139	1,239	0,0000
<b>C6-N1</b>	<b>1,393</b>	1,414	0,0149	1,435	0,0293	1,441	0,0333	1,415	0,0155	1,430	0,0259
<b>N1-C2</b>	<b>1,375</b>	1,370	0,0036	1,374	0,0007	1,381	0,0043	1,360	0,0110	1,368	0,0051
<b>C2-N2</b>	<b>1,341</b>	1,328	0,0098	1,359	0,0132	1,351	0,0074	1,339	0,0015	1,336	0,0037
<b>C2-N3</b>	<b>1,327</b>	1,320	0,0053	1,338	0,0082	1,359	0,0235	1,330	0,0023	1,353	0,0192
<b>N3-C4</b>	<b>1,355</b>	1,360	0,0037	1,357	0,0015	1,361	0,0044	1,340	0,0112	1,352	0,0022
<b>C4-N9</b>	<b>1,377</b>	1,358	0,0140	1,379	0,0015	1,384	0,0051	1,362	0,0110	1,371	0,0044
<b>C4-C5</b>	<b>1,377</b>	1,374	0,0022	1,413	0,0255	1,413	0,0255	1,402	0,0178	1,405	0,0199
		<b>Média</b>	<b>0,0078</b>		<b>0,0113</b>		<b>0,0152</b>		<b>0,0102</b>		<b>0,0097</b>

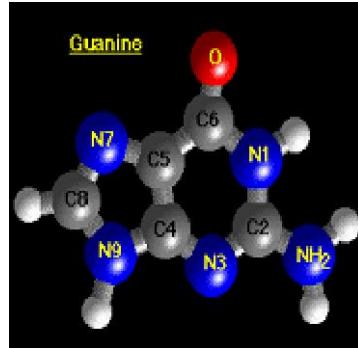
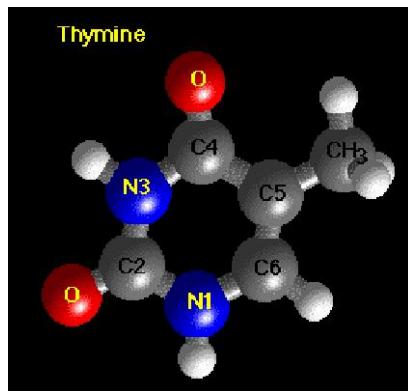


Tabela 4: Tabela comparativa dos valores teóricos obtidos para os comprimentos das ligações da timina em função do tipo de cálculo com dados experimentais [36]. Os comprimentos estão em angstrom, os desvios são relativos aos valores experimentais e as numerações atômicas correspondem às da figura.

Lig.	Exp.	Silva	Desvio	GGA	Desvio	GGA	Desvio	LDA	Desvio	LDA	Desvio
				/DZP		/DZ		/DZP		/DZ	
<b>N3-C4</b>	<b>1,413</b>	1,384	0,0210	1,403	0,0071	1,406	0,0050	1,383	0,0217	1,383	0,0217
<b>C4-O4</b>	<b>1,193</b>	1,225	0,0261	1,241	0,0387	1,265	0,0569	1,231	0,0309	1,254	0,0486
<b>C4-C5</b>	<b>1,476</b>	1,456	0,0137	1,466	0,0068	1,461	0,0103	1,446	0,0207	1,445	0,0215
<b>C5-C3</b>	<b>1,522</b>	1,508	0,0093	1,503	0,0126	1,502	0,0133	1,482	0,0270	1,481	0,0277
<b>C5-C6</b>	<b>1,369</b>	1,330	0,0293	1,374	0,0036	1,375	0,0044	1,364	0,0037	1,367	0,0015
<b>C6-N1</b>	<b>1,408</b>	1,386	0,0159	1,382	0,0188	1,392	0,0115	1,370	0,0277	1,378	0,0218
<b>N1-C2</b>	<b>1,314</b>	1,366	0,0381	1,394	0,0574	1,399	0,0608	1,379	0,0471	1,383	0,0499
<b>C2-O2</b>	<b>1,246</b>	1,225	0,0171	1,236	0,0081	1,261	0,0119	1,229	0,0138	1,252	0,0048
<b>C2-N3</b>	<b>1,345</b>	1,375	0,0218	1,388	0,0310	1,391	0,0331	1,375	0,0218	1,375	0,0218
		Média <b>0,0214</b>		<b>0,0205</b>		<b>0,0230</b>		<b>0,0238</b>		<b>0,0244</b>	



Dos resultados apresentados nas Tabelas 1, 2, 3 e 4 podemos verificar a boa concordância entre os nossos resultados e os resultados experimentais e teóricos disponíveis, em relação aos aspectos extruturais das bases do DNA.

Com o objetivo de escolher o funcional de troca e correlação , além do tipo de base a ser adotada, extraímos das Tabelas 1, 2, 3 e 4 as médias dos desvios relativos de cada uma das modalidades calculadas em relação às medidas experimentais, que estão apresentadas na Tabela 5.

Tabela 5: Tabela comparativa das médias dos desvios relativos obtidos para os comprimentos das ligações segundo opções de cálculo.

	DZ	DZP	DZ/DZP
LDA	0,0244	0,0123	1,984
GGA	0,0180	0,0132	1,364
LDA/GGA	1,356	0,932	

Desde o início ficou clara a melhor adequação das bases com polarização , tendo melhorado em 36,4 % os resultados das bases GGA e em 98,4 % o resultado das bases LDA.

Quanto ao modelo de funcional de troca-correlação ficou claro que a adoção de cálculos LDA é o mais adequado à situação, já que apresentou resultados melhores na média (em torno de 7%) e possui um nível de comprometimento de recursos computacionais menor que cálculos GGA. Em alguns outros trabalhos já foi maior eficiência nos cálculos com o uso da LDA, como no trabalho de Tournus e Charlier [38].

Assim, todos os resultados apresentados nesse trabalho utilizaram o conjunto de bases DZP com aproximação LDA para o termo de troca-correlação na aproximação Ceperley-Alder.

Implicitamente, pelos bons resultados dos cálculos (nos tamanhos das ligações para a modalidade DZP/LDA, 1,23% de discordância) fica assegurada a validade dos pseudo potenciais e bases usadas. Essa confirmação é importante uma vez que a mudança de ambiente químico de simulação pode acarretar drásticas mudanças no comportamento químico das espécies atômicas fazendo com que um pseudopotencial adequado para uma situação não o seja para outra.

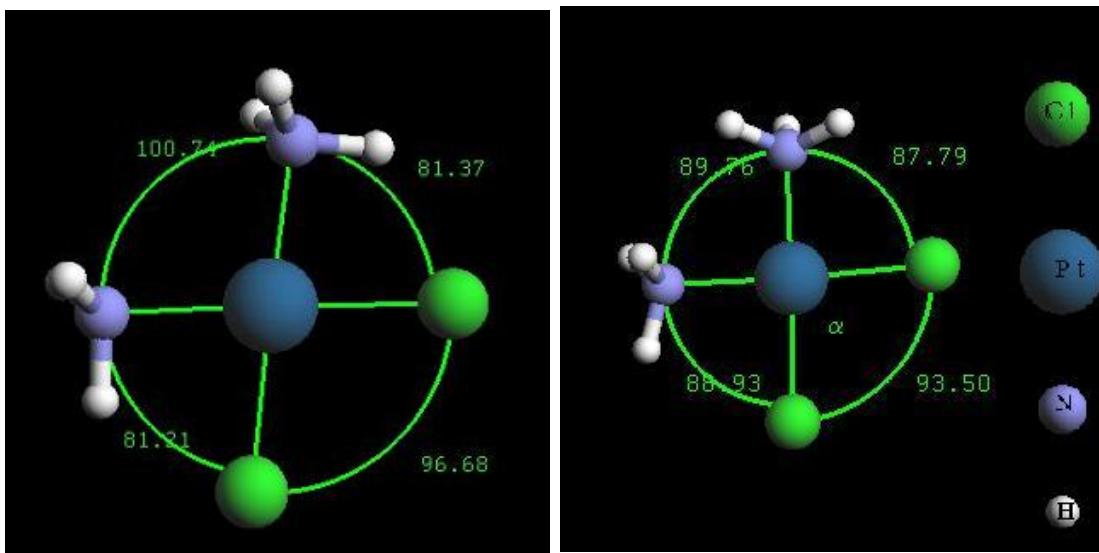


Figura 13: Estrutura da cisplatina simulada no vácuo.

Figura 14: Estrutura da cisplatina modificada pela presença do meio aquoso.

#### 4.1.2 A Cisplatina

A cisplatina -"cis-diaminodicloroplatina(II)"é um complexo de coordenação com geometria quadrática plana, formado por um átomo central de platina, o qual liga-se a dois átomos de cloro e dois grupos amônia e arranjo plano aproximadamente quadrado. Os grupos de amônia (e os átomos de cloro) encontram-se do mesmo lado da molécula, como mostrado nas Figuras 13 e 14.

Em nossos cálculos, observamos uma grande diferença estrutural da cisplatina nas simulações no vácuo e na presença de moléculas de água. Para os cálculos no vácuo obtivemos, para os ângulos, valores maiores para os casos Cl-Pt-Cl e N-Pt-N o que demonstra o efeito da água (no segundo caso) blindando a interação via ligação de hidrogênios entre as amônias e os átomos de cloro.

Tabela 6: Tabela comparativa das distâncias interatômicas (em angstrons) e ângulos (em graus) na molécula de cisplatina, valores experimentais e calculados e seus desvios.

	Nossos resultados (Vácuo)	Carloni (Vácuo)	Nossos resultados (Água)	Carloni (Água)	Exp.
Pt-Cl	2,27 (0,03)	2,34 (0,01)	2,28 (0,02)	2,36 (0,01)	2,33
Pt-N	2,06 (0,03)	2,10 (0,05)	2,00 (0,01)	2,03 (0,01)	2,01
N-Pt-N	100,74 (0,04)	98 (0,13)	89,8 (0,03)	89 (0,02)	87
N-Pt-Cl	81,3 (0,10)	83 (0,08)	87,8 (0,03)	88 (0,03)	90,3
Cl-Pt-Cl	96,7 (0,05)	96 (0,04)	93,5 (0,02)	94 (0,02)	91,9

Os resultados obtidos para a cisplatina em meio aquoso e no vácuo e comparados a valores obtidos em resultado anterior [40] e experimentais [41] são apresentados na Tabela

6 e ilustrados nas Figuras 13 e 14

Como mais um teste para o pseudopotencial e o conjunto de bases utilizados geramos o valor para o comprimento de ligação na molécula de  $Cl_2$ . O valor obtido foi 2,03 angstrons, o que representa um desvio de 7% do valor experimental [42] ( 1,9 Ang.). Ficou estabelecido assim os pseudopotenciais e bases do cloro e da platina como adequados à execução da simulação em questão.

## 4.2 Cisplatina - Análise Eletrônica

Apesar dos critérios de Mulliken para a atribuição de cargas aos átomos não representarem quantitativamente o sentido físico adequado dessa grandeza, essa é uma verificação importante para, em termos comparativos, avaliarmos os elementos com maiores e menores possibilidades de se envolverem em processos de transferência de cargas. Em seguida apresentamos para os casos da cisplatina, par guanina-citosina e para o par adenina-timina representação da densidade de cargas para melhor compreensão desses resultados.

Para a cisplatina em meio aquoso obtivemos os valores de cargas ( $Z_N - Q_{Mulliken}$ ) mostrados na Tabela 7. Por esses valores verifica-se que os grupos amônia compõem a parte mais negativa da molécula, tornando-se, o átomo de platina, um doador de cargas e os átomos de cloro ficando ligeiramente negativos. Note que a maneira mais prudente de analisar esses dados é considerando-os como resultado da interação entre átomos adjacentes e ainda, que a soma das cargas mostradas não se cancelam por não estarem representados os átomos das moléculas de água, consideradas na simulação .

A Figura 15 mostra uma isosuperfície de densidade de cargas da cisplatina imersa em água, ilustrando a maior densidade eletrônica nas amônias ficando a platina e os átomos de cloro com menor densidade eletrônica. Essa tendência de transferência de cargas dos átomos de cloro para o restante da molécula também foi verificada por Carloni *et al.*, em cálculo DFT [40].

O gráfico da Figura 16 mostra a densidade de estados eletrônicos nas proximidades do nível de Fermi ( $E_F$ ) revelando seu caráter isolante, com um gap de energia de 3,5 eV correspondente à diferença de energia entre o estado  $\pi^*$  (LUMO) e o estado  $\pi$  (HOMO)

Tabela 7: Carga dos átomos da cisplatina em meio aquoso pelo critério de Mulliken, em unidades da carga elementar.

Átomo	Carga
Pt	1,582
Cl	-0,060
Cl	-0,016
N	-0,185
N	-0,155
H	0,003
H	0,016
H	0,014
H	-0,004
H	0,056
H	0,024

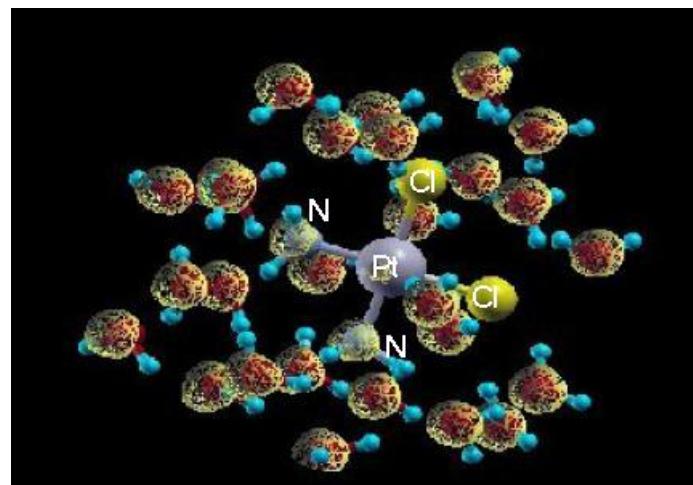


Figura 15: Uma iso-superfície de densidade de cargas da cisplatina imersa em água.

cujas ilustrações se encontram nas Figuras 17 e 18. Obtivemos o valor de 8,79 Debye para o seu momento de dipolo elétrico. O alto valor do momento de dipolo constitui uma das variáveis possivelmente relevantes para a identificação da atividade anti-tumoral das moléculas [43].

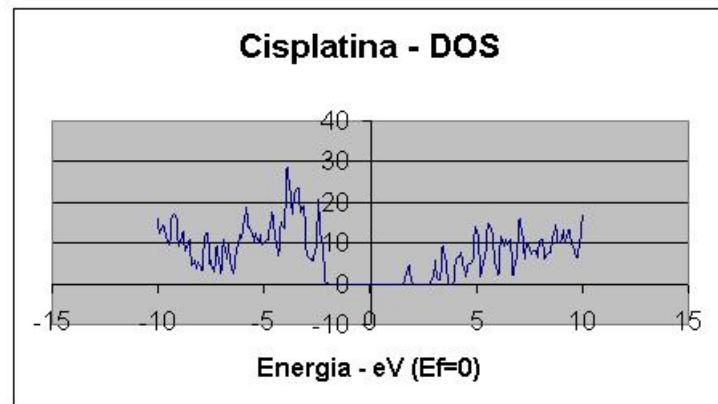


Figura 16: Densidade de estados eletrônicos para a cisplatina de -10 eV a +10 eV a partir de Ef.

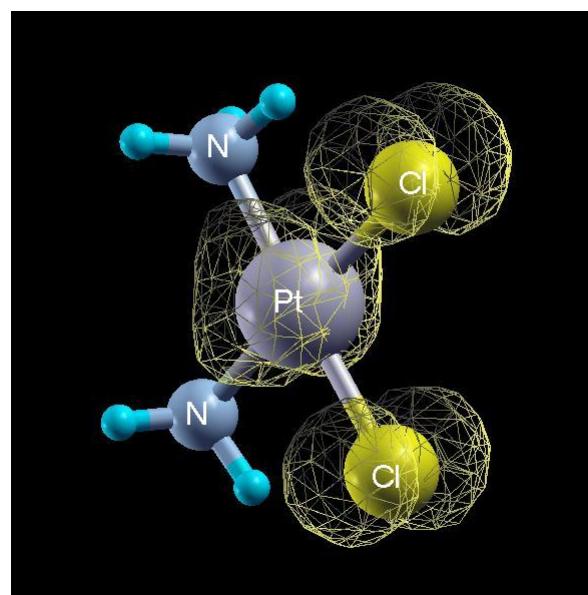


Figura 17: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO da cisplatina.

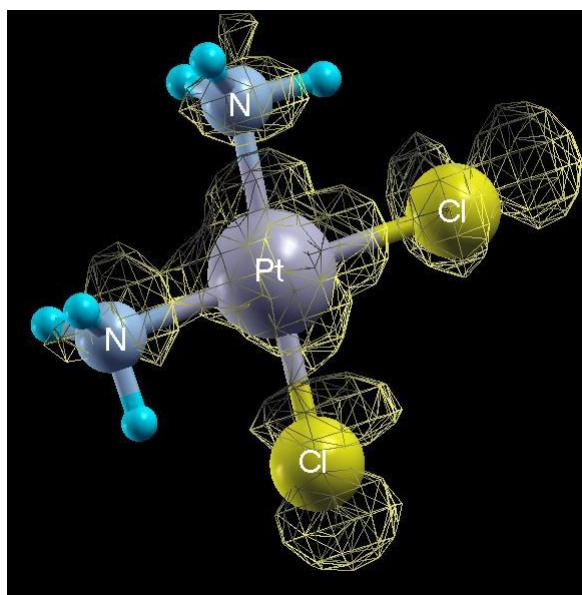


Figura 18: Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO da cisplatina.

### 4.3 Par guanina-citosina

. A Figura 19 mostra a estrutura otimizada em vácuo do par guanina-citosina ligada às pentoses, utilizando, ainda bases DZP e funcional de troca e correlação LDA. Obtivemos os valores para a população de Mulliken para todos os átomos, como mostrados na Tabela 8. Entre os átomos de hidrogênio podemos notar que não existe, à princípio, nenhum átomo com tendência a deixar a molécula por apresentarem valores não exageradamente positivos. Os hidrogênios com os números 28, 57 e 59, que possuem um valor negativo alto, são participantes das pontes de hidrogênio, o que justifica esse fato, como pode também ser observado na Figura 20 que mostra uma isosuperfície de densidade de cargas. No caso dos nitrogênios podemos notar os átomos 44 e 42 que são os de menor carga positiva. Creditando-se o fato de sua carga ser positiva à arbitrariedade do critério, podemos verificar que se tratam dos nitrogênios mais 'negativos', portanto, mais aptos a participarem de uma ligação química pelo partilhamento ou transferência de cargas. Conforme descrito na introdução desse trabalho, a cisplatina tem como alvo experimentalmente mais evidenciado no nitrogênio 44 da guanina.

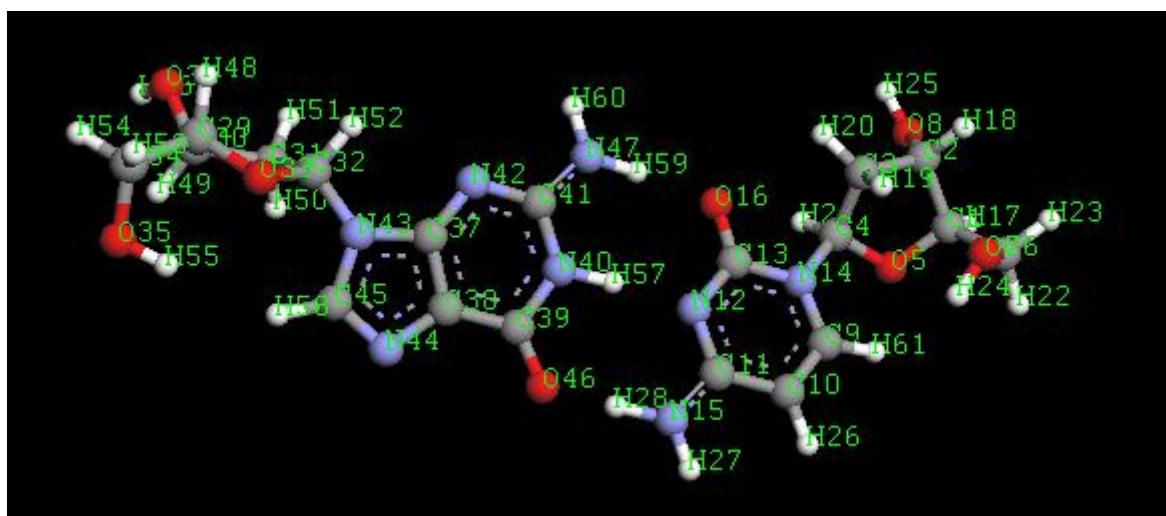


Figura 19: Estrutura otimizada do par guanina-citosina com os índices dos átomos para referência.

Tabela 8: Carga dos átomos do par citosina guanina pelo critério de Mulliken, em unidade de carga elementar.

Hidrogênios		Carbonos		Nitrogênios		Oxigênios	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
17	0,002					5	0,168
18	0,006					7	0,029
19	-0,028					8	0,011
20	-0,011	1	-0,026			16	0,187
21	0,003	2	-0,029			33	0,178
22	0,029	3	0,001			35	0,031
23	0,032	4	-0,175			36	0,018
24	0,028	6	-0,080			46	0,208
25	0,045	9	-0,149				
26	-0,015	10	-0,006				
27	0,020	11	-0,292				
28	-0,282	13	-0,523				
48	-0,015	29	-0,043				
49	-0,009	30	-0,058				
50	0,007	31	-0,009				
51	0,014	32	-0,188				
52	-0,009	34	-0,061				
53	0,019	37	-0,342				
54	0,026	38	-0,141				
55	-0,023	39	-0,335				
56	0,042	41	-0,448				
57	-0,329	45	-0,314				
58	-0,013						
59	-0,209						
60	0,017						
61	-0,051						

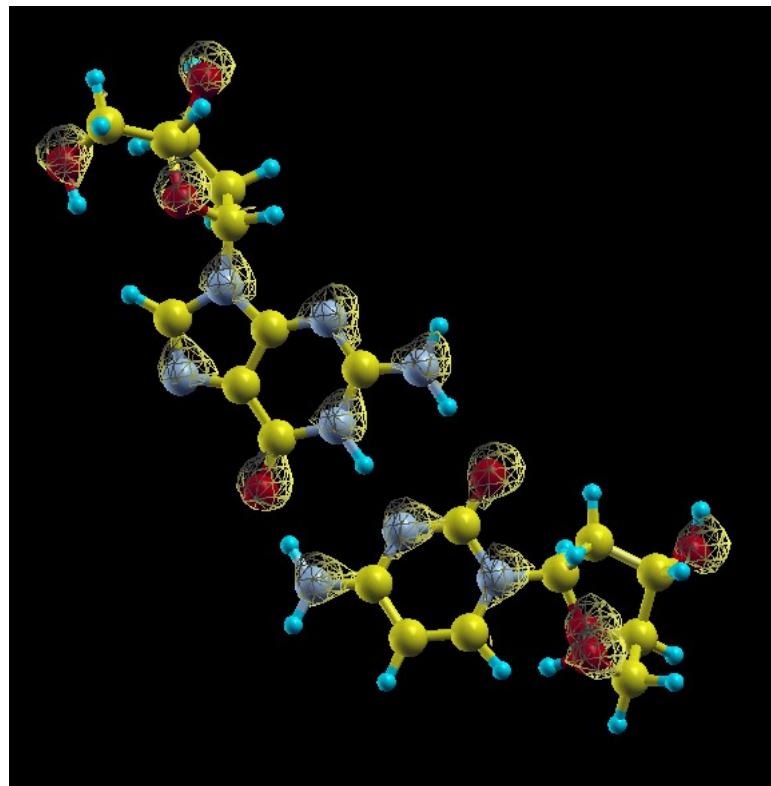


Figura 20: Superfície de iso-densidade de carga do par guanina-citosina.

Na busca de uma mais completa caracterização dos sistemas estudados com base nas opções de bases e funcional de correlação e troca foram levantados resultados adicionais como os momentos de dipolo e distâncias dos átomos participantes das pontes de hidrogênio. Esses resultados obtidos na literatura para cálculos GGA estão apresentados nas Tabelas 9 e 10 onde são comparados com outros resultados[44]. O confronto mostra uma boa correspondencia no valor do momento de dipolo mas falha nas distâncias das pontes de hidrogênio, provavelmente mostrando a necessidade de um nível de teoria mais elevado no tratamento dessas forças menos intensas. Conforme Machado *et al.*[46] o uso da aproximação LDA leva a um decréscimo de até 15 por cento nas distâncias da ligações com pontes de hidrogênio, o que é verificado aqui. Obtivemos o valor de 2,42 eV para a transição Homo-Lumo, ilustrados nas Figuras 21 e 22.

Tabela 9: Tabela comparativa do momento de dipolo na base citosina-guanina e desvio relativo entre os resultados desse trabalho e resultado GGA anterior, em Debye, e seu desvio relativo.

Calculado (LDA)(I)	GGA(II)	$\delta$
6,268	6,1	0,03

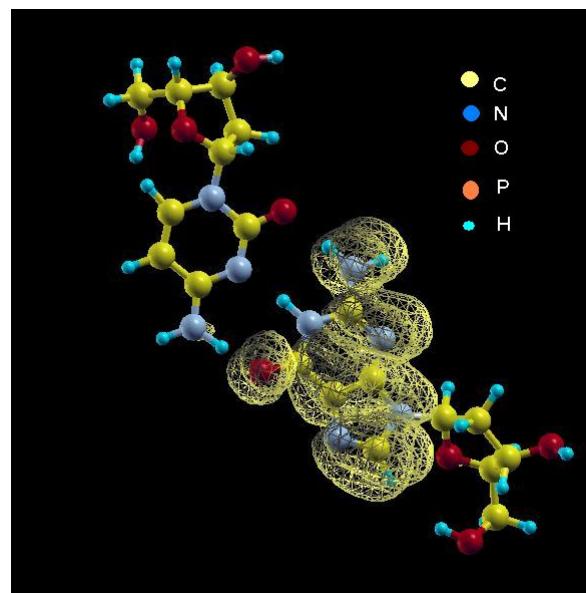


Figura 21: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO do par dc-dg.

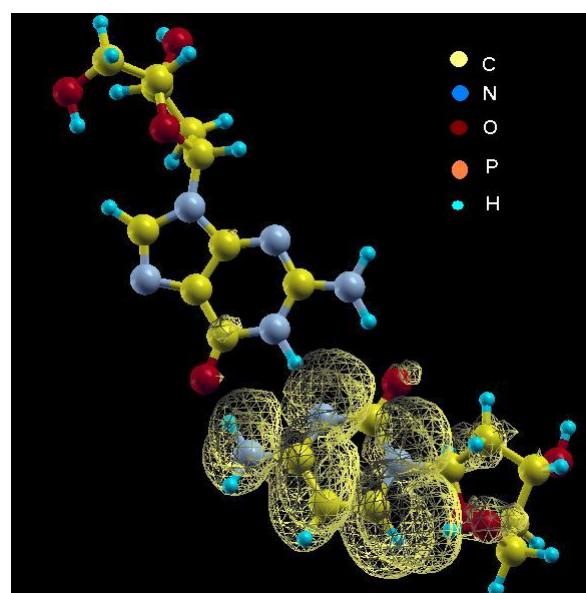


Figura 22: Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO do par dc-dg.

Tabela 10: Tabela comparativa das distâncias das pontes de hidrogênio na base citosina-guanina, em Ang..

I/II	Experimental [44] (I)	cálculo GGA	Esse trabalho - LDA (II)
O6-N4	2,91	2,770 (0,04)	2,56 (0,12)
N1-N3	2,95	2,913 (0,01)	2,75 (0,07)
N2-O1	2,86	2,872 (0,00)	2,84 (0,00)

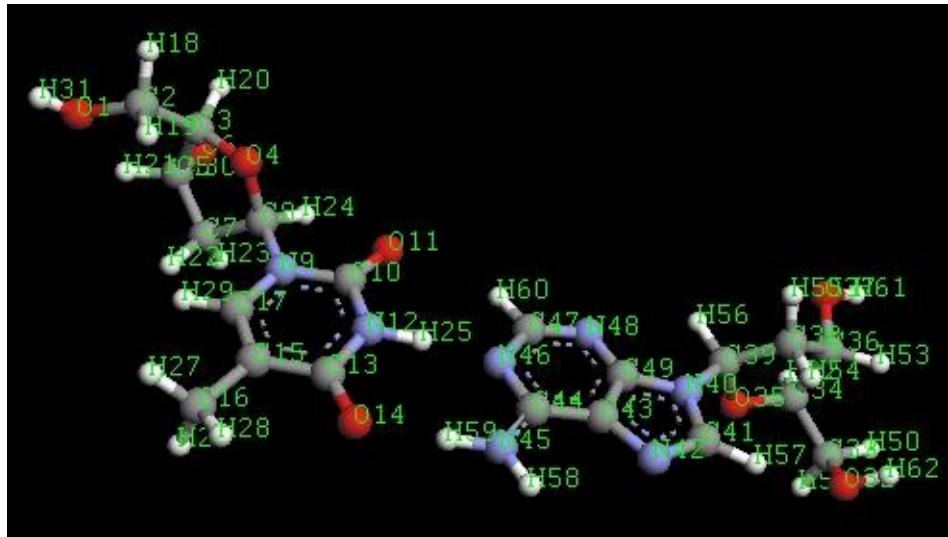


Figura 23: Índices dos átomos do par adenina-timina.

#### 4.4 Par adenina-timina.

A Figura 23 apresenta a estrutura otimizada para o par adenina-timina ligado à pentose.

O resultado da população de Mulliken, mostrado na Tabela 11, reforça o resultado obtido para o par citosina-guanina. Fica claro, mais uma vez, a densidade eletrônica alta para os hidrogênios partipantes das pontes de hidrogênio; entre os nitrogênios, o átomo de maior densidade eletrônica é o nitrogênio rotulado N42 na Figura 23, que é o equivalente ao nitrogênio rotulado N44 na estrutura da citosina-guanina. Assim como no caso do par citosina-guanina, permanece a ausência de hidrogênios facilmente ionizáveis (carga eletrônica positiva considerável).

A ilustração da Figura 24 mostra uma superfície de iso-densidade para o par adenina-

Tabela 11: Carga dos átomos do par adenina-timina pelo critério de Mulliken, em unidade de carga elementar.

Hidrogênios		Carbonos		Nitrogênios	
Átomo	Carga	Átomo	Carga	Átomo	Carga
18	0,028	21	-0,044	9	0,552
19	-0,009	22	-0,007	12	0,518
20	-0,006	23	0,036	40	0,545
		24	-0,025	42	0,190
		25	-0,313	45	0,318
		26	0,008	46	0,435
		27	0,008	48	0,256
		28	-0,008		
		29	0,005		
		30	0,044		
		31	0,054		
		50	0,021		
		51	0,034		
		52	-0,009		
		53	0,008		
		54	-0,009		
		55	0,026		
		56	-0,007		
		57	-0,003		
		58	0,015		
		59	-0,201		
		60	-0,012		
		61	0,052		
		62	0,041		

Oxigênios	
Átomo	Carga
1	0,044
4	0,144
6	0,015
11	0,119
14	0,177
32	0,003
35	0,127
37	0,015

timina a partir da densidade eletrônica fornecida pelo SIESTA.

Os resultados para o momento de dipolo e comprimento das ligações ponte de hidrogênio para a adenina-timina são mostrados nas tabelas 12 e 13. Neste caso a correspondência dos valores para o momento de dipolo estão totalmente discrepantes (80% de desvio relativo) que revela, mais uma vez, a inadequação do cálculo LDA para forças em sistemas fracamente ligados. Quanto as pontes de hidrogênio, estas mantêm a precisão do caso citosina-guanina mas com menor acurácia que os cálculos GGA. Para a energia Homolumo, ilustrados nas Figuras 25 e 26, foi obtido o valor de 3,08 eV. É importante observar que, assim como no caso do par dc-dg, a transição HOMO-LUMO para o par da-dt se dá através da migração de cargas da base púrica (guanina e adenina) para a pirimídica (citosina e timina).

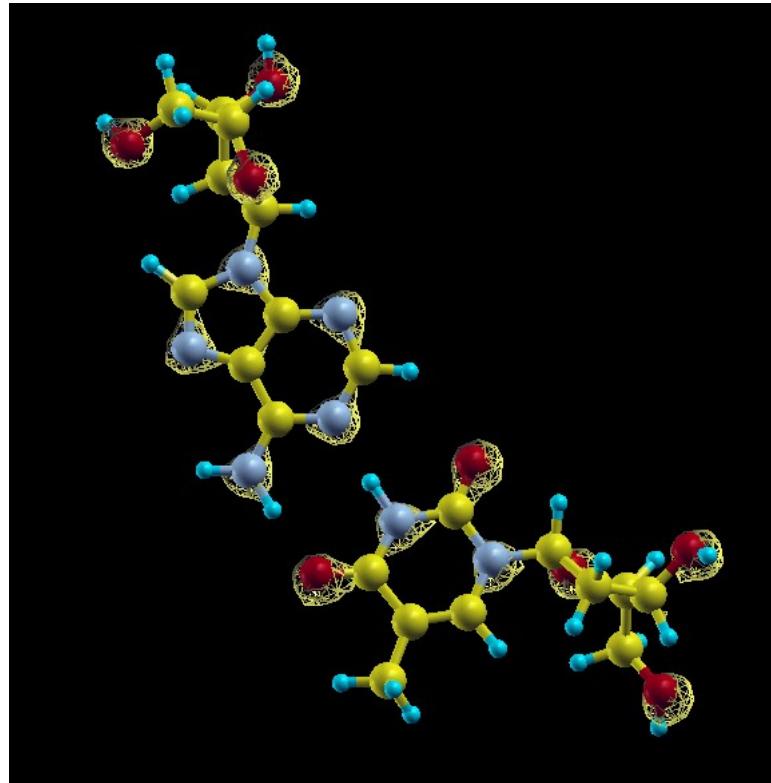


Figura 24: Superfície de iso densidade de carga do par adenina-timina.

Tabela 12: Tabela comparativa do momento de dipolo na base adenina-timina entre os resultados desse trabalho e resultado GGA anterior, em Debye e seu desvio relativo.

Calculado (LDA)(I)	GGA(II)	$\delta$
0,84	1,4	0,8

Tabela 13: Tabela comparativa das pontes de hidrogênio na base adenina-timina, em Ang, os desvios relativos dos resultados estão entre parênteses.

	Experimental [44] (I)	cálculo GGA	Esse trabalho - LDA (II)
N1-N3	2,82	2,859 (0,01)	2,79 (0,01)
N6-O4	2,95	2,946 (0,01)	2,85 (0,03)

## 4.5 DNA - Caracterização e verificação de estabilidade

### 4.5.1 Simulação de dois pares de bases.

No caso da simulação para os pares de base no fragmento de DNA considerado (dois pares de base ligados às pentoses e conectados pelos grupos fosfatos), há a questão da

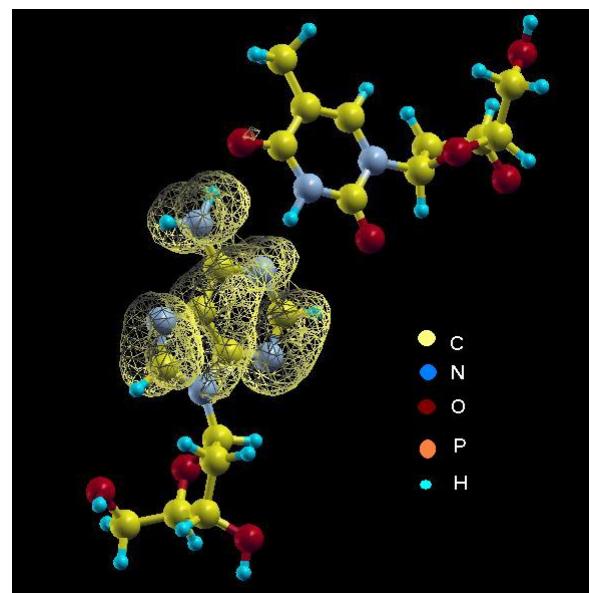


Figura 25: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO do par da-dt.

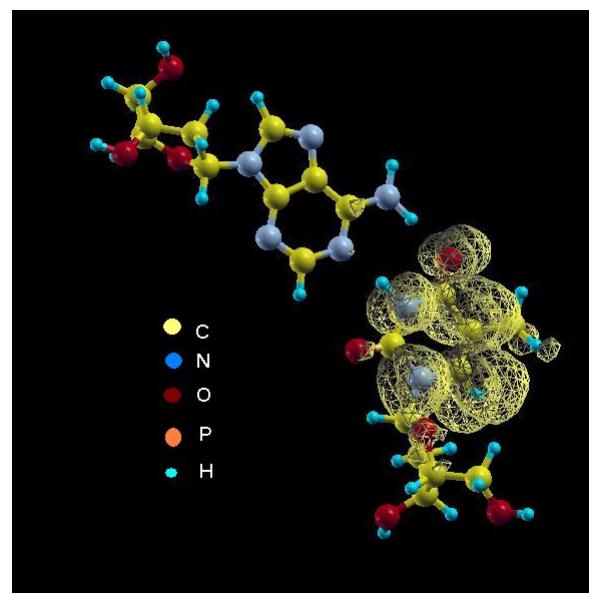


Figura 26: Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO do par da-dt.

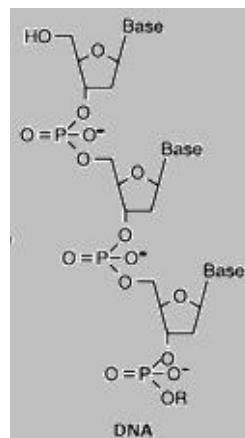


Figura 27: Estrutura da cadeia do DNA retirado da referência [45].

ionicidade do radical fosfato. Esse fato pode ser compreendido pela análise da estrutura desse radical, onde o átomo de fósforo, com número de oxidação 5 naturalmente participaria de 5 ligações. No caso do DNA, esse átomo se liga a 4 oxigênios, um deles através de uma ligação dupla. Dos três oxigênios restantes dois se ligam aos carbonos 3 e 5 das pentoses ligadas às bases acima e abaixo ; o terceiro oxigênio permanece com uma ligação pendente, como mostrado na figura 27 [45]. Essa ligação pendente impede a estabilidade da molécula de DNA no vácuo. Tentativas nesse sentido mostraram a atração pelo grupo fosfato de átomos de hidrogênios ligados à base, na tentativa de saturar essas ligações pendentes.

A inclusão, no sistema, de um elétron para cada grupo fosfato, causa a saturação dos orbitais pendentes do oxigênio, produzindo um radical  $(PO_4)^{-}$  e tornando o DNA uma molécula negativamente carregada, como observado experimentalmente.

Por essa forma sutil com que se processa o equilíbrio estrutural dessa molécula que ao mesmo tempo possui uma estabilidade enorme, tendo em vista as suas dimensões e é capaz de participar de tão variados e sensíveis processos fisico-químicos como sua duplicação, síntese de proteínas, auto regeneração , entre outros mecanismos que compõem sua funcionalidade tão fundamental à manutenção da vida.

Diante dessa complexida fez-se necessária uma estratégia para atingir a estrutura final de equilíbrio do DNA. A opção foi de dividir a tarefa em pequenas etapas e, a partir de cada fase intermediária ir-nos aproximando da estrutura real. Assim o planejamento definiu as etapas:

- Simulação no vácuo de fragmento da estrutura do DNA com átomos de hidrogênio aderidos no fosfato para passivar a tendência de ligação nesse sítio da molécula.

- Dissolver em água o resultado da simulação anterior para que o efeito de blindagem da água ajude a estabilizar a estrutura.
- A partir do resultado da etapa anterior retirar os átomos de hidrogênio acrescidos, deixando a estrutura do DNA porém com carga líquida total igual a zero.
- Por fim acrescentar à estrutura os elétrons (um para cada grupo  $(PO_4)$  presente) usando o artifício do pacote computacional SIESTA do parâmetro NETCHARGE =.

Em cada uma dessas etapas pretende-se fazer uma análise das mudanças estruturais e eletrônicas a fim de promover um maior conhecimento dos processos e as implicações de cada uma de suas diferenças.

As Figuras 28, 29 e 30 mostram as estruturas estáveis para as três primeiras etapas ( $DNA + 2H^+$  no vácuo,  $DNA + 2H^+$  na água e o  $DNA^0$  na água).

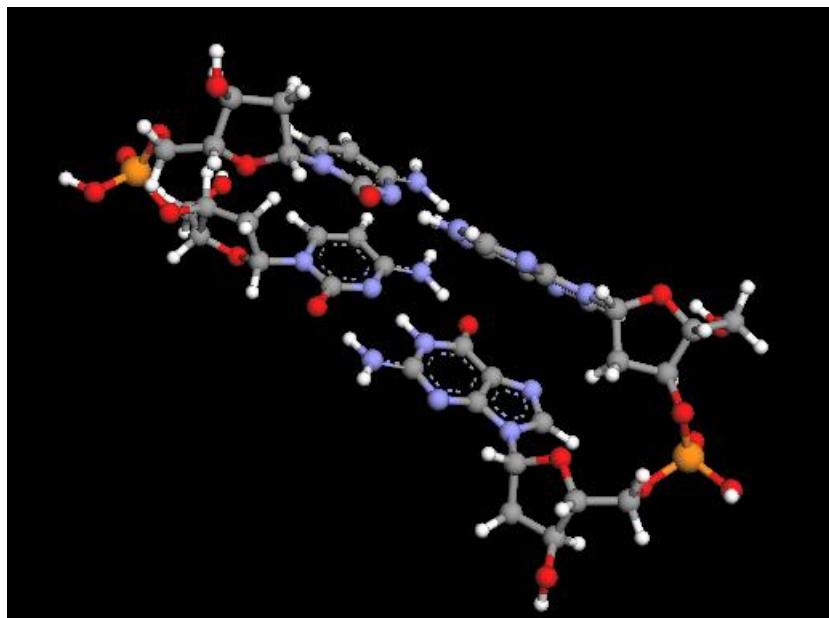


Figura 28: DNA simulado no vácuo com dois hidrogênios acrescentados aos átomos de fósforo.

De notável, nesse mesmo processo observamos um nítido aumento na densidade eletrônica, além do grupo fosfato, dos sítios N7 como mostram as Figuras 31, 32, 33 e 34.

A reatividade química de um determinado composto está intrinsecamente ligada a disponibilidade de elétrons para que um compartilhamento ou transferência de cargas se processe o que usualmente conhecemos por ligação química. Portanto na investigação da

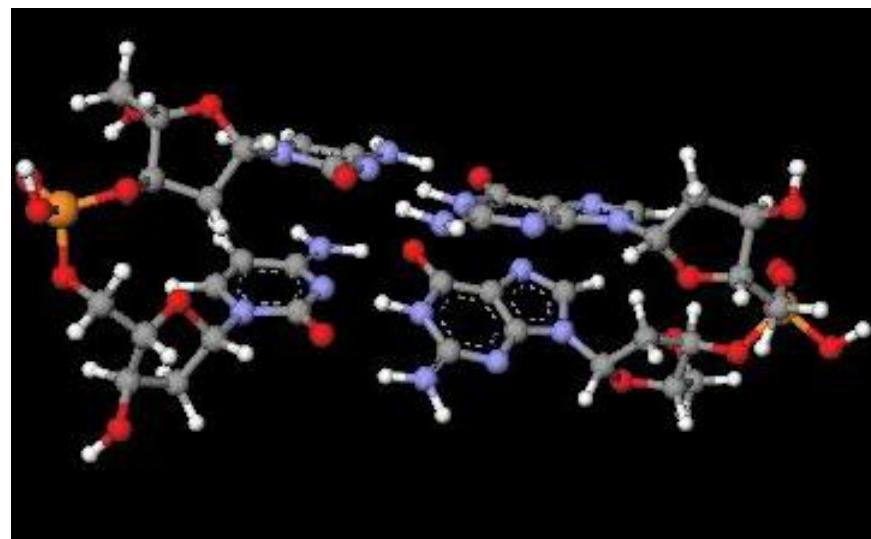


Figura 29: DNA simulado na presença de água, ainda com os Hidrogênios acrescentados.

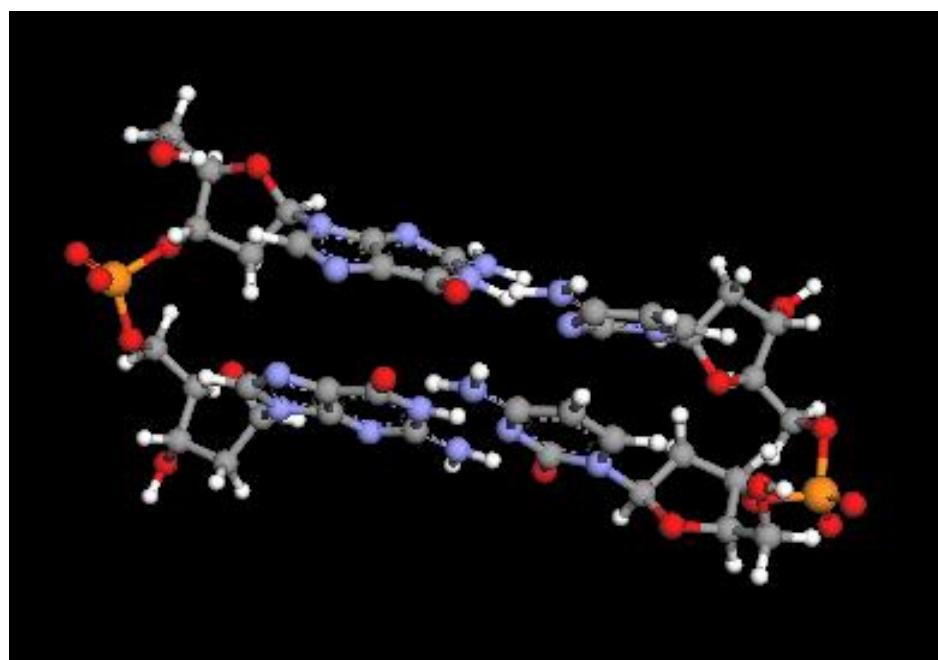


Figura 30: DNA simulado em água tendo sido retirados os hidrogênios acrescentados nos fosfatos.

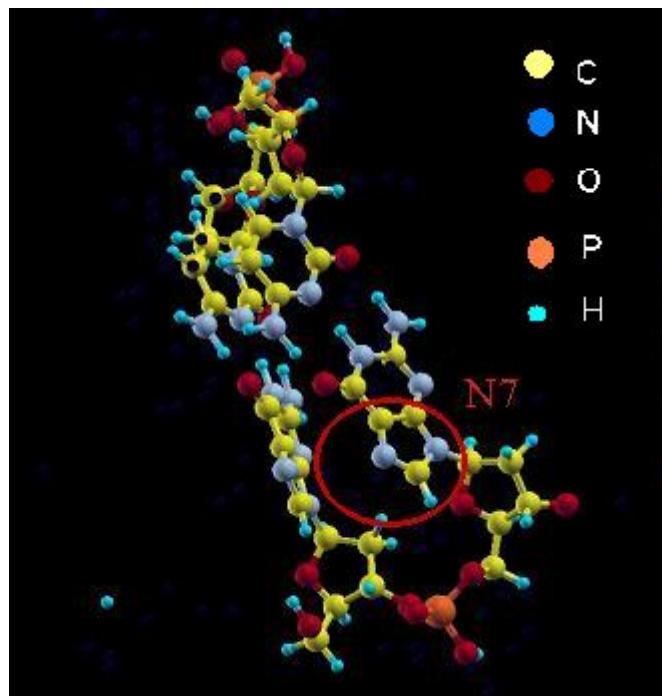


Figura 31: Estrutura do DNA com dois pares de bases com os Hidrogênios ligados aos grupos fosfato. N7 em destaque

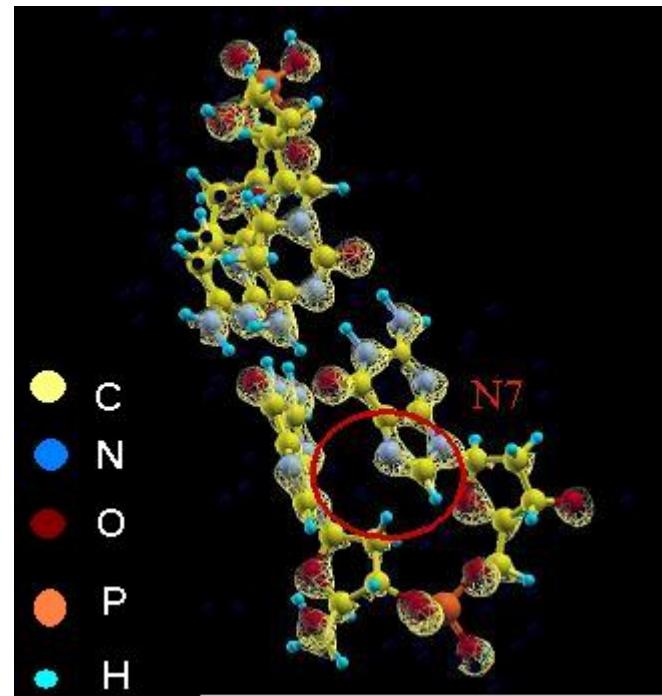


Figura 32: Densidade eletrônica da estrutura da Figura 31; N7 em destaque.

reatividade do DNA e para a caracterização dos pontos de maior probabilidade de ligações é fundamental a análise dos possíveis processos de transferências de cargas. Nesse intuito, procedemos a simulação do fragmento de DNA relevando as mudanças nas densidades eletrônicas e tentando justificar o seu comportamento na interação com agentes

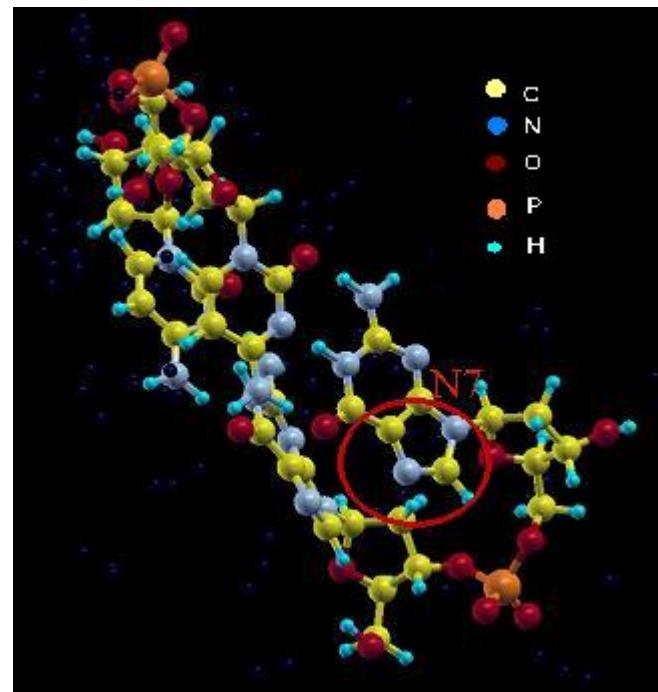


Figura 33: Estrutura do DNA com dois pares de bases retirados e os o Hidrogênios ligados aos grupos fosfato. N7 em destaque.

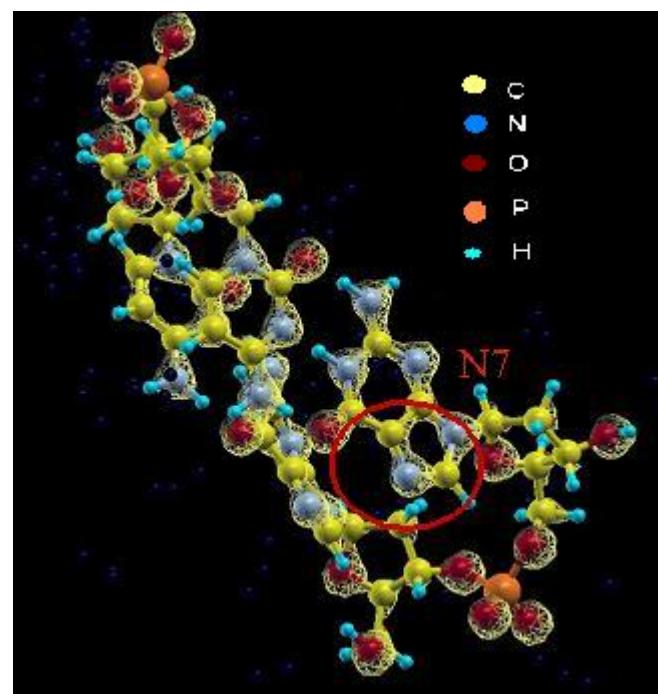


Figura 34: Densidade eletrônica da estrutura da Figura 33. (N7 em destaque).

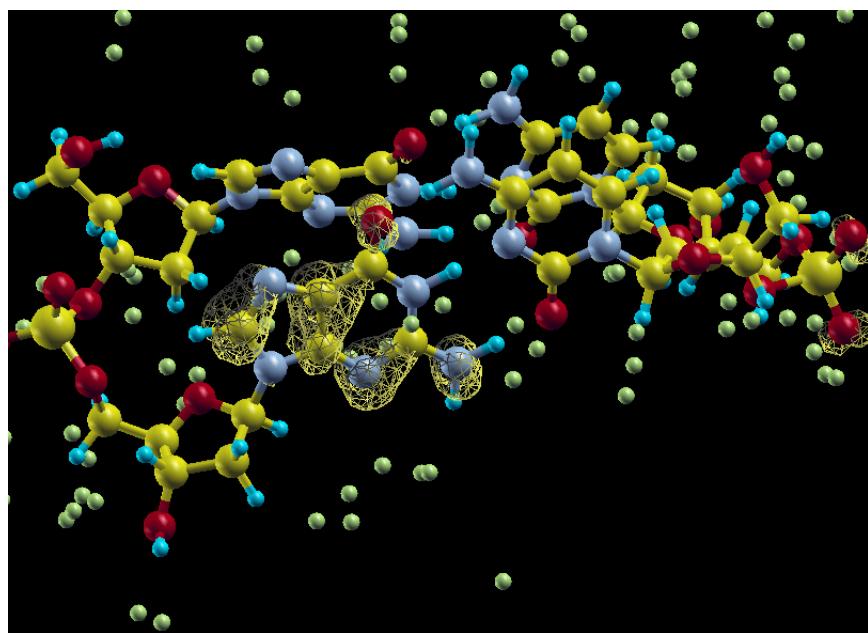


Figura 35: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO-2 da estrutura final do DNA.

farmacológicos, como o caso da cisplatina.

As figuras 33 e 34 que se referem à estrutura onde retiramos os átomos de Hidrogênio dos grupos fosfatos, apresentam uma evidente propensão à ligações químicas pela alta densidade eletrônica e pela sua localização bastante externa ao resto da molécula.

Fica muito bem caracterizado, então, a importância da citada 'falta' dos hidrogênios que permite que um elétron do átomo do fósforo que estaria confinado pela ligação P-H passa a difundir sua carga por toda a cadeia do DNA permitindo uma maior reatividade. Isso reforça a suspeita da melhor aptidão do sítio N7 para essa interação .

Para obtenção da estrutura final para o DNA usamos o artifício implementado no programa SIESTA que, a partir de uma estrutura otimizada, simplesmente adiciona elétrons no sistema a fim de obter os novos estados eletrônicos. Nos cálculos assim realizados, pode-se observar a estabilização da estrutura do DNA, levando a uma nova configuração eletrônica cujos orbitais HOMO-2, HOMO-1, HOMO, e LUMO são ilustrados nas Figuras 35, 36, 37 e 38

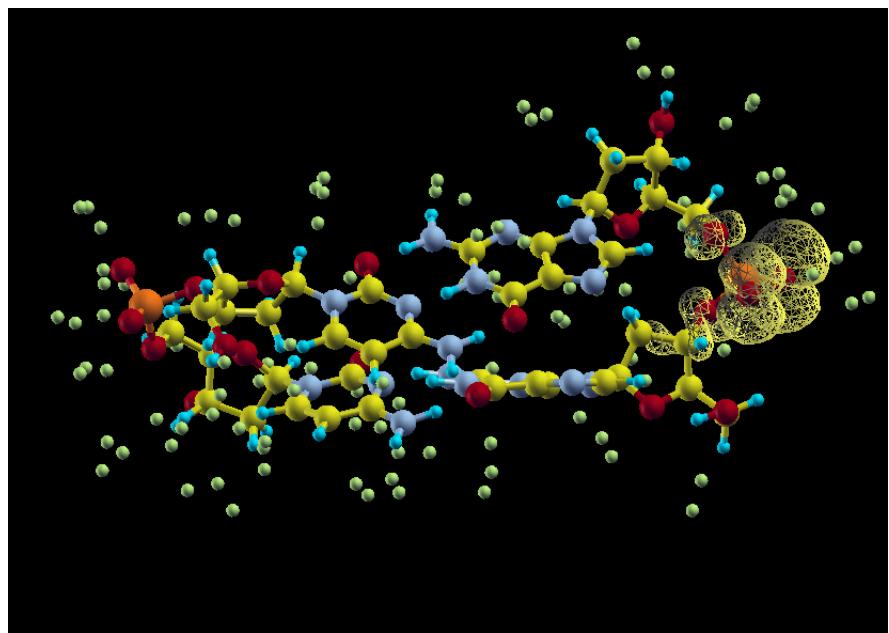


Figura 36: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO-1 da estrutura final do DNA.

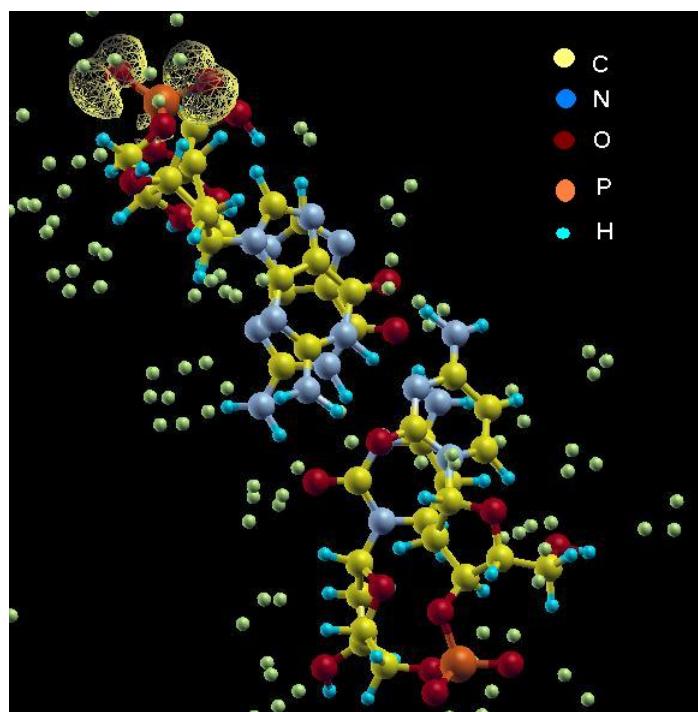


Figura 37: Uma iso-superfície de densidade para o orbital HOMO da estrutura final do DNA.

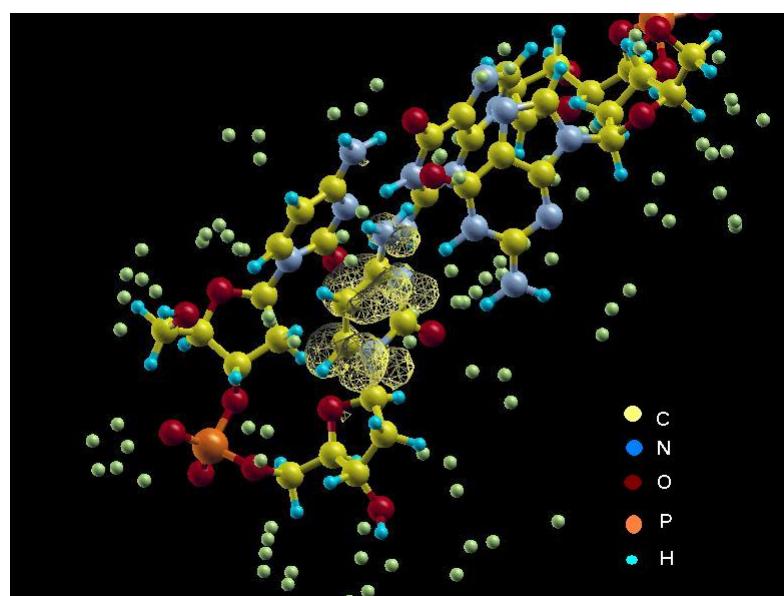


Figura 38: Uma iso-superfície de densidade para o orbital LUMO da estrutura final do DNA.

Observa-se que o orbital de maior energia ocupado (HOMO) se concentra nos oxigênios do grupo fosfato e o orbital de menor energia desocupado (LUMO) se localiza nas bases pirimídicas, como já se apresentava desde o estudo do par isolado. Analisando os orbitais HOMO-1 e HOMO-2 verificamos também no HOMO-2 o orbital localizado na base púrica como se os elétrons adicionados simplesmente tivessem criados os novos estados HOMO e HOMO-1 deixando o HOMO-2 e LUMO como o mesmo padrão da estrutura sem os elétrons ionizantes. A diferença entre as energias foi calculada em 0,27 eV o que mostra uma tendência em ser verificar a Teoria Eletrônica do Câncer (TEC) descrita na secção 2.12 que ressalta a necessidade de elétrons livres como fator para existência de matéria animada (ser vivo)[28].

## 4.6 Simulação da cisplatina ligada ao DNA.

Um entrave existe em relação à aplicação de nosso último modelo de DNA ao caso de estudo da cisplatina ligada ao DNA. O fato é que, por se tratar de um recurso de processamento que não se considera algumas correções de energia, a adição de cargas só deve ser feita, responsavelmente, sobre estruturas já convergidas (segundo o próprio manual, e mensagens da execução). Por esse motivos voltamos ao modelo anterior do DNA (sem a adição da cargas ionizantes) como recurso de trazer evidências do comportamento de interação entre droga e DNA. Essa substituição é limitada pelo fato de que o arranjo de cargas nos dois casos poderá ser completamente diferente, entretanto, é também interessante notar, que fazendo a adição das carga tanto ao DNA estabilizado quanto para a estrutura DNA-cisplatina estabilizado, sem promover a relaxação da uma diferença da ordem de 1 eV/Ang de máxima força sobre os átomos. Isso permite concluir que pelo menos estruturalmente as geometria não estarão em grande discordância.

Passamos, então, à simulação da cisplatina ligada ao fragmento de DNA, então sem os elétrons ionizantes mas sem os hidrogênios nos fosfatos, para o caso de ligação em duas guaninas adjacentes pertencentes à mesma cadeia, que é caso de maior evidência experimental [2]. Com isso obtivemos os resultados mostrados nas figuras 39, 40 e 41, que mostram a mesma estrutura sob três diferentes ângulos.

Dos cálculos da estrutura DNA ligada a cisplatina dissolvidos em água obtivemos a tabela 14 que relaciona esses valores a resultado experimental [6].

Tabela 14: Tabela comparativa das distâncias e ângulo obtidas com resultados experimentais para o sistema dissolvido em água. Em Angstrons e graus.

	Pt-N7 <sub>1</sub>	Pt-N7 <sub>2</sub>	N-Pt-N
Calculado	1,98	2,00	89,97
Experimental	2,03	2,06	90,0
Desvio	0.03	0,03	0.0

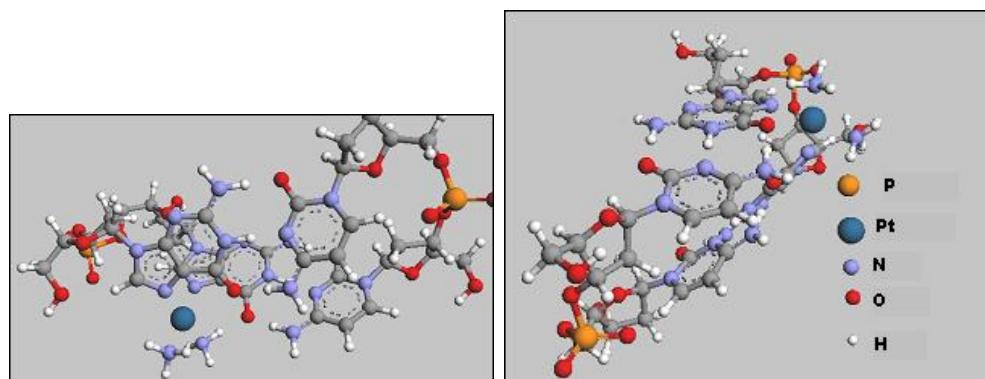


Figura 39: Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo.) - A.

Figura 40: Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo) - B.

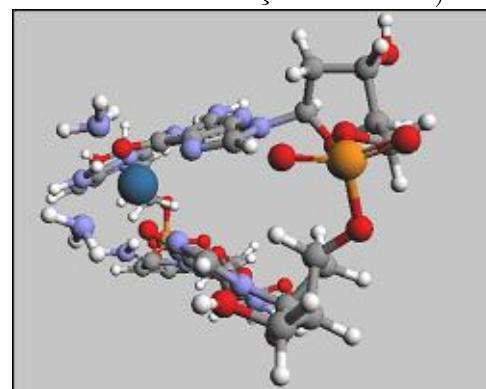


Figura 41: Aspectos da estrutura do DNA ligado à Cisplatina (Simulação no vácuo) - C.

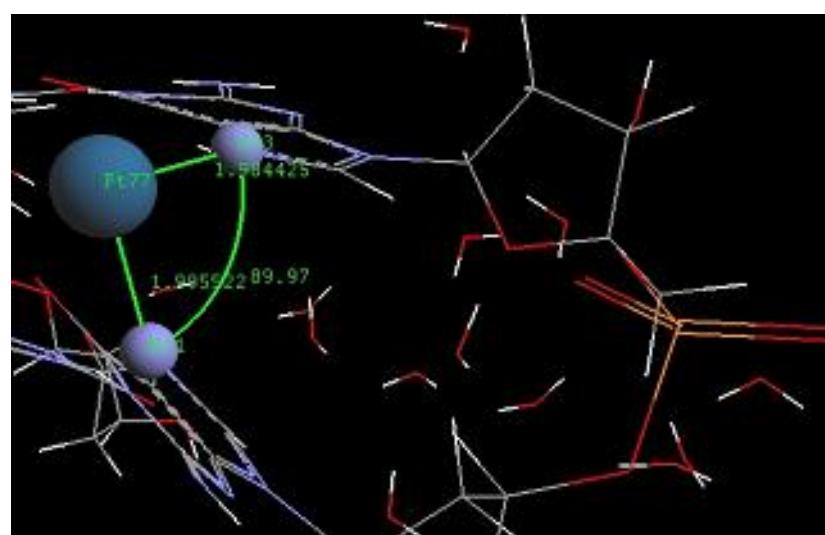


Figura 42: Medidas calculadas para o DNA ligado à cisplatina, em água.

Tabela 15: Ângulos de torsão, conforme Figura 43. Desvio entre parenteses

Ligaçāo	Trabalho [40]	Este trabalho	Experimental
I	-143 (0,19)	-142 (0,19)	-115
II	50 (0,04)	63 (0,22)	52
III	90 (0,04)	107 (0,22)	87
IV	-170 (0,05)	-154 (0,05)	-162
V	-70 (0,17)	-77 (0,28)	-60
VI	147 (0,28)	131 (0,14)	115
VII	60 (0,00)	60 (0,00)	50-60
VIII	129 (0,06)	131 (0,04)	137
IX	-68 (0,05)	-57 (0,18)	-65
X	-170 (0,06)	178 (0,01)	180

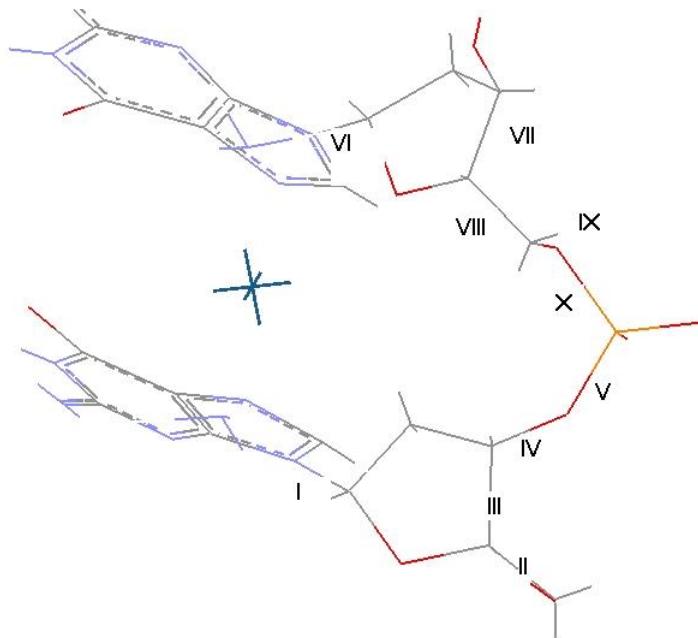


Figura 43: Referência para a Tabela de torções

Obtivemos também os ângulos de torção promovidos pela influência da cisplatina nas ligações na espinha do DNA. Essas medidas são mostradas na Tabela 15 em comparação com resultado anterior [40]. Apesar dos desvios deste trabalho estarem dentro da faixa de erros do trabalho teórico precedente, devemos nos prevenir que a estrutura do DNA não apresenta uma cadeia rígida o suficiente para buscarmos um ajuste perfeito nem com relação a situação de fato, muito menos em comparação a outros resultados teóricos.

## 4.7 Balanço energético da formação cisplatina-DNA

Um aspecto crucial para a verificação da viabilidade do caminho de uma reação química é a verificação da viabilidade energética do caminho proposto, ou seja, a constatação de que a energia dos produtos deve ser menor que a energia dos reagentes. Para isso levantamos os valores de energia para os reagentes - fragemento de DNA + cisplatina, e para os produtos - cisplatina ligada ao DNA + Cl<sub>2</sub> como na tabela 16.

Tabela 16: Tabela comparativa das energias e suas variações para os casos da cisplatina ligada a duas guaninas (gg) e a uma guanina e uma citosina (ag). Em eV.

Espécie	E <sub>Reagentes</sub>	E <sub>Produtos</sub>	δE
CPT - GG	- 40.386,8716	- 40.389,3616	2,4900
CPT - AG	- 40.283,0375	- 40.714,8074	431,7699

A expectativa de que a ligação da cisplatina na sequência guanina-guanina (GG), por ser experimentalmente mais comum, gerasse uma diminuição maior na energia do sistema é completamente frustrada nesse resultado. Esse fato nos leva à investigação do processo de aproximação da droga ao DNA na busca de uma barreira de potencial que justifique a menor ocorrência no site de menor energia (AG).

Visualizando a geometria otimizada para o sistema ligado na sequência AG mostrada na figura 44, notamos a formação de pontes de hidrogênio entre o nitrogênio N6 da adenina que se ligaria, originariamente, ao oxigênio O4 da timina, com os nitrogênios da cisplatina. Comparando esse caso com a guanina notamos que ao invés de atração neste caso a interação entre o sítio vizinho, que é ocupado por um oxigênio na guanina é de repulsão. Mostra-se muito provável, então que ao se aproximar da adenina a atração dipolo-dipolo entre os nitrogênios da cisplatina e da base se atraiam dificultando o posicionamento da droga em posição hábil para ligação aos nitrogênios N7, enquanto que, na guanina os nitrogênios da cisplatina seriam repelidos o que favorece a geometria para a ligação efetiva da droga como mostra a Figura 45.

Essa hipótese é também consistente com a baixa ocorrência verificada experimentalmente para a ligação da cisplatina em sequências de duas adeninas adjacentes (AA), pois o efeito descrito se daria em dois pontos de contato da droga com as bases.

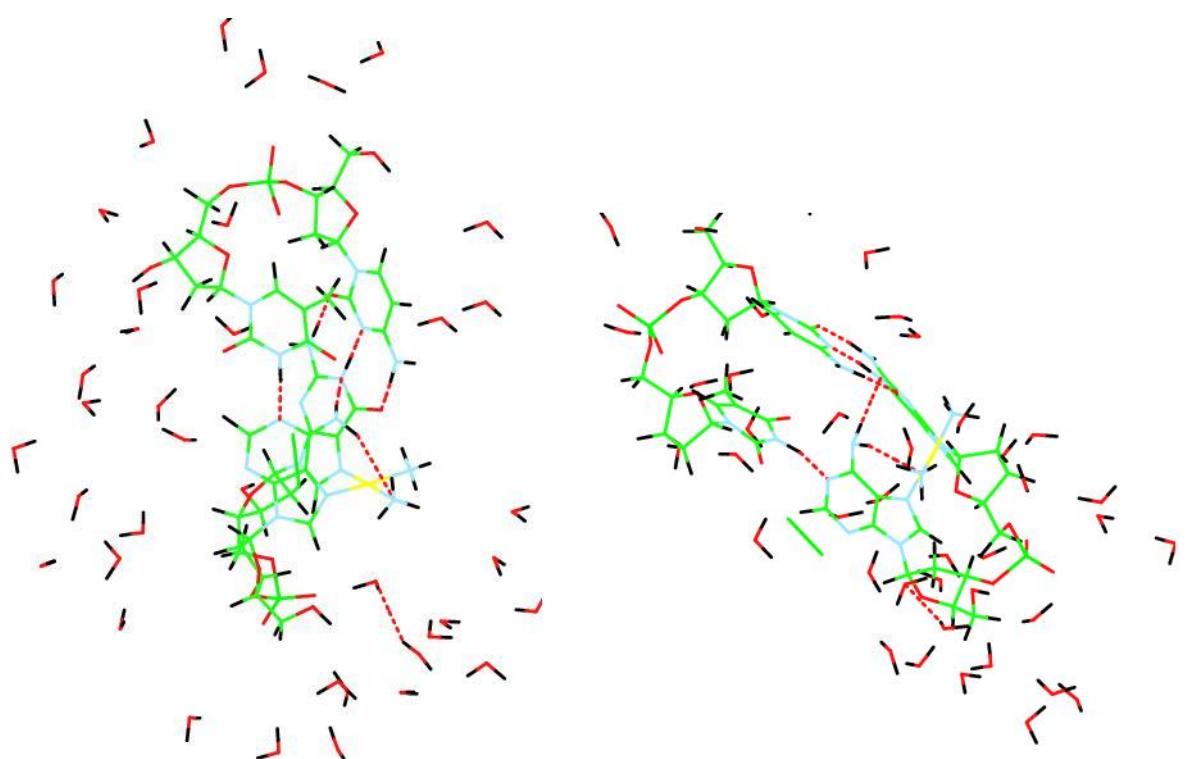


Figura 44: Deformação das pontes de hidrogênio do DNA pela interferência da cisplatina.

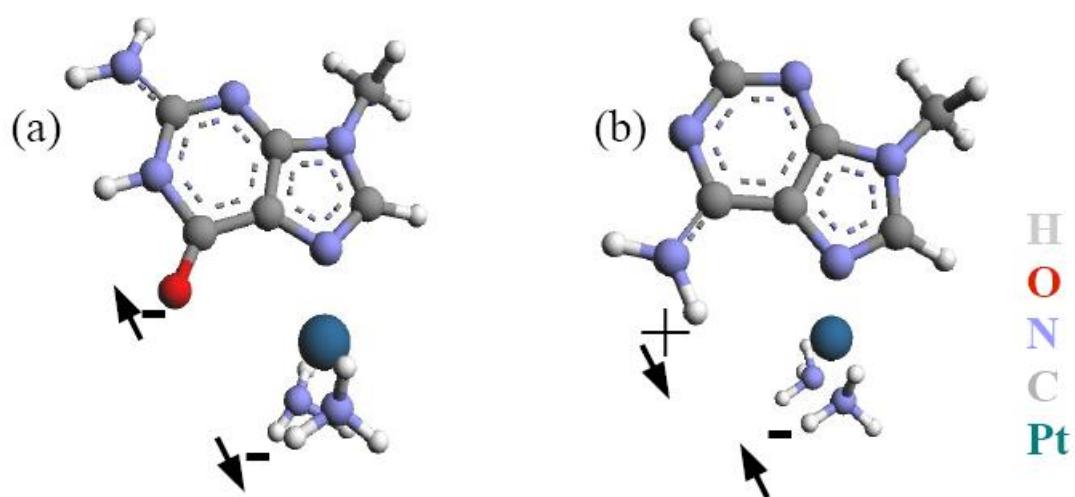


Figura 45: Interação da cisplatina, como um dipolo, com as bases a) guanina e b) adenina.

## 5 *Conclusão*

Fica bem caracterizado a estrutura geométrica e eletrônica do DNA com correspondência e respaldo em vários artigos da literatura científica, bem como pelo preceitos amplamente aceitos em relação à estabilidade química do DNA.

O trabalho também reedita com segurança as principais características relatadas na literatura científica para a geometria e estrutura eletrônica da cisplatina.

Na avaliação dos sítios mais reativos do DNA fica evidenciado, por suas características eletrônicas, a maior propensão do átomo N7 para a formação de ligações, seguido pelo N3 se apresentando como sítios de mais alta reatividade química. Fica, também evidenciada a profunda alteração nas características eletrônicas do fragmento de DNA (de isolante a condutor) pela interação com a cisplatina, como nos mostra a distribuição dos estados eletrônicos.

Quanto ao balanço energético do sistema é descartada a hipótese de maior estabilidade (menor energia) da ligação da cisplatina a duas bases guaninas adjacentes apesar da evidência de maior ocorrência experimental.

As taxas de ocorrência verificadas experimentalmente para a ligação da cisplatina ao DNA relatadas na introdução desse trabalho, 65 por cento de ocorrência para casos de ligação em duas bases guanina adjacentes e 25 por cento de ocorrência para casos de ligação em sequência adenina-guanina, são justificadas pela interação dipolo-dipolo entre os nitrogênios da cisplatina e os participantes da pontes de hidrogênios na união da bases do DNA (repulsão na guanina e atração na adenina) que interferem diretamente na geometria da aproximação da droga favorecendo, no primeiro caso, ou dificultando, no segundo, a formação efetiva da ligação.

Fica evidenciado um caminho a seguir que é a simulação da estrutura mais completa do DNA com mais bases considerando, também a presença de contraíons. Uma atenção maior na composição do sistema no que diz respeito ao solvente às suas condições fisico-químicas (pressão, temperatura, densidade, etc) de modo a representar fidedignamente o

ambiente celular.

## Referências

- [1] ROSENBERG, Barnet; VANCAMP,Loretta; KRIGAS, Thomas. Inhibition of Cell Division in Escherichia coli by Electrolysis Products from a Platinum Electrode **Nature**, v.205, p.698-699, 1965.
- [2] TAKAHARA, Patricia M.;FREDERICK, Christin A. ; LIPPARD Stephen J.. Crystal Structure of the Anticancer Drug Cisplatin Bound to Duplex DNA **Journal of the American Chemical Society**, v.118, p. 12309-12321, ago.1996.
- [3] HUANG; HUIFANG; WOO; JINSUK; ALLY; STEPHEN; HOPKINS, Paul B.. DNA-DNA Interstrand Cross-Linking by *cis*-Diamminedichloroplatinum(II): N7(dG)-to-N7(dG) Cross-Linking at 5'd(GC) in Synthetic Oligonucleotides.; **Bioorganic Medical Chemistry** v.3, p. 659-669, mai.1995.
- [4] SZENT-GYORGYI, A. The living state and cancer **National Academy of Sciences** v.74, p.2844-2847. mai.1977.
- [5] COLUCI, Vitor R.C.; BRAGA Sheila F.; VENDRAME, Rosana; BARONI Paulo M. V. B.; GALVÃO Douglas S.. Teoria Eletrônica do Câncer e a origem da vida: base para o desenvolvimento de parâmetros universais para métodos de estrutura-atividade In: SANTOS, Helio F. (Org.). **Escola Brasileira de Estrutura Eletrônica**, Juiz de Fora, Livraria da Fisica, 2002, p.202-223
- [6] SPIEGEL, Katrin; MAGISTRATO, Alessandra. Modeling anticancer drugDNA interactions via mixed QM/MM molecular dynamics simulations, **Chem. Rev.**, v.13, n.106, p.3497-3519, nov.2006.
- [7] STEWART,James J. P.. Optimization of parameters for semiempirical methods **J. Comp. Chem.**, v.10, p.209-220, jun.1989.
- [8] BORN, Max; OPPENHEIMER, J. Robert. The Theory of Molecules **Ann.Phys.Lipzig**, v.84, p.457-465, mai.1927.
- [9] SHERRILL, C. David. A Brief Review of Elementary Quantum Chemistry. Disponível em <<http://vergil.chemistry.gatech.edu/notes/quantrev/node31.html>> acessado em 10 jun. 2007
- [10] HARTREE, Douglas R.. The wave mechanics of an atom with a non-Coulomb central field. Part I. Theory and methods **Proc.Camb.Phil.Soc.**, v.24, p.89-94, ago.1928.
- [11] FOCK, V.. Näherungsmethode zur Lösung des quantenmechanischen Mehrkörperproblems **Z.Phys.**, v.61, p.126-148, mai.1930.

- [12] FOCK, V.. Selfconsistent field mit Austausch für Natrium **Z.Phys.**, v.62, p.795-805, out.1930.
- [13] SLATER, John Clarke. The Theory of Complex Spectra **Phys. Rev.** , v.34, p.1293-1302, nov.1929.
- [14] ROOTHAAN, C. C. J.. New Developments in Molecular Orbital Theory **Rev. Mod. Phys.**, v.23, p.69-89, mai.1951.
- [15] HALL, G. G.. The Molecular Orbital Theory of Chemical Valency. VIII. A Method of Calculating Ionization Potentials **Proc. R. Soc. (London)A**, v.205, n.1083, p.541-552, mai.1951.
- [16] KOOPMAN, T. A.. The distribution of wave function and characteristic value among the individual electrons of an atom **Physica**, v.1, p.104-107, mar.1933.
- [17] MOLLER, Chr., PLESSET, M. S.. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron System **Phys. Rev.**, v.46, n.7, p.618 - 622, set.1934
- [18] BOYS, S. F.. The Integral Formulae for the Variational Solution of the Molecular Many-Electron Wave Equations in Terms of Gaussian Functions with Direct Electronic Correlation **Proc. R. Soc. (London)A**, v. 258, n. 1294, p. 402-411, out.1960.
- [19] MULLIKEN, Robert S.. Pi-Delocalization in butadiexe and Cyanogenes **J. Chem. Phys.**, v.36, n.3428, jun.1962.
- [20] HOHENBERG P.; KOHN W.. Inhomogeneous Electron Gas **Phys. Rev.** , v.136, p.864-873, abr.1964.
- [21] SLATER, John Clarke. A Simplification of the Hartree-Fock Method **Phys. Rev.** , v.81, p.385-389, mar.1951.
- [22] VOSKO, S. H.; WILK, L.; NUSAIR, M.. Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis **Can. J. Phys.**, v.59, p.1200-1211, jan.1980.
- [23] PERDEW, John D.; WANG, Yue. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation **Phys. Rev. B**, v.33, p.8800-8802, abr.1986.
- [24] PERDEW, John D.; WANG, Yue. Accurate and simple analytic representation of the electron-gas correlation energy **Phys. Rev. B**, v.45, p.13244-13252, out.1992.
- [25] LEE, Chengteh; YANG, Weitao; PARR, Robert G.. Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density **Phys. Rev. B**, v.37, p.785-789, set.1988.
- [26] BECKE, Axel D.. Density-functional thermochemistry. V. Systematic optimization of exchange-correlation functionals **J. Chem. Phys.**, v.107, p.8554-8560, mar.1997.
- [27] HAMANN, D. R.; SCHLÜTER, M.; CHIANG, C.. Norm-Conserving Pseudopotentials **Phys. Rev. Lett.**, v.43, p.1494-1497, mai.1979.

- [28] GYORGYI, Szent. The Living State and Cancer. **PNAS**, v.74, p.2844-2847, mar.1977.
- [29] SOLER, et al., **JPCM** , v (.)14, p.2745-2779, mai2002
- [30] ArgusLab A molecular modeling, graphics, and drug design program Disponível em <[www.arguslab.com](http://www.arguslab.com)> acessado em 10 jun. 2007.
- [31] MOLDEN a pre- and post processing program of molecular and electronic structure. Disponível em <[www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html](http://www.cmbi.ru.nl/molden/molden.html)> acessado em 10 jun. 2007.
- [32] Atom Program. Disponível em <[www.niees.ac.uk/events/siesta/siesta\\_files/atom.pdf](http://www.niees.ac.uk/events/siesta/siesta_files/atom.pdf)> acessado em 10 jun. 2007.
- [33] Materials Computation Center · University of Illinois at Urbana-Champaign Frederick Seitz Laboratory · 104 S. Goodwin Ave. · Urbana, IL 61801 Disponível em <[www.mcc.uiuc.edu/summerschool/2005/weekonelectures/miguelprunedagrid2xfs.f](http://www.mcc.uiuc.edu/summerschool/2005/weekonelectures/miguelprunedagrid2xfs.f)> acessado em 10 jun. 2007
- [34] XCrySDen - a crystalline and molecular structure visualisation program. Disponível em <[www.xcrysden.org](http://www.xcrysden.org)> acessada em 10 jun. 2007.
- [35] CURTIS, L. A.; RAGHAVACHARI, K.; POPLE, J. A.. Gaussian-2 theory: Use of higher level correlation methods, quadratic configuration interaction geometries, and second-order Møller-Plesset zero-point energies **J. Chem. Phys.**, v.103, n.10, p.4192-4200, fev.1995.
- [36] Taylor, R.; Kennard,O. The molecular structures of nucleosides and nucleotides : Part 1. The influence of protonation on the geometries of nucleic acid constituents **J. Mol. Structr.**, v.78, n.78, p.1-28, nov.1982.
- [37] SILVA, Wyllian B.. Eletrônicas e Estruturais das Bases Púricas e Pirimídicas do DNA em Meio Aquoso, Uberlândia: UFU, 42p, Monografia(Graduação), Instituto de Física, 2004.
- [38] TOURNUS, F.; CHARLIER, J. C.. Ab initio study of benzene adsorption on carbon nanotubes **Phys. Rev. B**, v.71, p.165421-165429, mar.2005.
- [39] WYSOKINSKI, 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. **J. Comp. Chem.**, 22, p.901-912, 2001.
- [40] CARLONI, P. ANDREONI, W. HUTTER, J. CURIONI, A. GIANNONZI, P. PARINELLO, M., Structure and bonding in cisplatin and other Pt(II) complexes. **Chem. Phys. Let.**, v.234, p.50-56, mar.1995.
- [41] PAVANKUMAR, P. N. V. SEETHARAMULU, P., YAO S. SAXE, J. D. REDDY, D. G. HAUSHEER, F. H. Comprehensive *ab initio* Quantum Mechanical and Molecular Orbital (MO) Analysis of Cisplatin: Structure, Bonding, Charge Density, and Vibrational Frequencies. **J. Comp. Chem.**, v.20, n.3, p.365-382, abr.1999.

- [42] WebElements periodic table. Disponível em <<http://www.webelements.com/webelements/elements/text/Cl/radii.html>> acessada em 10 jun. 2007.
- [43] BRAGA, Sheila F.; MELO, Louraine C.; BARONE, Paulo M. V. B. Semiempirical Study on the electronic structure of antitumor drugs ellipcines, olivacines and isoellipcines , **J. Mol. Struc. (Theochem)** , v. (.)710, p.51-59, dez.2004.
- [44] ORDEJON, *et al.*, **J. Phys. Chem. B** , v. (.)1, p.8022-8027, fev.1999.
- [45] Biogen Coml. e Distr. Ltda. Disponível em <[www.biogenbr.com.br/FISH.htm](http://www.biogenbr.com.br/FISH.htm)> acessada em 10 JUN. 2007
- [46] MACHADO *et al.*. Density functional calculations of planar DNA base-pairs. Disponível em <http://arxiv.org/abs/physics/9908022>, acessada em 02/05/2007.
- [47] JENSEN, Frank. **Introduction to Computational Chemistry**, New York, WileySons, 1999.
- [48] LEVINE, Ira N. **Quantum Chemistry**, New york, Prentice Hall, 5ed, 1983.
- [49] LEACH, ANDREW R. **Molecular Modeling: Principles and Applications**, Pearson Ed. Ltd., England, 2ed, 1999.
- [50] DICKE, R. H.; WITTKER, J.P. **Introduction to Quantum Mechanics**, Addison-Wesley Ed., England, 1960.
- [51] KOHN W.; SHAM L. J.. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects **Phys. Rev.** , v.140, A1133, mai.1965.
- [52] CEPERLEY, D. M.; ALDER, D. J.. Ground State of the Electron Gas by a Stochastic Method **Phys. Rev. Lett.**, V.7, n.45, p.566-569, ago.1980.
- [53] PERDEW, John P.; ZUNGER, Alex. Self-interaction correction to density-functional approximations for many-electron systems **Phys. Rev. B**, V. 10, n.23, p.5048-5079, mai.1981.
- [54] PERDEW, John P; BURKE, Kieron; ERNZERHOF, Matthias. Generalized Gradient Approximation Made Simple **Phys. Rev. Lett.**, V. 18, n.77, p.3865-3868, jul.1996.
- [55] BRACHELET, G.; HAMANN, D. R.; SCHLUTER, M.. Pseudopotentials that work: from H to Pu **Phys. Rev. B**, V. 8, n.26, p.4199-4228, jan.1982.
- [56] TROULLIER, N.; MARTINS, J. L.. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations **Phys. Rev. B**, V. 3, n.43, p.1993-2006, ago.1991.
- [57] KERKER, G.P.. Non-singular atomic pseudopotentials for solid state applications **Journ. of Phys. C**, v.13, p.L189-L194, mai.1980.
- [58] SANCHEZ-PORTAL, Daniel; ORDEJON, Pablo; ARTACHO, Emilio; SOLER, José. Density Funcional Method for Very Large Systems with LCAO Basis Sets. **Journal Of Quantum Chemistry**, V.65 p.4453-461, abr.1997.
- [59] VANDERBILT, David. **Phys. Rev. B**, v. 12, n.32, p.8412-8415, out.1985.

- [60] VIANNA, J. D. M. , FAZZIO, A., CANUTO, S. **Teoria Quântica de Moléculas e Sólidos**, Editora Livraria da Física, São Paulo (SP) (2004).
- [61] SILVA, Angela Maria, PINHEIRO, Maria Salete de Freitas, FREITAS, Nara Eugênia, **Guia para Normalização de Trabalhos Técnico-Científicos: Projetos de Pesquisa, Monografias, Dissertações, Teses.**, Edufu, Uberlândia, (MG) (2004).