

Estudo Teórico da Interação entre o Íon Metálico Cd^{2+} com as Bases Isoladas de ADN

Theoretical Study of Interaction between the Cd^{2+} Metallic Ion with Isolated DNA Bases

Débora Ilario da Silva Gomes¹, Lilian Weitzel Coelho Paes¹

¹Universidade Federal Fluminense (UFF), Pós- Graduação Tecnologia Ambiental (PGTA),
CEP 27255-125 - Volta Redonda, RJ - Brasil
¹deboraila@hotmail.com, ¹lilianweitzel@id.uff.br

Resumo

As interações entre cátions metálicos e ácidos nucleicos desempenham um papel importante em muitos processos biológicos. A energia de interação do cátion Cd^{2+} com as bases nitrogenadas adenina, guanina, citosina e timina foram analisadas, usando o método TFD com o funcional híbrido B3LYP e conjuntos de base 6-311++G (d, p) para os átomos leves e LANL2DZ para o íon metálico, o efeito de solvatação foi incorporado utilizando o modelo de solvatação contínua (CPCM). As geometrias dos complexos, afinidades de íon metálico e entalpias de reação os complexos foram determinados. A afinidade do íon cádmio com todas as bases nitrogenadas apresentam a seguinte ordem: $\text{C} > \text{G} > \text{A} > \text{T}$. Os resultados mostraram que a coordenação bidentada no caso da citosina é o fator principal que leva a maior estabilidade e como consequência a maior afinidade pelo íon cádmio. A variação da AIM calculadas apresentou uma boa correlação com a energia de interação, variação carga no íon cádmio, e consequentemente a transferência de carga nos complexos, como também com diferença de energia *HOMO-LUMO*.

Palavras-chave: Afinidade íon metálico, Bases Nitrogenadas, ADN, TFD.

Abstract

Interactions between metallic cations and nucleic acids play an important role in many biological processes. The interaction energy of the Cd^{2+} cation with the adenine, guanine, cytosine, and thymine was analyzed using the TFD method with the hybrid functional B3LYP and 6-311++G (d, p) basis set for the light atoms and LANL2DZ for the metal ion, the solvation effect was incorporated using the continuous solvation model (CPCM). The complex geometries, metal ion affinities and reaction enthalpy of the complexes were determined. The calculated metal ion affinity (MIA) with all nucleobases presents the following order: $\text{C} > \text{G} > \text{A} > \text{T}$. The results showed that the bidentate coordination in the case of cytosine is the main factor that leads to greater stability and consequently to greater affinity for the ion Cd^{2+} . The calculated MIA variation can be correlated to the charge variation in the cadmium ion, as well as the charge transfer in the complexes.

Keywords: Metal Ion Affinity, nucleobases, DNA, DFT.

Introdução

A contaminação por metais pesados tornou-se um dos mais graves problemas ambientais em muitos países. Os metais pesados estão entre os poluentes ambientais mais investigados. As fontes naturais ou geológicas de metais pesados no meio ambiente incluem intemperismo de rochas contendo metal e erupções vulcânicas. Embora os metais pesados sejam elementos naturais encontrados em toda a crosta terrestre, a maior parte da contaminação ambiental e da exposição humana resulta de atividades antropogênicas, como operações de mineração e fundição, produção e uso industrial, doméstico e agrícola [1, 2].

Esses elementos introduzidos nos solos e ambientes aquáticos levam à bioacumulação, biomagnificação e persistem no meio ambiente. Em sistemas biológicos, sabe-se que os metais pesados podem entrar no corpo humano por contato direto, inalação de gases ou partículas suspensas ou ingestão, afetando as organelas celulares e componentes, como membrana celular, mitocondrial, lisossoma, retículo endoplasmático, núcleos e algumas enzimas envolvidas no metabolismo, levando a várias complicações no corpo humano [3].

Com episódios ocorridos devido ao rompimento das barragens da mineradora Vale do Rio Doce em Mariana (2015) e em Brumadinho (2019) torna-se, ainda mais preocupante os efeitos em que esses metais podem vir a causar. Em Mariana o rompimento da barragem da mineradora Samarco levou as queixas de adoecimento. Dentre os problemas relatados estavam principalmente aqueles de origem respiratória, afecções de pele e transtornos mentais [4].

Os cátions metálicos têm papéis significativos na estrutura e funções fisiológicas em uma célula viva. Estudos demonstraram que a produção de espécies reativas de oxigênio e estresse oxidativo desempenham um papel fundamental na toxicidade e carcinogenicidade de metais como cádmio. Devido ao seu alto grau de toxicidade, esse metal está entre os metais prioritários que são de grande importância para a saúde pública [5, 6].

Os metais da primeira série de transição Cd^{2+} , Pb^{2+} e lantanídeos trivalentes, podem interagir com ambos, fosfato e bases. Eles desestabilizam a fita dupla hélice do ADN, interrompendo assim as ligações de hidrogênio. O cádmio é um metal de transição não essencial tóxico que representa um risco para a saúde de humanos e animais. Outro fato importante é o tempo de meia-vida do cádmio em humanos que é estimado em um intervalo de 15 a 20 anos [7].

Estudos epidemiológicos e experimentais relacionaram a exposição ocupacional ao cádmio com câncer de pulmão e outros cânceres, como próstata, rim, fígado, sistema hematopoiético, câncer de bexiga urinária, pancreático, testículo e estômago [8, 9]. A exposição ao cádmio também afeta gravemente a função do sistema nervoso [9, 10], com sintomas incluindo dor de cabeça e vertigem, disfunção olfatória, tipo parkinsoniano sintomas, desaceleração do funcionamento vasomotor, periférico neuropatia, diminuição do equilíbrio, diminuição da capacidade de concentração, e dificuldades de aprendizagem [10, 11].

Dados experimentais revisados por Martin et al. sugerem que o cádmio causa a inibição da ADN metiltransferase-1 (DNMT1) e uma diminuição na metilação do ADN [12]. O cádmio também tem a capacidade de prejudicar o sistema de reparo do ADN via regulação negativa do ADN da expressão dos genes de reparo, supressão da atividade de transcrição do fator e interrupção da função da proteína [13].

A importância da ligação do íon metálico com o ácido nucléico tem sido amplamente estudada por sua vasta importância para explicar a neutralização de cargas de ácidos nucléicos, bem como por sua importância em muitas funções biológicas essenciais [14-16].

Marino et al. [17] aplicaram cálculos TFD no estudo da interação do cátion cobre (II) com as bases nitrogenadas, onde observaram que todas as formas tautoméricas das bases livres são capazes de formar complexos estáveis com cobre (II).

A estrutura, ligação e energética dos complexos formados com os íons metálicos Zn^{2+} , Cd^{2+} e Hg^{2+} e as bases do ADN e ARN foram estudadas usando o método B3LYP funcional de densidade. Os autores

concluíram a partir do cálculo que em todos os complexos os cátions metálicos são monocoordenado ou bicoordenado com as bases livres. E a ordem de preferência para coordenação dos íons metálicos as bases nitrogenadas apresentam a ordem: Guanina > Citosina > Adenina > Timina > Uracil [18].

Fattahi & Jahromi [19] relataram um estudo abordando a interação da base de timina com Cu^+ e Zn^{2+} neste trabalho foram descritos a afinidade dos íons com a base timina e uma possível correlação entre transferência de carga e a energia de ligação. Os autores concluíram que a quantidade de transferência de carga entre o cátion metálico e a timina é o fator dominante, pois afeta a força de ligação do metal entre os cátions metálicos e timina.

Hobza et al descreveram em várias publicações a investigação sistemáticas sobre as interações entre as bases da ADN com vários cátions de metal mono e divalente usando métodos quânticos [20-22]. Nestes trabalhos os autores relataram que a distância intermolecular metal-N7 para complexos contendo adenina são mais curtos do que aqueles para complexos contendo guanina, e as energias de estabilização para o complexo contendo a guanina e o metal são maiores do que para os complexos da adenina e o metal.

Vários autores relatam que as posições N7 e O6 (e ligação quelato da guanina são os locais preferidos para interação dos íons com as bases nitrogenadas, enquanto para adenina as posições N7 e N3 parecem ser as mais favorecidas. No caso das bases pirimidinas, os locais de ligação mais comuns para cátions divalentes parecem ser os átomos de N3 e O2 [23-25]. O grupo amino disposto fora da estrutura do anel, embora tenham um único par no átomo N, não são geralmente um sítio de ligação de metal útil devido à deslocalização do par isolado levando a uma basicidade menor.

Assim, o conhecimento sobre a interação com íons metálicos, bem como a natureza do metal de ligação de íons com as bases nitrogenadas, é de grande importância para compreensão dos fatores que influenciam na reação de complexação.

No presente estudo, realizamos cálculos utilizando o método da teoria funcional da densidade para o estudo da interação do íon Cd^{2+} com as bases nitrogenadas timina, citosina, adenina e guanina utilizando o modelo de solvatação CPCM com o solvente água.

Detalhes Computacionais

Todos os cálculos foram realizados através do programa Gaussian 09W [26]. Todas as geometrias das bases livres e dos complexos foram otimizadas com o funcional híbrido B3LYP [27, 28] e conjunto de bases 6-311++(d,p) para os átomos leves e LANL2DZ para o íon metálico utilizando o modelo de solvatação CPCM. Para os complexos Cd^{2+} , o estado singleto foi utilizado. Todas as bases nitrogenadas têm carga neutra em pH fisiológico.

Após cada otimização de geometria a análise vibracional foi realizada para as estruturas estudadas com a finalidade de confirmar os pontos mínimos na superfície de energia potencial.

Para o cálculo da energia de interação foram utilizadas as estruturas otimizadas dos complexos, das bases isoladas e íon metálico de acordo com a reação abaixo.



Onde B é a base isolada, M^{2+} o íon metálico e $[\text{BM}]^{2+}$ o complexo metálico

A energia de interação é dada pela equação 1

$$E_{\text{int}} = E_{\text{MB}} - (E_{\text{B}} + E_{\text{M}}) \quad \text{Eq.1}$$

Onde E_{B} é a energia absoluta das bases nitrogenadas isoladas, E_{M} é a energia absoluta do íon Cd^{2+} e $(E_{\text{B}} + E_{\text{M}})$ é a energia absoluta do complexo.

A afinidade de íons metálicos (AIM) é um dos métodos para estudar a estabilidade das interações metal-ligante e foi calculada no mesmo nível utilizado anteriormente de acordo com a equação descrita na literatura [17, 29]. A afinidade do íon metálico é considerada como o negativo da entalpia da reação 1.

$$AIM = - [E_{el}(BM) - E_{el}(B) - E_{el}(M) + (E_{vib}(BM) - E_{vib}(B))] \text{ Eq.2}$$

Onde E_{el} é a energia eletrônica absoluta obtida do cálculo SCF, e E_{vib} inclui a energia do ponto zero e correções de temperatura de 0 a 298 K [30].

O íon metálico pode interagir com as bases nitrogenadas através de vários sítios de coordenação. A Figura 1 apresenta os sítios utilizados neste trabalho.

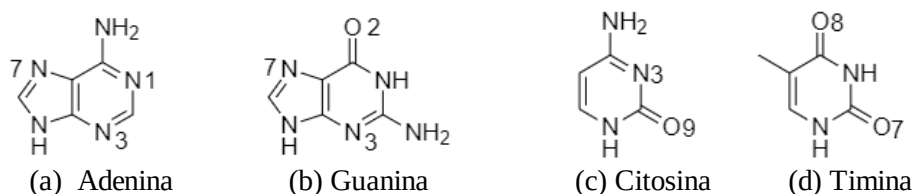
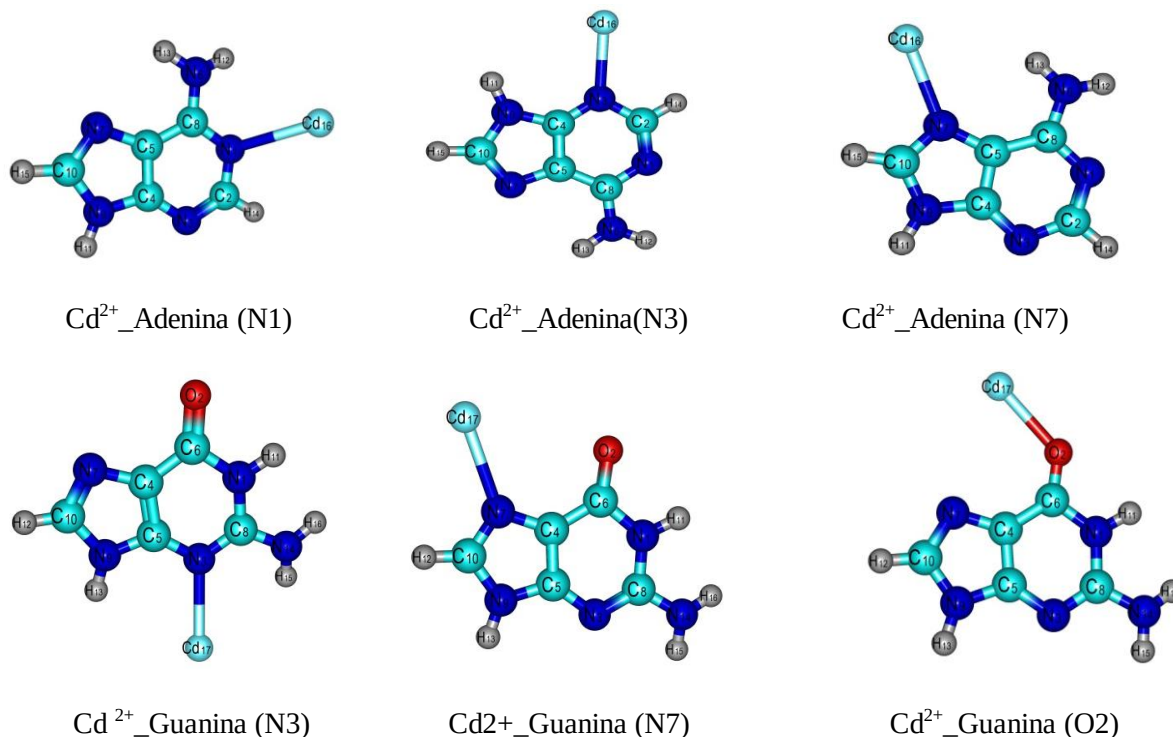


Figura1- Estruturas químicas das bases nitrogenadas no ADN e possíveis sítios de coordenação.

Resultados e Discussão

Análise das Estruturas Moleculares

Os complexos de Cd^{2+} com as bases nitrogenadas foram otimizados com o método B3LYP/6-311++G(d, p). As estruturas otimizadas na Figura 2 e os parâmetros geométricos mais importantes estão dispostos na Tabela 1.



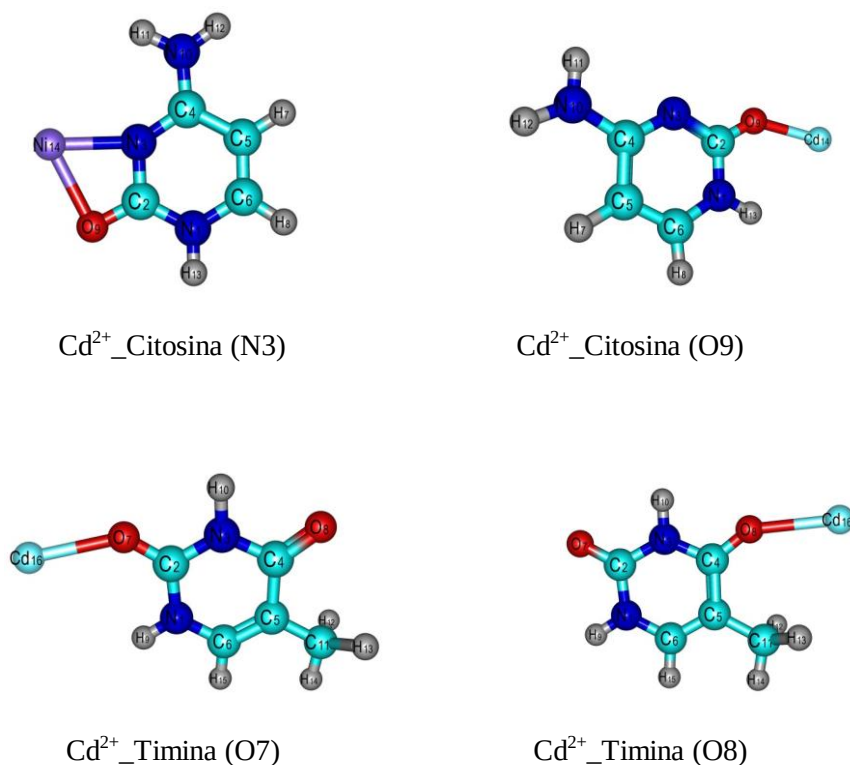


Figura 2 – Estruturas dos complexos otimizadas com B3LYP/6-311++G(d,p).

Tabela 1- Parâmetros geométricos calculados com B3LYP para os complexos. o conjunto B3LYP/6-311++G(d,p)/LANL2DZ.

Cd ²⁺ Adenina (N1)	Cd ²⁺ Adenina (N3)	Cd ²⁺ Adenina (N7)
<i>Distância de ligação</i>		
Cd-N1	Cd-N3	Cd-N7
2,398	2,342	2,390
N1-C8	N3-C4	N7-C10
1,357	1,348	1,321
<i>Ângulo de ligação</i>		
Cd-N1C8	Cd-N3-C4	Cd-N7-C10
122,7	128,2	116,7
<i>Ângulo diedro</i>		
Cd-N1-C8-N6	Cd-N3-C4-C5	Cd-N7-C10-N9
26,2	-179,9	-178,9
Cd ²⁺ Guanina (N3)	Cd ²⁺ Guanina (N7)	Cd ²⁺ Guanina (O2)
<i>Distância de ligação</i>		
Cd-N3	Cd-N7	Cd-O2
2,454	2,340	2,312
N3-C8	N7-C4	O2-C6
1,331	1,384	1,253
<i>Ângulo de ligação</i>		
Cd-N7-C4	Cd-N3-C8	Cd-O2-C6
126,7	126,2	130,0
<i>Ângulo diedro</i>		

Cd-N7-C4-N9 179,9	Cd-N3-C8-N1 -170,4	Cd-O2C6-N1 -179,9
Cd²⁺ Citosina (N3)		Cd²⁺ Citosina (O9)
<i>Distância de ligação</i>		
Cd-N3 2,359		Cd-O9 2,262
N3-C2 1,367		O9-C2 1,258
<i>Ângulo de ligação</i>		
Cd-N3-C2 101,9		Cd-O9-C2 139,9
<i>Ângulo diedro</i>		
Cd-N3-C2-N1 179,9		Cd-O9-C2-N3 179,9
Cd²⁺ Timina (O7)		Cd²⁺ Timina (O8)
<i>Distância de ligação</i>		
Cd-O7 2,315		Cd-O8 2,298
O7-C2 1,241		O8-C4 1,245
<i>Ângulo de ligação</i>		
Cd-O7-C2 138,6		Cd-O8-C4 146,3
<i>Ângulo diedro</i>		
Cd-O7-C2-N3 -179,9		Cd-O8-C4-N3 -179,9

*Distância de ligação (Å). Ângulo de ligação e diedro (°)

A análise da tabela 1 permite aferir o poder de atração do íon Cd^{2+} , refletindo na distância íon-base, os valores calculados para os parâmetros geométricos encontram-se em concordância com os trabalhos encontrados na literatura [18, 31, 32]. Quando comparamos a distância entre o íon Cd^{2+} e as bases nitrogenadas adenina e guanina, observa-se que a maior diferença está na ligação Cd^{2+} - N3. Para o complexo de cádmio com a adenina no sítio N1, observa-se uma distorção do plano Cd - N1 - C8 - N6 quando a adenina interage com o íon metálico, o que é devido à repulsão entre o cátion Cd^{2+} e hidrogênio em grupo amino.

Em geral, a citosina e a timina apresentam menos posições de ligação disponíveis do que adenina e guanina. Na citosina a distância de Cd^{2+} - O9 é menor do que a distância correspondente Cd^{2+} - N3, devido ao fato da atração do íon Cd^{2+} pelo de O2 ser maior do que para o átomo N3. A base timina apresenta dois átomos de oxigênio carbonil, que fornece dois correspondentes sítios de ligação com íon Cd^{2+} , com a distância de Cd^{2+} - O semelhante.

Para guanina e citosina, a distância Cd^{2+} - O é mais curta do que Cd^{2+} - N, devido ao fato de que o átomo de oxigênio apresenta eletronegatividade maior do que o nitrogênio.

Energias de interação, afinidade do íon metálico e diferença de energia HOMO-LUMO.

Para obter mais informações sobre a estabilidade da interação de Cd^{2+} com as bases nitrogenadas, foram calculadas as energias de interação, entalpia e afinidade por íons metálicos no mesmo nível de cálculo e reportados na tabela 2.

Tabela 2 – Energia de interação, entalpia de reação e afinidade do íon metálico com o conjunto B3LYP/6-311++G(d,p)/LANL2DZ.

Complexo	$E_{int}(\text{Kcal/mol})$	$\Delta H (\text{Kcal/mol})$	AIM (Kcal/mol)
Cd^{2+} Adenina (N1)	-7,46	-9,0	9,0
Cd^{2+} Adenina (N3)	-8,92	-9,87	9,87
Cd^{2+} Adenina (N7)	-7,75	-9,09	9,09
Cd^{2+} Guanina (N3)	-5,18	-6,96	6,96
Cd^{2+} Guanina (N7)	-10,80	-11,64	11,64
Cd^{2+} Guanina (O2)	-7,17	-7,95	7,95
Cd^{2+} Citosina (N3)	-10,85	-12,59	12,59
Cd^{2+} Citosina (O9)	-7,70	-9,07	9,07
Cd^{2+} Timina (O7)	-3,75	-4,68	4,68
Cd^{2+} Timina (O8)	-4,07	-5,18	5,18

Primeiramente, pode-se notar que as energias de interação e entalpias da reação apresentam valores negativos, o que leva a estabilidade de todos os complexos formados.

Um fator importante que deve ser levado em consideração é que apesar do átomo N7 da adenina ser o sítio mais ativo devido a um baixo impedimento estérico [33]. O átomo N3 apresentou uma interação mais forte com o íon Cd^{2+} . Estudos teóricos demonstraram que os complexos onde a coordenação se dá através do átomo N3 na adenina são mais estáveis quando comparado ao sítio N7 da adenina e que valores de energia dependem basicamente dos cátions metálicos estudados [34].

Além deste fator, no caso da adenina a alta reatividade do nitrogênio imino para os cátions metálicos também é responsável para a ordem inversa de estabilidade dos complexos formados [18]. A timina possui dois sítios ativos para interação com íon metálico que são os átomos O7 e O8, sendo o sítio de coordenação no átomo O8 o complexo mais estável.

Comparando os valores das afinidades (AIM) entre as purinas nota-se que a coordenação no sítio N7 para a guanina apresenta uma afinidade maior pelo íon metálico.

Em relação à citosina fica evidente que AIM é fortemente dependente no modo de coordenação do cátion no complexo, pois a coordenação no sítio N3 levará a formação de um quelato com o átomo O9, sendo este complexo mais estável [35, 36]. No entanto, deve-se ressaltar que o sítio como N3 da citosina são bloqueados pela ligação de hidrogênio [37].

Para os complexos adenina – Cd^{2+} a afinidade íon metálico calculada segue a ordem: $\text{N3} > \text{N7} > \text{N1}$. Para os complexos guanina - Cd^{2+} a seguinte ordem foi encontrada: $\text{N7} > \text{O2} > \text{N3}$. No complexo citosina - Cd^{2+} e timina - Cd^{2+} foram obtidas as seguintes ordens: $\text{N3} > \text{O9}$ e $\text{O8} > \text{O7}$ respectivamente.

Deve-se ressaltar que os valores de energia de interação, entalpia de reação e afinidade íon metálico não foram corrigidos com erro superposição de base (BSSE).

A tabela 3 apresenta as energias do *HOMO* e *LUMO*, a diferenças de energia *HOMO-LUMO* (ΔE) e as cargas de Mulliken calculadas para as geometrias otimizadas dos complexos com o íon Cd^{2+} . A distância de ligação Cd^{2+} - bases nitrogenadas, bem como as cargas Mulliken, corroboram com a previsão de transferência de carga e estabilidade de complexos.

Tabela 3- Energia do *HOMO*, *LUMO* e diferença de energia (ΔE) dos complexos com o método B3LYP/6-311++ (d,p) /LANL2DZ.

Complexos	HOMO (eV)	LUMO (eV)	ΔE (eV)	Carga
Cd^{2+} Adenina (N1)	-6,92	-2,45	4,47	1,735
Cd^{2+} Adenina (N3)	-6,88	-2,36	4,52	1,688
Cd^{2+} Adenina (N7)	-6,86	-2,44	4,42	1,731
Cd^{2+} Guanina (N3)	-6,60	-2,52	4,08	1,754
Cd^{2+} Guanina (N7)	-6,55	-2,30	4,25	1,698
Cd^{2+} Guanina (O2)	-6,54	-2,43	4,11	1,780
Cd^{2+} Citosina (N3)	-7,38	-2,26	5,12	1,655
Cd^{2+} Citosina (O9)	-7,32	-2,41	4,91	1,774
Cd^{2+} Timina (O7)	-7,26	-2,53	4,73	1,810
Cd^{2+} Timina (O8)	-7,24	-2,50	4,74	1,808

Analisando a tabela 3, pode-se observar que as maiores diferenças *HOMO-LUMO* se dá quando a coordenação ocorre no átomo N3 e N7 para a adenina e guanina respectivamente e indicam as maiores estabilidades. Enquanto para a citosina e timina as maiores diferenças ocorrem N3 e O8 respectivamente.

As Figura 3, 4 e 5 apresentam um gráfico da correlação entre a AIM com a energia de interação, com a carga de Mulliken e a diferença de energia *HOMO-LUMO* calculadas neste trabalho.

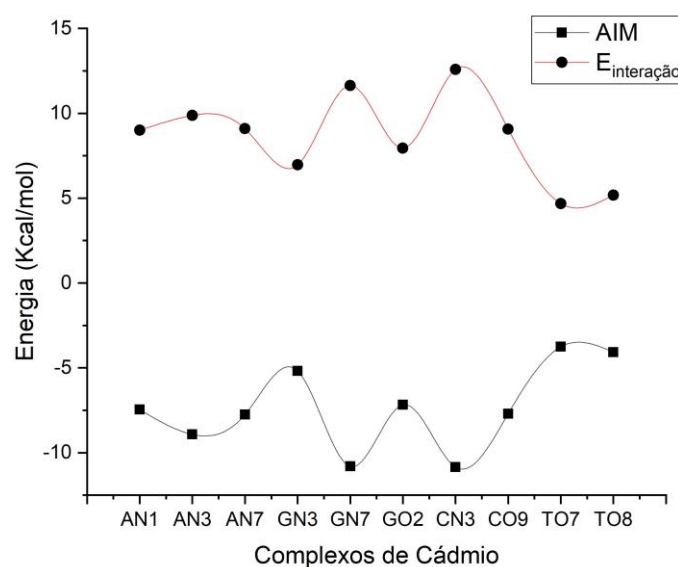


Figura 3 - Correlação entre a AIM e a energia de interação calculada com o conjunto B3LYP/6-311++G(d,p)/LANL2DZ.

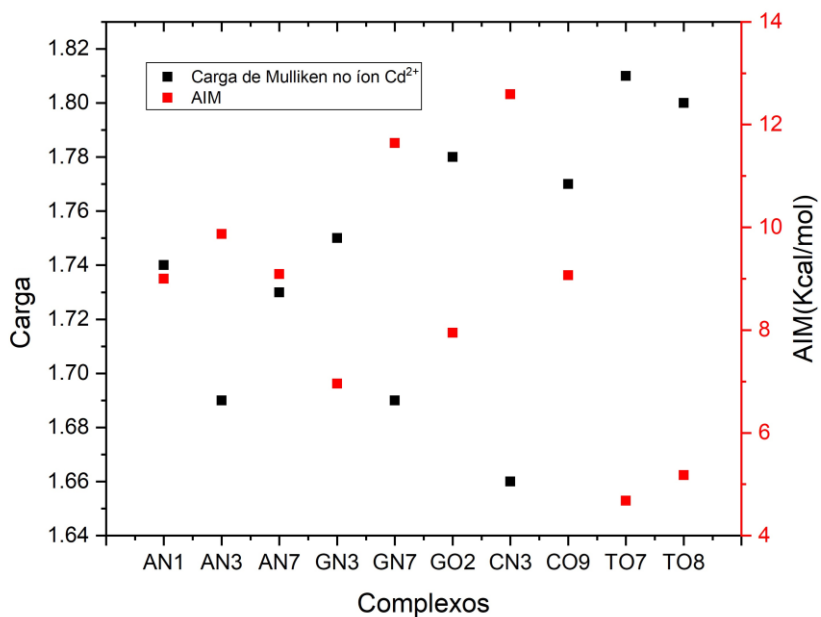


Figura 4 - Correlação entre a AIM e a carga no íon Cd^{2+} com o conjunto B3LYP/6-311++G(d,p)/LANL2DZ.

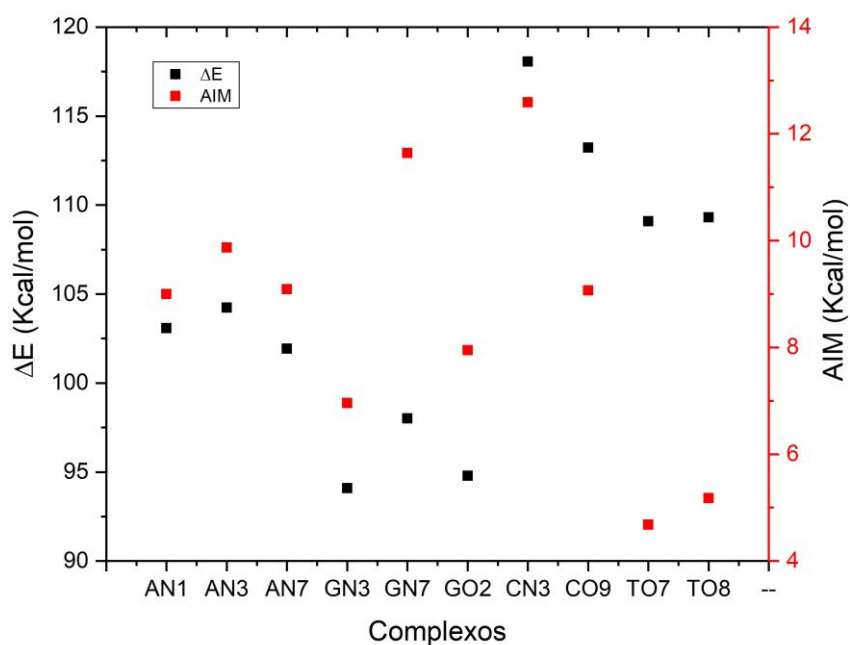


Figura 5 - Correlação entre a AIM e a diferença de energia *HOMO-LUMO* calculada com o conjunto B3LYP/6-311++G(d,p)/LANL2DZ.

A AIM pode ser correlacionada com a energia de interação, analisando o gráfico da Figura 3 pode-se observar que quanto mais negativa for a energia de interação, maior será a afinidade íon metálico. Uma boa correlação também é observada no gráfico da Figura 4, onde tem-se que a menor carga está relacionada ao maior valor da afinidade íon metálico, o que demonstra uma variação da transferência de carga nos complexos estudados. Na Figura 5 uma correlação entre AIM a diferença de energia *HOMO-LUMO*, estabelece que quanto maior for o ΔE maior a afinidade íon metal.

Considerações Finais

As afinidades do íon cádmio com a adenina, guanina, citosina e timina foram prevista usando a abordagem funcional de densidade com o funcional B3LYP e o conjunto de base 6-311++G(d,p) e LANL2DZ.

A afinidade do íon cádmio com todas as bases nitrogenadas apresentam a seguinte ordem: C > G > A > T.

Os resultados indicaram que a coordenação bidentada no caso da citosina é o fator principal que leva a maior estabilidade e como consequência a maior afinidade pelo íon cádmio.

A variação da AIM calculadas apresentou uma boa correlação com a energia de interação, variação carga no íon cádmio, e consequentemente a transferência de carga nos complexos, como também com diferença de energia *HOMO-LUMO*.

Referências

- [1] H. Ali, E. Khan, I. Ilahi, Environmental Chemistry and Ecotoxicology of Hazardous Heavy Metals: Environmental Persistence, Toxicity, and Bioaccumulation, Journal of Chemistry, 2019 (2019) 6730305.
- [2] Z.L. He, X.E. Yang, P.J. Stoffella, Trace elements in agroecosystems and impacts on the environment, Journal of trace elements in medicine and biology: organ of the Society for Minerals and Trace Elements (GMS), 19 (2005) 125-140.
- [3] J. Briffa, E. Sinagra, R. Blundell, Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans, Heliyon, 6 (2020) e04691.
- [4] C.M.d. Freitas, C. Barcellos, L. Heller, Z.M.P.d. Luz, Desastres em barragens de mineração: lições do passado para reduzir riscos atuais e futuros, Epidemiologia e Serviços de Saúde, 28 (2019).
- [5] P.B. Tchounwou, A.B. Ishaque, J. Schneider, Cytotoxicity and transcriptional activation of stress genes in human liver carcinoma cells (HepG2) exposed to cadmium chloride, Molecular and cellular biochemistry, 222 (2001) 21-28.
- [6] B. Wang, Y. Du, Cadmium and its neurotoxic effects, Oxidative medicine and cellular longevity, 2013 (2013) 898034.
- [7] M. Nordberg, B. Winblad, H. Basun, Cadmium concentration in blood in an elderly urban population, Biometals, 13 (2000) 311-317.
- [8] M.P. Waalkes, Cadmium carcinogenesis in review, J Inorg Biochem, 79 (2000) 241-244.

- [9] P. Joseph, T.K. Muchnok, M.L. Klishis, J.R. Roberts, J.M. Antonini, W.-Z. Whong, T.-m. Ong, Cadmium-Induced Cell Transformation and Tumorigenesis Are Associated with Transcriptional Activation of c-fos, c-jun, and c-myc Proto-Oncogenes: Role of Cellular Calcium and Reactive Oxygen Species, *Toxicological Sciences*, 61 (2001) 295-303.
- [10] E. López, S. Figueroa, M.J. Oset-Gasque, M.P. González, Apoptosis and necrosis: two distinct events induced by cadmium in cortical neurons in culture, *British Journal of Pharmacology*, 138 (2003) 901-911.
- [11] J.F. Gonçalves, V.L. Dressler, C.E. Assmann, V.M.M. Morsch, M.R.C. Schetinger, Chapter Three - Cadmium neurotoxicity: From its analytical aspects to neuronal impairment, in: M. Aschner, L.G. Costa (Eds.) *Advances in Neurotoxicology*, Academic Press 2021, pp. 81-113.
- [12] E.M. Martin, R.C. Fry, Environmental Influences on the Epigenome: Exposure- Associated DNA Methylation in Human Populations, *Annual Review of Public Health*, 39 (2018) 309-333.
- [13] H.W. Tan, Z.L. Liang, Y. Yao, D.D. Wu, H.Y. Mo, J. Gu, J.F. Chiu, Y.M. Xu, A.T.Y. Lau, Lasting DNA Damage and Aberrant DNA Repair Gene Expression Profile Are Associated with Post-Chronic Cadmium Exposure in Human Bronchial Epithelial Cells, *Cells*, 8 (2019).
- [14] S.M. Hashemianzadeh, S. Faraji, A.H. Amin, S. Ketabi, Theoretical Study of the Interactions between Isolated DNA Bases and Various Groups IA and IIA Metal Ions by Ab Initio Calculations, *Monatshefte für Chemie - Chemical Monthly*, 139 (2008) 89-100.
- [15] F. Meng, F. Wang, X. Zhao, A.F. Jalbout, Guanine tetrad interacting with divalent metal ions ($M=Fe^{2+}$, Co^{2+} , Ni^{2+} , Cu^{2+} and Zn^{2+}): A density functional study, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 854 (2008) 26-30.
- [16] O. Gutten, I. Bešševová, L. Rulišek, Interaction of Metal Ions with Biomolecular Ligands: How Accurate Are Calculated Free Energies Associated with Metal Ion Complexation?, *The Journal of Physical Chemistry A*, 115 (2011) 11394-11402.
- [17] T. Marino, N. Russo, M. Toscano, Gas-phase metal ion (Li^+ , Na^+ , Cu^+) affinities of glycine and alanine, *Journal of inorganic biochemistry*, 79 (2000) 179-185.
- [18] S. Bagchi, D. Mandal, D. Ghosh, A.K. Das, Density functional theory study of interaction, bonding and affinity of group IIb transition metal cations with nucleic acid bases, *Chemical Physics*, 400 (2012) 108-117.
- [19] A. Fattahi, M. Shakorian Fard Jahromi, DFT Study of the Interaction of Thymine with Cu^+ and Zn^{2+} , *Scientia Iranica*, 16 (2009) -.
- [20] J. Šponer, M. Sabat, L. Gorb, J. Leszczynski, B. Lippert, P. Hobza, The Effect of Metal Binding to the N7 Site of Purine Nucleotides on Their Structure, Energy, and Involvement in Base Pairing, *The Journal of Physical Chemistry B*, 104 (2000) 7535-7544.
- [21] J. Muñoz, J. Sponer, P. Hobza, M. Orozco, F.J. Luque, Interactions of Hydrated Mg^{2+} Cation with Bases, Base Pairs, and Nucleotides. Electron Topology, Natural Bond Orbital, Electrostatic, and Vibrational Study, *The Journal of Physical Chemistry B*, 105 (2001) 6051-6060.

- [22] M. Kabeláč, P. Hobza, Na⁺, Mg²⁺, and Zn²⁺ Binding to All Tautomers of Adenine, Cytosine, and Thymine and the Eight Most Stable Keto/Enol Tautomers of Guanine: A Correlated ab Initio Quantum Chemical Study, *The Journal of Physical Chemistry B*, 110 (2006) 14515-14523.
- [23] M.J. Burkitt, [7] Copper-DNA adducts, *Methods in Enzymology*, Academic Press 1994, pp. 66-79.
- [24] J.H. Dawson, A Review of: "Metal Ions in Biological Systems, Volume 12, Properties of Copper H. Sigel, Editor, xx + 353 pages, Marcel Dekker, Inc., New York and Basel, 1981. \$57.50.", *Synthesis and Reactivity in Inorganic and Metal-Organic Chemistry*, 14 (1984) 431-432.
- [25] S.V. Kornilova, P. Miskovsky, A. Tomkova, L.E. Kapinos, E.V. Hackl, V.V. Andrushchenko, D.N. Grigoriev, Y.P. Blagoi, Vibrational spectroscopic studies of the divalent metal ion effect on DNA structural transitions, *Journal of Molecular Structure*, 408-409 (1997) 219-223.
- [26] M.J. Frisch, G.W. Trucks, H.B. Schlegel, G.E. Scuseria, M.A. Robb, J.R. Cheeseman, G.B. Scalmani, V.; Mennucci, B.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Caricato, M.; Li, X.; Hratchian, H. P.; Izmaylov, A. F.; Bloino, J.; Zheng, G.; Sonnenberg, J. L.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.; Kitao, O.; Nakai, H.; Vreven, T.; Montgomery, J. A., Jr.; Peralta, J. E.; Ogliaro, F.; Bearpark, M.; Heyd, J. J.; Brothers, E.; Kudin, K. N.; Staroverov, V. N.; Kobayashi, R.; Normand, J.; Raghavachari, K.; Rendell, A.; Burant, J. C.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Cossi, M.; Rega, N.; Millam, J. M.; Klene, M.; Knox, J. E.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Martin, R. L.; Morokuma, K.; Zakrzewski, V. G.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Farkas, Ö.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cioslowski, J.; Fox, D. J., *Gaussian 09w*, Wallingford CT., 2009.
- [27] C. Lee, W. Yang, R.G. Parr, Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density, *Physical review. B, Condensed matter*, 37 (1988) 785-789.
- [28] A.D. Becke, A new mixing of Hartree-Fock and local density-functional theories, *The Journal of Chemical Physics*, 98 (1993) 1372-1377.
- [29] V. Saravanan, A. Rajamani, V. Subramaniam, S. Ramasamy, Interaction of (G4)₂ and (X4)₂ DNA quadruplexes with Cu⁺, Ag⁺ and Au⁺ metal cations: a quantum chemical calculation on structural, energetic and electronic properties, *Structural Chemistry*, 31 (2020) 465-484.
- [30] P.C. Hariharan, J.A. Pople, The influence of polarization functions on molecular orbital hydrogenation energies, *Theoretica chimica acta*, 28 (1973) 213-222.
- [31] J. Šponer, J.V. Burda, M. Sabat, J. Leszczynski, P. Hobza, Interaction between the Guanine-Cytosine Watson-Crick DNA Base Pair and Hydrated Group IIa (Mg²⁺, Ca²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺) and Group IIb (Zn²⁺, Cd²⁺, Hg²⁺) Metal Cations, *The Journal of Physical Chemistry A*, 102 (1998) 5951-5957.
- [32] H.M.I. Hasan, A.I. Yahya, S.S. Hassan, M.M. Salama, Biological Study of Transition Metal Complexes with Adenine Ligand, *Proceedings*, 41 (2019) 77.
- [33] B. Lippert, Multiplicity of metal ion binding patterns to bases nitrogenadas, *Coordination Chemistry Reviews*, 200-202 (2000) 487-516.

- [34] Y. Zhang, K. Huang, The influence of the hydrated metal cations binding to adenine-N7 or adenine-N3 on the hydrogen bonding in adenine–thymine base pair: A comparative study, *Journal of Molecular Structure: THEOCHEM*, 822 (2007) 57-64.
- [35] S.R. Trifunović, V.D. Miletić, V.V. Jevtić, A. Meetsma, Z.D. Matović, Nickel(ii) in chelate N2O2 environment. DFT approach and in-depth molecular orbital and configurational analysis, *Dalton Transactions*, 42 (2013) 13357-13368.
- [36] S. Kaviani, M. Izadyar, M.R. Housaindokht, DFT investigation on the selective complexation of Fe(3+) and Al(3+) with hydroxypyridinones used for treatment of the aluminium and iron overload diseases, *Journal of molecular graphics & modelling*, 80 (2018) 182-189.
- [37] H. Sigel, Interactions of metal ions with nucleotides and nucleic acids and their constituents, *Chemical Society Reviews*, 22 (1993) 255-267.