

## Nghiên cứu sự tương tác giữa carboplatin với guanine bằng phương pháp tính toán hóa học lượng tử

Nguyễn Thị Thu An, Phạm Vũ Nhật\*

*Bộ môn Hóa, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ*

Đến Tòa soạn 3-11-2016; Chấp nhận đăng 26-6-2017

### Abstract

Quantum chemical calculations are employed to examine the interactions between a hydrolysis product of carboplatin and the purine base site of DNA using guanine as a model reactant. Thermodynamic parameters, electronic structures, bonding characteristics and spectroscopic properties of the resulting complexes are investigated in the framework of density functional theory (B3LYP functional) along with correlation consistent basis sets. The computed results show that these interactions are dominated by electrostatic effects, namely the H-bond contributions, and there exists a charge flow from H atoms of ligands to O atoms of carboplatin when the hydrogen bond was formed.

**Keywords.** Anticancer, cisplatin, carboplatin, DFT, NBO charge.

### 1. GIỚI THIỆU

Ung thư là một trong những nguyên nhân gây tử vong hàng đầu và thực trạng ở Việt Nam, hầu hết các ca ung thư khi được phát hiện đã vào giai đoạn cuối (di căn) nên hóa trị hoặc hóa trị kết hợp là giải pháp được đánh giá có hiệu quả cao nhất. Mặc dù cisplatin (cis-[Pt(Cl)<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] hay cis-DDP), một loại thuốc điều trị ung thư thuộc thế hệ thứ nhất, rất hiệu quả trong điều trị ung thư phổi, tinh hoàn và buồng trứng cũng như các khối u ở đầu và cổ [1,2,3], nhưng nó cũng gây ra một số phản ứng phụ nghiêm trọng lên thận, tai và hệ thần kinh [4]. Do đó, việc nghiên cứu các dẫn xuất có khả năng thay thế cisplatin nhưng ít độc, ít tác dụng phụ và dễ sử dụng hơn đang là lĩnh vực thu hút nhiều nhóm nghiên cứu về hóa học, dược học, sinh-y học [5].

Kể từ khi hoạt tính sinh học của cisplatin được phát hiện, hàng ngàn dẫn xuất của nó đã được tổng hợp và đánh giá khả năng kháng khối u. Mục đích chính của các nghiên cứu là tập trung vào việc tìm ra hợp chất mới có những tính chất vượt trội hơn cisplatin như ít độc, ít tác dụng phụ, dễ tan trong nước và có tính chọn lọc hơn. Nhìn chung hướng tiếp cận chủ yếu là thay thế một hoặc cả hai phối tử chloro bởi phối tử vòng càng như carboxylate, oxalat, sulfat hoặc glycolat [5]. Tuy nhiên, trong thực tế đây là nhiệm vụ rất khó khăn, không những do sự đa dạng về thành phần, cấu trúc và tính chất của những phối tử thay thế, mà còn do thiếu những thông tin định lượng ở cấp độ nguyên tử về các yếu

tố kiểm soát tương tác Pt-DNA. Thực tế, hàng ngàn hợp chất của Pt đã được tổng hợp trong những thập niên gần đây, nhưng chỉ một vài chất như oxaliplatin, carboplatin và nedaplatin là được thử nghiệm lâm sàng và đi vào thương mại hóa [6]. Carboplatin là thế hệ thứ hai của nhóm các hợp chất platinum mới, trong đó nguyên tử Pt tạo phức với hai phối tử ammin và nhóm cyclobutanedicarboxylat. Dẫn xuất này được xác nhận là ít gây độc cho thận và hệ thần kinh hơn cisplatin [7].

Các nghiên cứu gần đây [8, 9], mặc dù chưa hoàn toàn sáng tỏ, cho thấy tương tự như cisplatin hoạt tính kháng khối u của carboplatin là kết quả của sự chuyển hóa sinh học do tương tác với DNA tạo ra cả hai loại liên kết giữa và trong các sợi chéo nhau, gây ra hiện tượng phá vỡ sự tổng hợp của DNA, chấm dứt hiện tượng phân chia không kiểm soát của tế bào ung thư. Theo đó, tương tác giữa carboplatin với DNA thông qua guanine, thymine và adenine ưu tiên hơn là thông qua nhóm phosphat. Trong nghiên cứu này, chúng tôi thực hiện một khảo sát hệ thống sự tương tác giữa carboplatin với guanine bằng các phương pháp tính toán hóa học lượng tử. Mục đích chính của nghiên cứu là tìm hiểu bản chất của sự tương tác, bao gồm các điểm liên kết, năng lượng liên kết và cơ chế liên kết. Đây là những thông tin cần thiết cho những nghiên cứu về mối quan hệ định lượng giữa cấu trúc và hoạt tính của một dẫn xuất chứa O tiêu biểu của cisplatin.

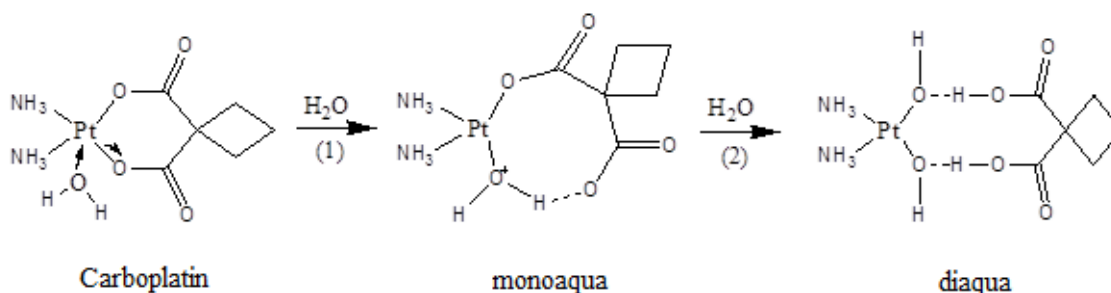
## 2. PHƯƠNG PHÁP TÍNH TOÁN

Tất cả các tính toán được thực hiện bằng chương trình Gaussian 09 [10] trong khuôn khổ lý thuyết phiếm hàm mật độ DFT [11]. Phiếm hàm lai hóa B3LYP cùng với các bộ hàm cơ sở cc-pVTZ và cc-pVTZ-PP được sử dụng để tối ưu hóa hình học cũng như tính toán năng lượng. Bộ hàm cơ sở với thế năng hiệu dụng (effective core potential – ECP) cc-pVTZ-PP được áp dụng cho Pt. Trong khi đó, bộ cơ sở electron đầy đủ cc-pVTZ được sử dụng cho các nguyên tố phi kim.

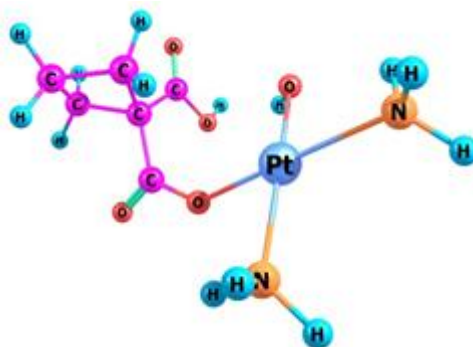
Bộ cơ sở cc-pVTZ-PP đã được kết hợp hiệu ứng tương đối tính (relativistic effects), một tính chất rất quan trọng đối với các kim loại nặng như Pt. Tần số dao động điều hòa (harmonic vibrational frequencies) cũng được tính nhằm xác định dạng

hình học tối ưu tương ứng với cực tiểu địa phương (local minima) hay trạng thái chuyển tiếp trên bề mặt thế năng (potential energy surface). Điện tích orbital liên kết thuần túy (NBO – natural bond orbital charges) của các nguyên tử được xác định bằng chương trình NBO5.G. Chúng tôi sử dụng điện tích NBO để phân tích sự phân bố electron thay vì sử dụng điện tích Mulliken do điện tích NBO được đánh giá là đáng tin cậy hơn [12].

Giống như cisplatin, khi đi qua màng tế bào, carboplatin sẽ bị solvat hóa, tạo các phức monoqua và diaqua (hình 1) [13]. Khi một phân tử nước tấn công vào nguyên tử trung tâm Pt(II), làm mở vòng càng, một nguyên tử H (của nước) sẽ tách ra và gắn vào nhóm CBDCA, nhóm hydroxyl còn lại vào nằm trong cùng mặt phẳng phân tử với Pt(II) và hai phối tử ammine (hình 2).



Hình 1: Quá trình thủy phân carboplatin trong môi trường trung tính



Hình 2: Cấu trúc của phức monoqua  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})(\text{OH})]$  được tối ưu hóa tại B3LYP/cc-pVTZ-(PP)

Tuy nhiên, trong nghiên cứu này, chúng tôi chỉ tiến hành khảo sát sự tương tác giữa dạng monoqua  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})(\text{OH})]$ , hình 2) với guanine tại các vị trí phối trí khác nhau. Năng lượng trao đổi phối tử của phức trên với guanine được tính dựa vào quá trình:



Biến thiên năng lượng càng âm, quá trình càng dễ xảy ra, nhưng tính chọn lọc càng thấp. Bên cạnh đó, giá trị này còn có thể được sử dụng để đánh giá

độ bền của tương tác giữa Pt(II) với base guanine.

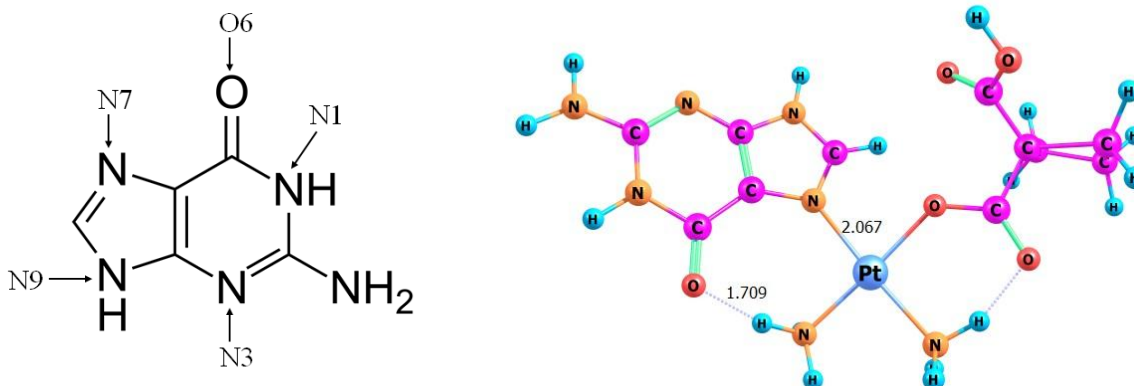
## 3. KẾT QUẢ VÀ THẢO LUẬN

### 3.1. Vị trí tương tác

Guanine là một nucleobase hiện diện trong cả DNA và RNA, thuộc nhóm base purine (chứa vòng pyrimidine và imidazol 5 cạnh). Phân tử guanine có 5 vị trí có thể hình thành liên kết với carboplatin đó là N1, N3, N7, N9 và O6 (hình 3). Sự hình thành liên kết giữa carboplatin với guanine tại những vị trí này lần lượt được ký hiệu là CarboPtGN9,

CarboPtGN7, CarboPtGN3, CarboPtGN1, CarboPtGO6. Tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP), có 7 cấu trúc của phức  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})\text{G}]$  được tìm thấy. Trong đó CarboPtGN3 và

CarboPtGN1 tồn tại hai cấu trạng (hình 6). Tất cả các cấu trúc đều có liên kết hydro giữa guanine và các phối tử ammine ngoại trừ CarboPtGO6.



Hình 3: Cấu trúc của guanine (trái) và cấu trúc tối ưu của  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})\text{G}]$ , CarboPtGN7 (phải)

Cấu trúc có năng lượng thấp nhất CarboPtGN7 được ổn định nhờ hai liên kết hydro giữa phối tử ammine với các nguyên tử O của guanine và CBDCAh. Trong khi đó, cấu trúc kém ổn định nhất CarboPtGN3-2 (hình 4) chỉ tạo được một liên kết hydro. Chênh lệch năng lượng của hai dạng này tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) là 36,8 kcal/mol. Các cấu trúc CarboPtGN9 và CarboPtGN1 cũng hình thành liên kết hydro nhưng chúng đều

kém bền hơn CarboPtGN7.

Bảng 1 trình bày một số kết quả thu được cho phức  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})\text{G}]^+$ . Năng lượng trao đổi phối tử tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP) thay đổi từ -290 (CarboPtGN7) đến -253 (CarboPtGN3). Kết quả cho thấy sự thay thế một phân tử  $\text{H}_2\text{O}$  trong  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})(\text{OH})]$  bởi phối tử guanine là quá trình giải phóng năng lượng và tương tác giữa phức Pt(II)-G mang bản chất hóa học.

Bảng 1: Năng lượng tương đối giữa các cấu trúc (RE), năng lượng trao đổi phối tử ( $E^T$ ) và độ dài liên kết hydro cũng như độ dài liên kết giữa Pt với guanine ( $r_{\text{Pt-G}}$ )

Cấu trúc	RE (kcal/mol)	$E^T$ (kcal/mol)	Độ dài liên kết H (Å)	$r_{\text{Pt-G}}$ (Å)
CarboPtGN7	0,00	-289,8	1,71	2,07
CarboPtGN9	4,14	-285,6	1,88	2,06
CarboPtGN3-1	8,66	-281,1	1,94	2,09
CarboPtGN1-1	10,94	-278,8	1,83	2,09
CarboPtGN1-2	20,81	-268,9	1,80	2,09
CarboPtGN3-2	36,84	-252,9	1,92	2,07

Kết quả trong bảng 1 còn cho thấy, cả độ dài liên kết hydro giữa carboplatin với guanine và độ dài liên kết Pt-G đều có ảnh hưởng đến độ bền của các cấu trúc. Nhìn chung các khoảng cách này càng ngắn thì hệ càng bền. Hai cấu trúc bền nhất chính là CarboPtGN7 và CarboPtGN9 đều có giá trị  $r_{\text{Pt-G}}$  ngắn nhất (lần lượt là 2,07 và 2,06 Å), tuy nhiên CarboPtGN7 bền hơn do có độ dài liên kết hydro ngắn hơn nhiều (1,71 so với 1,88 Å). Điều này có thể là do liên kết hydro N-H...O trong sản phẩm CarboPtGN7 mạnh hơn liên kết N-H...N trong CarboPtGN9.

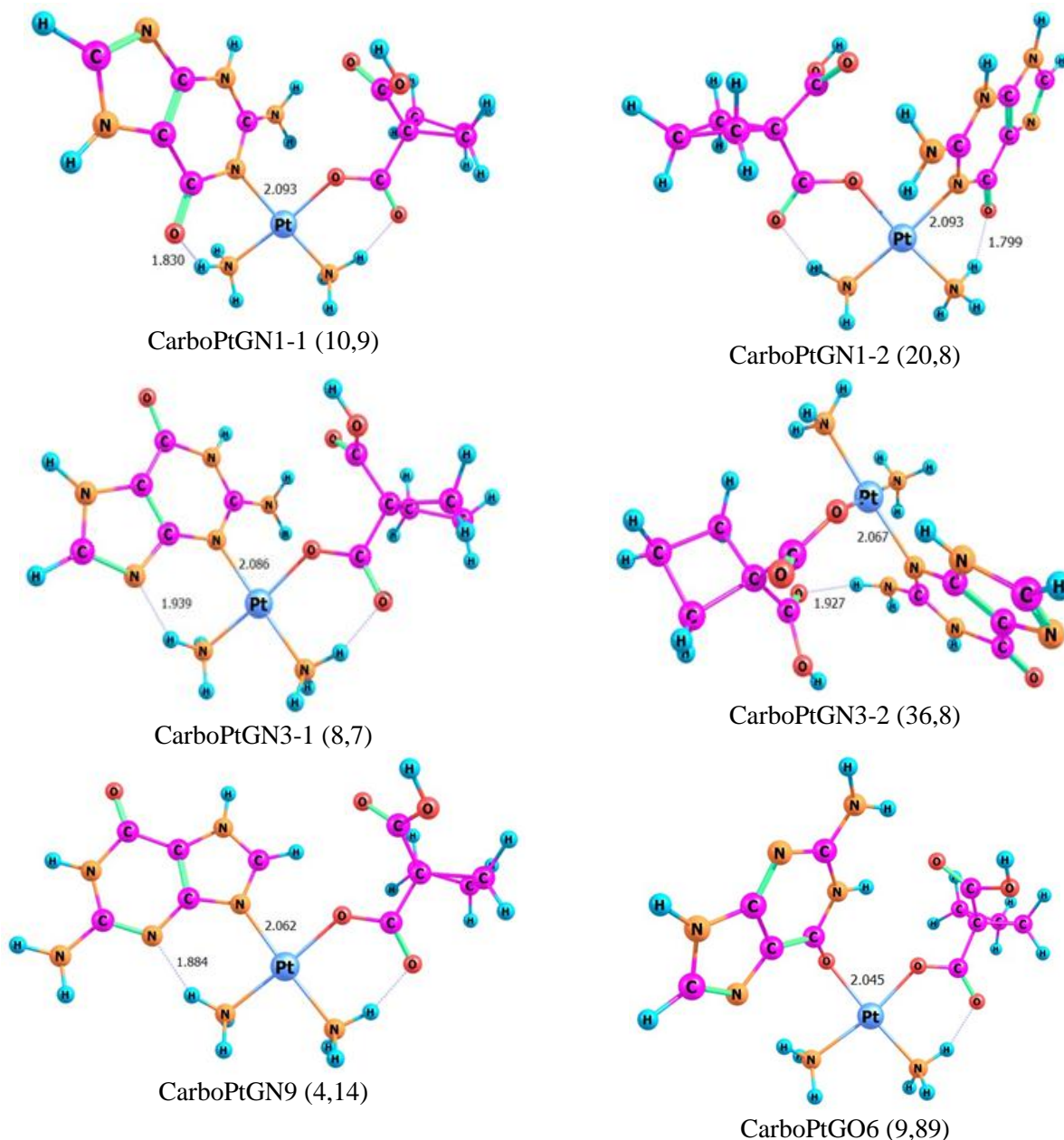
### 3.2. Sự thay đổi các tham số hình học và tần số dao động

Khi liên kết hydro XH...O được hình thành, độ dài và tần số dao động của liên kết XH có sự thay đổi đáng kể (xem bảng 2). Kết quả tính tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP cho thấy, do tạo liên kết hydro, độ dài các liên kết X-H được kéo dài ra (0,016-0,024 Å), ứng với sự giảm tần số dao động X-H (33,1-214,8  $\text{cm}^{-1}$ ).

Sự hình thành liên kết hydro ảnh hưởng không chỉ đến liên kết X-H mà còn đến nhóm cacbonyl của

guanine. Ví dụ, dao động hóa trị C=O trong guanine được dự đoán là xuất hiện tại  $1798\text{ cm}^{-1}$ . Do ảnh hưởng của liên kết hydro, tần số dao động hóa trị của nhóm này trong phức CarboPtGN7 bị dịch chuyển

mạnh đến vùng  $1734\text{ cm}^{-1}$ . Sự thay đổi này được giải thích là do sự hình thành liên kết hydro đã làm giảm đáng kể năng lượng dao động của liên kết C=O, bên cạnh sự tác dụng của quá trình platinat hóa.



Hình 4: Các cấu trúc có thể có của phức  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})\text{G}]^+$  được tối ưu tại B3LYP/cc-pVTZ-(PP). Giá trị trong dấu ngoặc đơn là năng lượng tương đối (kcal/mol) so với CarboPtGN7

Bảng 2: Sự thay đổi độ dài ( $\Delta r$ , Å), tần số dao động ( $\Delta \nu$ ,  $\text{cm}^{-1}$ ) của các liên kết X-H tham gia liên kết hydro

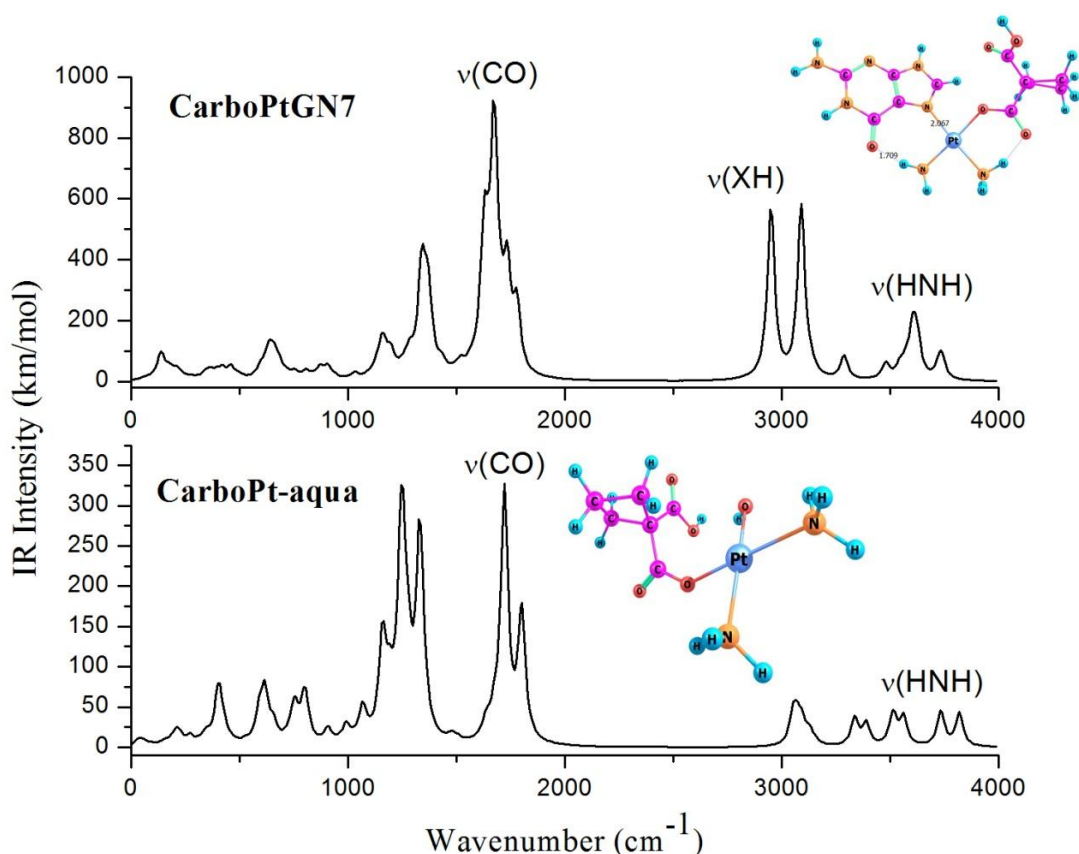
Cấu trúc	Liên kết	$\Delta r$	$\Delta \nu$
CarboPtGN3-2	NH...O	0,018	209,7
CarboPtGN1-2	NH...O	0,019	214,8
CarboPtGN1-1	NH...O	0,017	214,2
CarboPtGN3-1	NH...N	0,016	33,1
CarboPtGN9	NH...N	0,019	204,4
CarboPtGN7	NH...O	0,024	205,0

Mặc dù cho đến thời điểm này, phổ hồng ngoại thực nghiệm của những hệ nghiên cứu chưa được công bố, nhưng phổ lý thuyết của chúng vẫn được trình bày trong bài báo này như là những dự đoán mà có thể cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi những thông tin thực nghiệm về quang phổ xuất hiện. Hình 5 minh họa phổ dao động (IR) của của phức monoqua cacboplatin và cấu trúc bền nhất của nó (CarboPtGN7) khi tạo liên kết với guanine.

Hình 5 cho thấy có 3 vùng phổ đặc trưng là vùng dao động trước  $1500\text{ cm}^{-1}$ , vùng từ  $1650\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$  và vùng từ  $3000\text{-}4000\text{ cm}^{-1}$ . Các dao động có năng lượng nhỏ hơn  $1500\text{ cm}^{-1}$  khá phức tạp với nhiều

dao động khung cacbon, thay đổi góc liên kết và không đặc trưng cho một nhóm chức nào. Chính vì vậy, vùng dao động này (vùng vân tay) thường ít được chú ý đến.

Vùng từ  $1650\text{-}1800\text{ cm}^{-1}$  là vùng dao động hóa trị (co giãn) của nhóm cacbonyl C=O. Giá trị lý thuyết của tần số dao động C=O trong guanine tự do là  $1800\text{ cm}^{-1}$ . Trong khi đó, do ảnh hưởng của liên kết H, dao động C=O (guanine) trong CarboPtGN7 được dự đoán xuất hiện tại  $1750\text{ cm}^{-1}$ . Sự thay đổi này được giải thích là do sự hình thành liên kết H đã làm yếu liên kết đôi C=O, bên cạnh sự tác dụng của quá trình platinat hóa.



Hình 5: Phổ IR của phức  $[\text{Pt}(\text{NH}_3)_2(\text{CBDCAh})\text{G}]^+$  dạng bền nhất (trên) và của CarboPt-aqua (dưới) tại mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ-(PP)

Phổ IR của CarboPt-aqua còn chứa rất nhiều đỉnh đặc trưng trong vùng  $3000\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$ . Những đỉnh có năng lượng lớn nhất tại  $3700\text{-}3800\text{ cm}^{-1}$  tương ứng với sự dao động hóa trị của các nhóm O-H. Các dao động co giãn N-H của phối tử ammin xuất hiện tại  $3340\text{-}3550\text{ cm}^{-1}$ . Trong khi đó, các đỉnh tại  $3000\text{-}3100\text{ cm}^{-1}$  được qui kết cho dao động co giãn C-H. Sự thay thế một phối tử hydroxo bởi guanine gây ra sự thay đổi mạnh vùng co giãn  $3000\text{-}3700\text{ cm}^{-1}$  do sự hình thành liên kết hydro đã làm suy yếu đáng kể liên kết X-H. Phổ IR của CarboPtGN7 xuất hiện một mũi tại  $2900\text{ cm}^{-1}$  của

dao động co giãn N-H của nhóm  $\text{NH}_3$  tham gia vào liên kết hydro với nhóm C=O trong guanine. Khi chưa tạo liên kết hydro, kiểu dao động này được nhìn thấy tại  $3340\text{ cm}^{-1}$ .

#### 3.4. Phân tích NBO

Để có cái nhìn sâu hơn về bản chất của liên kết hydro trong các sản phẩm thu được, chúng tôi thực hiện các phân tích NBO ở cùng mức lý thuyết B3LYP/cc-pVTZ/cc-pVTZ-PP cho các cấu trúc bền nhất. Trong các phân tích NBO với mục đích đánh



phẩm sinh ra được ổn định nhờ liên kết hydro mạnh giữa H của nhóm NH<sub>3</sub> với nguyên tử O6 của guanine và liên kết H đóng vai trò quyết định trong việc ổn định liên kết giữa carboplatin với guanine. Kết quả phân tích NBO cho thấy khi liên kết hydro được hình thành có sự dịch chuyển điện tích từ nguyên tử H sang nguyên tử O.

Điểm đáng chú ý là so với cisplatin, oxaliplatin cho thấy khả năng tương tác với guanine và guanosine mạnh mẽ hơn nhiều. Năng lượng trao đổi phối tử aqua của [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(H<sub>2</sub>O)Cl]<sup>+</sup> với guanine được dự đoán là -39,3 kcal/mol [15] so với giá trị từ -290 đến -253 kcal/mol của [Pt(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>(CBDCaH)(OH)]. Điều này cho thấy carboplatin có hiệu quả điều trị cao hơn và có khả năng điều trị nhiều loại ung thư đề kháng với cisplatin.

Khi liên kết hydro XH...N được hình thành, độ dài và tần số dao động hóa trị của liên kết X-H (X = N, C, O) thay đổi đáng kể. Kết quả tính toán cho thấy khoảng cách của liên kết X-H được kéo dài ra từ 0,018 đến 0,024 Å, tương ứng với sự giảm tần số dao động X-H từ 33 đến 214 cm<sup>-1</sup> so với ban đầu. Phổ hồng ngoại lý thuyết của một số hệ nghiên cứu được công bố như là những dự đoán qua đó cho phép xác định cấu trúc tối ưu khi những thông tin thực nghiệm về quang phổ xuất hiện.

**Lời cảm ơn.** Xin chân thành cảm ơn trung tâm tính toán Đại học Jackson States, Hoa Kỳ đã cho phép chúng tôi sử dụng sức máy để thực hiện những tính toán trong nghiên cứu này.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Gordon M., Hollander S. *Review of platinum anticancer compounds*, J. Med., **24**, 209-265 (1993).
- Weiss R. B. and Christian M. C. *New cisplatin analogues in development*, Drugs, **46**, 360-377 (1993).
- Howell S. B. *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*, Springer Science & Business Media (2013).
- Wong E. and Giandomenico C. M. *Current status of platinum-based antitumor drugs*, Chem Rev, **99**,

2451-2466 (1999).

- Boulikas T., Pantos A., Bellis E., Christofis P. *Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms*, Cancer Ther., **5**, 537-583 (2007).
- Anconi Cleber P. A.; da Silva Delgado L., dos Reis A., João B., De Almeida, W. B., Luiz Costa A. S., Dos Santos H. F. *Inclusion complexes of  $\alpha$ -cyclodextrin and the cisplatin analogues oxaliplatin, carboplatin and nedaplatin: A theoretical approach*, Chem. Phys. Lett., **515**, 127-131 (2011).
- Di Pasqua A. J., Goodisman J., Dabrowiak J. C. *Understanding How the Platinum Anticancer Drug Carboplatin Works: From the Bottle to the Cell*, Inorganica Chimica Acta, **389**, 29-35 (2012).
- Deepak K. J., Gunjan T., Ranjana M., Suman K. *Carboplatin interaction with calf-thymus DNA: A FTIR spectroscopic approach*, Journal of Molecular Structure, **969**, 126-129 (2010).
- Jangir D. K., Mehrotra R. *Raman spectroscopic evaluation of DNA adducts of a platinum containing anticancer drug*, Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc., **130**, 386-389 (2014).
- Frisch M., Trucks G., Schlegel H. B., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., and Petersson G. E., Gaussian 09: Gaussian, Inc. Wallingford, CT (2009).
- Pierre H., Kohn W. *Inhomogeneous Electron Gas*, Physical Review B, **136**, 864-871 (1964).
- Joshi A. M., Tucker M. H., Delgass W. N., Thomson K. T. *CO adsorption on pure and binary-alloy gold clusters: a quantum chemical study*, Journal of Chemical Physics, **125**, 194707-194720 (2006).
- Hah S. S., Stivers K. M., de Vere White R. W., Henderson P. T. *Kinetics of carboplatin-DNA binding in genomic DNA and bladder cancer cells as determined by accelerator mass spectrometry*, Chem Res Toxicol, **19**, 622-626 (2006).
- Reed A., Cuptisb L. A., Weinhold F. *Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint*, Chem. Rev., **88**, 899-926 (1988).
- Phạm Vũ Nhật, Nguyễn Đình Cung Tiến, Nguyễn Hoàng Phương. *Sự tương tác giữa cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] và cis-[PtCl<sub>2</sub>(iPram)(Hpz)] với guanine: Một nghiên cứu trên cơ sở lý thuyết phiếm hàm mật độ*, Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ, **37**, 97-107 (2015).

## Liên hệ: Phạm Vũ Nhật

Bộ môn Hóa, Khoa Khoa học Tự nhiên, Trường Đại học Cần Thơ  
Khu II, đường 3/2, P. Xuân Khánh, Q. Ninh Kiều, Thành phố Cần Thơ  
E-mail: nhat@ctu.edu.vn.

- 
1. Gordon M, Hollander S. *Review of platinum anticancer compounds*, J Med, **24**, 209 – 265 (1993).
  2. Weiss R.B. and Christian M.C. *New cisplatin analogues in development*, Drugs, **46**, 360–377 (1993).
  3. Howell S.B. *Platinum and other metal coordination compounds in cancer chemotherapy*, Springer Science & Business Media (2013).
  4. Wong E. and Giandomenico C.M. *Current status of platinum-based antitumor drugs*, Chem Rev, **99**, 2451–2466 (1999).
  5. Boulikas T., Pantos A., Bellis E., Christofis P. *Designing platinum compounds in cancer: structures and mechanisms*, Cancer Ther, **5**, 537–583 (2007).
  6. Anconi Cleber P. A.; da Silva Delgado L., dos Reis A., João B., De Almeida, W. B., Luiz Costa A. S., Dos Santos H. F. *Inclusion complexes of  $\alpha$ -cyclodextrin and the cisplatin analogues oxaliplatin, carboplatin and nedaplatin: A theoretical approach*, Chem Phys Lett, **515**, 127–131 (2011).
  7. Di Pasqua A. J., Goodisman J., Dabrowiak J. C. *Understanding How the Platinum Anticancer Drug Carboplatin Works: From the Bottle to the Cell*, Inorganica Chimica Acta, **389**, 29–35 (2012).
  8. Deepak K. J., Gunjan T., Ranjana M., Suman K. *Carboplatin interaction with calf-thymus DNA: A FTIR spectroscopic approach*, Journal of Molecular Structure, **969**, 126–129 (2010).
  9. Jangir D. K., Mehrotra R. *Raman spectroscopic evaluation of DNA adducts of a platinum containing anticancer drug*, Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc., **130**, 386-389 (2014).
  10. Frisch, M., Trucks G., Schlegel H.B., Scuseria G., Robb M., Cheeseman J., Scalmani G., Barone V., Mennucci B., and Petersson G. E., Gaussian 09: Gaussian, Inc. Wallingford, CT (2009).
  11. Pierre, H., Kohn, W. *Inhomogeneous Electron Gas*, Physical Review B, **136**, 864-871 (1964).
  12. Joshi, A. M., Tucker M. H., Delgass W. N., Thomson K. T. *CO adsorption on pure and binary-alloy gold clusters: a quantum chemical study*, Journal of Chemical Physics, **125**, 194707-194720 (2006).
  13. Hah S. S., Stivers K. M., de Vere White R. W., Henderson P. T. *Kinetics of carboplatin-DNA binding in genomic DNA and bladder cancer cells as determined by accelerator mass spectrometry*, Chem Res Toxicol, **19**, 622-626 (2006).
  14. Reed, A., Cuptisb, L. A., Weinhold, F. *Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint*, Chem. Rev., **88**, 899-926 (1988).
  15. Phạm Vũ Nhật, Nguyễn Đình Cung Tiên, Nguyễn Hoàng Phương. *Sự tương tác giữa cis-[PtCl<sub>2</sub>(NH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>] và cis-[PtCl<sub>2</sub>(iPram(Hpz))] với guanine: Một nghiên cứu trên cơ sở lý thuyết phiếm hàm mật độ*, Tạp chí Khoa học Trường Đại học Cần Thơ, **37**, 97-107 (2015).