

مطالعه نظری برهمکنش های استریوالکترونی داروی ضد سرطان پروکاربازین با سلولز اصلاح شده به روش تحلیل NBO

سارا حیدریان^{۱*}، فاطمه آذرخشی^۲، مهرنوش خالقیان^۳

۱- موسسه آموزش عالی زاگرس، کرمانشاه، ایران

۲- گروه شیمی، واحد ورامین- پیشوا، دانشگاه آزاد اسلامی، ورامین، ایران

۳- گروه شیمی، واحد اسلامشهر، دانشگاه آزاد اسلامی، اسلامشهر، ایران

*sara5662@icloud.com

ارسال: اسفند ماه ۹۹ پذیرش: مرداد ماه ۹۹

چکیده

در این تحقیق با استفاده از روش های محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع دانسیته hybrid DFT، ماهیت برهمکنش شیمیایی و فیزیکی برهمکنش داروی ضد سرطان پروکاربازین به روی سطح سلولز اصلاح شده بررسی می شود. تحلیل (Natural NBO (Bond Orbital analysis برای محاسبه اثرات انتقالات الکترونی ناشی از برهمکنش های استریوالکترونی و همچنین برهمکنش های دوقطبی- دوقطبی و سایر خواص الکترونی سیستم های مورد نظر بکار برده شد. نقش انتقالات الکترونی، جمعیت های اوربیتالی، انرژی اوربیتال های دهنده و پذیرنده الکترون (donor-acceptor)، ممان های دوقطبی، پارامترهای ساختاری، دانسیته بار اتمی مولیکن برای سلولز اصلاح شده در واکنش با داروی ضد سرطان پروکاربازین مورد بررسی و مطالعه قرار می گیرد.

کلید واژه ها: نانو حامل های سلولزی اصلاح شده، داروی ضد سرطان پروکاربازین، خواص ساختاری و الکترونی، برهمکنش های غیر پیوندی، اوربیتال مولکولی طبیعی NBO.

۱- مقدمه

بر اساس گزارش های موسسه جهانی سرطان، نرخ رشد سرطان تا سال ۲۰۲۰ میلادی افزون بر ۵۰ درصد، یعنی به ۱۵ میلیون نفر مبتلا در سال خواهد رسید. بخاطر رشد رو به افزایش بیماران سرطانی در سطح جهان و ایران امروزه سرطان یکی از اولویت های بهداشتی درمانی مطرح است. هر ساله در دنیا ۱۰ میلیون نفر به سرطان مبتلا می شوند، که بیش از نیمی از آنها می میرند. به طور کلی سرطان، در اثر بروز تدریجی چندین جهش در ژن های کنترل کننده رخ می دهد و این جهش های سرطان زا در اثر عوامل محیطی همچون اشعه ها، ویروس ها و مواد شیمیایی ایجاد می شوند که فرد بیمار در طول زندگی خود به طریقی در معرض آنها قرار گرفته است [۱]. گزینه های درمانی شیمی درمانی و پرتو درمانی در سال های اخیر پیشرفت داشته است، یکی از مشکل های اساسی است که در بیماران منجر به مرگ می شود. روش های درمانی مختلف قادرند تا بیماری را تا حدودی تسکین دهند با این حال مطالعات بیشتری در زمینه های مکمل از جمله عوامل درمانی، سیستم های جدید دارو رسانی و غیره باید انجام شود [۲-۳]. پروکاربازین یک داروی

آلکیل کننده با عملکردهای مختلف است که دارای خاصیت آنتی نئوپلاستیک (ضد سرطان) خوراکی می باشد. پروکاربازین در درمان برخی انواع سرطان به خصوص بیماری هوچکین استفاده می شود. این دارو در درمان لنفوم هوچکین، لنفوم غیر هوچکین، تومورهای مغزی (مانند گلیوم بدخیم)، برخی تومورهای ریه، میلوم مالتیل و انواع دیگری از سرطانها بکار می رود. اصولاً پروکاربازین تقسیم و تکثیر سلولهای بدخیم را در بدن مهار می کند. بعد از مصرف خوراکی پروکاربازین، دارو سریع و کامل جذب شده و حداکثر غلظت پلاسمایی یک ساعت بعد از مصرف خوراکی ظاهر می شود. مصرف خوراکی تقریباً غلظت مشابه مصرف وریدی در خون ایجاد می کند. دارو سریعاً از سد خونی مغزی عبور کرده و وارد مایع مغزی نخاعی می شود. پس از تجویز خوراکی سریعاً بین پلاسما و مایع مغزی نخاعی به تعادل می رسد. بعد از تزریق وریدی، در بافتهای کبد، کلیه، پوست و دیواره روده ها توزیع می شود. شواهدی در خصوص ترشح دارو در شیر موجود نیست. متابولیسم دارو عمدتاً در کبد و کلیه صورت گرفته و دارو به صورت متابولیت در ادرار دفع می شود [۴-۵]. در این تحقیق برای فهم بهتر ماهیت برهمکنش های بین مولکولی و بررسی ساختار الکترونی دارو در سطح نانوحامل سلولزی، تحلیل اوربیتال پیوندی طبیعی (NBO) صورت می گیرد

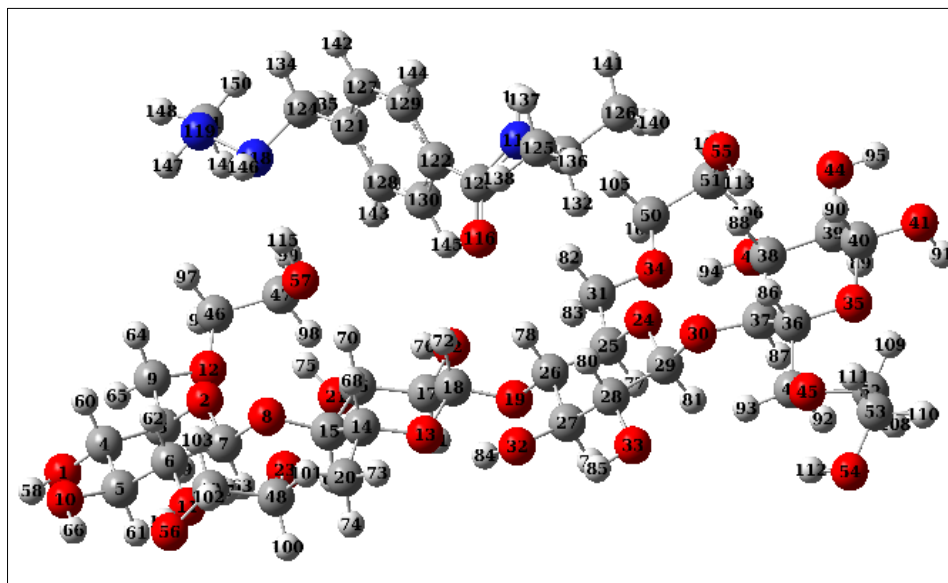
۲- جزئیات محاسبات

محاسبات مکانیک کوانتومی تئوری تابع دانسیته الکترونی DFT در سطوح نظری $B3LYP/6-31G^*$ با استفاده از برنامه GAUSSIAN 09 انجام شده است [۶-۷]. تحلیل NBO (natural bond orbital) برای ترکیبات مذکور با استفاده از برنامه NBO 5.0 انجام شده است [۸]. همچنین میزان واکنش پذیری ساختارهای الکترونی از طریق محاسبه گپ انرژی اوربیتال های مولکولی مخلوط رنگ- نانولوله کربنی مورد بررسی قرار گرفت.

۳- نتایج و بحث

ساختار مولکول های دارو و نانو سلولز پیگیده شده با روش B3LYP و مجموعه پایه $6-31G^*$ از نظر انرژی بهینه شد. انرژی جذب مولکول دارو به روی سطح نانو سلولز اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول جهت گیری ها و فواصل مختلف نسبت به هم محاسبه شده است. برای ساختاری با انرژی کمینه، انرژی های الکترونی دارو 444389.038 - و پلیمر 444389.038 - و مخلوط واکنش دارو- پلیمر 2411463.462 - محاسبه شد و انرژی جذب در فاز گازی $34/928$ - کیلوکالری بر مول می باشد که نشان می دهد. واکنش جذب گرمازا بوده و از نظر انرژی در دمای محیط انجام پذیر است.

$$\Delta E_{\text{adsorption}} = E(\text{Procarbazine}- \text{Cellulose-PEG}) - [E(\text{procarbazine}) + E(\text{Cellulose-PEG})]$$



شکل ۱- ساختار بهینه داروی پروکاربازین- سلولز اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول

در تحلیل NBO در اثر انتقال الکترون بین اوربیتال‌های اشغال شده لوویس (donor) و اوربیتال‌های اشغال نشده لوویس (acceptor)، اوربیتال‌های مولکولی جدید بسیار پایدارتر از اوربیتال‌های لوویس خالص می‌باشند که با پایدار کردن توابع موج الکترونی همراه است [۹-۱۰]. تحلیل NBO برهمکنش‌های (پیوندی - ضدپیوندی)، بر اساس محاسبات در سطح نظری B3LYP/6-31G* نشان می‌دهد که برای واکنش جذب دارو بروی سطح سلولز پگیله شده، بیشترین انرژی رزونانسی ناشی از عدم استقرار الکترونی LP (1) N 118 → BD*(1) O 57 - H 115 با $E_2=18/91$ کیلو کالری بر مول، از سوی دارو به سمت سلولز پگیله شده می‌باشد (جدول ۱). سایر انرژی‌های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی از سوی سلولز پگیله شده به دارو و بالعکس از دارو به سلولز پگیله شده در جدول ۱ مشاهده می‌شود. مجموع انرژی‌های پایداری ناشی از نامستقر شدن الکترونی برای مخلوط دارو- سلولز پگیله، از سوی دارو به سلولز پگیله (۲۶/۶۲) بیش از عدم استقرار الکترون از سمت سلولز پگیله به دارو (۸/۱۹) می‌باشد. در مخلوط دارو- سلولز پگیله برای انتقالی با بیشترین انرژی رزونانسی ($E_2= 18/91$)، اختلاف سطوح انرژی بین اوربیتال‌های donor-acceptor انتقال دارو به پلیمر LP(1) N118 → BD*(1) O57-H115 برابر با (a.u.) می‌باشد. بنابراین این انتقال الکترونی به خوبی انجام می‌شود. افزایش میزان همپوشانی اوربیتالی (مقادیر F_{ij})، افزایش انرژی‌های رزونانسی را به خوبی توجیه می‌نماید [۱۱-۱۲] و اثرات نامستقر شدن الکترونی نیز در تعیین پایداری ناشی از رزونانس الکترونی دارو-سلولز پگیله شده موفق می‌باشد.

جدول ۱- انرژی‌های رزونانسی E_2 ، اختلاف انرژی اوربیتال‌ها (ΔE , a.u.)، همپوشانی اوربیتالی (F_{ij} , a.u.)، جمعیت‌های اوربیتالی پروکاربازین-سلولز پگیله شده

Second Order Perturbation Theory Analysis of Fock Matrix in NBO Basis				
from unit 1 (PEG) to unit 2(Procarbazine)				
Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)	E(j)-E(i)	F(i,j)
LP (2) O 22	BD*(1) C 130 - H 145	2.01	0.81	0.036
LP (2) O 57	BD*(1) C 128 - H 143	1.24	0.79	0.028
LP (2) O 55	BD*(1) C 126 - H 139	1.11	0.74	0.026
LP (1) O 57	BD*(1) C 128 - H 143	0.88	1.06	0.027
LP (1) O 22	BD*(1) C 130 - H 145	0.74	1.09	0.025
LP (1) O 55	BD*(1) C 126 - H 139	0.59	1.03	0.022
BD (1) O 57 - H 115	BD*(1) C 128 - H 143	0.42	1.21	0.02
BD (1) C 47 - H 99	BD*(1) C 131 - H 149	0.28	0.94	0.014
LP (1) O 24	BD*(1) C 120 - H 132	0.24	1.01	0.014
BD (1) O 57 - H 115	BD*(1) N 118 - N 119	0.15	0.95	0.011
BD (1) O 57 - H 115	BD*(1) N 118 - C 124	0.09	1.02	0.009
BD (1) C 26 - H 78	BD*(2) O 116 - C 123	0.08	0.57	0.007
BD (1) C 31 - H 82	BD*(1) O 116 - C 123	0.07	1.03	0.007

BD (1) C 46 - H 97	BD*(1) N 119 - H 147	0.07	0.96	0.007
BD (1) O 55 - H 113	BD*(1) C 126 - H 139	0.06	1.17	0.007
LP (2) O 22	BD*(1) C 122 - C 130	0.06	0.87	0.006
BD (1) C 18 - H 72	BD*(1) C 130 - H 145	0.05	1.04	0.007
BD (1) C 47 - H 98	BD*(1) C 131 - H 149	0.05	0.94	0.006
Σ		8.19		
from unit 2(Procarbazine) to unit 1(PEG)				
Donor NBO (i)	Acceptor NBO (j)	E(2)	E(j)-E(i)	F(i,j)
LP (1) N 118	BD*(1) O 57 - H 115	18.91	0.81	0.111
LP (1) O 116	BD*(1) C 26 - H 78	2.4	1.14	0.047
BD (2) O 116 - C 123	BD*(1) C 31 - H 82	1.15	0.87	0.028
LP (2) O 116	BD*(1) C 18 - H 72	1.01	0.7	0.024
LP (1) O 116	BD*(1) C 18 - H 72	0.91	1.13	0.029
BD (1) N 118 - H 146	BD*(1) O 57 - H 115	0.4	1.06	0.019
LP (2) O 116	BD*(1) C 26 - H 78	0.29	0.71	0.013
BD (1) C 128 - H 143	BD*(1) O 57 - H 115	0.22	0.95	0.013
BD (2) O 116 - C 123	BD*(1) C 26 - H 78	0.2	0.88	0.012
BD (1) C 131 - H 149	BD*(1) C 47 - H 99	0.14	0.96	0.01
LP (1) N 119	BD*(1) O 57 - H 115	0.14	0.78	0.01
BD (1) N 118 - C 124	BD*(1) O 57 - H 115	0.11	1.14	0.01
BD (2) C 128 - C 130	BD*(1) C 16 - H 70	0.11	0.69	0.009
LP (1) O 116	BD*(1) C 31 - H 82	0.11	1.14	0.01
BD (1) C 124 - H 134	BD*(1) O 57 - H 115	0.09	0.95	0.008
LP (1) N 119	BD*(1) C 46 - H 97	0.09	0.77	0.007
BD (1) C 126 - H 140	BD*(1) C 38 - H 88	0.07	0.93	0.007
BD (1) O 116 - C 123	BD*(1) C 31 - H 82	0.06	1.45	0.008
BD (1) C 128 - H 143	BD*(1) C 47 - O 57	0.06	0.83	0.006
BD (1) C 120 - H 132	BD*(1) C 31 - H 82	0.05	0.95	0.006
BD (1) C 130 - H 145	BD*(1) C 18 - H 72	0.05	0.97	0.006
BD (1) C 131 - H 149	BD*(1) C 46 - H 97	0.05	0.94	0.006
Σ		26.62		

نتایج حاصل از محاسبات نشان می دهد که ممان دوقطبی سلولز پگیله شده ($\mu=6/9092$)، ممان دوقطبی دارو ($\mu=38981$) و ممان دوقطبی دارو- سلولز پگیله ($\mu=9/9131$) می باشد. افزایش قطبیت دارو در حضور سلولز پگیله را می توان از طریق برهمکنش الکترونی و جذب دارو به روی سطح سلولز پگیله توجیه نمود.

۴- نتیجه گیری

براساس نتایج حاصل از محاسبات مکانیک کوانتومی در سطح نظری $B3LYP/6-31G^*$ و تحلیل NBO، ساختار الکترونی بسیار پایدار با انرژی کمینه در فاز گازی، از طریق اسکن کردن زوایای دوجهی و پیوندی و فاصله پیوندی بین دارو و سلولز پگیله بدست آمد. مجموع انرژی های پایداری ناشی از نامستقر شدن الکترونی برای دارو- سلولز پگیله، از سوی دارو به سلولز پگیله بیش از عدم استقرار الکترون از سمت سلولز پگیله به دارو پروکاربازین می باشد و با افزایش رزونانس الکترونی پایداری دارو- سلولز پگیله افزایش می یابد. افزایش میزان همپوشانی اوربیتالی، افزایش انرژی های رزونانسی ناشی از نامستقر شدن الکترونی و تغییر پارامترهای ساختاری می تواند یکی از راه های توجیه انجام واکنش جذب دارو به روی سطح سلولز اصلاح شده با پلی اتیلن گلیکول باشد.

۵- مراجع

1. Sudhakar A. History of cancer, ancient and modern treatment methods. J Cancer Sci Ther 2009;11:1-3. International Agency for Research on Cancer (IARC), 2014
2. Thongsuksai P, Chongsuvivatwong V, Sriplung H. Delay in breast cancer care :a study in Thai women. Medical care; 2000.38(1):108-14.
3. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Murray T, et al. Cancer statistics, 2008. CA: a cancer journal for clinicians; 2008.58(2):71-96
4. R. Quintana, Olivier Persenaire, Yahia Lemmouchi, Leila Bonnaud, Philippe Dubois, Grafted D/L-lactide to cellulose acetate by reactive melt processing: Its role as CA/PLA blend compatibilizer European Polymer Journal 57 (2014) 30–36.
5. Dong H, Xu Q, Li Y, Mo S, Cai S, Liu L. The synthesis of biodegradable graft copolymer cellulose-graft-poly (L-lactide) and the study of its controlled drug release. Colloids Surf B Biointerfaces. 2008 Oct 1;66(1):26-33. doi: 10.1016/j.colsurfb.2008.05.007. Epub 2008 May 20.
6. M.J. Frisch, et al., Gaussian 09, Revision B.09, Gaussian, Inc., Wallingford CT. (2009).
7. J.M. Seminario, P. Politzer, (Eds.), Modern Density Function Theory, a Tool for Chemistry. Elsevier, Amsterdam (1995).
8. E.D. Glendenning, J.K. Badenhoop, A.E. Reed, J.E. Carpenter, J.A. Bohmann, C.M. Morales, F. Weinhold, Theoretical Chemistry Institute, University of Wisconsin, Madison, WI, NBO version 5.G, (2004).
9. A. Lesarri, A. Vega-Toribio, R.D. Suenram, D.J. Brugh, D. Nori-Shargh, J.E. Boggsd, Structural evidence of anomeric effects in the anesthetic isoflurane. Phys. Chem. Chem. Phys. 13 (2011) 6610.
10. A.E. Reed, L.A. Curtiss, F. Weinhold, Intermolecular interactions from a natural bond orbital, donor-acceptor viewpoint. Chem. Rev. 88 (1988) 899-926.
11. F. Azarakhshi, D. Nori-Shargh, H. Attar, N. Masnabadi, H. Yahyaei, N. Mousavi and E. Boggs, Conformational behaviours of 2-substituted cyclohexanones: A complete basis set, hybrid-DFT study and NBO interpretation. Molecular Simulation, 37(14) (2011) 1207-1220.
12. N. Masnabadi, A. Taghva Manesh, F. Azarakhshi, Ab Initio Calculations of the Conformational Preferences of 1,3-Oxathiane S-Oxide and its Analogs Containing S and SE Atoms—Evidence for Stereoelectronic Interactions Associated with the Anomeric Effects. Phosphorus, Sulfur, and Silicon, 188 (2013) 1053-1063.

Theoretical Study on the Estereoelectronic Interactions of Procarbazine Anticancer Drug with Modified Cellulose Surface by NBO Analysis

Sara Heydarian^{1*}, Fatemeh Azarakhshi², Mehrnoosh Khaleghian³

1- Zagros Institute of Higher Education, Kermanshah, Iran

2- Department of Chemistry, Varamin-Pishva Branch, Islamic Azad University, Varamin, Iran

3- Department of Chemistry, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran

*sara5662@icloud.com

Abstract

In this study the impacts of the estereoelectronic effect associated with donor-acceptor electron delocalizations on the structural and electronic properties and reactivity of modified cellulose as nano adsorbents in interaction with procarbazine anticancer drug was studied based on the Density Functional Theory (DFT) calculations. Delocalization of charge density between the bonding or lone pair and antibonding orbitals and dipole-dipole interactions calculated by NBO (natural bond orbital) analysis. These methods are used as a tool to determine structural characterization modified cellulose nanocarriers during the adsorption reactions with procarbazine anticancer drug in the gas phase. The total electronic energy, dipole moments, orbital energies, orbital occupancy, donor-acceptor molecular orbital energies, structural parameters, charge density, molecular orbital energy bond gaps, Mullikan atomic charges in the adsorption reaction were calculated.

Keywords: Modified cellulosic nano carriers, procarbazine anticancer drug, structural and electron properties, non-bonded interactions, Natural Bond Orbital NBO.