



## مطالعه‌ی تئوری داروی ضد سرطان جمسیتابین و اثرات حلال

اشرف السادات قاسمی<sup>۱</sup>، فریدون اشرفی<sup>۲</sup>، افسانه الیاسی<sup>۳\*</sup>

استادیار دانشگاه پیام نور  
Ashraf.Ghasemi@gmail.com  
آدانشیار دانشگاه پیام نور  
Ashraffifer@yahoo.com

آدانشجوی کارشناسی ارشد دانشگاه پیام نور  
elyasi89@yahoo.com

### چکیده

در این مقاله داروی ضد سرطان جمسیتابین با استفاده از روش‌های تئوری مورد بررسی قرار گرفت. دارو در حالت پایه و برانگیخته به ترتیب با استفاده روش‌های تئوری تابعی چگالی (DFT) و تئوری تابعی چگالی وابسته به زمان (TD-DFT) با روش MPW1PW91 و مجموعه‌ی پایه‌ی 6-311++G(2d,2p) در حالت پایه و برانگیخته در فاز گازی و فاز محلول اتانول بهینه‌سازی شد. مولکول‌های حلال بر روی ساختارهای تعادلی گونه‌ها، اثر می‌گذارند. پارامترهای ساختاری بهینه شده مانند، داده‌های فرکانسی، انرژی نسبی، ممان دو قطبی، انرژی بالاترین اوربیتال اشغال شده (HOMO) و انرژی پایین‌ترین اوربیتال اشغال نشده (LUMO)، نمودارهای تابع چگالی و انرژی شکاف که انتقال بار در مولکول را نشان می‌دهند، محاسبه شده است. هدف از این کار برای دست یابی به فرم پایدارتر داروی جمسیتابین در دو فاز گازی و حلال بوده است. در این محاسبات مشخص گردید که ساختار دارو در حالت پایه و برانگیخته در فاز حلال پایدارتر از فاز گازی بوده است و شکاف انرژی در اثر برانگیختگی در دو فاز گاز و اتانول متفاوت است.

**کلمات کلیدی:** داروی ضد سرطان، جمسیتابین، حالت پایه، حالت برانگیخته، پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده، بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده

### ۱. مقدمه

سرطان نامی است که به مجموعه‌ی بیماری‌هایی اطلاق می‌شود که از تکثیر مهار نشده سلول‌ها پدید می‌آیند. سلول‌های سرطانی از سازوکارهای عادی تقسیم و رشد سلول‌ها جدا می‌افتند [۱ و ۲]. علت دقیق این پدیده نامشخص است ولی احتمال دارد عوامل ژنتیکی یا مواردی که موجب اختلال در فعالیت سلول‌ها می‌شوند در هسته سلول اشکال وارد کنند. سرطان شامل همه انواع تومورهای بدخیم می‌شود [۳] وقتی که یکی از سلول‌های بدن توسط عوامل مختلف رشدی غیرطبیعی می‌کند و باعث رشد غیرعادی سلول‌های دیگر می‌شود و در نهایت منجر به تولید تومر می‌شود که آن قسمت را از کار می‌اندازد و به

قسمت‌های دیگر نیز سرایت می‌کند. احتمال بروز سرطان در سنین مختلف وجود دارد ولی احتمال بروز سرطان با افزایش سن زیادتر می‌شود [۴]. سرطان در دهه‌های آینده علت عمده مرگ و میر در جهان خواهد شد [۶ و ۵]. در حال حاضر هیچ ترکیب شیمیایی که بتواند نوعی سرطان را درمان کند، شناخته نشده است هنوز معالجه سرطان، اکثراً محدود به جراحی و بکار بردن اشعه‌های یونیزه کننده می‌باشد [۷]. با این وصف، داروهای ضد سرطان زیادی وجود دارد که قادر به تخفیف درد، اضافه کردن طول مدت عمر به میزان قابل توجه، جلوگیری از متاستاز بعد از عمل جراحی و حداقل از بین بردن موقت تومور می‌باشد. جمسیتابین با فرمول مولکولی (C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>F<sub>2</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) [۹] یک داروی ضد سرطان نوکلئوزید جدید از گروه دئوکسی سیتیدین است. ساختار این دارو شبیه به سیتارابین است، اما به دلیل فارموکولوژی سلولی مختلف آن و مکانیسم فعال طیف گسترده ای از فعالیت ضد سرطان دارد [۱۰]. داروی جمسیتابین برای درمان سرطان مثانه، سرطان پستان، سرطان لوزالمعده و سرطان ریه مورد استفاده قرار می‌گیرد. بررسی تجربی در لنفوم و انواع مختلف تومورها استفاده می‌شود [۱۱].

در مقاله حاضر، داروی جمسیتابین در حالت‌های پایه و برانگیخته با استفاده از محاسبات نظری مورد بررسی قرار گرفت، و به مقایسه بین خواص ترمودینامیکی، انرژی نسبی، گشتاور دو قطبی، پارامترهای ساختاری، انرژی شکاف، اوربیتال مولکولی دارو در فازهای گازی و اتانول پرداخته شد.

## ۱-۱ روش‌های محاسباتی

در این پژوهش با استفاده از نرم‌افزار گاوسویو ساختار اولیه‌ی داروی جمسیتابین رسم شد. و محاسبات کوانتوم مکانیکی لازم به کمک نرم افزار گوسین ۰۳ انجام شده است. ساختار دارو با استفاده از روش‌های DFT (MPW1PW91 برای حالت پایه) و (MPW1PW91-TD برای حالت برانگیخته) به همراه مجموعه‌ی پایه‌ی 6-311++G(2d,2p) بهینه‌سازی شد. اثرات حلال بر روی حالت پایه و برانگیخته به وسیله مدل پیوستار قطبشی (PCM) انجام شد [۱۲]. در این مدل مولکول‌ها در یک فضای که توسط دی‌الکتریک نامتناهی با ثابت دی‌الکتریک حلال احاطه شده‌است، قرار داده می‌شوند. نمودار تابع حالت چگالی (DOS) در همین سطح تئوری برای شکاف انرژی محاسبه شد به منظور به دست آوردن جزییات بیشتر، شاخص الکتروفیلیسیته ( $\omega$ ) محاسبه شد. این شاخص میزان پایداری انرژی سیستم در طی انتقال بار با اطرافش اندازه می‌گیرد، مقدار بیشتر  $\omega$  نشان دهنده‌ی قدرت ساختار است. همچنین پتانسیل شیمیایی الکترونیکی  $\mu$  و سختی شیمیایی  $\eta$  محاسبه شد. معادله‌های داده شده در زیر روش محاسبه این شاخص‌ها می‌باشد:

$$\eta = -\frac{(I + A)}{2} \quad (1)$$

$$\eta = \frac{(I - A)}{2} \quad (2)$$

$$\omega = \frac{\mu^2}{2\eta} \quad (3)$$

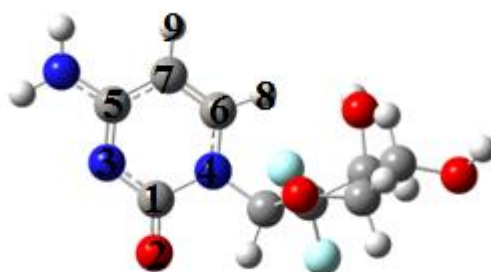
$$S = \frac{1}{2\eta} \quad (4)$$

مقدار I منفی انرژی هومو ( $-E_{\text{HOMO}}$ ) و مقدار A منفی انرژی لومو ( $-E_{\text{LUMO}}$ ) و شکاف انرژی از اختلاف انرژی هومو و انرژی لومو به دست آمد.

## ۲. بحث و نتایج

### ۱-۲. مشخصات کلی

روش‌های DFT به عنوان یک ابزار مفید و قابل اطمینان برای محاسبات تئوری ساختار الکترونی و ویژگی‌های اسپکتروسکوپی انواع مختلف ترکیبات استفاده می‌شود. داروی ضد سرطان جمسیتابین در سطح تئوری MPW1PW91/ 6-311++G(2d,2p) بهینه سازی شد.



شکل ۱. ساختار بهینه شده داروی جمسیتابین

### ۲-۲. تحلیل پارامترهای هندسی دارو در دو فاز آب و اتانول

پارامترهای انرژی نسبی، ممان دو قطبی محاسبه شده در فازهای محلول در جدول ۱-۴ آورده شده است. اختلاف انرژی برای داروی جمسیتابین از فاز گازی به فاز محلول ( $\Delta E_{\text{gas} \rightarrow \text{solvent}}$ ) در حالت پایه و برانگیخته به ترتیب  $-0.024$  و  $-0.039$  الکترون ولت محاسبه شده است. این نتایج نشان می‌دهد که پایداری دارو در حالت های پایه و برانگیخته با قطبیت حلال افزایش می‌یابد. از این رو پایداری مولکول با تغییر در قطبیت حلال نسبت به گاز بیشتر تحت تاثیر قرار می‌گیرد. همچنین در جدول ۱-۴ دیده می‌شود که، ممان دو قطبی دارو در هر دو حالت‌های پایه و برانگیخته از فاز گازی به فاز محلول افزایش می‌یابد. بنابراین انتظار می‌رود که با افزایش قطبیت حلال، پایداری مولکول‌ها افزایش می‌یابد. نتایج همچنین نشان می‌دهد که، ممان دو قطبی برای دارو در حالت برانگیخته در فاز آبی بزرگتر از گاز است. بنابراین دارو به دلیل ممان دو قطبی بزرگتر در حالت برانگیخته و در حلال قطبی اتانول غالب است.

از اطلاعات داده شده در این جدول، بر اثر برانگیخته شدن از حالت پایه در هر دو فاز گاز و اتانول طول پیوند  $C_1-O_4$  افزایش یافته و سایر طول پیوندها کاهش یافته اند.

جدول ۱-۱ انرژی نسبی، ممان دو قطبی و طول پیوند محاسبه شده در فازهای گاز و اتانول

دارو	حالت پایه		حالت برانگیخته	
	گاز	اتانول	گاز	اتانول
C <sub>1</sub> -O <sub>2</sub>	۱/۲۱۱	۱/۲۲۳	۱/۳۱۳	۱/۲۶۰
C <sub>1</sub> -N <sub>3</sub>	۱/۳۵۸	۱/۳۵۲	۱/۲۷۶	۱/۳۰۶
C <sub>1</sub> -N <sub>4</sub>	۱/۴۳۸	۱/۴۲۳	۱/۳۶۶	۱/۴۰۱
C <sub>5</sub> -C <sub>7</sub>	۱/۴۳۲	۱/۴۳۱	۱/۳۷۲	۱/۳۸۵
C <sub>1</sub> -H <sub>8</sub>	۱/۰۸۲	۱/۰۸۲	۱/۰۷۴	۱/۰۷۸
E(eV)	-۱۰۱۴/۴۴۱	-۱۰۱۴/۴۶۵	-۱۰۱۴/۴۰۰	-۱۰۱۴/۴۳۹
D(Debye)	۷/۴۶۶	۱۰/۲۳۹۲	۸/۸۸۱	۱۱/۰۲۶

### ۳-۲. تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های مولکولی

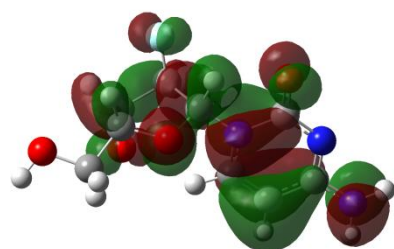
تجزیه و تحلیل اوربیتال‌های هومو و لومو برای نشان دادن انتقال بار درون مولکول انجام می‌پذیرد، این اوربیتال‌ها پارامترهای بسیار مهمی هستند، به طوری که هومو توانایی از دست دادن الکترون و لومو توانایی گرفتن آن الکترون را نشان می‌دهد. همچنین، مولکول‌های با مقدار بالای انرژی هومو در مقایسه با مولکول‌های دارای مقدار کم این انرژی، الکترون‌های خود را راحت‌تر از دست می‌دهند و از این رو واکنش‌پذیرتر هستند در حالی که در مولکول‌های با مقدار کم انرژی لومو، قابلیت پذیرش الکترون‌ها بالاتر از مولکول‌های با مقدار زیاد این نوع انرژی می‌باشد. تفاوت انرژی بین اوربیتال‌های هومو و لومو را شکاف انرژی می‌نامند. فاصله انرژی بین این اوربیتال‌ها به درک و شفاف‌سازی پایداری سینتیکی و واکنش‌پذیری شیمیایی مولکول‌ها و بررسی انتقال بار درون مولکول‌ها کمک می‌کند. انرژی شکاف کمتر باشد، پایداری مولکول کمتر، انتقال بار بالاتر و واکنش‌پذیری بیشتر می‌باشد.

محاسبات مرتبط با این پارامترها بر حسب الکترون ولت در سطح MPW1PW91/6-311++G(d, p) انجام شده و جدول ۲-۴ آمده است. با بررسی داده‌های محاسبه شده جدول مشاهده شد، انرژی لومو پس از برانگیختگی (۰/۲۴۵-) از انرژی لومو در حالت پایه (۰/۲۴۱-) بیشتر است و انرژی هومو، (۰/۰۳۲-) کم‌تر از حالت پایه (۰/۰۷۱-) در فاز گازی می‌باشد. در فاز اتانول، انرژی لومو پس از برانگیختگی (۰/۲۴۷-) از انرژی لومو در حالت پایه (۰/۲۵۵-) کم‌تر است و انرژی هومو، (۰/۰۷۲-) بیشتر از حالت پایه (۰/۰۳۸-) می‌باشد. مقادیر شکاف انرژی، در حالت برانگیخته (۰/۱۷۴)، (۰/۲۱۳) و پایه (۰/۲۱۸)، (۱/۱۷۰) به ترتیب در فاز اتانول و گازی می‌باشد. که نشان می‌دهد، بر اثر برانگیخته شدن شکاف انرژی در فاز اتانول کاهش و در فاز گازی افزایش یافت. بیشتر مقدار شکاف انرژی دارو در فاز اتانول در حالت پایه دارد، پایداری بیشتر مولکول در این حالت را نشان می‌دهد. شاخص الکتروفیلیتی دارو در حالت برانگیخته در فاز اتانول بیشترین مقدار را دارند و قدرت الکتروفیلی بیشتری دارد.

جدول ۲-۲ انرژی هومو ( $E_{HOMO}$ ) و انرژی لومو ( $E_{LUMO}$ ) و انرژی شکاف ( $E_g$ ) دارو در

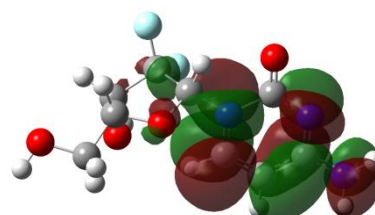
سطح تئوری MPW1PW91

دارو	حالت پایه		حالت برانگیخته	
	گاز	اتانول	گاز	اتانول
$E_{HOMO}/eV$	-۰/۲۴۱	-۰/۲۵۵	-۰/۲۴۵	-۰/۲۴۷
$E_{LUMO}/eV$	-۰/۰۷۱	-۰/۰۳۸	-۰/۰۳۲	-۰/۰۷۲
$E_g/eV$	۰/۱۷۰	۰/۲۱۸	۰/۲۱۳	۰/۱۷۴
$I/eV$	۰/۲۴۱	۰/۲۵۵	۰/۲۴۵	۰/۲۴۷
$A/eV$	۰/۰۷۱	۰/۰۳۸	۰/۰۳۲	۰/۰۷۲
$\eta /eV$	۰/۰۸۵	۰/۱۰۹	۰/۱۰۷	۰/۰۸۸
$\mu /eV$	-۰/۱۵۶	-۰/۱۴۷	-۰/۱۳۹	-۰/۱۶۰
$S/eV^{-1}$	۵/۸۸۲	۴/۶۰۸	۴/۶۹۵	۵/۱۷۴
$\omega /eV$	۰/۱۴۳	۰/۰۹۹	۰/۰۹۰	۰/۱۴۵

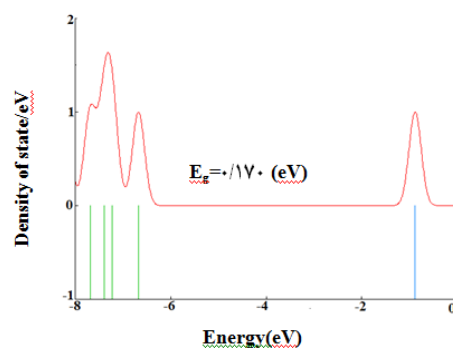


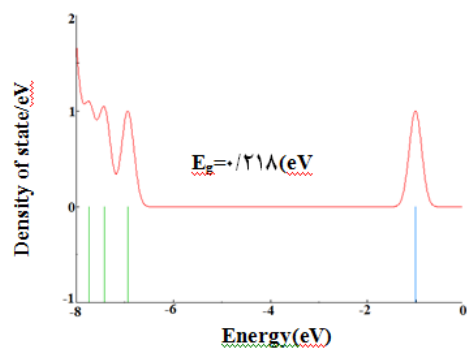
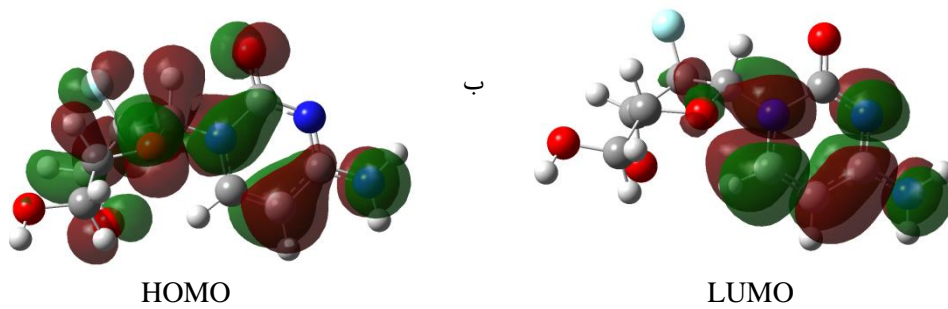
HOMO

الف

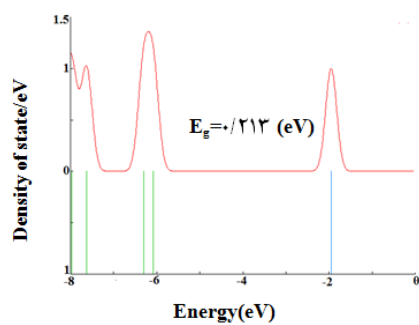
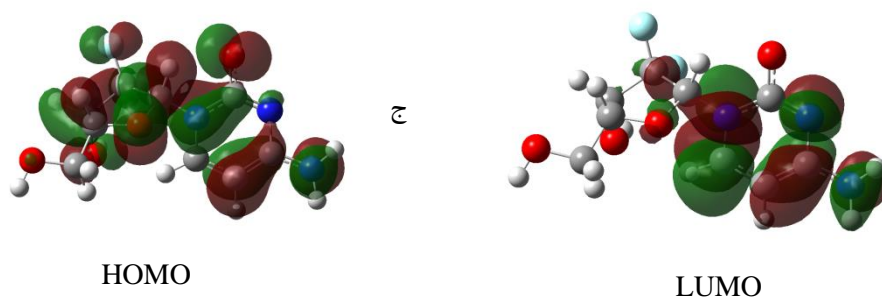


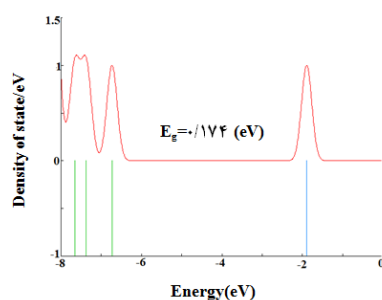
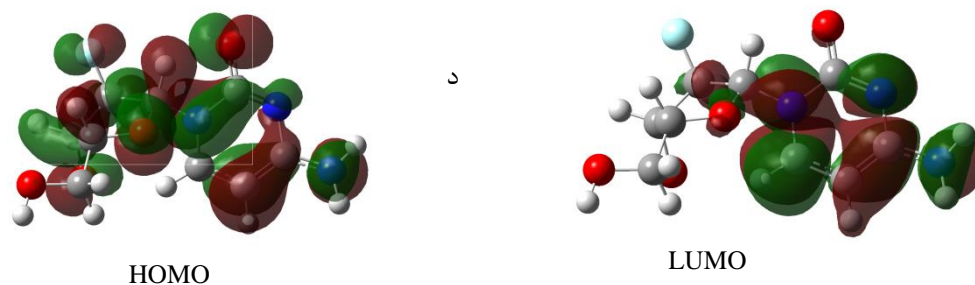
LUMO





شکل ۲. ساختار اوربیتال های HOMO و LUMO و نمودار تابع چگالی داروی جمسیتابین در حالت پایه در فازهای الف)گازی ب)تانولی





شکل ۲. ساختار اوربیتال‌های HOMO و LUMO و نمودار تابع چگالی داروی جمسیتابین در حالت برانگیخته در فازهای (ج)گازی و (د) اتانولی

### ۳. نتیجه‌گیری

در بررسی دارو در حالت‌های پایه و برانگیخته مقدار انرژی دارو در حالت پایه و برانگیخته در فاز اتانول منفی‌تر، از این رو دارو در حالت گازی است. فرم پایدار دارو در حالت پایه و در فاز اتانولی است. از فازگازی به فاز اتانولی در حالت برانگیخته و پایه انرژی منفی‌تر و پایدارتر است. ممان دوقطبی افزایش می‌یابد، بنابراین با افزایش قطبیت حلال، پایداری مولکول افزایش می‌یابد و با توجه به داده‌ها دارو در فاز اتانولی در حالت پایه غالب می‌باشد. همچنین مشاهده می‌شود که مقادیر شکاف انرژی از حالت پایه به برانگیخته در فاز گازی افزایش و در فاز اتانولی با کاهش قابل ملاحظه‌ای همراه است.

### مراجع

- [1]World Health Organization. (2014). Cancer Fact sheet N297.
- [2]National Cancer Institute. (2013). Surveillance epidemiology and end results: SEER stat fact sheets: Testis.
- [3]Dhiman, A., Hiremath, S. K., Pathak, M., Mishra, D. (2014). A review article on anticancerous drugs in ayurveda and screened anticancer activity of medicinal plants. *INTERNATIONAL JOURNAL*, 2(4).
- [4]Narang, A. S., & Desai, D. S. (2009). Anticancer drug development. In *Pharmaceutical perspectives of cancer therapeutics* , 49-92.

- [5]Bray, F., Jemal, A., Grey, N., Ferlay, J., Forman, D. (2012). Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *The lancet oncology*, 13(8), 790-801.
- [6]Stewart, B., Wild, C. P. (2016). World cancer report 2014.
- [7] Von der Maase, H., Hansen, S. W., Roberts, J. T., Dogliotti, L., Oliver, T., Moore, M. J., ... & Kerbrat, P. (2000). Gemcitabine and cisplatin versus methotrexate, vinblastine, doxorubicin, and cisplatin in advanced or metastatic bladder cancer: results of a large, randomized, multinational, multicenter, phase III study. *Journal of clinical oncology*, 18(17), 3068-3077.
- [8]Valle, J., Wasan, H., Palmer, D. H., Cunningham, D., Anthoney, A., Maraveyas, A., ... & Roughton, M. (2010). Cisplatin plus gemcitabine versus gemcitabine for biliary tract cancer. *New England Journal of Medicine*, 362(14), 1273-1281.
- [9]Abratt, R. P., Bezwoda, W. R., Falkson, G., Goedhals, L., Hacking, D., & Rugg, T. A. (1994). Efficacy and safety profile of gemcitabine in non-small-cell lung cancer: a phase II study. *Clinical Oncology*, 12(8), 1535-1540.
- [10]Oettle, H., Post, S., Neuhaus, P., et al. (2007). Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 297 (3), 267–77.
- [11]Cerqueira, NM., Fernandes PA, Ramos MJ .(2007). Understanding ribonucleotide reductase inactivation by gemcitabine. *Chemistry: A European Journal*. 13 (30), 8507–15.
- [12]Cossi, M., Scalmani, G., Rega, N., & Barone, V. (2002). New developments in the polarizable continuum model for quantum mechanical and classical calculations on molecules in solution. *Chemical Physics*, 117(1), 43-54.



## **The study of the theory of anti-cancer drugs gemcitabine and solvent effects**

Department of Chem, University of Payame Noor, P.O. Box, 19395-3697  
Tehran, Iran

Ashraf.Ghasemi@Gmail.com

Department of Chem, University of Payame Noor, P.O. Box, 19395-3697  
Tehran, Iran

Ashrafifer@yahoo.com

Department of Chem, University of Payame Noor, P.O. Box, 19395-3697  
Tehran, Iran

[elyasi89@yahoo.com](mailto:elyasi89@yahoo.com)

**Abstract.** In this study, the gemcitabine anticancer drug was investigated using theory. DFT and TD-DFT calculations at MPW1PW91 method with 6-311++G(2d, 2p) base set have been used to investigate the ground and excited states behaviors of drug in gas phase and ethanol. Solvent molecules influence on the equilibrium structures species. The calculated Thermodynamic properties, the relative energy, dipole moment, Structural parameters, highest occupied molecular orbital (HOMO) and the lowest unoccupied (LUMO) energies, DOS plot and energy gap Show that charge transfer occurs within the molecule. The aim is to achieve a more stable form of the drug gemcitabine in two gas phase and solvents. The calculations showed that the structure of the drug in the ground state and the excited solvent phase is more stable than the gas phase. Energy gap in the excitation of gas and ethanol is different in two phases

**Keywords:** gemcitabine anticancer, excited state, ground state, lowest unoccupied (LUMO), highest occupied molecular orbital (HOMO)