

بررسی محاسباتی جذب سطحی آنتی بیوتیک سفالکسین بر سطح فولرن (C₂₀)

محمدرضا جلالی سروسنانی^۱، مهناز قمی^۲، رویا احمدی^۳، محمد یوسفی^{۴*}

۱. باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهر ری، تهران

۲. گروه شیمی دارویی، دانشکده داروسازی و علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران، تهران، ایران

۳. مرکز تحقیقات مواد اولیه دارویی، دانشگاه علوم پزشکی آزاد تهران، تهران، ایران

۴. گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد یادگار امام خمینی (ره) شهرری، تهران

۵. گروه شیمی، دانشکده شیمی دارویی، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران

چکیده

در این مطالعه، عملکرد نانوساختار فولرن (C₂₀) به عنوان جاذب و حسگر برای حذف و شناسایی آنتی بیوتیک سفالکسین، با استفاده از نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت. مقادیر منفی انرژی جذب سطحی نشان داد که برهم کنش سفالکسین با نانوساختار از لحاظ تجربی امکان پذیر است. مقادیر منفی تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس نشان داد که جذب سطحی سفالکسین بر روی سطح جاذب گرمازا و خودبه خودی می باشد. مقادیر ثابت تعادل ترمودینامیکی نشان دهنده آن بود که برهم کنش سفالکسین با C₂₀ حالتی برگشت پذیر، تعادلی و دوطرفه دارد. نتایج حاصل از محاسبات اوربیتال های طبیعی پیوندی نشان داد که جذب سفالکسین بر روی سطح فولرن، به دلیل عدم تشکیل پیوندهای کووالانسی میان جاذب و جذب شونده، ماهیتی فیزیکی دارد. اثر دما بر روی فرآیند جذب مورد بررسی قرار گرفت و نتایج به دست آمده نشان داد که برهم کنش سفالکسین با نانوساختار فولرن در دماهای پایین تر، قوی تر است. طیف های چگالی حالات محاسبه شده، نشان داد که مقدار گاف انرژی C₂₀ افزایشی ۲۹۶/۹٪ را در حین برهم کنش با سفالکسین تجربه کرده و میزان آن از ۱/۹۵۰ به ۷/۷۵۰ الکترون ولت، افزایش یافته است. در نتیجه از این نانوساختار می توان به عنوان اصلاح گری جدید برای ساخت حسگرهای الکتروشیمیایی نوین برای شناسایی سفالکسین، استفاده کرد.

واژگان کلیدی: سفالکسین، فولرن، نظریه تابعی چگالی، جذب سطحی، حسگر، حذف آلاینده.

ایمیل نویسنده مسئول: myousefi50@hotmail.com

۱- مقدمه

ادارای، عفونت های پوستی و ورم پستان در گاو های شیری استفاده می شود [۴]. استفاده بی رویه از این دارو به طور بالقوه برای سلامت انسان خطرناک بوده و می تواند باعث ایجاد مقاومت دارویی و واکنش های آلرژیک شود [۵، ۶]. به دلیل این نگرانی ها، اتحادیه اروپا حداکثر حد باقی مانده را برای سفالکسین در بافت های گاو و شیر تعریف کرده است [۷]. حداکثر حد باقیمانده برای سفالکسین در شیر، ماهیچه، چربی، کبد و کلیه به ترتیب ۱۰۰، ۲۰۰، ۲۰۰، ۲۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر کیلوگرم است. با این حال، با افزایش همه گیری های حیوانی و همچنین عدم رعایت مقررات در طول دوره، باقی مانده سفالکسین در غذاهای تولید شده حیوانی بیش تر می شود. به طور خاص، باقی مانده بیش از حد در شیر، روی سلامت انسان تاثیر می گذارد [۸، ۹]. مطالعات انجام شده استفاده بیش از حد مجاز آنتی بیوتیک های

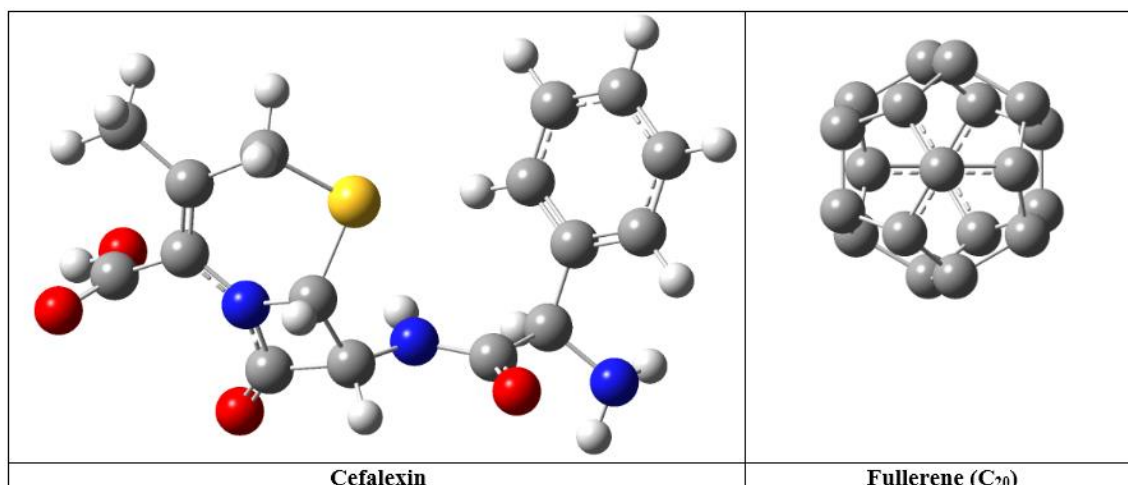
آنتی بیوتیک ها از جمله پرمصرف ترین داروها هستند که باکتری ها را از بین می برند یا سرعت رشد آنها را کاهش می دهند. مصرف آنتی بیوتیک ها حدود ۱۵ درصد از کل مصرف دارویی را تشکیل می دهد به همین علت توجه زیادی به آنها می شود [۱]. سفالکسین (شکل ۱) یکی از آنتی بیوتیک های سفالوسپورینی با خواص ضد میکروبی است که در برابر میکروارگانیسم های گرم منفی و گرم مثبت از خود فعالیت نشان می دهد [۲]. آنتی بیوتیک های سفالوسپورین به طور گسترده در مزارع دام و طیور برای درمان عفونت های باکتریایی در حیوانات استفاده می شوند [۳]. در مقایسه با چندین سفالوسپورین دیگر مورد استفاده در دام پزشکی، سفالکسین دارای مزایایی همچون قیمت پایین و جذب خوراکی است و بنابراین، به طور گسترده در کلینیک های دام پزشکی برای عفونت های دستگاه

سفالوسپورین را در دامداری‌ها و مرغداری‌ها نشان داده است. بنابراین، تشخیص وجود سفالکسین در نمونه‌های غذایی نه تنها برای جلوگیری از قرار گرفتن مصرف‌کننده در معرض دارو، بلکه برای شناسایی عدم استفاده صحیح و بیش از حد مجاز این آنتی‌بیوتیک از اهمیت بالایی برخوردار است [۱۰]. روش‌های اندازه‌گیری رایج شامل روش‌های طیف‌سنجی، کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا و جرمی است [۱۱-۱۳]. با این حال، این روش‌ها نیاز به دستگاه‌های پیشرفته و کاربران ماهر دارند و آماده‌سازی نمونه به زمان زیادی نیاز دارد [۹]. بنابراین، توسعه روش‌های ساده، سریع، حساس و کم هزینه برای سنجش باقی‌مانده سفالکسین در محصولات غذایی ضروری است. استفاده از حسگرهای الکتروشیمیایی برای سنجش سفالکسین، مزایایی چون فناوری سنجش بسیار حساس، گزینش‌پذیری خوب و توانایی تجزیه و تحلیل سریع را دارد [۱۴، ۱۵]. از طرف دیگر به علت مصرف بالای آنتی‌بیوتیک سفالکسین، مقدار آن در پساب‌ها زیاد است [۱۶]. ورود مداوم آنتی‌بیوتیک‌ها به منابع آب و محیط زیست، مسائل و مشکلات زیست‌محیطی را برای انسان ایجاد خواهد کرد. بر این اساس، حذف آنتی‌بیوتیک‌ها، از جمله سفالکسین، از محیط‌های آبی آلوده برای حفظ کیفیت آب و حفاظت از سلامت انسان ضروری است. از آنجایی که روش‌های متداول تصفیه فاضلاب نمی‌توانند این نوع آلاینده‌ها را حذف کنند، روش‌های پیشرفته مختلفی مانند تجزیه فوتوکاتالیستی، اکسیداسیون پیشرفته، نانو فیلتراسیون، ازن زنی و اسمز معکوس برای حذف ریزآلاینده‌ها بررسی شده است [۱۷-۱۹]. فرایند جذب سطحی به دلیل مزایایی چون هزینه‌ی کمتر، طراحی ساده، عمل‌کرد آسان، تولید مواد ثانویه کم ضرر و سادگی اصلاح جاذب‌های حاوی جذب شونده، روشی مؤثر و کارآمد برشمرده می‌شود و از این جهات بر دیگر روش‌های حذف آلاینده‌ها برتری دارد. بخش مهمی از روش جذب سطحی، انتخاب جاذبی مناسب برای ماده مورد هدف برای جذب است.

در سال‌های اخیر، توسعه سریع فناوری‌های نانومواد به دلیل ساختار منحصر به فرد این مواد مورد توجه بسیاری از محققان در سراسر جهان قرار گرفته است. کربن در اشکال مختلف آلوتروپ مانند گرافیت، الماس، آمورف، نانولوله و گرافن

وجود دارد. فولرن‌ها به عنوان ششمین شکل کربن تعریف می‌شوند که ساختار کروی دارند و در حلال‌های آلی مختلف محلول هستند. فولرن C_{20} با ساختار شیمیایی مانند قفس به عنوان کوچک‌ترین عضو گروه فولرن در نظر گرفته می‌شود. (شکل ۱) فولرن‌ها که به عنوان آلوتروپ کربن صفر بعدی در نظر گرفته می‌شوند، اساساً قفس‌های کربنی با خواص شگفت‌انگیز مختلف هستند. از زمان کشف اولین فولرن توسط کروتو و همکاران [۲۰]، کارهای تئوری و تجربی بی‌شماری بر روی فولرن انجام شده است. فولرن‌ها نه تنها دارای شکل‌ها، تقارن و ساختار شیمیایی بدون نقص هستند، بلکه کاربرد زیادی در زمینه تهیه مواد جدید مورد استفاده در نانوالکترونیک، حسگرها، سوئیچ‌های مولکولی، سلول‌های خورشیدی و غیره دارند. علاوه بر این، فولرن‌ها برای تصویربرداری، رادیوتراپی، دارورسانی و غیره نیز استفاده می‌شوند که بخش جدایی‌ناپذیری از علم پزشکی را تشکیل می‌دهند [۲۱]. مطالعات نشان داده است که از نانومواد به طور مؤثر به عنوان جاذب برای حذف سفالکسین از آب استفاده شده است [۲۲]. همچنین حسگرهای الکتروشیمیایی کارآمدی از نانومواد متنوع از جمله فولرن‌ها [۲۴]، نقاط کوانتومی [۲۵]، نانولوله‌های کربنی [۲۶] و گرافن‌ها [۲۷] ناشی از ویژگی‌های نوری، الکتریکی، فیزیکی و شیمیایی عالی آنها ساخته شده‌اند [۲۷]. توانایی پذیرش الکترون مولکول‌های C_{20} به‌خوبی شناخته شده است. این ویژگی برای اصلاح بسیاری از بسترها برای کم کردن پتانسیل کاهش الکتریکی و افزایش سرعت واکنش، بهبود حساسیت و انتخاب‌پذیری در حسگرهای الکتروشیمیایی مورد استفاده قرار گرفته است. بر اساس این خواص، فولرن‌ها هم در کاتالیز الکتروشیمیایی حد واسطه‌ها و هم به عنوان کاتالیزور اکسایش-کاهش استفاده شده‌اند [۲۸]. الکترودهای اصلاح شده با فولرن‌ها می‌توانند به عنوان حسگرهای پایش محیط زیست نیز استفاده شوند [۲۹]. از این رو، با توجه به اینکه نخستین گام در توسعه یک جاذب برای حذف آلاینده و یا یک اصلاح‌گر جهت ساخت یک حسگر الکتروشیمیایی بررسی برهم‌کنش میان جاذب و جذب‌شونده است، در این مطالعه برای نخستین بار فرایند جذب سطحی سفالکسین بر روی نانو ساختار فولرن C_{20}

با استفاده از تئوری تابع چگالی مورد بررسی و مطالعه قرار گرفت. [۱].



شکل ۱: ساختار شیمیایی بهینه شده داروی سفالکسین و فولرن (C₂₀) (کربن: خاکستری، هیدروژن: سفید، اکسیژن: قرمز، نیتروژن: آبی، گوگرد: زرد)

ترمودینامیکی Kth و تغییرات آنتروپی (ΔSad) استفاده شد [۳۷].

$$E_{ad} = (E_{Complex}) - (E_{Cefalexin}) + E_{(Adsorbent)} + E_{(BSSE)} \quad (۲)$$

$$\Delta H_{ad} = (H_{Complex}) - (H_{Cefalexin}) + H_{(Adsorbent)} \quad (۳)$$

$$\Delta G_{ad} = (G_{Complex}) - (G_{Cefalexin}) + G_{(Adsorbent)} \quad (۴)$$

$$K_{th} = \left(\exp - (\Delta G_{ad}/RT) \right) \quad (۵)$$

$$\Delta S_{ad} = (S_{Complex}) - (H_{Cefalexin}) + H_{(Adsorbent)} \quad (۶)$$

در روابط ذکر شده، E نماد انرژی کل الکترونی برای هر یک از ساختارها، EBSSE انرژی مربوط به تصحیح خطای سری پایه، H نماد مجموع انرژی کل الکترونی و آنتالپی تصحیح حرارتی، G نماد مجموع انرژی کل الکترونی و انرژی آزاد گیبس، R ثابت تعادل گازها و T دما برحسب کلوین، می‌باشند. پارامترهای مرتبط با اوربیتال‌های مولکولی نیز از جمله گاف انرژی E_g، درصد کاهش گاف انرژی (%ΔE_g)، سختی شیمیایی (η)، پتانسیل شیمیایی (μ)، الکترونیسیته (ω) و بیشترین بار انتقال یافته (ΔN_{max}) نیز با استفاده از روابط ۷ الی ۱۲ محاسبه شدند [۳۸].

۲- روش‌های محاسباتی

ابتدا ساختارهای سفالکسین، فولرن (C₂₀) و کمپلکس‌های آن‌ها در سه موقعیت متفاوت با استفاده از نرم‌افزارهای nanotube modeller 1.3.0.3 و Gaussview 16 رسم شد [۳۰، ۳۱]. سپس محاسبات بهینه‌سازی هندسی، فروسرخ (IR)، اوربیتال‌های طبیعی پیوندی (NBO) و اوربیتال‌های مولکولی مرزی (FMO) بر روی تمامی ساختارها با استفاده از روش نظریه تابعی چگالی و سری پایه B3LYP/6-31G(d) به وسیله نرم‌افزار Gaussian 16 صورت گرفت [۳۲، ۳۳]. تمامی محاسبات در فشار یک اتمسفر، در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین در فواصل دمایی ۱۰°-۱۰°، انجام شد. لازم به ذکر است که روش و سری پایه مذکور به این دلیل انتخاب گردید که در مطالعات پیشین مربوط به نانو ساختارها، نتایج حاصل از این روش تطابق و هماهنگی قابل قبولی با داده‌های تجربی داشت [۳۴-۳۶]. فرایند مورد بررسی به شرح زیر است:



پس از اتمام محاسبات، از معادلات ۲ الی ۶ برای محاسبه مقادیر انرژی جذب سطحی (E_{ad})، تغییرات آنتالپی جذب سطحی (ΔH_{ad})، تغییرات انرژی آزاد گیبس (ΔG_{ad})، ثابت تعادل

$$E_g = E_{LUMO} - E_{HOMO} \quad (۷)$$

$$\% \Delta E_g = \frac{E_{g2} - E_{g1}}{E_1} \times 100 \quad (۸)$$

$$\eta = (E_{LUMO} - E_{HOMO}) / 2 \quad (۹)$$

$$\mu = (E_{LUMO} + E_{HOMO}) / 2 \quad (۱۰)$$

$$\omega = \mu^2 / 2\eta \quad (۱۱)$$

$$\Delta N_{max} = -\mu / \eta \quad (۱۲)$$

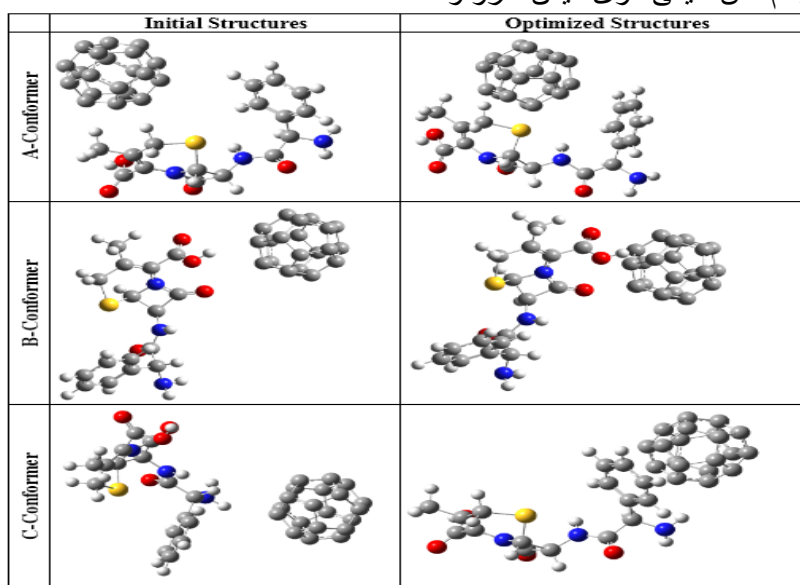
نانوساختار وجود نداشته و پیوند شیمیایی میان آنها تشکیل نشده است. مقادیر انرژی کل الکترونی تمامی ساختارهای بررسی شده در جدول ۱، ارائه شده‌اند. همان‌طور که مشخص است مقدار انرژی کل الکترونی B-Conformer، از انرژی کل الکترونی A-Conformer و C-Conformer منفی‌تر است که نشان می‌دهد این پیکربندی پایدارتر بوده و برهمکنش میان سفالکسین و فولرن در این موقعیت، قوی‌تر است. مقادیر منفی انرژی جذب سطحی گزارش شده در جدول ۱، نشان می‌دهد که فرایند جذب در هر سه موقعیت، از لحاظ تجربی امکان‌پذیر است و تشکیل B-Conformer، از سایر پیکربندی‌ها محتمل‌تر است [۴۰].

در روابط ذکر شده در بالا، E_{LUMO} ، E_{HOMO} و E_{g1} به ترتیب انرژی پایین‌ترین اوربیتال مولکولی اشغال نشده، انرژی بالاترین اوربیتال مولکولی اشغال شده، گاف انرژی جاذب و گاف انرژی کمپلکس هستند [۳۹].

۳- بحث و نتایج

۳-۱- بررسی پارامترهای ساختاری

ساختارهای آغازین و بهینه‌شده کمپلکس‌های سفالکسین و فولرن در شکل ۲، ارائه شده است. همان‌طور که مشخص است به منظور دستیابی به پایدارترین پیکربندی، برهمکنش جاذب و جذب-شونده در سه موقعیت متفاوت مورد ارزیابی قرار گرفت. در موقعیت اول که A-Conformer نامیده شده است، نانوساختار در حد فاصل حلقه بنزن سفالکسین و حلقه دی‌هیدروتیازین قرار گرفته است و در موقعیت دوم که B-Conformer نام‌گذاری شده، فولرن در مجاورت گروه کربوکسیلیک اسید دارو، جای‌گذاری شده است. در موقعیت سوم که C-Conformer نام‌گذاری شده، نانوساختار در مجاورت گروه آمین قرار گرفته است. همان‌گونه که شکل ساختارهای بهینه‌شده به‌وضوح نشان می‌دهد، تغییرات ساختاری شدیدی پس از انجام بهینه‌سازی هندسی، رخ نداده است که این موضوع می‌تواند به این دلیل باشد که برهمکنش خیلی قوی میان دارو و



شکل ۲: ساختار آغازین و بهینه‌شده کمپلکس‌های دارو سفالکسین و فولرن (C_{۶۰}) (کربن: خاکستری، هیدروژن: سفید، اکسیژن: قرمز، نیتروژن: آبی، گوگرد: زرد)

۴/۱۵۰، ۳/۵۸۰، ۳/۸۶۰ به ترتیب برای پیکربندی‌های A، B و C یافته است که نشان‌دهنده آن است که فرآهمی زیستی و واکنش‌پذیری سفالکسین پس از برهم‌کنش با فولرن بیشتر شده است [۳۴]. به منظور دستیابی به اطلاعات بیشتر در مورد مکانیسم فرایند جذب، محاسبات اوربیتال-های طبیعی پیوندی نیز بر روی کمپلکس‌های سفالکسین و فولرن در هر دو موقعیت صورت گرفت و نتایج حاصل از آن نشان داد که در ساختارهای بهینه شده هیچ پیوندی میان جاذب و جذب‌شونده تشکیل نشده و برهم‌کنش میان آن دو از نوع جذب فیزیکی است [۳۵].

محاسبات IR هم بر روی ساختارهای مطالعه شده صورت گرفت و فرکانس‌های به‌دست آمده نیز در جدول ۱، ثبت شده است. همان‌طور که داده‌های ارائه شده نشان می‌دهند، هیچ‌گونه فرکانس منفی برای هیچ یک از ساختارها مشاهده نشده که بیانگر این است که تمامی ساختارهای رسم و مطالعه شده در یک حالت کمینه موضعی قرار دارند [۳۹]. مقدار ممان دوقطبی تمامی ساختارها نیز محاسبه گردید و مقادیر به دست آمده در جدول ۱، ارائه شد. همان‌طور که مشخص است ممان دوقطبی سفالکسین پس از جذب شدن بر روی سطح فولرن مقدار آن از ۳/۰۷۰ افزایش قابل توجهی به مقادیر

جدول ۱: پارامترهای ساختاری سفالکسین، فولرن و کمپلکس‌های آن‌ها

	Total electronic energy (a.u)	Adsorption energy (kJ/mol)	ZPE (kJ/mol)	V _{min} (cm ⁻¹)	V _{max} (cm ⁻¹)	Dipole Moment (Debye)
CFX	-۱۴۵۸/۱۰۹	---	۹۷۲/۹۱۰	۱۰/۶۵۹	۴۲۴۸/۳۷۰	۳/۰۷۰
C ₂₀	-۷۴۷/۱۹۶	---	۳۲۵/۲۶۰	۲۶۱/۳۹۲	۱۶۹۰/۶۴۰	۰/۰۰۰
A-Conformer	-۲۲۰۵/۳۱۳	-۱۹/۵۹۹	۱۳۲۳/۴۵۰	۳/۴۳۶	۴۲۴۸/۰۳۲	۴/۱۵۰
B-Conformer	-۲۲۰۵/۳۲۴	-۴۸/۷۴۲	۱۳۲۲/۷۸۰	۳/۲۰۶	۴۱۰۱/۳۴۳	۳/۵۸۰
C-Conformer	-۲۲۰۵/۳۲۰	-۳۸/۲۴۰	۱۳۲۴/۰۱۰	۳/۸۶۶	۴۲۴۸/۲۳۹	۳/۸۶۰

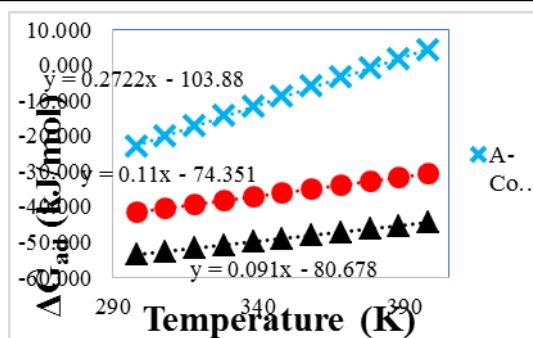
دارند، بیانگر آن هست که فرایند جذب در تمامی حالات بررسی شده تعادلی و برگشت‌پذیر است. با افزایش دما، مقادیر ΔG_{ad} و $\log K_{th}$ به ترتیب افزایش و کاهش محسوسی را تجربه می‌نمایند که بیانگر آن است که فرایند جذب در دماهای پایین‌تر، انجام‌پذیرتر است. مقادیر تغییرات آنتروپی نیز مورد محاسبه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده در شکل ۶، گزارش شده است. مقادیر مثبت آنتروپی نشان‌دهنده آن است که بی‌نظمی در حین فرایند جذب افزایش یافته است و از لحاظ آنتروپی نیز فرایند جذب سطحی امکان‌پذیر است. این پارامتر ترمودینامیکی با افزایش دما، کاهش محسوسی پیدا کرد و همانند پارامترهای ترمودینامیکی پیشین تاییدکننده بهتر بودن راندمان جذب در دماهای پایین‌تر است.

۳-۲- بررسی پارامترهای ترمودینامیکی

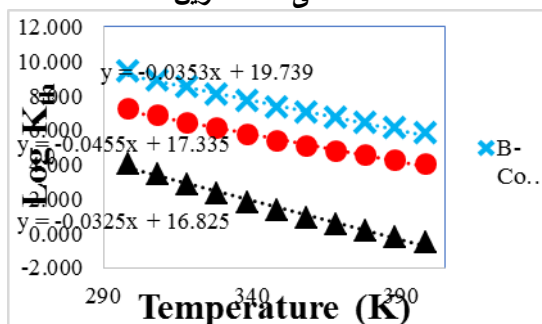
اولین پارامتر ترمودینامیکی فرایند جذب سطحی که مورد ارزیابی قرار گرفت، تغییرات آنتالپی بود که با استفاده از رابطه ۳ محاسبه گردید و مقادیر به دست آمده به صورت تابعی از دما در شکل ۳،

۳-۲- بررسی پارامترهای ترمودینامیکی

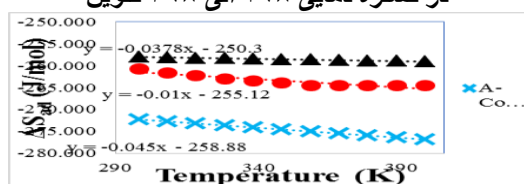
نخستین پارامتر ترمودینامیکی فرایند جذب سطحی که مورد ارزیابی قرار گرفت، تغییرات آنتالپی بود که با استفاده از رابطه ۳ محاسبه شد و مقادیر به دست آمده به صورت تابعی از دما در شکل ۳، نشان داده شده است. همان‌گونه که مشخص است، مقدار این پارامتر برای هر سه پیکربندی مطالعه شده، منفی است که بیانگر آن است که برهم‌کنش میان فولرن و سفالکسین گرمازا، است. تاثیر دما بر روی این پارامتر مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده نشان داد که با افزایش دما مقدار ΔH_{ad} ، مثبت‌تر می‌شود [۳۶-۳۸]. مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس و ثابت تعادل ترمودینامیکی نیز مورد محاسبه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده به ترتیب در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده‌اند. مقادیر منفی ΔG_{ad} ، نشان می‌دهد که برهم‌کنش میان سفالکسین و فولرن در هر سه پیکربندی بررسی شده، خودبه‌خودی است. مقادیر کم لگاریتم ثابت تعادل ترمودینامیکی نیز که در بازه ۱۰ الی ۰ قرار



شکل ۴- مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین



شکل ۵- مقادیر لگاریتم ثابت تعادل ترمودینامیکی در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین

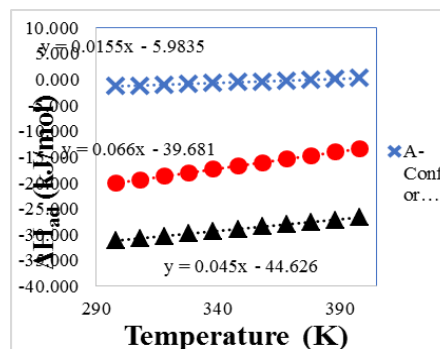


شکل ۶- مقادیر تغییرات آنتروپی در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین

۳-۳- بررسی اوربیتال‌های مولکولی جبهه

طیف چگالی حالات محاسبه شده برای سفالکسین، فولرن و کمپلکس‌های آن‌ها در شکل شماره ۷، ارائه شده است. همان‌گونه که مشخص است میزان گاف انرژی فولرن برابر با ۱/۹۵۰ الکترون ولت است که بعد از جذب شدن دارو بر روی سطح آن میزان گاف انرژی به ۷/۷۴۰، ۷/۷۵۰ و ۷/۷۵۰ الکترون ولت به ترتیب برای A-Conformer، B-Conformer و C-Conformer افزایش می‌یابد (به ترتیب میزان افزایش ۲۹۶/۹۲۳، ۲۸۸/۲۰۵ و ۲۹۷/۴۳۶ درصد است). گاف انرژی رابطه‌ای معکوس با هدایت الکتریکی و خاصیت الکتروکاتالیستی دارد یعنی هر چه ترکیبی رساناتر باشد میزان گاف انرژی آن کمتر خواهد بود. از این‌رو، می‌توان نتیجه گرفت که مقدار رسانایی فولرن پس از جذب شدن سفالکسین بر روی سطح آن حدوداً ۳ برابر کاهش یافته و از این کاهش محسوس و معنی‌دار می‌توان به‌عنوان

نشان داده شده است. همان‌گونه که مشخص است، مقدار این پارامتر برای هر سه پیکربندی مطالعه شده، منفی است که بیانگر آن است که برهم‌کنش میان فولرن و سفالکسین گرمازا، است. تاثیر دما بر روی این پارامتر مورد مطالعه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده نشان داد که با افزایش دما مقدار ΔH_{ad} ، مثبت‌تر می‌شود [۳۶-۳۸]. مقادیر تغییرات انرژی آزاد گیبس و ثابت تعادل ترمودینامیکی نیز مورد محاسبه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده به ترتیب در شکل‌های ۴ و ۵ نشان داده شده‌اند. مقادیر منفی ΔG_{ad} ، نشان می‌دهد که برهم‌کنش میان سفالکسین و فولرن در هر سه پیکربندی بررسی شده، خودبه‌خودی است. مقادیر کم لگاریتم ثابت تعادل ترمودینامیکی نیز که در بازه ۱۰ الی ۰ قرار دارند، بیانگر آن هست که فرایند جذب در تمامی حالات بررسی شده تعادلی و برگشت‌پذیر است. با افزایش دما، مقادیر ΔG_{ad} و $\log K_{th}$ به‌ترتیب افزایش و کاهش محسوسی را تجربه می‌نمایند که بیانگر آن است که فرایند جذب در دماهای پایین‌تر، انجام‌پذیرتر است. مقادیر تغییرات آنتروپی نیز مورد محاسبه قرار گرفت و نتایج به‌دست آمده در شکل ۶، گزارش شده است. مقادیر مثبت آنتروپی نشان‌دهنده آن است که بی‌نظمی در حین فرایند جذب افزایش یافته است و از لحاظ آنتروپی نیز فرایند جذب سطحی امکان‌پذیر است. این پارامتر ترمودینامیکی با افزایش دما، کاهش محسوسی پیدا کرد و همانند پارامترهای ترمودینامیکی پیشین تاییدکننده بهتر بودن راندمان جذب در دماهای پایین‌تر است.



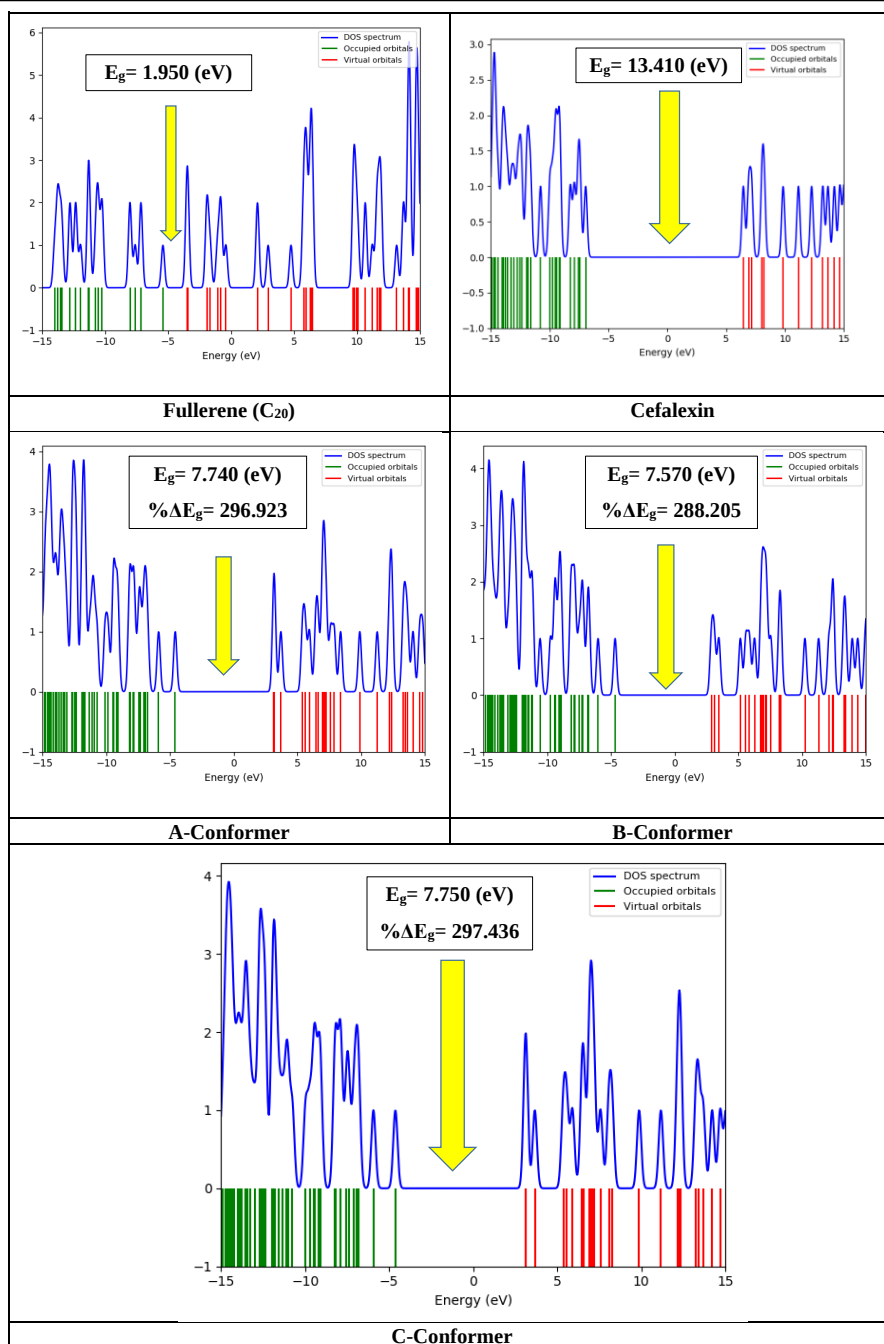
شکل ۷- مقادیر تغییرات آنتالپی جذب سطحی در گستره دمایی ۲۹۸ الی ۳۹۸ کلوین

Conformer پس از جذب شدن بر روی سطح فولرن کاهش یافته است که نشان می‌دهد مشتقات سفالکسین و فولرن در مقایسه با داروی تنها بدون نانو ساختار، از واکنش‌پذیری بیشتری برخوردار هستند. مقادیر منفی پتانسیل شیمیایی نشان می‌دهد که ساختارهای مطالعه شده از نظر ترمودینامیکی پایدار هستند. مقدار الکتروفیلیسته و بیشترین بار انتقال یافته دارو نیز بعد از برهم-کنش با فولرن افزایش جزئی داشته که نشان می‌دهد مشتقات فولرن و دارو در مقایسه با سفالکسین تنها تمایل بیشتری به جذب الکترون دارند [۴۱].

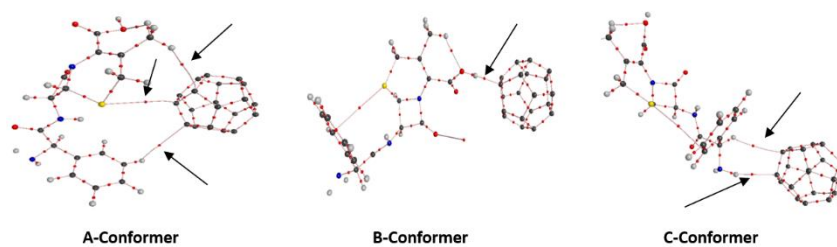
سیگنالی جهت ساخت یک حسگر الکتروشیمیایی برای شناسایی و اندازه‌گیری آنتی‌بیوتیک سفالکسین استفاده نمود [۳۹]. سایر پارامترهای اوربیتال‌های مولکولی جبهه نیز از جمله سختی شیمیایی، پتانسیل شیمیایی، الکتروفیلیسته و بیشترین بار انتقال یافته نیز برای همه ساختارها محاسبه شد و مقادیر به-دست آمده در جدول ۲، گزارش شده‌اند. همان‌طور که مشخص است مقدار سختی شیمیایی سفالکسین از ۶/۷۰۵ الکترون ولت به ۳/۸۷۰، ۳/۷۸۵ و ۳/۸۷۵ الکترون ولت به ترتیب برای پیکربندی‌های A-Conformer، B-Conformer و C-

جدول ۲: پارامترهای مرتبط با اوربیتال‌های جبهه سفالکسین، فولرن و کمپلکس‌های آن‌ها

NO	E_{HOMO} (eV)	E_{LUMO} (eV)	E_g (eV)	% ΔE_g	η (eV)	μ (eV)	ω (eV)	ΔN_{max} (eV)
CFX	-۶/۹۴۰	۶/۴۷۰	۱۳/۴۱۰	---	۶/۷۰۵	-۰/۲۳۵	۰/۰۰۴	۰/۰۳۵
C ₂₀	-۵/۰۶۰	-۳/۱۱۰	۱/۹۵۰	---	۰/۹۷۵	-۴/۰۸۵	۸/۵۵۸	۴/۱۹۰
A-Conformer	-۴/۵۹۰	۳/۱۵۰	۷/۷۴۰	۲۹۶/۹۲۳	۳/۸۷۰	-۰/۷۳۰	۰/۰۶۷	۰/۱۸۶
B-Conformer	-۴/۶۸۰	۲/۸۹۰	۷/۵۷۰	۲۸۸/۲۰۵	۳/۷۸۵	-۰/۸۹۵	۰/۱۰۶	۰/۲۳۶
C-Conformer	-۴/۶۳۰	۳/۱۲۰	۷/۷۵۰	۲۹۷/۴۳۶	۳/۸۷۵	-۰/۷۵۵	۰/۰۷۴	۰/۱۹۵



شکل ۷- طیف چگالی حالات دارو سفالکسین، فولرن (C_{20}) و کمپلکس-های آن-ها



شکل ۸- نقاط بحرانی پیوندی (BCP) های ایجاد شده بین نانو ساختار C_{20} و آنتی بیوتیک سفالکسین در (و کمپلکس-های آن-ها با فلش مشخص شده است

جدول ۳: پارامترهای مرتبط با محاسبات اتم در مولکول (aim) سفالکسین، فولرن و کمپلکس‌های آن‌ها

	Number	L (r)	KEG=G	KEK	$\square = \text{KEG} \square \square \square \square$	$G \div \square \square \square \square \square$
A	۱	-۰/۰۱۹۴	۰/۰۰۱۳۹	-۰/۰۰۰۵۵	-۰/۰۰۰۸۴	۱/۶۵۱۱۹
	۲	-۰/۰۰۰۶۷	۰/۰۰۰۴۶	-۰/۰۰۰۲۱	-۰/۰۰۰۲۵	۱/۸۵۳۹۱
	۳	-۰/۰۰۱۶۱	۰/۰۰۱۱۹	-۰/۰۰۰۴۲	-۰/۰۰۰۷۶	۱/۵۵۳۵۳
B	۱	-۰/۰۱۹۲۷	۰/۰۲۱۹۱	۰/۰۰۲۶۴	-۰/۰۲۴۵۵	۱/۸۹۲۴۳
C	۲	-۰/۰۰۵۷۱	۰/۰۰۴۵۱	-۰/۰۰۱۱۹	-۰/۰۰۳۳۲	۱/۳۵۱۱
	۳	-۰/۰۰۲۲۸	۰/۰۰۱۷۷	۰/۰۰۰۵۲	-۰/۰۰۱۲۵	۱/۴۱۵۵۹

۴-۳- بررسی محاسبات اتم در مولکول (aim)

قرار گرفته است؛ یعنی به عبارت ساده‌تر محدوده پیوند برای O بیشتر است تا C (یا به عبارتی سهم O در دانسیته الکترونی خیلی بیشتر از C است). بنابراین BCP ها از اتم الکترو نگاتیوتر دورتر هستند، و به اتم الکترو پوزیتیوتر پیوند میان دو اتم نزدیک‌تر هستند. اساس محاسبات اتم در مولکول (aim) چگالی بار است، دانسیته الکترونی هرچه بیشتر باشد پیوند قوی‌تر است، در نتایج به دست آمده $L(r) \gg 0$ اگر لاپلاسیان چگالی بار است اگر $L(r) < 0$ پیوند غیر کووالانسی است. و در ادامه، دو انرژی جنبشی لاگراژین و هامیلتونین آمده است (KEK و KEG)، KEG را با G و مجموع این دو مفهوم انرژی جنبشی (KEK و KEG) با v نشان داده شده است و $G \div v(-1)$ به عنوان نمادی برای نشان دادن سهم پیوند الکترواستاتیک یا کووالانسی استفاده شده است روابط ۱۳ الی ۱۵. مقادیر $L(r)$ برای نقاط بحرانی پیوندی (BCP) اعداد منفی است و $G \div v(-1)$ مقادیر بزرگتر از یک را دارد.

$$[G \div v(-1)] < 0/5$$

$$0/5 < [G \div v(-1)] < 1$$

$$[G \div v(-1)] > 1$$

، به عبارتی جذب فیزیکی رخ داده است، نتایج حاصله از این محاسبات در هماهنگی کامل با نتایج حاصل از سایر محاسبات است.

در محاسبات اتم در مولکول (aim) مربوط به جذب سطحی آنتی‌بیوتیک سفالکسین بر روی سطح فولرن (C_{20}) نقاط بحرانی پیوندی (BCP) ها بررسی شده است. نقاط بحرانی پیوندی (BCP) با مشخصه (1-، 3) مکانی است که معمولاً بیشترین سهم پیوند اعم از کووالانسی، غیر کووالانسی که تشکیل می‌شود، را دارا است، یک BCP با نشانه ای به رنگ قرمز ایجاد و نمایش داده می‌شود. تعداد نقاط بحرانی پیوندی (BCP) های ایجاد شده بین نانو ساختار و داروی در A-Conformer دو، در B-Conformer یک و در C-Conformer دو عدد هستند (شکل ۸، جدول ۳) مکان نقاط بحرانی پیوند در مرز محدوده هسته دو اتم است که تابع الکترونگاتیویته است. به عنوان مثال در پیوندی مانند C-C که تقریباً کووالانسی غیر قطبی است، نقاط بحرانی پیوندی (BCP) قرمز) در اواسط پیوند قرار دارد؛ یعنی سهم ۲ اتم کربن در این پیوند یکسان است، زیرا کربن‌ها سهم مساوی دارند. در حالیکه در پیوند کربونیل C-O که کووالانسی قطبی است، نقاط بحرانی پیوندی، نزدیک به C که اتم با الکترونگاتیویته کمتر است

(۱۳) پیوند کووالانسی

(۱۴) پیوند جزئی کووالانسی

(۱۵) پیوند غیر کووالانسی

نتایج حاصل از محاسبات اتم در مولکول (aim) نشان می‌دهد که در ساختارهای مورد بررسی کنفورمرهای A تا C برهم کنش های بین دارو و نانو ساختار از نوع ضعیف و غیر کووالانسی بوده

۴. نتیجه گیری

حذف و شناسایی آنتی بیوتیک سفالکسین از اهمیت زیادی برخوردار است. از این رو، جذب سطحی این دارو بر روی سطح فولرن (C) با استفاده از نظریه تابعی چگالی مورد بررسی قرار گرفت تا نقش این نانو ساختار به عنوان جاذب و حسگر برای حذف و شناسایی سفالکسین مورد ارزیابی قرار بین جاذب و جذب شونده، مشاهده نگردید که نشان دهنده ماهیت فیزیکی فرایند جذب سطحی است. اما از طرف دیگر، افزایش قابل ملاحظه مقدار گاف انرژی فولرن از ۱/۹۵۰ به ۷/۷۵۰ الکترون ولت، پس از برهمکنش با دارو، نشان دهنده آن است که نانو ساختار فولرن می تواند اصلاح گر ایده آلی برای طراحی یک حسگر الکتروشیمیایی جدید برای اندازه گیری و شناسایی سفالکسین باشد. برهمکنش

۵. منابع

گیرد. نتایج محاسبات انجام شده، نشان می دهد که فولرن جاذب مناسبی برای حذف این آلاینده دارویی ناست، زیرا مقادیر منفی کوچک انرژی جذب سطحی، تغییرات آنتالپی و تغییرات انرژی آزاد گیبس، نشان دهنده برهمکنش نسبتاً ضعیف نانو ساختار و جذب شونده هستند. از طرف دیگر، در محاسبات اوربیتال های طبیعی پیوندی نیز پیوندی ضعیف دارو و نانوساختار نیز منجر به کاهش زمان بازیابی و همچنین افزایش طول عمر حسگر توسعه داده شده بر مبنای فولرن می گردد. به طور کلی، نتایج حاصل از محاسبات صورت گرفته نشان می دهند اگرچه، فولرن (C₂₀) جاذب ایده آلی برای حذف سفالکسین نیست اما می تواند حسگر بسیار خوبی برای شناسایی و اندازه گیری الکتروشیمیایی آن باشد.

[9] W. Yu, Y. Sang, T. Wang, W. Liu, and X. Wang, Food Sci & Nutr 8, 1001-1011, (2020).

[10] L. Wang, X. Li, Y. Wang, C. Wang, D. Ye, L. Zhou, X. Hu, Y. Ke, and X. Xia, J Chromatogr B, Anal Technol Biomed Life Sci 1124, 233-238, (2019).

[11] R. Cazorla-Reyes, R. Romero-González, A. G. Frenich, M. A. Rodríguez Maresca, and J. L. Martínez Vidal, J Pharm Biomed Anal 89, 203-212, (2014).

[12] J. Han, Y. Zhuo, Y. Chai, R. Yuan, W. Zhang, and Q. Zhu, Anal Chim Acta 746, 70-76, (2012).

[13] F. Zhang, S. Gu, Y. Ding, L. Zhou, Z. Zhang, and L. Li, J Electroanal Chem 698, 25-30, (2013).

[14] J. Zhang, Y. Sun, H. Dong, X. Zhang, W. Wang, and Z. Chen, Sensors Actuators B Chem 233, 624-632, (2016)

[15] C. H. Gayathri, P. Mayuri, K. Sankaran, and A. S. Kumar, Biosens Bioelectron 82, 71-77, (2016).

[16] G. Nazari, H. Abolghasemi, and M. Esmaili, J Taiwan Inst Chem Eng 58, 357-365, (2016).

[17] A. Rodayan, P. A. Segura, and V. Yargeau, Sci Total Environ 487, 763-770, (2014).

[1] M. Arab, M. G. Faramarz, and K. Hashim, Water (Switzerland) 14, 344, (2022).

[2] S. Carli, P. Anfossi, R. Villa, G. Castellani, G. Mengozzi, and C. Montesissa, J Vet Pharmacol Ther 22, 308-313, (1999).

[3]. A. A. M. Stolker and U. A. T. Brinkman, J Chromatogr A 1067, 15-53, (2005).

[4] J. F. Fisher, S. O. Meroueh, and S. Mobashery, Chem Rev 105, 395-424, (2005).

[5] A. D. Dayan, Vet Microbiol 35, 213-226, (1993).

[6] F. Perez, A. M. Hujer, K. M. Hujer, B. K. Decker, P. N. Rather, and R. A. Bonomo, Antimicrob Agents Chemother 51, 3471 (2007).

[7] Commission Regulation, "No. 37/2010 of 22 December 2009 on pharmacologically active substances and their classification regarding maximum residue limits in foodstuffs of animal origin," Official Journal of European Union, 15, 1-72, 2010.

[8] H. Xie, W. Ma, L. Liu, W. Chen, C. Peng, C. Xu, and L. Wang, Anal Chim Acta 634, 129-133, (2009).

- [32] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, X. Li, M. Caricato, A. V. Marenich, J. Bloino, B. G. Janesko, R. Gomperts, B. Mennucci, H. P. Hratchian, J. V. Ortiz, A. F. Izmaylov, J. L. Sonnenberg, Williams, F. Ding, F. Lipparini, F. Egidi, J. Goings, B. Peng, A. Petrone, T. Henderson, D. Ranasinghe, V. G. Zakrzewski, J. Gao, N. Rega, G. Zheng, W. Liang, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, K. Throssell, J.A. Montgomery Jr., J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. J. Bearpark, J. J. Heyd, E. N. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, T. A. Keith, R. Kobayashi, J. Normand, K. Raghavachari, A. P. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, J. M. Millam, M. Klene, C. Adamo, R. Cammi, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, O. Farkas, J. B. Foresman, D. J. Fox, Gaussian 16 Rev. C.01, Wallingford, CT, 2016.
- [33] N. M. O'Boyle, A. L. Tenderholt, and K. M. Langner, *J Comput Chem* 29, 839-845. (2008).
- [34] R. Ahmadi and M. R. Jalali Sarvestani, *Russ J Phys Chem B* 14, 198-208, (2020).
- [35] M. R. J. Sarvestani, Z. Doroudi, *Chemical Papers*, 75, 4177-4188, (2021).
- [36] M. R. Jalali Sarvestani and Z. Doroudi, *Russ J Phys Chem A* 95, S338-S345, (2021).
- [41] A. Hassanpour, S. Ahmadi, P. D. K. Nezhad, A. Ebadi, M. R. J. Sarvestani, and S. Ebrahimiasl, *Comput Theor Chem* 1197, 113163 (2021).
- [18] A. Ziyilan and N. H. Ince, *J Hazard Mater* 187, 24-36, (2011)
- [19] V. Gabet-Giraud, C. Miège, J. M. Choubert, S. M. Ruel, and M. Coquery, *Sci Total Environ* 408, 4257-4269, (2010).
- [20] H. W. Kroto, J. R. Heath, S. C. O'Brien, R. F. Curl, and R. E. Smalley, *Nature* 318, 162-163, (1985).
- [21] M. A. Lebedeva, T. W. Chamberlain, and A. N. Khlobystov, *Chem Rev* 115, 11301-11351, (2015).
- [22] I. Ali, O. M. L. Alharbi, Z. A. Alothman, and A. Y. Badjah, *Photochem Photobiol* 94, 935-941, (2018).
- [23] A. A. Basheer, *Aircr Eng Aerosp Technol* 92, 1027-1035, (2020)
- [24] N. P. Shetti, A. Mishra, S. Basu, and T. M. Aminabhavi, *Mater Today Chem* 20, 100454 (2021).
- [25] M. J. Molaei, *Anal. Methods* 12, 1266-1287, (2020).
- [26] M. N. Norizan, M. H. Moklis, S. Z. Ngah Demon, N. A. Halim, A. Samsuri, I. S. Mohamad, V. F. Knight, and N. Abdullah, *RSC Adv* 10, 43704-43732, (2020).
- [27] S. Wu, Q. He, C. Tan, Y. Wang, and H. Zhang, *Small* 9, 1160-1172, (2013).
- [28] B. S. Sherigara, W. Kutner, and F. D'Souza, *Electroanalysis* 15, 753-772, (2003).
- [29] W. Göpel, T. Jones, M. Kleitz, I. Lundström, T. Seiyama, "Sensors, chemical and biochemical sensors," John Wiley & Sons 2008.
- [30] V. GaussView, Roy Dennington, , Todd Keith, S. I. John Millam, Shawnee Mission, KS, 2019.
- [31] Nanotube Modeler, J. Crystal. Soft. 2014 software.



A Computational Study on Cefalexin Antibiotic Adsorption on the Surface of Fullerene (C₂₀)

Mohammad Reza Jalali Sarvestani¹, Mahnaz Qomi^{2,3}, Roya Ahmadi⁴, Mohammad Yousefi^{5,*}

¹Young Researchers and Elite Club, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

²Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

³Active Pharmaceutical Ingredients Research Center(APIRC), Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁴Department of Chemistry, Yadegar-e-Imam Khomeini (RAH) Shahre-rey Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

⁵Department of Chemistry, faculty of Pharmaceutical chemistry, Tehran Medical sciences, Islamic Azad university, Tehran, Iran

Abstract: In this study, the performance of fullerene (C₂₀) as an adsorbent and sensor for the removal and detection of cefalexin was scrutinized by density functional theory computations. The negative values of adsorption energies showed cefalexin interaction with the nanostructure is experimentally possible. The negative values of enthalpy changes and Gibbs free energy variations demonstrated cefalexin adsorption on the surfaces of the adsorbent is exothermic and spontaneous. The values of thermodynamic constants indicated cefalexin interaction with C₂₀ is reversible, equilibrium and two-sided. The NBO results showed cefalexin adsorption on the pristine fullerene is a physisorption because of non-formation of chemical bonds. The influence of temperature on the adsorption process was inspected and the obtained results showed cefalexin interaction with the nanostructure is more favorable at lower temperatures. The computed DOS spectrums showed the bandgap of C₂₀ experienced a +296.9% decline from 1.950 (eV) to 7.750 (eV). Hence, this nanostructure can be employed as a sensing material for the development of new electrochemical sensors for the detection of cefalexin.

Keywords: Cefalexin, Fullerene, Density functional theory, Adsorption, Sensor,