

히드록시아파티트표면우에서 비스포스폰산계열화합물의 흡착특성에 대한 제1원리적연구

리문혁, 유철준

비스포스폰산계열화합물(BP)은 뼈성김증, 패지트병, 골변형을 비롯하여 뼈 흡수와 관련되는 변형성뼈질환들의 치료에서 널리 리용되는 약물이다. 비스포스폰산은 칼시움이에 대한 높은 친화력을 가지며 따라서 뼈의 기본구성물질인 히드록시아파티트(HAP)와 강하게 결합된다. 이때 파골세포에 의하여 흡수되며 파골세포의 작용을 억제한다.[1]

비스포스폰산에서 히드록실기(OH), 아미노기(NH₂)와 같은 R1치환기는 칼시움과 세자리배위결합을 형성함으로써 화학적흡착을 증대시킨다. R2치환기에 따라 비스포스폰산계열화합물은 질소원자를 포함하지 않는 화합물(클로드로나트, 에티드로나트 등), 알킬기에 질소원자를 포함하는 화합물(파미드로나트, 알렌드로나트, 이반드로나트 등), 합질소고리를 가지는 화합물(리제드로나트, 졸레드로나트 등)로 갈라볼수 있다.

비스포스폰산계열화합물은 R²가지에서의 구조상차이로 하여 뼈에 대한 결합능력에서 차이가 있다. 여러 분석방법으로 뼈에 대한 비스포스폰산계열화합물의 결합능력을 평가하여 크기순서로 배열한 결과는 표 1과 같다.

표 1에서 보는바와 같이 아미노알킬기를 포함하고있는 비스포스폰산계열화합물이 뼈에 대한 결합능력이 제일 강하며 클로드로나트가 제일 약하다.

논문에서는 제1원리적밀도범함수리론에 기초하여 히드록시아파티트(001)표면우에서 6가지 주요 비스포스폰산계열화합물들 (클로드로나트, 에티드로나트, 알렌드로나트, 파미드로나트, 리제드로나트, 졸레드로나트)의 흡착에네르기를 비교하여 결합특성을 해명하였다.

논문에서는 국부토대와 노름보존의포텐셜에 기초한 제1원리재료설계프로그램 SIESTA를 리용하여 모의를 진행하였다. 계산에서는 교환상관범함수로서 BLYP, 토대로서 DZP를 리용하였으며 절단에네르기를 200Ry, 힘오차를 0.04eV/Å으로 설정하였다.

HAP2결정을 히드록실기에 평행인 *c*축방향으로 2배 늘구고 진공층의 두께를 30 Å으로 설정하여 HAP2(001)표면을 생성하였다. 여기서 HAP는 히드록시아파티트를 의미하며 수자 2는 히드록실기의 등방성을 보장하기 위하여 *a*축 혹은 *b*축방향으로 2배 확장한것을 나타낸다. 이때 표면계의 결정파라미터는 선행연구[5]의 계산결과를 리용하였다. 즉

표 1. 뼈에 대한 비스포스폰산계열화합물의 결합능력평가

No.	HAP FPLC[2]	형광 분석[2]	NMR 분석[3]	HAP결정성장에 대한 상수조성운동학적연구[4]
1	PAM	PAM	PAM	ZOL
2	ALN	ALN	ALN	PAM
3	NER	ETD	ZOL	ALN
4	ETD	NER	RIS	IBN
5	ZOL	ZOL	IBN	RIS
6	IBN	RIS		ETD
7	MIN	IBN		CLO
8	RIS	MIN		
9	CLO	CLO		

※ CLO-클로드로나트, ETD-에티드로나트, ALN-알렌드로나트, PAM-파미드로나트, RIS-리제드로나트, ZOL-졸레드로나트

$$a = 16.19 \text{ \AA}, b = 9.36 \text{ \AA}, c = 43.88 \text{ \AA}, \alpha = \beta = \gamma = 90^\circ.$$

우선 HAP2(001)표면의 윗부분 44개 원자를 제외한 나머지원자들을 속박시키고 구조완화를 진행하였다. 구조완화된 HAP2(001)표면의 에너지는 $-50\ 669.943\text{eV}$ 이다.

다음 6가지 BP(CLO, ETD, ALN, PAM, RIS, ZOL)에 대하여 구조완화를 진행하였다. 이때 결정파라미터는 HAP2(001)표면의 경우와 같다.

다음 HAP2(001)표면위에 BP를 놓고 구조완화를 진행하여 흡착구조를 얻었다. 이때 결정파라미터는 HAP2(001)표면의 경우와 같다.

흡착에너지는 $E_{\text{흡}} = E_{\text{BP}} + E_{\text{HAP2(001)}} - E_{\text{HAP2(001)-BP}}$ 에 의하여 결정된다.

HAP2(001)표면우에서 BP의 흡착에너지는 표 2와 같다.

표 2. HAP2(001)표면우에서 BP의 흡착에너지

화합물	E_{BP}/eV	$E_{\text{HAP2(001)-BP}}/\text{eV}$	$E_{\text{흡}}/\text{eV}$
PAM	-4 313.33	-54 986.60	3.33
ALN	-4 500.17	-55 173.33	3.21
ZOL	-4 876.41	-55 549.28	2.92
CLO	-3 997.45	-54 669.74	2.35
RIS	-4 931.92	-55 604.11	2.25
ETD	-3 840.24	-54 512.35	2.17

표 2에서 보는바와 같이 흡착에너지의 크기순서는 $\text{ETD} < \text{RIS} < \text{CLO} < \text{ZOL} < \text{ALN} < \text{PAM}$ 이다. 여기서 ETD를 제외하고는 표 1에서 보여준 실험결과와 잘 맞는다. 이것은 흡착에너지가 히드록시아파티트에 대한 비스포스폰산계열화합물의 친화력정도를 결정하는 중요한 지표의 하나라는것을 보여준다.

맺 는 말

프로그램 SIESTA를 리용하여 히드록시아파티트(001)표면에 대한 각이한 비스포스폰산계열화합물의 흡착에너지를 계산하여 그 크기순서가 $\text{ETD} < \text{RIS} < \text{CLO} < \text{ZOL} < \text{ALN} < \text{PAM}$ 로서 실험결과와 잘 일치한다는것을 밝혔다. 흡착에너지는 히드록시아파티트에 대한 비스포스폰산계열화합물의 친화력정도를 결정짓는 중요한 지표의 하나이다.

참 고 문 헌

- [1] A. J. Roelofs et al.; Clin. Cancer Res., 12, 6222, 2006.
- [2] X. Duan et al.; J. Bone Miner. Res., 25, S347, 2010.
- [3] W. Jahnke et al.; Chem. Med. Chem., 5, 770, 2010.
- [4] G. H. Nancollas et al.; Bone, 38, 617, 2006.
- [5] M. H. Ri et al.; J. Mat. Sci., 51, 3125, 2016.

주체106(2017)년 8월 5일 원고접수

Ab Initio Study on the Adsorption Characteristics of Bisphosphonates on Hydroxyapatite Surface

Ri Mun Hyok, Yu Chol Jun

On the basis of ab initio DFT, adsorption energies of bisphosphonates on hydroxyapatite (001) surface were compared and it was proved that the adsorption energy is an important factor to determine the binding affinity of bisphosphonates on bone.

Key words: bisphosphonates, hydroxyapatite, binding affinity