

제1원리적방법에 의한 칼릭스[4]아렌유도체와 줄레드론산분자의 결합구조와 안정성

유철준, 리진혁, 장영만

일반적으로 수용액에서 용해도가 낮은 약물분자들은 생체반응성과 약리효과가 낮은 결합을 가지고 있다. 만일 이러한 약물분자가 용해도가 높은 다른 화합물과 호스트-게스트 형의 복합물을 형성한다면 소수성약물의 용해성을 높일 수 있다. 이러한 복합물은 보통 호스트분자와 약물게스트분자사이의 비공유성호상작용에 의하여 형성된다. 소수성기능단과 친수성기능단을 둘 다 가지며 고리저중합체화합물로 특징지어지는 칼릭스 $[n]$ 아렌(n 은 분자를 이루는 탄소6각형고리의 개수)은 많은 종류의 이온 및 분자들과 호스트-게스트형의 복합물을 쉽게 형성할 수 있으며 따라서 대표적인 약물전달 및 가용화제로 널리 이용되고 있다.[2-4] 줄레드론산은 뼈성검증을 비롯한 여러가지 뼈질환을 효과적으로 치료하는 약물 분자이지만 역시 용해도가 낮다.[1] 그러므로 줄레드론산분자를 칼릭스 $[n]$ 아렌분자와 결합하여 복합물을 형성하면 약물의 전달과 약리효과를 크게 개선시킬 수 있다. 칼릭스 $[n]$ 아렌 분자의 포스포산 및 술폰산유도체를 합성하여 니페디핀을 비롯한 약물들의 전달제로 이용하기 위한 연구들이 진행되었지만 아직까지 줄레드론산분자에 대해서는 연구된 것이 없다.

본문에서는 약물전달 및 약물가용화제로 널리 이용되고 있는 칼릭스[4]아렌분자의 몇 가지 기능성유도체들과 뼈대사부활제로 이용되고 있는 줄레드론산분자와의 결합구조와 에너지적안정성을 고찰하였다.

기능성유도체들로서는 포스포산기와 술폰산기를 취급하였으며 제1원리노름보존의포텐셜구부토대방법을 구현한 프로그램인 SIESTA4.1을 이용하였다. 의포텐셜발생프로그램 ATOM을 이용하여 분자들을 구성하는 원자들(C, O, H, N, S, P)의 제1원리노름보존의포텐셜들을 발생시키고 원자의 산란성질을 평가하여 이식적합성을 확인하였다. 전자들사이의 교환-상관포텐셜로는 일반화된 그라디언트근사에서 BLYP형범함수를, 국부토대함수로는 표준2중제타+분극함수(DZP)를 이용하였으며 계산정확도에 영향을 주는 기본계산파라미터들인 실공간그물절단에너지와 역공간절단반경은 각각 300Ry, 100nm로 하였다. 이 계산파라미터들은 전에너지계산에서 원자당 5meV까지의 정확도를 담보한다. 구조최적화에서는 매 원자에 작용하는 힘이 0.2eV/nm로 수렴할 때까지 원자들을 완화시켰다.

고립된 분자와 원자들은 3차원립방초세포를 이용하여 모형화하였다. 이때 립방초세포의 살창상수를 4nm로 충분히 크게 설정하였다.

줄레드론산분자와 칼릭스[4]아렌분자의 구조를 최적화하였다. (그림 1)

칼릭스[4]아렌분자에 대해서는 가장 안정한 구조인 원추형배좌를, 줄레드론산분자에 대해서는 선행연구[1]에서 결정된 배좌를 이용하였다.

줄레드론산분자와 칼릭스[4]아렌분자와의 직접적인 결합구조를 모의하였다.

졸레드론산분자는 칼릭스아렌분자의 소수성기능단쪽(원추대에서 넓은 부분)에서 결합되는데 이때 졸레드론산분자의 헥테로고리가 칼릭스아렌분자쪽으로 들어가는 구조와 P-C-P까지부분이 들어가는 두가지 결합구조가 가능하다.(그림 2)

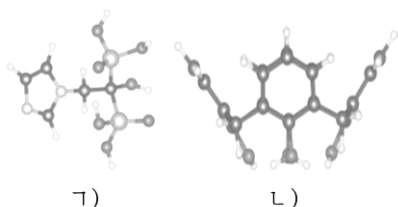


그림 1. 졸레드론산분자(1))와 원추형배좌를 가진 칼릭스[4]아렌분자(2))의 최적화구조

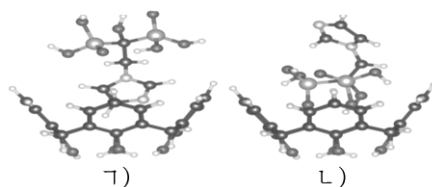


그림 2. 졸레드론산분자가 칼릭스[4]아렌분자에 결합한 최적화구조
1) 고리결합, 2) 가지결합

칼릭스[4]아렌분자의 소수성기능단을 포스폰산기($-\text{PO}_3\text{H}_2$)와 술폰산기($-\text{SO}_3\text{H}$)로 치환한 유도체들과 졸레드론산분자와의 결합구조모형은 그림 3, 4와 같다.

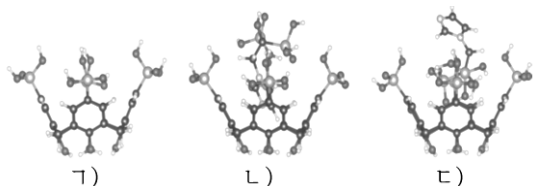


그림 3. 포스폰산칼릭스[4]아렌분자와 졸레드론산분자와의 결합구조

1) 포스폰산칼릭스[4]아렌,
2) 포스폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-고리,
3) 포스폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-가지

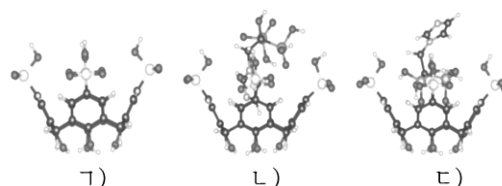


그림 4. 술폰산칼릭스[4]아렌분자와 졸레드론산분자와의 결합구조

1) 술폰산칼릭스[4]아렌,
2) 술폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-고리,
3) 술폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-가지

결합구조모형들의 안정성을 평가하기 위하여 결합에너지를 계산하였다.(표)

$$E_b = E_{\text{칼-졸}} - (E_{\text{칼}} + E_{\text{졸}})$$

여기서 $E_{\text{칼-졸}}$ 은 졸레드론산이 결합된 칼릭스[4]아렌분자의 전에너지, $E_{\text{칼}}$ 과 $E_{\text{졸}}$ 은 각각 칼릭스아렌분자와 졸레드론산분자의 전에너지들이다.

결합에너치가 부수이면 결합이 안정하며 정수이면 불안정하다.

표. 분자들의 전에너지와 결합구조에서 결합에너지

| 분자 | 전에너지/eV | 결합에너지/eV |
|-----------------------|-----------------|----------|
| 졸레드론산 | -4 865.999 776 | — |
| 칼릭스[4]아렌 | -6 433.121 901 | — |
| 칼릭스아렌-졸레드론산-고리 | -11 298.975 196 | 0.147 |
| 칼릭스아렌-졸레드론산-가지 | -11 299.046 984 | 0.075 |
| 포스폰산칼릭스[4]아렌 | -12 424.225 193 | — |
| 포스폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-고리 | -17 292.257 038 | -2.032 |
| 포스폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-가지 | -17 291.937 105 | -1.712 |
| 술폰산칼릭스[4]아렌 | -12 738.379 398 | — |
| 술폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-고리 | -17 606.571 150 | -2.192 |
| 술폰산칼릭스[4]아렌-졸레드론산-가지 | -17 606.053 223 | -1.674 |

표에서 보는바와 같이 졸레드론산분자가 칼릭스아렌분자에 결합하는 두가지 구조들에 대하여 결합에너르기가 둘 다 정수이므로 결합구조는 불안정하며 실지로 존재할수 없다. 그러나 칼릭스아렌분자의 기능성유도체들인 포스폰산칼릭스아렌, 술폰산칼릭스아렌분자와 졸레드론산분자와의 결합에너르기는 다 부수이며 헤테로고리가 칼릭스아렌분자쪽으로 결합되는 고리구조가 보다 안정하다. 또한 포스폰산유도체와 술폰산유도체를 비교해보면 헤테로고리의 경우에는 술폰산유도체가, P-C-P가지의 경우에는 포스폰산유도체가 보다 안정하다는것을 알수 있다. 그러나 결합에너르기는 크게 차이하지 않는다.

맺 는 말

1) 칼릭스아렌분자와 졸레드론산분자가 직접 결합할 때 결합에너르기는 정수로 되며 따라서 불안정하다.

2) 포스폰산 및 술폰산칼릭스아렌유도체들이 졸레드론산분자와 결합할 때 결합에너르기는 부수로 되며 따라서 안정하다.

참 고 문 헌

- [1] M. H. Ri et al.; J. Mat. Sci., 51, 3125, 2016.
- [2] C. Hoskins et al.; J. Nanomed. Res., 2, 00028, 2015.
- [3] R. Galindo-Murillo et al.; Comput. Theor. Chem., 1035, 84, 2014.
- [4] O. Danylyuk et al.; J. Mol. Struct., 965, 116, 2010.

주체106(2017)년 6월 5일 원고접수

Binding Structure and Stability of Complexes between Calix[4]arene Derivatives and Zoledronic Acid Molecule by First Principles Method

Yu Chol Jun, Ri Jin Hyok and Jang Yong Man

We made simulations of complexes between calix[4]arene molecule, its phosphonate and sulphonate derivatives and zoledronic acid molecule, and made estimations of stability of binding structure through binding energy calculations. It was concluded that direct binding between calixarene and zoledronic acid molecules induces positive binding energy and thus these complexes are instable. When zoledronic acid binding to phosphonate or sulphonate calixarene derivatives, the binding energies become negative, indicating the stable fotation of complexes.

Key words: first principles, calix[4]arene