

## 비스포스폰산계열화합물과 히드록시아파티트의 구조적류사성

리문혁, 홍성남, 김승혁

비스포스폰산계열화합물(BP)은 골송소증, 패지트병, 골변형을 비롯하여 뼈 흡수와 관련 되는 변형성뼈질환들의 치료에서 널리 이용되는 약물이다.

파골세포의 파잉작용에 의하여 일어나는 뼈질환들은 현재까지 알려진 뼈질환들의 약 90%를 차지하며 현재 비스포스폰산을 이용하여 치료하고있다.[1]

비스포스폰산은 방사성금속에 배위자로 작용하여 착체를 이루므로 뼈에 대한 명확한 화상을 얻거나 치료에 이용할수 있다.[2]

비스포스폰산은 칼시움이온에 대한 높은 친화력을 가지며 따라서 뼈의 기본구성물질인 히드록시아파티트(HAP)와 강하게 결합된다. 이때 비스포스폰산은 파골세포에 의하여 흡수되며 파골세포의 작용을 억제한다.[3]

비스포스폰산계열화합물이 뼈에 대하여 강한 결합력을 가진다는것[5]이 알려졌지만 그 원인에 대하여서는 아직 구체적으로 밝혀진것이 없다.

우리는 비스포스폰산계열화합물과 히드록시아파티트와의 강한 결합력을 구조적류사성의 측면에서 밝혔다.

### 1. 비스포스폰산계열화합물

비스포스폰산계열화합물들은 중심탄소원자에 연결된 2개의 포스폰산기에 의하여 특징지어진다.

비스포스폰산은 피로포스폰산의 P-O-P구조에서 중심산소원자가 탄소원자로 치환된 P-C-P구조이다.(그림 1)

비스포스폰산은 피로포스폰산과 유사한 물리화학적성질을 가지지만 P-C-P구조로 하여 열과 물작용분해에 대한 저항력이 현저히 강하다.

비스포스폰산에서 히드록실기(OH), 아미노기(NH<sub>2</sub>)와 같은 R1 치환기는 칼시움과 세자리배위결합을 형성함으로써 화학적흡착을 증대시킨다.[4]

R2치환기에 따라 비스포스폰산계열화합물은 질소원자를 포함하지 않는 화합물(클로드로나트(CLO), 에티드로나트(ETD) 등), 알킬기에 질소원자를 포함하는 화합물(파미드로나트(PAM), 알렌드로나트(ALN) 등), 함질소고리를 포함하는 화합물(리제드로나트(RIS), 졸레드로나트(ZOL) 등)로 갈라볼수 있다.(그림 2)

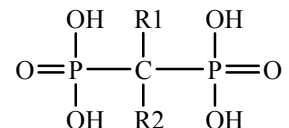
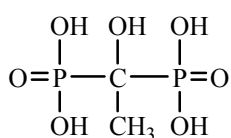
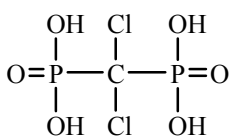


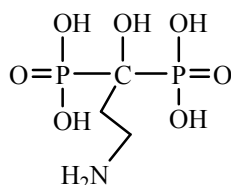
그림 1. 비스포스폰산의 일반구조



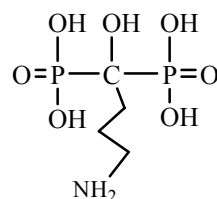
에티드로나트



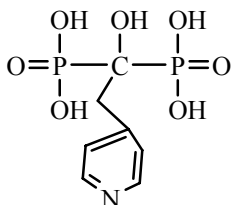
클로드로나트



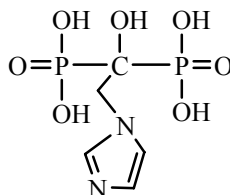
파미드로나트



알렌드로나트



리체드로나트



줄레드로나트

그림 2. 비스포스폰산계열화합물의 분류  
 ㄱ) 질소를 포함하지 않는 화합물, ㄴ) 알킬기에 질소를 포함하는 화합물,  
 ㄷ) 함질소고리를 포함하는 화합물

## 2. 비교

비스포스폰산계열화합물(BP)과 히드록시아파티트(HAP,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ )의 구조파라메터를 얻기 위하여 노름보존의포텐샬과 국부토대에 기초한 제1 원리재료설계프로그램 SIESTA를 리용하였다. 계산에서는 교환 상관범함수로서 BLYP, 토대로서 DZP를 리용하였으며 절단에 네르기를 200Ry, 힘오차를 0.04eV/Å으로 설정하였다.

히드록시아파티트의 결정구조는 그림 3과 같다.

히드록시아파티트의 린산기( $\text{PO}_4$ )에 대한 구조파라메터를 실험값[6]과 비교한 결과는 표 1과 같다.

표 1. 히드록시아파티트(HAP)의 구조파라메터

	결합길이/Å			결합각/(°)		
	P-O1	P-O2	P-O3	O1-P-O2	O1-P-O3	O2-P-O3
계산값	1.581	1.582	1.573	110.943	111.429	107.384
실험값[6]	1.533	1.544	1.514	109.45	109.45	109.45

표 1에서 보는바와 같이 계산값과 실험값에서는 약간한 차이가 있는데 그 원인은 히드록시아파티트결정을 본래의 P63/M 군으로부터 P63군으로 변화시켜 론의하고 국부토대에 의한 중첩오차에 의한것이라고 해석할수 있다.

6가지 주요 비스포스폰산계열화합물들에 대하여 계산한 구조파라메터는 표 2와 같다.

표 2. 비스포스폰산계열화합물의 구조파라미터

비스포스폰산 계열화합물	결합길이/Å			결합각/(°)			
	P-O(H)	P=O	P-C	O(H)-P-O(H)	O(H)-P=O	O(H)-P-C	O=P-C
CLO	1.602	1.496	1.892	100.24	117.96	106.75	106.32
ETD	1.615	1.500	1.885	101.19	116.53	106.33	108.99
PAM	1.615	1.503	1.894	99.80	116.69	107.33	108.27
ALN	1.619	1.494	1.891	99.53	116.65	104.99	112.61
RIS	1.628	1.486	1.899	100.48	116.08	103.74	114.70
ZOL	1.612	1.500	1.895	101.25	116.67	106.58	108.25

표 2에서 O(H)는 비스포스폰산에서 수소와 결합하고있는 산소를 의미한다.

표 1과 2에서 보는바와 같이 BP에서 P-O결합길이는 HAP보다 0.3 Å 정도 늘어나고 P=O 결합길이는  $\pi$  결합으로 하여 수축되었다. BP와 HAP의 결합각을 비교해보면 크게 차이 나지 않는다.

## 맺 는 말

히드록시아파티트에 대한 비스포스폰산계열화합물의 강한 결합능력은 구조적 유사성과 많이 련관되며 포스폰산기가 기본역할을 한다.

## 참 고 문 헌

- [1] R. G. G. Russell; Bone, **49**, 219, 2011.
- [2] W. A. Volkert et al.; Chem. Rev., **99**, 2269, 1999.
- [3] E. G. Kontecka et al.; J. Inorg. Biochem., **89**, 13, 2002.
- [4] F. H. Ebetino et al.; Bone, **49**, 20, 2011.
- [5] M. A. Lawson et al.; J. Biomed. Mater. Res., **B 92**, 149, 2010.
- [6] A. S. Posner et al.; Acta Cryst., **11**, 308, 1958.

주제 105(2016)년 2월 5일 원고접수

## On the Structural Similarity of Bisphosphonates and Hydroxyapatite

Ri Mun Hyok, Hong Song Nam and Kim Sung Hyok

By using ab initio DFT, we obtained the structural parameters of bisphosphonates and compared with those of hydroxyapatite crystal, and proved that the strong binding affinity of bisphosphonates on hydroxyapatite is related to the structural similarity.

Key words: bisphosphonate, hydroxyapatite, DFT