

14

## Молекулярные комплексы глицина с катионами $H^+$ , $Ca^{2+}$ и фосфиноксидом $H_3PO$

© Е.Ю. Тупикина<sup>1</sup>, С.Г. Ястребов<sup>2,¶</sup><sup>1</sup> Институт химии Санкт-Петербургского государственного университета, Санкт-Петербург, Россия<sup>2</sup> Физико-технический институт им. А.Ф. Иоффе РАН, Санкт-Петербург, Россия

¶ E-mail: yastrebov@mail.ioffe.ru

Поступило в Редакцию 3 июня 2020 г.

В окончательной редакции 9 августа 2020 г.

Принято к публикации 29 октября 2020 г.

Представлены результаты квантово-химического моделирования двух типов молекулярных комплексов глицина с фосфиноксидом  $H_3PO$ , взаимодействующих через протон или катион  $Ca^{2+}$ . Показано, что образование комплекса глицин– $Ca^{2+}$ –фосфиноксид является энергетически более выгодным, чем образование комплекса с водородной связью. Полученные результаты позволяют надеяться на использование свободных аминокислот для уменьшения концентрации катионов кальция в областях, поврежденных кальцинозами.

**Ключевые слова:** аминокислоты, глицин, комплексообразование, кальцинозы, нековалентные взаимодействия, водородная связь.

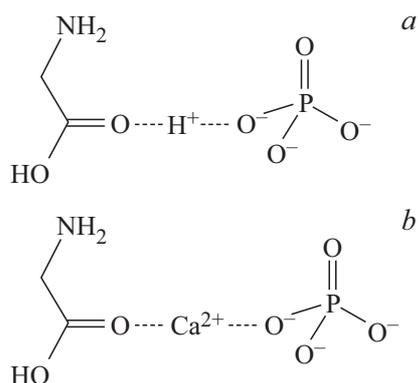
DOI: 10.21883/PJTF.2021.03.50576.18408

Известно, что кальций является важным минералом, катионы которого участвуют во многих биологических процессах, включая генерацию и передачу клеточных сигналов, проводимость нервов, регуляцию активности ферментов, сокращение мышц и построение скелета. У людей около 99% кальция тела находится в костях, а внутриклеточные и внеклеточные жидкости содержат еще 1% [1–3].

В ряде случаев, однако, кальций начинает откладываться в жизненно важных органах, нанося значительный вред организму. Эти процессы называются кальцинозами. Например, кальций может откладываться в аортальном клапане, что приводит к нарушению нормального тока крови и, как следствие, вызывает развитие различных сердечно-сосудистых патологий. Природа этого явления до конца не выяснена, что осложняет разработку средств профилактики и лечения этой тяжелой патологии. В литературе обсуждается важная роль коллагена в аортальном клапане в процессе образования кальцинатов, а также отмечается, что катионы кальция связываются с карбонильной группой аминокислотных остатков коллагена [4,5]. В работе [6] нами высказаны аргументы в поддержку гипотезы о спонтанном зарождении наноразмерных кристаллов кальцинатов, точнее, кластеров гидроксиапатита в поровом пространстве субэндотелиальной мембраны аортального клапана. В этом случае доступ тока крови к поровому пространству открывается вследствие развития патологического состояния — эндотелиальной дисфункции, при которой погибают или отшелушиваются клетки эндотелия, покрывающего поверхность клапана. При этом поры имеют характерные размеры порядка 50 nm и представляют собой термостатированный микрореактор, в котором

при достижении уровня пересыщения и происходит кристаллизация. Этот процесс характеризуется сохранением размера кластеров, также равного величине порядка 50 nm, для пациентов с различными стадиями развития патологии. Постоянство размера может свидетельствовать о фиксации нанокристаллов в поре, т.е. в пространстве, ограниченном ее стенками. Известно, что стенка поры представляет собой коллаген. Сам коллаген может инициировать процесс зарождения нанокластера, если к нему могут прикрепляться прекурсоры гидроксиапатита. В качестве таких прекурсоров могут выступить молекулярные комплексы плазмы крови на основе кальция и анионных остатков фосфорной кислоты, присутствующих в плазме крови (см., например, [7]).

Целью настоящей работы является квантово-химическое моделирование процесса закрепления прекурсоров гидроксиапатита на коллагене, а именно сравнение прочностей комплексов, образованных коллагеном, катионом ( $H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) и трифосфат-анионом  $PO_4^{3-}$ . Заметим, что атомные конфигурации, для которых интересным представляется расчет энергии комплексообразования, состоят из большого числа атомов, а следовательно, могут содержать дополнительные короткие контакты (что не позволит извлечь вклад от единичного взаимодействия), а также являются весьма дорогостоящими с точки зрения затрат машинного времени. В качестве модели боковой цепи коллагена мы использовали свободную аминокислоту глицин, которая является наиболее распространенной аминокислотой в коллагене [8], а также содержит необходимую для связывания с катионом кальция карбонильную группу. В каждой триаде  $\alpha$ -спирали коллагена третью позицию всегда занимает молекула глицина, а первую и вторую — другие аминокислоты.



**Рис. 1.** Схема, объясняющая закрепление аниона фосфата на коллагене при помощи механизма водородной связи (а) и с образованием кальций-фосфатного комплекса (b).

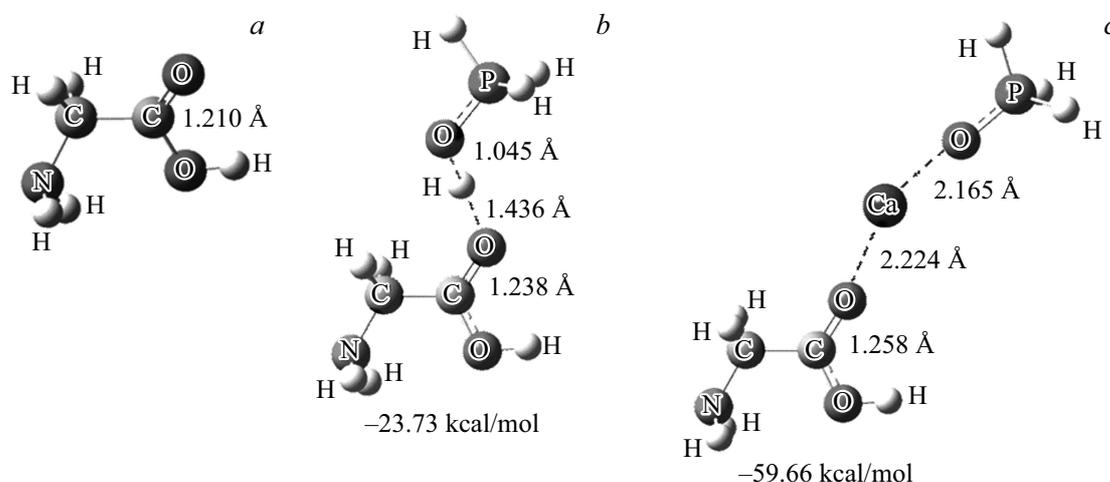
Использование целого фрагмента цепи коллагена вместо одной изолированной аминокислоты с точки зрения оценки прочности связывания не представляется рациональным по двум причинам. Во-первых, встраивание глицина во фрагмент аминокислотной цепи не приводит к значительному перераспределению электронной плотности вблизи карбонильной группы глицина; таким образом, не следует ожидать значительного изменения заряда на атоме кислорода группы  $C=O$ . Во-вторых, использование в качестве модельных систем молекулярных комплексов, состоящих из большого числа атомов, не позволяет применять более современные и ресурсозатратные вычислительные методы. Именно поэтому в качестве модельного акцептора мы использовали свободный глицин для моделирования глицинового сайта коллагенового волокна. В качестве модели трифосфат-аниона  $PO_4^{3-}$  при проведении расчетов был использован фосфиноксид  $H_3PO$ , содержащий только одну группу  $PO$  (в сравнении с четырьмя у трифосфат-аниона), который может участвовать в образовании только одного нева-

лентного взаимодействия, что исключает образование сложных комплексов с несколькими взаимовлияющими взаимодействиями.

В настоящей работе анализируются две модели. С помощью расчетов проверена гипотеза о роли водородной связи при формировании кальциатов, когда закрепление может осуществляться по схеме, представленной на рис. 1. На рис. 1 приведена обобщенная схема закрепления при помощи образования водородной связи и при помощи кулоновского взаимодействия. В настоящей работе мы изучили три модельных комплекса: 1) свободный глицин (моделирует боковую цепь коллагена); 2) комплекс глицина с двухзарядным катионом кальция и фосфиноксидом  $H_3PO$  с коротким контактом вида  $O \cdots Ca^{2+} \cdots O$  (моделирует закрепление фосфата на коллагене с образованием кальциево-фосфатного комплекса); 3) комплекс глицина с протоном и фосфиноксидом  $H_3PO$  с водородной связью  $O-H^+ \cdots O$  (моделирует закрепление фосфата на коллагене с образованием водородосвязанного комплекса).

Квантово-химические расчеты выполнены с помощью программного пакета Gaussian16. Оптимизация геометрии проведена на уровне  $MP2/6-311++G(d,p)$  с использованием строгого критерия сходимости (tight). Проверка геометрии проводилась посредством расчета колебательных частот, для всех систем обнаружено отсутствие мнимых частот. Энергия комплексообразования рассчитана как разница энергии комплекса и суммы энергий мономеров с учетом энергии на релаксацию геометрии мономеров, а также ошибки суперпозиции базисных наборов (BSSE). Результаты тестовых расчетов показали, что явный учет влияния гидратации (модель СPCM) приводит к незначительным изменениям в результатах (так, например, энергии комплексообразования уменьшаются на 2–4%). Поэтому все расчеты для экономии расчетного времени проводились в вакууме.

Результаты моделирования представлены на рис. 2.



**Рис. 2.** Результаты моделирования. а — свободный глицин, б — глицин +  $H^+$  +  $OPN_3$ , в — глицин +  $Ca^{2+}$  +  $OPN_3$ . Межатомные расстояния  $r_{C=O}$ ,  $r_{O \cdots X}$ ,  $r_{X \cdots O=P}$ ,  $r_{X \cdots N}$  ( $X = H^+$ ,  $Ca^{2+}$ ) указаны на рисунке (в ангстремах). Штриховые линии обозначают короткие контакты. Энергии комплексообразования указаны под каждым комплексом.

В комплексе глицина с протоном и фосфиноксидом (рис. 2, *b*) образуется линейная водородная связь  $O-H \cdots O$  с прочностью  $\sim 23.7$  kcal/mol, протон расположен на стороне фосфиноксида. Комплекс глицина с катионом кальция (рис. 2, *c*) почти вдвое прочнее комплекса с протоном, его энергия  $\sim 59.7$  kcal/mol. Угол  $O-Ca^{2+}-O$  равен  $150^\circ$ , положение катиона кальция между двумя атомами кислорода практически симметричное, межатомные расстояния  $r_{O \cdots Ca}$  ( $\sim 2.22$  и  $\sim 2.17$  Å соответственно) меньше суммы ван-дер-ваальсовых радиусов кислорода и кальция. Последовательное увеличение прочности комплексов при переходе от комплекса с водородной связью к комплексу с катионом кальция также видно из геометрических параметров комплекса. Так, например, межатомное расстояние  $C=O$  в молекуле глицина в случае комплекса с протоном удлинено на  $\sim 0.03$  Å, в случае комплекса с кальцием — на  $\sim 0.05$  Å (в сравнении со свободной молекулой глицина, рис. 2, *a*).

Результаты проведенных расчетов позволяют заключить, что образование комплекса с кальцием является энергетически более выгодным, чем образование комплекса с протоном. Следовательно, можно ожидать, что свободные аминокислоты будут эффективно связываться с катионами кальция и в плазме крови. Таким образом, аминокислоты потенциально могут быть использованы в качестве компонентов лекарственных средств для удаления кальция из очагов повышенной кальцификации.

### Конфликт интересов

Авторы заявляют, что у них нет конфликта интересов.

### Список литературы

- [1] E. Carafoli, Proc. Natl. Acad. Sci. USA, **99** (3), 1115 (2002).
- [2] G.D. Miller, J.K. Jarvis, L.D. McBean, J. Am. Coll. Nutr., **360** (20), 168S (2001).
- [3] Y. Zhou, S. Xue, J.J. Yang, Metallomics, **5** (1), 29 (2013).
- [4] X. Pang, L. Lin, B. Tang, Sci. Rep., **7**, 46042 (2017).
- [5] N. Tang, L.H. Skibsted, J. Agric. Food Chem., **64** (21), 4376 (2016).
- [6] С.Г. Ястребов, Н.И. Гуляев, А.С. Галенко, М.Прус, А.В. Сиклицкая, Письма в ЖТФ, **45** (4), 46 (2019).
- [7] *Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations*, ed. by H.K. Walker, W.D. Hall, J.W. Hurst (Butterworths, Boston, 1990), ch. 198.
- [8] K. Gelse, E. Pöschl, T. Aigner, Adv. Drug Deliver. Rev., **55** (12), 1531 (2003).