

ОЦІНКА ВІЛЬНОЇ ЕНЕРГІЇ ЗВ'ЯЗУВАННЯ ДВОЗАРЯДНИХ КАТІОНІВ ІЗ ФУНКЦІОНАЛЬНИМИ ГРУПАМИ АМІНОКИСЛОТ ЗА ДОПОМОГОЮ СУЧАСНИХ СИЛОВИХ ПОЛІВ

В. С. Фарафонов

Харківський національний університет імені В.Н. Каразіна, хімічний факультет, майдан Свободи, 4, Харків, 61022, Україна

✉ farafonov@karazin.ua

 <https://orcid.org/0000-0003-0785-9582>

Очистка води від іонів важких металів являє собою нагальну екологічну проблему. Активно досліджуваним способом для цього є зв'язування іонів металів за допомогою білків, які можливо виділити з легкодоступної рослинної сировини. Карбоксильні, тіолатні групи амінокислотних залишків здатні до комплексоутворення з катіонами металів, що призводить до видалення забруднювачів із води. Для досліджень активно використовуються методи обчислювальної хімії, зокрема класичне молекулярно-динамічне моделювання. У роботі проведена оцінка правильності відтворення вільних енергій зв'язування ряду двозарядних катіонів металів із функціональними групами амінокислот. Використаний сучасний набір потенціальних моделей катіонів, який коректно відтворює характеристики катіонів у водному розчині. Порівняння проведено з експериментально вимірними константами стійкості модельованих комплексів або їх структурних аналогів. Обчислення вільних енергій виконано методом алхімічного перетворення. Показано, що незважаючи на валідованість вжитих потенціальних моделей, вільні енергії зв'язування з функціональними групами амінокислот загалом відтворюються погано: помірно недооцінені для тіолатної групи та аміногрупи, надзвичайно переоцінені для карбоксилатної групи, некоректні для імідазолу. Таким чином, показано, що метод класичного молекулярно-динамічного моделювання слід з обережністю використовувати для розрахунку енергетичних характеристик зв'язування металів амінокислотами і білками.

Ключові слова: вільна енергія, молекулярно-динамічне моделювання, макромолекула білка, важкі метали, константа стійкості комплексу.

Вступ

Іони важких металів складають важливу групу забруднювачів води. Загалом до цієї групи відносять іони елементів-металів з високими густиною, молярною масою та порядковим номером, зокрема Cu, Pb, Cd, Hg, Sn. При надходженні в організм тварин і людей навіть у низьких концентраціях вони здатні викликати широкий спектр патологій. Водночас через діяльність промислових підприємств ці іони здатні потрапляти до природних вод та потім до питної води або продуктів харчування. Це обґрунтовує нагальність проблеми очищення води від іонів важких металів. [1,2]

Перспективним і активно досліджуваним способом є використання білків, наявних у рослинній сировині, для зв'язування зазначених іонів. З одного боку, завдяки наявності карбоксильних, пептидних, тіольних груп тощо макромолекули білків здатні утворювати комплексні сполуки з іонами металів у якості лігандів. З іншого боку, якщо макромолекула має сумарний негативний заряд, то відбувається адсорбція катіонів металів у подвійному електричному шарі білка. [3] Загалом здатність білка до зв'язування металів залежить від його амінокислотного складу та просторової будови. Через низьку концентрацію іонів металів у забруднених водах експериментальне визначення цієї характеристики вимагає застосування методів аналізу з достатньо низькою межею визначення. Крім того, розуміння процесу зв'язування на молекулярному рівні сприятиме підбору білків для цієї задачі. Це підкреслює доцільність застосування методів обчислювальної хімії для дослідження проблеми.

Наразі методи молекулярного докінгу та класичного молекулярно-динамічного моделювання активно вживаються для дослідження зв'язування іонів металів макромолекулами білків. Досягається відтворення геометрії комплексів, можливе передбачення впливу зв'язаних металів на просторову структуру макромолекули та порівняння здатності різних катіонів до зв'язування. [4–7] Утім, іншим важливим питанням є можливість розрахунку енергетичних характеристик процесу, оскільки саме зміна вільної енергії в результаті зв'язування є фундаментальною харак-

© Фарафонов В. С., 2025



[This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License 4.0.](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

теристикою, що визначає константи зв'язування, константи іонного обміну та інші експериментально спостережувані величини.

У даній роботі це питання розглянуто з більш загальних позицій, а саме: досліджене зв'язування окремих функціональних груп природних амінокислот із катіонами важких металів. Для порівняння також розглянуті катіони кальцію та магнію, оскільки вони є розповсюдженими компонентами природних і технічних вод. Використаний метод МД моделювання з явним розчинником. Одержані результати показують, що хоча цей метод є придатним для оцінки геометрії комплексів, розраховані значення вільної енергії зв'язування необхідно інтерпретувати з обережністю.

Теоретична частина

Моделювання та розрахунок вільної енергії виконувалися за допомогою програмного пакету GROMACS 2022.3. [8] Були встановлені стандартні умови (температура 25°C, тиск 1 бар), тривимірні періодичні граничні умови, часовий крок 2 фс. Електростатичні взаємодії обчислені методом сітки частинок Евальда, ван дер ваальсові взаємодії обрізані на відстані 1 нм. Комірки для моделювання мали кубічну форму (розмір 3×3×3 нм³), містили ліганд із функціональною групою, катіон металу та молекули води. Досліджені шість функціональних груп, які мають негативний заряд або містять високо електронегативні атоми: COOH, COO⁻, NH₂, CONH₂, S⁻ та імідазольне кільце Im, табл. 1. Вільна валентність кожної групи була зайнята метильною групою CH₃. Протонована тіольна група SH є електронейтральною і містить атом S із помірними негативним зарядом і електронегативністю, тому не досліджувалася.

У початковій конфігурації катіон металу був розташований так, щоб перебувати поблизу найбільш електронегативних атомів групи. Оскільки в імідазольному кільці атоми N розміщені не поруч, то для нього моделювання були виконані з двох початкових конфігурацій: катіон у площині циклу біля непротонованого атома N та катіон над циклом біля обох атомів N. На рис. 1 показано розташування різних лігандів біля катіона після мінімізації енергії на прикладі іона Ni²⁺.

Таблиця 1. Моделювані функціональні групи та ліганди.

Table 1. Simulated functional groups and ligands.

функціональна група	моделюваний ліганд	амінокислоти, що містять функціональну групу у бічному ланцюгу
карбоксилатна COO ⁻	ацетат-іон CH ₃ COO ⁻	глутамінова та аспарагінова кислоти
карбоксильна COOH	оцтова кислота CH ₃ COOH	глутамінова та аспарагінова кислоти
аміногрупа NH ₂	метиламін CH ₃ NH ₂	лізин, аргінін
амідна CONH ₂	ацетамід CH ₃ CONH ₂	глутамін, аспарагін
тіолатна S ⁻	метилтіолат-іон CH ₃ S ⁻	цистеїн
імідазольне кільце Im	4-метилімідазол	гістидин

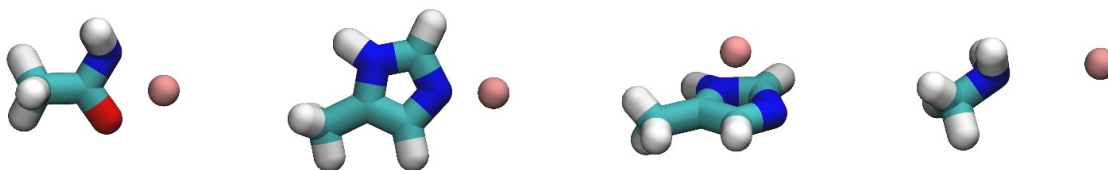


Рисунок 1. Розташування іона Ni²⁺ та лігандів у початковій конфігурації для моделювання. Ацетат-іон та молекула оцтової кислоти розташовувалися подібно до ацетаміду, метилтіолат-іон розташовувався подібно до метиламіну.

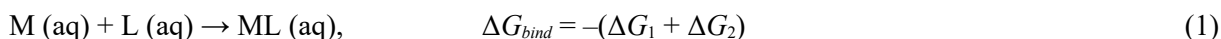
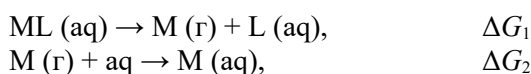
Figure 1. The placement of the Ni²⁺ ion and ligands in the initial configuration for the simulation. Acetate ion and acetic acid molecule were arranged similar to the acetamide one, and methylthiolate ion was arranged similar to methylamine molecule.

Розглянуті десять катіонів: Fe²⁺, Co²⁺, Ni²⁺, Cu²⁺, Zn²⁺, Cr²⁺, Sr²⁺, Ba²⁺, Ca²⁺ та Mg²⁺. Сучасні однотипно параметризовані потенціальні моделі цих іонів були взяті з [9]. Показано, що вони забезпечують точне відтворення характеристик більшості катіонів у водному розчині. Утім, хоча авторами також наведені потенціальні моделі для іонів V²⁺, Mn²⁺, Cd²⁺, Sn²⁺, Hg²⁺, їхня точність

відтворення координаційного числа катіона у воді є недостатньо високою (похибка в одну молекулу і більше для координаційного числа 6), тому вони не були розглянуті у даній роботі. Для катіонів Cu^{2+} та Ni^{2+} також були змодельовані системи, що містили катіон, зв'язаний із двома лігандами. У початковій конфігурації другий ліганд розміщувався по протилежний бік від першого на рівній відстані від катіону.

Для забезпечення сумісності вода була описана потенціальною моделлю TIP3P, а ліганди описані параметрами, взятими з силового поля Amber14SB, яке є загальноживим для дослідження білків. Саме така комбінація була валідована в оригінальній роботі. Атомні типи і значення точкових зарядів атомів функціональних груп відповідали їх значенням у амінокислотах. Для карбоксилатної групи додатково змодельоване зв'язування з потенціальною моделлю, у яку внесена поправка, що передбачає дещо різні точкові заряди на хімічно еквівалентних атомах O. Показано, що вона забезпечує точніше відтворення геометрії комплексу глютамінової кислоти з катіонами, а саме — дозволяє уникнути неприродної координації катіону з обома атомами O одночасно. Також вона частково відтворює поляризуючу дію катіону на групу COO^- . [10]

Для початкової конфігурації була виконана мінімізація енергії. Після цього для кожної пари катіон – ліганд проведені моделювання процесу зв'язування. За допомогою термодинамічного циклу ΔG досліджуваного процесу був представлений у вигляді негативної суми ΔG двох стадій: 1) видалення іона M, що перебуває в контакті з лігандом L, з розчину та 2) утворення іона M у воді (тобто його гідратація), рівн. 1.



Таким чином, на першій стадії початковий стан системи містить ліганд та іон, що взаємодіє з оточенням, а кінцевий — групу та іон, що не взаємодіє з рештою частинок. На другій стадії початковий стан — вода та іон, що не взаємодіє з нею, а кінцевий — вода та гідратований іон.

Для розрахунків ΔG кожної стадії використаний прийом алхімічного перетворення, в якому окрім кінцевих станів розглядаються також проміжні стани, які не мають фізичного відповідника, але розгляд яких допомагає знизити похибку визначення ΔG (звідси термін «алхімічне»). Інтенсивність взаємодій між іоном та оточенням визначається параметром прив'язки λ , що може приймати значення 0 (наявні у повному обсязі), 1 (відсутні) та проміжні значення (відповідають послабленим взаємодіям). Для обох стадій розглянуті дванадцять проміжних станів. Загалом моделювалися стани із наступними значеннями параметра λ : (0, 0); (0, 0.1); (0, 0.2); (0, 0.3); (0, 0.4); (0, 0.5); (0, 0.6); (0, 0.7); (0, 0.8); (0, 0.9); (0, 1); (0.4, 1); (0.8, 1); (1, 1) (перше число — значення λ для ван дер Ваальсових взаємодій іона з оточенням, друге — для електростатичних). У кожному стані система моделювалася протягом 2 нс за стандартних умов (температура 25°C, тиск 1 бар).

Розрахунки другої стадії (гідратація іона) були проведені тільки для іона Ni^{2+} для перевірки збіжності зі значенням енергії гідратації, отриманим авторами потенціальних моделей. Після її відтворення для решти іонів значення $\Delta G_2 = \Delta G_{\text{hydr}}$ були взяті з оригінальної роботи. Власне обчислення ΔG виконане методом співвідношення сприйняття Беннетта, як реалізовано у програмі gmx bar, причому інтервал траєкторій 0–1 нс відкидався як урівноваження системи.

Оскільки у станах із достатньо послабленими взаємодіями катіон перестає утримуватися біля функціональної групи, у відповідних моделюваннях обидві частинки були закріплені на початкових положеннях за допомогою гармонічного потенціалу із силовою сталою 200 кДж/(моль·нм). Після закінчення моделювань для усіх траєкторій, де не було застосовано закріплення, була перевірена відстань катіон – група. Ті траєкторії, в яких катіон не утримувався біля функціональної групи, були обчислені повторно, причому катіон та група були закріплені на початкових положеннях, як описано вище. Це спостерігалось передусім для катіонів Ba^{2+} і Sr^{2+} та в окремих інших випадках у станах із послабленими електростатичними взаємодіями.

Результати та обговорення

Одержані із застосованим набором потенціальних моделей дані зібрані у табл. 2 та представлені на рис. 2.

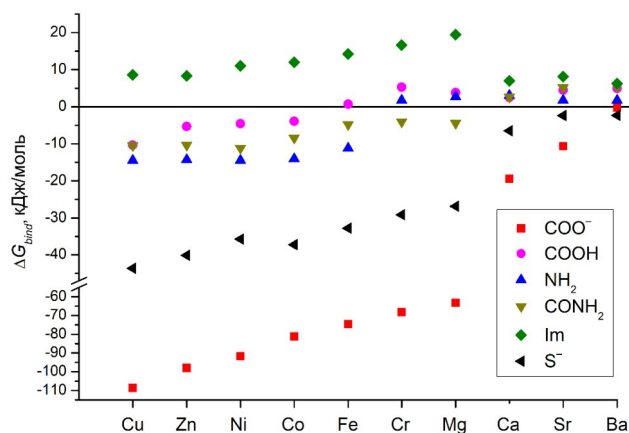


Рисунок 2. Вільні енергії зв'язування функціональних груп із двозарядними катіонами ряду металів.
Figure 2. Binding free energies of functional groups to doubly charged cations of a series of metals.

Згідно з результатами моделювань, найсильніше катіони металів взаємодіють з депротонованими карбоксильними групами COO^- , що вірогідно забезпечене їхнім негативним зарядом. Високо інтенсивна взаємодія спостерігається для Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} , Fe^{2+} , Cr^{2+} , Mg^{2+} (ΔG_{bind} у цьому ряду монотонно знижується від -104.1 до -59.2 кДж/моль), а для інших лужноземельних металів взаємодія є менш інтенсивною: в ряду Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} ΔG_{bind} знижується від -19.7 до 0.3 кДж/моль. Введення асиметричного розподілу заряду між атомами О призводить до відносно невеликої різниці у ΔG_{bind} (до 6 кДж/моль, окрім Sr^{2+} , де різниця сягає 7.8 кДж/моль).

Депротонована тіольна група S^- також інтенсивно взаємодіє з усіма металами окрім Ca^{2+} , Sr^{2+} , Ba^{2+} . У ряду Cu^{2+} , Zn^{2+} , Co^{2+} , Ni^{2+} , Fe^{2+} , Cr^{2+} , Mg^{2+} ΔG_{bind} знижується від -43.7 до -26.8 кДж/моль, що в ~2.5 рази менше, ніж для групи COO^- .

Взаємодія металів з усіма іншими групами є значно слабшою і навіть не завжди енергетично вигідна. Аміногрупа NH_2 та амідна група CONH_2 слабо зв'язують іони Cu^{2+} , Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} ($\Delta G_{\text{bind}} = -8.4 - -14.5$ кДж/моль) та, ще слабше, Fe^{2+} . Також слабку спорідненість ($\Delta G_{\text{bind}} = -4 - -5.3$ кДж/моль) виявляють протонована карбоксильна група COOH до катіонів Zn^{2+} , Ni^{2+} , Co^{2+} та амідна група до Fe^{2+} , Cr^{2+} , Mg^{2+} . Натомість решта комбінацій група – катіон (зокрема імідазольне кільце з усіма катіонами) мають позитивну ΔG зв'язування, тобто для іону металу є енергетично вигіднішим мати повну гідратну оболонку в об'ємі розчину аніж перебувати в контакті з даною групою. Вплив початкової конфігурації на ΔG_{bind} з імідазольним кільцем був малим (до 3 кДж/моль), що підтверджує отриманий результат. У більшості випадків перебування катіона у контакті з усім кільцем забезпечувано сильніше зв'язування (менш позитивну ΔG_{bind}); у табл. 2 та на рис. 2 наведені найменш позитивні значення з отриманих.

Таблиця 2. Обчислені ΔG_{bind} ряду двозарядних катіонів з лігандами, що містять функціональні групи амінокислот (кДж/моль).

Table 2. Calculated ΔG_{bind} of a series of doubly charged cations with ligands containing amino acid functional groups (kJ/mol).

катіон	функціональна група						
	COO^-	COO^{*-1}	COOH	NH_2	CONH_2	Im	S^-
Cr^{2+}	-62.5±1.8	-68.3±1.0	5.3±1.3	1.7±0.5	-4.1±0.8	16.6±0.6	-29.1±0.5
Fe^{2+}	-73.5±0.6	-74.7±0.4	0.7±0.4	-11.2±0.3	-4.8±0.5	14.2±0.5	-32.8±0.6
Co^{2+}	-76.9±0.8	-81.2±0.6	-3.9±0.6	-14.0±0.6	-8.4±0.4	12.0±0.5	-37.3±0.5
Ni^{2+}	-89.3±0.9	-91.7±0.7	-4.5±1.3	-14.5±0.6	-11.2±0.6	11.0±0.5	-35.7±0.9
Cu^{2+}	-104.1±1.0	-108.6±0.5	-10.3±1.2	-14.5±0.5	-10.5±0.8	8.6±1.7	-43.7±0.8
Zn^{2+}	-95.8±0.6	-98.0±1.1	-5.3±1.0	-14.3±0.4	-10.4±0.8	8.3±0.9	-40.2±0.7
Mg^{2+}	-59.2±1.5	-63.3±1.6	3.8±0.8	2.7±0.4	-4.5±0.7	19.4±0.6	-26.8±0.7

Ca ²⁺	-19.6±0.8	-19.4±0.4	2.5±0.4	3.0±0.6	2.7±0.2	7.0±0.5	-6.5±0.7
Sr ²⁺	-2.9±0.4	-10.6±0.9	4.4±0.5	1.8±0.4	5.1±0.4	8.1±1.4	-2.4±0.6
Ba ²⁺	0.3±0.3	-0.3±0.4	4.9±0.5	1.8±1.1	5.4±0.8	6.3±0.5	-2.4±0.6

¹ з поправкою на асиметричність зарядів на атомах О [10].

Процесу зв'язування іона металу з дослідженими сполуками відповідають константи стійкості комплексів β_1 (рівн. 2). Для багатьох із них значення β_1 наявні в літературі, тому отримані величини ΔG_{bind} можуть бути порівняні з експериментальними значеннями для перевірки їх достовірності. У деяких випадках порівняння робилося зі значенням для структурно подібного ліганда, в якому зв'язування відбувається через таку саму функціональну групу. Відповідні дані забрані в табл. 3.



Таблиця 3. Вибрані експериментальні і розраховані вільні енергії зв'язування катіонів з лігандами, що містять функціональні групи амінокислот (кДж/моль).

Table 3. Selected experimental and calculated binding free energies of cations to ligands containing amino acid functional groups (kJ/mol).

катіон	експериментально досліджений ліганд	$\lg \beta_1$	$\Delta G_{bind exp}$	$\Delta G_{bind calc}$
Cu ²⁺	CH ₃ COO ⁻	1.8 [11] 1.75 [12] 1.7 – 2.66 [13]	-10.26 -9.98 -9.7 – -15.17	-104.1
Ni ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.87 [12] 0.36 – 2.12 [13]	-4.96 -2.05 – -12.09	-89.3
Zn ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.8 – 1.0 [13]	-4.6 – -5.7	-95.8
Ca ²⁺	CH ₃ COO ⁻	0.45 [11]	-2.57	-19.7
Cu ²⁺	CH ₃ NH ₂	4.11 [14]	-23.43	-14.5
Ni ²⁺	C ₃ H ₇ NH ₂	2.81 [13]	-16.02	-14.5
Zn ²⁺	C ₂ H ₅ NH ₂	2.30 [13]	-13.12	-14.3
Ca ²⁺	H ₂ NCONH ₂	-0.28 [13]	1.60	2.7
Mg ²⁺	H ₂ NCONH ₂	-0.31 [13]	1.77	-4.5
Cu ²⁺	4-метилімідазол 1-метилімідазол імідазол	4.13 [12] 4.22 [12] 4.2 – 4.6 [12,13]	-23.55 -24.06 -24.0 – -26.24	8.6
Co ²⁺	імідазол	2.23 – 2.43 [13]	-12.72 – -13.86	12.0
Ni ²⁺	імідазол	2.94 [13]	-16.78	11.0
Zn ²⁺	імідазол	2.60 [13]	-14.84	8.3
Ni ²⁺	аніон цистеїну	9.0 [15]	-51.35	-35.7
Co ²⁺	аніон цистеїну	8.00 [15]	-45.65	-37.3
Zn ²⁺	аніон цистеїну	8.2 – 9.86 [15]	-46.8 – -56.26	-40.2

Видно, що використані потенціальні моделі прийнятно відтворюють енергію зв'язування з тіолоатною групою S⁻, хоча систематично недооцінюють її. Розбіжність складає 8–15 кДж/моль (18–30%) і може частково бути викликана різницею у будові між аніоном цистеїну та модельованим аніоном CH₃S⁻. Але у випадку COO⁻ групи розбіжність сягає десятків кДж/моль у бік завищення. Введення поправки на асиметричність зарядів на атомах О не виправляє ситуацію. Це свідчить про систематичну похибку у відтворенні балансу взаємодій у цій системі. Її причину неможливо пояснити лише високою інтенсивністю взаємодій та негативним зарядом ліганда, оскільки похибка значень, обчислених для іншої аніонної групи (S⁻) є значно меншою і має протилежний характер. Цей ефект у взаємодії катіонів з ацетат-іоном був виявлений раніше для інших металів і потенціальних моделей. Для виправлення було запропоновано знижувати заряд катіона та/або ліганда. [17] Тут показано, що ефект зберігається і для досліджених моделей та-кож.

Вірно передбачена ΔG_{bind} між аміногрупою та катіонами Ni²⁺ і Zn²⁺, хоча для катіона Cu²⁺ величина занижена на 9 кДж/моль (~40%). Амідна група і в експерименті, і в моделюванні дуже слабо зв'язується з катіонами металів. Натомість, у випадку з імідазолом та його похідними моделювання демонструє енергетичну невигідність зв'язування, хоча насправді експеримен-

тальні дані свідчать про утворення помірно стійких комплексів. Важливо, що результат не залежить від початкової конфігурації комплексу.

Можливим поясненням загалом поганого відтворення ΔG_{bind} є те, що для більшості з досліджених металів характерне утворення комплексів із двома лігандами і використані потенціальні моделі можуть бути параметризовані передусім для таких систем. Тому доцільно оцінити відтворення енергії зв'язування катіонів у комплекси складу ML_2 , які є більш релевантними для експериментальних умов. Це припущення було перевірене для катіонів Cu^{2+} і Ni^{2+} , для яких наявні відповідні значення других загальних констант стійкості β_2 (рівн. 3). За описаним вище підходом проведена серія моделювань з початкових конфігурацій, в яких катіон металу зв'язаний одночасно з двома лігандами. Ліганди були розташовані по протилежні боки від катіону на однаковій відстані від нього, рис. 3.

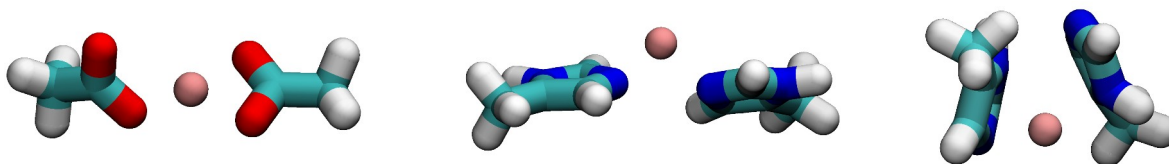


Рисунок 3. Розташування іона Ni^{2+} та двох лігандів у початковій конфігурації для моделювання.
Figure 3. The placement of the Ni^{2+} ion and two ligands in the initial configuration for the simulation.

Отримані величини $\Delta G_{bind 2}$ порівняні з літературними даними у табл. 4. Як правило, обчислені значення $\Delta G_{bind 2}$ є приблизно вдвічі більшими за ΔG_{bind} , що відповідає закономірності в експериментальних даних. З іншого боку, введення другого ліганду не призвело до зближення розрахованих та експериментальних значень для жодної з функціональних груп, що свідчить про необхідність уточнення параметризації досліджених частинок.

$$M(aq) + 2L(aq) \rightleftharpoons ML_2(aq), \quad \beta_2, \quad \Delta G_{bind 2} = -RT \ln \beta_2 \quad (3)$$

Таблиця 4. Експериментальні і розраховані вільні енергії зв'язування катіонів Cu^{2+} і Ni^{2+} у комплекси стехіометрії ML_2 (кДж/моль).

Table 4. Experimental and calculated binding free energies of Cu^{2+} and Ni^{2+} cations into ML_2 complexes (kJ/mol).

катіон	експериментально досліджений ліганд	$\lg \beta_2$	$\Delta G_{bind 2 exp}$	$\Delta G_{bind 2 calc}$
Cu^{2+}	CH_3COO^-	2.65 – 2.86 [13]	-15.11 – -16.31	-200.3 ± 3.7
Ni^{2+}	CH_3COO^-	0.89 – 1.15 [13]	-5.07 – -6.56	-170.8 ± 2.7
Cu^{2+}	CH_3NH_2	7.51 [14] 16.24 [13]	-42.82 -92.59	-14.1 ± 1.0
Ni^{2+}	$C_3H_7NH_2$	5.02 [13]	-28.62	-11.0 ± 0.7
Cu^{2+}	4-метилімідазол 1-метилімідазол імідазол	7.62 [12] 7.76 [12] 7.66 – 8.64 [12,13]	-43.44 -44.24 -43.67 – -49.26	14.7 ± 1.2
Ni^{2+}	імідазол	5.45 [13]	-31.07	39.9 ± 4.5
Ni^{2+}	аніон цистеїну	20.16 [15]	-114.94	-66.2 ± 1.0

Висновки

За допомогою класичного молекулярно-динамічного моделювання обчислена зміна вільної енергії ΔG_{bind} при зв'язуванні ряду двозарядних катіонів металів з набором функціональних груп, які наявні у природних амінокислотах. Незважаючи на те, що застосовані потенціальні моделі добре валідовані та відтворюють основні характеристики катіонів у водному розчині, значення ΔG_{bind} загалом погано відповідають експериментальним даним стосовно констант стійкості комплексів. Найкраще відтворення виявлено для тіолатної групи S^- та аміногрупи NH_2 , але значення ΔG_{bind} є систематично недооціненими. Навпаки, розраховані енергії зв'язування з карбоксилатною групою є надзвичайно завищеними. Зв'язування з імідазолом показано енергетично не вигідним, хоча експериментальні дані свідчать про утворення комплексів. Таким чином, отримані дані вказують на необхідність обережного застосування класичного МД моделювання з силовим полем для оцінки енергії зв'язування катіонів металів з амінокислотними

залишками і білками. Успішне передбачення ΔG_{bind} вимагає уважного підбору силового поля або удосконалення наявних потенціальних моделей.

Подяки

Автор висловлює вдячність Міністерству освіти і науки України (НДДКР №0124U000968 «Розробка економічно-доступних наносистем для швидкої ідентифікації та очищення води від іонів важких металів на основі наноалотропів вуглецю та амілоїдів з органічних відходів») за фінансову підтримку дослідження і к.х.н. Дмитру Неруху (Астонський університет, м. Бірмінгем, Великобританія) за надані обчислювальні потужності.

Використана література

1. Kim, J.-J.; Kim, Y.-S.; Kumar, V. Heavy metal toxicity: An update of chelating therapeutic strategies. *J. Trace Elem. Med. Bio.* **2019**, *54*, 226–231. <https://doi.org/10.1016/j.jtemb.2019.05.003>
2. Bolisetti, S.; Peydayesh, M.; Mezzenga, R. Sustainable technologies for water purification from heavy metals: review and analysis. *Chem. Soc. Rev.* **2019**, *48*(2), 463–487. <https://doi.org/10.1039/C8CS00493E>
3. Soon, W. L.; Peydayesh, M.; Mezzenga, R.; Mizerez, A. Plant-based amyloids from food waste for removal of heavy metals from contaminated water. *Chem Eng. J.* **2022**, *445*, 136513. <https://doi.org/10.1016/j.cej.2022.136513>
4. Dudev, T.; Lim, C. Metal Binding Affinity and Selectivity in Metalloproteins: Insights from Computational Studies. *Annu. Rev. Biophys.* **2008**, *37*, 97–116. <https://doi.org/10.1146/annurev.biophys.37.032807.125811>
5. Dubey, K. D.; Wang, B.; Si, Y.; Tarique Moin, S. Editorial: Molecular Dynamics Simulations of Metalloproteins and Metalloenzymes. *Front. Chem.* **2021**, *9*, 789299. <https://doi.org/10.3389/fchem.2021.789299>
6. Zhytniakivska, O.; Tarabara, U.; Vus, K.; Trusova, V.; Gorbenko, G. Deciphering the molecular details of interactions between heavy metals and proteins: Molecular docking study. *East Eur. J. Phys.* **2024**, *2*, 470–475. <https://doi.org/10.26565/2312-4334-2024-2-62>
7. Zhytniakivska, O.; Tarabara, U.; Vus, K.; Trusova, V.; Gorbenko, G. Interaction of heavy metals with β -lactoglobulin: Molecular dynamics study. *East Eur. J. Phys.* **2024**, *4*, 511–517. <https://doi.org/10.26565/2312-4334-2024-4-60>
8. Páll, S.; Zhmurov, A.; Bauer, P.; Abraham, M.; Lundborg, M.; Gray, A.; Hess, B.; Lindahl, E. Heterogeneous parallelization and acceleration of molecular dynamics simulations in GRO-MACS. *J. Chem. Phys.* **2020**, *153*(13), 134110. <https://doi.org/10.1063/5.0018516>
9. Zhang, Y.; Jiang, Y.; Peng, J.; Zhang, H. Rational Design of Nonbonded Point Charge Models for Divalent Metal Cations with Lennard-Jones 12-6 Potential. *J. Chem. Inf. Model.* **2021**, *61*(8), 4031–4044. <https://doi.org/10.1021/acs.jcim.1c00580>
10. Duarte, F.; Bauer, P.; Barrozo, A.; Amrein, B. A.; Purg, M.; Åqvist, J.; Kamerlin, S. C. L. Force Field Independent Metal Parameters Using a Nonbonded Dummy Model. *J. Phys. Chem. B* **2014**, *118*, 4351–4362. <https://doi.org/10.1021/jp501737x>
11. Miyajima, T.; Mori, M.; Ishiguro, S. Analysis of Complexation Equilibria of Polyacrylic Acid by a Donnan-Based Concept. *J. Colloid Interface Sci.* **1997**, *E187*, 259–266. <https://doi.org/10.1006/jcis.1996.4694>
12. Tanaka, M.; Tabaka, M. Stability Constants of Metal(II) Complexes with Amines and Aminocarboxylates with Special Reference to Chelation. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2009**, *82*(10), 1258–1265. <https://doi.org/10.1246/bcsj.82.1258>
13. Perrin, D. D. Stability constants of metal-ion complexes. Part B: Organic ligands. 2. Suppl. Z. 2. Oxford UK/Elmsford, NY, USA: Pergamon Press. **1979**. (Chemical Data Series No 22 IUPAC Publication). <https://doi.org/10.1002/prac.19803220331>
14. Ilcheva, L.; Bjerrum, J. Metal Ammine Formation in Solution. XVII. Stability Constants of Copper (II) Methylamine and Diethylamine Complexes Obtained from Solubility Measurements with Gerhardtite, $\text{Cu}(\text{OH})_{1.5}(\text{NO}_3)_{1.5}$. *Acta Chemica Scandinavica A* **1976**, *30*, 343–350. <https://doi.org/10.3891/ACTA.CHEM.SCAND.30A-0343>

15. Berthon, G. The stability constants of metal complexes of amino acids with polar side chains. *Pure Appl. Chem.* **1992**, 67(7), 1117–1240. <https://doi.org/10.1351/pac199567071117>
16. Mendes de Oliveira, D.; Zukowski, S. R.; Palivec, V.; Hénin, J.; Martinez-Seara, H.; Ben-Amotz, D.; Jungwirth, P.; Duboué-Dijon, E. Binding of Divalent Cations to Acetate: Molecular Simulations Guided by Raman Spectroscopy. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **2020**, 22, 24014–24027. <https://doi.org/10.1039/D0CP02987D>

Конфлікт інтересів: автор повідомляє про відсутність конфлікту інтересів.

Надіслано до редакції 14.05.2025

Прийнято до друку 25.06.2025

V. S. Farafonov. Estimation of the binding free energy of doubly charged cations to amino acid functional groups by means of modern force fields.

V.N. Karazin Kharkiv National University, School of Chemistry, 4 Svobody sqr., 61022 Kharkiv, Ukraine

Purification of water from heavy metal ions is an urgent environmental problem. An actively studied method for this is the binding of metal ions by means of proteins that can be isolated from easily accessible plant materials. Carboxyl, thiolate groups of amino acid residues are capable of complexing with metal cations, which leads to the removal of pollutants from water. Methods of computational chemistry are actively used for research, in particular classical molecular dynamics modeling. The work evaluates the correctness of reproducing binding free energies of a number of doubly charged metal cations with functional groups of amino acids. A set of modern potential models of cations is used, which correctly reproduces the characteristics of cations in aqueous solution. Comparisons are made with experimentally measured stability constants of modeled complexes or their structural analogues. Calculations of free energies are performed by the method of alchemical transformation. It is shown that despite the validity of the potential models used, the binding free energies to functional groups of amino acids are generally poorly reproduced: moderately underestimated for the thiolate and amino groups, extremely overestimated for the carboxylate group, and incorrect for imidazole. Thus, it is shown that the classical molecular dynamics modeling method should be used with caution for calculation of the energy characteristics of metal binding by amino acids and proteins.

Key words: free energy, molecular dynamic simulation, protein macromolecule, heavy metals, stability constant of complex.

Conflict of interest: The author declares no conflict of interest.

Received 14.05.2025

Accepted 25.06.2024

Kharkiv University Bulletin. Chemical Series. Issue 44 (67), 2025