Sr^{2+}- és Ca^{2+}-keláció molekuláris és termodinamikai vizsgálata kísérleti és számításos módszerekkel

Molecular and Thermodynamic Investigation of Sr^{2+} and Ca^{2+} Chelation Using Experimental and Computational Methods

HORVÁTH Tamás[1,2], RÓZSA Zsófia Borbála[1], VISKOLCZ Béla[2], SZŐRI Milán[1]

[1]Miskolci Egyetem, Kémiai Intézet,
3515 Miskolc, Egyetemváros A/2., Magyarország

[2]Miskolci Egyetem, Felsőoktatási és Ipari Együttműködési Központ,
3515 Miskolc, Magyarország

tamas.horvath@uni-miskolc.hu

ABSTRACT

Selective binding of Sr^{2+} in the presence of Ca^{2+} is important for developing chelators capable of removing radiostrontium from biological and environmental systems. We combined explicit-solvent molecular dynamics, funnel-metadynamics (Fun-MetaD), and density functional theory (DFT) calculations to investigate the molecular mechanism and thermodynamics of Ca^{2+} and Sr^{2+} binding by EDTA, Kryptofix 22, and Decorporol. Ligand partial atomic charges were recalculated using the Minimal Basis Iterative Stockholder (MBIS) method. EDTA served as a benchmark for the modified force field, and its relative free energy profiles reproduced the stronger stabilization of Ca^{2+} compared with Sr^{2+}.

Kryptofix 22, included as an unfunctionalized macrocyclic reference, showed no deeply stabilized contact-bound state in the simulations. Isothermal titration calorimetry (ITC) measurements at higher concentrations revealed weak, entropy-dominated Sr^{2+} association, whereas reliable Ca^{2+} binding parameters could not be determined under the same conditions. In contrast, the free energy profiles of Decorporol indicated stronger Sr^{2+} binding. Integration of the bound region and standard-state correction gave binding free energies of -101.1 ± 2.1 kJ/mol for Sr^{2+} and -87.6 ± 6.4 kJ/mol for Ca^{2+}.

Decorporol binding proceeded through a partially hydrated solvent-shared ion-pair (SIP) intermediate, followed by formation of a stable contact ion-pair (CIP) complex. Both Fun-MetaD and DFT indicated similar Ca^{2+} and Sr^{2+} stability in the intermediate, showing that this initial state was not Sr^{2+}-selective. Selectivity emerged during formation of the CIP complex, which required complete dehydration of the ion. The more labile hydration shell of Sr^{2+} allows it to form the fully dehydrated bound state more readily than Ca^{2+}. The Sr^{2+} selectivity of Decorporol therefore originates primarily from dehydration-dependent formation and stabilization of the contact-bound complex. [1]

[1] T. Horváth, M. Szőri, B. Viskolcz, and Z. B. Rózsa, J. Phys. Chem. B, 2026. DOI: 10.1021/acs.jpcb.6c03989

ÖSSZEFOGLALÓ

A Sr^{2+} szelektív megkötése Ca^{2+} jelenlétében kiemelt fontosságú a radioaktív stroncium eltávolítására alkalmas kelátképzők fejlesztésekor. Munkánkban molekuladinamikai szimulációkkal, funnel-metadinamikával (Fun-MetaD) és sűrűségfunkcionál alapú (DFT) számításokkal vizsgáltuk az EDTA, a Kryptofix 22 és a Decorporol Ca^{2+}- és Sr^{2+}-kötődésének mechanizmusát és termodinamikáját vizes közegben. A ligandumok parciális atomtöltéseit MBIS módszerrel számítottuk újra. A módosított

erőtér validálására az EDTA szolgált. Az oldalláncok nélküli Kryptofix 22 esetében a szimulációk nem mutattak erősen stabilizált kontaktkomplexet. A nagyobb koncentráción végzett izotermális titrációs kalorimetria (ITC) mérések gyenge Sr^{2+}-kötődést mutattak, amelyben az entrópiaváltozás szerepe volt meghatározó. Ca^{2+} esetében ugyanilyen körülmények között nem kaptunk megbízható kötődési paramétereket. A Decorporol szabadentalpia-profiljai ezzel szemben a Sr^{2+} erősebb kötődését jelezték. A standardállapotra korrigált kötődési szabadentalpia Sr^{2+} esetében $-101{,}1 \pm 2{,}1$ kJ/mol, Ca^{2+} esetében $-87{,}6 \pm 6{,}4$ kJ/mol volt.

A Decorporol komplexképződése két lépésben játszódott le, először a részlegesen hidratált köztes állapot alakul ki, majd egy stabil kontakt ionpár kialakulása következik. A Fun-MetaD- és DFT-eredmények szerint a köztes állapotban a Ca^{2+}- és Sr^{2+}-komplexek stabilitása hasonló, így ebben a lépésben még nem alakult ki Sr^{2+}-szelektivitás. A szelektivitás a kontakt ionpár kialakulásakor jelent meg, amelyhez az ion teljes dehidratációjára volt szükség. A Sr^{2+} könnyebben leadja a koordinált vízmolekulákat, mint a Ca^{2+}, ami elősegíti a teljesen dehidratált kötött állapot kialakulását. A Decorporol Sr^{2+}-szelektivitása tehát elsősorban a teljes dehidratációt igénylő kontaktkomplex kialakulásából és stabilizálódásából ered. [1]

[1] T. Horváth, M. Szőri, B. Viskolcz és Z. B. Rózsa, J. Phys. Chem. B, 2026. DOI: 10.1021/acs.jpcb.6c03989