이론 기반 촉매 설계의 동향

건국대학교 화학공학부

이정임, 이영준, 김영신, 이정걸

1. 서론

고효율 촉매의 이론적 설계는 수십년 동안 단백질공학의 핵심 분야로 자리잡아 왔 으며 향후에도 지속적으로 이러한 관점에서 보게 될 것이다. 이론적으로 설계된 촉매는 의 약에서부터 에너지 과학에 이르는 광범위한 분야에 잠재적으로 영향을 줄 수 있다. 예를 들어, 촉매는 의약, 식품 첨가제, 비료 및 플라스틱의 효율적인 합성 관점에서 제약 및 화 학 산업에서 필수적이다.^{1,2} 촉매 설계는 또한 재생 가능하고 지속 가능한 에너지 원을 개발 하기 위해서도 중요하며,³⁻⁹ 이러한 모든 분야에서 이론이 더 효과적인 촉매의 설계를 제공 할 수 있다는 지침이 잘 알려져 있다.

이론적인 촉매 설계의 궁극적인 목표는 특정 반응에 대하여 효율적인 촉매를 설계 하기 위하여 첫 번째 원칙으로부터, 즉 관련 촉매에 대한 지식이 없이 시작하여 순이론적 계산법을 사용하는 것이다. 이 목표를 달성하는 것은 안정성, 용해도 및 합성 접근 가능성 과 같은 요소까지 고려되어야 할 때 훨씬 더 어려워진다. 하드웨어 및 소프트웨어의 개발 로 인해 계산 속도가 빨라지므로, 결국에는 그러한 순이론적 접근법이 가능할 수 있다. 그 러나 원자와 분자를 박스에 배치하고, 역학적 시뮬레이션 함으로써 촉매를 설계하는 것이 가능하더라도,¹⁰ 이것이 이 분야에서 궁극적 목표의 달성이라고 할 수는 없다. 즉, 촉매 설 계의 궁극적 목표는 필요한 성질을 가진 분자 및 생촉매의 이론적 설계를 가능하게 하기 위하여 특정 시뮬레이션의 결과를 일반화하고 확장하는데 필수적인 개념 이해와 기본 설계 원리를 포함한다.

궁극적인 목표는 순이론적 계산법을 통해 촉매를 설계하는 것이지만, 실제로는 이 론과 실험 간의 피드백이 성공을 위해 중요하다. 종종 이론적 계산은 실험 데이터의 해석 을 돕고, 기계론적 설명을 제공한다. 더욱이, 이론적 계산이 커뮤니티 내에서 투명성과 신 뢰성을 보장하기 위해 연이어 실험적으로 검증될 수 있는 예측을 하는 것이 중요하다. 촉 매 설계의 또 다른 중요한 측면은 생물학에서 통찰력을 얻는 것이다. 자연에서 영감을 얻

1

은 촉매는 자연적으로 발생하는 생물학적 시스템에 존재하는 기본 원리와 모티프를 최대한 잘 활용하여 제작한다. 예를 들어, 수소화 효소는 수소 산화 및 생산을 위해 수많은 분자 전기 화학적 촉매에 영향을 주었고,^{11,12} 광화학계 II는 물을 산소와 수소로 쪼개는 촉매에 대한 통찰력을 제공하는 역할을 했다.⁵⁻⁷

특정 촉매에 대한 연구를 통해 얻은 기본 설계 원리는 특정 성질에 대해 다수의 후 보물질을 계산적으로 스크리닝하는 데 사용되는 descriptor의 식별을 가능하게 한다. 이런 유형의 고처리량 가상 스크리닝은 훨씬 더 많은 수의 후보물질의 고려를 가능하게 하고, 자동화를 통해 상당 부분 인간의 개입을 제거한다. 그럼에도 불구하고, 그러한 스크리닝 과 정의 결과는 descriptor의 선택에 크게 의존하는데, descriptor는 분자 및 효소 촉매에 기 초한 기본적 원리를 이해함으로써 얻어지는 통찰력에 의해 확보된다.

2. 이론적 및 전산적 도구

일반적으로 이론적인 촉매 설계는 용액 중의 분자 및 효소의 구조, 열역학, 동역학 및 역학의 계산을 요구하다. 다양한 이론적 방법이 이러한 계산에 사용될 수 있다. 분자 시 스템의 경우, 밀도함수이론과 같은 양자화학 방법을 통해 동역학적 특성을 결정하기 위하 여 환원 전위, pKa 및 자유 에너지 장벽과 같은 신뢰할 만한 구조, 열역학적 특성을 예측 할 수 있다.¹³ 용매는 양자역학의 저준위에서 혹은 분자 역학적으로 처리되는 유전 연속체 또는 명시적 용매 분자로 표현될 수 있다. 불균일 촉매의 계산 연구는 일반적으로 주기적 밀도함수이론 및 관련 기술의 사용을 요구한다.¹⁴ 효소 시스템에 대하여, 혼합 양자 역학/ 분자 역학 (QM/MM) 방법은 활성 부위가 양자역학적으로 처리되고 시스템의 나머지는 분 자역학적으로 처리한다.¹⁵ 분자 동역학 시뮬레이션은 분자 및 효소 시스템의 구조 샘플링을 가능하게 하며, 자유 에너지 샘플링 방법이 촉매 반응과 같은 드문 일의 시뮬레이션을 촉 진한다. 분자 역학 시뮬레이션은 정확한 포텐셜 에너지 표면 및 충분한 구조 샘플링에 의 존하며, 계산 방법의 선택은 요구되는 정확도와 시스템의 복잡성에 의존한다. 이러한 유형 의 시뮬레이션법에 추가하여, 종종 전자 이동 이론에 대한 마르커스 이론 또는 수소 이동 혹은 수소-결합된 전자 이동 반응에²⁰ 대한 유사 이론과 같은 분석이론이 개념을 이해하고 물성에 관하여 예측하는데 중요하다. 이러한 유형의 분석 이론은 어떠한 잘 정의된 영역에 서만 일반적으로 유효하지만, 기본적인 화학적 및 물리적 특성을 이해하고 예측하는 데 더 많은 직접 경로를 제공한다. 즉, 촉매 설계를 위한 강력한 전략은 분석 이론과 대규모 시뮬

2

레이션 방법을 혼합하는 것이다.

3. 효소 설계

효소는 특정 화학 반응을 효율적으로 촉매하기 위하여 다양한 전략을 활용한다. pKa 시프팅과 함께 수소 결합 및 정전기적 상호작용은 광범위한 효소에서 중요한 것으로 알려져 있다. Preorganization 및 reorganization의 개념은 효소 촉매 작용에서 종종 발 생한다. 효소의 활성 부위는 일반적으로 화학반응에 요구되는 차후의 reorganization이 용 액에서 요구되는 것보다 적도록 preorganization 된다. 즉, preorganization은 루프의 개 폐와 같은 큰 구조 변화를 요구하는 반면에, reorganization은 화학 단계를 촉진하기 위하 여 비교적 적은 구조 변화를 보통 요구한다. 이러한 개념과 관련하여 확률적인 열 운동에 의해 생기는 평형 구조 샘플링은 효소 촉매에서 중요한 역할을 하는데, 그 이유는 그러한 운동이 화학 반응에 도움이 되는 구조의 샘플링을 돕기 때문이다. 이러한 모든 전략은 보 다 효과적인 효소를 설계하기 위해 이용된다.

수소 결합, 정전기학, preorganization, reorganization 및 평형 구조 샘플링의 기 여는 많은 효소의 이론적 계산을 통하여 명확해졌다.¹⁵ 예를 들어, 케토스테로이드 이성화 효소는 그림 1에 묘사되어 있는 대로, 촉매 작용되는 양성자 전달 반응을 촉진하기 위하여 활성 부위에 있는 주요 잔기의 pKa 이동과 수소 결합 상호작용을 활용하는 것으로 알려져 있다. 이 효소의 일련의 돌연변이들은 이 요소들의 상대적 기여를 조사하기 위하여 이론적 으로나 실험적으로 연구되었다. 활성 부위는 preorganization 되지만, 작은 구조적 변화 형태로의 추가적인 지역적 reorganization은 양성자 이동을 촉진하고 수소결합 상호작용에 서 변화를 제공하기 위하여 화학반응 중에 발생한다.



그림 1. 이성화 반응을 일으키는 케토스테로이드 이성화효소에 의해 촉매되는 양성자 전달 반응. 적색 및 청색으로 표시되는 수소 결합 상호작용은 반응물 및 생성물보다 다이에놀레 이트 중간체를 안정화시킨다. 디히드로엽산 환원효소는 또한 이론적 방법 및 실험적 방법으로 광범위하게 연구되 어왔으며,^{15,16} 이 효소의 촉매 사이클에서 광범위하게 평형 구조 샘플링의 중요성을 명확히 보여주었다. 그러한 구조 샘플링은 수소화물 제공자-수용체 거리를 감소시킴으로써 촉매하 는 수소화물 전달 반응에 도움이 되는 구조로 이끌어 기질과 보조인자를 제대로 배향시키 고, 적절한 정전기적 환경을 제공한다. 더욱이 말단의 돌연변이는 자유 에너지 장벽, 즉 속 도상수에 영향을 주는 방식으로 이 구조 샘플링을 변경시키는 것으로 나타났다. 디히드로 엽산 환원효소에서의 정전기학의 역할은 효소의 특이 자리 위치에 니트릴 프로브를 삽입하 여 촉매반응 경로를 따라 5개 중간체의 진동 주파수 변화를 계산함으로써 조사되었다.¹⁷ 이 진동 슈타르크 효과에 대한 이론적 및 실험적 데이터의 결합은 단백질과 리간드가 그림 2 에 묘사되어 있는 대로, 음전하 수소화물의 전달을 촉진하는 수소 제공자-수용체 축을 따 라 전기장을 부여하는 것을 명확히 보여주었다.



그림 2. NADP⁺ 및 엽산 결합을 갖는 야생형 *E. coli* 디히드로엽산 환원효소의 시뮬레이션 으로부터 계산된 제공자-수용체 축을 따라 묘사된 수소화물 전달 전기장 성분. 각 잔기의 색은 제공된 색상 스케일을 사용하여 각 잔기에 의해 기여된 계산된 필드에 해당한다. 붉 은 타원에 있는 세 개의 화살표는 -48.9 MV/cm (보라색)의 총 전기장, 리간드(노란색)로 인한 -32.4 MV/cm의 필드, 그리고 제공자-수용체 축을 따라 투영된 시스템 나머지(녹색) 로부터 생기는 -16.5 MV/cm의 필드이다.

대두 리폭시게나아제는 그림 3에 묘사되어 있는 대로, 수소 터널링을 촉매작용하는 효소의 원형 예이다.¹⁸ 수소 터널링의 실험적 증거는 특이하게 높은 역학적 동위원소 효과 (KIE)를 포함하는데, 이 값은 실온에서 수소와 중수소에 대한 속도상수의 비율이다. 야생형 대두 리폭시게나아제의 KIE는 ~80, 이중 돌연변이 대두 리폭시게나아제의 KIE ~700으로 서,¹⁹ 돌연변이 효소의 이러한 높은 KIE는 수소 터널링 메커니즘을 나타낸다. 일련의 서로 다른 돌연변이와 함께 야생형 대두 리폭시게나아제의 이러한 분석 이론, 컴퓨터 시뮬레이 션 및 실험 측정의 결합은 효소에서 수소 터널링의 깊은 이해를 제공했다.



그림 3. 리놀레산 기질을 사용하는 대두 리폭시게나아제에 의해 촉매된 PCET 반응의 도식 적 표현. 빨간색 화살표는 리놀레산 기질의 π-백본(backbone)에서 보조인자의 철로 전자 이동을 나타내며, 파란색 화살표는 기질의 C11에서 보조인자의 철결합 수산화물로 양성자 이동을 나타내어 물을 형성함을 나타낸다. 이 PCET 반응은 효소에서 수소 터널링의 원형 이다.

단백질 촉매 설계는 세 가지 전략의 관점에서 구성될 수 있다. 첫째, 구조는 화학 반응을 가능하게 하는 방식으로 기질과 보조인자를 결합시키는데 도움이 되어야 한다. 둘 째, 열역학 및 에너지학은 종종 수소결합과 정전기 상호작용을 통하여 촉매작용을 촉진해 야 한다. 셋째, 단백질과 리간드는 적절한 평형 구조를 보장할 수 있을 만큼 충분히 견고해 야 함과 동시에, 화학반응에 도움이 되는 배열을 샘플링하기 위하여 열적 변동을 가능하게 할 정도로 유연해야 한다. 첫 번째 및 두 번째 전략은 preorganization과 관련 있으며, 반 면에 세번째 전략은 reorganization에 관련되어 있다. 효소의 성공적인 설계는 이러한 모 든 중요한 요소들을 고려해야 원활하게 달성될 수 있다.

4. 이론적 촉매 설계에서의 해결 과제

이론적 촉매 설계의 궁극적 목표는 분자 및 생물학적 촉매에 대한 기본 설계 원리 및 전략과 관련하여 부분적으로 달성되었지만 여전히 이론 화학 및 전산 화학에서 중요한 과제로 남아 있다. 추가적으로 진보하기 위해서는 여기된 전자 상태, 비 단열 과정 및 핵 양자 효과를 설명하기 위한 보다 다양한 접근법뿐만 아니라, 보다 정확하고 계산적으로 다 루기 쉬운 전자 구조 및 분자 동역학 방법이 요구된다. 또한 불균일 촉매에 대한 이 접근 법의 확장은 표면 또는 벌크 물질이 화학 반응에 적극적으로 참여하는 특히 어려운 과제이 다. 그러나 이러한 남아있는 도전에도 불구하고, 효소 촉매에 대해 발견된 설계 원리와 전 략은 이미 이 분야에서 더 효과적인 촉매의 개발에 기여해 왔다. 현재의 촉매 이론 관련 이해와 새로운 계산화학 기술을 결합하면 촉매 설계 분야에서 비약적인 발전이 이루어질 것이다.

5. 참고문헌

- 1) van Santen, RA., van Leeuwen, PWNM., Moulijn, JA., Averill, BA. Catalysis: An Integrated Approach. Vol. 123. Elsevier: 2017.
- 2) Savile CK, Janey JM, Mundorff EC, Moore JC, Tam S, Jarvis WR, Colbeck JC, Krebber A, Fleitz FJ, Brands J, Devine PN, Huisman GW, Hughes GJ. Biocatalytic Asymmetric Synthesis of Chiral Amines from Ketones Applied to Sitagliptin Manufacture. Science. 2010; 329:305-309.
- Alstrum-Acevedo JH, Brennaman MK, Meyer TJ. Chemical Approaches to Artificial Photosynthesis. Inorg. Chem. 2005; 44:6802–6827.
- 4) Cracknell JA, Vincent KA, Armstrong FA. Enzymes as Working or Inspirational

Electrocatalysts for Fuel Cells and Electrolysis. Chem. Rev. 2008; 108:2439-2461.

- 5) Gust D, Moore TA, Moore AL. Solar Fuels Via Artificial Photosynthesis. Acc. Chem. Res. 2009; 42:1890-1898.
- 6) Magnuson A, Anderlund M, Johansson O, Lindblad P, Lomoth R, Polivka T, Ott S, Stensjö K, Styring S, Sundström V, Hammarström L. Biomimetic and Microbial Approaches to Solar Fuel Generation. Acc. Chem. Res. 2009; 42:1899–1909.
- 7) Zhao Y, Swierk JR, Megiatto JD, Sherman b, Youngblood WJ, Qin D, Lentz DM, Moore AL, Moore TA, Gust D, Mallouk TE. Improving the Efficiency of Water Splitting in Dye-Sensitized Solar Cells by Using a Biomimetic Electron Transfer Mediator. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2012; 109:15612-15616.
- 8) Faunce T, Styring S, Wasielewski MR, Brudvig GW, Rutherford AW, Messinger J, Lee AF, Hill CL, deGroot H, Fontecave M, MacFarlane DR, Hankamer B, Nocera DG, Tiede DM, Dau H, Hillier W, Wang L-P, Amal R. Artificial Photosynthesis as a Frontier Technology for Energy Sustainability. Energy Environ. Sci. 2013; 6:1074-1076.
- 9) Torella JP, Gagliardi CJ, Chen JS, Bediako DK, Colon B, Way JC, Silver PA, Nocera DG. Efficient Solar-to-Fuels Production from a Hybrid Microbial-Water-Splitting Catalyst System. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2015; 112:2337-2342.
- 10) Wang L-P, Titov A, McGibbon R, Liu F, Pande VS, Martinez TJ. Discovering Chemistry with an Ab Initio Nanoreactor. Nature Chemistry. 2014; 6:1044-1048.
- Schilter D, Camara JM, Huynh MT, Hammes-Schiffer S, Rauchfuss T. Hydrogenase Enzymes and Their Synthetic Models: The Role of Metal Hydrides. Chem. Rev. 2016; 116:8693-8749.
- 12) Raugei S, Helm ML, Hammes-Schiffer S, Appel AM, O'Hagan M, Wiedner ES, Bullock RM. Experimental and Computational Mechanistic Studies Guiding the Rational Design of Molecular Electrocatalysts for Production and Oxidation of Hydrogen. Inorg. Chem. 2016; 55:445-460.
- 13) Solis BH, Hammes-Schiffer S. Proton-Coupled Electron Transfer in Molecular Electrocatalysis: Theoretical Methods and Design Principles. Inorg. Chem. 2014;

53:6427-6443.

- 14) Norskov JK, Abild-Pedersen F, Studt F, Bligaard T. Density Functional Theory in Surface Chemistry and Catalysis. Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A. 2011; 108:937–943.
- 15) Hammes-Schiffer S. Catalytic Efficiency of Enzymes: A Theoretical Analysis. Biochemistry. 2013; 52:2012–2020.
- 16) Hammes GG, Benkovic SJ, Hammes-Schiffer S. Flexibility, Diversity, and Cooperativity: Pillars of Enzyme Catalysis. Biochemistry. 2011; 50:10422-10430.
- 17) Liu CT, Layfield JP, Stewart RJ III, French JB, Hanoian P, Asbury JB, Hammes-Schiffer S, Benkovic SJ. Probing the Electrostatics of Active Site Microenvironments Along the Catalytic Cycle for Escherichia Coli Dihydrofolate Reductase. J. Am. Chem. Soc. 2014; 136:10349-10360.
- 18) Knapp, M. J.; Rickert, K. W.; Klinman, J. P. Temperature Dependent Isotope Effects in Soybean Lipoxygenase-1: Correlating Hydrogen Tunneling with Protein Dynamics. J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 3865-3874.
- 19) Hu S, Sharma SC, Scouras AD, Soudackov AV, Carr CAM, Hammes-Schiffer S, Alber T, Klinman JP. Extremely Elevated Room-Temperature Kinetic Isotope Effects Quantify the Critical Role of Barrier Width in Enzymatic C-H Activation. J. Am. Chem. Soc. 2014; 136:8157–8160.