
Elektrostatische Wechselwirkungen in komplexen Flüssigkeiten und ihre Beschreibung mit Molekulardynamiksimulationen

Gerald Mathias



München 2004

**Elektrostatische Wechselwirkungen
in komplexen Flüssigkeiten
und ihre Beschreibung mit
Molekulardynamiksimulationen**

Gerald Mathias

Dissertation
an der Fakultät für Physik
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Gerald Mathias
aus Bamberg

München, 24.03.2004

Erstgutachter: Prof. Paul Tavan

Zweitgutachter: Prof. Regina de Vivie-Riedle

Tag der mündlichen Prüfung: 12.07.2004

Zusammenfassung

Wasser ist eine hochpolare Flüssigkeit. Ihre ungewöhnlichen elektrostatischen Eigenschaften haben das organische Leben, das sich dort entwickelt hat, geprägt. Daher bestimmen beispielsweise die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen der wässrigen Zellflüssigkeit und den darin gelösten Proteinen, den molekularen Funktionsträgern der Biologie, sowohl die Struktur als auch die Dynamik dieser Makromoleküle. Mikroskopische Simulationsbeschreibungen der in Protein-Lösungsmittel Systemen ablaufenden Prozesse müssen deshalb jene Probleme lösen, welche durch den sehr langsamen r^{-1} Abfall der Coulomb Wechselwirkung und die endliche Größe von Simulationsmodellen aufgeworfen werden.

Die vorliegende Arbeit fasst eine Reihe von Publikationen zusammen, in denen zunächst mit dem sog. SAMM/RF Algorithmus eine genaue und recheneffiziente Lösung für die angesprochenen methodischen Probleme vorgeschlagen und verifiziert wird [G. Mathias, B. Egwolf, M. Nonella, P. Tavan, *J. Chem. Phys.* **118**, 10847–10860 (2003)]. Bei molekularmechanischen (MM) Molekulardynamik (MD) Simulationen ermöglicht dieser Algorithmus die Beschreibung sehr großer Systeme mit mehr als 10^5 Atomen auf einer Nanosekunden-Zeitskala. Für flüssiges Wasser konnten damit winkelaufgelöste Korrelationsfunktionen, die von mir vorgeschlagen wurden, auch bei großen Abständen statistisch genau berechnet werden [G. Mathias, P. Tavan, *J. Chem. Phys.* **120**, 4393–4403 (2004)]. Damit ließ sich die dipolare Struktur der Solvatschalen um ein gegebenes Wassermolekül analysieren. Darüber hinaus wurde nachgewiesen, dass sich Wasser ab Distanzen von etwa 15 Å wie ein homogenes Dielektrikum verhält. Die SAMM/RF Methode wurde ferner zur Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik bei Hybridrechnungen eingesetzt, welche Dichtefunktional Methoden mit MM Kraftfeldern kombinieren, um so Schwingungsspektren biologischer Chromophore in polaren und in komplexen Lösungsmitteln quantitativ genau berechnen zu können. An den Beispielen des Retinalchromophors im Meta-III Zustand des Rhodopsins [R. Vogel, F. Siebert, G. Mathias, P. Tavan, G. Fan, M. Sheves, *Biochemistry* **42**, 9863–9874 (2003)], der Chinone im bakteriellen Reaktionszentrum [M. Nonella, G. Mathias, M. Eichinger, P. Tavan, *J. Phys. Chem. B* **107**, 316–322 (2003)] und eines Chinonmoleküls in wässriger Lösung [M. Nonella, G. Mathias, P. Tavan, *J. Phys. Chem. A* **107**, 8638–8647 (2003)] wird gezeigt, wie elektrostatische Wechselwirkungen eines Moleküls mit seiner Lösungsumgebung seine Schwingungsspektren modifizieren.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	vii
Tabellenverzeichnis	ix
1 Einführung	1
1.1 Einleitung	1
1.2 Grundlagen von Molekulardynamik Simulationen	4
1.2.1 Atomare, apolare Flüssigkeiten: Argon	5
1.2.2 Molekulare, polare Flüssigkeiten: Wasser	11
1.2.3 Komplexe Flüssigkeiten: Proteine in Lösung	19
1.3 Inhalt dieser Arbeit	27
2 Eine schnelle Multipolmethode mit Reaktionsfeld-Korrektur	33
2.1 Theorie	34
2.1.1 Entwicklung des Reaktionsfeld-Potentials	34
2.1.2 <i>Minimum image truncation</i> und Reaktionsfeld-Korrektur bei schnellen Multipolmethoden	36
2.2 Implementierung	43
2.2.1 Modifikationen des SAMM Algorithmus	44
2.2.2 Periodische Randbedingungen	44
2.2.3 Restrukturierung des SAMM Algorithmus	47
2.3 Anwendung von SAMM/RF: Eigenschaften von Wasser	52
2.3.1 Simulationen: System und Durchführung	53
2.3.2 Analyse der Trajektorien	55
2.3.3 Ergebnisse und Diskussion	55
2.4 Zusammenfassung	63
3 Winkelaufgelöste langreichweitige Dipol-Korrelationen in Wasser	65
3.1 Einleitung	65
3.2 Theorie	69
3.2.1 Entwicklung von $g_d(1, 2)$	70
3.2.2 Langreichweitiges Verhalten der Projektionen h_Δ und h_D	72
3.3 Methoden	73
3.3.1 Simulationen	73
3.3.2 Auswertung der Trajektorien	75

3.4	Ergebnisse und Diskussion	77
3.4.1	Die Wasserstruktur im Nahbereich	78
3.4.2	Vergleich zwischen den Wassermodellen TIP3P und SPC/E	81
3.4.3	Langreichweitiges Verhalten	84
3.4.4	Analyse der PBC/LS und TBC/RF Artefakte	85
3.5	Zusammenfassung und Ausblick	89
4	Die Retinalgeometrie im Meta-III Zustand des Rhodopsins	91
4.1	Einleitung	92
4.2	Methoden	94
4.3	Ergebnisse	96
4.3.1	UV/Vis und FTIR Differenz-Spektroskopie	96
4.3.2	Quantenchemische Schwingungsanalyse	100
4.3.3	Chromophor-Extraktion und Analyse	103
4.4	Diskussion	104
4.5	Nachbetrachtung der theoretischen Ergebnisse	106
5	Schwingungsanalyse von Chinonen <i>in situ</i>	109
5.1	Normalmodenanalyse der Chinone im bakteriellen Reaktionszentrum	111
5.1.1	Einleitung	111
5.1.2	Methoden	115
5.1.3	Ergebnisse und Diskussion	116
5.1.4	Zusammenfassung	123
5.2	Das IR Spektrum von <i>p</i> -Benzochinon in Wasser	124
5.2.1	Einleitung	124
5.2.2	Methoden	127
5.2.3	Ergebnisse und Diskussion	129
5.2.4	Zusammenfassung	139
5.3	Fazit	140
A	Konstanten C_l der Entwicklung des Reaktionsfeld-Potentials	143
B	Abschneidealgorithmus zur Bestimmung der Menge \mathcal{W}_{jh_t}	144
C	Analytische Fortsetzung der Divergenzen in \check{g}	147
	Literaturverzeichnis	149
	Abkürzungen, Symbole, Einheiten	168

Abbildungsverzeichnis

1.1	Ausschnitt aus dem Rückgrat eines Polypeptids.	2
1.2	Rhodopsin	3
1.3	Van der Waals und Lennard-Jones Potential	8
1.4	Periodische Randbedingungen	9
1.5	Das TIP3P Wassermmodell	14
1.6	Wechselwirkungspotentiale und ihre Gradienten	16
1.7	Abschneiden der Elektrostatik mit und ohne Reaktionsfeld-Korrektur	17
1.8	Interne Koordinaten in Alanin	20
1.9	Harmonische Näherung für interne Koordinaten	21
1.10	Gittersummen-Artefakte bei Proteinsimulationen	24
1.11	Stochastische Randbedingungen	25
1.12	Partitionierung der Coulombsumme bei SAMM	26
1.13	Das TBC/RF Simulationsmodell	28
2.1	Das elektrostatische Kirkwood Problem	34
2.2	Cluster an der Abschneidegrenze	39
2.3	Durchgang eines Clusters durch die dielektrische Grenzfläche	40
2.4	Skalierungsfunktionen für Cluster im Übergangsbereich	41
2.5	Das SAMM Distanzklassenschema	45
2.6	Konstruktion der Einheitszelle bei PRB Simulationen	46
2.7	Die Einheitszellen Rhombendodekaeder und abgeschnittener Oktaeder	47
2.8	Alte Implementierung der SAMM Wechselwirkungslisten	48
2.9	Neue Struktur der SAMM Wechselwirkungslisten	50
2.10	Vektorisierte Berechnung der Atom–Atom Wechselwirkungen	52
2.11	Vergleich der Sauerstoff-Paarkorrelationen $g_{OO}(r)$	59
2.12	Vergleich der Dipol–Dipol Korrelationsfunktionen $h(r)$	60
2.13	Vergleich der Kirkwood- $G(r)$ Funktionen	61
3.1	Molekülzentriertes Koordinatensystem der winkelaufgelösten Korrelationsfunktionen	70
3.2	Winkelaufgelöste Korrelationsfunktionen im Nahbereich (TIP3P)	79
3.3	Nahbereich des SPC/E Wassermodells	82
3.4	Winkelaufgelöste Dipol-Korrelationsfunktionen im Gesamtbereich	85
3.5	Kirkwood- G und verwandte Funktionen der PBC/LS Simulation	86
3.6	Kirkwood- G und verwandte Funktionen der TBC/RF Simulation	88

4.1	Modellverbindung des Retinalchromophors in Meta-III	95
4.2	Dunkelzustand/Meta-II und Meta-III/Meta-II' FTIR Differenzspektren . .	97
4.3	Meta-III/Meta-II' Differenzspektren in H ₂ O und D ₂ O	98
4.4	Meta-III/Meta-II' Differenzspektren in H ₂ O und D ₂ O mit ¹³ C markiertem Chromophor	99
4.5	Schwingungsfrequenzen diverser Isomere und Isotopomere des Retinalmodells	101
4.6	Retinalgeometrie in Photointermediaten des Rhodopsins	105
5.1	Reaktionszentrum von <i>Rhodobacter Sphaeroides</i>	112
5.2	Ubichinon Modellverbindung	112
5.3	DFT/MM Partitionierung im bakteriellen Reaktionszentrum	114
5.4	C=C und C=O Frequenzen von 1,4-Benzochinon im Vakuum	117
5.5	Berechnete Frequenzen der Chinone im RC von <i>Rb. Sphaeroides</i>	119
5.6	Vergleich der experimentellen und der berechneten Frequenzen für Q _A . .	121
5.7	Vergleich der experimentellen und der berechneten Frequenzen für Q _B . .	122
5.8	Ein <i>p</i> -Benzochinon–Wasser Cluster	127
5.9	Schwingungsfrequenzen von <i>p</i> -Benzochinon im Vakuum und in einem Chinon–Wasser Cluster	132
5.10	Radiale Verteilungsfunktionen um die C=O Gruppen von <i>p</i> -Benzochinon .	134
5.11	FTTCF IR Spektrum von <i>p</i> -Benzochinon in Wasser	136
5.12	INMA IR Spektrum von <i>p</i> -Benzochinon in Wasser	137
5.13	Frequenzverschiebungen im IR Spektrum von <i>p</i> -Benzochinon durch Lösungsmittelleffekte	138

Tabellenverzeichnis

2.1	Berechnete thermodynamische Eigenschaften ($N_M = 11\,522$)	56
2.2	Interpolierte thermodynamische Eigenschaften ($N_M = 11\,522$)	57
3.1	Berechnete Thermodynamische Eigenschaften ($N_M = 39\,999$)	77
5.1	Orientierungen der Methoxygruppen von Q_A und Q_B	118
5.2	Geometrien von <i>p</i> -Benzochinon und des Chinon–Wasser Clusters	130
B.1	Effektivitätsgewinn α durch den Abschneidealgorithmus	146

1 Einführung

1.1 Einleitung

Vor fünfzig Jahren entschlüsselten Watson und Crick die Doppelhelix-Struktur der Desoxyribonukleinsäure (DNS) [1]. Dieses Molekül dient in den Zellen als Träger der genetischen Information, welche in ihm durch die Abfolge der vier Basen Adenin, Cytosin, Guanin und Thymin gespeichert ist [2]. Zentraler Inhalt dieser Information sind die Baupläne der Proteine, welche die funktionalen Einheiten der Zellen bilden. Zur Proteinsynthese werden ihre Baupläne aus der DNS ausgelesen (transkribiert) und in den Ribosomen verarbeitet. Die zweite wichtige Funktion der DNS ist die Vererbung der genetischen Information an die Tochterzellen, welche durch identische Replikation der DNS bei der Zellteilung erfolgt.

Fünfzig Jahre nach der Strukturaufklärung der DNS ist es durch enormen technischen und finanziellen Aufwand gelungen, die genetische Information des Genoms von solch illustren Spezies wie u.a. des Kolibakteriums *Escherichia coli* [3], der Senfpflanze *Arabidopsis thaliana* [4], der Maus [5] und des Menschen [6] nahezu komplett auszulesen, d.h. die Abfolge der Basen zu sequenzieren.

Die Kenntnis des Genoms alleine ist jedoch nicht ausreichend, um die proklamierten Ziele, wie die Heilung von Krebs, Alzheimer und anderen Plagen der Menschheit, zu verwirklichen, mit denen der große Aufwand der Genom-Sequenzierung gerechtfertigt wurde. Der nächste notwendige Schritt hierzu ist, die im Genom kodierten Proteine zu identifizieren, ihre Struktur aufzuklären und ihre Funktionsweise zu entschlüsseln, um so die auslösenden Mechanismen der verschiedenen Krankheiten zu verstehen. So wurde, nach der Sequenzierung des menschlichen Genoms, das Zeitalter der *proteomics* ausgerufen, der quantitativen und qualitativen Analyse der Gesamtheit der Proteine in den Zellen [7].

Die Struktur- und Funktionsaufklärung von Proteinen gestaltet sich aufgrund ihrer, im Vergleich zur DNS, sehr viel größeren Komplexität ungleich schwieriger. Ein Protein besteht aus einer definierten Abfolge von zwanzig verschiedenen Aminosäuren, seiner sog. Primärstruktur. Bei der Synthese bilden zwei aufeinander folgende Aminosäuren unter Wasserabspaltung eine Amidbindung aus [2]. Wie in Abb. 1.1 dargestellt ist, führt diese wiederholte Polymerisierung der Aminosäuren zu einer linearen Kette, dem Proteinrückgrat, aus dem in regelmäßiger Abfolge die Seitengruppen der Aminosäuren herausragen. Im Gegensatz zur DNS, deren vier verschiedene Basen sehr ähnliche chemische Eigenschaften aufweisen, unterscheiden sich die zwanzig natürlich vorkommenden Aminosäure-Seitengruppen sehr stark, sowohl in diesen Eigenschaften, als auch in ihrer

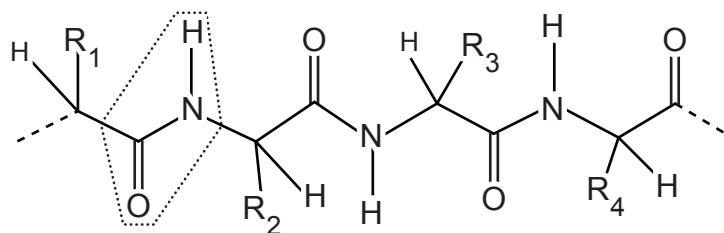


Abbildung 1.1: Ausschnitt aus dem Rückgrat eines Polypeptids. Die verschiedenen Aminosäureseitenketten sind mit R_1 bis R_4 gekennzeichnet. Das durch die gepunktete Linie markierte Bindungsmotiv $O=C-N-H$ bildet ein sog. Peptidplättchen, das durch eine rigide und planare Struktur gekennzeichnet ist. Ferner besitzt ein Peptidplättchen ein großes elektrostatisches Dipolmoment, welches hier durch eine negative Partialladung δ^- am Sauerstoff und eine positive Partialladung δ^+ am Wasserstoff dargestellt ist.

Größe [8]. Das Spektrum der chemischen Eigenschaften der Aminosäuren umfasst saure und basische, aliphatische, aromatische, polare und apolare, hydrophile und hydrophobe Seitengruppen. Insbesondere können die sauren und basischen Seitengruppen, je nach lokaler Umgebung, in protonierter und deprotonierter Form und damit in unterschiedlichen Ladungszuständen vorliegen [8].

Nach der Polymerisierung der Aminosäurekette, die je nach Protein wenige hundert bis viele tausend Aminosäuren umfasst, erfolgt die Faltung des Proteins in seine räumliche Struktur, die tertiäre Struktur. Diese ist, erstaunlicherweise, keineswegs zufällig, wie z.B. bei den Polymeren der Kunststoffe [9], sondern zumeist wohldefiniert für die jeweilige native Form jedes Proteins. Eine wichtige Rolle bei der Proteinfaltung spielt die Bildung rigider Strukturelemente, wie der α -Helizes und β -Faltblätter, welche die Sekundärstruktur eines Proteins definieren. In Abbildung 1.2 sind für das Licht-Rezeptorprotein Rhodopsin, das den Sehprozess auslöst, die tertiäre Struktur sowie die konstituierenden sekundären Strukturelemente dargestellt.

Auch die Lösungsumgebung eines Proteins hat einen entscheidenden Einfluss auf seine räumliche Struktur. So ordnen sich bei wasserlöslichen Proteinen die hydrophilen Seitengruppen bevorzugt an den Oberflächen an und treten somit in direkten Kontakt mit dem umgebenden Lösungswasser [8, 13, 14]. Im Gegensatz dazu bevorzugen die hydrophoben Seitengruppen das Proteininnere. Gelegentlich spielen auch bestimmte Kofaktoren bei der Faltung eine Rolle, wie z.B. Chaperon-Proteine, die fehlerhafte Faltungen reparieren können, oder für spezifische Faltungen eine optimierte Umgebung zur Verfügung stellen [8, 13]. Die Faltung eines Proteins in zumeist genau eine tertiäre Struktur aus einer riesigen Zahl von möglichen räumlichen Anordnungen ist jedoch noch keineswegs im Detail verstanden und Gegenstand der aktuellen Forschung [15–17].

Mindestens ebenso komplex wie der Prozess der Proteinfaltung ist die detaillierte Funktionsweise der Proteine. Das Spektrum der Aufgaben der verschiedenen Proteine umfasst unter anderem die Ionenleitung durch Membranen (Kanalproteine), die Katalyse chemischer Reaktionen (Enzyme), die Umwandlung von Licht in chemische Energie (Photosynthese), Sensorik und Signaltransduktion (Rezeptoren) oder den mechanischen

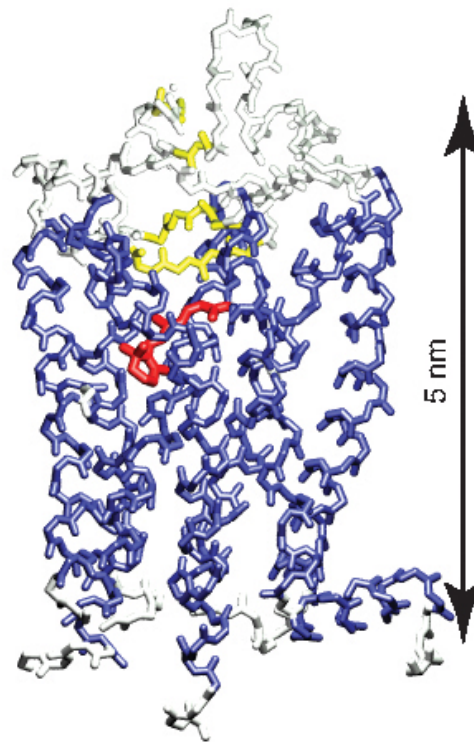


Abbildung 1.2: Tertiäre Struktur des Rhodopsinmoleküls nach den Koordinaten von Palczewski *et al.* [10, 11], (Visualisierung mit VMD [12]). Zur besseren Übersichtlichkeit sind nur die Atome des Proteinrückgrats eingezeichnet. Die blau eingefärbten Bereiche bilden α -Helizes, die gelben Bereiche β -Faltblätter. Der im Rhodopsin kovalent gebundene Farbstoff Retinal ist rot dargestellt.

Antrieb von und den aktiven Transport in Zellen (Motorproteine). Die relevanten Zeit- und Längenskalen, die bei der Funktion von Proteinen eine Rolle spielen, können am Beispiel des Rezeptormoleküls Rhodopsin verdeutlicht werden, welches in den Stäbchenzellen der Netzhaut den Sehprozess initiiert. Das primäre Ereignis ist hier die Absorption eines Photons durch den im Rhodopsin kovalent gebundenen Farbstoff Retinal (vgl. Abb. 1.2), welcher photochemisch innerhalb von 200 fs von der 11-*cis* Form in seine all-*trans* Form isomerisiert [18], wobei sich die Positionen der Retinalatome nur um wenige Å ändern. Diese Isomerisierung löst eine Änderung der Proteinstruktur aus, die Prozesse auf Zeitskalen im Bereich von Piko- bis Millisekunden umfasst. Diese Prozesse ermöglichen eine Anlagerung eines weiteren Proteins, des Transduzins, an das Rhodopsin. Durch dessen Anlagerung wird die Signaltransduktion durch die Zelle und, weiterführend, zum Sehnerv aktiviert. Insgesamt überdeckt diese Signalweiterleitung viele Größenordnungen auf den Zeit- und Längenskalen. Die Deaktivierung des einzelnen Rezeptors kann bis in den Sekundenbereich dauern [19].

Aufgrund dieser Breite von relevanten Größenordnungen erfordert auch die Erforschung der Proteinfunktionen eine ebenso breite Palette verschiedener Methoden. Hier er-

lauben insbesondere Methoden der Biophysik detaillierte Einblicke in die Proteinfunktion und deren Mechanismen. Die dafür verwendeten experimentellen Techniken umfassen unter anderem die Kernspin-Magnetresonanz-Spektroskopie, Röntgen- und Neutronenstreuung, Einzelmolekül-Fluoreszenz-Spektroskopie, Ultrakurzzeitspektroskopie im infraroten und visuellen Spektralbereich, Infrarot (IR) Differenzspektroskopie und viele mehr, die jeweils verschiedene Zeit- und Längendomänen der Proteinfunktionen untersuchen können [20]. Die Interpretation einzelner und insbesondere die Verknüpfung der Ergebnisse verschiedener experimenteller Methoden ermöglicht es prinzipiell, mikroskopische Modelle der Vorgänge in Proteinen zu erstellen. Jedoch sind diese Modellbildungen weder trivial noch immer eindeutig.

Mit der Modellierung von Proteinen im Computer stellt die theoretische Biophysik ein weiteres Werkzeug für das Verständnis der Vorgänge in Proteinen und für die Interpretation der experimentellen Daten zur Verfügung. Die hierzu verwendeten Monte Carlo (MC) und Molekulardynamik (MD) Simulationen [21–24] erlauben die Beschreibung von Proteinen im thermodynamischen Gleichgewicht. Darüber hinaus ermöglichen MD Simulationen, dynamische Vorgänge in Proteinen zu untersuchen. Aus solchen Simulationen lassen sich idealerweise verschiedene Observablen, wie z.B. IR Spektren [25, 26] oder Relaxationszeiten [27], ableiten, die mit den experimentellen Daten verglichen werden können, um so das zugrunde liegende Modell zu überprüfen.

Da das zentrale Thema dieser Arbeit die Methodik und Anwendung von MD Simulationen ist, wollen wir ihre Grundlagen zunächst etwas genauer betrachten.

1.2 Grundlagen von Molekulardynamik Simulationen

Das grundlegende Ziel von MD Simulationen ist die Berechnung der thermodynamischen und anderer Eigenschaften eines Stoffes in kondensierter Phase durch die *mikroskopische* Beschreibung der Dynamik kleiner Modellsysteme. Solche Modelle, die als Simulationssysteme bezeichnet werden, bestehen aus einer endlichen Anzahl N von Teilchen, deren Bewegungen der klassischen Mechanik gehorchen. Zur Einführung in die Methoden der MD Simulationen werden wir zunächst flüssiges Argon betrachten. Anhand dieses einfachen Beispiels werden wir sowohl die der MD zugrunde liegenden physikalischen Konzepte als auch wichtige technische Aspekte anschnitten. Diese sind bei Argon leicht zu verstehen, was uns den Übergang zu komplexeren Systemen, wie zum Wasser oder zu Proteinen in Lösung, erleichtern wird, welche wir nachfolgend betrachten werden.

1.2.1 Atomare, apolare Flüssigkeiten: Argon

Am Anfang der Entwicklung der MD steht die Pionierarbeit von Aneesur Rahman¹ zu flüssigem Argon [29] im Jahre 1964. In dieser ersten MD Simulation verwendet er bereits eine Systemgröße von $N = 864$ Atomen dieses Edelgases, welche er als Punkte der Masse $m = 40$ u (u ist die atomare Masseneinheit) beschreibt.

Zwischen den Argonatomen ist die van der Waals Wechselwirkung E^{vdW} zu berücksichtigen. Diese umfasst die kurzreichweitige Repulsion der Argonatome aufgrund der Pauliabstoßung ihrer jeweiligen Elektronenhüllen und die weiterreichende attraktive Dispersionswechselwirkung, die auf Korrelationseffekten der Elektronenhüllen verschiedener Atome beruht (induzierte Dipol – induzierte Dipol Wechselwirkung). Damit ist die van der Waals Wechselwirkung nur aus der Quantenmechanik (QM) abzuleiten und hängt entsprechend von allen ξ Elektronenkoordinaten $\mathbf{x} = (\mathbf{x}_1, \dots, \mathbf{x}_\xi)$ und N Kernkoordinaten $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)$ ab.

Um zu einer Beschreibung der van der Waals Wechselwirkung zu gelangen, die für MD Simulationen geeignet ist, betrachten wir im Folgenden zunächst einen Cluster von N Argonatomen im Vakuum und im Limes $T \rightarrow 0$. Dieses System können wir durch die stationäre Schrödingergleichung

$$\hat{H}^{e,K} \Psi^{e,K}(\mathbf{x}, \mathbf{r}) = E \Psi^{e,K}(\mathbf{x}, \mathbf{r}) \quad (1.1)$$

beschreiben, in der $\Psi^{e,K}$ die Grundzustands-Wellenfunktion ist.² Der zugehörige Hamiltonoperator ist durch

$$\hat{H}^{e,K} = \underbrace{-\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^{\xi} \Delta_{\mathbf{x}_i} + \sum_{i<j=1}^{\xi,\xi} \frac{e^2}{|\mathbf{x}_i - \mathbf{x}_j|} - \sum_{i,j=1}^{\xi,N} \frac{e^2 Z}{|\mathbf{x}_i - \mathbf{r}_j|}}_{\hat{H}^e} - \underbrace{\frac{\hbar^2}{2m} \sum_{i=1}^N \Delta_{\mathbf{r}_i} + \sum_{i<j=1}^{N,N} \frac{e^2 Z^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|}}_{\hat{H}^K} \quad (1.2)$$

gegeben [30]. Er setzt sich aus dem Hamiltonoperator \hat{H}^e der Elektronen im Potential der Kerne und dem Hamiltonoperator \hat{H}^K der Kerne zusammen, wobei m_e die Elektronenmasse, e die Elementarladung und $Z = 18$ die Kernladungszahl von Argon sind.

Eine erste Vereinfachung von Glg. (1.1) leitet sich aus dem Massenverhältnis $m_e/m = 1/73\,000$ ab. Aus diesem Verhältnis folgt, dass die Dynamik der Elektronen

¹ Alder und Wainwright [28] haben bereits 1957 eine MD Simulation eines Systems von harten Kugeln vorgestellt. Rahman verwendete als erster eine kontinuierliche Potentialfunktion.

²Zur Vereinfachung der Notation beschränken wir uns auf die Diskussion des elektronischen Grundzustands und berücksichtigen keine Spinfreiheitsgrade.

auf einer sehr viel kleineren Zeitskala als die der Kerne stattfindet und diese sich somit praktisch instantan der Kernbewegung anpassen können. Dies motiviert den Born-Oppenheimer Ansatz

$$\Psi^{e,K}(\mathbf{x}, \mathbf{r}) = \Psi^e(\mathbf{x}, \mathbf{r})\Psi^K(\mathbf{r}), \quad (1.3)$$

in dem die Gesamtwellenfunktion als Produkt der elektronischen Wellenfunktion Ψ^e im Coulombpotential der Kerne an den Koordinaten \mathbf{r} und der Kernwellenfunktion Ψ^K ist. Setzt man Glg. (1.3) in Glg. (1.1) ein, so zerfällt das Problem in die Lösung der stationären Schrödingergleichung der Elektronen

$$\hat{H}^e(\mathbf{r})\Psi^e(\mathbf{x}, \mathbf{r}) = E^e(\mathbf{r})\Psi^e(\mathbf{x}, \mathbf{r}) \quad (1.4)$$

und näherungsweise in die Lösung der sogenannten Born-Oppenheimer Gleichung

$$\left[\hat{H}^K + E^e(\mathbf{r}) \right] \Psi^K(\mathbf{r}) = E^{e,K}\Psi^K(\mathbf{r}) \quad (1.5)$$

für die Kerne. Dabei werden Terme vernachlässigt, die Ableitungen von Ψ^e nach den Kernkoordinaten enthalten, da sie von der Ordnung m_e/m sind und deshalb lediglich als kleine Störungen angesehen werden können (eine detailliertere Diskussion findet sich z.B. in [30]). Diese Näherung bezeichnet man als Born-Oppenheimer Näherung. Sie ist für unser Beispiel Argon nahezu exakt. Das van der Waals Potential

$$E^{\text{vdW}}(\mathbf{r}) = \sum_{i<j} \frac{e^2 Z^2}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|} + E^e(\mathbf{r}) \quad (1.6)$$

ergibt sich mit Glg. (1.2) als gesamte potentielle Energie in Glg. (1.5).

Durch die Born-Oppenheimer Näherung ist eine formale Vereinfachung erreicht. Es verbleibt zunächst das Problem der Lösung der elektronischen Schrödingergleichung (1.4). Insbesondere die schwache Dispersionswechselwirkung, die durch Ψ^e , respektive $E^e(\mathbf{r})$, beschrieben werden muss, ist nur sehr aufwändigen QM Verfahren zugänglich, wie beispielsweise der Møller-Plesset Störungstheorie [31] oder Konfigurations-Wechselwirkungs-Rechnungen [32–34]. Deren Rechenaufwand beschränkt selbst mit der heute zur Verfügung stehenden Rechenleistung die behandelbaren Systemgrößen noch auf wenige Atome. Deshalb benötigen wir für größere Systeme eine weitere Vereinfachung von E^{vdW} .

Formal lässt sich eine N -Teilchen Energie

$$\begin{aligned} E_N(\mathbf{r}) &= \sum_{i<j}^N E^{(2)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) + \sum_{i<j<k}^N E^{(3)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k) \\ &+ \sum_{i<j<k<l}^N E^{(4)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k, \mathbf{r}_l) + \dots + E^{(N)}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) \end{aligned} \quad (1.7)$$

in Summen von Paar-, Triplet-, Quadruplett-,... Wechselwirkungen zerlegen¹ [21, 35]. Diese n -Tupel Wechselwirkungen $E^{(n)}$ berechnen sich vermöge

$$\begin{aligned} E^{(2)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) &\equiv E_2(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j), \\ E^{(3)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k) &= E_3(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k) - E^{(2)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_j) - E^{(2)}(\mathbf{r}_i, \mathbf{r}_k) - E^{(2)}(\mathbf{r}_j, \mathbf{r}_k), \\ E^{(n)}(\mathbf{r}_{i_1}, \dots, \mathbf{r}_{i_n}) &= E_n(\mathbf{r}_{i_1}, \dots, \mathbf{r}_{i_n}) - \sum_{m=2}^{n-1} \sum_{j_1 < \dots < j_m=1}^n E^{(m)}(\mathbf{r}_{j_1}, \dots, \mathbf{r}_{j_m}), \end{aligned} \quad (1.8)$$

rekursiv aus den Energien E_n von n -Teilchen Subsystemen ($n \leq N$). Für Argon zeigt es sich, dass man die Zerlegung (1.7) auf die Paarwechselwirkungen $E^{(2)}$ beschränken kann, da die Mehrteilchen-Wechselwirkungen $E^{(n)}$, $n > 2$ im Vergleich dazu klein sind. Damit lässt sich die van der Waals Wechselwirkung durch additive Paarpotentiale nähern.

Für seine erste Argon Simulation verwendete Rahman das empirische 6-12 Lennard-Jones Potential

$$E^{\text{LJ}}(\mathbf{r}) = \sum_{i < j}^N 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right], \quad (1.9)$$

in welchem ϵ die Potentialtiefe und σ den van der Waals Radius der Atome bestimmt. Wie in Abbildung 1.3 gezeigt ist, lässt sich E^{vdW} hierdurch sehr gut nähern. Das Ersetzen von QM Vielteilchen Energien durch solch einfache analytische Potentialfunktionen bezeichnet man als Molekularmechanik- (MM) Näherung, welche die Simulation von großen Systemen auf langen Zeitskalen erlaubt.

Bisher haben wir die N Argonatome als isoliertes System betrachtet, also als Cluster im Vakuum. Um jedoch Argon in der Simulation als Flüssigkeit zu beschreiben, ist es nötig, durch geeignete Randbedingungen ein endliches Simulationsvolumen zu definieren. Hierzu verwendet man am einfachsten periodische Randbedingungen (PRB) [21, 24], die in Abbildung 1.4 illustriert sind und auch schon von Rahman für seine erste Simulation verwendet wurden [29]. Der große Vorzug von PRB ist die Definition eines endlichen Volumens V ohne physikalische Ränder, welche durch Randeffekte die Simulation beeinflussen könnten. Ihr Nachteil ist die Einführung einer künstlichen Periodizität in eine nicht periodische Flüssigkeit. Um eventuelle Artefakte durch diese Periodizität zu vermeiden, beschränkt man Wechselwirkungen eines Teilchens i mit einem Teilchen j auf das nächstgelegene Bildteilchen j' (vgl. Abb. 1.4). In dieser im Englischen als *minimum image convention* (MIC) bezeichneten Beschränkung [21] ist der Abstand r_{ij} der Atome i und j , der zur Berechnung des Lennard-Jones Potentials (1.9) benötigt wird, durch

$$r_{ij} = \min\{|\mathbf{r}_j + \mathbf{t}_n - \mathbf{r}_i|, n \in \mathbb{N}_0\} \quad (1.10)$$

gegeben, wobei die \mathbf{t}_n die Gittervektoren der PRB sind (vgl. Abb. 1.4). Durch die MIC wird gewährleistet, dass ein Teilchen weder direkt mit seinen Bildteilchen wechselwirkt,

¹In Glg. (1.7) können auch Einteilchenbeiträge $E^{(1)}(\mathbf{r}_i)$ auftauchen, wenn zum Beispiel externe Potentiale vorhanden sind. Die $E^{(1)}(\mathbf{r}_i)$ wären dann entsprechend in Glgn. (1.7) und (1.8) zu berücksichtigen.

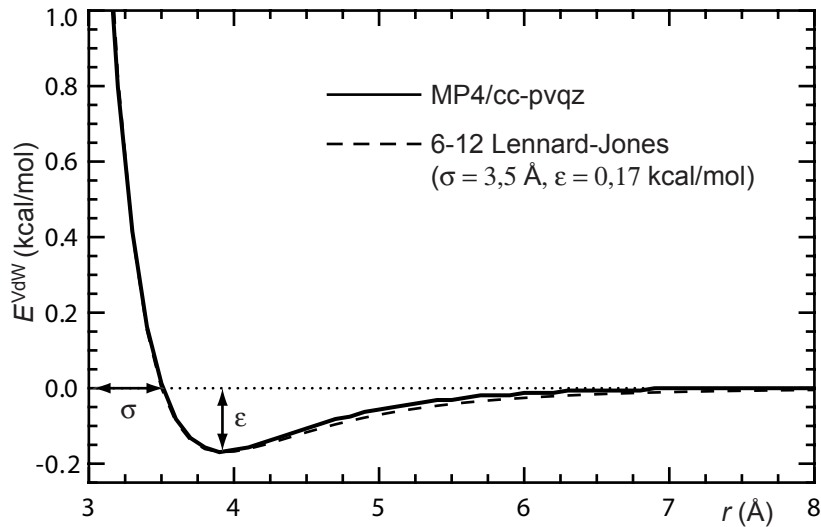


Abbildung 1.3: Van der Waals Wechselwirkung zweier Argonatome in Abhängigkeit vom Abstand r . Die durchgezogene Kurve beschreibt das Ergebnis einer Møller-Plesset Störungsrechnung vierter Ordnung (MP4) [36] mit einem cc-pVQZ Basissatz [37] mit GAUSSIAN 98 [38] (Daten von Andreas Weiß zur Verfügung gestellt). Das fast exakt übereinstimmende Lennard-Jones Potential (gestrichelte Linie) ergibt sich aus dem Nulldurchgang σ und der Potentialtiefe ϵ der MP4 Rechnung.

noch indirekt durch die Kräfte, die das Teilchen und seine Bildteilchen auf *ein* drittes Teilchen ausüben (eine Wechselwirkung über zwei oder mehr Zwischenteilchen ist hingegen möglich). Das durch Glg. (1.10) definierte Abstandsmaß entspricht dem eines dreidimensionalen Torus, welcher ein endliches Volumen ohne Ränder darstellt.

Aus quantenmechanischer Sicht ergibt sich die Dynamik der Atomkerne durch die Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung mit dem in Glg. (1.5) gegebenen Hamiltonoperator. Eine solche Lösung ist jedoch für unser Vielteilchensystem weder ohne Weiteres möglich, noch wirklich nötig, wie eine einfache Energieabschätzung zeigt. Rahman verwendete eine Potentialtiefe $\epsilon = 120 \text{ K} \cdot k_B$ bei einer Simulationstemperatur von 90 K [29]. Daher lag das mittlere Energieniveau bei seiner Simulation im oberen Viertel des bindenden Anteils von E^{vdW} (vgl. Abb. 1.3). In diesem Bereich ist E^{vdW} bereits sehr breit und im Auslauf flach. Daher erwartet man bei dieser thermischen Energie eine hohe Zustandsdichte (kleine Abstände der Energieniveaus) und dementsprechend hohe Quantenzahlen. Entsprechend sollte der klassischen Limes der Newtonschen Bewegungsgleichungen

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} E^{\text{LJ}}(\mathbf{r}) = -m \frac{d^2 \mathbf{r}_i}{dt^2} \quad (1.11)$$

für alle Kerne i die Dynamik des Systems hinreichend gut beschreiben. Hier haben wir bereits die quantenmechanisch zu berechnende van der Waals Energie (1.6) durch das MM Potential E^{LJ} (1.9) ersetzt.

Für Vielteilchensysteme sind die Newtonschen Bewegungsgleichungen nicht analy-

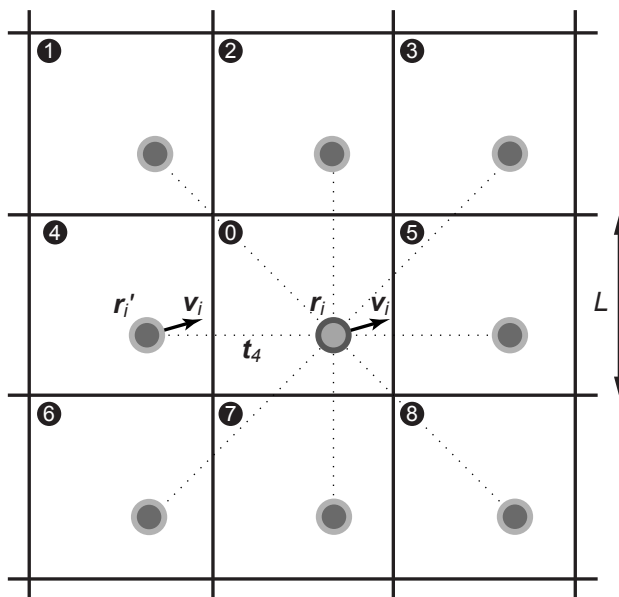


Abbildung 1.4: Periodische Randbedingungen in zwei Dimensionen. Das zentrale Simulationsvolumen, die Zelle 0, ist umgeben von Bildvolumina, von denen hier die nächsten Nachbarn mit 1-8 gekennzeichnet sind. Sie entstehen durch Verschiebung von Zelle 0 um die Vektoren \mathbf{t}_n eines periodischen Gitters, welches in unserem Fall einfach quadratisch mit der Gitterkonstante L ist. Ebenso wie das Simulationsvolumen werden auch die darin enthaltenen Teilchen in die periodischen Zellen kopiert, was durch die gepunkteten Linien angedeutet ist. So befindet sich das Bild des Teilchens \mathbf{r}_i in Zelle 4 an der Stelle $\mathbf{r}_{i'} = \mathbf{r}_i + \mathbf{t}_4$ und bewegt sich dort ebenfalls mit der Geschwindigkeit \mathbf{v}_i . Verlässt das Teilchen i im Laufe der Simulation die Zelle 0 (z.B. in die Zelle 5), so erscheint an der gegenüberliegenden Seite (aus Zelle 4 kommend) ein Bildteilchen i' in Zelle 0. Dieses Bildteilchen i' kann dann mit dem ursprünglichen Teilchen i identifiziert werden, woraus sich der Begriff periodische Randbedingungen ableitet.

tisch lösbar. Deshalb muss man zur numerischen Lösung auf eine zeitdiskrete Integration zurückgreifen, wie beispielsweise auf den Verlet-Algorithmus [39]

$$\mathbf{r}_i(t + \delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \delta t) - \frac{\delta t^2}{2m} \nabla_{\mathbf{r}_i} E^{\text{LJ}}(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N). \quad (1.12)$$

Die Integrationsschrittweite δt sollte dabei hinreichend klein gewählt werden, um die numerischen Diskretisierungsfehler zu minimieren. Typische Größen von δt liegen zwischen 1 fs für Systemen die leichte Wasserstoffatome enthalten und 10 fs für große Atommassen, wie für das von Rahman simulierte Argon [29]. Alternativ zum Verlet Algorithmus (1.12) gibt es noch weitere numerische Integrationsmethoden, wie den von Rahman verwendeten *predictor-corrector* Algorithmus[29] oder den *leap-frog* Algorithmus [40], deren Genauigkeiten unterschiedlich sind. Die Frage der Genauigkeit des verwendeten Algorithmus ist jedoch bei MD Simulationen von untergeordneter Bedeutung, weil dort nicht notwendigerweise auf eine möglichst exakt berechnete Trajektorie abgezielt werden muss: Da

die Dynamik eines solchen Vielteilchensystems chaotisch ist, resultiert bereits aus einer winzigen Abweichung zu einem gegebenen Zeitpunkt binnen kurzer Zeit eine völlig verschiedene Trajektorie, welche damit keine reguläre Größe der Simulation ist [41]. Die Genauigkeit des Algorithmus spielt lediglich im Bezug auf die Erhaltung der Gesamtenergie

$$E \equiv \underbrace{\frac{1}{2}m \sum_i \mathbf{v}_i^2}_{E^{\text{kin}}} + E^{\text{LJ}} \quad (1.13)$$

eine Rolle, da Fehler bei der Integration algorithmisches Rauschen verursachen, welches zu einer Erwärmung und damit zu einem Anstieg der Gesamtenergie des Systems führt.

Als Startbedingungen für seine Simulation verwendete Rahman beliebige Positionen für die Argonatome und initiale Geschwindigkeiten, die einer Maxwellverteilung bei einer Temperatur $T = 90$ K gehorchten. Die Gesamtdauer seiner Trajektorie betrug 780 Integrationsschritte, was immerhin einer Zeit von fast 8 ps entspricht.

Aus den abgespeicherten Koordinaten und Geschwindigkeiten einer solchen Simulation lassen sich näherungsweise die Zustandssumme und die thermodynamische Erwartungswerte des simulierten (mikrokanonischen) NVE -Ensembles bilden, wenn man die *Ergodizität* der Simulation annimmt [24], d.h., wenn man unterstellt, das System habe im Laufe der Simulation alle relevanten Bereiche des Phasenraums gemäß ihrer statistischen Häufigkeit abgetastet. Dies setzt jedoch eine hinreichende Länge der Trajektorie voraus.

Um längere Trajektorien oder größere Systeme berechnen zu können, gilt es, die jeweils zur Verfügung stehende Rechenleistung optimal auszunutzen. Aus der Form der Gln. (1.9) und (1.12) ist unmittelbar ersichtlich, dass der Aufwand zur Berechnung von E^{LJ} (und damit auch der Gradienten, respektive Kräfte) mit N^2 skaliert, während der Aufwand für die eigentliche Integration nur linear mit N anwächst. Daher ist die Kraftberechnung der limitierende Faktor bei MD Simulationen und ihre Optimierung durch schnellere, besser skalierende Algorithmen ein vorrangiges Ziel bei der Entwicklung von MD Methoden.

In unserem Beispiel des flüssigen Argons fallen die Energiebeiträge mit zunehmenden Abständen r_{ij} schnell ab. Daher lässt sich E^{LJ} näherungsweise als

$$E_{R_c}^{\text{LJ}}(\mathbf{r}) = \sum_{i < j}^N \Theta^{\text{H}}(R_c - r) 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (1.14)$$

mit der Abschneidefunktion (Heaviside Stufenfunktion)

$$\Theta^{\text{H}}(x) = \begin{cases} 1 & x > 0 \\ 0 & x \leq 0 \end{cases} \quad (1.15)$$

schreiben, d.h. es werden nur Wechselwirkungsbeiträge bis zu einem gewissen Atom-Abstand R_c (*cutoff radius*) berücksichtigt. Damit skaliert der Rechenaufwand nur noch

mit NR_c^3 , also nur noch linear mit N mit einem mehr oder weniger großen Vorfaktor.¹ Wählt man R_c kleiner als

$$R_m \equiv \frac{1}{2} \min\{|\mathbf{t}_i|, \mathbf{t}_i \neq \mathbf{0}\}, \quad (1.16)$$

so erfüllt man die MIC (1.10) und gewährleistet zusätzlich die Isotropie der Wechselwirkungen. R_m ist dabei der Radius der größten Kugel die vollständig in das Simulationsvolumen passt. Rahman verwendete beispielsweise $R_c = 2,25 \sigma$, um seine Simulation mit der damals zur Verfügung stehenden Rechenleistung zu ermöglichen. Jeder Integrations-schritt seiner Rechnung benötigte 40 s auf einem CDC 3600 Computer.²

Nimmt man für $r \geq R_c$ eine konstante Teilchendichte $\rho \equiv N/V$ an, so lässt sich der durch das Abschneiden der Wechselwirkung eingeführte Fehler der Energie durch das Volumenintegral

$$-\frac{N}{2} \int_{R_c}^{\infty} 4\pi r^2 \rho 4\epsilon \frac{\sigma^6}{r^6} dr = -\frac{8\pi\rho N\epsilon\sigma^6}{3} \frac{1}{R_c^3} \quad (1.17)$$

des dispersiven Terms des Lennard-Jones Potentials (1.9) außerhalb von R_c abschätzen. Dieser Term kann als Energiekorrektur in der Simulation berücksichtigt werden, was einer sog. Molekularfeld-Näherung entspricht. Durch die Isotropie der van der Waals Wechselwirkung ist der Fehler bei der Kraftberechnung minimal, da sich die vernachlässigten Kräfte aus verschiedenen Raumrichtungen im Mittel gegenseitig aufheben.

Aus seiner Simulation berechnete Rahman beispielsweise die Diffusionskonstante der Argonatome und die radiale Paarkorrelationsfunktion $g_{\text{ArAr}}(r)$ und stellte jeweils sehr gute Vergleichbarkeit mit den zur Verfügung stehenden experimentellen Daten fest [29]. Von diesem ersten Nachweis der Validität der MD an entwickelte sich das Gebiet rasch weiter, was wohl auch mit der breiter werdenden Verfügbarkeit von Computern, zumindest im Bereich der Forschung, zu tun hatte. In diesem Zusammenhang sind insbesondere die Arbeiten von Verlet *et al.* hervorzuheben, die systematisch die Eigenschaften der Lennard-Jones Flüssigkeit untersucht haben [39, 42, 43].

1.2.2 Molekulare, polare Flüssigkeiten: Wasser

Nach den Erfolgen bei der Beschreibung der van der Waals Flüssigkeiten durch MD Simulationen war es wiederum Aneesur Rahman, der zusammen mit Frank H. Stillinger Anfang der 70'ger Jahre die ersten MD Simulationen von flüssigem Wasser durchführte [35, 44, 45].

Beim Übergang von atomarem Argon zu molekularem H_2O stellt sich die methodische Frage, wie die intramolekularen Freiheitsgrade zu behandeln sind, die durch die kovalenten O–H Bindungen der Wasserstoffe an den Sauerstoff und den H–O–H Bindungswinkel gegeben sind. Da deren Eigenschaften aus quantenmechanischer Sicht durch Glg.

¹Ein effizienter Algorithmus zur Bestimmung der Atompaare mit $r_{ij} < R_c$ wird beispielsweise von Verlet gegeben [39].

²Siehe z.B. <http://www.scd.ucar.edu/computers/gallery/cdc/3600.html>

(1.5) gegeben sind, stellen wir zunächst, wie bei Argon, eine energetische Betrachtung voran. Separiert man für ein einzelnes Molekül die internen von den Translations- und Rotationsfreiheitsgraden, so ergibt sich als energetisch niedrigste Lösung von Glg. (1.5) die H–O–H Winkelschwingungsmode bei etwa 1670 cm^{-1} [46]. Damit liegt diese Mode bei $T = 300\text{ K}$ um einen Faktor acht über der thermischen Energie $k_B T \cong 210\text{ cm}^{-1}$ und ist daher thermisch kaum jemals angeregt. Sieht man von den Nullpunktbewegungen der intramolekularen Schwingungen ab, so ist ein Wassermolekül als starrer Körper zu betrachten. Da man somit keine schnellen (intramolekularen) vibronischen Freiheitsgrade beschreiben muss, ermöglicht dies die Wahl von größeren Integrationsschritten (typischer Wert $\delta t = 2\text{ fs}$ bei $T = 300\text{ K}$). Jedoch ist bei der Integration für die Erhaltung der Molekülgeometrie zu sorgen.

Eine Möglichkeit der Geometrieerhaltung bietet die separate Integration der Bewegungsgleichungen des Schwerpunkts (Newton) und der Orientierungsfreiheitsgrade (Euler) [47], wobei letztere entweder durch Euler-Winkel [35] oder einen Quaternionen Formalismus [14] dargestellt werden können. Alternativ ist eine rein kartesische Integration der Atombewegung möglich. Im Lagrange-Formalismus wird bei letzterer Methode die Erhaltung der Molekülgeometrie durch die Einführung von holonomen Zwangsbedingungen gewährleistet [47], welche die O–H und H···H Abstände konstant halten. Die dafür nötigen Lagrange-Multiplikatoren und die daraus resultierenden Zwangskräfte werden bei jedem Integrationsschritt neu bestimmt, wofür eine Reihe verschiedener, teils iterativer, Algorithmen entwickelt wurden, wie z.B. SHAKE [48], SETTLE [49], LINCS [50] und M-SHAKE [51]. Die Vorteile, die Geometrie durch Zwangsbedingungen zu erhalten, sind zum einen die leichte Übertragbarkeit auf Moleküle, bei denen nur ein Teil der internen Freiheitsgrade festgehalten wird, und zum anderen, dass sie keine rechenaufwändigen Transformationen zwischen kartesischen und Winkel-Koordinaten benötigen.

Im Gegensatz zur rein technischen Frage der Integrationsmethode ist die Definition eines geeigneten MM Wechselwirkungspotentials zwischen den Wassermolekülen von grundlegender physikalischer Bedeutung. Durch die große Elektronegativität des Sauerstoffs sind die O–H Bindungen sehr polar, was sich im großen Dipolmoment von $1,85\text{ D}$ eines Wassermoleküls im Vakuum zeigt [52]. Daher ist zwischen Wassermolekülen, neben der van der Waals Wechselwirkung, auch eine elektrostatische Wechselwirkung zu berücksichtigen. Erschwerend kommt hinzu, dass ein Wassermolekül neben seinem großen permanenten Dipolmoment auch noch eine große mittlere Polarisierbarkeit von $1,47\text{ \AA}^3$ aufweist [53]. Daher ist die Ladungsverteilung in einem Wassermolekül stark vom lokalen elektrischen Feld abhängig. Dies hat zu Folge, dass bei einem Wassermolekül in kondensierter Phase im Mittel ein zusätzliches Dipolmoment von bis zu $0,9\text{ D}$ induziert wird [54–56], welches darüber hinaus noch mit einer Standardabweichung von etwa $0,2\text{ D}$ fluktuiert [56]. Ebenso vergrößern sich in kondensierter Phase die O–H Bindungslängen um 3% und der Bindungswinkel um 2% gegenüber dem Vakuum [14, 57].

Die Polarisation eines Wassermoleküls hängt von den elektrischen Feldern ab, die von den umgebenden Molekülen erzeugt werden. Daher ist bei Wasser eine Beschreibung durch eine additive Paarwechselwirkung, wie sie bei dem vorherigen Beispiel Argon durch den Formalismus (1.7) und (1.8) definiert wurde, nicht möglich. So schätzt man, dass be-

reits beim Wasser-Trimer mindestens 10 % der intermolekularen Wechselwirkungsenergie nicht auf paarweise additiven Wechselwirkungen beruhen [14, 58, 59]. Drei- und Mehrteilchen Wechselwirkungen [Glg. (1.7)] in MM Potentialen von Wasser verbieten sich jedoch aufgrund ihres Skalierungsverhaltens (kubisch, quartisch, . . .) und der Schwierigkeit, sie geeignet zu parametrisieren. Daher werden bei der Entwicklung von Wassermodellen zwei Strategien verfolgt:

Bei *effektiven Modellen* werden, einer Molekularfeld-Näherung folgend, lediglich die mittleren Polarisierungseffekte im Modell berücksichtigt. Die Eigenschaften eines Wassermoleküls ändern sich also während der Simulation nicht. Die somit gewährte paarweise Additivität der Wechselwirkung ermöglicht eine einfache Implementierung und erfordert nur einen geringen Rechenaufwand. Jedoch müssen für die Parametrisierung bestimmte Umgebungsbedingungen wie Temperatur, Dichte und Druck gewählt werden. Auch hängt die Parametrisierung prinzipiell von den gewählten Näherungen im Simulationsmodell ab. Eine Übertragbarkeit des Modells auf andere Bedingungen ist damit nicht gewährleistet. Beispiele für effektive Modelle sind BNS [35, 60], ST2 [45], SPC [61], TIP3P und TIP4P[62] und TIP5P [63].

Bei *polarisierbaren Modellen* wird die Polarisierung durch die Umgebung im Modell explizit in Form eines Punktdipols oder einer Ladungsverschiebung berücksichtigt. Dies erfordert im Vergleich zu den effektiven Modellen einen wesentlich höheren Rechenaufwand, da die Polarisationsgleichungen für die Wassermoleküle in jedem Schritt, zumindest näherungsweise, selbstkonsistent gelöst werden müssen [14]. Demgegenüber gewähren polarisierbare Modelle ein höheres Maß an Übertragbarkeit auf andere Umgebungsbedingungen. Insbesondere sollten polarisierbare Modelle Wasser in komplexen Umgebungen, wie in ionischen Lösungen oder in Proteinen, sehr viel besser beschreiben. Beispiele für polarisierbare Modelle sind DCF [64], TIP4P/P [65] und PPC [66].

Da das von Rahman und Stillinger verwendete (effektive) BNS Modell [35, 60] sehr kompliziert ist, betrachten wir an dieser Stelle stattdessen exemplarisch das in Abbildung 1.5 skizzierte einfachere TIP3P Modell (*three point transferable interaction potential*) [62]. Im TIP3P Modell sind die Wechselwirkungen zwischen zwei Molekülen i und j über die Atompositionen $\mathbf{r}_{i,O}$, \mathbf{r}_{i,H_1} , \mathbf{r}_{i,H_2} , $\mathbf{r}_{j,O}$, \mathbf{r}_{j,H_1} , \mathbf{r}_{j,H_2} definiert. Die gesamte potentielle Energie

$$E_{ij}^{\text{TIP3P}} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{|\mathbf{r}_{i,O} - \mathbf{r}_{j,O}|} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{|\mathbf{r}_{i,O} - \mathbf{r}_{j,O}|} \right)^6 \right] + \sum_{k,l \in \{O,H_1,H_2\}} \frac{q_k q_l}{|\mathbf{r}_{i,k} - \mathbf{r}_{j,l}|} \quad (1.18)$$

setzt sich aus der van der Waals Wechselwirkung der Sauerstoffe und den Coulombwechselwirkungen der Partialladungen q_k und q_l (siehe Abb. 1.5) zusammen. Im Vergleich zur Paarwechselwirkung in Argon, dessen Atome etwa gleich groß wie Wassermoleküle sind, ist der Rechenaufwand, bei gleicher Systemgröße, beim TIP3P Modell somit durch die zusätzliche Coulombwechselwirkungen um einen Faktor zehn größer. Kompliziertere Modelle wie BNS, ST2, TIP4P oder TIP5P enthalten neben den Atomorten noch weitere Wechselwirkungszentren, um die Ladungsverteilung der beiden Elektronenpaare in den nicht bindenden Orbitalen (*lone pairs*) des Sauerstoffs besser zu beschreiben. Dement-

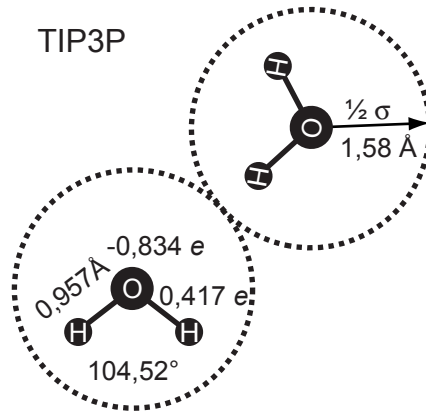


Abbildung 1.5: Das TIP3P Wassermolekül [62]. Die gezeigte Geometrie von TIP3P entspricht der Vakuumgeometrie von Wasser. Der Sauerstoff trägt eine negative Partialladung, die Wasserstoffe halb so große positive Ladungen. Ein van der Waals Potential der Tiefe $\epsilon=0,1521$ kcal/mol ist nur zwischen Sauerstoffatomen definiert, was durch ein zweites Molekül im Abstand $\sigma = 3,16$ Å angedeutet ist.

sprechend steigt auch der Rechenaufwand für diese Modelle.

Um den Aufwand für die Berechnung der Coulombwechselwirkung zu begrenzen, kann man nun analog zu Glg. (1.14) versuchen, mit

$$\Phi^{\text{SC}}(r) = \Theta^{\text{H}}(R_c - r) \frac{q}{r} \quad (1.19)$$

das elektrostatische Potential einer Ladung q im Abstand r bei $r = R_c$ abzuschneiden. Dieser Ansatz wird als SC Methode bezeichnet, wobei das Kürzel SC für *straight cutoff* steht, also für ein unkorrigiertes Abschneiden der Wechselwirkung. Eine zu Glg. (1.17) analoge Abschätzung des dadurch eingeführten Fehlers ist, aufgrund der großen Reichweite der attraktiven und repulsiven Coulombkräfte, nicht mehr ohne weiteres möglich. Um dennoch zu einer Fehlerabschätzung zu gelangen, entwickeln wir die Ladungsverteilung $\varrho(\mathbf{r})$ in einem Lösungsmittelmolekül nach (sphärischen) Multipolmomenten [67]

$$\mu_{lm} = \int Y_{lm}^*(\vartheta, \varphi) r^l \varrho(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (1.20)$$

mit den Kugelflächenfunktionen Y_{lm} und den Ortsvektoren $\mathbf{r} = (r, \vartheta, \varphi)$ in Kugelkoordinaten. Verwenden wir nun die Norm $\|\mu_l\| \equiv \sum_{m=-l}^l |\mu_{lm}|$, so gibt

$$E_l^{\text{max}}(r) = c_l \frac{\|\mu_l\|^2}{r^{2l+1}}, \quad (1.21)$$

mit einer Konstante c_l , eine obere Grenze für die Wechselwirkungsenergie zwischen den Multipolen der Stufe l zweier Moleküle im Abstand r an, wobei wir r als groß gegenüber dem Moleküldurchmesser annehmen. Da die Abschneidefunktionen üblicherweise nicht

auf atomarer Ebene sondern auf molekularer Ebene ausgewertet werden, d.h., Wechselwirkungen mit allen Atomen eines Moleküls werden entweder berücksichtigt oder nicht berücksichtigt, ergibt sich nun durch das Integral

$$\frac{1}{2} N_m \rho_m \int_{R_c}^{\infty} 4\pi r^2 E_l^{\max}(r) dr = 2\pi N_m \rho_m c_l |\mu_l|^2 \int_{R_c}^{\infty} r^{1-2l} dr \quad (1.22)$$

über den Außenraum einer Abschneidekugel des Radius R_c eine obere Grenze für den eingeführten Fehler in einem System mit N_m Molekülen der Teilchendichte $\rho_m \equiv N_m/V$.

Dieses Integral divergiert für $l = 0$ und $l = 1$ und liefert erst für $l \geq 2$ einen endlichen Wert. Daraus folgt, dass man erst bei Flüssigkeiten, deren niedrigstes nichtverschwindendes molekulares Multipolmoment der Quadrupol ist, bei Verwendung eines Abscheideradius R_c sicher sein kann, dass der eingeführte Fehler endlich ist, mit wachsendem R_c abnimmt und somit bei hinreichend großen Werten von R_c vernachlässigt werden kann.

Für Flüssigkeiten mit molekularen Monopolen und Dipolen, wie z.B. wässrige oder ionische Lösungen, ist daher zunächst unklar, wie sich ein Abschneiden (1.19) auf die Ergebnisse der Simulation auswirkt. Es hat sich aber gezeigt, dass bei solchen Simulationen abstandsabhängige Ordnungsparameter, wie Paarkorrelationsfunktionen oder Dipol-Dipol Korrelationsfunktionen, schwerwiegende Artefakte bei $r = R_c$ aufweisen [68–70]. Auch hängen Observablen wie Druck, Solvatisierungsenergie oder Dielektrizitätskonstante vom verwendeten Wert von R_c ab.

Als Ursache hierfür lässt sich zunächst die Unstetigkeit des elektrostatischen Potentials und des Feldes bei $r = R_c$ vermuten, da bei den üblicherweise verwendeten Werten von $9 \text{ \AA} \leq R_c \leq 15 \text{ \AA}$ an dieser Stelle ein erheblicher Sprung auftritt, wie in Abbildung 1.6 gezeigt ist. Der Sprung des elektrischen Feldes $\Delta \mathbf{E}^{R_c}$ hat zur Folge, dass ein Teilchen der Ladung q bei Überschreiten der Abschneidegrenze einen Kraftstoß der Stärke $q \Delta \mathbf{E}^{R_c} \delta t$ erfährt, was zu einem Aufheizen des Systems führt. Enthält ein System gleichnamige Ionen, so sammeln sich diese aufgrund des Potentialsprungs gerade außerhalb der Abschneidekugel um ein gegebenes Ion gleicher Ladung an [68, 69].

Die Unstetigkeit des Potentials lässt sich korrigieren, indem man z.B. das abgeschnittene Coulombpotential

$$\Phi^{\text{SH}}(r) = \Theta^{\text{H}}(R_c - r) \left(\frac{q}{r} - \frac{q}{R_c} \right) \quad (1.23)$$

einer Ladung q um den Potentialsprung bei R_c verschiebt (sog. *shift*-Funktion), oder die Heaviside Stufenfunktion durch eine auf einer Breite $2d \ll R_c$ (kubisch) geglättete Schaltfunktion (*switch*-Funktion)

$$\Theta^{\text{k}}(x) = \begin{cases} 1, & x > d \\ \frac{x}{4d} \left[3 - \left(\frac{x}{d} \right)^2 \right] + \frac{1}{2}, & -d < x \leq d \\ 0, & x \leq -d \end{cases} \quad (1.24)$$

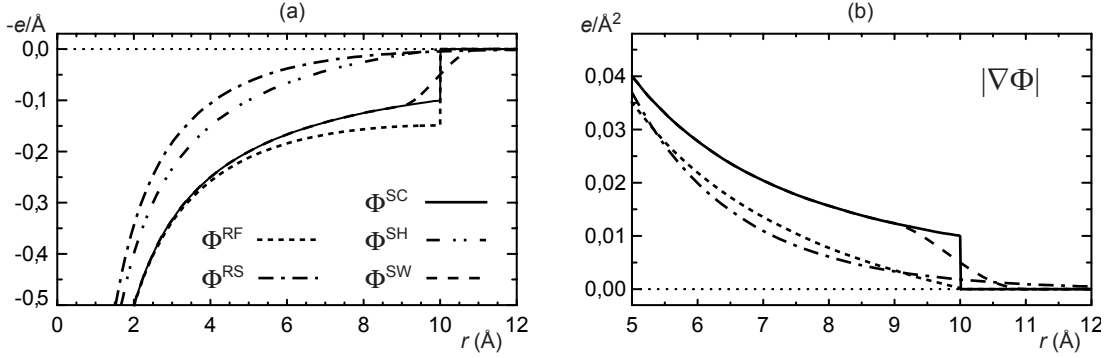


Abbildung 1.6: Modifizierte Wechselwirkungspotentiale (a) und deren Gradienten (b) einer Ladung $q = -e$. Bei den abgeschnittenen Potentialen Φ^{SC} [*straight cutoff*, (1.19)], Φ^{SH} [*shifted*, (1.23)], Φ^{SW} [*switch*, (1.25)] und Φ^{RF} [Reaktionsfeld, (1.26)] wurden die Parameter $R_c = 10 \text{ Å}$, $d = 1 \text{ Å}$ (Φ^{SW}) und $\epsilon_e = 1$, $\epsilon_a = 79$ (Φ^{RF}) verwendet. Man beachte, dass hier, der Einfachheit halber, die Gradienten bei den abgeschnittenen Potentialen nicht auf die Funktionen Θ^{H} und Θ^{k} angewendet wurden. Das Potential des Ortsraumanteils der Gittersummenmethoden Φ^{RS} [*real space*, (1.29)] wurde mit $\alpha = 2/R_c^2$ parametrisiert, was einer Gaußbreite von $\sigma = R_c/2$ entspricht. Das Potential Φ^{RF} weist zwar bei R_c den größten Sprung auf, der Gradient (die Kraft) geht an dieser Stelle jedoch nahezu stetig gegen Null, wodurch bei MD Simulationen nur geringes Rauschen verursacht wird.

ersetzt, so dass das Potential

$$\Phi^{\text{SW}}(r) = \Theta^{\text{k}}(R_c - r) \frac{q}{r} \quad (1.25)$$

stetig und differenzierbar wird [71]. Beide Potentiale sind in Abbildung 1.6 dem Potential Φ^{SC} gegenübergestellt. Durch diese Methoden kann zwar die Energieerhaltung verbessert und das Rauschen verringert werden, jedoch werden die bei den Ordnungsparametern auftretenden Artefakte kaum beeinflusst.

Der Grund für das Auftreten der beobachteten schwerwiegenden Abschneideartefakte bei polaren und geladenen Flüssigkeiten ist das unzulängliche physikalische Modell, das dieser Näherung zugrunde liegt. Wie in Abbildung 1.7(a) skizziert ist, liegt dem bisher betrachteten unkorrigierten Abschneiden die Annahme zugrunde, das polare explizit beschriebene Lösungsmittel befinde sich in einer Abschneidekugel, die von einem Medium Dielektrizitätskonstante $\epsilon_a = 1$, dem Vakuum, umgeben ist. Der resultierende große Sprung der Dielektrizitätskonstante an der Abschneidegrenze verursacht dort Oberflächeneffekte, welche sich in den Abschneideartefakten zeigen.

Um solche Abschneideartefakte zu vermeiden, muss daher im gesamten Raum ein Dielektrikum beschrieben werden, dessen Dielektrizitätskonstante der des simulierten Lösungsmittels, im betrachteten Fall des Wassers, entspricht. Hierzu werden im wesentlichen zwei verschiedene Ansätze verfolgt, die Reaktionsfeld (RF) -Korrekturmethode [69, 72–74] und die Ewald Gittersummen (*lattice summation*, LS) [75–77].

Wie in Abbildung 1.7(b) skizziert ist, nimmt man bei RF Methoden außerhalb der Abschneidekugel ein dielektrisches Kontinuum an. Die Wechselwirkungen von Ladun-

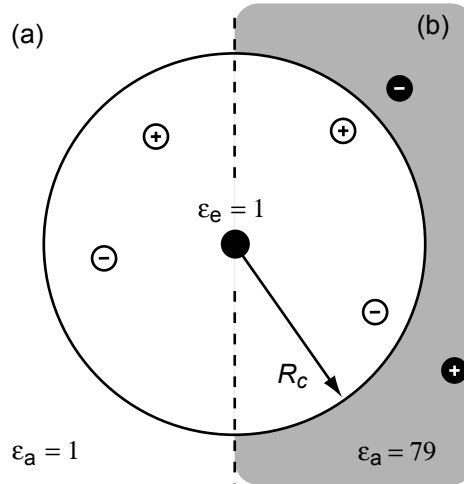


Abbildung 1.7: Innerhalb einer Abschneidekugel mit Radius R_c um ein gegebenes Teilchen (schwarzer Kreis) wird die Abschirmung durch das umgebende Lösungsmittel explizit beschrieben, weshalb man hier üblicherweise eine Dielektrizitätskonstante $\epsilon_e = 1$ verwendet. Beim unter (a) gezeigten unkorrigierten Abschneiden (*straight cutoff*) nimmt man außerhalb der Abschneidekugel Vakuum ($\epsilon_a = 1$) an und vernachlässigt somit die elektrostatische Abschirmung durch das Lösungsmittel in diesem Bereich. Bei der unter (b) dargestellten Reaktionsfeld-Korrektur beschreibt man das außerhalb der Abschneidekugel liegende Lösungsmittel vermöge einer Molekularfeld-Näherung als dielektrisches Kontinuum. Dessen Dielektrizitätskonstante ϵ_a wählt man entsprechend der des expliziten Lösungsmittels, was unter (b) für Wasser mit $\epsilon_a = 79$ angedeutet ist. Die Abschirmung durch das umgebende Kontinuum modifiziert die Coulombwechselwirkung der Ladungen innerhalb der Abschneidekugel. Dies ist im Bild durch (schwarze) Spiegelladungen im Kontinuum dargestellt.

gen innerhalb der Abschneidekugel werden dann durch die Polarisation des Kontinuums modifiziert, was in Abb. 1.7(b) durch Spiegelladungen angedeutet ist. Wählt man den Radius der dielektrischen Grenzfläche identisch mit R_c , so ergibt sich das Wechselwirkungspotential einer Ladung zu¹ [79]

$$\Phi^{\text{RF}}(r) = q \left(\frac{1}{r} + \frac{\epsilon_a - \epsilon_e}{2\epsilon_a + \epsilon_e} \frac{r^2}{R_c^3} \right) \Theta^{\text{H}}(R_c - r). \quad (1.26)$$

Damit erfolgt an der Abschneidegrenze lediglich ein Übergang von einem explizit beschriebenen Dielektrikum zu einem unendlich ausgedehnten, implizit beschriebenen Dielektrikum. Im Grenzübergang $\epsilon_a \rightarrow \infty$ wird insbesondere die Ableitung von Φ^{RF} bei R_c stetig, was bei Wasser mit $\epsilon = 79$ zumindest schon näherungsweise der Fall ist, wie in Abb. 1.6 zu sehen ist. Jedoch sei hier darauf hingewiesen, dass diese Näherung lediglich lokal gültig ist, d.h. separat für die Abschneidekugel jedes gegebenen Teilchens, welche

¹In Glg. (1.26) kann zusätzlich noch ein konstanter „Born“-Term [78] berücksichtigt werden, der die elektrostatische freie Energie der Polarisation des Kontinuums durch das zentrale Atom beschreibt [70]. Hierdurch kann der Potentialsprung bei R_c ausgeglichen werden (vgl. Abb. 1.6).

sich mit diesem mitbewegt (*moving boundary/reaction field*, MB/RF). Ein Überlapp zwischen den verschiedenen Abschneidekugeln wird nicht berücksichtigt. Dennoch führt die Verwendung von MB/RF Methoden zu einer deutlichen Reduktion der Abschneideartefakte gegenüber SC [69, 74].

Bei LS Methoden vermeidet man ein Abschneiden der Elektrostatik, indem man die Wechselwirkungen einer Ladung mit allen periodischen Bildern der Teilchen im Simulationssystem berücksichtigt und damit die MIC aufgibt. Damit ist das Potential am Ort einer Ladung q_i vermöge

$$\Phi^{\text{LS}}(\mathbf{r}_i) = \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i \vee n \neq 0}}^N \frac{q_j}{|\mathbf{r}_j + \mathbf{t}_n - \mathbf{r}_i|} \quad (1.27)$$

durch die Summe der Coulombpotentiale aller Bildladungen außer der Selbstwechselwirkung gegeben. In dieser Form konvergiert das Potential jedoch nur sehr langsam mit n und ist daher für MD Simulationen nicht geeignet. Jedoch lässt sich die Glg. (1.27) zugrundeliegende Ladungsverteilung durch Addition gegengleicher Gaußfunktionen (Addition der Null), deren (inverse) Breite durch einen Parameter α bestimmt ist, als

$$\begin{aligned} \varrho(\mathbf{r}) = & \sum_{n \in \mathbb{N}_0} \sum_{j=1}^N q_j \left[\delta(\mathbf{r}_j + \mathbf{t}_n - \mathbf{r}) - \left(\frac{\alpha}{\pi}\right)^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\alpha|\mathbf{r}_j + \mathbf{t}_n - \mathbf{r}|^2\right) \right] \\ & + \sum_{n \in \mathbb{N}_0} \sum_{j=1}^N q_j \left(\frac{\alpha}{\pi}\right)^{\frac{3}{2}} \exp\left(-\alpha|\mathbf{r}_j + \mathbf{t}_n - \mathbf{r}|^2\right) \end{aligned} \quad (1.28)$$

schreiben. Die erste Summe entspricht nun gaußförmig abgeschirmten Punktladungen, deren elektrostatische Potentiale

$$\Phi^{\text{RS}}(r) = q \frac{\text{erfc}(\sqrt{\alpha}r)}{r} \quad (1.29)$$

durch die komplementäre Fehlerfunktion erfc im Ortsraum schnell abfallen (RS steht für *real space*, den Ortsraum; vgl. Abb. 1.6). Damit lässt sich hier die Summation des Potentials auf Teilchenabstände $r < R_c$ beschränken, wobei sich der dadurch gemachte (endliche) Fehler als Funktion von α und R_c ergibt [24]. Die zweite Summe in Glg. (1.28) beschreibt rein gaußförmige Ladungsverteilungen, deren Potential nun leicht im Fourierraum zu berechnen ist. Aufgrund der Periodizität des Systems müssen im Fourierraum nur diskrete Wellenvektoren k berücksichtigt werden. Die Glattheit der Gaußfunktionen, die durch den Parameter α bestimmt wird, ermöglicht es auch hier die entsprechende Summation (siehe z.B. [24]) auf Wellenvektoren $|\mathbf{k}| < K_c$ zu beschränken, wobei man den Fourierabschneideradius K_c so bestimmt, dass der maximale Fehler dem im Ortsraum entspricht. Bei optimaler Wahl der Parameter α , R_c und K_c reduziert sich das Skalierungsverhalten auf $N^{3/2}$ bei gleichbleibender Genauigkeit. Moderne Algorithmen wie PME (*particle-mesh Ewald*, [77]) oder P3M (*particle-particle particle-mesh*, [76]) erreichen durch Verwendung schneller Fouriertransformations-Algorithmen ein Skalierungsverhalten von $N \log N$.

Inwieweit ist jedoch die Annahme eines periodischen elektrostatischen Potentials zusätzlich zur Periodizität des Simulationssystems zulässig? Wie wirkt sich diese zusätzliche Periodizität auf die Beschreibung eigentlich aperiodischer Flüssigkeiten aus? Diese Fragen werden wir im Kontext der komplexeren Solvat-Systeme behandeln, welche wir im folgenden Abschnitt am Beispiel von Proteinen in Lösung diskutieren werden.

1.2.3 Komplexe Flüssigkeiten: Proteine in Lösung

Nachdem wir im vorangegangenen Abschnitt gesehen haben, wie kompliziert bereits die Modellierung eines anscheinend so einfachen Moleküls wie des Wassers ist, mutet der Versuch, so komplexe Moleküle wie Proteine, die viele hundert verschiedene Atome enthalten, in einer Computer-Simulation zu beschreiben, mehr als verwegen an. Als erste wagten diesen Schritt McCammon, Gelin und Karplus (1977) [80] am Beispiel des 58 Aminosäuren kleinen wasserlöslichen *Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor* (BPTI), welches damit zum „Wasserstoff-Molekül“ der Proteindynamik wurde [23]. Mit ihrer Simulation zeigten diese Autoren erstmals, dass die Dynamik im Inneren von Proteinen eher der von Flüssigkeiten als der von Festkörpern ähnelt [80]. Damit wiederlegten sie das damalige, von der Röntgenkristallographie geprägte, vorherrschende Bild von rigiden, dichtgepackten Proteinstrukturen [23].

In dieser ersten Proteinsimulation wurde BPTI im Vakuum beschrieben und somit die Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel vernachlässigt. Da Proteine ihre native Struktur jedoch nur in einer physiologischen Umgebung annehmen, hatte dies zur Folge, dass sich bereits am Ende der kurzen 9 ps Trajektorie erste strukturelle Zerfallserscheinungen zeigten. Weitere Simulationen von BPTI mit expliziten Lösungsumgebungen folgten erst später in den 80'ger Jahren [81–84]. In diesen Simulationen zeigte sich, dass jeder Schritt bei der Verbesserung der Beschreibung der Lösungsumgebung die Stabilität des Proteins erhöhte.

Um einem Verständnis des MD Ansatzes zur Beschreibung von Proteindynamik näher zu kommen, wollen wir den typischen Aufbau von heutigen Proteinkraftfeldern betrachten [71, 85, 86]. Da man deren aufwändige Parametrisierung nicht für jedes Protein einzeln durchführen kann, beruhen die Kraftfelder auf einer Klassifikation der Proteinbausteine, deren Eigenschaften als invariant angenommen werden. Entsprechend stellen sie lediglich separate Parameter für die zwanzig verschiedenen Aminosäuren einschließlich ihrer typischen Modifikationen (z.B. Protonierung, Verbrückung, . . .) zur Verfügung. Damit wird beispielsweise das in Abbildung 1.8 gezeigte Alanin in jedem Protein gleich beschrieben, unabhängig von seiner jeweiligen lokalen Umgebung. Um eine weitere Reduktion der Komplexität des Kraftfelds zu erreichen, weist man jedem Atom eines Peptids einen chemischen Typ zu. Hierzu unterscheidet man bei Atomen des gleichen chemischen Elements die chemischen Bindungsumgebungen, in denen sie vorkommen. So verwendet beispielsweise das CHARMM22 Kraftfeld [71] 19 verschiedene Kohlenstoff-Typen.

Wie bei Wasser führt auch hier eine energetische Betrachtung zu einer geeigneten Beschreibung der internen Freiheitsgrade in Proteinen. Im Gegensatz zum vibronischen Spektrum von Wasser ist jenes von Proteinen breit. Besonders dicht ist es im Bereich zwi-

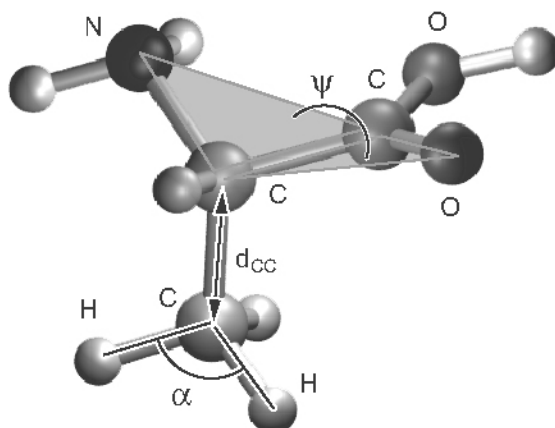


Abbildung 1.8: Interne Koordinaten in Proteinen am Beispiel des Alanins. Proteinkraftfelder werden nach internen Koordinaten parametrisiert, die durch die chemischen Bindungen definiert sind. Als Beispiele für solche Koordinaten sind der C–C Bindungsabstand d_{CC} und der H–C–H Bindungswinkel α der Methylgruppe eingezeichnet. Als weitere interne Koordinaten beschreiben Dihedralwinkel Torsionen um einzelne Bindungen. Der eingezeichnete Dihedralwinkel ψ ist durch den Winkel zwischen der CCN-Ebene und der CCO-Ebene definiert.

schen 0 cm^{-1} und 1700 cm^{-1} . Daher kann in Proteinen ein großer Teil der Schwingungsmoden thermisch angeregt werden. Die zugehörigen Freiheitsgrade müssen deshalb dynamisch beschrieben werden und können nicht mehr als starr angenommen werden. Viele dieser Moden sind nichtlokal und können miteinander koppeln. Lediglich die Wasserstoff-Streckschwingungen, die im IR Spektrum oberhalb von 2900 cm^{-1} zu finden sind, sind thermisch nicht angeregt und koppeln nur sehr schwach an die übrigen Moden. Daher lassen sich die Bindungslängen der Wasserstoffe festhalten, indem man Zwangsbedingungen einführt (vgl. Diskussion in Abschnitt 1.2.2).

Die Auslenkungen von Bindungslängen und Bindungswinkeln (vgl. Abb. 1.8) sind bei thermischer Anregung der zugehörigen Schwingungsmoden zumeist klein. Daher kann man diese Freiheitsgrade in guter Näherung als harmonische Federn beschreiben. Somit ergeben sich für die Beispiele aus Abbildung 1.8 die lokalen Potentiale

$$E^{\text{bond}}(d_{CC}) = \frac{k_{CC}}{2} (d_{CC} - d_{CC}^0)^2 \quad (1.30)$$

und

$$E^{\text{angle}}(\alpha) = \frac{k_{\alpha}}{2} (\alpha - \alpha^0)^2. \quad (1.31)$$

Geeignete Kraftkonstanten k_{CC} und k_{α} lassen sich aus IR Spektren oder aus quantenmechanischen *ab initio* Rechnungen ableiten, wie in Abbildung 1.9 skizziert ist. Im Vergleich zu Auslenkungen von Bindungslängen und Bindungswinkeln benötigen Torsionen um Bindungen häufig sehr viel weniger Energie. So ist beispielsweise die Methylgruppe

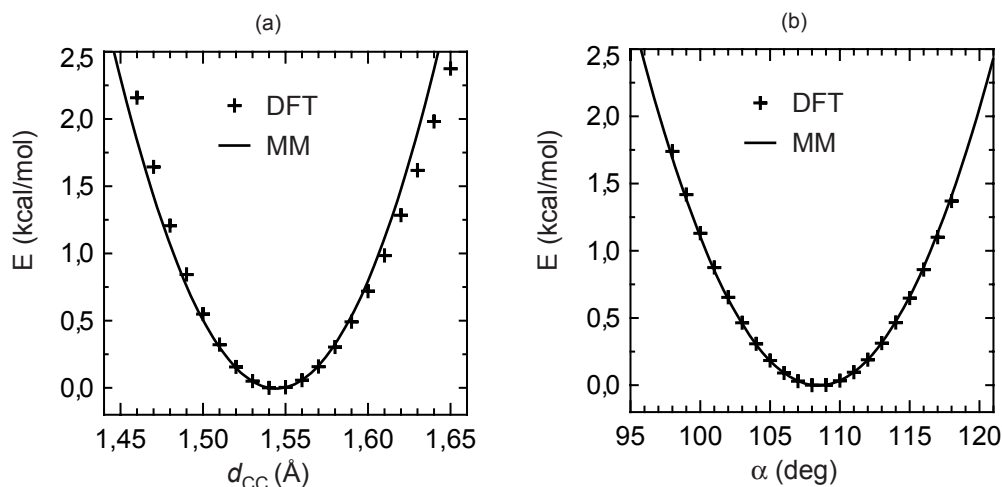


Abbildung 1.9: Die Potentialkurven für die internen Koordinate d_{CC} (a) und α (b) des Alanins aus Abbildung 1.8 wurden durch Festhalten der internen Koordinaten auf ihren Zielwert und gleichzeitige Relaxation des restlichen Moleküls abgetastet. Zur Berechnung wurde das Dichtefunktional Theorie (DFT) Paket in GAUSSIAN98 [38] mit dem B3LYP Austausch-Korrelationsfunktional [87, 88] und dem 6-31G* Basissatz [38] verwendet. Zur Ableitung der eingezeichneten MM Modellpotentiale wurden Polynome 8. Ordnung mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate an die DFT Potentiale angepasst und mit den Termen bis zur zweiten Ordnung die Kraftkonstanten k_{CC} und k_α bestimmt. Das resultierende MM Potential für d_{CC} in (a) stimmt unterhalb von 0,6kcal/mol ($= k_B T$ bei 300 K) fast perfekt mit der DFT Rechnung überein. Oberhalb von 0,6kcal/mol weist die Unterschätzung bei kurzen Abständen und die Überschätzung bei großen Abständen durch das MM Potential auf die wichtiger werdenden anharmonischen Beiträge im Bindungspotential hin. Das Winkelpotential (b) stimmt sogar noch bei sehr viel größeren Energien sehr gut mit der DFT Rechnung überein.

des Alanins (Abb. 1.8) um die C–C Bindung nahezu frei drehbar. Der in Abb. 1.8 gezeigte Dihedralwinkel ψ kann sich bei einem sog. Peptidflip, bei dem das Peptidplättchen (vgl. Abb. 1.1) umklappt, um etwa 180° ändern. Daher ist eine harmonische Näherung bei Dihedralwinkeln zumeist nicht adäquat. Aufgrund der Periodizität dieser Winkel lassen sich Dihedralpotentiale jedoch gemäß

$$E^{\text{dihe}}(\psi) = \sum_{n=1}^{n_{\max}} k_n^\psi [1 + \cos(n\psi - \psi_n^0)] \quad (1.32)$$

in eine Fourier-Reihe entwickeln, wobei man üblicherweise nur ein bis zwei Terme mit einer maximalen Multiplizität $n_{\max} \leq 6$ benötigt. Somit genügen zur Bestimmung eines Dihedralpotentials wenige Kraftkonstanten k_n^ψ und Phasenwinkel ψ_n^0 . Die Gesamtheit der Bindungs- (1.30), Winkel- (1.31) und Dihedralwinkelpotentiale (1.32)

$$E^{\text{B}}((d_l), (\alpha_m), (\psi_n)) = \sum_l E_l^{\text{bond}}(d_l) + \sum_m E_m^{\text{angle}}(\alpha_m) + \sum_n E_n^{\text{dihe}}(\psi_n) \quad (1.33)$$

in einem Protein bezeichnet man als *bonded*-Wechselwirkungen, wobei die Summen jeweils über alle internen Potentiale laufen. Die Kraftkonstanten der internen Potentiale sind durch die Typen der jeweils beteiligten Atome bestimmt. Aufgrund der Definition der in E^B verwendeten internen Koordinaten, beschreibt dieses Potential kurzreichweitige zwei-, drei- und vier-Teilchenkräfte zwischen gebundenen Nachbarn.

Die Wechselwirkung zwischen Atomen im Protein, die mehr als drei Bindungen auseinanderliegen, beschreibt man durch zusätzliche van der Waals und Coulombkräfte, die sog. *non-bonded*-Wechselwirkungen, die wir bereits bei Argon und Wasser kennengelernt haben. In Proteinen ist die Parametrisierung dieser Wechselwirkungen jedoch aufgrund der Vielzahl von vorkommenden Atomtypen ungleich komplexer. Um die Zahl der notwendigen Parameter der Lennard-Jones Potentiale zu begrenzen, bestimmt man für jeden Atomtyp i jeweils einen van der Waals Radius σ_i und eine Potentialtiefe ϵ_i [Glg. (1.9)]. Durch die Kombinationsregeln

$$\sigma_{ij} = \frac{\sigma_i + \sigma_j}{2} \text{ und } \epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_i \epsilon_j} \quad (1.34)$$

ergeben sich daraus die Parameter für Atompaare unterschiedlicher Typen i und j .

Die Coulombwechselwirkung in Proteinen wird, wie in Wasser, durch Partialladungen q_i an den Atomorten bestimmt. Um diese Partialladungen geeignet zu parametrisieren, zerlegt man ein Protein zunächst gemäß seiner chemischen Struktur in kleine Untereinheiten, die als strukturelle Einheiten (*structural unit*, SU) bezeichnet werden.¹ Im Proteinrückgrat sind beispielsweise die Peptidplättchen als SUs definiert (vgl. Abb. 1.1), ein anderes Beispiel ist die Methylgruppe des Alanins in Abb. 1.8. Die Partialladungen in einer SU werden nun so parametrisiert, dass ihre Summe

$$\sum_{i \in \{SU\}} q_i = 0, \pm 1, \pm 2, \dots \quad (1.35)$$

eine integrale Gesamtladung ergibt, die dem Protonierungs- respektive dem Ionisierungszustand der SU entspricht. Desweiteren sollen die Partialladungen auch die höheren Multipolmomente möglichst gut darstellen, wie z.B. das Dipolmoment eines Peptidplättchens.

Die van der Waals- und Coulombbeiträge ergeben die gesamte *non-bonded* Wechselwirkungsenergie

$$E^{NB}(\mathbf{r}) = \sum_{i < j} \Theta^{1-4}(i, j) 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] + \sum_{i < j} \Theta^{1-4}(i, j) \frac{q_i q_j}{r_{ij}}. \quad (1.36)$$

In E^{NB} setzt die Schaltfunktion $\Theta^{1-4}(i, j)$ non-bonded Wechselwirkungen zwischen gebundenen Atomen i und j auf Null, da diese Wechselwirkungen bereits in E^B (1.33) parametrisiert sind.² Wird das Protein in einer expliziten Lösungsumgebung beschrieben, so umfassen die Summen in Glg. (1.36) neben den Protein-Protein Wechselwirkungen auch die Protein-Lösungsmittel und die Lösungsmittel-Lösungsmittel Wechselwirkungen.

¹Der Begriff *charge group* ist ebenfalls gebräuchlich.

²Die genaue Form von Θ^{1-4} kann je nach Kraftfeld unterschiedlich sein.

Proteinkraftfelder können aufgrund der Vielzahl von Parametern immer nur effektive Modelle sein. Ihre Parametrisierung erfolgt zumeist an einem Satz kleiner Peptide. Beschreibt man nun Proteine mit diesen Parametersätzen, so ergeben sich erhebliche Fehler, da der durch Polarisierungseffekte gegebene Einfluss der lokalen Umgebung im Protein auf Kraftkonstanten und Partialladungen nicht berücksichtigt wird. Zwar gibt es Anstrengungen explizite Polarisierungsterme in Proteinkraftfelder einzubauen [89, 90], jedoch steckt diese Entwicklung erst in den Kinderschuhen. Für einen detaillierteren Einblick in die Thematik der Proteinkraftfelder, der auch auf polarisierbare Kraftfelder und ihre Probleme eingeht, sei auf das Literaturzitat [91] verwiesen. Trotz ihrer Unzulänglichkeiten erweisen sich heutige Kraftfelder zumindest in solchen Anwendungen als hinreichend genau, welche durch experimentelle Vorgaben eingeschränkt sind, wie zum Beispiel in Simulationen zur Strukturbestimmung aus Röntgenbeugungs- oder NMR-Experimenten [92]. Auch lassen heutige Kraftfelder spekulative Strukturvergleiche zu, wenn die beobachteten Freie-Energie Unterschiede sehr viel größer als die mittleren Fehler des verwendeten Kraftfeldes sind [93]. Eine ausführliche Diskussion findet sich in der jüngsten Publikation von P. Tavan, H. Carstens und G. Mathias [94].

Neben der Genauigkeit des MM Kraftfelds spielt bei MD Simulationen von Proteinen vor allem der Rechenaufwand eine entscheidende Rolle. Der Grund dafür ist die große Spanne von Zeitskalen, die bei der Proteindynamik relevant sind (vgl. Diskussion in Abschnitt 1.1). Dabei sind die in E^B zusammengefassten internen Potentiale unkritisch. Zwar benötigt ihre Berechnung teils aufwändige geometrische Transformationen, jedoch wächst ihre Zahl aufgrund ihrer Lokalität nur linear mit der Atomzahl N . Daher entfallen üblicherweise nur wenige Prozent des Rechenaufwands auf die Berechnung von E^B .

Die rechenzeitkritischen Komponenten von Proteinkraftfeldern sind, wie bei Wasser, die quadratisch skalierenden van der Waals und Coulombwechselwirkungen in E^{NB} . Da die van der Waals Wechselwirkung mit r^{-6} abfällt und da die schweren Atome wie C, N, O zumeist ein ähnliches Dispersionsverhalten aufweisen, kann hier der Rechenaufwand problemlos durch das Abschneiden (1.14) und den Korrekturterm (1.17) begrenzt werden. Für letzteren verwendet man in geeigneter Weise gemittelte Parameter $\bar{\epsilon}$ und $\bar{\sigma}$.

Ein Abschneiden der Coulombwechselwirkung bei Proteinsimulationen erweist sich dagegen als äußerst problematisch. In Lösung stellt ein Protein einen Hohlraum niedriger Dielektrizitätskonstante ($\epsilon \leq 8$) in einem unendlich ausgedehnten Dielektrikum ($\epsilon = 79$ für Wasser) dar. Aufgrund der niedrigen Dielektrizitätskonstante innerhalb eines Proteins haben Coulombwechselwirkungen dort eine etwa zehnfach größere effektive Reichweite als in Wasser. Ferner ist die Ausdehnung selbst eines kleinen Proteins von etwa 40 \AA wesentlich größer als die typischer Weise verwendeten Abschneideradien von $R_c = 12 \text{ \AA}$. Aufgrund der Strukturstabilität von Proteinen stellen ihre Partialladungen zwar komplexe, aber wohldefinierte Ladungsverteilungen dar. So bilden beispielsweise die parallel ausgerichteten Dipole der Peptidplättchen einer α -Helix einen Makrodipol aus (vgl. Abb. 1.2), der sich bisweilen durch das gesamte Protein erstrecken kann.

Wendet man Abschneide-Schemata (SC oder MB/RF) mit einem typischen Wert von $R_c = 12 \text{ \AA}$ bei einer Proteinsimulation an, so vernachlässigt man die Wechselwirkungen zwischen großen Teilen des Proteins, wie beispielsweise die starke dipolare Anziehung

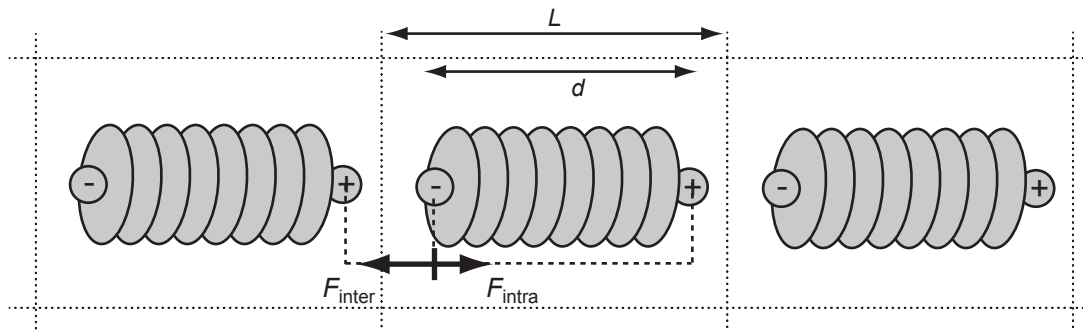


Abbildung 1.10: Schematische Darstellung eines Proteinstrangs mit gegengleichen Ladungen an beiden Enden. Ist der Proteindurchmesser d größer als die halbe Kantenlänge L des Simulationssquaders, so kann die Wechselwirkung eines Endes mit dem anderen Ende des Bildproteins F_{inter} die attraktive intramolekulare Wechselwirkung F_{intra} überwiegen. Da die beiden gezeigten positiven Ladungen sich nicht relativ zueinander bewegen können, resultiert daraus eine repulsive effektive Wechselwirkung $F_{\text{intra}} + F_{\text{inter}}$ zwischen den Enden eines Proteins, d.h. die Krafrichtung wird aufgrund der Periodizität des Potentials invertiert!

zweier antiparalleler α -Helizes, die weiter als R_c voneinander entfernt sind. In einem Wechselwirkungsschema, das, im Gegensatz dazu, diese Anziehung berücksichtigt, wird die Tertiärstruktur des Proteins stabilisiert. Entsprechend hat man bei Proteinsimulationen mit SC und kleinen R_c Werten instabile Proteinstrukturen beobachtet, während diese bei Verwendung von LS Methoden stabil blieben [95–97]. Um die Wechselwirkungen der hochgradig spezifischen Ladungsverteilung innerhalb eines Protein mit Abschneidemethoden richtig zu beschreiben, muss daher der Abschneideradius R_c größer als der Proteindurchmesser gewählt werden. Solch große Abschneideradien sind jedoch mit den bisher vorgestellten konventionellen Algorithmen aufgrund des Rechenaufwands nicht handhabbar.

Damit scheinen LS Methoden besser geeignet zu sein, die elektrostatischen Wechselwirkungen in Proteinsimulationen zu beschreiben, da sie alle intramolekularen Beiträge im Protein umfassen. Jedoch führt die damit eingeführte Periodizität des elektrostatischen Potentials zu anderen Artefakten bei der Beschreibung von Proteinen. Wie in Abbildung 1.10 illustriert ist, führen LS Methoden zu einer unphysikalischen Beschreibung der intramolekularen Wechselwirkungen, wenn das Simulationssystem zu klein gewählt wird. Dies kann beispielsweise zu einer Überstabilisierung von Proteinstrukturen führen [98, 99]. Aus der Betrachtung in Abbildung 1.10 folgt, dass die Kantenlänge L mindestens doppelt so groß wie der Proteindurchmesser d gewählt werden muss. Da die Systemgröße jedoch kubisch in L wächst, erreicht man schnell Teilchenzahlen von $N \geq 100\,000$.

Selbst wenn die Bedingung $L/2 > d$ erfüllt ist, kann die artifizielle Periodizität immer noch zu Artefakten führen. Aus elektrostatischer Sicht beschreibt man in diesem Fall ein Gitter dielektrischer Kavitäten mit geordneten Ladungsverteilungen (Proteine), deren Durchmesser $d < L/2$ von ähnlicher Größenordnung wie ihr periodischer Abstand L ist. Dem Idealbild einer einzelnen Kavität in einem unendlich ausgedehnten Lösungsmittel

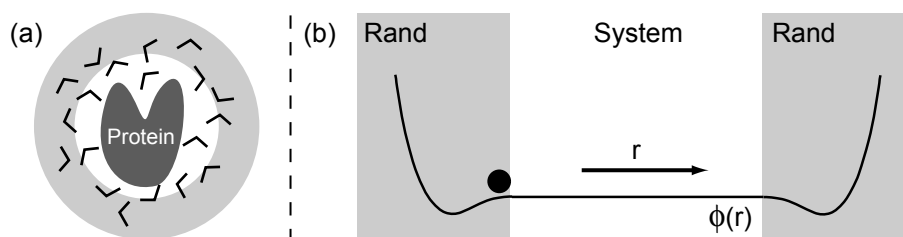


Abbildung 1.11: Bei stochastischen Randbedingungen (a) schließt man das Protein (dunkelgrau) und das umgebende Lösungsmittel in ein reflektierendes Randpotential $\phi(\mathbf{r})$ ein (hellgrau), wie es im Querschnitt unter (b) gezeigt ist. Die Kraft $\mathbf{F}(\mathbf{r}, t) = -\nabla\phi(\mathbf{r}) - \beta\dot{\mathbf{r}} + \mathbf{f}(t)$ innerhalb des Randpotentials auf ein Teilchen (schwarz) am Ort \mathbf{r} enthält neben dem Potentialgradienten noch eine Reibungsterm $-\beta\dot{\mathbf{r}}$ mit einem Parameter $\beta > 0$ und eine Rauschkraft \mathbf{f} , die zusammen eine stochastische (Langevin) Dynamik vermitteln.

nähert man sich erst bei $L/2 \gg d$. Die daraus resultierenden Systemgrößen sind für Proteinsimulationen jedoch aufgrund des Rechenaufwands nicht zu realisieren.

An dieser Stelle greifen wir die Frage aus dem letzten Abschnitt auf, wie sich die artifizielle Periodizität der LS Methoden bei reinen Wassersimulationen auswirkt. In Wasser ist die strukturelle Ordnung sehr viel kurzreichweitiger als in einem Protein, wie man aus Paarkorrelations- und Dipol–Dipol Korrelationsfunktionen des Wassers ablesen kann [100, 101]. Diese zeigen lediglich bis etwa zur zweiten Solvatisierungsschale eine ausgeprägte Ordnung an und fallen danach schnell auf ihre asymptotischen Werte ab. Daher schätzen wir den Ordnungsparameter d mit dem Durchmesser der zweiten Schale von etwa 10 \AA ab. Auch sind in Wasser lediglich dipolare Wechselwirkungen zu berücksichtigen die, im Vergleich zu ionischen Wechselwirkungen in Proteinen, sehr viel schneller abfallen und zudem überall durch das starke Dielektrikum Wasser abgeschirmt werden. Daher erreicht man in Wasser bereits bei moderaten Systemgrößen von $L \approx 80 \text{ \AA}$ ($N_m \approx 12.000$) den Grenzfall $d \ll L/2$ und beobachtet lediglich marginale Artefakte [70, 74].

Wie lässt sich nun ein für Proteinsimulationen geeignetes Simulationssystem konstruieren, welches die Langreichweitigkeit der elektrostatischen Wechselwirkung berücksichtigt, Periodizitäts-Artefakte vermeidet und dessen Rechenaufwand zugleich handhabbar ist? Als mögliche Lösung hierzu sind sog. stochastische Randbedingungen (SRB) entwickelt worden [102, 103]. Hierbei schließt man das Protein und eine ca. $10\text{--}20 \text{ \AA}$ dicke Lösungsmittelschicht in ein reflektierendes Randpotential ein, wie in Abbildung 1.11 skizziert ist. Zusätzliche Rausch- und Reibungsterme sollen den mittleren Einfluss der nicht explizit beschriebenen Umgebung nachbilden und Oberflächeneffekte vermeiden. Im Vergleich zu PRB mit der Bedingung $L/2 > d$ ergeben sich so bei SRB wesentlich kleinere Simulationssysteme. Ein weiterer Vorteil bei SRB-Systemen ist die Möglichkeit ihre Elektrostatik als endliche Coulombsumme zu formulieren, was bei PRB Systemen nicht möglich ist (vgl. Abschnitt 1.2.2). Trotz ihrer Endlichkeit skaliert die SRB Coulombsumme natürlich noch quadratisch.

Jedoch lässt sich mit schnellen Multipolmethoden (*fast multipole method*, FMM) [104–106], deren Rechenaufwand nur linear in N skaliert, die Coulombsumme zwar nur

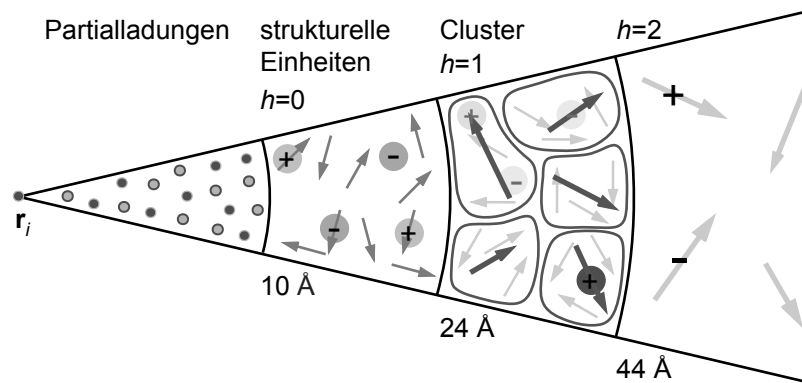


Abbildung 1.12: Beiträge zum elektrostatischen Potential am Ort einer Ladung q_i in Abhängigkeit vom Abstand bei SAMM [107, 108]. Im Nahbereich bis etwa 10 \AA werden die direkten Coulombbeiträge der Partiellladungen berechnet. Zwischen 10 \AA und etwa 24 \AA werden die Partiellladungen zu vordefinierten SUs zusammengefasst, denen die Hierarchiestufe $h = 0$ zugeordnet wird. Diese SUs, wie auch die Cluster höherer Stufe, wechselwirken über ihre Monopol- und Dipolmomente, die durch Kreise und Pfeile dargestellt sind. Bei größeren Entfernungen werden die SUs (hellgrau) zu Clustern (dunkelgrau) der Stufe $h = 1$ zusammengefasst. Auf noch größere Entfernungen ($> 44 \text{ \AA}$) bilden Cluster der Stufe 1 Supercluster der Stufe $h = 2$, was beliebig fortgesetzt werden kann.

näherungsweise, aber mit jeder gewünschten Genauigkeit berechnen.¹ Dazu nutzen diese FMM Algorithmen das räumliche Skalierungsverhalten der Paarpotentiale aus, indem sie die Ladungsverteilung zunächst auf verschiedenen Längenskalen in eine ineinandergeschachtelte Hierarchie von kompakten und disjunkten Ladungsgruppen, sog. *Clustern*, unterteilen. Die Wechselwirkungen zwischen Clustern einer Hierarchieebene beschreibt man dann durch ihre Multipolpotentiale und deren lokale Taylorentwicklungen an den Orten der anderen Cluster jeweils bis zu einer vorgegebenen Ordnung der Entwicklung. Die Coulombsumme wird dann als Summe von Clusterwechselwirkungen ausgedrückt, wobei der Näherungsfehler für jedes Clusterpaar in etwa gleich ist. Auf diese Weise wächst die Zahl der zu berechnenden Wechselwirkungen, der Clusterpaare, lediglich linear mit N .

Eine speziell für Proteinsimulationen adaptierte Version dieses Algorithmus ist die strukturadaptierte Multipolmethode (SAMM) von Christoph Niedermeier und Paul Tavan [107, 108]. Bei SAMM wird das Simulationssystem auf der Hierarchieebene der strukturellen Einheiten (SUs) partitioniert, anstatt, wie sonst üblich, auf der Ebene der Partiellladungen. In Abbildung 1.12 ist die abstandsabhängige elektrostatische Repräsentation von lokalen Ladungsverteilungen in Bezug auf eine vorgegebene Ladung bei SAMM dargestellt, welche sich bei Clustern auf die Monopol- und Dipolmomente beschränkt.

Durch die Verwendung von FMM und SRB lassen sich somit alle Wechselwirkungen im Protein und zwischen Protein und Lösungsmittel effizient und explizit beschreiben. Das größte Manko dieser Methode ist jedoch, dass sie lediglich ein mikroskopisches Sol-

¹Ursprünglich wurden diese Algorithmen in der Astrophysik entwickelt, um dort das ebenfalls mit $1/r$ abfallende Gravitationspotential in den Griff zu bekommen.

vatropfchen in einer apolaren Umgebung beschreibt und daher an dessen Rand starke Oberflächeneffekte aufgrund der dort lokalisierten dielektrischen Grenzfläche auftreten. Zur Korrektur dieses Verhaltens müsste man, analog zu den RF Methoden, außerhalb des Simulationssystems ein dielektrisches Kontinuum annehmen. Wie jedoch das daraus resultierende elektrostatische Potential hinreichend genau, effizient und numerisch stabil berechnet werden kann, ist unklar. Die große Schwierigkeit hierbei ist, das man das RF Potential auch für Atome ausrechnen muss, die sich nahe an der, durch die SRB definierten, dielektrischen Grenze befinden. Nahe einer solchen Grenze kann es jedoch leicht zu Divergenzen des RF Potentials kommen. Außerdem vervielfachen die zur Bestimmung des RF Potentials notwendigen numerischen Lösungen der Poisson-Gleichung [109] den Rechenaufwand der Simulation. Sie sind daher für Protein-Lösungsmittelsysteme kaum einsetzbar. Aufgrund dieser und anderer Probleme bei SRB, wie der schwierigen Parametrisierung der Randpotentiale und der problematischen Druckkontrolle, haben sich SRB gegenüber PRB nicht durchsetzen können.

Da Simulationsmodelle idealisierte mikroskopische Abbilder eines Solvats mit makroskopischer Ausdehnung sind, enthalten diese Modelle allesamt und unvermeidbarerweise Näherungen und Fehler, wie wir anhand der bisher betrachteten Beispiele gesehen haben. Die Identifizierung und Quantifizierung der durch diese Fehler verursachten Artefakte ist insbesondere bei Protein-Lösungsmittelsystemen schwierig, obwohl wir hier gemäß obiger Diskussion die größten Effekte vermuten. Der Grund hierfür ist der Mangel an geeigneten Observablen, welche sensitiv gegenüber dem verwendeten Simulationsmodell sind, sich auf der zugänglichen Zeitskala der Trajektorie hinreichend genau messen lassen und für die genaue Referenzwerte, beispielsweise aus Experimenten, zur Verfügung stehen. Daher ist man in jüngster Zeit dazu übergegangen, Simulationsmodelle mit Methoden der Kontinuumselektrostatik zu evaluieren und zu vergleichen [98, 110–113].

1.3 Inhalt dieser Arbeit

Am Anfang meines Dissertationsprojektes stand das Vorhaben, die in meiner Diplomarbeit begonnenen Rechnungen zu Schwingungsspektren von biologischen Chromophoren *in situ* fortzuführen [114]. Die dazu notwendige DFT/MM Hybridmethode [56] war von M. Eichinger *et al.* entwickelt worden und lag in Form des Programms EGO-IX vor [115, 116]. Sie beschreibt einen kleinen Teil des Simulationssystems (den Chromophor) mit dem DFT Programm CPMD [117]. Der mit MM Methoden beschriebenen Rest des Simulationssystems wird als externes Potential bei der DFT Rechnung berücksichtigt. Die aus dieser Rechnung resultierenden Partialladungen werden zur näherungsweisen Beschreibung der elektrostatischen Kraft des DFT Fragments auf die MM Umgebung verwendet. Der MM Teil wird von EGO-IX verwaltet, welches auch den Ablauf der gesamten Hybridrechnung steuert. Das in EGO-IX vorhandene Simulationsmodell bestand aus den weiter oben beschriebenen SRB und dem SAMM Algorithmus zur Berechnung der Elektrostatik, welcher von Markus Eichinger implementiert und um ein effizientes Mehrschrittverfahren ergänzt worden war [118].

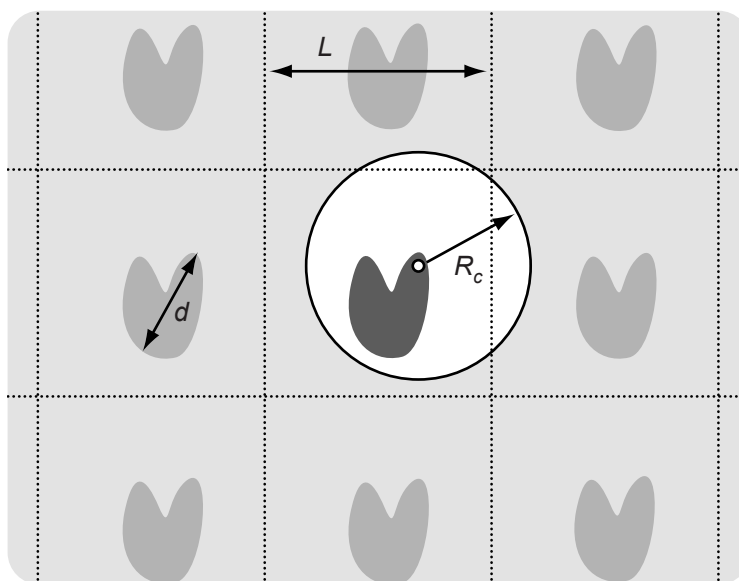


Abbildung 1.13: Das TBC/RF Simulationsmodell. Dargestellt ist ein Protein (dunkelgrau) mit seinen periodischen Bildern (hellgrau). Die Kantenlänge L entspricht (mindestens) dem doppelten Proteindurchmesser d . Durch die Wahl $R_c = R_m$ (entspricht hier auch d) werden auch für ein Randatom des Proteins alle Wechselwirkungen mit den übrigen Proteinatomen explizit berücksichtigt (weißer Hintergrund) und Wechselwirkungen mit den Bildproteinen werden ausgeschlossen. Außerhalb der Abschneidekugel wird ein dielektrisches Kontinuum angenommen (grauer Hintergrund), dessen Reaktionsfeld zum elektrostatischen Potential am Ort der gezeigten Ladung beiträgt. Insbesondere werden auch die Bildproteine durch ein Kontinuumslösungsmittel ersetzt, das eine artifizielle Periodizität des elektrostatischen Potentials vermeidet.

Aufgrund der oben beschriebenen Mängel dieses Simulationsmodells ergab sich zu Beginn der Arbeit die Notwendigkeit, in EGO eine Kombination von PRB und SAMM als Alternative zur Verfügung zu stellen, um zum einen Druck und Temperatur besser kontrollieren zu können und zum anderen die aus dem Simulationsmodell resultierenden methodischen Fehler bei der Berechnung von Schwingungsspektren quantifizieren zu können. Zu diesem Zeitpunkt war eine erste Implementierung der PRB durch einen Kollegen abgeschlossen, jedoch noch nicht verifiziert worden. Im Laufe meiner Überprüfung stellte sich dieser erste Versuch jedoch als fehlerhaft und mit methodischen Mängeln behaftet heraus, was schließlich eine komplett neue Implementierung nötig machte.

Im Zuge dieser Überarbeitung haben mein Kollege Bernhard Egwolf und ich zusammen die Idee entwickelt, die Kombination von PRB und SAMM um eine Reaktionsfeld-Korrektur zu ergänzen (G. Mathias, B. Egwolf, M. Nonella und P. Tavan; 2003[74]). Aufgrund seiner Expertise im Gebiet der Kontinuumselktrostatik [109, 119] hat Bernhard Egwolf dabei die notwendige analytische Ableitung des Reaktionsfeld-Terms für SAMM übernommen. Das resultierende Simulationsmodell, das im Verlauf dieser Arbeit im Detail dargestellt werden wird, ist in Abbildung 1.13 skizziert. Es ist durch die Kombination

von PRB, MIC, RF und insbesondere die Wahl $R_c = R_m$ definiert und wird im Folgenden als toroidale Randbedingungen/Reaktionsfeld-Methode (*toroidal boundary conditions/reaction field*, TBC/RF) bezeichnet [120], um es so vom alternativen Modell periodische Randbedingungen/Gittersummation (*periodic boundary conditions/lattice summation*, PBC/LS) zu unterscheiden. Im Gegensatz zu früheren Kombinationen von FMM und PRB, die darauf abzielten, die Berechnung des periodischen LS Elektrostatik-Modells zu beschleunigen [121, 122], folgt unser Modell der MIC. Der SAMM Algorithmus erlaubt es dabei, den maximalen Wert von $R_c \equiv R_m$ (1.16) zu verwenden (natürlich auch kleinere Werte) und wegen seines linearen Skalierungsverhaltens auch große Systeme effizient zu beschreiben. Der zusätzliche RF Term stellt eine konsequente Fortführung der grundlegenden Idee der FMM dar, die Elektrostatik mit zunehmendem Abstand auf immer größer werdenden Skalen zu betrachten.

In Kapitel 2 werden wir den SAMM/RF Algorithmus, der unserer Implementierung des TBC/RF Simulationsmodells zugrunde liegt, ausführlich diskutieren und auf einige spezielle Aspekte seiner Programmierung eingehen. In ersten Rechnungen zur Verifizierung der Methode werden wir untersuchen, wie sich die, im Vergleich zu konventionellen RF Methoden, sehr viel größeren möglichen Werte des Parameters R_c auf die in Abschnitt 1.2.2 angeführten Abschneideartefakte auswirken. Außerdem wollen wir die Wichtigkeit der RF Korrektur untersuchen, insbesondere in Verbindung mit den wesentlich vergrößerten Werten von R_c . Aufgrund der Komplexität von Protein-Lösungsmittelsystemen und der Schwierigkeit, geeignete Observablen für diese Untersuchungen zu definieren (siehe Ende von Abschnitt 1.2.3), verwenden wir flüssiges Wasser als unser Testsystem. Für Wasser sind eine Reihe von Observablen bekannt, die sensitiv gegenüber der Beschreibung der Elektrostatik sind und bereits in unzähligen Publikationen untersucht worden sind. Hier ist insbesondere die abstandsabhängige Korrelationsfunktion der Wasserdipole hervorzuheben, die einfach zu berechnen ist und deutliche Unterschiede zwischen den Methoden aufzeigt. Zusätzlich steht mit PBC/LS ein Referenzmodell zur Verfügung, welches für Wasser lediglich minimale Artefakte aufweist, so dass wir unsere Ergebnisse mit diesem Modell vergleichen werden.

Diese ersten Rechnungen zu Wasser führen uns unmittelbar zur Anschlussfrage, wie die dipolare Ordnungsstruktur in Wasser geeignet untersucht und visualisiert werden kann. Hierzu verwendet man üblicherweise abstandsabhängige und damit eindimensionale Korrelationsfunktionen, wie die bereits erwähnte abstandsabhängige Dipol-Dipol Korrelationsfunktion. In Kapitel 3 betrachten wir alternativ dazu einen von mir vorgeschlagenen Satz zweidimensionaler Korrelationsfunktionen, die in der Halbebene definiert sind, welche durch den Dipol des ersten Moleküls und den Abstandsvektor zwischen dem ersten und zweiten Molekül aufgespannt wird (G. Mathias und P. Tavan; 2004 [123]). Die Analyse dieser somit auch winkelabhängigen Korrelationsfunktionen wird uns Aufschluss geben, bis zu welchem Abstand die Umgebung eines Wassermoleküls eine Schalenstruktur aufweist, welche die Granularität der Flüssigkeit widerspiegelt. Desweiteren werden wir untersuchen, inwieweit sich die langreichweitigen Teile dieser Korrelationsfunktionen mit Methoden der Kontinuumelektrostatik beschreiben lassen, ob sich also MD Wasser auf große Distanzen wie ein Dielektrikum verhält. Diese Betrachtungen werden uns eine ge-

nauere Analyse der bei den Simulationsmodellen TBC/RF und PBC/LS verbleibenden Artefakte ermöglichen.

Die in den Kapiteln 2 und 3 dargestellten Methoden zur Berechnung und Untersuchung der langreichweitigen Elektrostatik in MD Simulationen haben sich im Laufe meiner Arbeit zu deren Schwerpunkt entwickelt. Inzwischen hat der SAMM/RF Algorithmus in einer Reihe weiterer MD Simulationen Anwendung gefunden, welche beispielsweise die Relaxationsdynamik eines lichtschtbaren zyklischen Peptids [27] oder die Strukturstabilität des Prion Proteins (Marina Stork, laufende Dissertation) untersuchen, oder versuchen, die Struktur sog. β -Amyloidfasern aufzuklären (M. Stork, P. Tavan, u.a.; Manuskript in Vorbereitung [93]). Damit wird der SAMM/RF Algorithmus in diesen Simulationen zur Untersuchung von Makromolekülen in Lösung verwendet, also genau in jenem Einsatzgebiet, für das er konstruiert wurde. Ferner wird er aber auch für Simulationen von polaren Lösungsmitteln eingesetzt, wie für die Parametrisierung eines Dimethylsulfoxid (DMSO) MM Modells [124] oder für die Berechnung von Vielteilchenkorrelationen in Wasser (Matthias Schmitz, laufende Dissertation). SAMM/RF wurde bereits auch für DFT/MM Simulationen eingesetzt, welche ursprünglich den Anstoß zur Entwicklung dieses Algorithmus gaben, insbesondere zur Berechnung von Schwingungsspektren aus solchen Simulationen. Hier machten die Simulationen von Marco Nonella zum IR Spektrum eines Chinonmoleküls in Wasser den Anfang (M. Nonella, G. Mathias, P. Tavan; 2003 [26]), auf die wir weiter unten noch kurz eingehen werden. Darüberhinaus wurden solche Rechnungen aber auch zur Berechnung der Spektren von Phosphationen in Lösung (M. Klähn, G. Mathias, J. Schlitter, M. Nonella, K. Gerwert, P. Tavan; Manuskript in Vorbereitung [125]) und zum Vergleich verschiedener Methoden zur Bestimmung des Schwingungsspektrums aus einer DFT/MM-MD Trajektorie am Beispiel des Formaldehyds (M. Schmitz, P. Tavan; Manuskript in Vorbereitung [126]) verwendet.

Den verschiedenen Möglichkeiten zur Berechnung von Schwingungsspektren, insbesondere derer von biologischen Chromophoren in ihren komplexen Lösungsumgebungen, wenden wir uns im zweiten Teil dieser Dissertation zu und kommen damit auf die ursprüngliche Zielsetzung meiner Arbeit zurück. Unsere erste Fragestellung ist in Kapitel 4 die Strukturaufklärung des Retinalchromophors im sog. Meta-III Zustand des Rhodopsins (vgl. Abb. 1.2) (R. Vogel, F. Siebert, G. Mathias, P. Tavan, G. Fan und M. Sheves; 2003 [127]). Diese Arbeit entstand in Kooperation mit Reiner Vogel und Fritz Siebert (Biophysik, Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg), die Paul Tavan und mich baten, Rechnungen zur Analyse ihrer IR Spektren durchzuführen. Weiterhin haben Guibao Fan und Mordechai Sheves (Department of Organic Chemistry, Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel) dieses Projekt mit Chromophor-Extraktionsexperimenten begleitet. Anhand der von mir durchgeführten DFT Rechnungen werden wir sehen, dass bereits einfache Vakuummodelle für eine qualitative Interpretation von IR Spektren genügen können. Die Vernachlässigung der Proteinumgebung in diesen Modellen führt jedoch zu teilweise erheblichen Diskrepanzen zwischen den DFT Ergebnissen und dem Experiment.

Wie sich die Genauigkeit der berechneten IR Spektren durch Berücksichtigung des externen elektrostatischen Potentials im DFT Hamiltonoperator verbessert, werden wir nachfolgend in Kapitel 5 anhand der DFT/MM Rechnungen von Marco Nonella zu den

Chinonen in den photosynthetischen bakteriellen Reaktionszentren untersuchen (M. Nonella, G. Mathias, M. Eichinger und P. Tavan; 2003 [25]). In dieser Studie wurden die IR Spektren der Chinone für statische, energieminierte Strukturen des umgebenden Proteins berechnet und mit dem Experiment verglichen. Mit dieser Methodik können zwar die Bandenlagen der einzelnen Moden relativ genau bestimmt werden, ihre thermische Verbreiterung aufgrund von Fluktuationen der Lösungsumgebung sind jedoch nicht zugänglich.

Den einzigen Zugang zur Berechnung der thermischen Verbreiterung der Schwingungsbanden gewähren MD Simulationen, wobei die dafür nötigen akkuraten und effizienten Protokolle gegenwärtig erst entwickelt und etabliert werden. Anhand der ebenfalls von Marco Nonella durchgeführten Simulationen eines Chinonmoleküls in Wasser, werden wir zwei Protokolle vergleichen, welche die Berechnung von thermisch verbreiterten IR Spektren erlauben (M. Nonella, G. Mathias und P. Tavan; 2003 [26]). Hier findet insbesondere das anfangs vorgestellte TBC/RF Simulationsmodell erstmals Anwendung in einer DFT/MM Hybridsimulation.

Da mein eigener Beitrag zu den letzten beiden Arbeiten neben dem Aufbau des Simulationsmodells vor allem in der technischen Weiterentwicklung der DFT/MM Hybridmethode und in den methodischen Vorarbeiten meiner Diplomarbeit liegt, werde ich mich hier auf die Darstellung der wichtigsten Ergebnisse konzentrieren.

2 Eine schnelle Multipolmethode mit Reaktionsfeld-Korrektur

Wie ich bereits in der Einleitung geschildert habe, beginne ich den Ergebnisteil meiner Dissertation mit der Beschreibung des SAMM/RF Algorithmus (vgl. Abschnitt 1.3), den ich im Jahre 2003 zusammen mit B. Egwolf, M. Nonella und P. Tavan [74] publiziert habe und der das Kernstück meiner Methodenentwicklung zu MD Verfahren darstellt. Dabei werde ich im wesentlichen der Darstellung im zitierten Artikel folgen und sie lediglich um eine detaillierte Beschreibung der Implementierung von SAMM/RF in EGO ergänzen.

Zunächst betrachten wir dazu das RF Potential einer Ladungsverteilung in einem kugelförmigen Hohlraum innerhalb eines Dielektrikums. Lokale Entwicklungen um das Zentrum dieses Hohlraums werden uns zu Darstellungen des RF Potentials führen, welche ganz allgemein für schnelle Multipolmethoden (FMM), aber auch insbesondere für den SAMM Algorithmus, geeignet sind. Diese FMM Algorithmen werden anschließend kurz eingeführt, damit wir darauf aufbauend diskutieren können, wie sich FMM Algorithmen mit periodischen Randbedingungen und insbesondere Abschneidealgorithmen kombinieren lassen. Zu diesem Zweck werden wir eine physikalisch motivierte Schaltfunktion einführen, die es Clustern ermöglicht die Abschneidegrenze, bzw. die dielektrische Grenze, zu passieren, ohne dass dabei Unstetigkeiten des Potentials und der Kräfte auftreten. Ferner werden wir erörtern, wie die RF Korrektur der Abschneideartefakte in den SAMM Algorithmus eingebunden werden kann.

Bei der Beschreibung der Implementierung werden wir anschließend Verbesserungen des ursprünglichen SAMM Algorithmus diskutieren, der um eine Multipolentwicklung bis zur Quadrupolordnung und eine weiche Interpolation zwischen den Distanzklassen erweitert wurde. Abweichend vom publizierten Artikel [74] beschreibe ich hier zusätzlich die Programmierung von SAMM/RF in EGO-MMII. Dabei gehe ich zunächst auf die Darstellung der periodischen Randbedingungen und der zugehörigen unterschiedlichen Simulationsgeometrien ein. Schließlich soll die jüngst notwendig gewordene komplette Restrukturierung des SAMM/RF Elektrostatikmoduls von EGO-MMII erläutert werden.

Zur Bewertung der mit dem neuen SAMM/RF Verfahren erzielten Fortschritte sind Simulationen an einem relevanten Testsystem notwendig [74]. Hierzu betrachten wir ein System von 11 522 Wassermolekülen, die ein Simulationssystem mit einem Innenradius $R_m \approx 40 \text{ \AA}$ bilden. Anhand dieses Systems vergleichen wir, wie sich die Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik durch SC und RF Methoden bei verschiedenen Abschneideradien R_c auf eine Vielzahl von Observablen auswirkt. Insbesondere stellen wir dabei das Simulationsmodell TBC/RF, welches durch den SAMM/RF Algorithmus und den maximalen Abschneideradius $R_c = R_m$ charakterisiert ist, einer PBC/LS Vergleichsrechnung

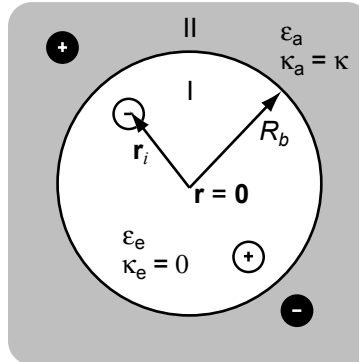


Abbildung 2.1: Eine sphärische dielektrische Grenzfläche mit dem Radius R_b unterteilt den Raum in die Regionen I und II. Die Polarisation des Kontinuums durch die in Region I liegenden Ladungen (offene Kreise) ist durch Spiegelladungen in Region II (gefüllte Kreise) angedeutet. Weitere Erklärungen folgen im Text.

gegenüber.

Am Ende des vorliegenden Kapitels fasse ich die wichtigsten Ergebnisse noch einmal kurz zusammen.

2.1 Theorie

2.1.1 Entwicklung des Reaktionsfeld-Potentials

Um SAMM mit dem MB/RF Ansatz zu kombinieren, benötigen wir einen Ausdruck für das elektrostatische Potential in der Umgebung des Mittelpunkts einer sphärischen Kavität, die Ladungen enthält und in ein Lösungsmittel-Kontinuum eingebettet ist. Abbildung 2.1 illustriert das zugehörige elektrostatische Problem. Eine Menge von Ladungen $\{q_i \mid i \in \mathcal{I}\}$ an den jeweiligen Orten \mathbf{r}_i befindet sich innerhalb einer sphärischen Kavität mit dem Radius R_b um den kartesischen Ursprung. Innerhalb der Kavität, die wir als Region I bezeichnen, nimmt die Dielektrizitätskonstante ϵ den Wert ϵ_e an (explizite Elektrostatik), welcher in MD-Simulationen zumeist bei eins oder nahe bei eins liegt. Die inverse Debye-Abschirmlänge κ_e verschwindet in Region I. Außerhalb der Kavität, d.h. außerhalb der explizit behandelten Elektrostatik in Region II, nimmt ϵ den Wert ϵ_a an, welcher bei polaren Lösungsmitteln groß gegenüber ϵ_e ist. In Region II zeigt der Wert $\kappa_a \equiv \kappa \geq 0$ eine mögliche Ionenkonzentration an. Das elektrostatische Potential Φ_e in Region I muss die Poisson-Gleichung

$$\Delta \Phi_e(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\epsilon_e} \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \quad (2.1)$$

erfüllen. Das Potential Φ_a in Region II soll der linearisierten Poisson-Boltzmann-Gleichung

$$\Delta \Phi_a(\mathbf{r}) = \kappa^2 \Phi_a(\mathbf{r}), \quad (2.2)$$

mit den Randbedingungen

$$\begin{aligned}\Phi_e(\mathbf{r})|_{r=R_b} &= \Phi_a(\mathbf{r})|_{r=R_b} \\ \varepsilon_e \frac{\partial}{\partial r} \Phi_e(\mathbf{r})|_{r=R_b} &= \varepsilon_a \frac{\partial}{\partial r} \Phi_a(\mathbf{r})|_{r=R_b} \\ \lim_{r \rightarrow \infty} \Phi_a(\mathbf{r}) &= 0\end{aligned}\quad (2.3)$$

genügen. In (2.3) haben wir sphärische Koordinaten (r, ϑ, φ) verwendet, um den Ortsvektor \mathbf{r} auszudrücken. Die Lösung dieses Problems ist bekannt und wurde erstmals 1934 von Kirkwood [128] vorgestellt. In den vergangenen Jahren wurden alternative Herleitungen [69, 70] im Zusammenhang mit MD-Methoden aufgezeigt. Nach der Kirkwood-Lösung ist das Potential in Region I durch

$$\Phi_e(\mathbf{r}) = \underbrace{\frac{1}{\varepsilon_e} \sum_{i \in \mathcal{I}} \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|}}_{\Phi_C(\mathbf{r})} + \underbrace{\sum_{l=0}^{\infty} C_l \sum_{i \in \mathcal{I}} r^l q_i r_i^l P_l(\cos \alpha_i)}_{\Phi_{RF}(\mathbf{r})}\quad (2.4)$$

gegeben. Hierin bezeichnen die Symbole P_l die Legendre Polynome und die α_i die Winkel zwischen \mathbf{r} und den \mathbf{r}_i . Die Konstanten $C_l \equiv C_l(\varepsilon_e, \varepsilon_a, \kappa, R_b)$ sind in Appendix A aufgeführt. In (2.4) ist das Potential in einen Coulomb Anteil Φ_C und einen Reaktionsfeld-Anteil Φ_{RF} unterteilt. Um Φ_{RF} weiter zu analysieren, betrachten wir die Zerlegung

$$P_l(\cos \alpha_i) = \frac{4\pi}{2l+1} \sum_{m=-l}^l Y_{lm}^*(\vartheta_i, \varphi_i) Y_{lm}(\vartheta, \varphi),\quad (2.5)$$

der Legendre Polynome in Kugelflächenfunktionen $Y_{lm}(\vartheta, \varphi)$ [67]. Damit lässt sich Φ_{RF} als

$$\Phi_{RF}(\mathbf{r}) = \sum_{l=0}^{\infty} C_l r^l \frac{4\pi}{2l+1} \sum_{m=-l}^l Y_{lm}(\vartheta, \varphi) \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i Y_{lm}^*(\vartheta_i, \varphi_i) r_i^l.\quad (2.6)$$

schreiben. Die Summen über $i \in \mathcal{I}$ ergeben die Multipolmomente

$$\mu_{lm} = \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i Y_{lm}^*(\vartheta_i, \varphi_i) r_i^l\quad (2.7)$$

der Ladungsverteilung in Region I in sphärischen Koordinaten. Einsetzen in (2.6) ergibt

$$\Phi_{RF}(\mathbf{r}) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \underbrace{\frac{4\pi}{2l+1} C_l \mu_{lm}}_{L_{lm}} r^l Y_{lm}(\vartheta, \varphi)\quad (2.8)$$

und zeigt, dass die Entwicklung von Φ_{RF} in Kugelflächenfunktionen um den Ursprung Koeffizienten L_{lm} benötigt, die proportional zu den Multipolmomenten μ_{lm} sind. Ein

Großteil schneller Multipolmethoden [106] verwendet ähnliche Darstellungen des Coulomb Potentials, womit die Form von Glg. (2.8) für diese Methoden geeignet ist. Der SAMM Algorithmus wurde jedoch so entwickelt, dass er ausschließlich kartesische Koordinaten verwendet und die entsprechenden Entwicklungen bis zur zweiten Ordnung mitnimmt [107, 129].

Um die angestrebte Kombination des MB/RF Ansatz mit dem SAMM Algorithmus zu verwirklichen, benötigen wir deshalb eine kartesische Taylorentwicklung zweiter Ordnung

$$\Phi_{\text{RF}}^{\text{T}}(\mathbf{r}) = S + \mathbf{v}\mathbf{r} + \frac{1}{2}\mathbf{r}^t\mathbf{T}\mathbf{r} + \mathcal{O}(3) \quad (2.9)$$

von Φ_{RF} um den Ursprung mit den Taylor-Koeffizienten

$$\begin{aligned} S &= \Phi_{\text{RF}}(\mathbf{r})|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} \\ (\mathbf{v})_{\alpha} &= \frac{\partial}{\partial r_{\alpha}}\Phi_{\text{RF}}(\mathbf{r})|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} \\ (\mathbf{T})_{\alpha\beta} &= \frac{\partial^2}{\partial r_{\alpha}\partial r_{\beta}}\Phi_{\text{RF}}(\mathbf{r})|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}}, \end{aligned} \quad (2.10)$$

mit $\alpha, \beta \in \{x, y, z\}$ und mit $\mathbf{r} = (r_x, r_y, r_z)^t$ in kartesischen Koordinaten. Um die Entwicklungskoeffizienten (2.10) abzuleiten, könnte man den Ausdruck (2.8) bis zur zweiten Ordnung verwenden, die Entwicklungen und Multipolmomente in kartesische Koordinaten transformieren und die entsprechenden Ableitungen am Ursprung bestimmen.

Die analytische Herleitung gestaltet sich jedoch einfacher, wenn man den ursprünglichen Ausdruck von Φ_{RF} in (2.4) mit der Identität $\cos(\alpha_i) = \mathbf{r}_i\mathbf{r}/(r_i r)$ verwendet und die Ableitungen des resultierenden Ausdrucks berechnet. Dies entspricht auch der ursprünglichen Herleitung von Bernhard Egwolf. Damit findet man am Ursprung

$$\begin{aligned} S &= C_0 \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i \equiv C_0 q^0 \\ (\mathbf{v})_{\alpha} &= C_1 \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i r_{i,\alpha} \equiv C_1 (\mathbf{p}^0)_{\alpha} \\ (\mathbf{T})_{\alpha\beta} &= C_2 \sum_{i \in \mathcal{I}} q_i (3r_{i,\alpha}r_{i,\beta} - \mathbf{r}_i^2 \delta_{\alpha\beta}) \equiv C_2 (\mathbf{Q}^0)_{\alpha\beta}. \end{aligned} \quad (2.11)$$

Da q^0 die Gesamtladung, \mathbf{p}^0 das Gesamtdipolmoment und \mathbf{Q}^0 das Gesamtquadrupolmoment der Ladungsverteilung bezüglich des Ursprungs ist, benötigt die Taylorentwicklung (2.9) ebenfalls Koeffizienten, die proportional zu den Multipolmomenten sind, nur eben zur kartesischen Darstellung dieser Momente.

2.1.2 *Minimum image truncation* und Reaktionsfeld-Korrektur bei schnellen Multipolmethoden

Nachdem wir einen Ausdruck für das Reaktionsfeld-Potential in der Umgebung des Zentrums einer sphärischen Kavität abgeleitet haben, fahren wir mit einer kurzen Erörterung

von FMM Algorithmen fort. Bei diesen Algorithmen wird die Menge der Atome $\mathcal{N} = \{i \mid i = 1, \dots, N\}$ in eine verschachtelte Hierarchie von räumlich kompakten Teilmengen $\mathcal{C}_{jh} \subset \mathcal{N}$ unterteilt, die wir als Cluster bezeichnen. Hierbei geben $h \in \{0, \dots, h_{\max}\}$ die Hierarchiestufe und j den Cluster Index auf einer gegebenen Stufe ($j = 1, \dots, n_h$) an. Auf jeder Stufe h bilden die Teilmengen \mathcal{C}_{jh} eine disjunkte Zerlegung

$$\bigcup_{j=1}^{n_h} \mathcal{C}_{jh} = \mathcal{N} \text{ und } \mathcal{C}_{jh} \cap \mathcal{C}_{kh} = \emptyset \text{ für } j \neq k. \quad (2.12)$$

von \mathcal{N} . Auf den Stufen $h > 0$ kann die Baumstruktur der Hierarchie durch

$$\bigcup_{\{k \mid \mathcal{C}_{k,h-1} \cap \mathcal{C}_{jh} \neq \emptyset\}} \mathcal{C}_{k,h-1} = \mathcal{C}_{jh} \quad (2.13)$$

ausgedrückt werden, womit ein Cluster \mathcal{C}_{jh} als sog. Elterncluster seiner Kinder $\mathcal{C}_{k,h-1}$ auf der nächsttieferen Stufe charakterisiert wird. Mit (2.13) und (2.12) bilden die Kinder eine disjunkte Zerlegung ihres Eltern-Clusters. Die elektrostatischen Eigenschaften jedes Clusters sind durch seinen Referenzpunkt \mathbf{r}_{jh} und seine Multipolmomente $q_{jh}, \mathbf{p}_{jh}, \mathbf{Q}_{jh}, \dots$ definiert.

Zwischen zwei Clustern einer gegebenen Hierarchiestufe h werden bei FMM Algorithmen die elektrostatischen Wechselwirkungen genau dann ausgewertet, wenn ihr Abstand größer als eine gegebene Schwelle d_h ist und wenn ihre Elterncluster die entsprechende Bedingung mit einer größeren Schwelle $d_{h+1} > d_h$ nicht schon erfüllt haben. Damit werden durch die Abfolge

$$0 < d_0 < d_1 < d_2 \dots \quad (2.14)$$

der Schwellwerte d_h Distanzklassen definiert, welche die Näherungsstufen der Berechnung der Elektrostatik festlegen. Liegt für ein Clusterpaar $\{\mathcal{C}_{j0}, \mathcal{C}_{k0}\}$ der niedrigsten Hierarchiestufe $h = 0$ der Abstand unterhalb von d_0 , so werden die Wechselwirkungen zwischen den Ladungen des Paares direkt über die Coulombsumme berechnet. Für diese Distanzklasse der Atom–Atom Wechselwirkungen verwenden wir auch die Bezeichnung $h = -1$.

Das geschilderte FMM Szenario der Elektrostatikberechnung lässt sich leicht auf PRB Systeme erweitern. In diesen Systemen besitzt jeder Cluster \mathcal{C}_{jh} aus dem zentralen Simulationsvolumen identische Bilder \mathcal{C}_{jhu} in den periodischen Zellen u ($u = 1, 2, \dots$). Die zugehörigen Referenzpunkte $\mathbf{r}_{jhu} = \mathbf{r}_{jh} + \mathbf{t}_u$ ergeben sich aus dem Ortsvektor \mathbf{r}_{jh} des Clusters \mathcal{C}_{jh} durch Addition der Translationsvektoren \mathbf{t}_u , die das zentrale Simulationsvolumen $u = 0$ mit seinen periodischen Bildern verbinden (das zentrale Volumen ist dabei durch $\mathbf{t}_0 = \mathbf{0}$ eingeschlossen). Wird das periodische Gitter durch die Basisvektoren \mathbf{a}, \mathbf{b} und \mathbf{c} aufgespannt, so sind

$$\mathbf{t}_u \in \{n_a \mathbf{a} + n_b \mathbf{b} + n_c \mathbf{c} \mid n_a, n_b, n_c \in \mathbb{Z}\} \quad (2.15)$$

Elemente aus der angegebenen Menge der Gittervektoren und ihre Indizes $u \in \mathbb{N}$ bilden eine Abzählung von \mathbb{Z}^3 . Um ferner die *minimum image convention* [21] bei dieser Kombination von FMM und PRB zu erfüllen, muss man lediglich das Distanzklassenschema modifizieren. Wie bereits in Abschnitt 1.2.1 erläutert wurde, erfordert die MIC ein Abschneiden der expliziten Elektrostatikberechnung für Ladungen, deren Abstand größer als der Abschneideradius $R_c \leq R_m$ (1.16) ist. Da wir einen FMM Algorithmus verwenden wollen, um die Wechselwirkungen unserer Ladungsverteilungen zu beschreiben, können wir diese Vorschrift auf Cluster statt auf Ladungen anwenden, und einen Effizienzgewinn beim Abschneidealgorithmus aufgrund der Vergrößerung des Rasters erreichen.

Zum Verständnis betrachten wir ein Clusterpaar der Hierarchiestufe h , welche die Bedingung $d_h < R_c < d_{h+1}$ erfüllt. Übersteigt der Paarabstand den Wert von R_c , so muss die Paarwechselwirkung der Cluster vernachlässigt werden. Dies gilt dann ebenfalls für die Wechselwirkungen der Elterncluster, da deren Distanzklasse mit $d_{h+1} > R_c$ bereits oberhalb des Abschneideradius liegt. Daher folgt aus jeder Wahl von R_c die Wahl einer obersten Hierarchiestufe $h_t = \max\{h \mid d_h < R_c\}$, bis zu der die Elektrostatik im FMM Schema berechnet wird. Dieser grobskalige Ansatz verwendet die gleiche räumliche Auflösung für das Abschneiden wie für die Auswertung der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen den Clustern der Hierarchiestufe h_t .

Wie in Appendix B gezeigt wird, kann man dieses Cluster-basierte Abschneideschema und die Baumstruktur der Clusterhierarchie ausnützen, um einen effizienten Abschneidealgorithmus zu formulieren. Dieser Algorithmus bestimmt für jeden Cluster \mathcal{C}_{jh_t} der höchsten Stufe (und für alle seine Kinder) die Menge aller Partnercluster

$$\mathcal{W}_{jh_t} = \{\mathcal{C}_{kh_t u} \mid |\mathbf{r}_{kh_t u} - \mathbf{r}_{jh_t}| < R_c\}, \quad (2.16)$$

für welche die elektrostatischen Wechselwirkungen entweder direkt auf der Stufe h_t oder vermittelt der zugehörigen Kinder und Kindeskinde auf niedrigeren Stufen $h < h_t$ ausgewertet werden. In der Folge werden wir uns ausschließlich mit Clustern der obersten Hierarchiestufe befassen. Daher werden wir, um die Notation zu vereinfachen, von nun an auf den Index h_t und den Zellenindex u in der Bezeichnung der obersten Cluster verzichten.

Dem Effizienzgewinn durch das Abschneiden auf der größten Auflösungsstufe h_t stehen dadurch bedingte mögliche Ungenauigkeiten gegenüber [70]. Diese Probleme sind in Abbildung 2.2 illustriert. Das Einbeziehen bzw. Ausschließen ganzer Cluster führt zu einer rauhen effektiven Oberfläche der Abschneidekugel. Dabei werden einige Wechselwirkungen mit Ladungen innerhalb von R_c unterdrückt, während andere mit Ladungen außerhalb von R_c berücksichtigt werden. Insbesondere in einem FMM/MB/RF Modell, in dem die dielektrische Grenzfläche R_b identisch mit R_c gewählt wird, stellen letztere Wechselwirkungen ein Problem dar, da sich die zugehörigen Ladungen bereits im Lösungsmittelkontinuum befinden und damit die linearisierte Poisson-Boltzmann Gleichung (2.2) verletzen. Außerdem erwartet man in MD Simulationen starkes algorithmisches Rauschen vom An- und Abschalten ganzer Cluster, wann immer sie die Abschneidegrenze passieren.

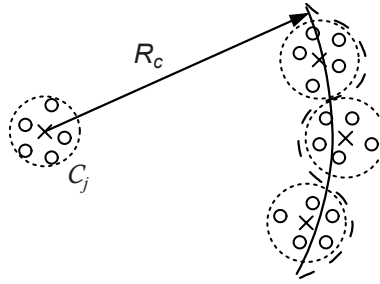


Abbildung 2.2: Zu einem gegebenen Cluster der obersten Hierarchiestufe \mathcal{C}_j zeigt die gestrichelte Kurve die effektive Oberfläche, die durch scharfes Abschneiden der anderen Cluster \mathcal{C}_k dieser Stufe erzeugt wird. Die Cluster sind als gestrichelte Kreise um ihre Referenzpunkte (\times) dargestellt, die ihre Ladungen q_i (kleine durchgezogene Kreise) zusammenfassen. Der Abschneideradius R_c ist als durchgezogener Bogen angedeutet.

Um diese Ungenauigkeiten in unserem FMM/RF Ansatz zu reduzieren, wollen wir die scharfe aber rauhe Abschneidegrenze durch eine verschmierte jedoch regelmäßige ersetzen, indem wir an dieser Grenze eine geeignete Schaltfunktion einführen. Zu diesem Zweck weisen wir der Grenze zwischen dem Lösungsmittelkontinuum und den Wechselwirkungskugeln, die in unserem FMM/RF Ansatz jedem der Cluster \mathcal{C}_j der höchsten Stufe zugeordnet sind, einen Abstand $R_b < R_c$ vom Zentrum von \mathcal{C}_j zu. Wenn wir für jeden Cluster \mathcal{C}_k einen effektiven Radius σ_k^e annehmen, den wir später quantifizieren wollen, so garantiert die Wahl

$$R_b = R_c - \max\{\sigma_k^e\}, \quad (2.17)$$

dass ein Cluster \mathcal{C}_k der Entfernung $r_{jk} \geq R_c$ von \mathcal{C}_j die dielektrische Grenzfläche bei R_b höchstens berühren kann. Damit befindet sich \mathcal{C}_k vollständig im Dielektrikum der Region II und darf nicht zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung beitragen, was auch bereits durch die Bedingung $r_{jk} \geq R_c$ impliziert wird. Der Einfluss solch entfernter Cluster wird ausschließlich durch den Kontinuumsansatz beschrieben. In Abbildung 2.2 folgt aus der Wahl (2.17), dass die dielektrische Grenzfläche die tiefste Einbuchtung der rauhen Abschneidegrenze gerade berührt.

Cluster \mathcal{C}_k , deren Abstand r_{jk} vom zentralen Cluster \mathcal{C}_j kleiner als R_c ist, können immer noch teilweise außerhalb der Wechselwirkungskugel um \mathcal{C}_j liegen. In Abbildung 2.3 ist ein solcher Teil eines sphärischen Clusters \mathcal{C}_k als graue Fläche gekennzeichnet. Bei MB/RF Methoden wird die elektrostatische Wechselwirkung von \mathcal{C}_j mit diesem Teil von \mathcal{C}_k , der in die Kontinuumsregion II fällt, bereits durch den RF Ansatz berücksichtigt. Um einen doppelten Beitrag dieses Bereichs zum Potential zu vermeiden und einen weichen Übergang zwischen der Kontinuumsbeschreibung und der FMM Beschreibung zu ermöglichen, führen wir die folgenden Annahmen und Näherungen ein:

- (i) Jeder Cluster der obersten Hierarchiestufe \mathcal{C}_k ist eine Kugel um den Aufpunkt \mathbf{r}_k mit einem effektiven Radius σ_k^e und dem entsprechenden Volumen $V_k = \frac{4}{3} \pi (\sigma_k^e)^3$.
- (ii) Die effektiven Radien sind so gewählt, dass ihre Summe $\sum_k V_k$ dem Simulations-

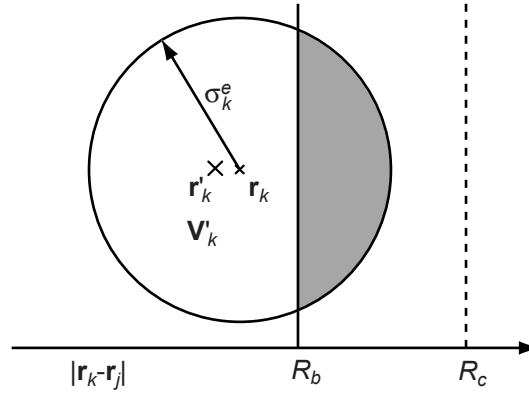


Abbildung 2.3: Ein kugelförmiger Cluster C_k mit Radius σ_k^e passiert die dielektrische Grenze bei R_b , die die Wechselwirkungskugel von C_j umgibt. Mit $R_b \gg \sigma_k^e$ lässt sich diese Grenze lokal als Ebene approximieren. Zur Konstruktion der Schaltfunktion wird das außerhalb von R_b liegende Teilvolumen abgeschnitten (dunkle Fläche). Außerdem wird der ursprüngliche Referenzpunkt \mathbf{r}_k (kleines Kreuz) von C_k auf den Schwerpunkt \mathbf{r}'_k (großes Kreuz) des verbleibenden Restvolumens V'_k verschoben. Weitere Erklärungen sind im Text gegeben.

volumen V entspricht.

- (iii) Die Multipolmomente eines Clusters verteilen sich homogen über sein Volumen und können damit durch die konstanten Dichten q_k/V_k , \mathbf{p}_k/V_k , \mathbf{Q}_k/V_k , ... beschrieben werden.

Entsprechend unserer vorangegangenen Betrachtungen, sollten nur die Anteile der Multipolverteilungen innerhalb von V'_k (siehe Abbildung 2.3) bei der FMM Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung der Cluster C_k und C_j berücksichtigt werden. Daher benötigt man die Gesamtmultipolmomente der Multipoldichten in V'_k . Diese erhalten wir durch eine Multipolentwicklung dieser Dichten, bei der wir das geometrische Zentrum von V'_k als Referenzpunkt verwenden.

Die resultierenden Multipolmomente ergeben sich damit einfach aus den ursprünglichen Werten, die mit einem gemeinsamen Faktor $\lambda_{kj} = V'_k/V_k$ skaliert werden.¹ Insbesondere werden die Multipolmomente und der Referenzpunkt eines Clusters C_k nicht verändert, wenn dieser sich komplett innerhalb der dielektrischen Grenzfläche befindet.

Der neue verschobene Referenzpunkt \mathbf{r}'_k lässt sich unter der Annahme einer lokal planaren Grenzfläche (siehe Abbildung 2.3) leicht berechnen. Wenn die dielektrische Grenzfläche den Cluster C_k schneidet, also wenn $R_b - \sigma_k^e < r_{kj} < R_b + \sigma_k^e$ gilt, ergibt sich der modifizierte Clusterabstand $\mathbf{r}'_{kj} = \mathbf{r}'_k - \mathbf{r}_j$ durch die Skalierung

$$\mathbf{r}'_{kj} = \left(1 - \frac{3(r_{kj} + \sigma_k^e - R_b)^2}{4r_{kj}(r_{kj} + 2\sigma_k^e - R_b)} \right) \mathbf{r}_{kj} \quad (2.18)$$

¹ Bei geladenen Clustern tritt in der Multipolentwicklung noch ein nicht-verschwindender Quadrupolterm auf, der aus der nicht sphärischen Ladungsverteilung im Kugelsegment resultiert. Dieser Term wird vernachlässigt.

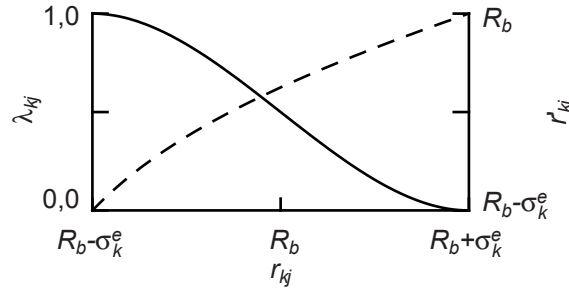


Abbildung 2.4: Der Multipol-Skalierungsfaktor λ_{kj} (durchgezogen) und der modifizierte Clusterabstand r'_{kj} (gestrichelt) als Funktion des Clusterabstands r_{kj} zwischen den Clustern der obersten Hierarchiestufe \mathcal{C}_k und \mathcal{C}_j . Die Graphen beschreiben die veränderte Elektrostatikberechnung beim Passieren des Clusters \mathcal{C}_k der dielektrischen Grenze bei R_b .

des ursprünglichen Abstands $\mathbf{r}_{kj} = \mathbf{r}_k - \mathbf{r}_j$. Entsprechend erhalten wir den Multipol-Skalierungsfaktor

$$\lambda_{kj} = \frac{R_b - r_{kj}}{4\sigma_k^e} \left(3 - \frac{(R_b - r_{kj})^2}{\sigma_k^{e2}} \right) + \frac{1}{2}, \quad (2.19)$$

der das Umschalten zwischen Eins und Null weich interpoliert, sobald ein Cluster \mathcal{C}_k die Wechselwirkungskugel von \mathcal{C}_j verlässt. Die Graphen der beiden Funktionen sind in Abbildung 2.4 dargestellt. Sie zeigen, dass die Multipole von \mathcal{C}_k verschwinden, sobald dieser Cluster den dielektrischen Hohlraum komplett verlassen hat. Gleichzeitig mit dem Verschwinden der Multipolmomente erreicht der modifizierte Referenzpunkt die dielektrische Grenzfläche.

In unserer bisherigen Darstellung sind die Schaltfunktionen (2.18) und (2.19) nicht symmetrisch in j und k , wenn sich die effektiven Radien σ_j^e und σ_k^e unterscheiden. In solchen Fällen können die aus der FMM Berechnung resultierenden elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen \mathcal{C}_j und \mathcal{C}_k das Newtonsche Reaktionsprinzip verletzen.

Unterschiedliche Clustergrößen sind jedoch insbesondere bei SAMM durch die Strukturadaptierung und den verwendeten Clustering-Algorithmus unumgänglich. Bei SAMM resultieren die Cluster \mathcal{C}_k der niedrigsten Stufe ($h = 0$) aus einer vordefinierten Zerlegung des Systems in chemisch stabile Ladungsgruppen. Die Stabilität dieser sog. strukturellen Einheiten (SU) reduziert das algorithmische Rauschen erheblich, welches bei den oftmals verwendeten oktalen Baumzerlegungen ein Problem darstellt [24, 130]. Auf höheren Stufen $h > 0$ erfolgt die Partitionierung von \mathcal{N} durch einen neuronalen Clustering-Algorithmus [107, 131], der die räumliche Kompaktheit der Cluster gewährleistet. Die Zerlegung durch das Clustering wird während einer MD-Simulation periodisch aktualisiert (z.B. alle 256 Integrationsschritte), womit die Partitionierung an die Bewegung der Atome angepasst wird. Daher weisen die Cluster einer gegebenen Stufe i.a. unterschiedliche Größen auf. Jedoch sind sie in etwa kugelförmig, wie unter Punkt (i) angenommen wurde.

Die Clustergrößen lassen sich durch die Gyrationradien

$$\sigma_j^g = \sqrt{\frac{1}{|\mathcal{C}_j|} \sum_{i \in \mathcal{C}_j} (\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j)^2}, \quad (2.20)$$

messen, bei denen die Summe über alle Atome i läuft, die in \mathcal{C}_j enthalten sind, und wobei die Norm $|\mathcal{C}_j| = \sum_{i \in \mathcal{C}_j} 1$ der Atomzahl entspricht. Aus den Gyrationradien leiten wir die effektiven Radien σ_j^e ab, welche die Annahmen (i) und (ii) erfüllen, indem wir die σ_j^g der Cluster der höchsten Hierarchiestufe mit dem Faktor

$$\gamma = \left(\frac{V}{\sum_{j=1}^{n_{ht}} \frac{4}{3} \pi \sigma_j^{g3}} \right)^{\frac{1}{3}} \quad (2.21)$$

skalieren. Die effektiven Volumina V_j [siehe (i)], die sich aus den effektiven Radien $\sigma_j^e = \gamma \sigma_j^g$ ergeben, summieren damit zum Simulationsvolumen V auf [siehe (ii)], wobei sich die σ_j^e immer noch unterscheiden können.

Wir nehmen nun das Volumenmittel zweier wechselwirkender Cluster, indem wir die mittlere Paargröße

$$\sigma_{kj}^e = \left[\frac{1}{2} (\sigma_k^{e3} + \sigma_j^{e3}) \right]^{\frac{1}{3}}, \quad (2.22)$$

definieren. Mit diesem Maß ersetzen wir die σ_k^e in den Schaltfunktionen (2.18) und (2.19) und können so *actio* gleich *reactio* erhalten, da nun $\lambda_{kj} = \lambda_{jk}$ und $\mathbf{r}'_{kj} = -\mathbf{r}'_{jk}$ erfüllt ist. Hierzu ist noch anzumerken, dass die σ_k^e nur selten berechnet werden müssen, nämlich lediglich nach jeder Aktualisierung des Clusterings.

Um die Beschreibung unseres SAMM/RF Ansatzes zu vervollständigen, muss nun nur noch das RF Potential um das Zentrum der Wechselwirkungskugel eines Clusters \mathcal{C}_j angegeben werden. Nach der Taylorentwicklung (2.9) und (2.11) ist dazu die Berechnung der Gesamtmultipolmomente $q_j^0, \mathbf{p}_j^0, \mathbf{Q}_j^0$ der Ladungsverteilung innerhalb der Wechselwirkungskugel um \mathcal{C}_j mit \mathbf{r}_j als Referenzpunkt dieser Momente nötig. Diese Gesamt-Momente lassen sich effizient aus den lokalen Momenten $q_k, \mathbf{p}_k, \mathbf{Q}_k$ der Cluster $\mathcal{C}_k \in \mathcal{W}_j$ der höchsten Hierarchiestufe in der Wechselwirkungskugel ableiten. Dazu verschiebt man die Referenzpunkte dieser Cluster in das Zentrum \mathbf{r}_j und addiert die durch die Verschiebung resultierenden Momente [130]. Berücksichtigt man ferner die Cluster, welche die Grenzfläche durchdringen, mit Hilfe der Schaltfunktionen (2.18) und (2.19), so ergeben

sich die Gesamtmomente zu

$$\begin{aligned}
 q^0 &= \sum_{\{k|\mathcal{C}_k \in \mathcal{W}_j\}} \lambda_{kj} q_k \\
 \mathbf{p}^0 &= \sum_{\{k|\mathcal{C}_k \in \mathcal{W}_j\}} \lambda_{kj} \left(q_k \mathbf{r}'_{kj} + \mathbf{p}_k \right) \\
 (\mathbf{Q}^0)_{\alpha\beta} &= \sum_{\{k|\mathcal{C}_k \in \mathcal{W}_j\}} \lambda_{kj} \left[q_k (3r'_{kj,\alpha} r'_{kj,\beta} - \mathbf{r}'_{kj}{}^2 \delta_{\alpha\beta}) + 3(p_{k,\alpha} r'_{kj,\beta} + p_{k,\beta} r'_{kj,\alpha}) \right. \\
 &\quad \left. - 2\mathbf{p}_k \mathbf{r}'_{kj} \delta_{\alpha\beta} + (\mathbf{Q})_{k,\alpha\beta} \right]. \tag{2.23}
 \end{aligned}$$

Einsetzen von Glg. (2.23) in Glgn. (2.11) und (2.9) stellt $\Phi_{\text{RF}}(\mathbf{r})$ als Taylorentwicklung im Raumbereich des zentralen Clusters \mathcal{C}_j dar. Damit lässt sich der RF Beitrag problemlos in die Elektrostatikberechnung durch SAMM einfügen.

Hierzu sei angemerkt, dass sich die Berechnung des RF Beitrags (2.23) effizient mit der SAMM Berechnung der Wechselwirkung zweier Cluster der höchsten Hierarchiestufe kombinieren lässt, da für den SAMM Beitrag bereits die Multipolmomente von \mathcal{C}_k , der Abstand \mathbf{r}_{kj} und die Skalierungsfunktionen ausgewertet werden und zur Verfügung stehen. Dieser Effizienzgewinn ist beachtlich, da üblicherweise ein großer Teil der Cluster $\mathcal{C}_k \in \mathcal{W}_j$ die Abstandsklassenbedingung $\mathbf{r}'_{kj} > d_h$ mit $h = h_t$ erfüllt.

Weiterhin sei darauf hingewiesen, dass in unserer Methode ein Cluster \mathcal{C}_j zu seinem eigenen RF Potential beiträgt. Besteht \mathcal{C}_j , als einfaches Beispiel, aus genau einem Ion mit $\kappa = 0$, so trägt der Born-Term [78]

$$\Delta E_B = -\frac{1}{2} \left(\frac{1}{\varepsilon_e} - \frac{1}{\varepsilon_a} \right) \frac{q_j^2}{R_b} \tag{2.24}$$

zur Lösungsenergie des Ions bei. Dieser Term wird bei anderen Methoden häufig vernachlässigt [69], da aus diesem konstanten Energiebeitrag keine Kraft resultiert.

2.2 Implementierung

Das Design und die Implementierung [132] des vorgestellten SAMM/RF Schemas machte eine Revision der bisherigen Implementierung von SAMM in EGO [118] notwendig. In diesem Zuge wurde auch der SAMM Algorithmus selbst [107, 108, 133] um einige Details erweitert und verbessert, die wir zunächst besprechen werden. Anschließend wird die eigentliche Implementierung der periodischen Randbedingungen beschrieben, was zur Nachvollziehbarkeit des Programmcodes beitragen soll. Schließlich wird ein Überblick über die komplette Neustrukturierung des Ablaufs und der Listen gegeben, welche der SAMM Elektrostatikberechnung in EGO zugrunde liegen. Diese Neustrukturierung war nötig, um zukünftige Weiterentwicklung, wie polarisierbare Kraftfelder [134] und Simulationen in impliziten Lösungsmitteln [109, 119, 135], zu ermöglichen.

Da neben der Programmierung der PRB und des Reaktionsfeld-Beitrags noch weitere Algorithmen notwendig waren, um mit EGO MD Simulationen nach dem aktuellen Stand der Technik durchführen zu können, möchte ich an dieser Stelle auf die Beiträge meiner Kollegen hinweisen. Hier ist vor allem Martina Stork hervorzuheben, die die Druckberechnung und den Barostaten [136] für PRB in EGO eingebaut hat. Heiko Carstens trug den langreichweitigen Dispersions-Korrekturterm (1.17) und dessen Parametrisierung bei [124]. Andreas Weiß übernahm die Programmierung des numerischen Teils des M-SHAKE Algorithmus [51], der eine stabile Berechnung der Zwangskräfte in rigiden Lösungsmittelmolekülen ermöglicht (vgl. Abschnitt 1.2.2). Ich selbst übernahm hierzu die Entwicklung der algorithmischen Steuerung.

2.2.1 Modifikationen des SAMM Algorithmus

Zunächst wurde die Genauigkeit von SAMM durch die vollständige Entwicklung der Clustermomente bis zur Quadrupolordnung erhöht. Im ursprünglichen Algorithmus beschränkte sich diese Entwicklung auf das erste nichtverschwindende Multipolmoment bis zur Dipolordnung. Durch diese Erweiterung werden nun sowohl in der Multipolentwicklung als auch in der Taylorentwicklung gleichermaßen die ersten drei Terme mitgenommen, womit nun auch die Fehlerordnungen beider Entwicklungen gleich sind [130]. Ferner garantiert die Einbeziehung des Quadrupolmoments eine absolute Konvergenz des elektrischen Feldes und damit der Kräfte auf Ladungen, wie man in einer zu Gleichungen (1.21) und (1.22) in Abschnitt 1.2.2 analogen Betrachtung zeigen kann. Speziell bei der Simulation von Wasser, das neben seinem vorherrschenden Dipolmoment auch noch ein beträchtliches Quadrupolmoment trägt, halbiert sich durch diese Erweiterung das algorithmische Rauschen, wie Testsimulationen gezeigt haben.

Eine weitere Quelle algorithmischen Rauschens in der ursprünglichen SAMM Implementierung [118] war die scharfe Zuordnung der Cluster zu den Distanzklassen. Dabei erzeugte jeder Cluster beim Überschreiten einer Zuordnungsgrenze aufgrund der Änderung der Beschreibung seiner Wechselwirkungen einen kleinen Kraftstoß. Einem Vorschlag von C. Niedermeier folgend [133], haben wir kubische Schaltfunktionen ähnlich Glg. (2.19) eingeführt. Somit werden die Übergänge zwischen den Distanzklassen geglättet und stetige Kräfte erreicht. In Abbildung 2.5 ist ein Beispiel für das resultierende SAMM Distanzklassen-Schema, welches die Elektrostatikberechnung steuert, dargestellt.

2.2.2 Periodische Randbedingungen

Für die Kombination von SAMM mit periodischen Randbedingungen gilt es, die Darstellung des periodischen Gitters, der zugehörigen Einheitszelle und damit des Simulationsvolumens, sowie den Rücksetzalgorithmus zu spezifizieren, welcher eine Diffusion der simulierten Teilchen im periodischen Gitter verhindert.

Wie wir bereits anhand von Glg. (2.15) gesehen haben, wird ein geeignetes periodisches Gitter von Basisvektoren \mathbf{a} , \mathbf{b} und \mathbf{c} aufgespannt. In Abbildung 2.6 sind verschiedene Möglichkeiten dargestellt, den Raum in Einheitszellen zu unterteilen, die ihren

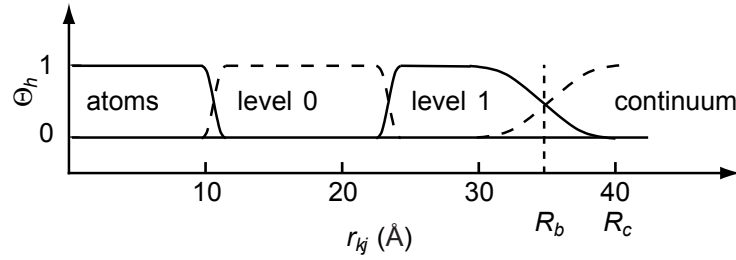


Abbildung 2.5: Beispiel für das SAMM Distanzklassenschema mit den Parametern $R_c = 40 \text{ \AA}$, $R_b = 35 \text{ \AA}$, und zwei Cluster Stufen $h = 0, 1$ und den Atom-Atom Wechselwirkungen auf der Stufe $h = -1$. Zu jeder Hierarchiestufe h gehört eine Partitionsfunktion $\Theta_h(r_{kj})$, welche die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Objekten auf dieser Stufe skaliert. Die Funktionen $\Theta_h(r_{kj})$ hängen von der Breite der Überlappregion d_h zwischen den Hierarchiestufen und, auf der höchsten Clusterstufe $h_t = 1$, von der Schaltfunktion λ_{kj} ab. Letztere bestimmt zusätzlich den Beitrag zum RF Potential eines Clusters der auf der dielektrischen Grenze bei R_b liegt. Die gestrichelte Kurve der Kontinuums-Schaltfunktion gibt an, welcher Bruchteil des Clusters bereits durch das Kontinuum beschrieben wird. Die Funktionen Θ_{-1} und Θ_1 sind durchgezogen, Θ_0 ist gestrichelt dargestellt.

jeweiligen Gitterpunkten zugeordnet sind. Bei der Implementierung in EGO wurde die in Abbildung 2.6(b) skizzierte Wigner-Seitz Zelle als Einheitszelle und damit als Simulationssystem gewählt. Neben ihrer Kompaktheit, die eine einfache Visualisierung des Simulationssystems ermöglicht, zeichnet sie sich durch eine minimale Zahl von Nachbarzellen zu einer gegebenen Zelle aus. Als Nachbarzellen werden hier solche Zellen bezeichnet, bei denen mindestens ein Punkt und ein Punkt aus der gegebenen Zelle einen Abstand von höchstens R_m (1.16) aufweisen. In diesen Nachbarzellen muss während der MD Simulation zur Bestimmung der Wechselwirkungspartner nach dem Bildobjekt mit dem kleinsten Abstand (1.10) gesucht werden. In EGO wird ständig eine Liste mit den zu den Nachbarzellen gehörenden Gittervektoren \mathbf{t}_u gehalten.

Bislang wurde in EGO auf die etwas unanschauliche allgemeine Definition des Gitters über die Basisvektoren \mathbf{a} , \mathbf{b} und \mathbf{c} verzichtet. Stattdessen wurden neben dem einfachen quaderförmigen Simulationssystem, welches orthogonalen achsparallelen Basisvektoren entspricht (vgl. Abbildung 1.4), zwei weitere spezielle Simulationsgeometrien implementiert, die in Abbildung 2.7 dargestellt sind. Beide zeichnen sich durch ein besonders gutes Verhältnis des Volumens der jeweiligen Innenkugel zum Gesamtvolumen aus. Sie werden in der Eingabedatei von EGO durch ihr Zentrum und ihren Innenradius, der R_m (1.16) entspricht, spezifiziert. Aus dieser Eingabe werden dann im Programm die Zahl der Nachbarzellen und die Liste der entsprechenden Translationsvektoren bestimmt und damit auch die Orientierung der Simulationszelle im Koordinatensystem festgelegt.¹ Um weitere Simulationsgeometrien hinzuzufügen, genügt es eine entsprechende Eingaberoutine zu schreiben, da die restliche Implementierung der PRB komplett unabhängig von der spezi-

¹Die Orientierung dieser Zellen ist in EGO im Vergleich zu GROMACS um 45° um die z -Achse gedreht, was bei der Konvertierung eines Simulationssystems zwischen beiden Programmen zu beachten ist.

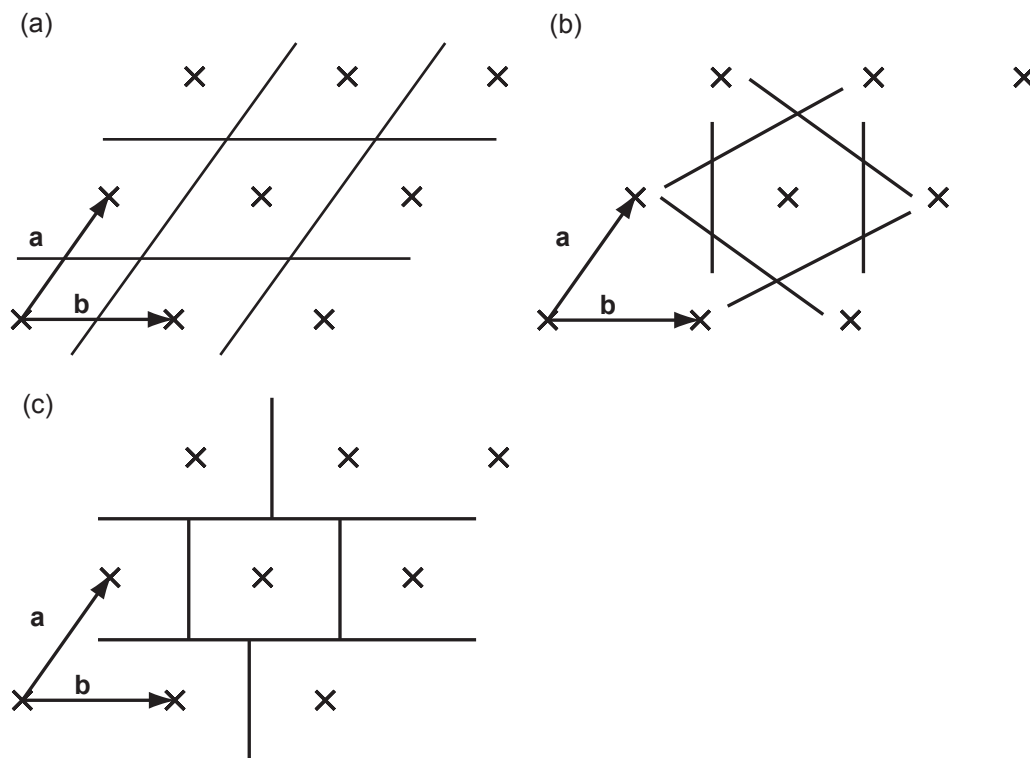


Abbildung 2.6: Beispiele der Konstruktion der Einheitszelle eines Gitters in zwei Dimensionen: (a) Die Einheitszelle wird durch den Spat der Gittervektoren bestimmt. Die Zuordnung der Raumpunkte \mathbf{r} lässt sich einfach über eine Projektion auf die Gittervektoren definieren. (b) Mit der Dirichlet Konstruktion wird die Einheitszelle als Wigner-Seitz Zelle definiert [137]. Dabei wird jeder Raumpunkt seinem euklidisch nächsten Gitterpunkt zugeordnet. Dies ist die kompakteste Möglichkeit, die Einheitszelle darzustellen. (c) Zur quaderförmigen Einheitszelle gelangt man durch senkrechtes Schneiden der Spatzelle (a) und anschließendes Anstückeln des Abschnitts an der gegenüber liegenden Seite. Sie erlaubt eine relativ einfache Zuordnung eines Raumpunktes zu einem gegebenen Gitterpunkt. Diese interne Darstellung wird beispielsweise in GROMACS verwendet [138, 139].

ellen Geometrie gehalten ist. Benötigt man in einer TBC/RF Simulation eine bestimmte Größe des Abschneideradius R_c (vgl. Abbildung 1.13), so lässt sich mit diesen beiden implementierten Simulationsgeometrien die Systemgröße und damit der Rechenaufwand minimieren.

Während einer MD Simulation verlassen Atome aufgrund ihrer Bewegung immer wieder das Simulationsvolumen. Dies ist nicht weiter problematisch, da gleichzeitig eines ihrer Bildobjekte auf der gegenüberliegenden Seite eintritt. Aus technischen Gründen ist man jedoch daran interessiert, alle simulierten Teilchen im zentralen Volumen zu halten. Deshalb identifiziert man in einem solchen Fall das austretende Teilchen mit dem eintretenden Bildteilchen. Dies bedeutet praktisch, dass man den Gittervektor der Zelle, in die das Teilchen ausgetreten ist, von den Koordinaten des Teilchens subtrahiert. In

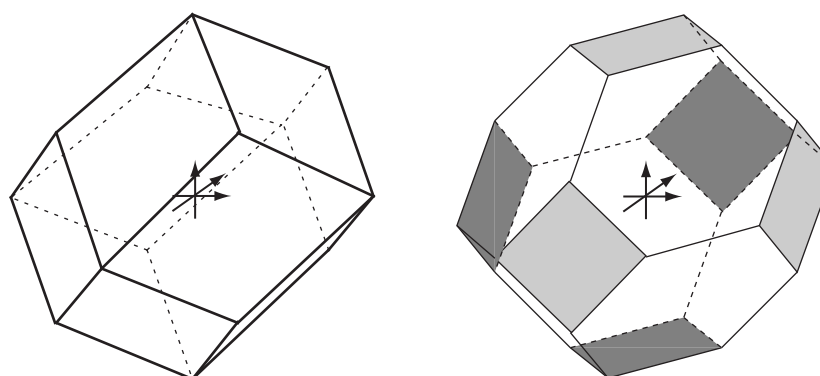


Abbildung 2.7: Der Rhombendodekaeder (links) und der abgeschnittene Oktaeder (rechts) sind die Wigner-Seitz Zellen des kubisch flächenzentrierten, bzw. des kubisch raumzentrierten Gitters. Sie zeichnen sich durch ein besonders gutes Verhältnis des Volumens der jeweiligen Innenkugel zu ihrem Gesamtvolumen aus. Beim abgeschnittenen Oktaeder liegt dieses Verhältnis bei 0,68 und beim Rhombendodekaeder, der einer dichtesten Kugelpackung entspricht, bei 0,74. Zum Vergleich liegt beim Würfel dieses Verhältnis lediglich bei 0,52. Die in die beiden Körper eingezeichneten Achsen geben ihre Orientierung im Koordinatensystem in EGO an. Beim Rhombendodekaeder durchdringen sie jeweils die gegenüber liegenden vierzähligen Ecken und beim abgeschnittenen Oktaeder die Mittelpunkte der gegenüber liegenden Quadrate.

EGO wird die notwendige Überprüfung und Identifikation lediglich bei jedem neuen Clustering durchgeführt (vgl. Abschnitt 2.1.2), insbesondere auch bei Programmstart. Dabei werden immer nur ganze Moleküle versetzt, da man ansonsten auch für die Berechnung der *bonded*-Potentiale (1.33) nach nächsten Bildteilchen suchen müsste. Zur Einteilung des Simulationssystems in Moleküle habe ich eine rekursive Suche durch die in der Liste der atomaren Bindungen festgelegte Topologie programmiert, welche am Anfang der Simulation erfolgt. Vor dem Clustering wird dann überprüft, ob sich der geometrische Schwerpunkt des Moleküls in einer Nachbarzelle befindet und das Molekül dann entsprechend zurückgesetzt.

2.2.3 Restrukturierung des SAMM Algorithmus

Die in dieser Arbeit beschriebenen Rechnungen wurden ausschließlich mit der ersten SAMM/RF Implementierung in EGO-MMII 1.0 durchgeführt, die auf dem ursprünglichen SAMM Code von Markus Eichinger beruht [118]. Mit dem Beginn der Diplomarbeit von Carsten Braess [135], der die von Berhard Egwolf entwickelte implizite Beschreibung von dielektrischen Lösungsmitteln [109, 119] in EGO implementieren sollte, war eine komplette Überarbeitung des Codes notwendig geworden. In dieser Methode wird das Reaktionsfeld des impliziten Lösungsmittels durch gaußverschmierte Dipole an den Atomorten des simulierten Moleküls beschrieben. Wie auch bei polarisierbaren Kraftfeldern [134], deren Implementierung ebenfalls geplant ist, müssen daher in den rechenzeitintensiven inneren



Abbildung 2.8: Struktur der SAMM Wechselwirkungslisten in der Implementierung von Markus Eichinger. Gezeigt sind die Wechselwirkungslisten eines Rechenknotens. Die Listen werden aus den Listeneinträgen, die die Wechselwirkungspartner eines Clusters auf dem aktuellen Partnerknoten beschreiben, und aus den Listenenden, welche die Wechselwirkungsliste eines lokalen Clusters terminieren, aufgebaut. Nähere Erläuterungen finden sich im Text.

Schleifen, welche die Atom–Atom Wechselwirkungen auswerten, auch Wechselwirkungen mit Dipolen berücksichtigt werden. Ferner genügt es nicht, wie bei reinen Punktladungen, die symmetrischen Energien und Kräfte einer elektrostatischen Wechselwirkung zwischen zwei Atomen zu berechnen. Stattdessen müssen für die Lösung der diesen Methoden zugrunde liegenden Reaktionsfeld- und Polarisationsgleichungen Potential-, Feld- und evtl. bei polarisierbaren Kraftfeldern auch Feldgradient-Beiträge am jeweiligen Atomort bestimmt werden, welche nicht mehr symmetrisch sind.

Ein Einbau dieser zusätzlichen Aufgaben hätte den bestehenden Code, der bereits mit der PRB und RF Erweiterung sehr komplex und unübersichtlich geworden war, nahezu unwartbar gemacht. Außerdem stand zu befürchten, dass die für diese Spezialfälle notwendigen Abfragen und Verzweigungen in den innersten Schleifen die Simulation von Standard-Punktladungssystemen erheblich verlangsamt hätten. Daher sollten die jeweiligen Wechselwirkungstypen in separaten Schleifen abgearbeitet werden.

Im Zuge dieser Neustrukturierung habe ich noch weitere Punkte berücksichtigt, die eine Beschleunigung des bestehenden Codes erreichen sollten. Zum besseren Verständnis betrachten wir zunächst in Abbildung 2.8 die Struktur der Wechselwirkungslisten in der Eichinger-Implementierung von SAMM. Bei der parallelen Version von EGO werden die Atome des Simulationssystems auf die an der Rechnung beteiligten Maschinen verteilt. Diese Partitionierung wird durch das Clustering vorgegeben und nach jedem Clustering-Schritt erneuert. Auf jeder beteiligten Maschine, genauer auf jeder CPU, läuft eine Programminstanz von EGO. Diese Programminstanzen werden als Knoten bezeichnet. Ein ausgezeichnete Knoten, Master genannt, übernimmt die Partitionierung, sammelt die Ergebnisse der Knoten und sorgt für die Steuerung und die Ausgabe. Jeder der n_K Knoten berechnet die Kräfte auf seine N_K Atome und integriert deren Koordinaten. Der Datenaustausch zwischen den Knoten und mit dem Master erfolgt mit Hilfe paralleler Kommunikations-Bibliotheken wie MPI [140] und PVM [141].

In Abbildung 2.8 sind nun die Wechselwirkungslisten der Objekte eines Knotens schematisch dargestellt. Für jede Hierarchiestufe h des SAMM Algorithmus und jeden der n_K Partnerknoten wird eine eigene Liste verwaltet. Beginnend mit dem Cluster 0 des lokalen Knotens sind in jeder Liste die jeweiligen Wechselwirkungspartner auf dem Partnerknoten gespeichert. Jeder Listeneintrag beinhaltet die Nummer des Wechselwirkungspartners. Im Rahmen der SAMM Erweiterung und der SAMM/RF Implementierung wurde die Nummer des zu berücksichtigenden Translationsvektors (das *minimum image*) und eine Bool'sche Variable hinzugefügt, die anzeigt, ob sich der Wechselwirkungspartner zwischen zwei Distanzklassen befindet und daher eine Skalierungsfunktion berücksichtigt werden muss (vgl. Abschnitt 2.2.1 und Abbildung 2.5). Diese Informationen sind kompakt in einer Bitstruktur codiert, die die Größe einer normalen Integervariable hat [142]. Das sind 4 Byte in den meisten aktuellen Implementierungen der Programmiersprache C. Das Ende einer Wechselwirkungsliste eines Clusters wird durch einen Terminierungseintrag angezeigt, dem unmittelbar die Wechselwirkungsliste des nächsten lokalen Clusters folgt.

Diese Form der Speicherung der Wechselwirkungslisten zeichnet sich durch ihre Kompaktheit und damit den hohen Grad der Speichernutzung aus. Sie entstand in einer Zeit, in der Computerspeicher verhältnismäßig teuer und Rechencluster aufgrund der langsamen Standard-Netzwerktechnologie selten waren. Damit waren die mit EGO behandelbaren Systemgrößen zu dieser Zeit vor allem auch speicherbegrenzt. Deshalb wurde auch zur Speicherung der Atom-Atom Wechselwirkungslisten eine besonders platzsparende Variante gewählt, die mit der Stufe $h = -1$ in der letzten Zeile von Abbildung 2.8 dargestellt ist. Anstatt sich für ein Atom direkt die Partneratome zu merken, mit denen es wechselwirkt, erfolgte diese Speicherung auf der Ebene der strukturellen Einheiten. Dies ist möglich, da auch auf dieser Ebene das Distanzklassenkriterium für atomare Wechselwirkungen überprüft wird [vgl. Abschnitt 2.1.2 und Glg. (2.14)]. Aus einem Paar von strukturellen Einheiten wurden in jedem Integrationsschritt die Paare ihrer Atome gebildet, für die dann die Wechselwirkungen berechnet werden. Diese kompakte Speicherung impliziert jedoch einen erheblichen Rechenaufwand, der mit der Expansion der atomaren Wechselwirkungslisten in jedem Integrationsschritt verbunden ist. Insbesondere musste bei jeder Expansion der Wechselwirkungslisten die Schaltfunktion Θ^{1-4} (1.36) der chemisch gebundenen Nachbarn eines Atoms erneut ausgewertet werden.

Ein zweiter Nachteil der bisher dargestellten Organisation der Wechselwirkungslisten ist, dass die Größe, Start- und Eindeintrag der Wechselwirkungsliste eines beliebigen Clusters a priori nicht bekannt sind. Deshalb müssen die Wechselwirkungslisten der Cluster sequentiell abgearbeitet werden. Dies erfolgt in einer `while`-Schleife, die erst beim Erreichen eines terminalen Listeneintrags den Beginn der Liste des nächsten Clusters erkennt. Ein solcher Algorithmus lässt sich jedoch nicht vektorisieren, d.h. die Abarbeitung der innersten Schleifenstrukturen lässt sich nicht auf mehrere CPUs einer Maschine verteilen, die auf einen gemeinsamen Speicher zugreifen (*shared-memory multiprocessors*, SMP). Zu diesem Zweck muss der Start- und der Endpunkt (respektive die Größe) einer Schleife bekannt sein [143]. Bei einer Vektorisierung auf SMP Maschinen läuft nur noch eine Instanz des Programms auf jedem Rechenknoten. Diese verwendet jedoch alle auf

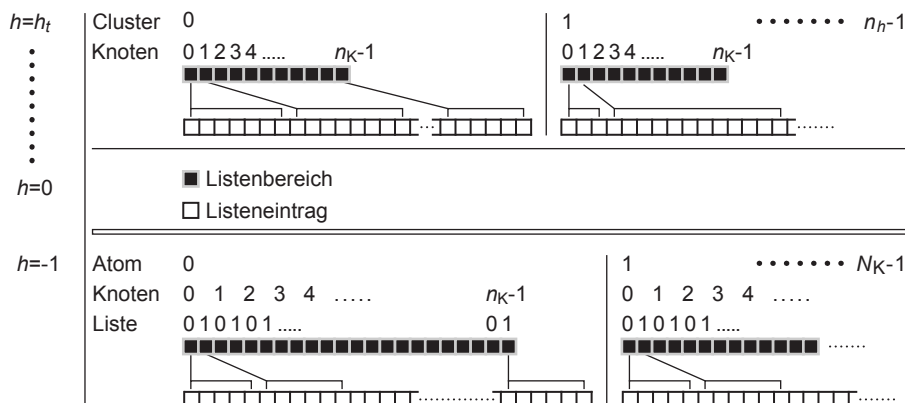


Abbildung 2.9: Neue Struktur der SAMM Wechselwirkungslisten in der Vorab-Version von EGO-MMII 2.0. Die Listenbereiche und die Listeneinträge werden separat abgespeichert. Die Listen der Atome sind nochmals nach Wechselwirkungstypen unterteilt. Weitere Erklärungen finden sich im Text.

diesem Knoten zur Verfügung stehenden CPUs zur Durchführung der Rechnung. Die in diesem Modell verringerte Zahl der Programminstanzen reduziert den Kommunikationsaufwand deutlich. Beispielsweise würde dieser Aufwand bei EGO in einem System von Doppelprozessorknoten um einen Faktor vier reduziert, da der Kommunikationsaufwand quadratisch mit der Knotenzahl skaliert.

Mit der rasanten Entwicklung vor allem der PC-Computertechnologie hat sich die typische Computer-Plattform, auf der MD Simulationen gerechnet werden, von der Workstation hin zu Rechenclustern aus Standard-PCs verschoben. Zwar fällt die Rechenleistung eines einzelnen PCs immer noch hinter die einer Workstation zurück, aber der Abstand ist bei weitem nicht mehr so groß wie früher. Aufgrund der sehr viel niedrigeren Anschaffungskosten eines einzelnen PC erreicht man so ein Vielfaches an Rechenleistung. Auch ist der Speicherausbau des einzelnen Rechners kein entscheidender Kostenfaktor mehr. Teilweise verwendet man SMP Maschinen, um so eine höhere Integrationsdichte zu erreichen und nimmt die moderaten Mehrkosten in Kauf.

Die veränderte Computer-Architektur stellt entsprechend veränderte Anforderungen an Programme, welche bei der Restrukturierung von SAMM in EGO berücksichtigt wurden. Im Zuge der Sortierung der Atom-Atom Wechselwirkungen nach ihren Typen (rein monopolar, dipolar, ...; vgl. Beginn dieses Abschnitts) sollte auch die wiederkehrende Expansion dieser Listen wegfallen, um den Algorithmus zu beschleunigen. Außerdem sollte die Struktur der Wechselwirkungslisten eine zukünftige Vektorisierung des Codes zusätzlich zur bisherigen Parallelisierung ermöglichen.

Die aus diesen Überlegungen entstandene neue Struktur der Wechselwirkungslisten ist in Abbildung 2.9 dargestellt. Sie zeigt, dass nun für jeden der n_h Cluster auf einer Stufe h eines gegebenen Knotens eine eigene Liste angelegt wird. Eine Liste besteht aus einem Bereich, in dem die Wechselwirkungspartner auf den n_K Partnerknoten abgelegt sind. Die Start- und Endpunkte der n_K Teillisten werden separat gehalten und machen jede Teilliste

unabhängig von den anderen zugreifbar. Ganz ähnlich sind die atomaren Wechselwirkungslisten der Stufe $h = -1$ organisiert, die ebenfalls für jedes Atom separat gehalten werden und wie die Cluster Wechselwirkungslisten in Intervallen von 64 Integrationschritten erzeugt werden. Im Unterschied zu den Cluster-Listen zerfallen die Teillisten der Partnerknoten jedoch noch in n_L Unterlisten, in welche die Partneratome nach Wechselwirkungstyp sortiert werden. In Abbildung 2.9 wurden der Einfachheit halber lediglich zwei Unterlisten (0 und 1) dargestellt, jedoch lässt sich diese Zahl beliebig erweitern.

In der aktuellen Vorab-Version von EGO-MMII 2.0¹ ist beispielsweise eine Liste für alle Spezialfälle (Skalierungsfunktionen, QM-Atome, Kraftausgabe, etc.) vorgesehen, eine weitere Liste umfasst alle Atome, für die sowohl van der Waals- als auch elektrostatische Wechselwirkungen berechnet werden müssen. Weitere Listen decken diejenigen Fälle ab, bei denen genau eine der beiden Wechselwirkungen berechnet werden muss. Die letzteren Listen können dann, durch den so möglichen Verzicht auf Abfragen und Verzweigungen in den Schleifenstrukturen, beschleunigt abgearbeitet werden. Dabei werden elektrostatische Energien und Kräfte nun nicht mehr direkt berechnet, sondern die Potentiale und Felder an den Atomorten. Zusammen mit der nun nicht mehr notwendigen Expansion dieser Wechselwirkungslisten bei jedem Integrationsschritt resultiert aus dieser Umstrukturierung ein Geschwindigkeitsgewinn von knapp 50 % bei der Berechnung der atomaren Wechselwirkungen, die einen Großteil der Gesamtrechnenzeit beanspruchen.

In Abbildung 2.10 ist schließlich das Flussdiagramm einer nun möglichen Vektorisierung des Codes gezeigt. Da alle notwendigen Schleifen und Strukturen in der Reorganisation des SAMM/RF Algorithmus bereits auf diese Vektorisierung ausgerichtet wurden, entspricht die momentane Implementierung dem Spezialfall von genau einer CPU. Eine Vektorisierung der Berechnung der Cluster-Cluster Wechselwirkungen ist ganz ähnlich möglich und bei vielen anderen Teilen des EGO Codes noch sehr viel leichter.

Die eigentliche Vektorisierung sollte mit der OpenMP Befehlsbibliothek [143], die bereits von einigen Compilern von Intel [144] oder der Portland Group [145] unterstützt wird, mit relativ geringem Aufwand zu programmieren sein. Ein sehr ähnlicher Befehlssatz wird beispielsweise auch von den Compilern des Hitachi SR8000 Computers am Leibniz-Rechenzentrum zur Vektorisierung verwendet, weshalb nach einer OpenMP Vektorisierung auch eine leichte Portierung des EGO Codes auch auf solche Großrechner möglich wäre. Da im Rahmen dieser Arbeit die Zeit für die notwendigen Tests nicht zur Verfügung stand, können die Vor- und Nachteile einer Vektorisierung an dieser Stelle nicht abgeschätzt werden.

Nach dieser naturgegeben recht trockenen Beschreibung der Implementierung des SAMM/RF Algorithmus wenden wir uns im nächsten Abschnitt wieder der Physik zu und überprüfen den Einfluss unseres SAMM/RF Algorithmus auf die Beschreibung der Eigenschaften von Wasser.

¹Diese Vorab-Version hat erste Tests bereits erfolgreich bestanden. Vor einer endgültigen Freigabe sind jedoch noch die Ergebnisse bei Langzeit-Simulationen zu testen, um eventuelle subtilere Fehler aufzuspüren.

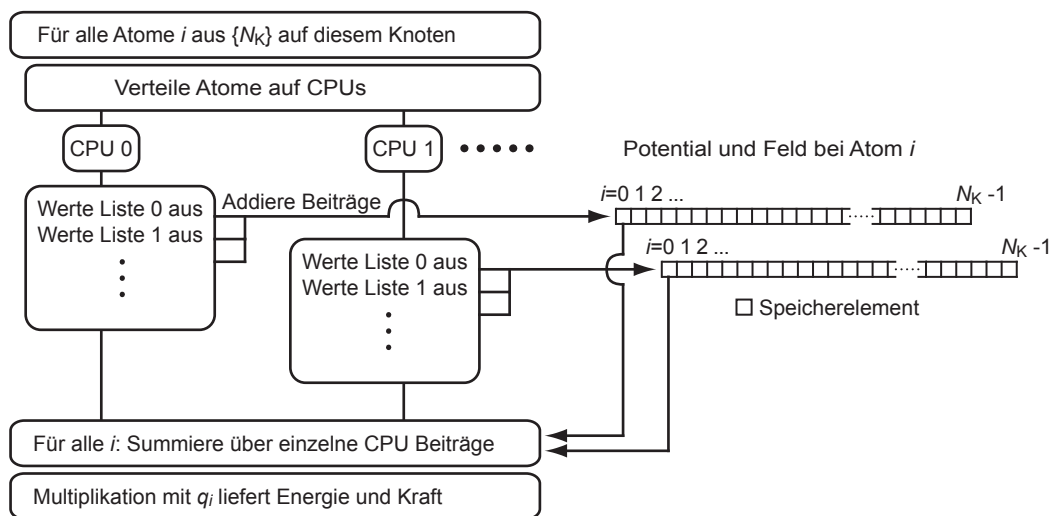


Abbildung 2.10: Mögliche vektorisierte Berechnung der Atom-Atom Wechselwirkungen in EGO-MMII. Die Atome des Knotens werden den verschiedenen CPUs zugeordnet, welche die Auswertung der Wechselwirkungslisten übernehmen. Jede CPU schreibt ihre Ergebnisse in einen separaten Speicherbereich, um Kollisionen durch gemeinsame schreibende Zugriffe der CPUs auf eine Speicherzelle zu vermeiden, welche zu einem undefinierten Zustand der Daten führen können. Statt der bisher berechneten Energien und Kräfte werden Potentiale und Felder berechnet, die sowohl für das Egwolsche Reaktionsfeldmodell [109, 119] als auch für polarisierbare Kraftfelder [134] notwendig sind. Nachdem alle Wechselwirkungen berechnet sind, werden die Ergebnisse der einzelnen CPUs aufsummiert und aus den Potentialen und Feldern die Kräfte auf die Atome berechnet.

2.3 Anwendung von SAMM/RF: Eigenschaften von Wasser

Als erste Anwendung unseres SAMM/RF Algorithmus haben wir flüssiges Wasser gewählt, da Wasser das wichtigste polare Lösungsmittel ist und bei MD Simulationen von Wasser die berechneten energetischen, dielektrischen und strukturellen Eigenschaften empfindlich gegenüber der Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik sind (SC, MB/RF, LS). Speziell bei Abschneidemethoden hängen die Ergebnisse vom Abschneideradius und vom Abschneidealgorithmus, der Atom- oder Ladungsgruppen-basiert sein kann, ab [70, 79, 146]. Mit unserem SAMM/RF Ansatz können wir nun den Einfluss des Parameters R_c auf wichtige Observablen, mit und ohne RF Korrektur, in einem sehr viel größeren Wertebereich, als er bislang zugänglich war, untersuchen [147].

Insbesondere wollen wir untersuchen inwieweit die radiale Sauerstoff-Sauerstoff Verteilungsfunktion $g(r)$, die Dipol-Dipol Korrelationsfunktion $h_{\Delta}(r)$ und ihr Integral, die Kirkwood-G Funktion $G(r)$ Konvergenz mit zunehmenden Werten von R_c zeigen. Die beiden letzteren Observablen charakterisieren die dipolare Ordnung in Wasser.

Um die Qualität unseres SAMM/RF Ansatzes zu beurteilen, werden wir die Ergebnis-

se mit denen einer LS Simulation vergleichen. Im Gegensatz zu ionischen Lösungsmitteln und Solvaten von Biomolekülen fallen die Wechselwirkungen in Wasser mit vornehmlich dipolarem Charakter proportional zu r^{-3} und damit relativ schnell ab. Daher sollte sich, bei einem gegebenen System ausreichender Größe, die zusätzliche Periodizität des elektrostatischen Potentials, welche LS Methoden zugrunde liegt (vgl. Abschnitt 1.2.2), nur marginal auf die Eigenschaften von Wasser auswirken (vgl. Abschnitt 1.2.3). Da LS Methoden eine numerische Lösung der Poisson Gleichung für periodische Systeme liefern, stellen sie eine geeignete Referenz für die mit der SAMM/RF Methode einhergehenden Näherungen dar.

2.3.1 Simulationen: System und Durchführung

Für unsere Testsimulationen haben wir ein System von $N_M = 11522$ TIP3P Wassermolekülen [62] in einem periodischen Rhombendodekaeder gewählt (siehe Abbildung 2.7 links). Der entsprechende *minimum image* Radius R_m beträgt etwa 40 Å. Die SC und SAMM/RF Simulationen wurden mit dem EGO-MMII Programm-Paket und folgender Vorgehensweise durchgeführt:

Während einer ersten Equilibrierungsphase (> 200 ps) wurde der Abscheideradius $R_c = R_m$ verwendet. Um die Simulation in einem *NPT*-Ensemble durchzuführen, wurde das System schwach an ein externes Wärmebad [136] (Zeitkonstante $\tau_T = 0.5$ ps, Zieltemperatur $T_0 = 300$ K) und an einen Barostaten [136] (Zeitkonstante $\tau_p = 5.0$ ps, Kompressibilität $\beta = 4.9 \times 10^{-5} \text{ atm}^{-1}$, Zieldruck $P_0 = 1 \text{ atm}$) gekoppelt. Die intramolekularen Abstände des rigiden TIP3P Modells wurden mit einer relativen Toleranz von 10^{-6} durch den M-SHAKE Algorithmus [51] während der Simulation konserviert. Es wurde ein Integrationszeitschritt von $\Delta t = 2$ fs gewählt. Die van der Waals Wechselwirkungen wurden explizit innerhalb des SAMM Atom–Atom Wechselwirkungsabstands (≈ 10 Å) berechnet. Bei der Energie und Druckberechnung wurde eine Molekularfeld-Näherung für den langreichweitigen Teil der Dispersionswechselwirkung (1.17) außerhalb dieses Abstands berücksichtigt [21]. Ein nichtverschwindender Gesamtimpuls, welcher sich aus kleinen Verletzungen des Reaktionsprinzips ergeben kann [148], wurde in jedem Zeitschritt entfernt.

Bei der SAMM Elektrostatikberechnung bildet jedes Wassermolekül eine strukturelle Einheit. Für die Schaltfunktionen zwischen den Distanzklassen wurde ein Überlapp von 1,2 Å gewählt, woraus das bereits in Abbildung 2.5 skizzierte Distanzklassen-Schema resultierte. Auf der höchsten Hierarchiestufe $h_t = 1$ bestand ein Cluster im Mittel aus 4,5 Wassermolekülen. Die Koeffizienten der lokalen Taylorentwicklungen auf den einzelnen Hierarchiestufen wurden durch ein Mehrschritt-Integrationsschema [118] berechnet. Dabei wurden die Entwicklungen jeden 2^{h+1} -ten Integrationsschritt explizit berechnet und an den Zwischenschritten extrapoliert. Als Parameter der RF Korrektur wurden die Dielektrizitätskonstanten $\epsilon_e = 1$ innerhalb und $\epsilon_a = 79$ ausserhalb der Wechselwirkungskugel sowie $\kappa = 0$ verwendet.

Ausgehend von diesem equilibrierten System wurden zehn Simulationen mit verschiedenen R_c und verschiedenen Dielektrizitätskonstanten des Kontinuums durchgeführt.

Dabei ging jeder Simulation eine zweite Equilibrierungsphase von 200 ps voran, in der sich das System der geänderten Elektrostatikbeschreibung anpassen konnte. Danach wurde für jede der zehn Simulationen eine MD Trajektorie von 500 ps berechnet. Dabei wurden energetische und thermodynamische Observablen alle 0,1 ps und die Koordinaten alle 0,4 ps zur späteren Auswertung gespeichert.

Sieben der Simulationen wurden mit $\varepsilon_a = 79$ und verschiedenen Werten von $R_c = 14, 16, 18, 20, 22, 25$ und $= 40 \text{ \AA}$ ($\equiv R_m$) durchgeführt, um die Abhängigkeit der strukturellen Eigenschaften von R_c zu untersuchen. Im Folgenden werden wir diese Simulationen als RF14, . . . , RF25 und RF40 bezeichnen. Mit drei Simulationen bei $\varepsilon_a = 1$ und $R_c = 14, 20$, und R_m , die mit SC14, SC20 und SC40 bezeichnet werden, wurde die gleiche R_c Abhängigkeit bei Verwendung der SC Methode untersucht.

Da der Wert von R_c gegenüber der ersten Equilibrierung verkleinert wurde, konnte in den Simulationen RF14 bis RF25, SC14 und SC20 nur eine oberste Hierarchiestufe $h_t = 0$ verwendet werden. Auf dieser Stufe besteht jeder Cluster aus einer einzigen strukturellen Einheit (einem Wassermolekül), die sich während der Simulation nicht ändert. Daher waren insbesondere die Clustergrößen während der Simulation konstant, woraus sich die einfache Relation $R_b = R_c - 1.94 \text{ \AA}$ für den Radius der dielektrischen Grenzfläche (2.17) ergab. Die Cluster der obersten Stufe $h_t = 1$ hatten während der Simulationen RF40 und SC40 unterschiedliche Größen, woraus sich variable Radien von jeweils $R_b = 33.7 \pm 0.6 \text{ \AA}$ und $R_b = 33.4 \pm 0.6 \text{ \AA}$ ergaben. In den Simulationen SC14, RF14 und RF16 musste die Zeitkonstante der Kopplung des Thermostaten auf $\tau_T = 0.1 \text{ ps}$ herabgesetzt werden, um das stärkere Rauschen bei kleineren R_c auszugleichen.

Um einen Vergleich mit einer LS Methode zu ermöglichen, haben wir eine zusätzliche Simulation mit dem GROMACS Programm-Paket durchgeführt [139, 149]. Dazu wurde ein Kompilat von GROMACS mit doppelter Fließkomma-Genauigkeit erstellt, um diese an die in EGO-MMII anzugleichen. Da sich die direkte Ewald-Summation als zu aufwändig für unser großes System erwies, verwendeten wir stattdessen den schnelleren *particle-mesh* Ewald (PME) Algorithmus [77]. Der hierfür notwendige Gitterabstand wurde auf $1,0 \text{ \AA}$ gesetzt, und eine kardinale B-Spline Interpolation der Ordnung sechs wurde verwendet, um die Ladungen den Gitterpunkten zuzuordnen [150]. Im Limes $r \rightarrow \infty$ wurden leitende Randbedingungen mit $\varepsilon_\infty = \infty$ angenommen. Im Ortsraum wurden sowohl die Coulomb- als auch die van der Waals Wechselwirkungen bei $R_c = 11,0 \text{ \AA}$ abgeschnitten. Dieser Abschneideradius fällt in den SAMM Distanzklassenüberlapp von $10,0 \text{ \AA}$ bis $11,2 \text{ \AA}$ zwischen atomaren und SU-Wechselwirkungen, wie er für die SC und RF Simulationen verwendet wurde. Die übrigen Simulationsparameter, wie der Integrationszeitschritt, Druck- und Temperaturkontrolle, Abstraten für Koordinaten und Energien, Equilibrierungs- und Produktionsdauer, usw., wurden identisch zur Simulation RF40 gewählt. Der einzige kleine Unterschied besteht in der Verwendung des SETTLE Algorithmus [49] anstelle von M-SHAKE, um die Molekülgeometrien zu konservieren. Die skizzierte Simulation werden wir in der Folge als PME bezeichnen.

2.3.2 Analyse der Trajektorien

Bei der Analyse der Trajektorien der Testsimulationen konzentrieren wir uns auf eine kleine Zahl von Observablen, deren Empfindlichkeit gegenüber der Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik bekannt ist. Unsere erste Observable ist die radiale Sauerstoff-Sauerstoff Verteilungsfunktion

$$g(r) = \frac{\langle V \rangle_t}{4\pi N_M^2 r^2 \Delta r} \left\langle \sum_i \sum_{j \neq i} \theta(r_{ij}; r, r + \Delta r) \right\rangle_t, \quad (2.25)$$

in der die Schaltfunktion θ durch

$$\theta(x; \alpha, \beta) = \begin{cases} 1 & : \alpha \leq x < \beta \\ 0 & : \text{sonst} \end{cases} \quad (2.26)$$

gegeben ist. In Glg. (2.25) laufen die Summen über alle N_M Moleküle, r_{ij} gibt den *minimum image* Abstand der Sauerstoffe der Moleküle i und j an, $\langle \cdot \rangle_t$ bezeichnet das Mittel über die Koordinatensätze der Trajektorie und $\Delta r = 0,01 \text{ \AA}$ gibt die Breite der Histogramm-Intervalle an.

Um die Korrelation der molekularen Dipole \mathbf{p}_i und \mathbf{p}_j zu untersuchen berechnen wir die Dipol-Dipol Korrelationsfunktion

$$h_\Delta(r) = \frac{\left\langle \sum_i \sum_{j \neq i} \mathbf{p}_i \cdot \mathbf{p}_j \theta(r_{ij}; r, r + \Delta r) \right\rangle_t}{p^2 N_M \left\langle \sum_i \sum_{j \neq i} \theta(r_{ij}; r, r + \Delta r) \right\rangle_t} \quad (2.27)$$

mit $h_\Delta(r) = 0$ bei $g(r) = 0$ und die abstandsabhängige Kirkwood- G Funktion

$$G(r) = \frac{1}{p^2 N_M} \left\langle \sum_i \sum_j \mathbf{p}_i \cdot \mathbf{p}_j \theta(r_{ij}; 0, r) \right\rangle_t. \quad (2.28)$$

Diese ergibt sich aus den vorangegangenen Funktionen durch

$$G(r) = 1 + \frac{N_M}{\langle V \rangle_t} \int_0^r 4\pi r'^2 g(r') h_\Delta(r') dr'. \quad (2.29)$$

Wie in den meisten anderen Untersuchungen dieser Größen, verwenden wir die Sauerstofforte als Aufpunkte der molekularen Dipole, die die Abstände r_{ij} bestimmen.

2.3.3 Ergebnisse und Diskussion

In Tabelle 2.1 sind die wichtigsten thermodynamischen Observablen der elf Simulationen aufgelistet. Bei allen Simulationen stimmt der mittlere Druck P innerhalb der Fehlergrenzen von $\pm 2,5 \text{ atm}$ mit dem Zieldruck $P_0 = 1,0 \text{ atm}$ überein. Die Temperaturmittelwerte

	E_{elek} kcal/mol	E_{vdw} kcal/mol	E_{pot} kcal/mol	T K	P atm	ρ g/cm ³	\dot{Q} kcal/(mol ns)
RF14	-10,954 (0,017)	1,421 (0,012)	-9,533 (0,010)	301,36 (1,16)	0,6 (86,7)	0,9835 (0,0012)	79,9 (25,0)
RF16	-10,973 (0,017)	1,427 (0,012)	-9,546 (0,010)	300,68 (1,14)	-0,1 (87,3)	0,9838 (0,0012)	40,1 (24,4)
RF18	-10,959 (0,016)	1,424 (0,012)	-9,534 (0,009)	301,82 (1,25)	1,1 (87,3)	0,9830 (0,0012)	21,8 (6,9)
RF20	-10,975 (0,016)	1,429 (0,012)	-9,546 (0,009)	300,96 (1,26)	2,2 (87,9)	0,9837 (0,0013)	11,6 (6,8)
RF22	-10,984 (0,016)	1,431 (0,012)	-9,554 (0,009)	300,44 (1,24)	0,4 (87,2)	0,9845 (0,0013)	5,3 (6,6)
RF25	-10,993 (0,016)	1,433 (0,012)	-9,560 (0,008)	300,06 (1,24)	0,8 (87,1)	0,9844 (0,0011)	0,7 (6,6)
RF40	-10,995 (0,017)	1,434 (0,013)	-9,561 (0,008)	299,96 (1,26)	0,7 (97,0)	0,9846 (0,0007)	-0,4 (6,7)
PME	-10,958 (0,018)	1,427 (0,014)	-9,531 (0,008)	300,04 (1,26)	0,9 (97,7)	0,9839 (0,0006)	—
SC14	-11,198 (0,017)	1,449 (0,012)	-9,749 (0,011)	300,23 (1,18)	1,1 (85,9)	1,0038 (0,0013)	12,8 (24,3)
SC20	-11,254 (0,016)	1,449 (0,012)	-9,805 (0,011)	300,35 (1,25)	0,3 (89,4)	1,0101 (0,0013)	3,9 (6,7)
SC40	-11,285 (0,020)	1,442 (0,012)	-9,844 (0,014)	301,38 (1,27)	0,0 (89,9)	1,0156 (0,0017)	16,2 (7,1)
$\Delta\langle A \rangle$	$\pm 0,001$	$\pm 0,001$	$\pm 0,001$	$\pm 0,05$	$\pm 2,5$	$\pm 0,0002$	$\pm 0,9$

Tabelle 2.1: Mittelwerte der thermodynamischen Eigenschaften der elf Simulationen, die Zahlen in Klammern geben die zugehörigen Standardabweichungen σ an. E_{elek} : Elektrostatistische Energie; E_{vdw} : Van der Waals Energie; E_{pot} : Gesamte potentielle Energie; T : Temperatur; ρ : Massendichte; \dot{Q} : Die vom Wärmebad absorbierte Wärmeleistung. Alle energetischen Observablen und \dot{Q} sind pro Molekül angegeben. Die Fehler der Mittelwerte $\Delta\langle A \rangle$ wurden mit Hilfe der Obergrenzen der Autokorrelationszeiten τ_A der jeweiligen Observable A mit $\Delta\langle A \rangle = \sqrt{\tau_A/t_{\text{tr}}}$ σ_A bestimmt [21].

	E_{elek}	E_{vdW}	E_{pot}	ϱ
	kcal/mol	kcal/mol	kcal/mol	g/cm ³
RF14	-10,976	1,427	-9,550	0,9847
RF16	-10,985	1,430	-9,555	0,9844
RF18	-10,989	1,432	-9,557	0,9846
RF20	-10,991	1,433	-9,559	0,9845
RF22	-10,992	1,432	-9,559	0,9849
RF25	-10,994	1,433	-9,560	0,9845
RF40	-10,995	1,434	-9,561	0,9846
PME	-10,958	1,427	-9,531	0,9839
$\Delta\langle A \rangle$	$\pm 0,002$	$\pm 0,001$	$\pm 0,002$	$\pm 0,0003$

Tabelle 2.2: Interpolierte thermodynamische Eigenschaften bei $T_0 = 300,00$ K.

T , die sich zwischen 299,96 K und 301,82 K bewegen, sind nahe an der Zieltemperatur $T_0 = 300$ K. Für die Simulationen RF14 bis RF40 zeigt die Differenz $\Delta T = T - T_0$ neben der erwarteten τ_T -Abhängigkeit außerdem noch eine Abhängigkeit von R_c . Eine Erklärung für letztere Abhängigkeit findet sich in der schnellen Abnahme des algorithmischen Rauschens mit zunehmendem R_c , welche sich in der Abnahme der Kühlleistung \dot{Q} des externen Wärmebads in Tabelle 2.1 zeigt.

Die Simulationen RF14 bis RF40 zeigen kleine Abweichungen der Werte der Dichte ϱ und der potentiellen Energien E_{elek} , E_{vdW} und E_{pot} , die zwischen 0,1 % und 0,5 % liegen. Die relativen Werte diese Abweichung sind von der selben Größenordnung wie die der Temperatur und, bei näherem Hinsehen, mit ΔT korreliert.

Um nun die Effekte von R_c auf die übrigen Observablen untersuchen zu können, müssen wir deshalb die Auswirkungen der Temperaturunterschiede aus diesen Observablen herausrechnen, um so Vergleichswerte bei identischer Temperatur zu erhalten. Zu diesem Zweck interpolieren wir die Werte dieser Observablen in den Simulationen RF14 bis RF40 bei $T_0 = 300,00$ K mit [21]

$$A(T_0) = A(T) - \gamma_A \Delta T, \quad (2.30)$$

wobei A die jeweilige Observable bezeichnet und

$$\gamma_A = \left. \frac{\partial A}{\partial T} \right|_{P=\text{const}} (T_0) \quad (2.31)$$

ihre Temperaturabhängigkeit angibt. Die Werte von γ_A stammen aus endlichen Differenzen der Observablen zweier weiterer Simulationsläufe des Systems RF14, die jeweils bei einer Zieltemperatur von 295 K und 305 K durchgeführt wurden. Unter der Annahme, dass die R_c Abhängigkeit der γ_A klein ist, verwenden wir diese Werte der γ_A für alle Simulationen RF14 bis RF40.

Die interpolierten Werte der Observablen sind in Tabelle 2.2 zusammen mit den PME Ergebnissen angegeben. Letztere wurden nicht interpoliert, da der Temperaturmittelwert

der PME Simulation bereits sehr nahe an 300 K liegt (vgl. Tab. 2.1). Die Daten zeigen eine statistisch signifikante Abnahme der elektrostatischen Energie pro Wassermolekül E_{elek} um 0,2 % und eine zugehörige Abnahme der entsprechenden potentiellen Energie E_{pot} um 0,1 % von RF14 bis RF40. Dies zeigt, dass die RF Korrektur, welche für RF14 groß und für RF40 klein ist, den Großteil des energetischen Einflusses des Volumenwassers abdeckt. Im Gegensatz zu den potentiellen Energien zeigt die Dichte ρ nach der Temperaturkorrektur innerhalb der Fehlergrenzen keine R_c Abhängigkeit.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass die Wahl $\varepsilon_a = 79$ eine untere Grenze für die selbstkonsistente Dielektrizitätskonstante des TIP3P Wassermodells darstellt. Bessere Schätzungen dieses Wertes liegen bei $\varepsilon_a = 86 \pm 5$ [79], $\varepsilon_a = 96 \pm 8$ [151] und $\varepsilon_a = 106 \pm 10$ [111]. Man könnte vermuten, dass der kleine Abfall von E_{elek} bei größeren R_c , der sich in Tabelle 2.2 zeigt, durch unser Unterschätzen von ε_a verursacht wird. Jedoch zeigt sich in Einzelpunktrechnungen an beliebig gewählten Punkten der Trajektorie von Simulation RF14, dass ein Wert von $\varepsilon_a = \infty$ die Observable E_{elek} um weniger als 0,001 kcal/mol absenkt. Bei den anderen RF Simulationen ist dieser Effekt noch kleiner, da die RF Energie eines Dipols mit R_b^{-3} abnimmt. Somit ist der Effekt der Unterschätzung von ε_a kleiner als unser statistischer Fehler und kann daher als Grund für den statistisch signifikanten Abfall von E_{elek} ausgeschlossen werden. Daher lässt sich annehmen, dass der Abfall von E_{elek} mit steigendem Radius R_c von einer verbesserten, längerreichweitigen Beschreibung der dipolaren Ordnungsstruktur in Wasser bei größeren Radien R_c herrührt. Dies werden wir in der Diskussion der Observablen der Ordnungsstruktur überprüfen.

Die thermodynamischen Observablen der drei SC Simulationen unterscheiden sich stark, sowohl untereinander als auch im Vergleich zu den RF Simulationen, wie die Daten in Tabelle 2.1 zeigen. Bei der SC14 Simulation liegt die Dichte um 2 % höher und die Energien E_{elek} und E_{pot} um 2 % tiefer als in den RF Simulationen. In anderen Publikationen wurden bereits ähnliche Effekte der SC Methode festgestellt [70, 79, 146]. Die großen Radien R_c in den Simulation SC20 und SC40 verursachen erhebliche Veränderungen sowohl der potentiellen Energien als auch der Dichten. Der 1,0 % Abfall von E_{pot} und der 1,5 % Anstieg von ρ von SC14 bis SC40 kann nicht durch die Temperaturunterschiede der Simulationen erklärt werden. Stattdessen scheinen diese Effekte von den steigenden Molekülzahlen innerhalb der Abschneidekugeln herzurühren. Bei kleineren Radien R_c wurden bereits ähnliche Effekte von Berwenger *et al.* beobachtet [147].

Ein Vergleich der PME und der RF40 Resultate (Tabelle 2.1), zeigt leicht (um 0,3 %) größere Werte von E_{elek} und E_{pot} und einen etwas niedrigeren Wert der Dichte. Diese kleinen Abweichungen können wir jedoch nicht ausschließlich der unterschiedlichen Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik in beiden Simulationen zuschreiben. Genausogut können sie durch die Verwendung verschiedener Programme verursacht sein, die sich in vielfältigen technischen Details unterscheiden. In der PME Simulation musste z.B. eine Nullpunktenergie von -203,019 kcal/mol pro Molekül von E_{elek} und E_{pot} abgezogen werden, die der Energie eines einzelnen Moleküls im Vakuum entspricht und eine gewisse numerische Ungewissheit mit sich bringt. In Anbetracht der technischen Unterschiede von PME und RF40 stimmen die Ergebnisse beider Simulationen sehr gut überein. Insbesondere unterscheiden sich beide gleichermaßen von den SC Simulationen.

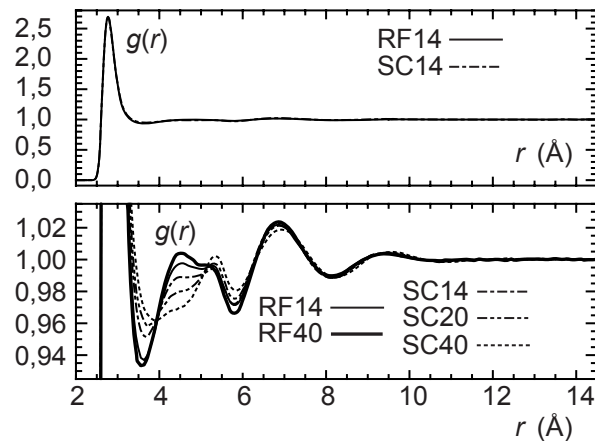


Abbildung 2.11: Vergleich zwischen den Korrelationsfunktionen $g(r)$ verschiedener Simulation auf zwei Auflösungsstufen. Der Übersichtlichkeit halber wurde auf die entsprechenden Kurven der Simulationen RF15 bis RF25 und PME verzichtet. Die fehlenden RF Kurven interpolieren stetig zwischen den Ergebnissen der RF14 und RF40 Simulationen, die fehlende PME Kurve stimmt nahezu exakt mit ihrem RF40 Gegenstück überein.

Nun wollen wir uns den strukturellen Eigenschaften des Wassers zuwenden, welche durch unsere Simulationen beschrieben werden. Die obere Hälfte von Abbildung 2.11 vergleicht die radialen Sauerstoff–Sauerstoff Paarverteilungsfunktionen $g(r)$ der RF14 und SC14 Simulationen über ihren gesamten Wertebereich. Beide Kurven unterscheiden sich kaum. Wie es für Ladungsgruppen-basierte Abschneidealgorithmen, zu denen auch das bei SAMM/RF verwendete Verfahren zählt, charakteristisch ist [70], weisen beide Kurven keinerlei Artefakte bei den Grensradien $R_c = 14 \text{ \AA}$ und $R_b = 12 \text{ \AA}$ auf. Eine genauere Betrachtung der $g(r)$ Kurven auf einer feineren Skala, die in der unteren Hälfte von Abbildung 2.11 dargestellt ist, zeigt eine leichte R_c Abhängigkeit der $g(r)$ Kurven aus den SC Simulationen auf, wogegen diese Abhängigkeit bei den RF Simulationen vernachlässigbar ist. Außerdem weichen die SC Ergebnisse bei größeren Radien R_c stärker von den RF Kurven ab. Die $g(r)$ Funktion der PME Simulation (nicht abgebildet) weicht bereits am zweiten Maximum um weniger als 0,002 von ihrem RF40 Gegenstück ab und liegt ihm auch überall sonst sehr nahe. Soweit es die strukturelle Observable $g(r)$ betrifft, scheint die Wahl des Radius R_c bei RF Simulationen, im Gegensatz zu SC Simulationen, keine Rolle zu spielen.

Ein klareres Bild der strukturellen Unterschiede der verschiedenen Simulationsmodelle ergibt sich aus den Dipol–Dipol Korrelationsfunktionen $h_{\Delta}(r)$, die in Abbildung 2.12 gezeigt sind. Im Vergleich zu $g(r)$ zeigen die Kurven von $h_{\Delta}(r)$ ausgeprägte Abhängigkeiten vom Radius R_c sowohl bei den RF als auch bei den SC Simulationen. Bei den RF Simulationen führt eine Vergrößerung von R_c zu einer etwas stärkeren Korrelation der molekularen Dipole im Abstandsbereich zwischen 4 \AA und 10 \AA . In diesem Bereich konvergieren die Funktionen $h_{\Delta}(r)$ mit steigenden R_c schnell gegen $h_{\Delta}(r)$ aus der Simulation RF40, welche hier fast durchwegs positiv ist. Bei intermolekularen Abständen größer als

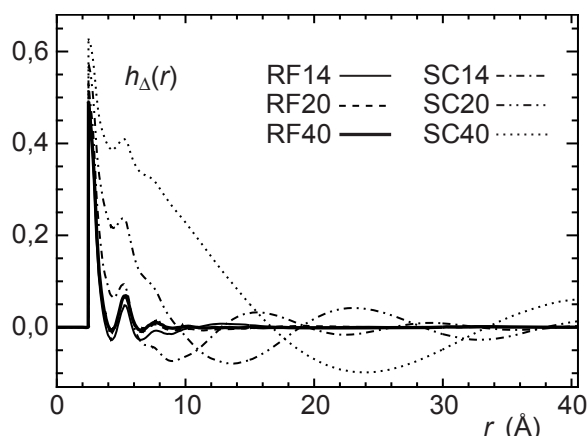


Abbildung 2.12: Die Dipol–Dipol Korrelationsfunktionen $h_{\Delta}(r)$. Wie in Abbildung 2.11 interpolieren die nicht gezeigten RF Kurven stetig zwischen den dargestellten. $h_{\Delta}(r)$ aus Simulation RF20 ist fast identisch mit dem RF40 Ergebnis. Selbiges gilt für die $h_{\Delta}(r)$ Kurve der PME Simulation, auf die ebenfalls verzichtet wurde.

10 Å nähern sich die $h_{\Delta}(r)$ aller RF Simulationen schnell dem Wert Null an. Bei der in Abbildung 2.12 gewählten Skala sind die $h_{\Delta}(r)$ Kurven der Simulationen RF40 und PME (nicht gezeigt) ununterscheidbar.

Im Gegensatz zu den RF Kurven zeigt sich bei den $h_{\Delta}(r)$ der SC Simulationen ein divergentes Verhalten bei einer Vergrößerung des Radius R_c . Letztere $h_{\Delta}(r)$ sind in einem Bereich zwischen 0 Å bis etwa $0,5R_b$ positiv, wobei sich diese Korrelation mit zunehmenden R_c erheblich verstärkt. Im Bereich zwischen $0,5R_b$ und R_b werden die $h_{\Delta}(r)$ negativ und zeigen breite Minima mit Tiefen von etwa $-0,1$, die mit zunehmenden R_c noch leicht sinken. Bei Abständen von $r > R_b$ werden die $h_{\Delta}(r)$ wieder positiv und erreichen Werte von bis zu 0,05. Qualitativ ähnliche Ergebnisse zeigten sich bei Simulationen, die mit kleineren R_c Werten durchgeführt wurden [70, 146].

Die Minima innerhalb von R_b und die zugehörigen Maxima außerhalb von R_b von $h_{\Delta}(r)$ können einem gewissen Sortiereffekt der Abschneidegrenze zugeordnet werden. Die freie Energie eines SC Simulationssystems sinkt ab, wenn sich Dipole, welche günstig im Bezug auf das zentrale Molekül orientiert sind, innerhalb der Grenze und ungünstig orientierte Dipole außerhalb der Grenze anordnen, da letztere dann nicht mit dem zentralen Molekül wechselwirken. Im Gleichgewichtszustand des Systems, also an einem Minimum der freien Energie, wird die beschriebene Anordnung bevorzugt. Da $h_{\Delta}(r)$ bei $r < R_b$ negativ und bei $r > R_b$ positiv ist, scheint dieser Effekt in den Bereichen der Oberflächen der Abschneidekugeln in Richtungen senkrecht zu den Orientierungen der zentralen Dipole ausgeprägter zu sein, denn dort wird eine antiparallele Ausrichtung der Dipole bevorzugt. Diese Deutung ist jedoch spekulativ, da wir für eine genauere Analyse winkelaufgelöste Korrelationsfunktionen betrachten müssten. Wie man anhand solcher winkelaufgelöster Korrelationsfunktionen Artefakte des jeweiligen Simulationsmodells untersuchen kann, werden wir in Kapitel 3 sehen.

Wir folgern, dass bei SC Simulationen die dipolare Ordnung primär durch Ordnungs-

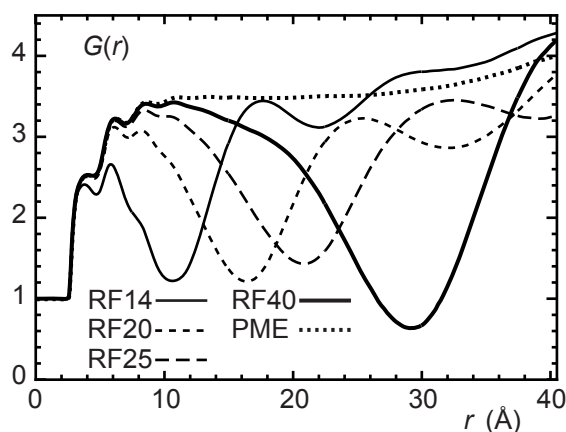


Abbildung 2.13: Die Kirkwood-G Funktionen der PME und RF Simulationen. Die nicht gezeigten Kurven der Simulationen RF16, RF18 und RF22 zeigen ein den dargestellten RF Kurven vergleichbares Verhalten.

effekte an den Oberflächen der Abschneidekugeln bestimmt wird. Diese Oberflächeneffekte konterkarieren die Verbesserung der Elektrostatikbeschreibung, die man naiver Weise von größeren R_c Radien bei SC Methoden erwarten würde.

Die Effekte, die wir anhand der $h_{\Delta}(r)$ Funktionen beobachtet haben, zeigen sich verstärkt an deren Integral, der Kirkwood-G Funktion (2.29). Insbesondere ermöglicht diese Funktion aufgrund ihrer Empfindlichkeit einen sehr genauen Vergleich der dipolaren Ordnungen, die sich aus den RF und PME Simulationen ergeben, wie wir anhand der in Abbildung 2.13 dargestellten Graphen sehen werden.

Die Kurve von $G(r)$ der PME Simulation steigt vom initialen Wert 1,0 bei $r = 0 \text{ \AA}$ auf 3,4 bei $r = 11 \text{ \AA}$ an und zeigt vier kleine Maxima in diesem Bereich.¹ Diese Maxima weisen auf eine diskrete dipolare Schalenstruktur hin. Nach 11 \AA bleibt $G(r)$ zunächst konstant bis hin zu etwa 26 \AA , von wo aus die Funktion langsam wieder ansteigt und einen Endwert von 4,0 bei $R_m = 40 \text{ \AA}$ erreicht. Der konstante Teil von $G(r)$ zwischen 11 \AA und 26 \AA weist darauf hin, dass die Funktion in diesem Bereich ihren asymptotischen Wert erreicht. Der im Limes großer r konstante Verlauf von $G(r)$ wird beispielsweise auch von der molekularen Ornstein-Zernike Theorie [151] oder der Kontinuumselektrostatik [123] vorausgesagt. Jedoch besagen die konstanten Werte von $G(r)$ nach 11 \AA nicht notwendigerweise, dass in diesem Bereich keine Korrelationen der molekularen Dipole vorhanden sind. Lediglich das Integral dieser Korrelationen über eine Kugelschale um ein gegebenes Molekül verschwindet. Der zweite Anstieg im langreichweitigen Bereich von $G(r)$, der dem konstanten Abschnitt folgt, muss der endlichen Größe unseres periodischen Simulationssystems zugeschrieben werden, oder gleichermaßen, dem Verzicht auf eine RF Korrektur in der von uns gewählten LS Methode, wie von Boresch *et al.* [111] anhand eines wesentlich kleineren Systems gezeigt wurde. Bei einer solchen Korrektur verwendet

¹In der Publikation [74] fehlte in der Auswertung der Kirkwood-G Funktion ein Faktor zwei [123]. Dieser wurde hier korrigiert.

man eine endliche Dielektrizitätskonstante $\varepsilon_\infty = \varepsilon_{\text{RF}}$ bei $r \rightarrow \infty$ anstelle der in GROMACS implementierten $\varepsilon_\infty = \infty$. Wie stark auch immer jede dieser beiden Möglichkeiten zu dem beobachteten Anstieg von $G(r)$ beiträgt, so bleibt festzustellen, dass $G(r)$ aus der PME Simulation nur bis maximal 26 \AA verlässlich ist, d.h. sich in diesem Bereich bei einer Vergrößerung des Simulationssystems nicht ändern sollte. Hierzu sei ferner angemerkt, dass weitere Testsimulationen, bei denen andere Simulationsparameter wie kürzere Kopplungszeiten τ_T und τ_P , ein *NVT*-Ensemble oder andere Einstellungen für den PME Algorithmus verwendet wurden, den Beginn des zweiten Anstiegs bis 15 \AA verschoben haben. Jedoch wurde diese Parameterabhängigkeit nicht systematisch untersucht.

Die $G(r)$ Funktion der RF40 Simulation in Abbildung 2.13 ist bis etwa 11 \AA identisch mit dem PME Ergebnis und sollte daher in diesem Bereich verlässlich sein. Nach 11 \AA beginnt sie langsam aber stetig von der PME Kurve abzuweichen und erreicht ein Minimum von $0,6$ nahe bei $R_b = 33,7 \text{ \AA}$. Bei $r = R_m$ ist $G(r)$ wieder auf einen Wert von $4,2$ angestiegen, der fast mit dem PME Wert übereinstimmt. Die $G(r)$ Graphen der übrigen RF Simulationen nähern sich mit ansteigenden Abschneideradien R_c und bei kleinen Abständen $r \leq 11 \text{ \AA}$ den RF40 und PME Ergebnissen an. Gleichermaßen verschieben sich die Punkte, an denen sie von den RF40 und PME Graphen abweichen, weiter nach außen und mehr und mehr Maxima werden reproduziert. Ähnlich zum $G(r)$ der Simulation RF40 zeigen die anderen RF Graphen Minima zwischen $1,0$ und $1,4$ in der Nähe ihrer jeweiligen dielektrischen Grenzen R_b . In den Bereichen $r > R_b$ steigen alle $G(r)$ schnell wieder an und erreichen bei $r = R_m$ Werte im Bereich zwischen $3,0$ und $4,2$, in dem auch die RF40 und PME Werte liegen. Außerdem weisen diese Teile der $G(r)$ Graphen noch Modulation abhängig vom jeweiligen R_b Wert der Simulation auf.

Die Minima der Funktionen $G(r)$ bei R_b der RF Simulationen stellen Überbleibsel des Sortiereffektes an der dielektrischen Grenze bei R_b dar, den wir bei den SC Simulationen beobachtet haben (vgl. Diskussion zu Abbildung 2.12). Bei den SC Simulationen ist der Sprung an der dielektrischen Grenze mit $\varepsilon_a = 1$ im Außenraum sehr viel größer als bei den RF Simulationen, bei denen der Parameter $\varepsilon_a = 79$ in etwa der Dielektrizitätskonstante des expliziten Lösungsmittels im Innenraum entspricht. Zum Vergleich geben wir die Werte der entsprechenden Minima der nicht gezeigten $G(r)$ der SC Simulationen an, die sich mit -13 (SC14), -26 (SC20) und -183 (SC40) um ein bis zwei Größenordnungen von den Werten (≈ 1) der RF Simulationen unterscheiden. Daher ist der Sortiereffekt in den RF Simulationen aufgrund der Abschirmung durch das RF Potential sehr klein. Hier kompensieren die antiparallelen Dipole nahe der Grenze R_b gerade die parallelen Dipole im Nahbereich $0 \text{ \AA} < r < 8 \text{ \AA}$ und es verbleibt mit $G(R_b) \approx 1$ lediglich der Dipol des zentralen Moleküls.

Als Ergebnis bleibt festzustellen, dass die Form von $G(r)$ der RF40 Simulation, also des TBC/RF Simulationsmodells, im Bereich zwischen 11 \AA und R_m artifiziell ist. Die Auswirkungen dieses Artefakts auf die Orientierung der einzelnen Moleküle ist jedoch sehr klein, da sich die oben angesprochene Kompensierung auf eine große Zahl von Molekülen verteilt. Desweiteren beschränkt sich dieses Artefakt auf eine sphärische Region um R_b , wie man aus dem Anstieg von $G(r)$ auf den PME Vergleichswert zwischen R_b und R_m sieht.

In einem unlängst erschienenen Artikel [70] warfen P. Hünenberger und W. van Gunsteren die Frage auf: „Wie hängen die simulierten Eigenschaften von R_c ab und wie groß ist der minimal mögliche Abschneideradius R_c , bei dem die Eigenschaften von Wasser noch akkurat beschrieben werden?“ Wir können nun versuchen, darauf eine Antwort zu geben. Nach unseren Ergebnissen liegt die relative Änderung der potentiellen Energie bei Abschneideradien von $R_c \geq 20 \text{ \AA}$ ($R_b \geq 18 \text{ \AA}$) innerhalb unserer relativen Fehlergrenzen von $\pm 10^{-5}$. Bei $R_c = 20 \text{ \AA}$ sind die meisten Korrelationsfunktionen bereits konvergiert, mit Ausnahme der Kirkwood-G Funktion. Im Bereich bis etwa 11 \AA zeigt diese Funktion nur bei dem TBC/RF Simulationsmodell mit einem Wert von $R_c = 40 \text{ \AA}$ Konvergenz, wie der Vergleich mit PME und damit dem PBC/LS Resultat ergab. Um den Bereich der korrekten Beschreibung der $G(r)$ Funktion im TBC/RF Modell über 11 \AA hinaus zu vergrößern, müssen daher entsprechend größere Simulationssysteme verwendet werden. Dagegen stellt das PBC/LS Simulationsmodell PME bereits bei der verwendeten Systemgröße von $R_m = 40 \text{ \AA}$ die $G(r)$ Funktion im Bereich bis zu 26 \AA richtig dar.

2.4 Zusammenfassung

Im oben dargestellten methodischen Hauptteil meiner Dissertation habe ich den linear skalierenden SAMM/RF Algorithmus zur Auswertung der langreichweitigen elektrostatischen Kräfte bei MD Simulationen mit periodischen Randbedingungen vorgestellt. Er folgt der *minimum image convention* und vermeidet so eine explizite Periodizität des elektrostatischen Potentials. Der notwendige Abschneideradius R_c kann dabei bis zum maximal erlaubten Wert R_m gewählt werden, da der Multiskalen Ansatz einer schnellen Multipolmethode den Rechenaufwand in Grenzen hält. Eine Reaktionsfeld-Korrektur erweitert diesen Ansatz, indem sie das Volumen-Lösungsmittel außerhalb der Abschneidekugel durch Kontinuumselektrostatik beschreibt. Eine physikalisch motivierte Schaltfunktion ermöglicht ein weiches Passieren von Ladungs-Clustern durch die dielektrische Grenze knapp innerhalb der Abschneidekugel und reduziert dadurch Abschneide-Artefakte und Rauschkkräfte.

Eine weitere Reduktion der Rauschkkräfte wird durch Schaltfunktionen zwischen den Distanzklassen und die Entwicklung der Ladungsverteilungen bis zur Quadrupolordnung im SAMM Algorithmus erreicht. Dessen Rechenaufwand ließ sich durch eine geschwindigkeitsoptimierte Implementierung deutlich reduzieren.

Die Anwendung des SAMM/RF Algorithmus auf das TIP3P Wassermolekülmodell hat gezeigt, dass die resultierenden thermodynamischen und strukturellen Eigenschaften flüssigen Wassers sehr gut mit den Ergebnissen einer Gittersummationsmethode übereinstimmen, die als Referenz für homogene polare Flüssigkeiten dient. Dabei konvergieren die Ergebnisse der SAMM/RF Simulationen bei einer Vergrößerung von R_c . Bei Verzicht auf die RF Korrektur zeigte sich keine Konvergenz. Stattdessen haben wir einen fehlerhaften Anstieg der kurzreichweitigen und artifizielle langreichweitige Dipol–Dipol Korrelationen von beträchtlicher Größe beobachtet.

Die sehr empfindliche Kirkwood-G Funktion hat auf Artefakte bei der Korrelation

von weit entfernten Dipolen hingewiesen, sowohl bei der SAMM/RF als auch, in geringerem Maße, bei der LS Beschreibung der Elektrostatik. Eine genaue Analyse dieser Artefakte war uns aufgrund der Winkelmittelung der Kirkwood- G Funktion nicht möglich, so dass wir über Ursachen nur spekulieren konnten. Im nächsten Kapitel werden wir diese spezielle Frage erneut aufgreifen und versuchen, sie im Rahmen der sehr viel allgemeineren Betrachtung von winkelaufgelösten Korrelationsfunktionen zu beantworten.

3 Winkelaufgelöste langreichweitige Dipol-Korrelationen in Wasser

Im vorangegangenen Kapitel haben wir gesehen, dass sich die Untersuchung von Dipol-Korrelationen in Wasser hervorragend zum Vergleich verschiedener Methoden eignet, welche bei MD Simulationen die langreichweitige Elektrostatik beschreiben sollen. Die dort betrachteten abstandsabhängigen Korrelationsfunktionen zeigten dabei einerseits eine kurzreichweitige granuläre Struktur, welche sich auf die Hydratationsschalen eines gegebenen Wassermoleküls zurückführen lässt, andererseits aber auch ein asymptotisches Verhalten im langreichweitigen Bereich, in dem sich Wasser anscheinend wie ein Dielektrikum verhält. Die dort betrachteten rein abstandsabhängigen Korrelationsfunktionen mittels jedoch über die Winkelabhängigkeit der Dipol–Dipol Wechselwirkung. Wir wollen nun untersuchen, welche zusätzlichen Informationen wir über die kurzreichweitige Schalenstruktur und das langreichweitige Kontinuumsverhalten von Wasser gewinnen können, wenn wir neben der Abstandsabhängigkeit auch noch eine Winkelabhängigkeit bei der Konstruktion von Korrelationsfunktionen berücksichtigen. Weiterhin stellen wir uns die Frage, ob wir anhand derartiger winkelaufgelöster Korrelationsfunktionen die Artefakte der Elektrostatikmethoden TBC/RF und PBC/LS noch weiterführend charakterisieren können.

Die Darstellung dieser Untersuchung und ihre Ergebnisse folgt zum Großteil dem jüngst von mir und Paul Tavan in *J. Chem. Phys.* publizierten Artikel [123]. Sie ergänzt die dort anhand des schon oben vorgestellten TIP3P Wassermodells erzielten Resultate jedoch noch um einen Vergleich mit einem weiteren Wassermodell (SPC/E [152]).

3.1 Einleitung

Flüssiges Wasser ist eine Grundvoraussetzung für organisches Leben. Daher ist das mikroskopische Verständnis von Wasser eine wichtige Fragestellung in der Wissenschaft. Trotz der scheinbar einfachen Struktur eines einzelnen Wassermoleküls, erweisen sich geeignete Computer Simulationen der Flüssigkeit immer noch als Herausforderung [153, 154].

Wie wir bereits in Abschnitt 1.2.2 gesehen haben, werden in klassischen Molekularmechanik (MM) Simulationen, die auf Molekulardynamik (MD) oder Monte Carlo Techniken basieren, die kurzreichweitigen van der Waals und die langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Wassermolekülen durch geeignete Modellpotentiale genähert. Zur Beschreibung der Elektrostatik werden die Ladungsverteilungen in den Molekülen dabei üblicherweise durch einen Satz fester Partialladungen modelliert. Diese

Partiellladungen müssen dabei dem großen permanenten Dipolmoment eines Wassermoleküls Rechnung tragen und in kondensierter Phase darüberhinaus noch die beträchtlichen induzierten Dipolmomente der Moleküle [56, 155] in Form einer Molekularfeld-Näherung beachten. Je nach Wahl des Kraftfeldes besteht ein Wassermodell aus drei [61, 62] oder mehr [45, 63] Partiellladungen. Einige Modelle verwenden auch explizite Polarisationssterme [64, 65]. Übersichten verschiedener Wassermodelle finden sich in den Publikationen [153] und [156].

Die Wahl eines möglichst exakten elektrostatischen Modellpotentials für die einzelnen Wassermoleküle ist wichtig, wenn man die außergewöhnlichen strukturellen und thermodynamischen Eigenschaften von flüssigem Wasser [157] beschreiben will. Jedoch spielen die höheren Multipolmomente der Ladungsverteilung und die van der Waals Wechselwirkung nur für die kurzreichweitige Struktur, wie die Koordination der Wassermoleküle in den ersten Solvatisierungsschalen, eine Rolle. Bei größeren Abständen dominieren die langsamer ($\sim r^{-3}$) abfallenden Wechselwirkungen zwischen den molekularen Dipolen.

Aber bis zu welchem Abstand induzieren die elektrostatischen Wechselwirkungen eine Solvatisierungsstruktur in Wasser, oder, genauer gesagt, ab welchem Abstand von einem gegebenen Wassermolekül beginnt seine Umgebung sich wie eine homogenes Dielektrikum zu verhalten? Lässt sich aus der Betrachtung erst noch zu definierender winkelaufgelöster Korrelationsfunktionen mehr lernen als aus der sonst üblichen Analyse radialer Verteilungsfunktionen? Diese physikalischen Fragen wollen wir nun diskutieren.

Um mit Hilfe von MD Simulationen zu entsprechenden Antworten zu gelangen, müssen wir zusätzlich noch bestimmte technische Aspekte beachten, speziell den folgenden: Wie beeinflusst die Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik die Orientierung der Wassermoleküle bei großen Abständen? Hierzu müssen wir verstehen, wie die dabei unvermeidlichen Näherungen die Ergebnisse einer Simulation beeinflussen.

Antworten auf diese Fragen können Richtlinien liefern, wie man die Größe eines Wasser-Simulationssystems wählen sollte. Ein solches System ist notwendigerweise endlich, muss aber groß genug sein, um zumindest diejenige Region abzudecken, in der Wasser granulare Struktur aufweist.

Um eine Untersuchung der langreichweitigen dipolaren Wechselwirkungen zu ermöglichen, werden wir ein ungewöhnlich großes Simulationssystem mit einem Durchmesser von etwa 12 nm wählen, wodurch wir versuchen, die aus der endlichen Größe des Systems resultierenden Effekte zu minimieren. Da wir unser Hauptaugenmerk auf die langreichweitigen Wechselwirkungen richten und nicht zu sehr an der detaillierten Struktur der ersten Solvatisierungsschalen interessiert sind, können wir gemäß obiger Argumentation ein einfaches Drei-Punkt Wassermodell [62] verwenden. Der Einfluss des damit schlecht beschriebenen Quadrupolmoments eines Wassermoleküls sollte bei den relativ großen Abständen, die wir in unserem Simulationssystem betrachten können, vernachlässigbar sein.

Wie bereits in Abschnitt 1.2 erläutert wurde, ist ein Simulationssystem durch die Zahl N der enthaltenen Atome und die Randbedingungen definiert, in welche diese Atome eingeschlossen werden. Hier sind periodische Randbedingungen (PRB) (vgl. Abb. 1.4) für MD Simulationen von polaren und ionischen Flüssigkeiten zu bevorzugen, da sie leicht zu

implementieren sind und eine einfache Druckkontrolle erlauben. Da Flüssigkeiten jedoch aperiodisch sind, muss man bei der Analyse der Simulation auf mögliche Periodizitätsartefakte achten [98, 99, 113, 158].

Einen direkten Ansatz zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen in PRB Systemen, stellen die Gittersummenmethoden dar [75–77] [LS, Glg. (1.27)], bei denen für das elektrostatische Potential die gleiche Periodizität wie für die PRB angenommen wird. Diese zusätzliche Periodizität des elektrostatischen Potentials kann jedoch die Artefakte verstärken, die aus der Periodizität der Randbedingungen entstehen, und auch zusätzliche Artefakte verursachen [98, 158, 159]. In reinem Wasser sollten diese Artefakte jedoch klein sein, solange eine hinreichende Größe des Simulationssystems gewährleistet ist (vgl. Diskussion in Abschnitt 1.2.3, S. 25).

Alternativ zur Gittersumme kann man der *minimum image convention* (MIC) folgen [21] (vgl. Abschnitt 3, S. 7) und damit versuchen, die Periodizitätsartefakte zu vermeiden oder zu reduzieren. Hierbei beschränkt man die Wechselwirkung eines Teilchens auf das nächste periodische Bild eines zweiten Teilchens und führt damit die Metrik eines dreidimensionalen Torus ein, welcher durch die PRB definiert ist. Um beim MIC Ansatz die Isotropie der elektrostatischen Wechselwirkungen zu erhalten, muss eine Abschneidekugel des Radius R_c jedes Teilchen umschließen. Dabei ist der maximale Wert von R_c durch den MIC Radius R_m (1.16) gegeben, der gerade der Hälfte des kleinsten Abstands zwischen Teilchen und Bildteilchen entspricht. Zur Unterscheidung von der Kombination PRB und LS, verwenden wir für das Simulationsmodell, das durch PRB, die MIC und die Wahl $R_c = R_m$ definiert ist, den bereits in Abschnitt 1.3 (S. 29) eingeführten Begriff *toroidal boundary conditions* (TBC) [120].

Bei einem unkorrigierten Abschneiden der elektrostatischen Wechselwirkungen [SC, Glg. (1.19)] im TBC Simulationsmodell nimmt man Vakuum außerhalb der Abschneidekugeln um die Ladungen an, was zu beträchtlichen Artefakten bei den berechneten Observablen führt [70, 74, 79, 146]. Wie wir in Kapitel 2 am Beispiel von Wasser gesehen haben, werden diese Artefakte sogar mit wachsenden Werten von R_c größer [74]. Jedoch werden die SC Artefakte, wie wir dort ebenfalls festgestellt haben, größtenteils unterdrückt, wenn man den Außenraum um jede Abschneidekugel als dielektrisches Kontinuum beschreibt [70, 74, 146]. Die Abschirmung der Ladungen durch das umliegende Dielektrikum wird dabei durch einen Reaktionsfeld-Term [RF, Glg. (1.26)] ausgedrückt, welcher das elektrostatische Paarpotential modifiziert [69, 72, 74]. Verwendet man eine RF Korrektur, so konvergieren die berechneten Observablen mit steigenden Abschneideradien R_c [74]. Jedoch benötigt man große Werte von $R_c \geq 20 \text{ \AA}$, um die Artefakte zu minimieren, welche an der dielektrischen Grenze des Übergangs von einer mikroskopischen zu einer Kontinuumsbeschreibung des Lösungsmittels verursacht werden [74].

Simulation mit derart großen R_c Werten waren bislang durch den quadratisch skalierenden Rechenaufwand des TBC Simulationsmodells beschränkt. Daher mussten Abschneideradien R_c gewählt werden, die mit typischen Werten von $R_c < 15 \text{ \AA}$ sehr viel kleiner als R_m waren, und die Skalierung des Rechenaufwands auf NR_c^3 reduzierten. Mit der kürzlich eingeführten strukturadaptierten Multipol/Reaktionsfeld-Methode (SAMM/RF) [74], die wir in Kapitel 2 ausführlich besprochen haben, sind nun TBC/RF

Simulationen von großen Systemen mit $N > 10^5$ möglich geworden. Der SAMM/RF Algorithmus erlaubt die Wahl $R_c = R_m$ selbst bei entsprechend großen Werten von R_m , da sein Rechenaufwand nur linear mit der Teilchenzahl N wächst. Diese Verbesserung des Skalierungsverhaltens wird durch die dabei verwendete schnelle Multipolmethode [107, 108] erreicht, mit Hilfe derer sowohl der Coulomb- als auch der RF Anteil des elektrostatischen Potentials ausgewertet werden.

Bei Simulationen, die das TBC/RF Modell oder vergleichbare RF Modelle mit kleineren Abschneideradien $R_c < R_m$ verwenden, beobachtet man eine kleine Störung der dipolaren Ordnung nahe der Grenzfläche zum Kontinuum [70, 74, 79, 146] (vgl. Abschnitt 2.3.3). Bei diesen Simulationen weisen die berechneten Kirkwood- $G(r)$ Funktionen, welche die gesamte Polarisierung in einer Kugel mit Radius r um ein gegebenes Molekül messen, ein lokales Minimum nahe der jeweiligen dielektrischen Grenze auf (siehe Abb. 2.13). Bei PBC/LS Simulationen beobachtet man keine solchen Minima, aber stattdessen einen leichten artifiziellen Anstieg von $G(r)$, wenn r sich dem *minimum image* Radius R_m nähert [70, 74, 151]. Eine genaue Analyse dieser beiden verschiedenen Artefakte wird dadurch erschwert, dass $G(r)$ ein Orientierungsmittel darstellt (vgl. Abschnitt 2.3.3).

Die komplette Information der Verteilung räumlicher Anordnungen und Ausrichtungen in einer Flüssigkeit steckt in der molekularen Paarverteilungsfunktion $g(1, 2) \equiv g(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \Omega_1, \Omega_2)$, in der die $\mathbf{r}_{1,2}$ die Positionen und $\Omega_{1,2}$ die Orientierungen jeweils von Molekül 1 und 2 beschreiben [160]. Bei Wasser weist diese Funktion sechs Dimensionen auf: Eine für den intermolekularen Abstand und fünf für die relative Orientierung der Wassermoleküle zueinander. In einem vereinfachten Modell, in dem ein Wassermolekül lediglich durch einen Punktdipol beschrieben wird, verbleiben vier Dimensionen. Aufgrund ihrer Hochdimensionalität ist die Funktion $g(1, 2)$ schwierig zu berechnen und zu visualisieren.

Daher muss man, um die Struktur von Wasser zu erforschen, Projektionen von $g(1, 2)$ auf einen Satz von Funktionen niedriger Dimension betrachten, d.h., man muss über einige der (gewichteten) Orientierungsfreiheitsgrade integrieren. Üblicherweise verwendet man dazu eindimensionale Funktionensätze. Hier bilden die atomaren Paarverteilungsfunktionen $g_{OO}(r)$, $g_{OH}(r)$ und $g_{HH}(r)$ eine beliebte Wahl, da diese Funktionen mit experimentellen Daten verglichen werden können [100, 154]. Jedoch erlauben diese atomaren Paarverteilungsfunktionen keine eindeutige Rekonstruktion von $g(1, 2)$ [160]. Um eine eindeutige Rekonstruktion zu ermöglichen, muss der die Orientierungen beschreibende Teil von $g(1, 2)$ in eine vollständige Basis von Winkelfunktionen entwickelt werden. Eine solche Basis lässt sich aus verallgemeinerten Kugelflächenfunktionen oder aus Wigner-Rotationsmatrizen konstruieren [160, 161]. Alternativ kann man den Winkelraum auch in diskrete Unterräume partitionieren [162, 163]. Die entsprechenden Entwicklungen von $g(1, 2)$ liefern Sätze eindimensionaler Funktionen $g^{(i)}(r)$, wobei der (Multi-) Index (i) die jeweilige Basis abzählt. Unter der Voraussetzung einer hinreichend hohen Ordnung der Entwicklung lässt sich $g(1, 2)$ aus den Entwicklungskoeffizienten $g^{(i)}(r)$ und den Basisfunktionen rekonstruieren.

Zwei- oder dreidimensionale Projektionen von $g(1, 2)$ erlauben einen direkteren Ein-

blick in die Orientierungsordnung in Wasser [164–168]. Zum Beispiel ließen sich anhand der dreidimensionalen Dichte der Nachbarn in der Umgebung eines gegebenen Wassermoleküls, welche von Svishchev und Kusalik [164, 165] berechnet wurde, Zwischenbindungsplätze identifizieren, auf denen nächste Nachbarn sitzen, welche mit dem zentralen Molekül nicht tetraedrisch koordiniert sind.

Die meisten bisherigen Arbeiten zu Orientierungskorrelationen in Wasser waren dem kurzreichweitigen Teil von $g(1, 2)$ gewidmet. Da sich unser Hauptaugenmerk jedoch auf die langreichweitigen Korrelationen richtet, müssen wir einige der bisher vorgestellten Ideen modifizieren und kombinieren, um zu einer geeigneten Beschreibung zu gelangen.

In einer Multipolentwicklung des langreichweitigen Teils des molekularen Paarpotentials dominiert der Dipol-Term. Daher sollte in diesem Bereich die Beschreibung der wechselseitigen Orientierung der molekularen Dipole die Hauptmerkmale des Winkelanteils von $g(1, 2)$ abdecken. Zur Analyse der Winkelkorrelationen der molekularen Dipole werden wir einen minimalen Basissatz [169] für dipolare Flüssigkeiten, welcher von Wertheim eingeführt wurde [170] und die physikalisch wichtigsten Korrelationsfunktionen enthält, verwenden und geeignet erweitern. Innerhalb unserer Dipolnäherung werden wir über Rotationen um die molekularen Symmetrieachsen mitteln, womit uns zweidimensionale Korrelationsfunktionen verbleiben, welche vom intermolekularen Abstand r und dem Winkel ϑ_1 zwischen dem Dipol \mathbf{p}_1 des Moleküls 1 und dem molekularen Abstandsvektor $\mathbf{r} \equiv \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1$ abhängen.

Der folgende Abschnitt 3.2 entwickelt zunächst dieses Herangehen an die Winkelkorrelationen dipolarer Moleküle im Detail. Der nachfolgende Wechsel von einer mikroskopischen zu einer Kontinuumsbeschreibung des dipolaren Lösungsmittels wird eine Analyse des langreichweitigen Verhaltens der zweidimensionalen Korrelationsfunktionen ermöglichen. Abschnitt 3.3 spezifiziert die durchgeführten Simulationen, welche entweder das Elektrostatik-Modell TBC/RF oder PBC/LS verwenden, und skizziert die zu ihrer Auswertung verwendeten Methoden. Nach der Präsentation und dem Vergleich der Ergebnisse in Abschnitt 3.4, beschließt eine kurze Zusammenfassung dieses Kapitel.

3.2 Theorie

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt beschrieben wurde, liegt unser Hauptaugenmerk auf dem langreichweitigen Teil der molekularen Paarverteilungsfunktion $g(1, 2)$. Da dieser Teil bei polaren Flüssigkeiten weitgehend unabhängig von höheren Multipolmomenten der einzelnen Moleküle ist, können wir uns auf die Betrachtung der Korrelationsfunktion zweier molekularer Dipole \mathbf{p}_1 und \mathbf{p}_2 beschränken. Diese Funktion, die wir mit $g_d(1, 2)$ bezeichnen, ist vom intermolekularen Abstand r und drei Orientierungsfreiheitsgraden abhängig. Sie stellt zylinder-symmetrische Mittel um die Dipole \mathbf{p}_1 und \mathbf{p}_2 dar.

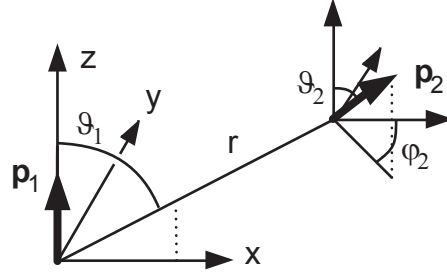


Abbildung 3.1: Koordinatensystem: Der Dipol \mathbf{p}_1 des Moleküls 1 definiert die z Achse. Der Abstandsvektor \mathbf{r} liegt in der x - z Ebene. Die relative Orientierung von \mathbf{p}_2 ist vollständig von den Winkeln $\{\vartheta_2, \varphi_2\} \equiv \Omega_2$ festgelegt.

3.2.1 Entwicklung von $g_d(1, 2)$

Für eine analytische Behandlung einer aus dipolaren harten Kugeln bestehenden Flüssigkeit führte Wertheim die minimale Basis von Winkelfunktionen

$$\begin{aligned} S &= 1, \\ \Delta &= \hat{\mathbf{p}}_1 \cdot \hat{\mathbf{p}}_2, \\ D &= 3(\hat{\mathbf{p}}_1 \cdot \hat{\mathbf{r}})(\hat{\mathbf{p}}_2 \cdot \hat{\mathbf{r}}) - \hat{\mathbf{p}}_1 \cdot \hat{\mathbf{p}}_2, \end{aligned} \quad (3.1)$$

ein [170], wobei die Dachsymbole ($\hat{}$) Einheitsvektoren bezeichnen. Definiert man den Mittelwert

$$\langle \psi \rangle_{\Omega} \equiv \frac{\int_{\Omega} \psi d\Omega}{\int_{\Omega} d\Omega} \quad (3.2)$$

einer Funktion ψ über den Winkelraum Ω der wechselseitigen dipolaren Ausrichtungen, so ist die minimale Basis (3.1) diesbezüglich orthogonal ($\langle S\Delta \rangle_{\Omega} = \langle SD \rangle_{\Omega} = \langle \Delta D \rangle_{\Omega} = 0$), aber nicht orthonormal ($\langle S^2 \rangle_{\Omega} = 1$, $\langle \Delta^2 \rangle_{\Omega} = \frac{1}{3}$, $\langle D^2 \rangle_{\Omega} = \frac{2}{3}$). Die entsprechende Entwicklung von $g_d(1, 2)$ ist dann durch

$$g_d \approx \langle g_d S \rangle_{\Omega} S + 3 \langle g_d \Delta \rangle_{\Omega} \Delta + \frac{3}{2} \langle g_d D \rangle_{\Omega} D \quad (3.3)$$

gegeben, wobei die Projektionen von g_d auf die Basisfunktionen (3.1) einfache eindimensionale Funktionen von r sind. Diese Projektionen stellen die molekulare Paardichte ($\langle g_d S \rangle_{\Omega}$), die Dipol–Dipol Korrelationsfunktion ($\langle g_d \Delta \rangle_{\Omega}$) und die Winkelabhängigkeit der Dipol–Dipol Wechselwirkungsenergie ($\langle g_d D \rangle_{\Omega}$) dar [170].

Wir werden nun diese eindimensionale Entwicklung erweitern. Statt über alle Orientierungsfreiheitsgrade zu mitteln, werden wir einen Winkelfreiheitsgrad ϑ_1 neben dem Molekülabstand r beibehalten. Abbildung 3.1 zeigt, dass ϑ_1 als Winkel zwischen \mathbf{r} und \mathbf{p}_1 definiert ist und dass die beiden Vektoren ein kartesisches Koordinatensystem definieren, dessen z Achse durch \mathbf{p}_1 festgelegt ist. Wir werden nur über den verbleibenden Unterraum

Ω_2 des Winkelraums Ω mitteln, welcher die Orientierung von \mathbf{p}_2 im festgelegten Koordinatensystem beschreibt. In diesem Koordinatensystem lassen sich die Basisfunktionen (3.1) durch

$$\begin{aligned} S &= 1, \\ \Delta &= \cos \vartheta_2, \\ D &= 3 \cos \vartheta_1 (\sin \vartheta_1 \sin \vartheta_2 \cos \varphi_2 + \cos \vartheta_1 \cos \vartheta_2) - \cos \vartheta_2 \end{aligned} \quad (3.4)$$

ausdrücken, und das Mittel über den Unterraum Ω_2 ist durch

$$\langle \psi \rangle_{\Omega_2} \equiv \frac{1}{4\pi} \int_{\Omega_2} \psi \, d\varphi_2 \sin \vartheta_2 \, d\vartheta_2 \quad (3.5)$$

gegeben. Wir definieren nun die zweidimensionalen Projektionen

$$\begin{aligned} g_S(r, \vartheta_1) &\equiv \langle g_d S \rangle_{\Omega_2}, \\ h_\Delta(r, \vartheta_1) &\equiv \frac{\langle g_d \Delta \rangle_{\Omega_2}}{g_S}, \\ h_D(r, \vartheta_1) &\equiv \frac{\langle g_d D \rangle_{\Omega_2}}{g_S}, \end{aligned} \quad (3.6)$$

mit $h_\Delta(r, \vartheta_1) = h_D(r, \vartheta_1) = 0$ für $g_S(r, \vartheta_1) = 0$. g_S stellt die molekulare Paardichte dar. Aufgrund der Division durch g_S werden die Dipol–Dipol Korrelationsfunktion h_Δ und die Wechselwirkungsenergiefunktion h_D unabhängig von der Paardichte, so dass sie nur noch Winkelkorrelationen beinhalten.

Die Mittel (3.5) von Produkten der Basisfunktionen (3.4) sind

$$\begin{aligned} \langle \Delta^2 \rangle_{\Omega_2} &= \frac{1}{3}, \\ \langle \Delta D \rangle_{\Omega_2} &= \cos^2 \vartheta_1 - \frac{1}{3}, \\ \langle D^2 \rangle_{\Omega_2} &= \cos^2 \vartheta_1 + \frac{1}{3}, \end{aligned} \quad (3.7)$$

womit die Basis (3.4) nicht länger orthogonal ist. Deshalb nimmt die Entwicklung von g_d nach g_S , h_Δ und h_D keine so einfache Form mehr an, wie in Glg. (3.3). Stattdessen wird diese Entwicklung auch gemischte Terme $h_D \Delta$ und $h_\Delta D$ enthalten, die der Nichtorthogonalität Rechnung tragen. Eine längere Rechnung liefert die genäherte dipolare Paarverteilungsfunktion $\check{g} \approx g_d$ mit

$$\check{g} = g_S \left[1 + \frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 + 1) h_\Delta \Delta + h_D D}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} - \frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 - 1) (h_D \Delta + h_\Delta D)}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} \right], \quad (3.8)$$

deren Projektionen

$$\begin{aligned}\langle \check{g}S \rangle_{\Omega_2} &= g_S, \\ \langle \check{g}\Delta \rangle_{\Omega_2} &= g_S h_\Delta, \\ \langle \check{g}D \rangle_{\Omega_2} &= g_S h_D, \end{aligned} \quad (3.9)$$

mit den entsprechenden Projektionen von g_d identisch sind. Die Divergenzen von \check{g} bei $\vartheta_1 \in \{0, \pi/2, \pi\}$, welche jeweils von den Faktoren $\sin^{-2} \vartheta_1$ und $\cos^{-2} \vartheta_1$ verursacht werden, lassen sich, wie in Anhang C gezeigt wird, analytisch fortsetzen. Trotzdem ist die Darstellung \check{g} von g_d nicht sonderlich gut für eine weiterführende Analyse geeignet, da die Divergenzen zu numerischen Problemen führen können. Jedoch sind die Projektionen g_S , h_Δ und h_D von grundlegendem physikalischen Interesse, da sie einen detaillierten Einblick in die Struktur einer dipolaren Flüssigkeit ermöglichen.

3.2.2 Langreichweitiges Verhalten der Projektionen h_Δ und h_D

Wie in Abschnitt 3.1 ausgeführt wurde, wollen wir u.a. die Frage beantworten, bei welchen Abständen die mikroskopische Granularität flüssigen Wassers nicht mehr anhand der Korrelationsfunktionen nachweisbar ist und Wasser beginnt, sich wie ein homogenes Dielektrikum zu verhalten. Daher müssen wir die funktionale Form der Korrelationsfunktionen (3.6) im asymptotischen Limes eines dielektrischen Kontinuums betrachten.

Ein solches Kontinuum lässt sich durch eine bezüglich des elektrischen Feldes \mathbf{E} lineare Polarisation [67]

$$\mathbf{P}(\mathbf{r}) = \chi \mathbf{E}(\mathbf{r}) \quad (3.10)$$

beschreiben, wobei χ die elektrostatische Suszeptibilität bezeichnet. Für $r > 0$ ist der einfachste Ausdruck für das elektrische Feld eines Dipols \mathbf{p}_1 in einem dielektrischen Kontinuum durch

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = \gamma \frac{3\hat{\mathbf{r}}(\hat{\mathbf{r}} \cdot \hat{\mathbf{p}}_1) - \hat{\mathbf{p}}_1}{r^3}, \quad (3.11)$$

gegeben, wobei γ die Abschirmung durch das dielektrische Kontinuum und das Dipolmoment von \mathbf{p}_1 berücksichtigt. Die Kombination von Glgn. (3.10) und (3.11) liefert die Kontinuumpolarisation

$$\mathbf{P}_c = \chi \gamma \frac{3\hat{\mathbf{r}}(\hat{\mathbf{r}} \cdot \hat{\mathbf{p}}_1) - \hat{\mathbf{p}}_1}{r^3} \quad (3.12)$$

um den Dipol \mathbf{p}_1 . Bei einer Teilchendichte ρ muss eine entsprechende dipolare Paarverteilungsfunktion g_d^c , welche die gleiche Polarisation in einem homogenen Dielektrikum beschreiben soll, die Forderung

$$\langle g_d^c \hat{\mathbf{p}}_2 \rangle_{\Omega_2} = \frac{\mathbf{P}_c}{\rho}, \quad (3.13)$$

erfüllen. Ferner muss für ihre Paardichte $g_S^c \equiv \langle g_d^c S \rangle_{\Omega_2}$ und $r > 0$ gelten

$$g_S^c = 1. \quad (3.14)$$

Mit Glg. (3.6) und Glgn. (3.12)–(3.14) und mit der Abkürzung $\lambda = \sqrt[3]{\chi\gamma/(p_2\rho)}$ können wir die Projektionen $h_\Delta^c \equiv \langle g_d^c \Delta \rangle_{\Omega_2} / g_S^c$ und $h_D^c \equiv \langle g_d^c D \rangle_{\Omega_2} / g_S^c$ berechnen und finden

$$h_\Delta^c = \left(\frac{\lambda}{r}\right)^3 (3 \cos^2 \vartheta_1 - 1) \quad (3.15)$$

sowie

$$h_D^c = \left(\frac{\lambda}{r}\right)^3 (3 \cos^2 \vartheta_1 + 1). \quad (3.16)$$

Insbesondere sind die Höhenlinien von h_D^c durch die Relation

$$r = \lambda \sqrt[3]{(3 \cos^2 \vartheta_1 + 1) / h_D^c} \quad (3.17)$$

gegeben. Weiter unten werden wir die Ergebnisse von Simulationen mit diesen Kontinuums-Korrelationsfunktionen vergleichen und überprüfen, ab welchen Werten von r die Limites $h_\Delta \rightarrow h_\Delta^c$ und $h_D \rightarrow h_D^c$ genau werden.

3.3 Methoden

Für den beabsichtigten Vergleich der beiden Elektrostatikmodelle TBC/RF und PBC/LS mussten Simulationen mit den unterschiedlichen Programm-Paketen EGO-MMII [132] und GROMACS [139, 149] durchgeführt werden. Abgesehen von der differierenden Behandlung der langreichweitigen Elektrostatik konnten nahezu alle übrigen Simulationsparameter gleich gewählt werden, trotz der programmtechnischen Unterschiede. Die Wahl der Parameter orientierte sich dabei an den in Kapitel 2 vorgestellten Simulationen RF40 und PME (vgl. Abschnitt 2.3.1), um eine entsprechende Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Im Folgenden werden wir TBC/RF und PBC/LS auch als Bezeichnungen für die beiden Simulationen verwenden, die nun beschrieben werden. Anschließend wird die Berechnung und Analyse der Projektionen g_S , h_Δ und h_D erklärt.

3.3.1 Simulationen

Das verwendete Simulationssystem umfasste $N_M = 39\,999$ rigide TIP3P Wassermoleküle [62] in einem periodischen Rhombendodekaeder. Ein System dieser Größe entspricht einem *minimum image* Radius R_m von etwa 60 \AA . Durch eine schwache Kopplung an einen Berendsen-Thermostaten und -Barostaten [136] wurde ein *NPT*-Ensemble erzeugt. Für den Thermostaten wurde eine Zieltemperatur $T_0 = 300 \text{ K}$ und eine Kopplungszeit $\tau_T = 0.5 \text{ ps}$ verwendet, für den Barostaten ein Zieldruck $P_0 = 1 \text{ atm}$, eine Kopplungszeit $\tau_P = 5.0 \text{ ps}$ und eine isothermische Kompressibilität $\beta = 4.9 \times 10^{-5} \text{ atm}^{-1}$. Die Integrationsschrittweite wurde auf 2 fs festgesetzt. Bei den Energie- und Druckberechnungen

wurde das Abschneiden der van der Waals Wechselwirkung durch eine Molekularfeld-Näherung korrigiert [21] [Glg. (1.17)]. Die molekularen Geometrien wurden jeweils durch den M-SHAKE[51] (TBC/RF) und den SETTLE[49] (PBC/LS) Algorithmus korrigiert.

In der TBC/RF Simulation wurde der SAMM/RF Algorithmus [74] (vgl. Kap. 2) zur Berechnung der langreichweitigen Elektrostatik verwendet. Für die schnelle Multipolmethode SAMM [108] wurden die Wassermoleküle (Hierarchieebene $h = 0$) auf zwei zusätzlichen Stufen ($h = 1$ und $h = 2$) zu Clustern zusammengefasst. Diese Cluster auf den beiden Stufen enthielten jeweils im Mittel 3,9 ($h = 1$) und 15,6 ($h = 2$) Moleküle. Die Multipolmomente der Cluster wurden bis zur Quadrupolordnung entwickelt, und entsprechend wurden die lokalen Taylorentwicklungen bis zur zweiten Ordnung mitgenommen. Mit einer Schalfunktion der Breite $1,2 \text{ \AA}$ wurde der Übergang zwischen zwei aufeinanderfolgenden Distanzklassen geglättet [74]. Die elektrostatischen Wechselwirkungen wurden explizit bis zu einem Clusterabstand von $R_c = R_m \approx 60 \text{ \AA}$ berechnet. Aus der Clustergröße auf der obersten Hierarchiestufe $h_t = 2$ resultierte ein Radius R_b der dielektrischen Grenzfläche von etwa 52 \AA [74]. Innerhalb dieser Grenze wurde die Dielektrizitätskonstante auf $\epsilon_e = 1$ und außerhalb auf $\epsilon_a = 79$ gesetzt. Die entsprechenden Reaktionsfeld-Beiträge wurden zu den lokalen Entwicklungskoeffizienten der h_t Cluster addiert [74]. Wie auch in Kapitel 2 wurde eine leicht modifizierte Variante des von Eichinger *et al.* vorgestellten Mehrschrittverfahrens [118] verwendet, in der das zugrundeliegende Extrapolationsschema um eine Hierarchiestufe nach oben verschoben wurde. Damit wurden alle Atom–Atom Wechselwirkungen in jedem Schritt exakt berechnet und Extrapolationen erst auf der Stufe der SUs ($h = 0$) verwendet.

Für die Simulation mit dem PBC/LS Elektrostatikmodell wurde der *particle-mesh Ewald* Algorithmus [77] mit einem Gitterabstand von $1,0 \text{ \AA}$ und einer kardinalen B-Spline Interpolation der Ordnung sechs, welche die Landungen auf die Gitterpunkte verteilt [150], eingesetzt. Im Ortsraum wurden die Coulomb- und van der Waals Wechselwirkungen bei $11,0 \text{ \AA}$ abgeschnitten.

Beide Simulationen wurden jeweils aufgesetzt und nachfolgend für mehr als 100 ps mit folgendem Vorgehen equilibriert: In der ersten Equilibrierungsphase konnten Temperatur und Druck des TBC/RF Systems auf ihre Zielwerte relaxieren, bis beide Observablen keinerlei Drift mehr aufwiesen. Dann wurde das System für weitere 100 ps equilibriert und anschließend eine 2-ns Trajektorie berechnet. Die Endkoordinaten dieser Trajektorie wurden als Startwerte der PBC/LS Simulation verwendet, die Anfangsgeschwindigkeiten wurden gemäß einer Maxwell-Verteilung der Zieltemperatur $T = 300 \text{ K}$ gewürfelt. Die nachfolgende Equilibrierungs- und Produktionsphase folgte wiederum der für TBC/RF angegebenen Prozedur.

Die Koordinaten der zwei 2-ns Trajektorien wurden alle 0,5 ps, die Energien alle 0,1 ps, abgetastet und für die spätere Auswertung, die unten beschrieben wird, abgespeichert. An dieser Stelle sei noch angemerkt, dass in diesen Auswertungen unter anderem auch überprüft wurde, ob die Systeme für unsere Zwecke hinreichend lange equilibriert worden waren.

3.3.2 Auswertung der Trajektorien

Aus den gespeicherten Koordinaten der beiden Trajektorien wurden jeweils initiale Histogramme der Funktionen g_S , h_Δ und h_D mit folgender Vorgehensweise berechnet: Bei jedem Abtastschritt wurde um jedes der 39 999 Moleküle des Simulationssystems eine Abschneidekugel mit Radius $r = 60 \text{ \AA}$ gelegt und alle darin befindlichen periodischen Bilder der Partnermoleküle ausgewählt. Jedes so ausgewählte Paar von Partnern wurde in die x - z Halbebene des in Abbildung 3.1 definierten Koordinatensystems transformiert und trug jeweils einen Datenpunkt zu den Histogrammen der Korrelationsfunktionen bei. Für die Histogramme wurde die x - z Halbebene durch ein Gitter mit Abständen $\delta x = \delta z = 0,1 \text{ \AA}$ bis zu einem Radius $r = \sqrt{x^2 + z^2}$ von 60 \AA diskretisiert. Aus der Trajektoriendauer und der Systemgröße ergaben sich $4 \cdot 10^{12}$ Paarkonfigurationen für jede der beiden Simulationen. Damit entfielen im Mittel $8 \cdot 10^6$ Molekülpaare auf jeden Gitterbereich. Aufgrund der Mittelung um die molekulare Symmetrieachse stieg die Zahl der Paare in jedem Gitterbereich linear mit dem entsprechenden x Wert des Gitters. Daher war die Statistik für einen gegebenen Abstand r im Gitterbereich nahe der x Achse (äquatoriale Richtung) sehr viel besser als im Gitterbereich nahe der z Achse (axiale Richtung).

Wie bereits in Abschnitt 3.2.2 diskutiert wurde, sollten die Werte von h_Δ und h_D proportional zu r^{-3} abfallen. Daher benötigt man für große r Werte eine sehr gute Statistik um die relativen Fehler $\delta\langle h_{\Delta,D} \rangle / \langle h_{\Delta,D} \rangle$ klein zu halten. Bei den gewählten Gitterabständen zeigte sich, dass die Statistik und damit die Genauigkeit der Korrelationsfunktionen bis zu Abständen von etwa 8 \AA ausreichend war. Bei größeren Abständen r führte der kleine Gitterabstand zu beträchtlichen relativen Fehlern, so dass die Statistik durch zusätzliche Mittelung und Glättung verbessert werden musste.

Da die Werte der Korrelationsfunktionen bis zu vier Größenordnungen umfassen, wurden zwei verschiedene Darstellungen jeweils für die Analyse des Nahbereichs (x , $|z| < 12,5 \text{ \AA}$; *short range*, SR) und des Gesamtbereichs (x , $|z| < 60 \text{ \AA}$; *long range* LR) gewählt. Dazu wurden die initialen Daten der Funktionen durch polare Histogramme der Winkelaufösungen von jeweils $\delta\vartheta_1 = 3,0^\circ$ (SR) und $\delta\vartheta_1 = 1,5^\circ$ (LR) abermals diskretisiert. Die radialen Gitterabstände vergrößerten sich mit dem Abstand vom Ursprung, wobei in beiden Darstellungen der i -te Gitterabstand durch $\delta r_i = 0,1 \cdot 1,0175^i \text{ \AA}$ gegeben war. Bei der LR Darstellung wurden die polaren Histogramme zusätzlich noch mit einem diskreten, normierten, zweidimensionalen und univariaten Gaußkern der Standardabweichung $\sigma = 3,0$ Gitterpunkte geglättet, welcher bis zu einem Abstand von 3σ reichte.

Zur grundlegenden Analyse der langreichweitigen dipolaren Ordnung wurde die abstandsabhängige Kirkwood- G Funktion

$$G(r) = 1 + 2\pi\rho \int_0^r dr' r'^2 \int_0^\pi d\vartheta_1 \sin\vartheta_1 g_S(r', \vartheta_1) h_\Delta(r', \vartheta_1) \quad (3.18)$$

berechnet. Diese Funktion ermöglichte es außerdem zu überprüfen, ob die Equilibrierungen hinreichend lange waren, um die langreichweitige dipolare Ordnung in Wasser zu beschreiben. Zu diesem Zweck wurde die 2-ns PBC/LS Trajektorie in Abschnitte von

100 ps unterteilt und die Kirkwood- G Funktion für jeden dieser Abschnitte berechnet. Bei einer visuellen Untersuchung der Zeitfolge der 20 Funktionen, die auf diese Weise gewonnen wurden (Daten nicht gezeigt), wurde keine systematische Drift während der 2 ns der Simulation festgestellt. Es zeigten sich lediglich Fluktuationen um den 2-ns Mittelwert von $G(r)$, welche mit zunehmendem Abstand r größer wurden. Insbesondere war das Randartefakt der TBC/RF Simulation (vgl. Abbildung 2.13 und auch Abschnitt 3.1), von der die Anfangskordinaten der PBC/LS Simulation stammten, während der Equilibrierungsphase vollständig verschwunden. Folglich schien das System für eine Untersuchung der langreichweitigen dipolaren Ordnung ausreichend equilibriert worden zu sein.

Desweiteren wurde das Integral G in zwei winkelbeschränkte Teile

$$G(r) \equiv G_a(r) - G_e(r) \quad (3.19)$$

aufgespalten. Das Teilintegral

$$G_a(r) = 1 + 2\pi\rho \int_0^r dr' r'^2 \int_{\sin\vartheta_1 \leq \sqrt{\frac{2}{3}}} d\vartheta_1 \sin\vartheta_1 g_S h_\Delta, \quad (3.20)$$

welches den axialen Bereich abdeckt, integriert über die Sektoren der x - z Ebene, in denen ein Dipol \mathbf{p}_2 eine parallele Orientierung bezüglich des Dipols \mathbf{p}_1 bevorzugt. Damit misst G_a die mittlere Zahl paralleler Dipole in diesen Sektoren bis zum Abstand r , wobei der zentrale Dipol \mathbf{p}_1 mitgezählt wird. Das für den äquatorialen Anteil zuständige Integral

$$G_e(r) = -2\pi\rho \int_0^r dr' r'^2 \int_{\sin\vartheta_1 > \sqrt{\frac{2}{3}}} d\vartheta_1 \sin\vartheta_1 g_S h_\Delta, \quad (3.21)$$

deckt den Bereich antiparalleler Ausrichtung ab und misst dementsprechend die Zahl der antikorrelierten Dipole [man beachte die Minuszeichen in Glgn. (3.19) und (3.21)]. Die von ϑ_1 abhängigen Sektorgrenzen lassen sich leicht aus Glg. (3.15) ableiten. Zur Auswertung wurden die Funktionen G , G_a und G_e aus den initialen Histogrammen von g_S und h_Δ berechnet.

Wir können auch das asymptotische Verhalten von G_a im Grenzfall eines dielektrischen Kontinuums abschätzen. Um die Divergenz von h_Δ^c (3.15) am Ursprung zu vermeiden, lassen wir das Dielektrikum bei einem endlichen Abstand r_0 mit $0 < r_0 < r$ beginnen. Die asymptotische Funktion

$$G_a^c(r) \equiv G_a(r_0) + 2\pi\rho \int_{r_0}^r dr' r'^2 \int_{\sin\vartheta_1 \leq \sqrt{\frac{2}{3}}} d\vartheta_1 \sin\vartheta_1 g_S^c h_\Delta^c \quad (3.22)$$

berechnet sich nach Einsetzen von Glgn. (3.14) und (3.15) zu

$$G_a^c(r) = C_a + \frac{8\pi}{3\sqrt{3}} \rho \lambda^3 \ln \frac{r}{\text{Å}}, \quad (3.23)$$

	TBC/RF	PBC/LS	σ	Fehler \pm
E_{elek} (kcal/mol)	-10.995	-10.958	0.009	< 0.001
E_{vdW} (kcal/mol)	1.434	1.427	0.007	< 0.001
E_{pot} (kcal/mol)	-9.561	-9.531	0.004	< 0.001
T (K)	300.00	300.04	0.68	0.01
P (bar)	1	1	55	1
ρ (g/cm ³)	0.9847	0.9838	0.0003	0.0001

Tabelle 3.1: Mittelwerte und Standardabweichungen σ der thermodynamischen Eigenschaften. Die Fehlergrenzen der Mittelwerte wurden aus den Obergrenzen der Autokorrelationszeiten τ_A der jeweiligen Observablen A und der Trajektorienlänge $t_{\text{tr}} = 2,0$ ns durch $\delta\langle A \rangle = \sqrt{\tau_A/t_{\text{tr}}} \sigma_A$ berechnet [21]. Da die Fehlergrenzen und die σ für beide Simulationen sehr ähnlich waren, sind hier nur deren mittleren Werte angegeben. E_{elek} : Elektrostatische Energie; E_{vdW} : Van der Waals Energie; E_{pot} : Gesamte potentielle Energie; T : Temperatur; ρ : Massendichte. Alle intensiven Größen sind pro Molekül angegeben.

wobei die Integrationskonstanten in C_a zusammengefasst wurden und wir den willkürlichen Wert $r_0 = 1$ Å verwendet haben (eine andere Wahl ändert C_a). Analog ergibt sich das asymptotische Kontinuumsmodell G_e^c von G_e zu

$$G_e^c(r) = C_e + \frac{8\pi}{3\sqrt{3}} \rho \lambda^3 \ln \frac{r}{\text{Å}}, \quad (3.24)$$

dessen Konstante C_e sich von C_a unterscheidet, das aber den gleichen Faktor vor dem Logarithmus wie $G_a^c(r)$ aufweist. Man beachte insbesondere, dass

$$G^c(r) \equiv G_a^c(r) - G_e^c(r) = \text{const.} \quad (3.25)$$

gilt, also $G(r)$ für ein Kontinuum einen konstanten Wert annimmt.

3.4 Ergebnisse und Diskussion

Bevor wir die verschiedenen Korrelationsfunktionen von Wasser betrachten, wollen wir zunächst die thermodynamischen Eigenschaften der beiden Simulationen vergleichen. Die zugehörigen Resultate sind in Tabelle 3.4 aufgelistet. Die Mittelwerte der diversen Observablen weichen nur marginal von den Werten des mit $N_M = 11\,522$ Wassermolekülen kleineren Simulationssystems ab, das wir in Kapitel 2 betrachtet haben, wie ein Vergleich der Werte für die korrespondierenden Simulationen RF40 und PME in Tabelle 2.1 zeigt. Daher sind die Dichte und die potentiellen Energien bei Systemen mit solch großen Molekülzahlen N_M größeninvariant. Temperatur und Druck beider Simulationen stimmen vorzüglich mit ihren Zielwerten T_0 und P_0 überein, was auf ein vernachlässigbares algorithmisches Rauschen hindeutet. Daher hätte man bei diesen beträchtlichen Systemgrößen sehr viel längere Kopplungszeiten τ_T und τ_P verwenden können, wodurch mögliche Artefakte der Berendsen Thermo- und Barostaten weiter reduziert hätten werden können [136, 148].

3.4.1 Die Wasserstruktur im Nahbereich

Wie sich bei bisherigen MD Untersuchungen von Wasser gezeigt hat, können Simulationen mit dem PBC/LS Elektrostatikmodell exzellente Beschreibungen der Wasserstruktur bis etwa zur Hälfte des *minimum image* Radius R_m liefern [70, 74] (vgl. Kapitel 2). Bei größeren Distanzen weist die Kirkwood- G Funktion lediglich ein kleineres Artefakt auf (vgl. Abbildung 2.13). Daher werden wir die PBC/LS Simulation als Referenz verwenden. Abbildung 3.2 zeigt die SR Darstellungen (vgl. Abschnitt 3.3.2) der Korrelationsfunktionen g_S , h_Δ und h_D aus der PBC/LS Simulation. Die Paardichte g_S in Abbildung 3.2(a) zeigt Eigenschaften, die den von Svishchev und Kusalik beschriebenen Beobachtungen [164, 165] sehr ähnlich sind: Zwei sehr prominente Maxima 1 und 2 (dunkelrot) befinden sich an den Bindungsstellen der tetraedrisch koordinierten Nachbarmoleküle. Die Wasserstoffbrücken (*H-bond*) Akzeptoren des zentralen Moleküls befinden sich am globalen Maximum 1, welches einen Wert von 6,6 erreicht. Maximum 2 gehört zu den H-bond Donoren, erstreckt sich über einen größeren Wertebereich des Winkels ϑ_1 und bildet damit eine Art Haube über dem Sauerstoff des zentralen Moleküls [164]. Die Maxima 3 und 4 befinden sich an den Zwischenbindungsstellen [164], und das Maximum 5 bei $r = 5 \text{ \AA}$ gehört bereits zur zweiten Solvatschale. Ausgehend von Maximum 4 bei $r = 4 \text{ \AA}$ nahe der z Achse erstreckt sich ein roter Fleck bis zu $r = 5 \text{ \AA}$ und $\vartheta \approx 70^\circ$, der bereits teilweise der zweiten Solvatschale zugeordnet werden muss. Das Maximum 3, das sich von $r = 3 \text{ \AA}$ bis $r = 4,5 \text{ \AA}$ erstreckt, ist relativ breit und verbindet die Maxima der ersten (1, 2) mit denen der zweiten Solvatschale (4, 5) [165]. Man beachte, dass keiner der radialen Abstände der Maxima 3–5 mit dem Abstand $r = 4,5 \text{ \AA}$ übereinstimmt, bei dem sich im Experiment das zweite Maximum von g_{OO} zeigt [100, 101]. Dies mag erklären, warum das TIP3P Modell dieses zweite Maximum, welches im Experiment ausgeprägt ist und in TIP3P Wasser im wesentlichen fehlt [74, 101], nur ungenügend reproduziert. Die Maxima 6 und 7 von g_S befinden sich jeweils bei etwa $r = 7 \text{ \AA}$ und $r = 9 \text{ \AA}$, sind nahezu kreisförmig und weisen auf eine dritte und vierte Solvatschale hin. Ihre Maximalwerte von weniger als 1,1 und 1,03 liegen bereits nahe am asymptotischen Wert 1 von g_S . Bei großen r wird von unseren Daten noch ein weiteres Minimum außerhalb der vierten Solvatschale klar aufgelöst. An Punkt 8 nahe der z Achse deuten noch einige rote Flecken eine fünfte Schale an, welche jedoch lediglich im unteren Teil von Abbildung 3.2(a) auszumachen ist. Die Abweichung der zugehörigen Maximalwerte vom asymptotischen Limes liegt dort schon nahe an unserer statistischen Auflösung.

Wenden wir uns nun der Dipol-Korrelationsfunktion h_Δ zu, die in Abbildung 3.2(b) dargestellt ist, so finden wir zwei Bereiche jeweils positiver und negativer Korrelation. In axialer Richtung zeigt der positive Teil vier klar unterscheidbare Schalen auf, deren Maxima mit den Ziffern 1–4 gekennzeichnet sind. Maximum 4 ist in Abbildung 3.2(b) nur durch eine Ausbuchtung der entsprechenden Höhenlinie erkennbar, lässt sich jedoch durch eine leicht veränderte Wahl der Höhenlinien deutlich herausarbeiten (Daten nicht gezeigt). Der zugehörige Maximalwert von knapp 0,03 nimmt Maximum 4 nahe der z Achse bei $z = -10 \text{ \AA}$ an. Eine schwache fünfte Schale zeigt sich durch eine Ausbuchtung der Höhenlinie bei 5 in einer Entfernung von etwa $r = 12,5 \text{ \AA}$. Das globale Maximum

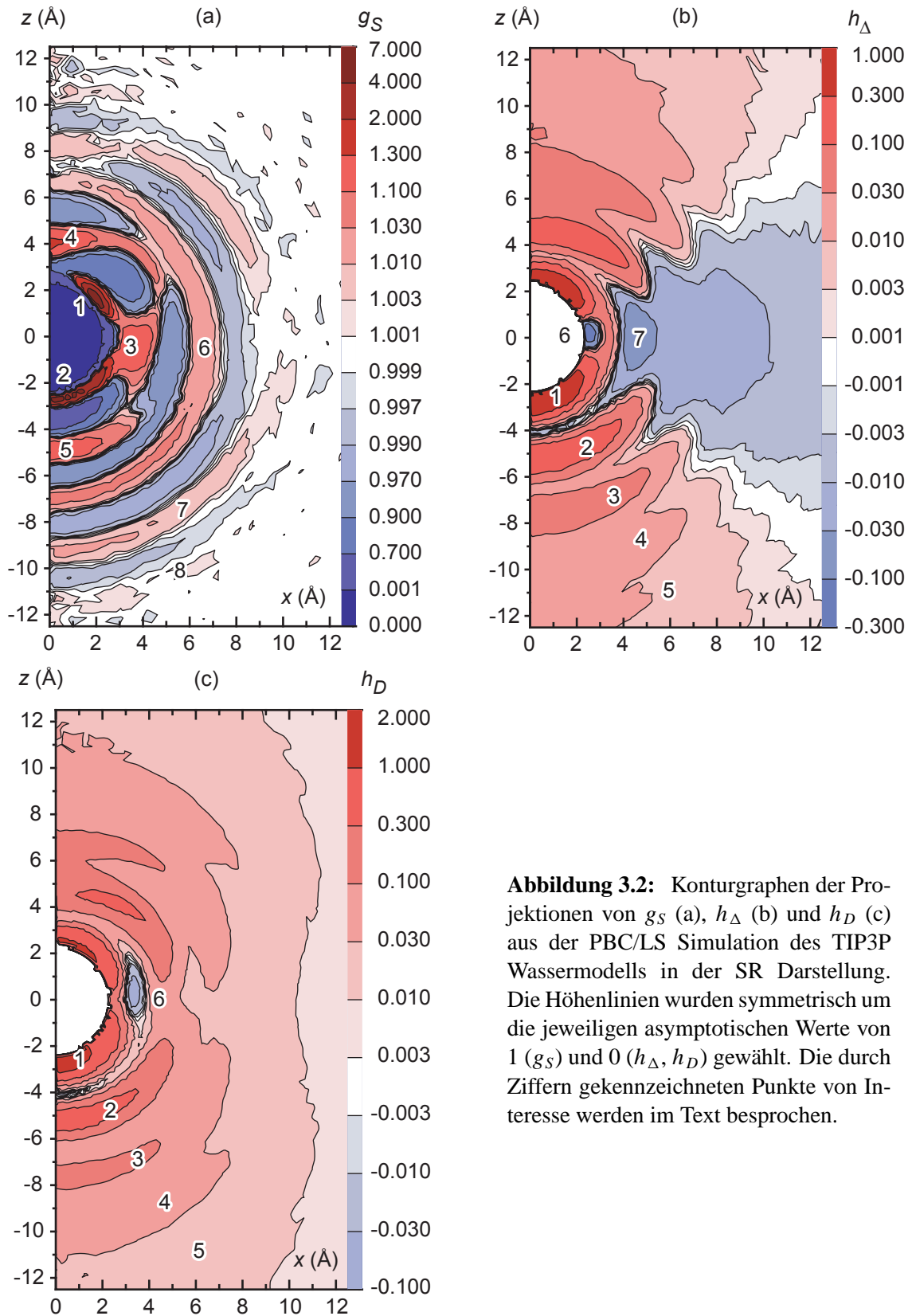


Abbildung 3.2: Konturgraphen der Projektionen von g_S (a), h_Δ (b) und h_D (c) aus der PBC/LS Simulation des TIP3P Wassermodells in der SR Darstellung. Die Höhenlinien wurden symmetrisch um die jeweiligen asymptotischen Werte von 1 (g_S) und 0 (h_Δ , h_D) gewählt. Die durch Ziffern gekennzeichneten Punkte von Interesse werden im Text besprochen.

von h_{Δ} befindet sich an der H-bond Akzeptorposition (vgl. Maximum 1 in Abb. 3.2(a); in Abb. 3.2(b) nicht gekennzeichnet) und erreicht einen Wert von 0,70. Mit einem Wert von 0,62 ist Maximum 1 an der H-bond Donorposition etwas kleiner. Die beiden übrigen Maxima 2 und 3 erreichen Höhen, die zwischen jenen der Maxima 1 und 4 liegen. Die Schalenstrukturen entlang der positiven und negativen z Achse sehen sehr ähnlich aus, jedoch unterscheiden sich die Lagen und Höhen der entsprechenden Maxima leicht.

Die äquatorialen Minima im antikorrelierten Teil von h_{Δ} sind, im Vergleich zu den axialen Maxima im korrelierten Teil, weit weniger ausgeprägt. Das globale Minimum 6 mit einem Wert von $-0,25$ befindet sich an einer Zwischenbindungsstelle. Minimum 7, welches zur zweiten Solvatschale gehört, erreicht nur noch einen Wert von $-0,07$. Interessanterweise werden diese beiden Minima durch einen schmalen Bereich positiver Korrelation getrennt, welcher eine energetisch ungünstige Ausrichtung der Dipole in der Nähe der x Achse anzeigt. In äquatorialer Richtung sind die dritte und vierte Solvatschale nur durch Ein- und Ausbuchtungen der Höhenlinien zu erkennen, womit diese Minima sehr flach sind.

Die in Abbildung 3.2(c) gezeigte Korrelationsfunktion h_D ist nahezu überall positiv und zeigt an, dass die Orientierung der Moleküle im Allgemeinen günstig in Bezug auf die Dipol–Dipol Wechselwirkungsenergie ist. Die einzige Ausnahme bildet das kleine Minimum 6, das auf einen Wert von $-0,05$ abfällt. Seine Position entspricht dem kleinen Bereich positiver Dipolkorrelation zwischen den Minima 6 und 7 in Abb. 3.2(b) und der Zwischenbindungsstelle 3 in Abb. 3.2(a). Vergleichbar mit h_{Δ} zeigt die Funktion h_D vier klar erkennbare (Positionen 1–4) und eine schwache (Position 5) Solvatschalen, welche axial ausgeprägter sind als äquatorial. Im Gegensatz zu h_{Δ} befindet sich das globale Maximum von h_D mit einem Wert von 1,24 an der H-bond Donorposition 1. Das Maximum der Akzeptorposition ist mit 1,16 geringfügig kleiner.

Fassen wir die Ergebnisse, die wir für die drei Korrelationsfunktionen des TIP3P Modells im Nahbereich beobachtet haben, zusammen und vergleichen sie, so weisen die Funktionen h_{Δ} und h_D auf bis zu fünf Solvatschalen um ein Wassermolekül hin, welche auch in der molekularen Paardichte g_S bei ähnlichen Abständen zu finden sind. Die genauen Positionen der Extrema unterscheiden sich jedoch zwischen g_S und den Winkelkorrelationsfunktionen h_{Δ} und h_D . Diese Unterschiede zeigen sich besonders deutlich anhand der beiden innersten Solvatschalen. So finden sich beispielsweise nahe dem Maximum 4 von g_S , welches in Abb. 3.2(a) die zweite Zwischenbindungsstelle anzeigt, bei h_{Δ} und h_D [Abb. 3.2(b) und (c)] Minima, die jeweils die erste und zweite Solvatschale trennen. Weiterhin zeigen sich die innersten Schalen der Winkelkorrelationsfunktionen glatter als jene von g_S .

Ein besonderes Merkmal der Winkelkorrelationsfunktionen ist der negative Bereich 6 von h_D in Abb. 3.2(c), welcher eine Repulsion zwischen dem zentralen Dipol und den dort befindlichen Wasserdipolen anzeigt. Diese dipolare Abstoßung zeigt sich ebenfalls an dem Bereich positiver Korrelation zwischen den Minima 6 und 7 von h_{Δ} in Abb. 3.2(b). Beide angesprochenen Bereiche überlappen mit der ersten Zwischenbindungsstelle 3 von g_S in Abb. 3.2(a). Eine verwandte Beobachtung machten Svishchev und Kusalik [164] in SPC/E [152] Wasser. Bei ihrer Analyse der Paarwechselwirkungsenergien von Molekülen

an der zweiten Zwischenbindungsstelle [Maximum 4 in Abb. 3.2(a)] mit dem zentralen Molekül fanden sie eine bimodale Verteilung, deren Maxima jeweils bei positiven und bei negativen Paarenergien lagen. Wenn wir diese Beobachtung auf das TIP3P Modell übertragen, so erklärt die zugehörige gegenseitige Aufhebung, warum wir an dieser Stelle keine lokalen Maxima von h_{Δ} und h_D finden. Die erste Zwischenbindungsstelle wurde von den genannten Autoren nicht untersucht. Auch hier scheint die dipolare Abstoßung durch den Einfluss höherer Multipolmomente oder durch Vielteilcheneffekte außer Kraft gesetzt zu werden.

3.4.2 Vergleich zwischen den Wassermodellen TIP3P und SPC/E

Um die anhand von SPC/E Wasser erzielten Resultate von Svishchev und Kusalik nachvollziehen und sie besser mit dem TIP3P Modell vergleichen zu können, habe ich, über die Publikation [123] hinausgehend, eine weitere PBC/LS Simulation mit dem SPC/E Modell durchgeführt. Das SPC/E Modell entstand aus einer Reparametrisierung des SPC Modells [61] und unterscheidet sich von TIP3P (vgl. Abbildung 1.5) durch eine etwas größere Ladung der Wasserstoffe von $0,4238 e$ (TIP3P: $0,417 e$), eine größere O–H Bindungslänge von $1,0 \text{ \AA}$ ($0,9572 \text{ \AA}$) und einen größeren H–O–H Bindungswinkel von $109,47^\circ$ ($104,52^\circ$), die bei SPC/E etwas über den experimentellen Werten von flüssigem Wasser liegen und bei TIP3P etwas darunter [14]. Die daraus resultierenden Dipolmomente von $2,351 \text{ D}$ (SPC/E) und $2,347 \text{ D}$ (TIP3P) unterscheiden sich kaum, jedoch stehen bei SPC/E die Ladungen der Wasserstoffe um 8 % weiter auseinander als bei TIP3P und dementsprechend erhöht sich das Quadrupolmoment, in das die Ladungsabstände quadratisch eingehen. Auch ist der van der Waals Radius $\sigma = 3,166 \text{ \AA}$ bei SPC/E geringfügig größer als bei TIP3P ($\sigma = 3,151 \text{ \AA}$).

Die Simulation mit dem SPC/E Modell wurde vom Endpunkt der TIP3P-PBC/LS Trajektorie gestartet und verwendete, abgesehen von den verschiedenen Wassermodellen, die gleichen Parametereinstellungen, Equilibrierungs- und Produktions-Protokolle wie die PBC/LS Simulation des TIP3P (vgl. Abschnitt 3.3.1). Da die so berechnete Trajektorie bislang erst eine Länge von 1 ns umfasst, sind die in Abbildung 3.3 gezeichneten Korrelationsfunktionen von SPC/E im Nahbereich noch etwas verrauschter als die der 2-ns Trajektorie von TIP3P.

Vergleicht man die winkelaufgelöste Paardichte g_S von TIP3P [Abb. 3.2(a)] und SPC/E [Abb. 3.3(a)], so stellt man deutliche Unterschiede insbesondere im Nahbereich der ersten und zweiten Solvatschalen fest. Bei TIP3P sind die Maxima 1 und 2 der ersten Schale mit dem ersten Zwischenbindungsplatz 3 verbunden und das Maximum 5 der zweiten Schale ist von diesem Bindungsplatz getrennt. In SPC/E Wasser ist der Zwischenbindungsplatz 3 hingegen mit dem Maximum 5 der zweiten Schale verbunden und von den Maxima 1 und 2 der ersten Schale getrennt. Auch liegt der Mittelpunkt dieses Zwischenbindungsplatzes bei SPC/E etwas weiter außen und das zugehörige Maximum ist schmaler als bei TIP3P. Die Maxima 1 und 2 an den Akzeptor- und Donorpositionen

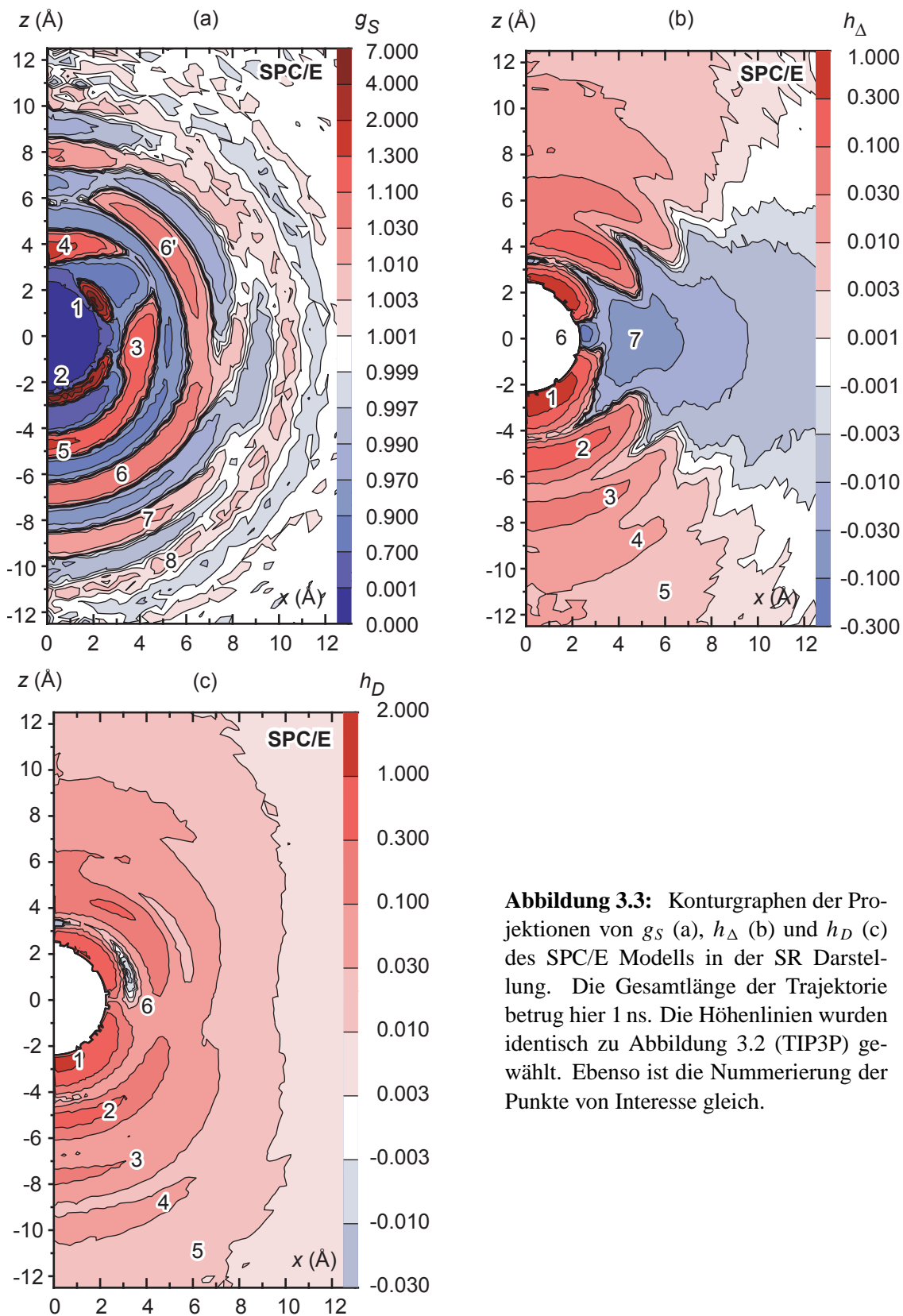


Abbildung 3.3: Konturgraphen der Projektionen von g_S (a), h_Δ (b) und h_D (c) des SPC/E Modells in der SR Darstellung. Die Gesamtlänge der Trajektorie betrug hier 1 ns. Die Höhenlinien wurden identisch zu Abbildung 3.2 (TIP3P) gewählt. Ebenso ist die Nummerierung der Punkte von Interesse gleich.

sind in SPC/E Wasser schärfer und höher. So erreicht in SPC/E das globale Maximum 1 von g_S einen Wert von mehr als 7 [außerhalb der Skala in Abb. 3.3(a)] und übertrifft damit sein Gegenstück in TIP3P Wasser, welches einen Wert von nur 6,6 erreicht.

Der zweite von Svishchev und Kusalik untersuchte Zwischenbindungsplatz 4 liegt bei SPC/E Wasser etwa ein halbes Å weiter innen und überdeckt im Vergleich zu TIP3P einen sehr viel kleineren Winkelbereich. Lage und Höhe von Maximum 4 in SPC/E Wasser stimmen gut mit den von Svishchev und Kusalik gegebenen Schnittkurven überein (vgl. Abb. 8(a) in Literaturzitat [164]).

Auch bei den weiter außen liegenden Solvatschalen treten Unterschiede zutage. So zerfällt die dritte Solvatschale bei SPC/E in zwei Untermaxima 6 und 6' [vgl. Abb. 3.3(a)], während dies bei der dritten Schale 6 von TIP3P Wasser nicht der Fall ist [vgl. Abb. 3.2(a)]. Die fünfte Schale 8 ist bei TIP3P kaum noch auszumachen, zeigt sich aber bei SPC/E noch sehr deutlich. Außerhalb dieser fünften Schale 8 findet sich in SPC/E Wasser noch eine deutlich erkennbares Minimum und Andeutungen einer sechsten Schale [vgl. Abb. 3.3(a)]. Damit ist die Schalenstruktur der Paardichte in SPC/E Wasser insgesamt deutlicher und langreichweitiger als in TIP3P, was sich bei diesem Modell auch in der besseren Reproduktion der experimentellen radialen Verteilungsfunktion $g_{OO}(r)$ widerspiegelt [101].

Vergleichen wir nun jeweils die Orientierungskorrelationen h_Δ und h_D beider Wassermodelle in Abbildungen 3.3(b+c) und in 3.2(b+c), so zeigen sie recht ähnliche Schalenstrukturen. Jedoch fällt auf, dass bei SPC/E Wasser die Konturlinien tendenziell weiter innen liegen (bei kleineren Werten von r) und damit die Orientierungskorrelationen in SPC/E etwas schwächer sind bzw. etwas schneller abfallen.

Insbesondere wollen wir nun die Orientierungen der Wassermoleküle an den Zwischenbindungsstellen 3 und 4 von g_S untersuchen und zwischen den beiden Modellen vergleichen. Hier zeigt sich bei SPC/E Wasser zwischen den Minima 6 und 7 von h_Δ [Abb. 3.3(b)] im Gegensatz zu TIP3P kein Bereich positiver Korrelation. Auch ist das Minimum 7 in SPC/E ausgeprägter und größer. Das Minimum vom h_Δ am zweiten Zwischenbindungsplatz bei etwa 3,5 Å auf der z Achse, wird bei SPC/E Wasser negativ, was an dieser Stelle auf eine energetisch ungünstige Stellung der Wassermoleküle hinweist. Diese beiden Beobachtungen spiegeln sich auch in der Funktion h_D wider, deren Minimum 6 bei SPC/E zwar ebenfalls negativ ist, aber deutlich kleiner und flacher ausfällt, wogegen auch bei h_D an der zweiten Zwischenbindungsstelle ein negatives Minimum auftritt [vgl. Abb. 3.3(c)].

Diese Ergebnisse für die zweite Zwischenbindungsstelle decken sich mit den, am Ende des letzten Abschnitts beschriebenen, Beobachtungen von Svishchev und Kusalik [164], die hier eine bimodale Verteilung der molekularen Paarenergien beobachtet haben, bei der ein Teil der Moleküle eine negative, der andere eine positive Paarenergie aufwies. Auch wir finden für SPC/E Wasser sowohl negative als auch positive Paarenergien der Dipole an der zweiten Zwischenbindungsstelle, wenn wir deren Bereich 4 in g_S [Abb. 3.3(a)] mit dem analogen Bereich von h_D [Abb. 3.3(c)] vergleichen. Aus dem Vergleich dieser Bereiche lässt sich weiterhin schließen, dass die Molekülpopulationen negativer und positiver Paarenergie an der zweiten Zwischenbindungsstelle zum Teil räumlich getrennt sind,

was durch die ursprüngliche Analyse von Svishchev und Kusalik nicht festgestellt werden konnte.

Anhand der Modelle TIP3P und SPC/E haben wir gesehen, dass die hier vorgestellten winkelaufgelösten Korrelationsfunktionen einen detaillierten Vergleich sowohl der räumlichen Dichteverteilung als auch der wechselseitigen Orientierung der Wassermoleküle bei den jeweiligen Modellen erlauben. Die relativ großen Unterschiede, die wir hier festgestellt haben, sind nicht weiter überraschend, da sich beide Modelle bereits hinsichtlich der einfacheren Observable $g_{OO}(r)$ deutlich unterscheiden. Interessanter werden hier vermutlich Vergleiche des SPC/E Modells mit dem TIP4P Modell [62], welche die experimentell bestimmte Paarverteilungsfunktion $g_{OO}(r)$ nahezu gleich gut beschreiben [101], aber auch mit dem wesentlich rechenaufwendigeren TIP5P Modell [63], welches $g_{OO}(r)$ fast perfekt reproduziert [101]. Entsprechende Rechnungen zu den beiden letzteren Modellen laufen bereits, sind aber noch nicht weit genug fortgeschritten, um hier berücksichtigt werden zu können.

3.4.3 Langreichweitiges Verhalten

In der vorangegangenen Diskussion der TIP3P und SPC/E Modelle haben wir gesehen, dass die jeweiligen Korrelationsfunktionen Strukturen von Solvatschalen bis zu Distanzen von etwa 12,5 Å zeigen. Nun wenden wir uns der langreichweitigen Struktur von Wasser zu und betrachten hier ausschließlich die Ergebnisse der TIP3P-PBC/LS Simulation, da sie aufgrund der längeren Trajektorie die bessere Statistik liefert und sich analoge Betrachtungen für das SPC/E Modell qualitativ nicht unterscheiden sollten. Abbildung 3.4 zeigt dazu die Darstellungen von h_{Δ} und h_D , die gemäß der in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen Vorgehensweise erzeugt wurden.

Die Höhenlinien von h_{Δ} in Abb. 3.4(a) und von h_D in Abb. 3.4(b) sind ab Abständen von etwa 15 Å glatt, was darauf hindeutet, dass die Schalenstruktur bis zu diesen Abständen vollständig zerfallen ist. Das bei sehr großen Abständen zunehmende Ausfransen der Höhenlinien ist auf die beschränkte Statistik zurückzuführen (vgl. Diskussion in Abschnitt 3.3.2), jedoch können diese Höhenlinien trotz ihres Ausfransens einen guten Eindruck von den r - und ϑ_1 -Abhängigkeiten der beiden Funktionen vermitteln.

Zum Vergleich des langreichweitigen Verhaltens von h_D mit unserem Kontinuumsmodell h_D^c (3.16) wurde der dazu notwendige Parameter λ aus den Kreuzungspunkten der h_D Höhenlinien der Werte $h_D = 0,01, 0,003, 0,001$ und $0,0003$ und Gleichsetzen von h_D und h_D^c ermittelt. Die sich daraus jeweils ergebenden Werte $\lambda = 2,38, 2,37, 2,38$ und $2,33$ Å stellen Obergrenzen für diesen Parameter dar, da die in Abschnitt 3.3.2 beschriebene Datenglättung die Höhenlinien tendenziell zu größeren r Werten verschiebt. Verwendet man kleinere Glättungskerne, so reduzieren sich die λ Werte um bis zu $-0,10$ Å. Daher kann man die ermittelten λ Werte innerhalb dieser Fehlergrenze als gleich annehmen, was den erwarteten r^{-3} Abfall von h_D bestätigt. Auch hinsichtlich der ϑ_1 Abhängigkeit zeigen die Höhenlinien von h_D^c [gestrichelte Linien in Abb. 3.4(b)], die sich aus Glg. (3.17) ergeben, im gesamten Wertebereich von ϑ_1 eine sehr gute Übereinstimmung mit den entsprechenden Höhenlinien von h_D .

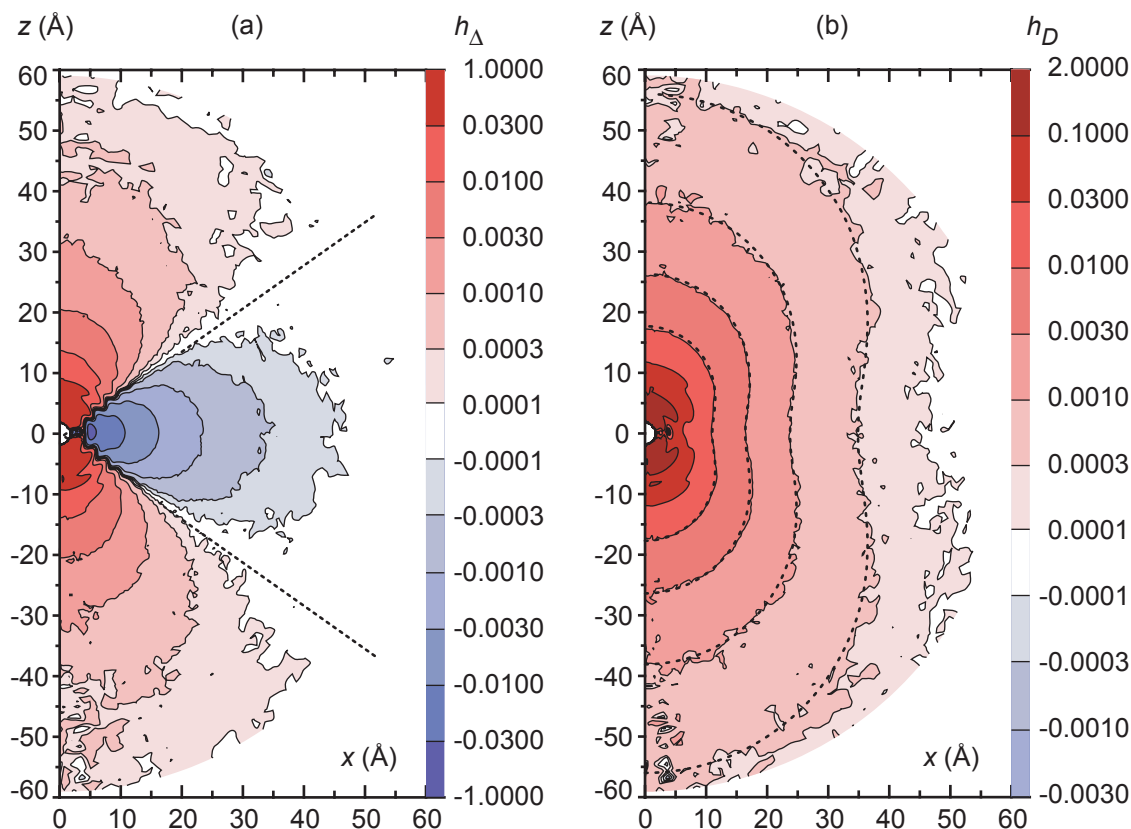


Abbildung 3.4: Kontur-Graphen von h_{Δ} (a) und h_D (b) der (TIP3P) PBC/LS Simulation in der LR Darstellung. Auf die LR Darstellung von g_S wurde verzichtet, da diese Funktion keine statistisch relevante Struktur ab Werten von $r \approx 14 \text{ \AA}$ aufweist. In Bild (a) separieren die gestrichelten Linien die jeweiligen Integrationssektoren der Funktionen G_a (3.20) und G_e (3.21). Zum Vergleich mit dem Kontinuumsmodell (3.16) sind in Bild (b) gestrichelte Höhenlinien (3.17) eingezeichnet, die wie im Text beschrieben aus diesem Modell abgeleitet wurden.

Zusammenfassend stellen wir fest, dass h_D ab intermolekularen Abständen von etwa 15 \AA die gleichen ϑ_1 und r Abhängigkeiten wie h_D^c aufweist. Daraus können wir folgern, dass sich Wasser bei derart großen Abständen wie ein homogenes Dielektrikum verhält. Im Gegensatz zu den Besonderheiten, die wir in den Strukturen der Nahbereiche jeweils von TIP3P und SPC/E Wasser beobachtet haben, sollte dieses Ergebnis unabhängig von der speziellen Wahl des MM Wassermodells sein und damit eine grundlegende Eigenschaft flüssigen Wassers darstellen (vgl. Diskussion in Abschnitt 3.1).

3.4.4 Analyse der PBC/LS und TBC/RF Artefakte

Bei der Untersuchung des langreichweitigen Verhaltens von h_D haben wir festgestellt, dass unsere begrenzte Statistik nur eine mäßige relative Genauigkeit bei großen Werten

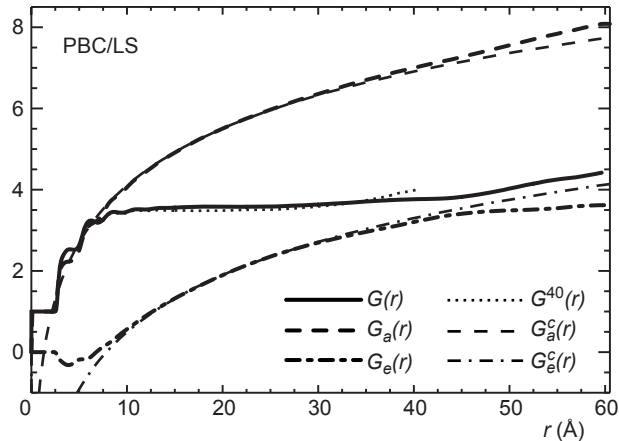


Abbildung 3.5: Kirkwood- G und verwandte Funktionen berechnet aus der PBC/LS Simulation (TIP3P). Zum Vergleich wurde die Kirkwood- G Funktion $G^{40}(r)$ der in Kapitel 2 beschriebenen kleineren Simulation PME ($R_m = 40 \text{ \AA}$) ebenfalls eingezeichnet (vgl. Abb. 2.13). Die Bestimmung der Parameter für die Kontinuumsmodelle G_a^c (3.23) und G_e^c (3.24) ist im Text erklärt.

von r liefert. Daher werden wir bei der folgenden Analyse der Elektrostatik-Modelle PBC/LS und TBC/RF bezüglich ihrer Beschreibung der langreichweitigen Wasserstruktur zunächst die Funktionen G , G_a und G_e [Gln. (3.18), (3.20) und (3.21)] betrachten. Da diese Funktionen h_Δ über weite Bereiche integrieren, liefern sie eine sehr viel bessere Statistik.

Die drei Integrale von h_Δ der PBC/LS Simulation sind in Abbildung 3.5 als dicke durchgezogene, gestrichelte und Strich-Punkt Linien eingezeichnet. Zum Vergleich ist noch die Kirkwood- G Funktion der in Kapitel 2 beschriebenen kleineren Simulation PME eingezeichnet (Bezeichnung hier G^{40} ; dünne gepunktete Linie).

Im Bereich bis etwa 15 \AA steigt G vom Ausgangswert 1 in weichen Stufen, die den Grenzen der Solvatschalen zugeordnet sind, auf einen Plateauwert von 3,5 an. G verbleibt auf diesem Wert bis zu etwa 30 \AA . Von da ab beginnt die G Funktion wieder langsam zu steigen, bis sie einen Endwert von 4,5 korrelierten Dipolen bei $r = R_m$ erreicht. Ein Vergleich von G mit G^{40} zeigt beide Kurven in sehr guter Übereinstimmung, bis auf den Anstieg von G^{40} für Werte $r > 30 \text{ \AA}$, der einen Wert $G^{40}(40 \text{ \AA}) = 4,0$ erreicht und bei G etwas steiler ausfällt. Das PBC/LS Artefakt, das sich nach dem Plateau im Anstieg von G bei großen r zeigt, ist auch anhand unseres sehr großen Simulationssystemes zu beobachten, und scheint damit nicht auf eine zu kleine Systemgröße zurückzuführen zu sein.

Um die Ursache dieses Artefakts zu untersuchen, wurden die Kontinuumsmodelle Gln. (3.23) und (3.24) an die entsprechenden winkelbeschränkten Integrale G_a und G_e angepasst. Zu diesem Zweck wurden die Modelle mit dem Verfahren der kleinsten Fehlerquadrate jeweils gleichzeitig an G_a und G_e angepasst, um den gemeinsamen Faktor λ zu bestimmen. Als Anpassungsbereiche wurden verschiedene Intervalle im

Bereich zwischen 14 \AA und 45 \AA verwendet, woraus sich die Werte und Fehlergrenzen $C_a = -0,56 \pm 0,04$, $C_e = -4,17 \pm 0,04$ und $\lambda = 2,32 \pm 0,01$ ergaben. Der hierdurch berechnete Parameter λ ist etwas kleiner als die Werte, die wir durch die Anpassung der Höhenlinien von h_D^c an die von h_D erhalten haben (vgl. Abschnitt 3.4.3), jedoch noch innerhalb der relativ großen Fehlergrenzen, die wir oben abgeschätzt haben. Zum Vergleich mit den explizit berechneten Integralen sind in Abb. 3.5 die so gewonnenen Funktionen G_e^c und G_a^c als dünne Strich-Punkt und gestrichelte Linien eingezeichnet.

Der Graph von G_e beginnt bei 0 und fällt leicht bis $-0,4$ ab. Dieser Abfall spiegelt das positive Maximum von h_Δ zwischen den Minima 6 und 7 in Abb. 3.2(b) wider. Im weiteren Verlauf steigt die äquatoriale Funktion G_e gleichmäßig an und erreicht bei $r = 60 \text{ \AA}$ einen Wert von 3,6, welcher der mittleren Zahl von antikorrelierten Dipolen in diesem Bereich entspricht. Das angepasste Kontinuumsmodell G_e^c nähert sich G_e bei etwa $r = 10 \text{ \AA}$, also bereits ein gutes Stück außerhalb des zur Anpassung verwendeten Bereichs. Im weiteren Verlauf bis $r = 42 \text{ \AA}$ stimmt diese Funktion sehr gut mit der Kurve von G_e überein, von wo aus beide Kurven auseinander laufen und bei $r = 60 \text{ \AA}$ eine Enddifferenz von 0,5 aufweisen.

Das axiale Integral G_a steigt von einem Anfangswert von 1,0 auf einen Endwert von 8,1 an (siehe Abb. 3.5). Das zugehörige Kontinuumsmodell G_a^c stimmt mit G_a im gleichen Bereich überein, in dem auch G_e^c und G_e übereinander liegen. Interessanterweise beschreibt G_a^c auch den anfänglichen Anstieg von G_a zwischen 3 \AA und 10 \AA recht gut, wobei das Kontinuumsmodell natürlich keine Schalenstruktur aufweist. Die Enddifferenz $G_a - G_a^c = 0,4$ bei $r = 60 \text{ \AA}$ ist der Enddifferenz $G_e^c - G_e$ vergleichbar.

Durch den Vergleich der winkelbeschränkten Integrale mit ihren entsprechenden Kontinuumsmodellen zeigt sich, dass die axialen und äquatorialen Bereiche gleichermaßen zum artifiziellen Anstieg von G beitragen, welcher charakteristisch für das PBC/LS Simulationsmodell ist. Während im axialen Bereich die Dipolkorrelation verstärkt wird, wird die Antikorrelation der Dipole im äquatorialen Bereich reduziert, was bedeutet, dass h_Δ in beiden Bereichen in etwa gleich stark überschätzt wird.

Zur Analyse der TBC/RF Simulation betrachten wir analog die zugehörigen Integrale G , G_e und G_a , die in Abbildung 3.6 dargestellt sind. Zum Vergleich mit dem kleineren Simulationssystem aus Kapitel 2 ist hier mit G^{40} auch die Kirkwood- G Funktion der entsprechenden TBC/RF Simulation eingezeichnet (vgl. Kurve RF40 in Abb. 2.13).

Bei Abständen unterhalb von 15 \AA stimmen G und G^{40} fast perfekt überein. Im weiteren Verlauf fällt G^{40} auf ein lokales Minimum von 0,6 nahe der zu diesem kleineren System gehörenden dielektrischen Grenze ab. G verbleibt für $r > 15 \text{ \AA}$ zunächst auf einem Plateauwert von 3,4 und weist ein kleines lokales Minimum bei 21 \AA auf, bevor die Kurve auf ein Minimum von 0,8 nahe der dem großen System entsprechenden dielektrischen Grenze abfällt. Damit wird die Tiefe des artifiziellen Minimums kaum von der Systemgröße beeinflusst; das Minimum von G ist lediglich breiter und spiegelt den um 50 % größeren Wert von R_m wider.

Um zu überprüfen, ob dieses artifizielle Minimum eine Winkelabhängigkeit aufweist, betrachten wir nun die winkelbeschränkten Integrale G_a und G_c . Wie aus den Kurven in Abbildung 3.6 ersichtlich ist, haben beide Funktionen jeweils ein lokales Extremum an der

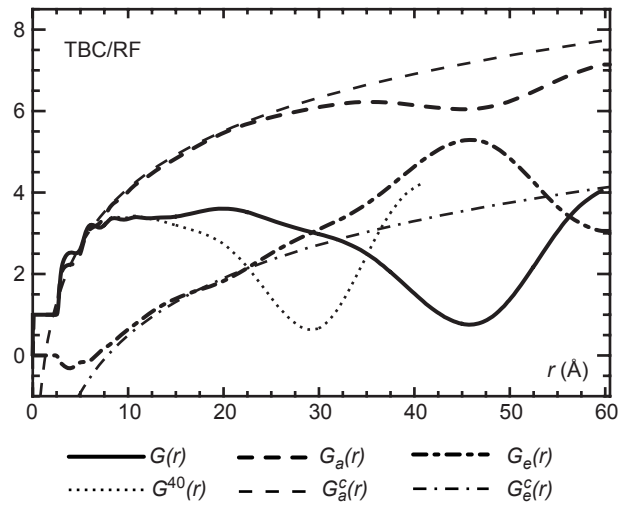


Abbildung 3.6: Kirkwood- G Funktion und die winkelbeschränkten Integrale G_p und G_e der TBC/RF Simulation (TIP3P). Zum Vergleich ist auch die Kirkwood- G Funktion G^{40} der TBC/RF Simulation aus Kapitel 2 eingezeichnet (siehe Kurve RF40 in Abb. 2.13). Als Referenz sind die aus der Anpassung an die PBC/LS Ergebnisse gewonnenen Modelle G_p^c und G_e^c gezeigt.

Stelle des lokalen Minimums von G . Offensichtlich ist in diesem Fall keine vernünftige Anpassung der Kontinuumsmodelle G_a^c und G_e^c an die gezeigten Kurven möglich. Daher sind in Abb. 3.6 die aus der PBC/LS Simulation gewonnenen Modelle von G_a^c und G_e^c eingezeichnet, um dennoch eine Vorstellung vom erwarteten langreichweitigen Verhalten der Integrale zu bekommen.

Im Bereich zwischen 15 Å und 25 Å stimmen sowohl G_a als auch G_e mit den jeweiligen Modellen überein. Bei größeren Werten von r beginnen die Funktionen auseinander zu laufen und erreichen Differenzen von $G_a - G_a^c = -1,1$ und $G_e^c - G_e = -1,7$ am lokalen Minimum von G . Nach diesem Minimum nähern sich G_a und G_c wieder schnell den Modellfunktionen an und weisen bei $r = R_m$ kleinere Differenzen auf.

Aus den Differenzen am artifizialen TBC/RF Minimum ließe sich folgern, dass dieses Minimum hauptsächlich aus einer Überschätzung der Antikorrelation der Dipole im äquatorialen Bereich herrührt und dass die Unterschätzung der Korrelation im axialen Bereich nur einen kleineren Beitrag liefert. Jedoch ist der Raumwinkel, der von G_e abgedeckt wird, um 37 % größer als jener von G_a [Gln. (3.20) und (3.21)]. Wendet man dieses Verhältnis auf die Absolutwerte der obigen Differenzen an, so wird die Unterschätzung der dipolaren Korrelation (bzw. die Überschätzung der Antikorrelation), die das TBC/RF Minimum von G verursacht, fast unabhängig von ϑ_1 .

Wir stellen fest, dass sich weder für das artifiziale Minimum an der dielektrischen Grenze der TBC/RF Simulation noch für die Überschätzung von G an der periodischen Grenze der PBC/LS Simulation eine Winkelabhängigkeit zeigen lässt, was bedeutet, dass die Grenzartefakte beider Methoden im wesentlichen isotrop um ein zentrales Molekül verteilt sind und breite kugelförmige Randbereiche abdecken. Daher sind in diesen Rand-

bereichen die Fehler der jeweiligen Dipolkorrelationsfunktionen h_{Δ} überall lokal klein, jedoch kleiner im PBC/LS als im TBC/RF Modell.

3.5 Zusammenfassung und Ausblick

In diesem Kapitel wurden die Resultate der Simulationen großer Systeme flüssigen Wassers präsentiert und analysiert. In dieser hochpolaren Flüssigkeit wurden die langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen durch die beiden verschiedenen Methoden PBC/LS und TBC/RF beschrieben. Durch eine Entwicklung der Dipol–Dipol Korrelationsfunktion $g_d(1, 2)$ in einen Satz von zweidimensionalen Projektionen konnten detaillierte Einblicke in die aus den Simulationen resultierenden Wasserstrukturen gewonnen werden. Wie am Beispiel der TIP3P und SPC/E Wassermodelle gezeigt wurde, verdeutlichen diese Projektionen die kurz- und langreichweitige Struktur, sowohl der Anordnung als auch der Ausrichtung der Moleküle zueinander.

Ein Hauptresultat dieser Untersuchungen ist, dass sich Wasser ab einem Abstand von etwa 15 Å von einem gegebenen Wassermolekül wie ein dielektrisches Kontinuum verhält. Auf dieses Ergebnis konnte durch einen Vergleich des langreichweitigen Anteils der dipolaren Korrelationsfunktionen mit entsprechenden zweidimensionalen elektrostatischen Kontinuumsmodellen geschlossen werden, welche sowohl hinsichtlich ihrer radialen als auch ihrer Winkelabhängigkeit gut bis sehr gut übereinstimmen. Dieses Resultat sollte unabhängig von der speziellen Wahl des Wassermodells (hier TIP3P) sein und damit eine allgemeine Eigenschaft von Wasser darstellen.

Im Gegensatz dazu können bestimmte Besonderheiten der molekularen Korrelationsfunktionen, die sich innerhalb der ersten beiden Solvatschalen um ein Wassermolekül zeigen, von der Wahl des Wassermodells abhängen, wie unser Vergleich zwischen TIP3P und SPC/E Wasser gezeigt hat. Diese Besonderheiten zeigen sich in energetisch ungünstigen Dipol-Orientierungen an sogenannten Zwischenbindungsstellen und können auf Vielteilcheneffekte oder auf Wechselwirkungen höherer Multipolmomente zurückzuführen sein. Was die Beschreibung letzterer Eigenschaften betrifft, ist das einfache TIP3P Modell höchstwahrscheinlich suboptimal.

Die weiteren Ergebnisse hängen mit den beiden unterschiedlichen Methoden zur Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik zusammen, die bei den jeweiligen Simulationen verwendet wurden. Beide Methoden liefern praktisch identische Strukturen der Solvatschalen um ein gegebenes Wassermolekül. Daher können solche Solvatschalen, für die man unterschiedliche Ergebnisse je nach dem in der Simulation verwendeten Wassermodell erwartet (z.B. Vier- oder Fünfpunktmodelle, polarisierbare Modelle), mit beiden Elektrostatikmethoden gleichermaßen zuverlässig untersucht werden. Ferner können Unterschiede zwischen den Solvatschalen verschiedener Wassermodelle mit Hilfe der zweidimensionalen Korrelationsfunktionen detailliert aufgespürt und untersucht werden.

Für beide Elektrostatikmodelle, PBC/LS und TBC/RF, ergab die Auswertung und der Vergleich der Korrelations- und der Kirkwood- G Funktionen, dass die jeweiligen langreichweitigen Artefakte beider Methoden keine Winkelabhängigkeit aufweisen. Es konnte

gezeigt werden, dass die PBC/LS Methode eine artifizielle Überschätzung der dipolaren Korrelation nahe der periodischen Grenze aufweist, wogegen diese Korrelation innerhalb der zu TBC/RF gehörenden dielektrischen Grenze vermindert wird.

Da die relativ gute PBC/LS Beschreibung der langreichweitigen dipolaren Ordnung einen Vergleich mit Kontinuumsmodellen ermöglicht, sollte sich aus den Korrelationsfunktionen im Prinzip auch die Dielektrizitätskonstante des verwendeten MM Wassermodells berechnen lassen. Da jedoch die Berechnung der Dielektrizitätskonstante aus MD Simulationen ein eigenes und schwieriges Thema ist, kann es an dieser Stelle nicht behandelt werden. Die notwendige Ausarbeitung der bestehenden Ideen, der Vergleich mit anderen Methoden und die Untersuchung weiterer Wassermodelle muss daher auf die Zukunft verschoben werden.

4 Die Retinalgeometrie im Meta-III Zustand des Rhodopsins

Meine Arbeiten zur Entwicklung des SAMM/RF Algorithmus, der die langreichweitigen elektrostatischen Kräfte in MD Simulationen mit periodischen Randbedingungen beschreibt, und seine Evaluierung durch Vergleich mit anderen Methoden waren notwendig geworden, da für mein ursprüngliches Dissertationsprojekt, die Berechnung von Schwingungsspektren mit DFT/MM Methoden, kein geeignetes Elektrostatikmodell für periodische Randbedingungen in EGO vorhanden war (vgl. Abschnitt 1.3). Diese Arbeiten haben sich jedoch zu einem eigenständigen Projekt entwickelt und stellen nunmehr den Kern meiner Dissertation dar. Dennoch ergaben sich nebenbei noch Gelegenheiten, Projekte zu Schwingungsspektren von biologischen Chromophoren zu bearbeiten, bzw. zu unterstützen, die ich im Folgenden schildern möchte.

Solche Chromophore sind vielfältig an photochemischen Reaktionen in Proteinen beteiligt. Untersucht man die physikalischen und chemischen Eigenschaften dieser Farbstoffe in ihrer natürlichen Umgebung, so lassen sich daraus Erkenntnisse über die Funktionsweisen der jeweiligen Proteine gewinnen. Als erstes Beispiel werden wir den Retinalchromophor im Rhodopsin (vgl. Abb. 1.2) betrachten, welcher nach Absorption eines Lichtquants isomerisiert und damit die Photorezeption in den Stäbchenzellen des Auges auslöst. Unser zweites Beispiel werden später die Chinone in bakteriellen Reaktionszentren sein, die dort am lichtinduzierten transmembranen Ladungstransfer beteiligt sind, welcher der bakteriellen Photosynthese dient.

Die optischen Eigenschaften von Chromophoren unterscheiden sich zumeist stark von jenen der Proteinumgebungen, in welche sie eingebettet sind. Ihre Spektren können starke Verschiebungen aufgrund der Wechselwirkung mit der Proteinumgebung erfahren, weshalb sie bei experimentellen Untersuchungen von Proteinen häufig als Sonden eingesetzt werden [27]. Entsprechend spiegeln sich Änderungen der Proteinumgebung in zeitaufgelösten Spektren wider, welche folglich zur Untersuchung von dynamischen Prozessen in Proteinen geeignet sind.

Die Interpretation solcher Spektren bezüglich der Struktur des jeweiligen Proteins und seiner Dynamik gestaltet sich jedoch aufgrund ihrer Komplexität und der zumeist unzulänglichen Kenntnis der detaillierten Wechselwirkungen, welche die spektralen Verschiebungen verursachen, oft sehr schwierig. Gelegentlich können jedoch Methoden der theoretischen Biophysik und der Quantenchemie zur Modellbildung und schließlich zur Dekodierung der Spektren beitragen. Hier ist insbesondere die Berechnung von Vibrationsspektren zu nennen, wie z.B. FTIR oder (Resonanz-) Raman Spektren, da für die Bestimmung der Schwingungsmoden aus quantenchemischer Sicht lediglich eine Beschrei-

bung des elektronischen Grundzustands notwendig ist. Im Gegensatz zu UV/VIS Spektren, bei denen eine akkurate Bestimmung der elektronisch angeregten Zustände selbst bei kleinen Molekülen extrem rechenaufwändig ist [171], existiert in Form der Dichtefunktionaltheorie (DFT) [172, 173] eine effiziente und zugleich genaue Methode zur Berechnung der Potentialfläche des Grundzustands [vgl. Born-Oppenheimer Gleichung (1.5)], aus der sich Schwingungsmoden, vibronische Anregungsenergien sowie IR und Raman Intensitäten ableiten lassen [30]. Durch den Einsatz wohlparametrisierter Funktionale lassen sich die vibronischen Bandenlagen, zumindest in der Gasphase, auf wenige Wellenzahlen genau bestimmen [174, 175]. Bei den Berechnungen solcher Gasphasenspektren betrachtet man das entsprechende Molekül im Vakuum und im Limes $T \rightarrow 0$, also ohne Wechselwirkung mit seiner Umgebung und ohne Berücksichtigung von Rotations–Vibrations Kopplungen.

Im Dezember 2002 baten Fritz Siebert und Reiner Vogel (Albert-Ludwigs-Universität Freiburg) uns (Paul Tavan und mich), Rechnungen zu den Schwingungsspektren verschiedener Isomere des Retinalchromophors durchzuführen, um so eine sichere Interpretation der von ihnen gemessenen FTIR Differenzspektren zwischen verschiedenen Intermediaten des Rhodopsin-Photozyklus zu ermöglichen. Hier bestand insbesondere die Frage, in welchem Isomer die protonierte Retinalschiffbase (pRSB) im sog. Meta-III Zustand des Rhodopsins vorliegt. Da zu diesem Zustand des Proteins bis dato keine detaillierte (atomare) Struktur vorlag und eine Modellierung derselben als viel zu aufwändig und unsicher erschien, waren wir gezwungen auf Vakuumrechnungen zurückzugreifen. Diese Rechnungen möchte ich nun mit den in diesem Zusammenhang wichtigsten Ergebnissen der FTIR Messungen und der parallel von Guibao Fan und Mordechai Sheves (Weizmann Institute of Science, Rehovot, Israel) durchgeführten Chromophor-Extraktionsexperimente besprechen. Die Details der Messungen und weitere Ergebnisse von Experimenten, zu denen ich keinen Beitrag leisten konnte, werden in unserer gemeinsamen Veröffentlichung beschrieben (R. Vogel, F. Siebert, G. Mathias, P. Tavan, G. Fan und M. Sheves; 2003 [127]) und sollen hier nicht wiederholt werden.

Wir werden sehen, dass wir anhand solcher Vakuumrechnungen in der Lage waren, die spektrale Signatur verschiedener Isomere des Retinalchromophors zu unterscheiden. Jedoch war es, aufgrund der Vernachlässigung der wechselwirkenden Umgebung, nicht möglich, die detaillierte Position der IR Banden des Retinals in seiner Proteinumgebung zu bestimmen.

4.1 Einleitung

Das in den Stäbchenzellen der Retina vorkommende Rhodopsin ist als Lichtrezeptor für das Sehen bei Dämmerlicht zuständig und wird als das meist untersuchte Sehpigment betrachtet. Es gehört zur Familie A der großen Gruppen von G Protein-gekoppelten Rezeptoren (*G protein-coupled receptors*, GPCRs) und dient als deren Prototyp, um die molekularen Details ihrer Aktivierung aufzudecken [176–179]. Rhodopsin ist ein integrales Membranprotein, das sieben die Membran überspannende α -Helizes enthält (vgl.

Abb. 1.2), welche das Apoprotein Opsin bilden. Im Gegensatz zu anderen GPCRs, ist im Lichtrezeptor Rhodopsin der eingebettete Chromophor, das 11-*cis* Retinal, über eine protonierte Schiffbase kovalent an eine Lysin-Seitenkette (Lys-296) im transmembranen Bereich der Helix 7 gebunden. Nach Absorption eines Photons isomerisiert dieser Chromophor innerhalb von 200 fs in eine all-*trans* Geometrie [18]. Dieser initiale Isomerisierungsschritt löst eine langsamere Antwort des Proteins aus, die schließlich zur Bildung des aktivierten Zustands des Rezeptors, des Meta-II Zustands, führt, der mit seinem inaktiven Vorgänger, dem Meta-I, ein Gleichgewicht bildet. Der Meta-II Zustand kann nun mit einem verwandten G Protein, dem Transduzin, und anderen folgenden Teilen der Signal-Transduktions-Kaskade wechselwirken.

Einmal aktiviert muss der Rezeptor auch wieder abgeschaltet werden. In der Photorezeptorzelle wird dies durch ein schnelles Binden der Rhodopsin-Kinase erreicht, die den Rezeptor abdeckt und cytoplasmatische Serine phosphoryliert. Anschließend bindet ein Arrestin an den phosphorylierten Rezeptor, welches dadurch eine Wechselwirkung des Rezeptors mit dem Transduzin und eine weitere Aktivierung der Signal-Transduktions-Kaskade unterbindet. Die Deaktivierung eines einzelnen Rezeptormoleküls findet auf einer Zeitskala zwischen 100 ms und Sekunden statt [19, 180] und verleiht dem Auge eine angemessene Zeitauflösung.

Jedoch gibt es darüberhinaus noch weitere Mechanismen, die zu einer Deaktivierung von Meta-II führen und nicht von der Anwesenheit dieser Regulatorproteine abhängen. In den äußeren Teilen der Stäbchenzellen ist Rhodopsin in Stapeln scheibenförmiger Membranen enthalten. Diese Membranen können isoliert und hypotonisch gewaschen werden, so dass ihr Proteinanteil nahezu ausschließlich aus Rhodopsin eingebettet in seine native Membranumgebung besteht [181]. In solchermaßen isolierten Membranen wird die Aktivität von Meta-II durch zwei unabhängige Prozesse abgeschaltet, die dem Rhodopsin selbst zueigen sind. Der erste führt über eine Hydrolyse der Schiffbase-Bindung zu einer Dissoziation des Rezeptors in das Apoprotein Opsin und freies all-*trans* Retinal. Dieser Prozess findet bei Zimmertemperatur auf einer Zeitskala von Minuten statt. Fehlt nun das all-*trans* Retinal in seiner Bindungstasche, so nimmt das Opsin eine Konformation ein, die weitgehend inaktiv gegenüber dem Transduzin ist (vgl. Übersichtsartikel [182]) und nahe an der des ursprünglichen Dunkelzustands liegt [183, 184]. Nur bei sehr niedrigen pH Werten kann das Opsin eine aktive Konformation ähnlich der des Meta-II Zustands annehmen [185]. Dieser Prozess ist durch einen pK_a Wert von etwa 4 charakterisiert.

Der alternative Prozess der Deaktivierung des Meta-II beinhaltet das Entstehen von Meta-III, das bei etwa 470 nm absorbiert [186–189]. Die Bildung von Meta-III kann bei alkalischeren Bedingungen parallel zur Hydrolyse beobachtet werden und umfasst bei pH 8,0 etwa 30 % der Zerfallsprodukte von Meta-II. Meta-III selbst zerfällt wie Meta-II langsam durch Hydrolyse in freies Retinal und Opsin, jedoch auf längeren Zeitskalen.

Was charakterisiert nun den Meta-III Zustand genau? Meta-III an sich lässt sich nur schwer untersuchen, da es keine Umgebungsbedingungen gibt, bei denen während des Zerfalls des Meta-I/Meta-II Photoprodukt-Gleichgewichts ausschließlich Meta-III gebildet wird. Stattdessen ist unter allen bisher getesteten Bedingungen die Dissoziation in Opsin und Retinal der bevorzugte Zerfallskanal. Deshalb enthält das Gemisch der Zer-

fallsprodukte, neben Meta-III, auch immer freies all-*trans* Retinal, welches bei 380 nm absorbiert, aber auch Schiffbasen des all-*trans* Retinals, welche sich mit peripheren Aminogruppen des Opsins oder mit Lipiden, nämlich mit Ethanolamin, spontan bilden [190]. Man erwartet, dass diese peripheren Schiffbasen des Retinals entweder bei 365 nm oder bei 440 nm absorbieren, je nachdem, ob der Stickstoff der Schiffbase deprotoniert oder protoniert ist. Zirkuläre Dichroismus Untersuchungen [189] und Untersuchungen der Photochemie [191] des Meta-III haben gezeigt, dass sich der Retinalchromophor in Meta-III immer noch in seiner Bindungstasche befindet. Eine kürzlich erschienene Studie von Heck *et al.* charakterisiert die Bildung von Meta-III weitergehend [192]. Die Autoren zeigen, dass Meta-III eine inaktive Protein Konformation aufweist und dass es in eine 380 nm Spezies photokonvertiert werden kann, welche wahrscheinlich identisch zu Meta-II ist [193]. Dies erlaubt es, Meta-III von peripheren Schiffbasen aus entwichenem Retinal zu unterscheiden und gibt die Gelegenheit, Meta-III genauer zu untersuchen.

Eine wichtige Frage konnte von keiner der bisherigen Studien beantwortet werden: Was löst den Übergang von Meta-II nach Meta-III aus und initiiert somit die strukturellen Veränderungen, welche zur Deaktivierung des Proteins führen?

Wir haben FTIR Spektroskopie an Rhodopsin, welches mit isotopenmarkiertem Retinal assembliert wurde, durchgeführt (Teil R. Vogel und F. Siebert), um so die Struktur des Chromophors in Meta-III im Detail untersuchen zu können [127]. Diese FTIR Experimente wurden durch quantenchemische Rechnungen (G. Mathias, P. Tavan) und Retinal-Extraktionsexperimente unterstützt (G. Fan, M. Sheves). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Bildung von Meta-III durch eine thermische Isomerisierung des Chromophors ausgelöst wird. Die C=N Doppelbindung, die in Meta-I und Meta-II eine *anti* Konformation aufweist, zeigt sich in Meta-III in einer *syn* Geometrie. Damit beschreibt der Retinalchromophor beim Zerfall des Meta-I/Meta-II Gemischs einen der beiden folgenden Wege: Entweder kann er die Bindungstasche verlassen und es damit dem Apoprotein erlauben eine energetisch günstigere Konformation einzunehmen. Alternativ dazu kann sich der Chromophor der Proteinumgebung anpassen und eine andere Geometrie annehmen, die mit der Bindungstasche in einer solchen inaktiven Proteinkonformation kompatibel ist.

4.2 Methoden

Die Details der experimentellen Durchführung sind ausführlich in der Publikation [127] dargestellt und sollen an dieser Stelle nicht wiederholt werden. Soweit nötig werden die Experimente im nachfolgenden Ergebnisteil 4.3 erläutert. An dieser Stelle werden lediglich die durchgeführten Rechnungen beschrieben.

Zur Schwingungsanalyse des Meta-III Chromophors, welcher aus einer protonierten Retinal Schiffbase besteht (pRSB), wurde eine Modellverbindung verwendet. In diesem Modell wurde der β -Ionon Ring der pRSB und die Lysin-Seitenkette durch Methylgruppen ersetzt, woraus die Abfolge der Hauptkette C6–C7= . . . =N–C ϵ –C δ resultierte. Das vollständige Modell ist in Abbildung 4.1 in seiner all-*trans*–15-*syn* Form skizziert.

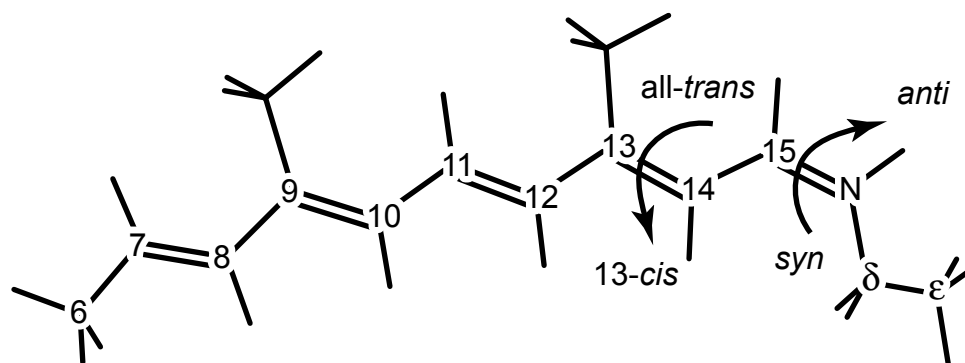


Abbildung 4.1: In den Rechnungen verwendete Modellverbindung des Retinalchromophors in der *all-trans*–15-*syn* Geometrie. Die Pfeile zeigen die Isomerisierungen zu den 13-*cis* und *anti* Formen an.

Bei einem kleineren Modell, dem noch die endständigen C6 und C δ Kohlenstoffe fehlten, hatten sich die berechneten IR Spektren der Polyenkette als zu stark von den Randatomen abhängig erwiesen, weshalb das gezeigte, leicht vergrößerte Modell gewählt wurde.

Unter Verwendung der Dichtefunktional-Theorie (DFT) wurden die Geometrien der vier Isomere *all-trans*–15-*syn*, *all-trans*–15-*anti*, 13-*cis*–15-*syn* und 13-*cis*–15-*anti* (vgl. Abb. 4.1) optimiert und an diesen energetischen Minima jeweils die Hessematrix und der Dipolgradient berechnet.

Für die beiden *syn* Isomere wurden zusätzlich noch Gegenionrechnungen durchgeführt. Zu diesem Zweck wurde ein Chloridion in der Polyenebene des Farbstoffs in einem Abstand von 5 Å vom Stickstoff und mit einem Cl–N–C ϵ Winkel von 115° etwa auf der N–H Achse platziert und durch entsprechende Zwangsbedingungen während der Minimierung an dieser Stelle fixiert.

Die DFT Rechnungen wurden mit dem drei-parametrischen Hybrid-Funktional von Becke [88], dem Lee–Yang–Parr Korrelationsfunktional [87] (B3LYP) und dem 6-31G* Basissatz in GAUSSIAN98 [38] durchgeführt. Für die beiden Gegenionrechnungen musste eine quadratisch konvergierende *self-consistent field* (SCF) Methode verwendet werden [194], da die Standardmethode Konvergenzprobleme mit dem vorliegenden zwitterionischen System aufwies. Zum Vergleich mit den Experimenten wurden aus den Hessematrizen und den Dipolgradienten jeweils die Normalmoden, die Frequenzen und die IR Intensitäten der Isotopomere *nativ*, (NH, $^{13}\text{C}14$, $^{13}\text{C}15$), ND und (ND, $^{13}\text{C}14$, $^{13}\text{C}15$) bestimmt. Die resultierenden Frequenzen wurden mit einem empirischen Faktor von 0,9613 skaliert, welcher die geringfügige Überschätzung der Kraftkonstanten durch das B3LYP Funktional bei dem verwendeten Basissatz korrigiert [195].

4.3 Ergebnisse

4.3.1 UV/Vis und FTIR Differenz-Spektroskopie

Im Rahmen von UV/Vis spektroskopischen Untersuchungen wurden zunächst die Spektren des Dunkelzustands, die Spektren unmittelbar nach Aktivierung des Rhodopsins nach Belichtung und die stationären Spektren der Zerfallsprodukte 20 min nach Belichtung bei verschiedenen pH Werten verglichen. Dabei wurde eine optimale Ausbeute des Meta-III Zustands bei einem pH Wert von 8,0 nachgewiesen. Ferner konnte gezeigt werden, dass eine anschließende Belichtung der Zerfallsprodukte durch einen 475 nm Langpass-Filter die Meta-III Konzentration absenkte und die Meta-II Konzentration gleichermaßen ansteigen ließ. In Vergleichsexperimenten wurden die extrazellulären und cytoplasmatischen Lysin-Seitengruppen des Rhodopsins sowie die entsprechenden Aminosäure-Seitengruppen des Ethanolamins der Membran permethyliert [196], um so eine Bildung von Schiffbasen mit freiem Retinal zu verhindern [190] (vgl. Abschnitt 4.1). Hierbei zeigte sich, dass die im nicht permethylierten nativen Zustand vorhandenen peripheren Schiffbasen durch den verwendeten Langpass-Filter in den Differenzspektren des Übergangs Meta-III nach Meta-II höchstens eine untergeordnete Rolle spielen, also dass ihre Photochemie sich hauptsächlich bei kürzeren Wellenlängen abspielt. Zur besseren Unterscheidbarkeit werden wir den durch Belichtung der Zerfallsprodukte gewonnenen Zustand als Meta-II' bezeichnen, der sehr wahrscheinlich identisch zu Meta-II ist, welcher aus der Belichtung des Dunkelzustands entsteht.

Um weitere Informationen sowohl über das Protein als auch über den Chromophor im Meta-III Zustand zu erhalten, wurden FTIR Differenzspektren zwischen Dunkelzustand und Meta-II sowie zwischen Meta-III und Meta-II' aufgenommen, welche in Abbildung 4.2 gezeigt sind.¹ Wie man dort sieht, weisen die beiden Differenzspektren große Ähnlichkeiten im Bereich der Amid I Banden um 1650 cm^{-1} und im Bereich der Amid II Banden um 1550 cm^{-1} auf. Auch gleichen sich die charakteristischen Muster der C=O Streckmoden der protonierten Carboxylsäuren oberhalb von 1700 cm^{-1} . Hier taucht insbesondere sowohl beim Übergang vom Dunkelzustand nach Meta-II als auch beim Übergang von Meta-III nach Meta-II' eine charakteristische Bande bei 1713 cm^{-1} auf. Diese Bande wird einer Änderung des Protonierungszustands der Carboxylsäure Glu-113 zugeordnet, welche im Dunkelzustand deprotoniert ist, dort der pRSB als Gegenion dient und die beim Übergang nach Meta-II protoniert wird [197, 198]. Da die Bande bei 1713 cm^{-1} in beiden Übergängen auftaucht, lässt sich nun schließen, dass Glu-113 in Meta-III ebenfalls deprotoniert und damit geladen ist. Zusammenfassend erwartet man aufgrund der Ähnlichkeit der Amidbanden für Meta-III eine inaktive Protein Konformation. Diese ist der des Dunkelzustands ähnlich, jedoch nicht gleich, da sich letzterer Zustand, im Gegensatz zu Meta-III, in Gegenwart von Hydroxylamin als stabil erweist, wie in einem Kontrollexperiment gezeigt wurde [127].

Ungeachtet der offensichtlichen Ähnlichkeiten zwischen den Proteinkonformationen

¹ In der Publikation [127] werden zusätzlich noch die Differenzspektren bei verschiedenen pH Werten verglichen. An dieser Stelle wird eine vereinfachte Darstellung gewählt.

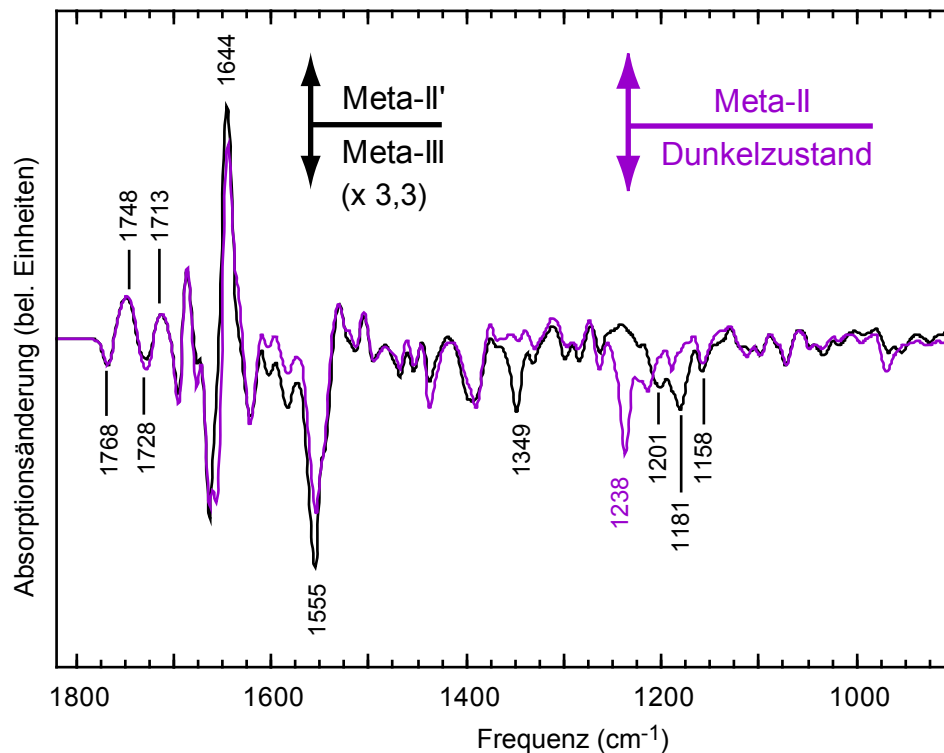


Abbildung 4.2: Differenzspektren zwischen dem Dunkelzustand und Meta-II (violett) und zwischen Meta-III und Meta-II' (schwarz) bei einem pH Wert von 8,0. Aufgrund der niedrigen Konzentration von Meta-III wurde letzteres Spektrum mit einem Faktor von 3,3 skaliert, um die Intensitäten besser vergleichen zu können.

der Rhodopsins im Dunkelzustand und in Meta-III, muss sich die Struktur des Chromophors zwischen beiden Zuständen unterscheiden, wie sich in Abbildung 4.2 aus den jeweiligen Mustern der sog. Fingerprint-Banden des Retinals zwischen 1300 cm^{-1} und 1050 cm^{-1} ablesen lässt. Diese Banden gehören zu Schwingungsmoden, die hauptsächlich aus C–C Streck- und CH Biegeschwingungen bestehen. Ihre Positionen und Intensitäten sind charakteristisch für den Isomerisierungszustand des Chromophors [199, 200]. Die drei negativen Fingerprint-Banden bei 1201 cm^{-1} , 1181 cm^{-1} und 1158 cm^{-1} der schwarzen Meta-III/Meta-II' Kurve lassen sich Meta-III zuordnen. Sie werden nur schwach von den (positiven) Fingerprint-Banden des Meta-II überlagert, da die Intensitäten der C–C Streckschwingungen stark abnehmen, wenn die Schiffbase deprotoniert wird [201], was beim Übergang nach Meta-II' der Fall ist.

Das nächste Ziel war nun, anhand des Fingerprint-Musters den Isomerisierungszustand des Chromophors in Meta-III zu bestimmen. Dazu wurde zunächst der Einfluss eines H/D Austausches an der protonierten Schiffbase auf die Fingerprint-Banden überprüft. Wie man in Abbildung 4.3 sieht, verschwindet daraufhin die 1181 cm^{-1} Bande und es erscheint ein Doublett bei 1247 cm^{-1} und 1236 cm^{-1} . Ferner fällt eine starke Verkleinerung der negativen Bande bei 1349 cm^{-1} auf. Dieses Experiment wurde mit Rhodopsin

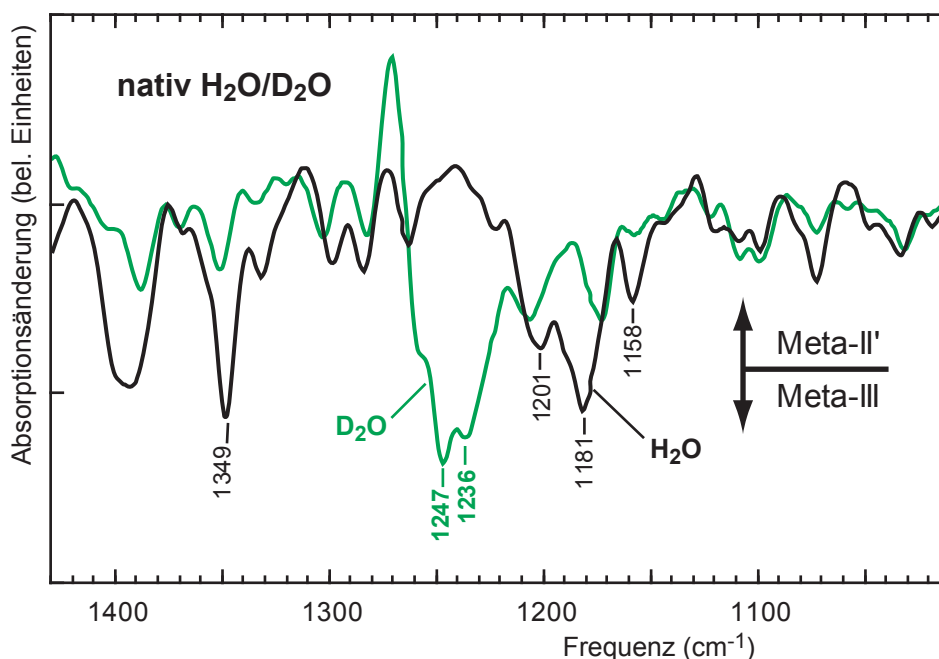


Abbildung 4.3: Die Fingerprint-Banden der Meta-III/Meta-II' Differenzspektren in H₂O (schwarz) und D₂O (grün). Die Änderungen der Banden sind auf einen H/D Austausch an der protonierten Schiffbase zurückzuführen. Weitere Erläuterungen finden sich im Text.

wiederholt, in welches verschieden isotoopenmarkierte Chromophore eingebaut wurden. Dabei wurden am Chromophor ¹³C-Markierungen einmal an der Stelle C14 und einmal zugleich an den Stellen C14 und C15 angebracht (vgl. Abb. 4.1). Wie in Abbildung 4.4(a) zu sehen ist, erfährt die Bande bei 1181 cm⁻¹ als einzige eine feststellbare Rotverschiebung in Folge sowohl der C14, als auch der C14,15 Markierung. Daher muss ein Großteil der C14–C15 Streckschwingung in der zur 1181 cm⁻¹ Bande gehörenden Mode lokalisiert sein. In D₂O gilt dies gleichermaßen für die beiden Banden bei 1247 cm⁻¹ und 1236 cm⁻¹ [vgl. Abb. 4.4(b)]. Eine nähere Untersuchung des Zerfalls von Meta-II unter Bedingungen, bei denen nur ein vernachlässigbarer Anteil von Meta-III entsteht, zeigte, dass die Aufteilung dieser Banden in ein Doublett sehr wahrscheinlich auf eine schmale überlagerte positive Meta-II Bande bei 1240 cm⁻¹ zurückzuführen ist, und dass daher die eigentliche Meta-III Bande etwas oberhalb von 1240 cm⁻¹ zu finden sein sollte.

Der Effekt des H/D Austausches kann damit folgendermaßen zusammengefasst werden: In D₂O verschwindet die Bande bei 1349 cm⁻¹ und die C14–C15 Streckmode erfährt eine sehr starke Blauverschiebung um mehr als 50 cm⁻¹. Diese Beobachtung stimmt mit der schon früher festgestellten Charakteristik des 13-*cis*-15-*syn* Chromophors in dunkel-adaptiertem Bakteriorhodopsin (BR₅₄₈) überein. Bei diesem Chromophor beobachtet man eine sehr ausgeprägte kinetische Kopplung zwischen der C14–C15 Streckschwingung und der NH Biegeschwingung der Schiffbase, welche zu einer der NH Biegeschwingung zugeordneten Bande bei 1345 cm⁻¹ und einer der C14–C15 Streckschwin-

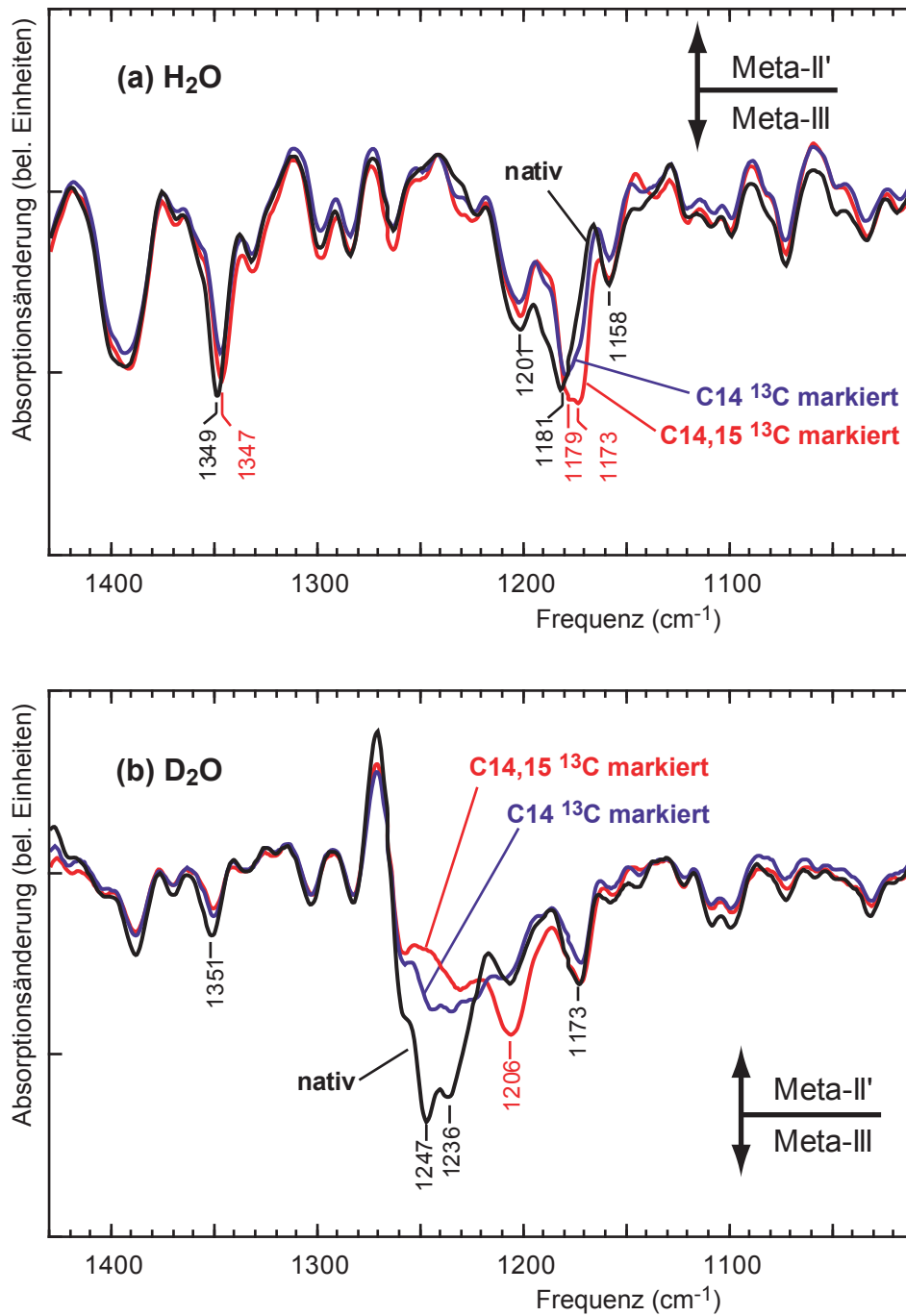


Abbildung 4.4: Die Meta-III/Meta-II' Differenzspektren in H₂O (a) und D₂O (b) mit ¹³C markierten Chromophoren an den Positionen C14 (blau) und C14,15 (rot). Durch die ¹³C Markierungen erfahren lediglich die Banden bei 1181 cm⁻¹ in H₂O (a) und das Doublett bei 1247 cm⁻¹ und 1236 cm⁻¹ in D₂O (b) eine feststellbare Rotverschiebung. Weitere Erläuterungen finden sich im Text.

gung zugeordneten Bande bei 1167 cm^{-1} führt [202, 203]. Nach dem H/D Austausch fällt die NH Bande unter 1000 cm^{-1} und wird damit die niederfrequente Komponente dieses Paares. Diese Umkehr hat gleichzeitig eine Blauverschiebung der C14–C15 Streckschwingung von 41 cm^{-1} zur Folge. Normalmoden Analysen eines sechs-atomigen Schiffbase Fragments und einer kompletten pRSB deuten darauf hin, dass ein solch starker H/D Effekt durch vibronische Kopplung nur dann erklärt werden kann, wenn die C=N Bindung eine *syn* Stellung aufweist, wogegen bei einer *anti* Stellung nur kleine Blauverschiebungen zwischen 5 cm^{-1} und 12 cm^{-1} beobachtet werden [202, 203].

4.3.2 Quantenchemische Schwingungsanalyse

Wie bereits am Anfang dieses Kapitels erläutert wurde, sind durch die Entwicklung der Dichtefunktional-Theorie (DFT) sehr genau Berechnungen der Schwingungsspektren von organischen Farbstoffen möglich geworden, solange sich diese isoliert in der Gasphase befinden [174, 204]. Wenn sich ein solcher Farbstoff jedoch in der Bindungstasche eines Proteins befindet, können seine Schwingungsmoden stark von spezifischen elektrostatischen Wechselwirkungen mit der dortigen Umgebung beeinflusst werden. Nonella *et al.* [25] geben ein Beispiel für eine entsprechende Berechnung der Schwingungsmoden, die solche Wechselwirkungen berücksichtigt, und deshalb auf einer gegebenen Proteinstruktur beruhen musste.

Leider existiert bislang keine solche Proteinstruktur für den Meta-III Zustand des Rhodopsins. Daher mussten wir zur Schwingungsanalyse des Meta-III Chromophors auf stark vereinfachte Modelle zurückgreifen, welche die mikroskopische Beschreibung der Proteinumgebung durch Vakuum oder ein einzelnes Gegenion ersetzen. Ähnliche Modelle wurden bereits zur Schwingungsanalyse des Retinalchromophors in Bakteriorhodopsin (BR) verwendet [205]. Wegen dieser starken Vereinfachungen können unsere Rechnungen lediglich die Abhängigkeit der Schwingungsbanden vom Isomerisierungszustand des Chromophors beschreiben, lassen jedoch keine quantitative Übereinstimmung mit dem Experiment erwarten.

Wie schon im Zusammenhang mit den Resultaten der FTIR Spektren diskutiert wurde, war unsere erste Fragestellung der Isomerisierungszustand der C15=N Bindung. Zu diesem Zweck untersuchten wir die Kopplung der NH Biegeschwingung an die Streckschwingung der C14–C15 Einfachbindung jeweils in der 15-*syn* und in der 15-*anti* Stellung. Frühere Normalmodenanalysen sahen diese Kopplung als indikativ für den C15=N Isomerisierungszustand an [202, 203]. Um eine mögliche thermische Isomerisierung um die C13=C14 Doppelbindung zu berücksichtigen, wurden diese Rechnungen sowohl für den all-*trans* als auch den 13-*cis* Chromophor durchgeführt.

In Abbildung 4.5(a) sind die berechneten Frequenzen, die relativen IR Intensitäten, Modenzusammensetzungen und Frequenzverschiebungen nach Deuterierung der Schiffbase jeweils für die drei niedrigsten C–C Moden gezeigt, welche das Fingerprint-Muster bilden. Die Fingerprint-Moden zerfallen in zwei verschiedene Muster: Im Falle der 15-*anti* Isomere sind die Moden vom H/D Austausch nahezu unbetroffen, wohingegen bei den 15-*syn* Isomeren Blauverschiebungen von bis zu 18 cm^{-1} zu beobachten sind, insbesonde-

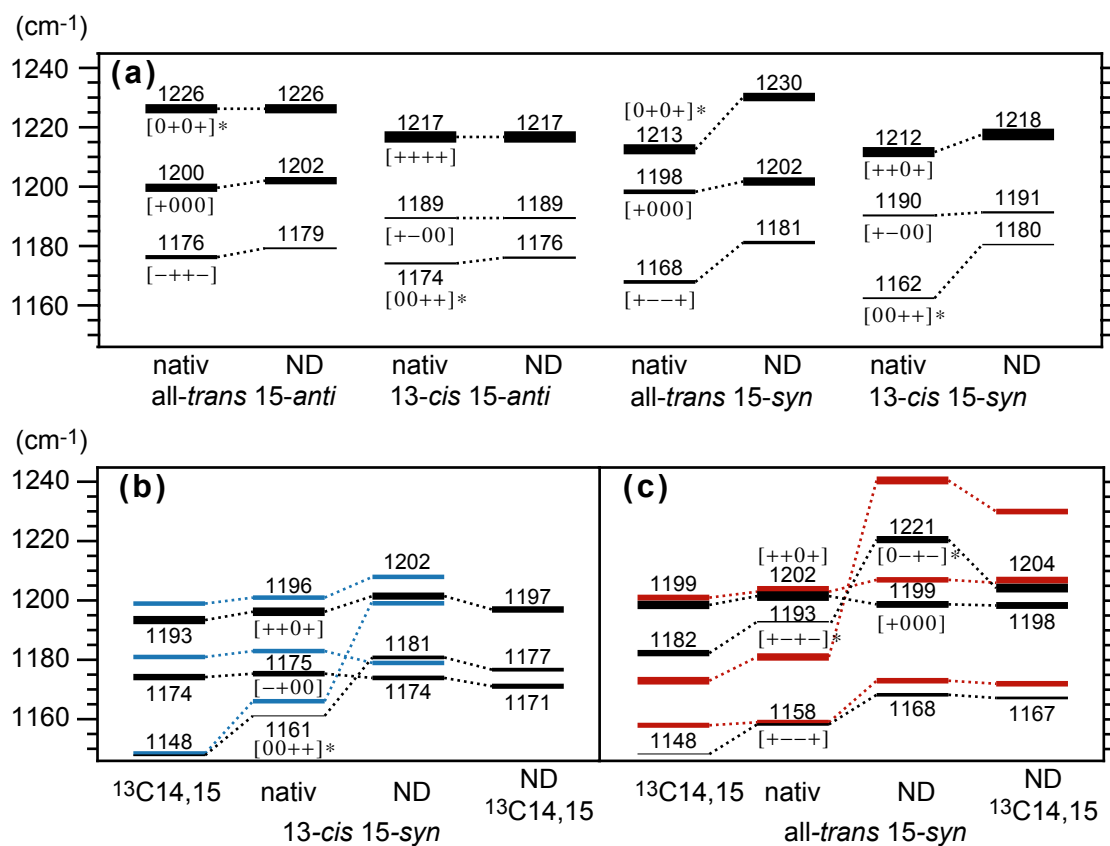


Abbildung 4.5: Berechnete Frequenzen der C–C Moden für die verschiedenen Modelle des Meta-III Chromophors. Die Termschemata der berechneten Fingerprint-Banden (schwarz) sind jeweils durch den Isomerisierungszustand und die Isotopenmarkierung bezeichnet. Die Linienstärke gibt die relative IR Intensität der jeweiligen Mode an. Die Phasenbeziehungen der C8–C9, C10–C11, C12–C13 und C14–C15 Streckschwingungen sind an jeder Mode durch ein (+) für eine Kopplung in Phase, ein (–) für eine gegenphasige Kopplung und eine (0) für eine schwache oder gar keine Kopplung der einzelnen Streckschwingung gekennzeichnet. Damit bezeichnet z.B. $[+000]$ eine reine C8–C9 Streckschwingung. Die Mode mit dem jeweils größten C14–C15 Anteil ist durch (*) markiert. Die gestrichelten Linien verbinden Moden mit gleichartigen Phasenkombinationen. (a) Frequenzverschiebungen durch ND Substitution der vier betrachteten Isomere. In diesen Rechnungen wurden keine Gegenionen berücksichtigt. (b) Vergleich der $^{13}\text{C}_{14,15}$ -15-syn Gegenion Rechnung mit den Resonanz-Raman Ergebnissen für dieses Isomer in BR_{548} (blau gezeichnet) [203]. (c) Vergleich der all-trans-15-cis Gegenion Rechnung mit einer möglichen Modenzuordnung der gemessenen FTIR Banden der verschiedenen Isotopomere von Meta-III (rot gezeichnet, vgl. Abb. 4.4). Hierbei wurden die Banden des Doublets im ND Spektrum bei 1247 cm^{-1} und 1236 cm^{-1} zu einer einzigen Bande bei 1240 cm^{-1} zusammengefasst, da dieses Doublet wahrscheinlich ein Artefakt der Differenzspektroskopie ist (vgl. Abschnitt 4.3.1).

re bei den mit (*) gekennzeichneten Moden mit dominantem C14–C15 Charakter. Diese H/D Verschiebungsmuster der C14–C15 Moden stimmen mit den Vorhersagen und Beobachtungen von Smith *et al.* für den Retinalchromophor in BR überein [202, 203, 206]. Obwohl die Blauverschiebungen der C14–C15 Moden von 17 cm^{-1} für den *all-trans* und 18 cm^{-1} für den *13-cis* Chromophor nur etwa halb so groß sind wie die experimentellen Werte von mehr als 40 cm^{-1} in Meta-III (vgl. Abb. 4.3) und in BR₅₄₈ [203], können wir dennoch mit großer Sicherheit folgern, dass die C15=N Bindung des Chromophors in Meta-III eine *15-syn* Stellung aufweist.

Damit bleibt nun zu überprüfen, ob unsere Normalmodenberechnungen auch Anhaltspunkte zum Isomerisierungszustand der C13=C14 Doppelbindung in Meta-III liefern können. Wenn wir die spektralen Positionen der C14–C15 Streckschwingungen in Abbildung 4.5(a) vergleichen, so stellen wir fest, dass bei den beiden *13-cis* Isomeren diese Moden die niedrigsten und bei den *all-trans* Isomeren die höchsten sind. Bei den verschiedenen *13-cis* und *all-trans* Isomeren sind die Kopplungsmuster und spektralen Lagen der beiden übrigen Fingerprint-Moden jeweils nahezu identisch. Ob nun diese Strukturen der Spektren, welche wir hier für die kationischen Vakuummodelle bestimmt haben, indikativ für die isomere Stellung der C13=C14 Doppelbindung der pRSB in Meta-III sind, ist zunächst unklar: Die Proteinelektrostatik kann die Kraftkonstanten der C–C Bindungen stark verändern [205] und damit auch die spektralen Lagen der zugehörigen Fingerprint-Banden verschieben.

Um den Einfluss der Proteinelektrostatik auf die Positionen dieser Banden abzuschätzen, haben wir ein Gegenion, jeweils für den *all-trans-15-syn* und den *13-cis-15-syn* Modellchromophor, nahe der Schiffbase positioniert und die Schwingungsanalyse wiederholt. Dabei waren wir uns natürlich bewusst, dass es mit Glu-113 und Glu181 möglicherweise zwei negative Ladungen in der Nähe der pRSB gibt. Da jedoch die genauen Positionen dieser Residuen relativ zur pRSB in Meta-III nicht bekannt sind, mussten wir mit diesem einfachsten Modell einer einzigen Gegenladung vorliebnehmen.

Abbildung 4.5(b) zeigt die Schwingungsfrequenzen des *13-cis-15-syn* Isomers und seiner verschiedenen Isotopomere. Weiterhin werden diese Ergebnisse dort mit den Resonanz–Raman Banden dieses Isomers in BR₅₄₈ verglichen [203], um so die Qualität der Gegenionrechnungen abschätzen zu können. Die Frequenzen, ihre Verschiebungen durch Isotopenmarkierungen, wie auch das Kopplungsmuster der experimentellen Daten werden dabei gut reproduziert. Eine Ausnahme bildet dabei die H/D Verschiebung der C14–C15 Mode bei 1161 cm^{-1} , welche mit berechneten 20 cm^{-1} zwar etwas größer als im kationischen Fall ist, aber den experimentellen Wert immer noch weit unterschätzt. Ferner zeigt der Vergleich zum kationischen Modell, dass das Gegenion die Lage der C14–C15 Mode nicht wesentlich beeinflusst, wogegen die übrigen C–C Moden im Mittel um 15 cm^{-1} rotverschoben werden [vgl. Abb. 4.5(a) und (b)]. Man beachte weiterhin, dass die Phasenbeziehungen und die spektrale Abfolge der Fingerprint-Banden erhalten bleiben.

Wenden wir uns nun dem Einfluss des Gegenions auf das Spektrum der *all-trans-15-syn* Geometrie des Chromophors zu und betrachten dazu Abbildung 4.5(c). Dort werden die berechneten Frequenzen den bei Meta-III beobachteten Bandenlagen (vgl. Abb. 4.4) gegenübergestellt. Ein Vergleich mit den kationischen Ergebnissen aus Abbildung 4.5(a)

zeigt, dass das Gegenion die Bandenlagen aller Moden um 5 cm^{-1} bis 11 cm^{-1} rotverschiebt. Die Zusammensetzung der untersten Mode ändert sich nicht wesentlich, wegen die beiden oberen Moden nach Einbeziehung des Gegenions mischen. Insbesondere gewinnt die Mode bei 1193 cm^{-1} einen großen C14–C15 Anteil, welcher nun den entsprechenden Anteil der 1202 cm^{-1} Mode übertrifft. Diese Modenzusammensetzung zeigt sich auch durch die starke Blauverschiebung der 1193 cm^{-1} Mode bei $^{13}\text{C14}$ und $^{13}\text{C15}$ Isotopensubstitution. Beim 13-*cis* Isomer findet sich der C14–C15 Charakter ausschließlich in der niedrigsten Fingerprint-Mode [vgl. Abb. 4.5(b)].

Nach Deuterierung der Schiffbase entkoppeln die beiden höheren Moden in der all-*trans* Geometrie, und die 1193 cm^{-1} Mode wird um 28 cm^{-1} blauverschoben. Wie auch bei der 13-*cis*-15-*syn* Geometrie (20 cm^{-1}), fällt diese Blauverschiebung niedriger als der experimentelle Wert von mehr als 40 cm^{-1} aus. Dennoch wird bei all-*trans* die C14–C15 Mode nach Deuterierung die höchste der Fingerprint-Moden, wie sich auch nach zusätzlicher $^{13}\text{C14}$, $^{13}\text{C15}$ Isotopensubstitution zeigt [letzte Spalte Abb. 4.5(c)].

Wie wir anhand der FTIR Spektren mit $^{13}\text{C14}$, $^{13}\text{C15}$ Isotopensubstitution festgestellt haben [vgl. Abb. 4.4(a) und Abschnitt 4.3.1], ist die C14–C15 Streckmode nicht die energetisch niedrigste Fingerprint-Bande des Meta-III Chromophors, wie wir es von einem 13-*cis*-15-*syn* Isomer erwarten würden [vgl. Abb. 4.5(b)]. Vielmehr ist sie in einer der höheren Banden enthalten, was mit unserer Vorhersage für einen all-*trans* Chromophor übereinstimmt [vgl. Abb. 4.5(c)]. Durch die in Abbildung 4.5(c) rot eingezeichnete Modenzuordnung der FTIR Spektren wird gezeigt, dass die H/D Substitution in Meta-III zu einer starken und sehr hochfrequenten C14–C15 Bande führt, deren Charakter sich durch den großen $^{13}\text{C14}$, $^{13}\text{C15}$ Isotopeneffekt zeigt. Ein vergleichbar großer $^{13}\text{C14}$, $^{13}\text{C15}$ Effekt zeigt sich auch für die oberste C–C Mode unseres deuterierten Chromophormodells. Wie bereits zuvor angemerkt, wird dagegen im 13-*cis*-15-*syn* Modell die oberste Mode kaum von der $^{13}\text{C14}$, $^{13}\text{C15}$ Substitution beeinflusst. Ferner stimmen auch die Bandenlagen und Isotopeneffekte zwischen dem all-*trans*-15-*syn* Modell und Experiment, bis auf kleinere Abweichungen, gut überein. Aus diesen Beobachtungen schließen wir, dass der Meta-III Chromophor ein all-*trans* Isomer ist. Zusammen mit den weiter oben abgeleiteten Resultat zum Isomerisierungszustand der C15=N Doppelbindung, zeigt sich uns die Meta-III pRSB in einer all-*trans*-15-*syn* Geometrie.

4.3.3 Chromophor-Extraktion und Analyse

Unabhängig von unserer Normalmodenanalyse wurden von Guibao Fan und Mordechai Sheves Chromophor-Extraktionsexperimente aus Meta-III mit Meta-II als Kontrolle durchgeführt, die nach anschließender HPLC Analyse (*high performance liquid chromatography*) die Bestimmung der Chromophorgeometrie aus FTIR Spektroskopie und Normalmodenanalyse bestätigten. Dabei wurde das Retinal als Retinaloxim extrahiert, da sich bei diesem Verfahren gezeigt hat, dass die Retinalgeometrie erhalten bleibt [207]. Dabei ergab die Extraktion aus dem Meta-II Zustand eine Ausbeute von 99 % all-*trans* und 1 % 13-*cis* Retinal, wobei letzterer Anteil wohl auf die residuale Isomerisierung von all-*trans* Retinal während des Extraktionsverfahrens herrührt. Bei Extraktion des Retinals

aus Meta-III lag der Anteil dieses Zustands im Meta-II/Meta-III Gemisch bei mindestens 40 %. Die Messungen ergaben eindeutig einen all-*trans* Gehalt von 97 % (3 % 13-*cis*) in diesem Gemisch. In einem Kontrollexperiment wurde weiterhin nachgewiesen, dass eine mögliche schnelle 13-*cis* nach all-*trans* Isomerisierung während der Extraktion weitestgehend auszuschließen ist, bzw. keinen Einfluss auf das Isomerenverhältnis hat [127]. Daraus kann geschlossen werden, dass das extrahierte Isomerenverhältnis dem des Meta-II/Meta-III Gemisches entspricht und damit der Meta-III Chromophor aus einem all-*trans* Retinal besteht.

4.4 Diskussion

Aus den hier präsentierten Untersuchungen lässt sich schließen, dass eine thermische Isomerisierung des Retinalchromophors die Deaktivierung des signalaktiven Meta-II Zustands des Rhodopsins durch den Übergang zum signalinaktiven Zustand Meta-III auslöst. Dies folgt aus der Analyse der Chromophor Geometrie in Meta-III mit Hilfe von FTIR Differenz-Spektroskopie an Rhodopsinen, welche unterschiedlich isotopenmarkierte Retinalfarbstoffe enthielten.

Im Dunkelzustand ist der 11-*cis* Chromophor an Lysin 296 der Helix 7 über eine protonierte Schiffbase gebunden, welche durch eine 15-*anti* Stellung der C15=N Bindung charakterisiert ist [200, 208], wie in Abbildung 4.6 dargestellt ist. Dies wurde kürzlich durch die Aufklärung der 3-d Struktur des Rhodopsin Dunkelzustands mit Hilfe von Röntgenbeugung bestätigt [10, 209].

Bei der Photoreaktion und der entsprechenden Isomerisierung um die C11=C12 Doppelbindung wird die 15-*anti* Stellung der C15=N Bindung nicht geändert (vgl. Abb. 4.6 mitte). Dies folgt aus Untersuchungen zur Empfindlichkeit der C14–C15 Streckmode auf H/D Austausch: Weder im Batho [200, 208], noch im ebenfalls inaktiven Meta-I Zustand [210], noch im aktiven Meta-II Zustand (vgl. ergänzende Informationen zu Vogel *et al.* [127]) wird eine ausgeprägte Frequenzverschiebung dieser Mode beobachtet.

Im Gegensatz dazu haben wir in Meta-III eine ausgeprägte Frequenzanhebung um mehr als 50 cm^{-1} der C14–C15 Streckmode bei H/D Austausch beobachtet. Diese Blauverschiebung wird durch eine starke kinetische Kopplung der C14–C15 Streckschwingung und der NH *in-plane* Biegeschwingung verursacht. Frühere auf empirischen Kraftfeldern beruhende Untersuchungen [202], sowie unsere eigenen *ab initio* DFT Rechnungen haben gezeigt, dass ein solch starker H/D Effekt nur durch eine 15-*syn* Geometrie erklärt werden kann. Weiterhin zeigen die DFT Ergebnisse aus Abbildung 4.5(b, c), dass die $^{13}\text{C}14$, $^{13}\text{C}15$ Isotopeneffekte, welche in den FTIR Messungen der protonierten und deuterierten Chromophore beobachtet wurden (vgl. Abb. 4.4), mit den vorhergesagten Verschiebungsmustern der all-*trans* Geometrie übereinstimmen aber nicht auf die Vorhersagen für die 13-*cis* Geometrie passen. Für diese Beobachtung ist die relative Bandenlage der C14–C15 Streckmode entscheidend: Im 13-*cis* Chromophor zeigt sich diese Fingerprint-Mode als die energetisch niedrigste, während sie im all-*trans* Chromophor ihre relative Bandenlage verändert und zu höheren Energien verschoben ist. Damit zeigt sich

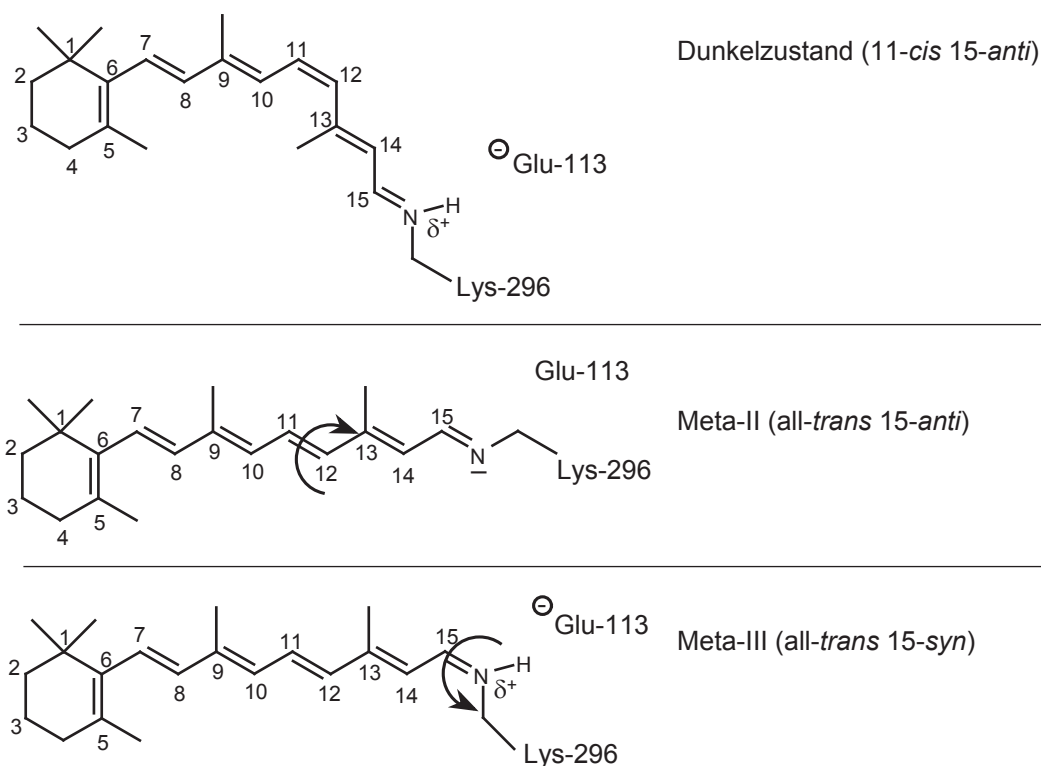


Abbildung 4.6: Die verschiedenen Isomere des Retinals im Dunkelzustand (oben), in Meta-II (mitte) und Meta-III (unten). Die Protonierungszustände der Schiffbase und des Glu 113 sind jeweils durch δ^+ und \ominus gekennzeichnet. Die Pfeile zeigen die der jeweiligen Geometrie vorangegangene Isomerisierung an.

im Vergleich der FTIR Spektren mit den Ergebnissen der DFT Rechnungen der Meta-III Chromophor in einer all-trans-15-syn Geometrie (vgl. Abb. 4.6 unten).

Dieses Ergebnis wird durch die Resultate der Chromophor-Extraktionsexperimente und deren HPLC Analyse gefestigt. Diese schließen eindeutig eine mögliche Isomerisierung um eine C=C Doppelbindung beim Übergang nach Meta-III aus und bestätigen somit, dass sich der Chromophor in Meta-III in einer all-trans Konfiguration befindet. Der Retinalchromophor wurde dabei als Hydroxylamin-Derivat extrahiert, wodurch die Chromophor Geometrie im Rhodopsin getreu wiedergespiegelt werden sollte [207]. Jedoch zeigt die Isomerisierung von 13-cis nach all-trans im Vergleich zu den anderen C=C Doppelbindungen im Retinal eine vergleichsweise niedrige Barriere. Weiterhin isomerisiert 13-cis Retinal in Gegenwart von Phosphatidylethanolamin relativ schnell [211]. Deshalb wurde eine mögliche schnelle und effiziente Isomerisierung während des Extraktionsprozesses um die C13=C14 Bindung durch ein Kontrollexperiment ausgeschlossen, bei dem 13-cis und all-trans Retinale der Rhodopsinlösung vor der Extraktion beigegeben wurden. Die Resultate schlossen einen Einfluss des Extraktionsverfahrens auf die Konfiguration der C13=C14 Doppelbindung aus. Daher ist C15=N die einzige Doppelbindung, die beim Übergang von Meta-II nach Meta-III isomerisieren kann.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass frühere Untersuchungen an synthetischen Modell-Verbindungen nur auf eine ausgeprägte H/D Verschiebung der C14–C15 Streckmode bei 13-*cis* Retinal aber nicht bei all-*trans* Retinal hinwiesen [212]. Die hier in Abbildung 4.5 gezeigten DFT Ergebnisse zeigen jedoch, dass die C14–C15 Streckschwingung im 13-*cis* Isomer in der niedrigsten Fingerprint-Mode lokalisiert ist, wogegen sie im all-*trans* Isomer über mehrere Moden verteilt ist. Daher kann der H/D Effekt möglicherweise bei 13-*cis* Isomeren deutlicher beobachtet werden. Außerdem können elektrostatische Wechselwirkungen mit der Lösungsumgebung das verteilte Kopplungsmuster der Fingerprint-Banden in all-*trans* Isomeren wahrscheinlich sehr viel stärker verändern, als dies bei den lokalisierteren Moden in 13-*cis* Isomeren möglich ist.

Wie ist nun der genaue Reaktionsweg, der zur Isomerisierung der Schiffbase und zur Bildung des Meta-III Zustands führt? Nach der Photolyse des Rhodopsins entsteht innerhalb von Millisekunden ein Gleichgewicht zwischen dem inaktiven Meta-I und dem aktiven Meta-II Zustand. Dieses Gleichgewicht lässt sich durch Variation des pH Wertes, der Temperatur oder durch Beigabe bestimmter Lösungsmittel zugunsten des einen oder des anderen Zustands verschieben. Vergleicht man die Meta-III Ausbeuten bei den so erzeugten unterschiedlichen Umgebungsbedingungen, so deutet vieles auf eine Entstehung von Meta-III direkt aus dem Meta-I Zustand hin. Da diese Schlussfolgerung ausschließlich auf den experimentellen Untersuchungen beruht, sei für eine ausführliche Diskussion an dieser Stelle auf die Publikation von Vogel *et al.* [127] verwiesen. Hier sei lediglich angemerkt, dass es für die in den Abbildungen 4.3 und 4.4 Meta-II'/Meta-III Differenzspektren irrelevant ist, ob Meta-III direkt aus Meta-I oder aus Meta-II gebildet wird: Da sich nach einem Übergang nach Meta-III innerhalb von Millisekunden wiederum das Meta-I/Meta-II Gleichgewicht einstellt, ist dieser Prozess für die Zeitauflösung der FTIR Messungen instantan. Somit kann die FTIR Messung nicht zwischen einer Bildung von Meta-III aus Meta-I oder Meta-II unterscheiden.

4.5 Nachbetrachtung der theoretischen Ergebnisse

Am Beispiel der Schwingungsanalyse des Retinalchromophors im Meta-III Zustand des Rhodopsins haben wir gesehen, dass einfache Vakuumrechnungen bereits ausreichen können, um stark geometrieabhängige Eigenschaften von Schwingungsmoden *qualitativ* richtig zu beschreiben. Dies hat sich insbesondere bei den kinetischen Kopplungen der C14–C15 Streck- und der NH Biegeschwingungen gezeigt, welche bei den 15-*syn* Chromophoren ausgeprägt sind, bei den 15-*anti* Chromophoren jedoch praktisch nicht vorhanden sind, wie die H/D Isotopeneffekte zeigten. [vgl. Abb. 4.5(a)].

Die einfachste Modellierung der Proteinumgebung durch ein einzelnes Gegenion erhöht die *quantitative* Übereinstimmung der Fingerprint-Banden mit dem Experiment bereits erheblich. Dies zeigt sich sowohl im Vergleich des 13-*cis*–15-*syn* Modells mit seinem Analogon in BR₅₄₈ [Abb. 4.5(b)], als auch im Vergleich des all-*trans*–15-*syn* Modells mit dem Meta-III Chromophor [Abb. 4.5(c)]. Bei diesen Gegenionrechnungen beträgt der ma-

ximale Fehler 12 cm^{-1} (Vakuum: 17 cm^{-1}) und der mittlere quadratische Fehler lediglich 7 cm^{-1} (Vakuum: 11 cm^{-1}) für die nativen Isotopomere. Auch stimmen bei der *all-trans*-*15-syn* Gegenionrechnung bei den verschiedenen Isotopomeren die relativen Lagen der C14–C15 Moden im Gegensatz zur Vakuumrechnung mit den Experimenten überein.

Der quantitative Vergleich der Gegenionrechnungen mit den Experimenten zeigt jedoch auch teils erhebliche Diskrepanzen auf. So wird der H/D Isotopeneffekt in allen *15-syn* Rechnungen erheblich unterschätzt, wenn er auch in den Gegenionrechnungen etwas ausgeprägter erscheint. Dies mag jedoch auf eine unzulängliche Beschreibung der N–H Bindung durch das verwendete B3LYP Funktional zurückzuführen sein. Aber auch bei den Isotopeneffekten der ^{13}C Substitutionen weichen die Rechnungen vom Experiment ab, insbesondere beim *all-trans 15-syn* Modell. Die berechneten IR Intensitäten, die in Abbildung 4.5(c) zwar gezeigt sind, aber auf die nicht näher eingegangen wurde, stimmen ebenfalls nicht mit den relativen experimentellen Intensitäten überein (vgl. Abb. 4.4). Hier scheint die Modenzusammensetzung noch fehlerhaft, was jedoch nicht sonderlich verwundert: Die C–C Einfachbindungen sind bei der *all-trans* Geometrie stark gekoppelt, und diese Kopplung reagiert empfindlich auf Störungen, wie die Modenentmischung bei H/D Substitution zeigt [vgl. Abb. 4.5(c)]. Deshalb benötigt man für eine genauere Beschreibung der Moden insbesondere in der *all-trans* Geometrie ein verbessertes Modell der Proteinumgebung und der von ihr verursachten äußeren Störungen.

Solche verbesserten Umgebungsmodelle werden in DFT/MM Simulationen verwendet. Hier wird die Elektrostatik der MM Atomen der Umgebung als externes Potential in der DFT Rechnung berücksichtigt. Im nächsten Kapitel werden wir sehen, wie sich mit Hilfe solcher DFT/MM Simulationen Schwingungsspektren von Chromophoren *in situ* berechnen lassen. Als Beispiele dienen hierzu die Chinone im bakteriellen Reaktionszentrum und ein Chinonmolekül in wässriger Lösung.

5 Schwingungsanalyse von Chinonen *in situ*

Anhand der so genannten Fingerprint-Banden des Retinals in Rhodopsin haben wir gesehen, dass bereits DFT Normalmodenanalysen, bei denen der Retinalchromophor durch eine im Vakuum isolierte und vereinfachte Modellverbindung genähert wird, qualitativ gute Beschreibungen liefern können. Jedoch sind DFT Rechnungen an solchen Vakuummodellen nicht in der Lage, quantitative Vorhersagen der Schwingungsspektren von Farbstoffen *in situ* zu liefern, da sie die detaillierten Wechselwirkungen des Farbstoffes mit seiner Umgebung vernachlässigen. Diese quantitativen Mängel haben sich beispielsweise an den Zusammensetzungen der C–C Streckschwingungsmoden des all-*trans*-15-*syn* Chromophors gezeigt, welche auch für das Gegenionmodell noch fehlerhaft waren, wie aus der Fehlbeschreibung einiger Isotopeneffekte und der relativen Intensitäten hervorging (vgl. Abschnitt 4.5).

Wir wollen nun untersuchen, in welchem Maße die Beschreibung solcher Schwingungsspektren in quantitativer Hinsicht verbessert werden kann, wenn man bei so genannten DFT/MM Hybridrechnungen die Umgebung des Farbstoffes vermittels eines molekularmechanischen (MM) Modells in den DFT Hamiltonoperator aufnimmt. Darüberhinaus wollen wir verschiedene Protokolle, mit Hilfe derer sich IR Spektren von Farbstoffen *in situ* aus DFT/MM Hybridbeschreibungen berechnen lassen, bezüglich ihrer Vor- und Nachteile vergleichen. Dazu betrachten wir zunächst ein weiteres prominentes Membranprotein, das bakterielle Reaktionszentrum. Wie noch genauer beschrieben werden wird, sind in dieses Protein zwei Chinonfarbstoffe Q_A und Q_B eingelagert, die aufgrund der Wechselwirkung mit der Proteinumgebung ungewöhnlich starke Rotverschiebungen ihrer prominenten Carbonylstreckmoden (C=O) von bis zu 60 cm^{-1} erfahren.

Um die Ursache dieser starken Rotverschiebungen aufzuklären, werden wir dazu die Rechnungen von Marco Nonella betrachten, der die C=O Moden der beiden Chinone im Reaktionszentrum mit einer DFT/MM Methode bestimmt hat (M. Nonella, G. Mathias, M. Eichinger, P. Tavan; 2003 [25]). Dazu minimierte er die Hybridenergie der beiden Chinone jeweils in ihrer als rigide angenommenen Proteinumgebung und berechnete die Schwingungsspektren in harmonischer Näherung [25]. Bei dieser Vorgehensweise werden lediglich die statischen Effekte der Proteinumgebung auf die Schwingungsmoden erfasst. Es wird also näherungsweise ein Spektrum bei $T = 0\text{ K}$ berechnet. Diese Näherung hat sich jedoch in den angeführten Rechnungen als hinreichend genau erwiesen, um die ungewöhnlich starken Effekte der Proteinumgebung auf die Carbonylmoden quantitativ zu beschreiben und zwischen sterischen oder elektrostatischen Ursachen dieser Effekte zu unterscheiden [25], wie wir noch ausführlich sehen werden.

Experimentelle Schwingungsspektren von Proteinen werden jedoch keineswegs bei $T = 0$ K gemessen, sondern zumeist bei Zimmertemperatur ($T \approx 300$ K). Dies hat beispielsweise eine thermische Verbreiterung der Schwingungsbanden zur Folge, und prinzipiell sind auch Verschiebungen der Bandenlagen mit der Temperatur möglich: Die spektroskopisch untersuchten Moleküle sind, aufgrund thermischer Bewegungen, unterschiedlichen Konformationen ihrer Lösungsumgebungen ausgesetzt. Die spezifischen Wechselwirkungen der Moleküle mit diesen Konformationen führen zu unterschiedlichen spektralen Verschiebungen. Damit stellt ein experimentelles Spektrum ein Ensemblemittel über die instantanen spektralen Verschiebungen bei einer gegebenen Temperatur dar.

Wie sich im Rahmen theoretischer Rechnungen solche spektralen Ensembles effizient und hinreichend genau generieren lassen, welche beispielsweise benötigt werden, um die inhomogene Verbreiterung einzelner Moden von Molekülen in polaren Lösungsmitteln zu bestimmen, war bis vor kurzem noch ungeklärt und ist Gegenstand einer aktuellen Debatte [26, 125, 126, 213]. Nach den statischen Rechnungen zu den Chinonen im Reaktionszentrum wollen wir daher zwei Methoden zur Berechnung solcher spektralen Ensembles einführen und anhand eines Chinonmoleküls in Wasser miteinander vergleichen (M. Nonella, G. Mathias, P. Tavan; 2003 [26]): Es sind dies die instantane Normalmodenanalyse (INMA) und die Fouriertransformation zeitlicher Korrelationsfunktionen (*fourier transform of time correlation functions*, FTTCF). Das INMA Verfahren beruht auf einer harmonischen Normalmodenanalyse des untersuchten Moleküls bei „eingefrorenen“ Lösungsumgebungen, welche zu bestimmten Zeitpunkten einer MD Trajektorie aus einer DFT/MM Hybridsimulation gewählt werden; beim FTTCF Verfahren werden die Schwingungsfrequenzen direkt aus der Dynamik des Moleküls während einer solchen MD Simulation gewonnen, indem man Fouriertransformierte der Autokorrelationsfunktionen bestimmter Observablen, wie etwa verschiedener interner Koordinaten oder des Dipolmoments, ermittelt. Bei dem erwähnten Vergleich dieser Methoden anhand einer DFT/MM Trajektorie eines Chinons in wässriger Lösung wurde der in Kapitel 2 vorgestellte SAMM/RF Algorithmus zur Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik eingesetzt. Damit wurde das SAMM/RF Verfahren also hier erstmals jenem Zweck zugeführt, welcher ursprünglich den Anstoß zu seiner Entwicklung gegeben hatte.

Die Rechnungen sowohl zu den Chinonen im Reaktionszentrum [25] als auch zu Chinon in wässriger Lösung [26] wurden von Marco Nonella durchgeführt und größtenteils auch ausgewertet. Mein Beitrag zu diesen Arbeiten bestand zunächst in methodischen Vorarbeiten im Rahmen meiner Diplomarbeit [114], in der ich bereits ähnliche INMA Rechnungen zum Retinalchromophor in Bakteriorhodopsin und zu einer kleinen Modellverbindung der Retinalschiffbase in wässriger Lösung vorgenommen hatte. Ferner konnte ich programmtechnische Verbesserungen an dem für diese Hybridrechnungen verwendeten DFT/MM Kopplungsmodul zwischen dem DFT Programm CPMD [117] und dem MM Programm EGO [132], welches von Markus Eichinger programmiert worden war [56, 214], beisteuern und stellte insbesondere den SAMM/RF Algorithmus für die Simulation des Chinons in wässriger Lösung bereit. Schließlich habe ich an der Analyse der DFT/MM Trajektorie des Chinons in Wasser mitgewirkt. In meiner Dissertation möch-

te ich daher lediglich die wichtigsten Ergebnisse der beiden Arbeiten zu den Chinonen skizzieren und für detaillierte Beschreibungen der Rechnungen auf die entsprechenden Publikationen verweisen [25, 26].

5.1 Normalmodenanalyse der Chinone im bakteriellen Reaktionszentrum

5.1.1 Einleitung

Chinone spielen wichtige Rollen bei den Redoxreaktionen der Atmung und der bakteriellen Photosynthese [215]. In den bakteriellen photosynthetischen Reaktionszentren (*reaction centers*, RCs) finden sich beispielsweise jeweils zwei Chinone, die dort unterschiedliche Funktionen erfüllen. Nach einer lichtinduzierten Ladungstrennung am sog. *special pair* von Bakteriochlorophyll Molekülen akzeptiert das primäre Chinon Q_A ein Elektron und leitet es zum sekundären Chinon Q_B weiter. Nachdem Q_B zwei Elektronen und zwei Protonen aufgenommen hat, verlässt es das RC als Dihydrochinon Q_BH_2 , diffundiert durch die Membran und gibt die beiden Elektronen an ein Zytochrom und die beiden Protonen an das Lösungsmittel ab. Damit beschließt es den vektoriellen transmembranen Protonentransport, der den Primärschritt der Licht-Energie Konversion bakterieller Photosynthese darstellt und im RC an den skizzierten Elektronentransport gekoppelt ist [216].

Im bakteriellen photosynthetischen RC von *Rhodobacter Sphaeroides* sind beide Chinonmoleküle Ubichinone (2,3-Dimethoxy-5-polyprenyl-6-methyl-1,4-benzochinon). Abbildung 5.1 zeigt einen Ausschnitt aus der Röntgenstruktur 1PCR [217] dieses Proteins, welcher beide Ubichinone, den Eisenkofaktor, einige Aminosäuren der Bindungstaschen sowie mehrere Wassermoleküle enthält. Die unterschiedlichen Funktionen der Chinone zeigen sich an ihren unterschiedlichen spektroskopischen und chemischen Eigenschaften. Die Carbonylstreckschwingungen von Q_B liegen bei 1641 cm^{-1} [218] und sind damit $10\text{--}20\text{ cm}^{-1}$ gegenüber der Absorption in Lösung rotverschoben. Im Spektrum von Q_A ist eine dieser Moden bei 1601 cm^{-1} zu finden und ist damit noch sehr viel stärker rotverschoben [219, 220]. Experimente mit isotoopenmarkierten Chinonen haben gezeigt, dass diese stark verschobene Mode an der Bindung $C_4=O$ von Q_A lokalisiert ist [219, 220], die deshalb in Abbildung 5.1 markiert wurde. Weiterhin unterscheiden sich die Redoxpotentiale der beiden Chinone um etwa 70 mV [221, 222].

Die unterschiedlichen Eigenschaften von Q_A und Q_B können entweder auf unterschiedlichen Orientierungen ihrer Methoxygruppen beruhen [219, 223] oder von Protein-Chinon Wechselwirkungen verursacht werden [219, 224]. Tatsächlich haben verschiedene theoretische Rechnungen an isolierten Chinon Modellen gezeigt, dass die Orientierungen der Methoxygruppen sowohl die Schwingungsfrequenzen [223, 225] als auch das Redoxpotential [223, 226–228] beeinflussen können. Deshalb wurde spekuliert, dass Proteine die Redoxpotentiale der Ubichinone verändern, indem sie die Orientierungen der Methoxygruppen durch sterische Wechselwirkungen steuern [226]. In Abbildung 5.2 sind

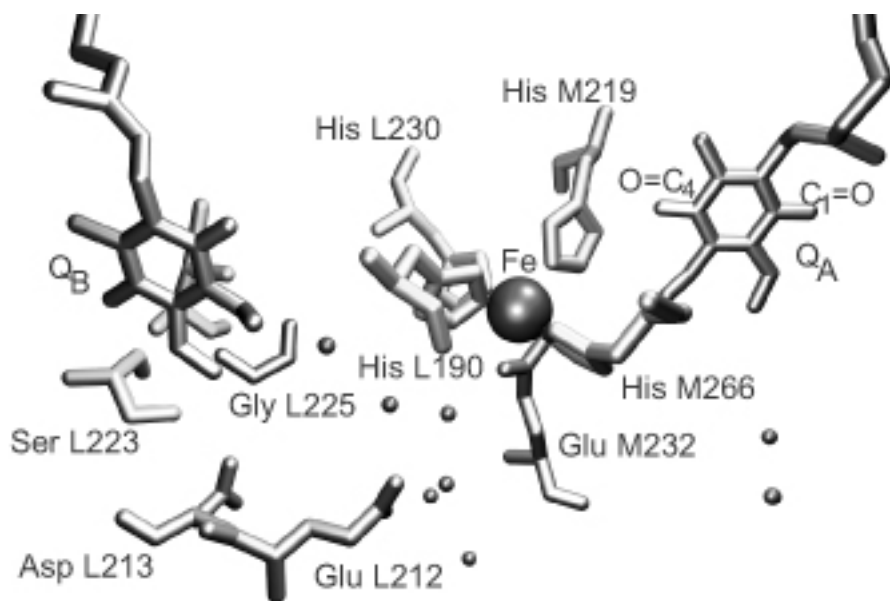


Abbildung 5.1: Die Bindungstasche der Chinone in *Rhodobacter Sphaeroides* nach der Struktur 1PCR [217]. Die kleinen unverbundenen Kugeln stellen die Sauerstoffe von eingelagerten Wassermolekülen dar.

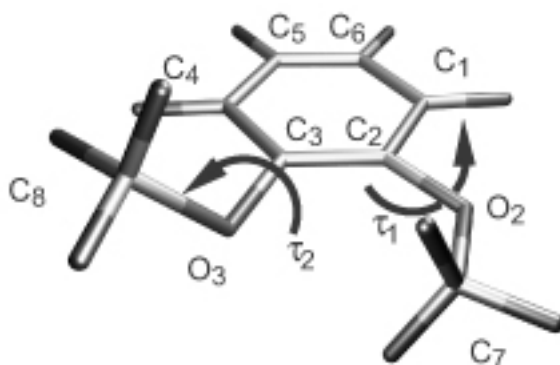


Abbildung 5.2: Der hier gezeigte Modellchromophor 2,3-Dimethoxy-1,4-benzochinon wurde in früheren Studien zu den Ubichinonen in *Rb. Sphaeroides*, welche im Text zitiert werden, mit diversen Substituenten an C5 und C6 als Vakuummodell verwendet. Die Orientierungen der Methoxygruppen können durch die Dihedralwinkel $C7-O2-C2-C3$ und $C8-O3-C3-C2$ beschrieben werden, die im Bild τ_1 und τ_2 benannt sind. Bei Ubichinon ist die Isoprenkette mit C6 verbunden.

für eine Ubichinon Modellverbindung die zugehörigen Torsionsfreiheitsgrade markiert. Jedoch haben Rechnungen zu einfachen Chinon–Wasser oder Chinon–Kation Modellkomplexen gezeigt, dass auch elektrostatische Wechselwirkungen die Torsionspotentiale der Methoxygruppen und damit die Beziehung zwischen den Methoxyorientierungen und dem Redoxpotential beeinflussen können. Ferner können diese Wechselwirkungen auch die Schwingungsfrequenzen der Carbonylbindungen verändern. Insbesondere kann ein positiv geladenes Ion eine starke Rotverschiebung der Carbonylmode einer in Richtung dieses Ions zeigender C=O Gruppe verursachen [229]. Daher war die Frage, ob der Mechanismus, durch welchen das RC von *Rb. Sphaeroides* die Eigenschaften von Q_A und Q_B selektiv einstellt, sterischer oder elektrostatischer Natur ist, bislang offen.

Diese Frage ist von uns mit Hilfe einer neuartigen Rechenmethode [56, 214] untersucht worden (M. Nonella, G. Mathias, M. Eichinger, P. Tavan; 2003 [25]), welche speziell für eine genaue Beschreibung von Schwingungsspektren von Molekülen in kondensierter Phase entwickelt worden war. Die Methode erlaubt es, eine präzise DFT Beschreibung des Chinons, welches damit das sog. DFT Fragment der Simulation definiert, mit einem hinreichend genauen mikroskopischen MM Modell seiner (Protein-) Umgebung, welches das MM Fragment bildet, zu verbinden.

Die grundlegenden Konzepte solcher Hybridmethoden wurden bereits in einer Pionierarbeit von Warshel und Levitt vorgestellt [230]. Jedoch erreichte ihre Genauigkeit erst kürzlich ein Niveau, das es erlaubt Schwingungsspektren in kondensierter Phase quantitativ zu berechnen. Dabei wurde der Hauptfortschritt durch die Verwendung von DFT Methoden [172, 173] für das quantenmechanisch zu beschreibende Fragment [56, 214, 231–236] erzielt.

Nimmt man beispielsweise das Q_A und einen Teil seiner Isoprenkette in das DFT Fragment auf, wie in Abbildung 5.3 skizziert ist, und sammelt den Rest des Proteins im MM Fragment, so lassen sich mit dieser DFT/MM Partitionierung die Eigenschaften von Q_A in seiner nativen Proteinumgebung bestimmen. Die DFT Rechnungen werden in unserer Hybridmethode [56, 214] vom Programmpaket CPMD [237] geleistet. Die Elektrostatik des MM Teils wird dabei als externes Potential im DFT Hamiltonoperator berücksichtigt. Sie wird durch das SAMM Verfahren [74, 107, 108, 118] beschrieben, das bereits in Kapitel 2 vorgestellt wurde. Das MM Kraftfeld und die Schnittstelle zu CPMD sind in unserem MD Programm EGO-MMII [132] implementiert.

Für die Schwingungsanalyse von Molekülen in der Gasphase stellen die Entwicklung [172, 173] und die breite Verfügbarkeit [38, 237, 238] von DFT Methoden einen Durchbruch dar (siehe z.B. Literaturzitate [175, 204]). Insbesondere wurde für das intramolekulare Kraftfeld der kleinsten Chinon Verbindung 1,4-Benzochinon die hohe Qualität einer DFT Beschreibung bereits 1995 nachgewiesen [174]. Für diesen Chromophor lieferten das gradientenkorierte Austauschfunktional von Becke [239] und das Korrelationsfunktional von Perdew [240] zusammen mit einem 6-31G** Basissatz [241] (Bezeichnung: BP86/6-31G**) harmonische Frequenzen der C=C und C=O Moden, welche die Gasphasen-Beobachtungen quantitativ reproduzierten und damit eine Skalierung der Frequenzen, wie sie bei einer Hartree-Fock Rechnung notwendig ist, überflüssig machten.

Mittlerweile sind vielfältige DFT Methoden zur Vorhersage der Strukturen und der

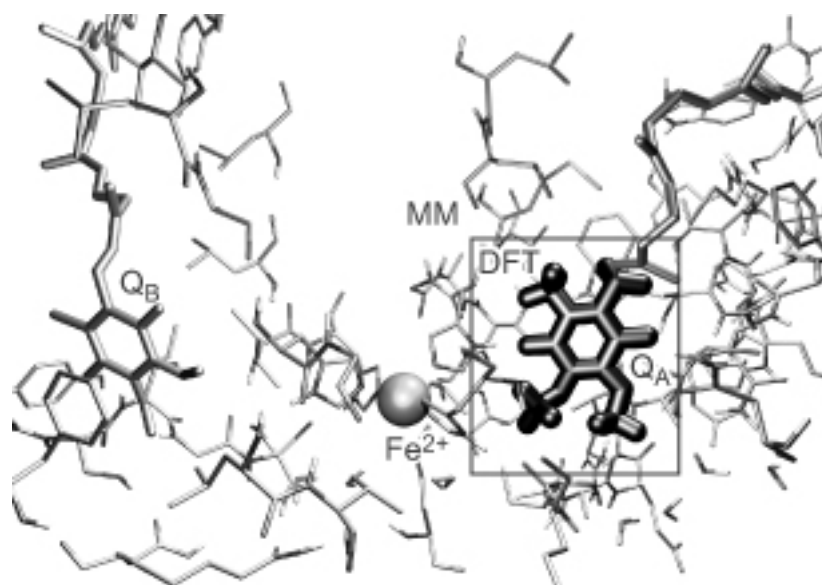


Abbildung 5.3: Partitionierung des RC von *Rb. Sphaeroides* in ein DFT und ein MM Fragment. Das DFT Fragment umfasst in diesem Fall das Q_A und einen Teil seiner Isoprenkette. Der Rest des Proteins, von dem ein Großteil der Übersichtlichkeit halber nicht gezeigt ist, bildet mit dem Eisenkofaktor und den eingelagerten Wassermolekülen das MM Fragment.

Schwingungsspektren von Chinonen, inklusive von methoxysubstituierten Chinonen und hier insbesondere von 2,3-Dimethoxy Chinonen (vgl. Abb. 5.2), verwendet worden [225, 242–245]. Diese Vakuumrechnungen zu den Strukturen solcher Ubichinon Modelle haben zum Teil widersprüchliche Ergebnisse geliefert, welche hauptsächlich durch die flachen Torsionspotentiale der Methoxygruppen erklärbar sind, deren genaue Beschreibung eine Herausforderung an quantenchemische Rechenmethoden darstellt. Da leider experimentelle Daten zu den Strukturen dieser Modellverbindungen in der Gasphase fehlen, ist eine Bewertung der verschiedenen Rechenansätze nicht möglich. Angesichts dessen muss man sich auf die zitierte Benzochinon Studie verlassen [174], die BP86/6-31G** als genauesten DFT Ansatz für diese Klasse von Verbindungen selektiert hat. Die Qualität dieser Beschreibung wurde kürzlich von Neugebauer und Hess für eine ganze Klasse organischer Moleküle bestätigt [175].

Die BP86/6-31G** Beschreibung wird vom DFT Modul CPMD unserer DFT/MM Hybridmethode jedoch leider nicht exakt zur Verfügung gestellt, sondern nur eine verwandte Variante. CPMD verwendet eine Entwicklung nach ebenen Wellen statt nach atomzentrierten Gaußfunktionen als Basissatz für die Kohn-Sham Molekülorbitale [173]. Außerdem verwendet es anstatt einer all-Elektronen-Rechnung eine *frozen core* Näherung für die Rumpfelektronen, die durch Pseudopotentiale dargestellt werden, wie z.B. durch die Pseudopotentiale von Troullier und Martins [246]. Diese Unterschiede machen einen Vergleich der von CPMD bereitgestellten DFT Verfahren mit BP86/6-31G** notwendig, um ihre Güte zu evaluieren. Dazu werden wir vor den Hybridrechnungen zunächst Vakuumrechnungen an 1,4-Benzochinon betrachten.

Nach der Festlegung auf eine der DFT Methoden von CPMD, die eine Gasphasenbeschreibung von Chinonverbindungen einer bestimmten Güte erlaubt, kann man anhand der Argumente und Testrechnungen in den Literaturzitate [56, 214] erwarten, dass durch den Übergang zur kondensierten Phase mit der entsprechenden DFT/MM Hybridmethode die Genauigkeit der DFT Ergebnisse kaum beeinflusst wird. Insbesondere erwarten wir, dass das MM Modell der Umgebung und seine Wechselwirkungen mit dem DFT Fragment gut genug sind, um präzise Schwingungsspektren dieses Fragments zu liefern. Für unser Ziel, die Eigenschaften von Q_A und Q_B zu unterscheiden, werden wir diese Chinone jeweils als DFT Fragmente für unsere Hybridrechnungen wählen. Was die Bewertung der Rechenmethoden betrifft, so wird es interessant sein zu erfahren, ob die verwendete DFT/MM Methode die vorangestellten Erwartungen erfüllt. Diese wichtige methodische Frage ist hier jedoch von untergeordneter Bedeutung. Die zentrale Frage hier ist, warum Q_A und Q_B die beobachteten Unterschiede aufweisen und wie das RC von *Rb. Sphaeroides* ihre Eigenschaften steuert.

5.1.2 Methoden

Eine detaillierte Beschreibung und Begründung der durchgeführten Rechnungen wurde bereits in der entsprechenden Publikation [25] gegeben und soll im Rahmen dieser Dissertation nicht wiederholt werden. Stattdessen möchte ich hier nur einige Aspekte herausgreifen, die zum Verständnis der Ergebnisse notwendig sind.

Wie bereits im vorangegangenen Abschnitt angesprochen wurde, musste zunächst aus den von CPMD zur Verfügung gestellten DFT Methoden anhand eines Vergleichs mit den BP86/6-31G** Ergebnissen von 1,4-Benzochinon im Vakuum [174] ein für DFT/MM geeigneter Kandidat ausgewählt werden. Dazu wurden drei verschiedene Methoden getestet: Die ersten beiden unterschieden sich durch die Wahl des gradientenkorrigierten Austausch-Korrelationsfunktionals, wobei, wie bei BP86/6-31G**, die Kombination Becke [239] / Perdew [240] und, zum Vergleich, die ebenfalls gebräuchliche Kombination Becke [239] / Lee, Yang, Parr [87] verwendet wurden. Beide Funktionale wurden mit den Pseudopotentialen von Troullier und Martins [246] kombiniert und die Entwicklung nach ebenen Wellen bei Energien von mehr als 70 Ry abgebrochen. Diese beiden Methoden werden wir als MT/BP und MT/BLYP bezeichnen. Wesentlich weniger rechenaufwändig ist eine Kombination der weichen Vanderbilt Pseudopotentiale (VDB) [247] mit der lokalen Dichte Näherung (*local density approximation*, LDA) [248], bei der ebene Wellen bis 25 Ry genügen und die wir als dritte Methode (VDB/LDA) verwendet haben.

Zur Modellierung des RC des *Rb. Sphaeroides* wurde die Struktur 1PCR von Ermler *et al.* [217] herangezogen. Um diese Proteinstruktur in der Simulation verwenden zu können, waren noch eine Reihe von Schritten notwendig, wie beispielsweise die Ergänzung der Wasserstoffe, welche in der Röntgenstruktur nicht enthalten waren, die Festlegung der Protonierungszustände von titrierbaren Aminogruppen im Inneren des Proteins und die Berücksichtigung der elektrostatischen Abschirmung durch die Umgebung, die durch Entladen von ionischen Oberflächengruppen erfolgte, wie in der Publikation genau erläutert wird [25].

Die verwendete Partitionierung des RC in ein DFT und ein MM Fragment zur Berechnung der Schwingungsspektren von Q_A wurde bereits in Abbildung 5.3 skizziert. Zur Berechnung der Q_B Spektren wurde eine analoge Partitionierung verwendet. Diese Partitionierungen zerschneiden jeweils die Isoprenketten der Chinone, weshalb an diesen Stellen Wasserstoffatome (*link atoms*) zur Absättigung der DFT Fragmente verwendet wurden. Die hierzu verwendete Methode ist im Artikel von Eichinger *et al.* [56] ausführlich beschrieben.

Zur Berechnung der Schwingungsspektren in harmonischer Näherung mussten die DFT Fragmente in ihrer Proteinumgebung energieminiert werden. Hierfür wurden zwei verschiedene Protokolle verwendet und verglichen: Im einfachsten Ansatz wurde das jeweilige DFT Fragment bezüglich seiner Energie in der eingefrorenen Kristallstruktur geometrieoptimiert. Hierbei erwartet man einen starken Einfluss der vollständig rigiden Umgebung auf die Geometrien der Chinone. Bei einer zweiten weniger restriktiven Vorgehensweise wurde lediglich das Proteinerückgrat eingefroren. Anschließend konnten zunächst die Aminosäureseitengruppen an den anfänglich festgehaltenen Chromophor, das DFT Fragment, relaxieren. Schließlich wurde die DFT/MM Energiefunktion sowohl bezüglich der Geometrien der Seitengruppen als auch jener des Chromophors minimiert und lediglich das Rückgrat festgehalten. Die so gewonnenen Geometrien bezeichnen wir als partiell minimierte Strukturen. Nun konnten durch Analyse der DFT/MM Hessematrizen IR Linienspektren gewonnen werden. Die spektralen Verbreiterungen der Schwingungsbanden aufgrund der thermischen Bewegung der Proteinumgebung, welche durch eine entsprechende MD Simulation bei Raumtemperatur gewonnen werden könnten [214, 249], wurden dabei vernachlässigt. Da in der Kristallstruktur jedoch mittlere Atompositionen angegeben sind, sollten unsere Linienspektren in etwa die Zentren der verbreiterten Banden wiedergeben.

5.1.3 Ergebnisse und Diskussion

Bevor wir uns den Schwingungsspektren der Chinone *in situ* zuwenden können, gilt es zunächst die Qualität der von CPMD bereitgestellten DFT Methoden und ihrer entsprechenden Chinonkraftfelder abzuklären. Wie weiter oben bereits angesprochen wurde, vergleichen wir dazu die CPMD Ergebnisse der Schwingungsmoden eines 1,4-Benzochinons im Vakuum mit der BP86/6-31G** Referenz und den experimentellen Ergebnissen von Zhao *et al.* [250].

C=C und C=O Moden von 1,4-Benzochinon

Abbildung 5.4 vergleicht die C=C und C=O Frequenzen von 1,4-Benzochinon im Vakuum, die aus den MT/BP, MT/BLYP und VDB/LDA Rechnungen stammen, mit der BP86/6-31G** Methode und den experimentellen Ergebnissen. Wie bereits weiter oben erwähnt wurde, reproduziert die BP86/6-31G** Rechnung die experimentellen Bandenlagen sowie ihre relativen Abstände sehr schön und dient uns deshalb als Referenz für die ebenen Wellen/Pseudopotential Rechnungen MT/BP, MT/BLYP und VDB/LDA.

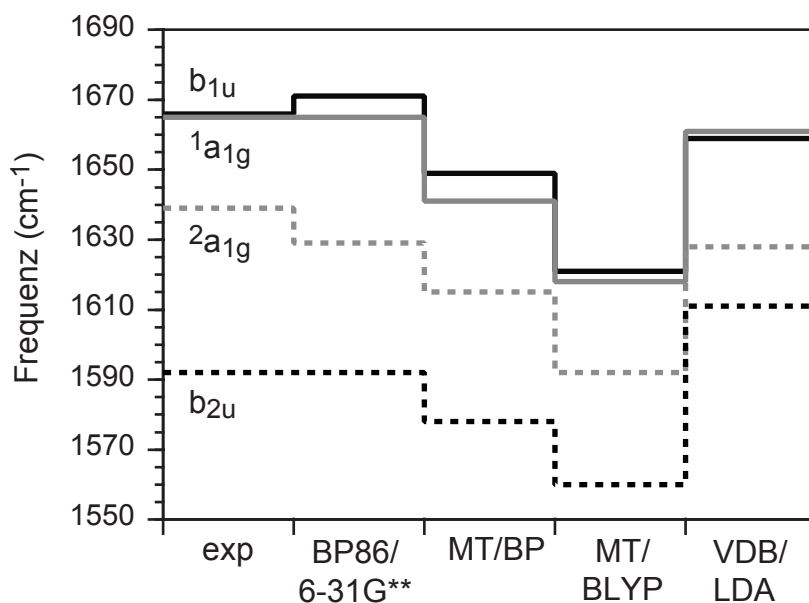


Abbildung 5.4: C=C und C=O Moden von 1,4-Benzochinon resultierend aus verschiedenen DFT Methoden. Die experimentellen Ergebnisse stammen von Zhao *et al.* [250]. Nähere Erklärungen finden sich im Text.

Im Vergleich zur Referenz sind die MT/BP Frequenzen homogen um etwa 20 cm^{-1} rotverschoben, jedoch sind die relativen Bandenabstände nahezu gleich. Dies lässt sich durch eine homogene Aufweichung der Kraftkonstanten der C=C und C=O Bindungen erklären. Umgekehrt können die BP86/6-31G** Frequenzen reproduziert werden, wenn man das etwas zu weiche Kraftfeld durch eine entsprechende Skalierung der Schwingungsfrequenzen kompensiert. Die MT/BLYP Frequenzen zeigen sich hier als noch weiter rotverschoben und damit das Kraftfeld als noch weicher. Auf den ersten Blick scheinen die VDB/LDA Bandenlagen besser mit dem Experiment übereinzustimmen als jene der beiden anderen CPMD DFT Methoden. Jedoch fällt hier die spektrale Breite deutlich geringer aus.

Ein genauer Vergleich der Modenzusammensetzungen zwischen der Referenz BP86/6-31G** und den drei CPMD DFT Methoden (Daten nicht gezeigt) liefert lediglich für MT/BP eine sehr gute Übereinstimmung und damit auch fast identische Isotopenverschiebungen bei ^{18}O und ^{13}C Markierung [25]. Bei den beiden anderen CPMD DFT Methoden weichen die Modenzusammensetzungen deutlich (MT/BLYP) bis stark (VDB/LDA) von der Referenz ab.

Damit erweist sich MT/BP als Methode der Wahl für unsere DFT/MM Normalmodenanalyse der Chinone im RC. Die leichte Unterschätzung der Kraftkonstanten lässt sich durch einen Skalierungsfaktor $\lambda = 1,0122$ korrigieren, der mit der Methode der kleinsten Fehlerquadrate ermittelt wurde. Die skalierten MT/BP Frequenzen zeigen damit eine mittlere quadratische Abweichung vom Experiment von $2,5 \text{ cm}^{-1}$ und sind daher genauer als die unskalierten Frequenzen der Referenz BP86/6-31G** ($3,7 \text{ cm}^{-1}$).

	Q _A		Q _B	
	τ_1	τ_2	τ_1	τ_2
Exp	-4°	116°	-110°	-16°
DFT/MM X-ray	-18°	119°	-149°	40°
DFT/MM min	-11°	118°	-117°	29°

Tabelle 5.1: Orientierung der Methoxygruppen von Q_A und Q_B im RC von *Rb. Sphaeroides*. Zur Definition von τ_1 und τ_2 siehe Abbildung 5.2. Exp: Kristallstruktur von Ermler *et al.* [217]; DFT/MM X-ray: Minimierung in der eingefrorenen Kristallstruktur; DFT/MM min: Partiiell minimierte Kristallstruktur (vgl. Abschnitt 5.1.2).

DFT/MM Beschreibung der Chinone im RC von *Rb. Sphaeroides*

Die zur Normalmodenanalyse der Chinone im RC notwendigen Minimierungen liefern uns jeweils Geometrien dieser Farbstoffe in ihrer Proteinumgebung und insbesondere die Orientierungen ihrer Methoxygruppen. Da diese Orientierungen möglicherweise in Zusammenhang mit den molekularen Eigenschaften des jeweiligen Chinons stehen (vgl. Abschnitt 5.1.1) wollen wir zunächst die Ergebnisse der Rechnungen mit experimentellen Daten vergleichen.

Strukturen von Q_A und Q_B Die entsprechenden Orientierungen der Methoxygruppen τ_1 und τ_2 (vgl. Abb. 5.2) sind in Tabelle 5.1 aufgelistet. Bei Q_A stimmen diese Orientierungen sowohl nach der Minimierung in der eingefrorenen Kristallstruktur als auch nach der partiellen DFT/MM Minimierung dieser Struktur (vgl. Abschn. 5.1.2) gut mit den Kristalldaten überein, wobei letztere Methode mit einer maximalen Abweichung von 7° etwas besser abschneidet. Demgegenüber stellen wir bei Q_B drastische Abweichungen der DFT/MM Strukturen gegenüber den Kristalldaten fest: Nach der Minimierung in der eingefrorenen Kristallstruktur weichen sowohl τ_1 als auch τ_2 stark von den experimentellen Vorgaben ab. Die größere Flexibilität bei der partiellen Minimierung liefert zumindest für τ_1 ein mit dem Experiment übereinstimmendes Ergebnis. Die zweite Methoxygruppe wird jedoch deutlich auf die gegenüberliegende Seite der Chinonebene gedreht (vgl. Abb. 5.2).

An dieser Stelle ist anzumerken, dass die Temperaturfaktoren der kristallographischen Strukturbestimmung bei Q_B größer sind als bei Q_A, was darauf hindeutet, dass die 1PCR Struktur bei Q_B durch die Röntgenmessungen weniger genau bestimmt ist als bei Q_A. Eine genaue Betrachtung des kristallographischen Modells zeigt, in Übereinstimmung mit dieser Feststellung, für Q_B einen verzerrten Chinonring. Dagegen sollte dieser Ring nach unseren DFT/MM Rechnungen nahezu planar sein. In Bezug auf die Vorhersage molekularer Strukturen sollte unsere DFT/MM Methode aber sehr genau sein, weshalb die Verzerrung von Q_B ein Artefakt der kristallographischen Modellierung sein muss. Da sich diese Verzerrung auch auf die beiden Dihedralwinkel τ_1 und τ_2 auswirkt, sind die angeführten experimentellen Werte für Q_B wohl nicht sehr verlässlich. Aber auch unsere berechneten Winkel für Q_B sind wahrscheinlich nicht sehr aussagekräftig, da in der kristal-

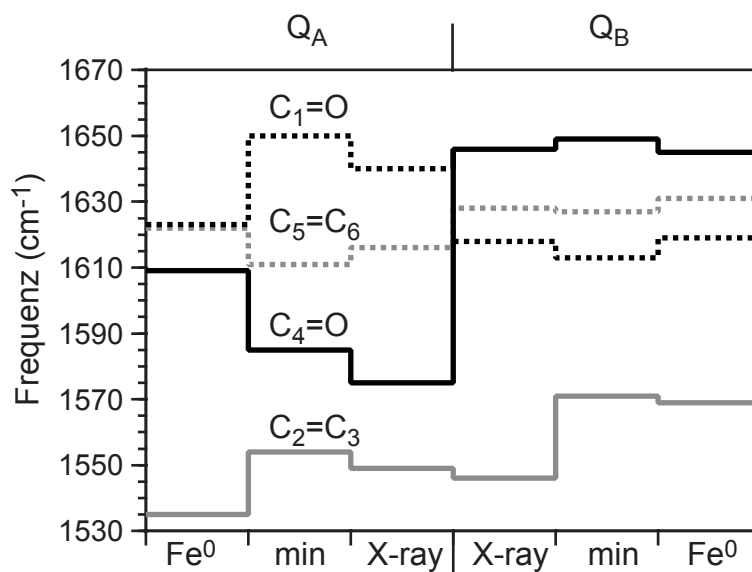


Abbildung 5.5: MT/BP Ergebnisse für die C=C und C=O Moden der Chinone Q_A und Q_B im RC von *Rb. Sphaeroides*, die mit unserer DFT/MM Methode berechnet wurden. X-ray: Eingefrorene Röntgenstruktur; min: Partiiell minimierte Röntgenstruktur; Fe^0 : Partiiell minimierte Röntgenstruktur mit ungeladenem Eisenkofaktor.

lographischen Modellierung der 1PCR Struktur einige Wassermoleküle in der Nähe dieses Chinons möglicherweise nicht identifizierbar waren und wir nicht versucht hatten unser MM Modell entsprechend zu ergänzen [25]. Von solchen Wassermolekülen herrührende zusätzliche elektrostatische Wechselwirkungen, wie z.B. Wasserstoffbrücken, könnten die DFT/MM Struktur von Q_B entscheidend verändern. Ferner sei angemerkt, dass andere Kristallmodelle [251, 252] Q_B innerhalb des RC von *Rb. Sphaeroides* näher an den Eisenkofaktor setzen. Zusammenfassend verifizieren unsere Strukturberechnungen die Röntgenstruktur 1PCR des RC bei Q_A und nähren bestehende Zweifel an dieser Struktur bei Q_B .

Schwingungsspektren von Q_A und Q_B Nun können wir uns dem zentralen Anliegen dieser Untersuchungen zuwenden, nämlich der Frage, wie das RC von *Rb. Sphaeroides* die molekularen Eigenschaften der beiden Ubichinone beeinflusst und hier speziell, welche Ursache die starke Rotverschiebung der $C_4=O$ Mode des Q_A hat [219, 220], die bereits in Abschnitt 5.1.1 angesprochen wurde. Als Erklärungen für diese Verschiebung kommen entweder die Orientierungen der Methoxygruppen [219, 223] oder elektrostatische Wechselwirkungen mit der Proteinumgebung [219, 224, 225, 229], speziell mit dem Eisenkofaktor und dem polaren Histidin M219 (vgl. Abb. 5.1), in Frage.

Die C=C und C=O Frequenzen der beiden Chinone, welche sich aus den jeweiligen *in situ* DFT/MM Rechnungen ergeben haben, sind in Abbildung 5.5 gezeigt. Zusätzlich werden noch die Frequenzverschiebungen angegeben, die aus einer Neutralisierung des

Eisenkofaktors resultieren. Die markanteste Eigenschaft des in Abbildung 5.5 dargestellten Termschemas ist eine tief liegende C=O Mode des Q_A , die sich in den beiden mit min und X-ray bezeichneten Strukturmodellen bei ähnlichen Frequenzen findet. Diese Mode gehört zur Streckschwingung der $C_4=O$ Bindung, die im RC auf His M219 und den Eisenkofaktor zeigt (vgl. Abb. 5.1). In der rigiden Kristallstruktur (X-ray) liegt diese Mode 43 cm^{-1} unterhalb der niedrigsten C=O Mode von Q_B , welche bei diesem Chinon der $C_1=O$ Streckschwingung zugeordnet ist. Die zusätzliche Flexibilität der partiell minimierten Kristallstruktur (min) liefert einen etwas kleineren, jedoch immer noch beträchtlichen Unterschied von 28 cm^{-1} . Damit sagt unser DFT/MM Ansatz die $C_4=O$ Frequenzen von Q_A in Übereinstimmung mit dem Experiment als stark rotverschoben voraus.

Die jeweiligen C=C Moden in den Kristallstrukturen (X-ray) unterscheiden sich zwischen Q_A und Q_B um weniger als 10 cm^{-1} . Die partielle Relaxation des RC (min) verschiebt die Bandenlagen in Q_A maximal um 10 cm^{-1} , während bei Q_B in Übereinstimmung mit der starken Geometrieänderung (vgl. Tab. 5.1) die niedrigste C=C Mode eine starke Blauverschiebung erfährt.

Um nun die Ursache der starken Rotverschiebung der $C_4=O$ Mode von Q_A zu identifizieren, haben wir zusätzliche Schwingungsanalysen von Q_A und Q_B bei ungeladenem Eisenkofaktor durchgeführt. Dazu haben wir bei den partiell minimierten Geometrien das Eisenatom neutralisiert und daraufhin die jeweiligen DFT Fragmente in der eingefrorenen Proteinumgebung minimiert. Die resultierenden Frequenzen sind in Abbildung 5.5 in den Spalten Fe^0 angegeben. Dort ist ersichtlich, dass die Neutralisierung des Eisens die tief liegende $C_4=O$ Mode von Q_A um 24 cm^{-1} blauverschiebt, woraufhin sie im gleichen Spektralbereich erscheint, wie die entsprechende Mode des Q_B . Die übrigen Schwingungsfrequenzen von Q_A erfahren ebenfalls starke spektrale Verschiebungen. Dagegen werden die Moden von Q_B mit einer maximalen Verschiebung von 6 cm^{-1} kaum beeinflusst.

Unsere Rechnungen zeigen somit, dass das RC von *Rb. Sphaeroides* die Kraftkonstanten von Q_A durch das elektrische Feld des Eisenkofaktors modifiziert und damit die $C_4=O$ Mode stark rotverschiebt. Damit dieses Ergebnis als harter Beweis angesehen werden kann, sollten die für Q_A berechneten Schwingungsfrequenzen quantitativ mit den FTIR Daten übereinstimmen. Um einen solchen quantitativen Vergleich zu ermöglichen, verwenden wir den weiter oben abgeleiteten Skalierungsfaktor $\lambda = 1,0122$, der die leichte Unterschätzung der Kraftkonstanten durch das MT/BP Kraftfeld korrigiert.

Dieser quantitative Vergleich der skalierten DFT/MM Ergebnisse für die partiell minimierte RC Struktur mit den FTIR Daten [219, 224] wird in Abbildung 5.6 angestellt. Die Übereinstimmung ist offensichtlich hervorragend. Der mittlere quadratische Fehler von $4,6\text{ cm}^{-1}$ ist ähnlich klein wie jener, den wir weiter oben für die Vakuumrechnungen und Gasphasen FTIR Daten von 1,4-Benzochinon gefunden haben. Die fast perfekte Übereinstimmung zwischen Experiment und Rechnung, die wir hier für das Q_A Spektrum finden, zeigt nun, dass unser DFT/MM Ansatz eine gleichermaßen genaue Beschreibung der Schwingungsmoden von Molekülen in kondensierter Phase ermöglicht, solange ein zutreffendes Strukturmodell der Umgebung zur Verfügung steht. Aufgrund unserer Erfah-

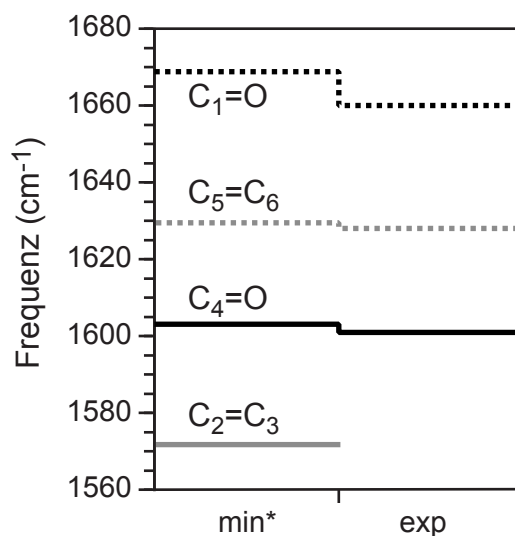


Abbildung 5.6: Vergleich der experimentellen und berechneten C=C und C=O Moden von Q_A in *Rb. Sphaeroides*. Die MT/BP Frequenzen der Spalte „min“ in Abbildung 5.5 wurden mit dem Skalierungsfaktor $\lambda = 1,0122$ skaliert und sind hier mit „min*“ gekennzeichnet.

rungen mit der Empfindlichkeit und der Genauigkeit solcher DFT/MM Kraftfeldberechnungen [56, 114, 214] können wir sogar noch einen Schritt weitergehen und umgekehrt aus der Übereinstimmung der berechneten und der experimentellen FTIR Spektren auf die Korrektheit des strukturellen Modells schließen. Diese Schlussfolgerung liefert eine Validierung der 1PCR Struktur in der Umgebung von Q_A und wird von den weiter oben gezeigten Q_A Strukturdaten untermauert (vgl. Tab. 5.1), die ebenfalls eine gute Übereinstimmung zeigen. Da jedoch molekulare Strukturen weit weniger empfindlich auf Einflüsse der Umgebung reagieren als Schwingungsspektren und sich auch nicht so präzise messen lassen, konnte diese Übereinstimmung nicht als harter Beweis angesehen werden.

Weiterhin können wir nun aus der sehr guten Übereinstimmung der berechneten und experimentellen Spektren mit hinreichender Sicherheit schließen, dass die niedrige Frequenz der $C_4=O$ Mode durch das elektrische Feld des Eisenkofaktors verursacht wird. Da die $C_4=O$ Bindung direkt auf dieses Ion zeigt (vgl. Abb. 5.1), kann dessen Feld eine solch starke Polarisation von Q_A hervorrufen.

Für das zweite Chinon Q_B weisen die in Abbildung 5.7 gezeigten berechneten und experimentellen Frequenzen starke Unterschiede auf. In den FTIR Spektren von Q_B [218, 253] trägt nur eine der C=O Moden bei 1641 cm^{-1} IR Intensität. Dies weist darauf hin, dass die beiden C=O Kraftkonstanten von Q_B nahezu entartet sind und die entsprechenden Streckschwingungen symmetrische und antisymmetrische Kombinationen bilden, wobei nur letztere IR aktiv ist. Analog wurde auch nur eine der C=C Moden bei 1617 cm^{-1} detektiert. Im Widerspruch dazu liefert unsere DFT/MM Rechnung eine lokalisierte C=O Mode für jede der beide Carbonylbindungen, die um 30 cm^{-1} bzw. 10 cm^{-1} von der experimentellen Bande abweichen. Ähnlich große Abweichungen finden sich für die C=C Moden.

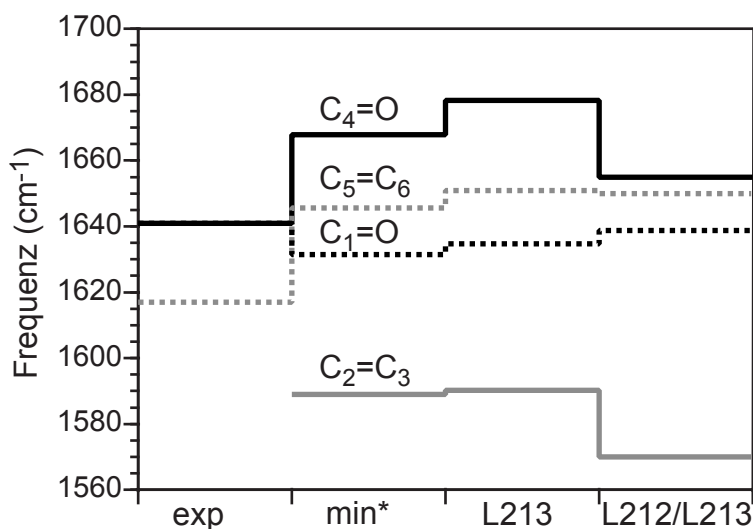


Abbildung 5.7: Vergleich der experimentellen und berechneten C=C und C=O Moden von Q_B im RC von *Rb. Sphaeroides*. Die MT/BP Frequenzen aus der Spalte „min“ in Abbildung 5.5 wurden mit dem Skalierungsfaktor $\lambda = 1,0122$ skaliert und sind hier mit „min*“ gekennzeichnet. Die Spalten L213 und L213/L212 beziehen sich auf RC Strukturen, die mit ionisierten Seitengruppen minimiert wurden, wie im Text beschrieben wird.

Diese Abweichungen zeigen, dass unser Modell der 1PCR Struktur bei Q_B , welches für die Rechnungen verwendet wurde (min* in Abb. 5.7), mit den FTIR Daten inkompatibel ist. Bei der Modellierung unserer Simulationen waren wir jedoch gezwungen Protonierungszustände für die beiden Säuren Glu L212 und Asp L213 in der Nähe von Q_B zu wählen. Da weder die Röntgenstruktur noch andere Quellen eindeutige Anhaltspunkte zu diesen Protonierungszuständen liefern konnten, nahmen wir beide Säuren zunächst als protoniert an. Um zu überprüfen, ob eine andere Wahl dieser Protonierungszustände mit den FTIR Daten verträglichere DFT/MM Spektren liefert, haben wir zunächst Asp L213 und in Folge auch Glu L212 deprotoniert.

Die entsprechenden Spektren sind ebenfalls in Abbildung 5.7 gezeigt. Die Deprotonierung von Asp L213 beeinflusst das berechnete Q_B Spektrum kaum. Die zusätzliche Deprotonierung von Glu L212 führt zu einem Protonierungszustand, der durch Rechnungen von Sham *et al.* vorhergesagt wurde [254] und induziert starke Rotverschiebungen der $C_4=O$ und der $C_3=C_2$ Moden. Was die berechneten C=O Moden betrifft, so verschwindet durch diese Verschiebung der Unterschied zu den FTIR Messungen nahezu. Für die C=C Moden bleiben jedoch deutliche Unterschiede bestehen, die zu groß sind um mit den FTIR Daten in Einklang zu stehen. Damit scheint die 1PCR Struktur selbst inkompatibel mit den FTIR Messungen zu sein.

Über mögliche Ursachen dieser Inkompatibilität lässt sich natürlich viel spekulieren. Beispielsweise könnten die experimentellen Bedingungen bei den FTIR Messungen eine zu den Röntgendaten unterschiedliche Struktur um Q_B zur Folge haben. Auch können die bereits angesprochenen fehlenden Wassermoleküle möglicherweise Grund für diese In-

kompatibilität sein. Ferner kommt auch eine falsche Position des Q_B in der 1PCR Struktur in Frage. Jedoch können wir anhand unserer Rechnungen keine Anhaltspunkte für diese Spekulationen liefern. Somit bleibt uns lediglich festzustellen, dass die 1PCR Struktur bei Q_B mit den FTIR Daten inkompatibel ist, aber, wie vorher gezeigt wurde, die Umgebung von Q_A richtig beschreibt.

5.1.4 Zusammenfassung

Anhand der Ubichinone Q_A und Q_B im Reaktionszentrum von *Rhodobacter Sphaeroides* haben wir demonstriert, dass fortgeschrittene DFT/MM Methoden *in situ* Berechnungen von Schwingungsspektren erlauben. Ihre Qualität erreicht dabei ein Niveau, das bislang nur Vakuumrechnungen von Gasphasen Spektren zeigten. Im Zusammenspiel mit FTIR Daten sind diese Rechnungen genau genug, um die lokale Qualität einer gegebenen Röntgenstruktur zu beurteilen. Ist diese Struktur korrekt, so sollten die berechneten Schwingungsspektren einer prosthetischen Gruppe mit den entsprechenden spektroskopischen Daten bis auf wenige Wellenzahlen übereinstimmen. Stimmen sie nicht überein, so lässt sich mit hinreichender Sicherheit konstatieren, dass die Röntgenstruktur mit den spektroskopischen Daten inkompatibel ist.

Bei den Ubichinonen Q_A und Q_B der 1PCR Struktur des RC von *Rb. Sphaeroides* führte diese Vorgehensweise zu einer Bestätigung der Struktur in der Umgebung von Q_A . Dagegen erwies sich die Umgebung von Q_B als inkompatibel zu den FTIR Daten. Die Rechnungen reproduzierten die Lage der niederfrequenten $C_4=O$ Mode von Q_A und zeigten, dass das elektrische Feld des Eisenkofaktors für die entsprechende starke Rotverschiebung dieser Mode verantwortlich ist. Für Q_B lassen sich aus den Rechnungen und ihren Vergleichen mit den FTIR Daten keine strukturellen Vorhersagen ableiten.

Mit dieser Etablierung einer Methode zur Berechnung der Schwingungsspektren von Protein-Kofaktoren *in situ* lassen sich nun neue Probleme angehen. In dieser Untersuchung wählten wir Proteinstrukturen für unsere DFT/MM Modellierung, die sehr nahe an der Röntgenstruktur lagen. In Fällen, bei denen die Struktur und die experimentellen Spektren nicht oder nur sehr schlecht übereinstimmen, ließe sich nun versuchen, Methoden der molekularen Modellierung und MD Simulationen zu verwenden, um zu besseren Strukturvorschlägen zu gelangen. Weiterhin bieten sich Untersuchungen an sehr detailliert vermessenen Schwingungsspektren wie denen des Retinalchromophors in Bakteriorhodopsin [114, 205, 214, 255] oder denen des Guanosintriphosphats im G Protein *Ras* P21 [256] mit dieser Rechenmethode an, um weiterreichende strukturelle und funktionelle Erkenntnisse zu diesen Proteinen zu gewinnen.

Das hier beschriebene Protokoll zur Berechnung solcher Schwingungsspektren *in situ* stellt jedoch nur die einfachste von verschiedenen Möglichkeiten dar. Wir wollen nun zwei komplexere Protokolle vergleichen, die es uns insbesondere auch erlauben, die thermischen Verbreiterungen von Schwingungsbanden rechnerisch zu bestimmen. Hierfür dient uns das bereits bei den Vakuumrechnungen dieses Kapitels verwendete *p*-Benzochinon (\equiv 1,4-Benzochinon) als Vergleichsobjekt, welches wir nun in wässriger Lösung betrachten und dort seine Schwingungsspektren berechnen wollen.

5.2 Das IR Spektrum von *p*-Benzochinon in Wasser

5.2.1 Einleitung

Wie wir gesehen haben, werden in kondensierter Phase die intramolekularen Kraftfelder von Farbstoffen stark vom umgebenden Lösungsmittel beeinflusst. In polaren Lösungsmitteln wie in Wasser oder in komplexen Lösungsmitteln wie in Proteinen zeigen sich diese Solvatisierungseffekte durch bestimmte und beträchtliche Bandenverschiebungen in den IR Spektren des gelösten Farbstoffes. Eine wichtige Klasse von biologischen Farbstoffen, die solche Bandenverschiebungen erfahren, stellen die Chinone dar, welche aktiv an Redoxreaktionen der Atmung und der Photosynthese beteiligt sind [215].

Mit dem Reaktionszentrum von *Rhodobacter Sphaeroides* haben wir bereits ein prominentes Protein kennengelernt, in welchem Chinone biochemisch an der bakteriellen Photosynthese beteiligt sind und dort starke Modifikationen ihrer molekularen Eigenschaften aufgrund der Wechselwirkung mit der Proteinumgebung erfahren. Mit Hilfe von DFT/MM Simulationen haben wir nachgewiesen, dass dort die ungewöhnlich starke Rotverschiebung der C₄=O Mode von Q_A auf das starke elektrische Feld des benachbarten Eisenkofaktors zurückzuführen ist.

Zur Schwingungsanalyse der Chinone im RC haben wir dabei einen recht naiven Zugang gewählt, bei dem wir die Chinon/Protein Modelle im DFT/MM Kraftfeld minimiert haben und uns für die Berechnung der Hessematrizen auf das jeweilige DFT Fragment in seiner rigiden Lösungsumgebung beschränkt haben. Diese Vorgehensweise vernachlässigt kinetische Kopplungen zwischen dem DFT und dem MM Fragment bei der Berechnung der IR Spektren vollständig, wie von Cui und Karplus diskutiert wurde [213]. Wie von diesen Autoren auch gezeigt wurde, hat diese Näherung jedoch keinen Einfluss auf die berechneten Frequenzen und ändert lediglich die IR Intensitäten etwas [213], weshalb diese Näherung für unsere Schlussfolgerungen keine Rolle spielte.

Diese Schlussfolgerungen beruhten jedoch zum Teil auf der Annahme, dass die verwendeten DFT/MM Methoden IR Spektren in kondensierter Phase generell mit einer Genauigkeit beschreiben können, die jenem Niveau gleichkommt, welches heutzutage Standard für Gasphasenuntersuchungen ist [175]. Um diese Annahme zu verifizieren, sind Anwendungen dieser DFT/MM Methode auf Moleküle in homogenen Lösungen notwendig, da hier all jene Probleme wegfallen, die in Verbindung mit der komplexen Struktur der Proteinumgebung und den experimentellen Schwierigkeiten diese Struktur präzise zu bestimmen auftauchen. Weiterhin ist es experimentell wesentlich einfacher, die IR Spektren von Molekülen in Lösung zu messen als an entsprechende Spektren solcher Moleküle in Proteinen zu gelangen. Das Fehlen der proteinspezifischen Probleme bedeutet jedoch nicht, dass die Berechnung von molekularen IR Spekten in Lösung einfach ist. Im Gegenteil – zu diesem Zweck müssen geeignete Methoden erst noch etabliert werden, welche zusätzlich zu den Bandenlagen auch noch die inhomogenen Verbreiterungen der Banden in Lösung beschreiben können.

Hier wollen wir deshalb zwei alternative Protokolle untersuchen, mit Hilfe derer die IR Spektren gelöster Moleküle im Rahmen eines DFT/MM Ansatzes berechnet werden

können. Das erste Protokoll beruht auf Fouriertransformationen von zeitlichen Autokorrelationsfunktionen (*Fourier transforms of time correlation functions*, FTTCF), die aus DFT/MM MD Trajektorien gewonnen werden. Das zweite Protokoll verwendet instantane Normalmoden Analysen (INMA) des gelösten Moleküls in einem Satz von statistisch unabhängigen Lösungsmittelumgebungen, die ebenfalls aus dieser Trajektorie gewonnen werden. Während ersteres Protokoll, welches die Schwingungsfrequenzen aus der Dynamik des Moleküls berechnet, als der natürlichere Zugang erscheint, bedarf das INMA Protokoll einiger Erläuterungen:

(a) Im üblichen experimentellen Ansatz werden die Modenzusammensetzungen der Schwingungsbanden durch eine Reihe verschiedener Isotopensubstitutionen charakterisiert (vgl. z.B. Kapitel 4). Deshalb ist es für theoretische Beschreibungen dieser Spektren wünschenswert Zugang zu Hessematrizen zu erhalten, aus denen sich alle Isotopeneffekte mit vernachlässigbarem Rechenaufwand ableiten lassen. Weiterhin ergeben sich aus den Hessematrizen Normalmoden, die eine direkte Analyse der Modenzusammensetzungen erlauben. Im Gegensatz dazu benötigt man beim FTTCF Ansatz eine eigene Trajektorie für jeden Isotopeneffekt, was extrem rechenaufwändig ist.

(b) Bei Raumtemperatur fluktuiert die Solvathülle um ein gegebenes Molekül ständig und nimmt dabei verschiedene Konformationen ein. Eine gegebene Konformation der Solvathülle polarisiert das gelöste Molekül und ändert so dessen intramolekulare Kraftkonstanten spezifisch, wodurch sich die beobachteten Bandenverschiebungen bei Solvatisierung in polaren Lösungsmitteln erklären, wie wir weiter oben anhand der Bandenverschiebungen der Chinone im Reaktionszentrum gesehen haben. Entsprechend verursachen die Änderungen der Polarisierung durch die fluktuierende Solvathülle und die damit verbundenen Änderungen der Kraftkonstanten vermutlich die inhomogenen Verbreiterungen der Schwingungsbanden. Um diese Vermutung mit Hilfe von MD Methoden zu verifizieren, müssen während einer Simulation verschiedene Konformationen der Solvathülle abgetastet werden. Um einen hinreichend vollständigen und statistisch relevanten Satz solcher Konformationen zu erhalten, muss sich die Dauer einer MD Trajektorie über ein Vielfaches der dielektrischen Relaxationszeit des entsprechenden Lösungsmittels erstrecken, wenn man annimmt, dass das Lösungsmittel in der Solvathülle ähnlich schnell fluktuiert wie im homogenen Volumen. Bei Wasser liegt diese Relaxationszeit im Bereich von wenigen Pikosekunden. Deshalb sollte sich eine entsprechende MD Trajektorie mindestens über einige zehn Pikosekunden erstrecken, um eine ausreichende Statistik zu gewährleisten.

(c) Zieht man Schnappschüsse einer MD Trajektorie in Zeitabständen einiger Pikosekunden heran, so lässt sich hoffen, damit einen Satz von prototypischen Solvathüllen zu erhalten. Nun stellt sich die Frage, wie man aus diesen Schnappschüssen Konfigurationen an energetischen Minima generiert, welche man zur Berechnung von Hessematrizen aus diesen Schnappschüssen benötigt. Minimiert man beispielsweise ausgehend von diesen Schnappschüssen den gemeinsamen DFT/MM Hamiltonian des gesamten Solvatsystems, wie von Cui und Karplus vorgeschlagen wurde [213], so erhält man neue Strukturen, die dem nächsten Energieminimum der Potentialfläche im Konfigurationsraum entsprechen. Ob die Solvathüllen an diesen Minima immer noch die Raumtemperatur Konformationen

geeignet repräsentieren, ist unbekannt. Daher verfolgen wir eine andere Vorgehensweise, bei der wir die instantane Struktur des Lösungsmittels beim jeweiligen Schnappschuss festhalten und nur das gelöste Molekül in dieser rigigen Umgebung relaxieren lassen. Verglichen mit dem Vorschlag von Cui und Karplus [213] erspart diese Protokoll sehr viel Rechenzeit, da die Minimierung auf die wenigen Freiheitsgrade des gelösten Moleküls beschränkt ist und so schnell konvergiert. Ferner hat die entsprechende Hessematrix eine wesentlich kleinere Dimension.

(d) Das hier vorgestellte INMA Protokoll vernachlässigt die kinetische Kopplung zwischen den Freiheitsgraden des Lösungsmittels und denen des gelösten Moleküls. Diese Näherung kann mit einer gemeinsamen Minimierung aller Freiheitsgrade vermieden werden [213]. Wie jedoch bereits angemerkt wurde, haben diese Kopplungen lediglich marginale Auswirkungen auf die Bandenlagen und ändern die Intensitäten nur wenig [213]. Damit erscheint die hier verwendete Näherung aus Gründen der Recheneffizienz gerechtfertigt zu sein.

Nun bleibt zu untersuchen, ob die beiden Protokolle FTTCF und INMA vergleichbare Ergebnisse für die Schwingungsspektren von Molekülen in Lösung liefern. Dazu haben wir als Testmolekül *p*-Benzochinon in flüssigem Wasser gewählt, da es die einfachste Modellverbindung der biologisch relevanten Gruppe der Chinone ist. Ferner wurde für dieses Molekül bereits die präzise Beschreibung der Gasphasen Spektren durch DFT Methoden nachgewiesen [25, 174, 242], wie wir weiter oben bereits ausführlich diskutiert haben. Außerdem erwarten wir beträchtliche Verschiebungen der C=C und C=O Moden aufgrund der elektrostatischen Wechselwirkungen mit den starken Wasserdipolen (z.B. durch Wasserstoffbrücken), ähnlich wie wir sie für diese Moden bei den Ubichinonen im Reaktionszentrum beobachtet haben.

Leider werden wir die erwarteten Solvatisierungseffekte nicht mit IR Daten vergleichen können, da uns entsprechende IR Spektren, im Gegensatz zu Resonanz-Raman Spektren, nicht bekannt sind. Deshalb werden unsere Rechenergebnisse diesbezüglich eine Vorhersage darstellen.

Erste Abschätzungen zur Größe der zu erwartenden Bandenverschiebungen lassen sich durch Rechnungen an kleinen minimierten Chinon-Wasser Clustern gewinnen. Entsprechende Rechnungen haben bisher nur die strukturellen Änderungen von *p*-Benzochinon durch Wasserstoffbrückenbindungen untersucht [257]. Da jedoch solche Clusterrechnungen ein Chinon nicht in flüssigem Wasser bei Raumtemperatur betrachten, können sie die entsprechenden IR Spektren auch nicht umfassend beschreiben. Daher ziehen wir die Clusterrechnungen vor allem zur Evaluierung und zum Vergleich verschiedener DFT Rechenmethoden heran. Zur eigentlichen Berechnung der IR Spektren werden wir *p*-Benzochinon in einem periodischen Würfel von MM Wassermolekülen lösen und eine DFT/MM Trajektorie bei 300 K berechnen. Die IR Spektren werden dann jeweils mit den Protokollen INMA und FTTCF ausgewertet und zur Untersuchung der Vor- und Nachteile dieser Protokolle verglichen.

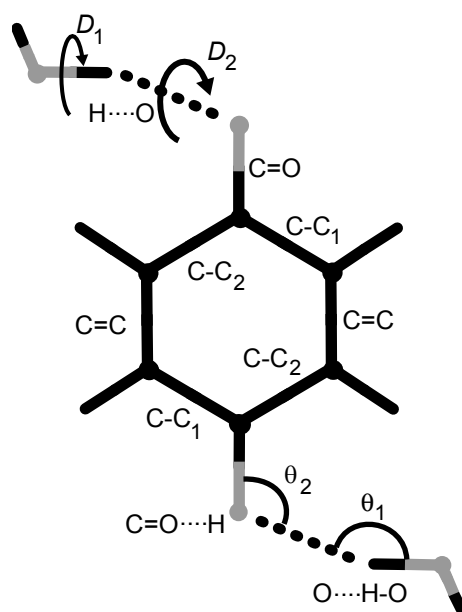


Abbildung 5.8: Struktur eines kleinen *p*-Benzochinon–Wasser Clusters und Definition verschiedener geometrischer Parameter.

5.2.2 Methoden

Wie bereits im ersten Abschnitt dieses Kapitels beschränke ich mich im Rahmen dieser Dissertation auf die Darstellung der wichtigsten Rechenmethoden, die zum Verständnis der nachfolgend präsentierten Ergebnisse relevant sind und verweise für detailliertere Ausführungen auf die entsprechende Publikation [26].

Zum Vergleich verschiedener Rechenmethoden wurde ein Cluster aus *p*-Benzochinon mit zwei Wassermolekülen in Vakuum untersucht, der in Abbildung 5.8 dargestellt ist. Zur Geometrieoptimierung und zur Schwingungsanalyse dieses Clusters wurden die bereits aus Abschnitt 5.1.2 bekannten und dort beschriebenen DFT Methoden BP86/6-31G**, MT/BP und VDB/LDA eingesetzt. Wie dort auch bereits erwähnt wurde, benötigen die weichen Pseudopotentiale der VDB/LDA Methode nur einen relativ kleinen Basissatz ebener Wellen (bis 25 Ry). Dieser kleine Basissatz und der entsprechend geringe Rechenaufwand ermöglicht die Berechnung für DFT/MM Dynamiksimulationen verhältnismäßig langer Trajektorien.

Um die Qualität der VDB/LDA Methode bei einer Hybridsimulation abzuschätzen, wurde der Cluster in ein DFT Fragment (*p*-Benzochinon) und ein MM Fragment (2 H₂O) partitioniert, geometrieoptimiert und seine Schwingungsspektren berechnet. Bei dieser als (VDB/LDA)/MM bezeichneten Methode wurde das Chinon mit VDB/LDA beschrieben

und für die Wassermoleküle eine Variante des TIP3P Kraftfelds [62] verwendet, die sich durch komplett flexible H–O–H Winkel und H–O Bindungslängen auszeichnet und dem CHARMM Kraftfeld entstammt [258, 259].

Bei all diesen Clusterrechnungen wurden die zur Schwingungsanalyse notwendigen Hessematrizen auf das Chinon beschränkt und so kinetische Kopplungen mit den Wassermolekülen vernachlässigt (vgl. obige Diskussion). Bei der MT/BP Methode wurden die Schwingungsfrequenzen mit dem Faktor $\lambda = 1,0122$ skaliert, den wir bereits in Abschnitt 5.1.3 abgeleitet hatten. Alle anderen Frequenzen wurden nicht skaliert.

Zur Berechnung der Chinon IR Spektren in Lösung wurde ein *p*-Benzochinon Molekül, welches mit der effizienten VDB/LDA Methode beschrieben wurde, mit 3365 flexiblen TIP3P Wassermolekülen (MM) gelöst und bei $T = 300$ K in einem *NVT* Ensemble simuliert. Zur Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik kam hier erstmals der in Kapitel 2 beschriebene SAMM/RF Algorithmus in einer DFT/MM Hybridsimulation und insbesondere zur Berechnung von Schwingungsspektren zum Einsatz.

Aufgrund der flexiblen C–H Bindungen des Chinons und deren schneller Dynamik musste eine kurze Integrationsschrittweite von 0,25 fs gewählt werden. Das System wurde nach einer reinen MM Simulation für 7,5 ps mit der (VDB/LDA)/MM Beschreibung equilibriert, und anschließend wurde eine 17,5 ps Trajektorie berechnet. Auch wenn diese Trajektorie relativ kurz erscheint, so entspricht sie doch einem Rechenzeitäquivalent von etwa drei Jahren auf einer Compaq XP1000 Workstation, welches nahezu ausschließlich auf die VDB/LDA Rechnungen entfiel.

Nach der FTTCF Theorie berechnet sich der IR Absorptionskoeffizient

$$\alpha(\omega) = \frac{4\pi\omega \tanh \frac{\hbar\omega}{2k_bT}}{3c\hbar V n(\omega)} \int_{-\infty}^{+\infty} e^{-i\omega t} \langle M(t)M(0) \rangle dt \quad (5.1)$$

aus der Trajektorie des Chinon Dipolmoments $M(t)$, wobei $n(\omega)$ den Brechungsindex, c die Lichtgeschwindigkeit und V das Volumen des Systems bezeichnen [260]. Praktisch ist das unendliche Zeitintegral über die Dipol–Dipol Autokorrelation $\langle M(t) \cdot M(0) \rangle$ jedoch auf die Dauer der Trajektorie begrenzt. Unsere 17,5 ps Trajektorie erwies sich hier als zu kurz um eine verlässliche Auswertung dieses Ausdrucks durch direkte Fouriertransformation zu gewährleisten. Deshalb mussten wir stattdessen auf eine maximale Entropie Methode zurückgreifen [261], die in der Publikation ausführlich beschrieben wird [26] und deren Frequenzauflösung 4 cm^{-1} betrug.

Um eine Zuordnung der so erhaltenen IR Banden zu ermöglichen, haben wir, analog zum Dipolmoment, die Autokorrelationsfunktionen der symmetrischen und antisymmetrischen Linearkombinationen der C=C und C=O Bindungslängen mit dieser maximalen Entropiemethode analysiert und damit jeweils ein FTTCF Spektrum der so genäherten Normalkoordinaten erhalten.

Zur Berechnung des IR Spektrums nach der INMA Methode haben wir 7 Schnappschüsse der 17,5 ps Trajektorie mit Zeitabständen von 2,5 ps gewählt, um näherungsweise deren statistische Unabhängigkeit zu gewährleisten [vgl. Punkt (c) in Abschnitt 5.2.1].

Dieser kleine Satz von Schnappschüssen hat natürlich gewisse statistische Fehler bei der Berechnung der Mittelwerte und Varianzen der einzelnen Banden zur Folge. Für einen größeren Satz von Schnappschüssen wäre eine wesentlich längere Trajektorie notwendig gewesen. Diese war jedoch der verwendeten DFT/MM Simulation aufgrund des enormen Rechenzeitbedarfs nicht zugänglich. Eine wesentlich weniger aufwändige Variante unseres INMA Protokolls, bei der die Schnappschüsse aus einer reinen MM Trajektorie gewonnen werden und anschließend nur für kurze Zeit mit DFT/MM Methoden behandelt werden müssen [114, 125, 214], ist bislang noch nicht hinreichend etabliert. Für den hier angestrebten Vergleich zwischen den FTTCF und INMA Protokollen bot sich diese Variante auch nicht an, weil neue Parameter, wie ein MM Chinonkraftfeld, hätten eingeführt werden müssen, welche eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse in Frage gestellt hätten. Wie bereits in den Punkten (b) und (c) in Abschnitt 5.2.1 beschrieben worden ist, haben wir das Chinon an den Schnappschüssen in der eingefrorenen Lösungsumgebung bezüglich des (VDB/LDA)/MM Hamiltonians minimiert und eine Normalmodenanalyse durchgeführt. Aus den so erhaltenen Linienspektren wurden die Mittelwerte und Standardabweichungen der Frequenzen der einzelnen Normalmoden berechnet, aus denen wir IR Banden konstruiert haben, indem wir die entsprechenden Gaußfunktionen mit den jeweiligen mittleren Intensitäten multiplizierten.

Um Zahl und Stärke der Wasserstoffbrücken zwischen dem Lösungsmittel und den C=O Gruppen des Chinons zu analysieren, haben wir die empirische Energiefunktion

$$E_{\text{Hb}}(d, \theta_1, \theta_2) = \left(\frac{A}{d^6} - \frac{B}{d^4} \right) \cos^4(\theta_1) \cos^2(\theta_2) \quad (5.2)$$

aus dem MM/MD Programm X-PLOR verwendet [262, 263], bei der d den O...H Abstand angibt, die Winkel θ_1 und θ_2 in Abbildung 5.8 definiert sind und die Parameter A und B eine minimale Energie von $-4,25$ kcal/mol bei $d = 2,75$ Å und $\theta_1 = \theta_2 = 180^\circ$ ergeben [26]. Diese Energiefunktion wurde ursprünglich zur Beschreibung von Wasserstoffbrücken in Proteinen entwickelt, bei denen sich häufig kollineare Anordnungen der entsprechenden Dipole finden ($\theta_1 = \theta_2 = 180^\circ$) und die dementsprechend stark gewichtet werden. Diese Anordnungen werden bei Chinon in Wasser nicht so häufig sein, da der Sauerstoff der Carbonylgruppe durchaus Wasserstoffbrücken zu mehreren Wassermolekülen bilden kann. Dennoch sollte uns diese Funktion Abschätzungen zu den Stärken der Wasserstoffbrücken erlauben.

5.2.3 Ergebnisse und Diskussion

Einen Vergleich zwischen den *p*-Benzochinon Kraftfeldern der von CPMD zur Verfügung gestellten DFT Methoden MT/BP und VDB/LDA und der Referenz BP86/6-31G** anhand der jeweiligen Schwingungsspektren haben wir bereits im ersten Teil dieses Kapitels durchgeführt (vgl. Abschnitt 5.1.3). Hier wollen wir darüber hinaus auch die jeweiligen Geometrien vergleichen. Weiterhin wollen wir untersuchen, wie die verschiedenen DFT Methoden Wasserstoffbrücken beschreiben und betrachten dazu den in Abbildung 5.8 gezeigten Chinon–Wasser Cluster. Insbesondere wollen wir das DFT/MM Kraftfeld

Methode	System	C=O	C=C	C–C	H···O	D_1	D_2	θ_1	θ_2	E_b
BP86/6-31G**	<i>p</i> -Bch.	1,239	1,355	1,490						
	Cl.	1,247	1,355	1,485/1,488	1,965	92	14	158	112	–8,4
MT/BP	<i>p</i> -Bch.	1,238	1,345	1,483						
	Cl.	1,244	1,346	1,479/1,481	1,952	144	6	159	115	–5,4
VDB/LDA	<i>p</i> -Bch.	1,258	1,346	1,467						
	Cl.	1,267	1,348	1,462/1,468	1,682	176	4	157	111	–12,9
(VDB/LDA)/MM	Cl.	1,262	1,348	1,465/1,468	1,866	175	1	147	112	–9,4

Tabelle 5.2: Mit verschiedenen DFT Methoden berechnete Geometrien eines einzelnen *p*-Benzochinons (*p*-Bch.) und eines Chinon-Wasser Clusters (Cl.). Die Bindungslängen sind in Å angegeben, die Winkel D_1 , D_2 , θ_1 , and θ_2 in Grad. Die geometrischen Parameter sind in Abbildung 5.8 definiert. Die Bindungsenergie E_b pro H₂O Molekül ist in kcal/mol gegeben.

(VDB/LDA)/MM mit den reinen DFT Rechnungen vergleichen, um so die Qualität unserer DFT/MM Hybridsimulation abschätzen zu können. Diese Vergleiche führen wir anhand der Clustergeometrien und der Schwingungsspektren durch.

Nach der Analyse der verschiedenen Rechenmethoden wenden wir uns den MD Ergebnissen der (VDB/LDA)/MM Hybridrechnung von *p*-Benzochinon in Wasser zu. Dabei betrachten wir zunächst die Struktur des *p*-Benzochinon in seiner Lösungsumgebung und untersuchen die Wasserstoffbrückenbindungen der Carbonylgruppen. Schließlich können wir uns unserem Hauptziel zuwenden, dem Vergleich zwischen den FTTCF und INMA Protokollen, und ziehen dazu die C=C und C=O Chinonmoden heran, die wir aus beiden Protokollen erhalten.

Strukturen von *p*-Benzochinon und eines *p*-Benzochinon–Wasser Clusters

In Tabelle 5.2 sind die optimierten Geometrien von *p*-Benzochinon und des Benzochinon–Wasser Clusters angegeben, welche mit der Referenz BP86/6-31G**, mit MT/BP und VDB/LDA berechnet wurden. Weiterhin wurde die Geometrie auch mit der Hybridmethode (VDB/LDA)/MM bestimmt. Die geometrischen Parameter sind in Abbildung 5.8 definiert. Schließlich sind noch die Bindungsenergien E_b pro Wassermolekül der Clusterrechnungen angegeben.

Die MT/BP C=O, C=C und C–C Bindungslängen des isolierten *p*-Benzochinons sind alle etwas kürzer als die BP86/6-31G** Referenzwerte, stimmen aber bei einer maximalen Abweichung von 0,01 Å recht gut mit den Referenzwerten überein. Die maximale Abweichung von der Referenz fällt bei der einfacheren VDB/LDA Methode mit 0,02 Å größer aus. Speziell sind hier die C=O Bindungen länger und die C=C und C–C Bindungen kürzer, was auf eine Unterschätzung der C=O Kraftkonstanten und eine Überschätzung der C=C und C–C Kraftkonstanten bei dieser Methode hindeutet.

Die Wasserstoffbrücken mit den zwei Wassermolekülen im Cluster führen zu einer Verlängerung der C=O Bindungen zwischen 0,006 Å (MT/BP) und 0,009 Å (VDB/LDA)

in Übereinstimmung mit früheren Rechnungen [257]. Bei VDB/LDA verstärkt diese ausgeprägte Verlängerung der C=O Bindungen die bereits bei isoliertem *p*-Benzochinon beobachtete Überschätzung dieses Parameters. Bei der (VDB/LDA)/MM Hybridmethode hingegen fällt diese Verlängerung mit 0,004 Å deutlich kleiner aus. Dies deutet an, dass der Wechsel zum (VDB/LDA)/MM Hybridkraftfeld gewisse Unzulänglichkeiten bei der Beschreibung des Clusters durch VDB/LDA korrigieren kann.

Diese Vermutung bestätigt sich auch, wenn wir die O...H Abstände der Wasserstoffbrücken zwischen den Sauerstoffen der Carbonylgruppen und den H₂O Wasserstoffen betrachten (vgl. Tab. 5.2). Die VDB/LDA Methode unterschätzt diesen Abstand im Vergleich zu den beiden anderen Methoden BP86/6-31G** und MT/BP um fast 0,3 Å, wogegen sich dieser Abstand beim Übergang zum (VDB/LDA)/MM Hybridkraftfeld deutlich verlängert und die Unterschätzung nur noch bei etwa 0,1 Å liegt.

Die für die C=O und O...H Abstände gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass der Übergang zum (VDB/LDA)/MM Hybridkraftfeld tatsächlich eine bestimmte Unzulänglichkeit der VDB/LDA Methode bei der Beschreibung von Wasserstoffbrücken-gebundenen Molekülen teilweise korrigieren kann. Dieser als *LDA overbinding* bekannte Mangel ist durch eine Überschätzung von Wasserstoffbrückenenergien gekennzeichnet [56, 264], die wir auch bei den Bindungsenergien in der letzten Spalte von Tabelle 5.2 wiederfinden. Die VDB/LDA Methode sieht hier die Wassermoleküle mit -12,9 kcal/mol um 50 % stärker als die Referenz BP86/6-31G** gebunden und sogar mehr als doppelt so stark wie bei MT/BP. Diese Überschätzung wird beim Übergang zum (VDB/LDA)/MM Hybridkraftfeld deutlich abgeschwächt, welches mit -9,4 kcal/mol einen zumindest zu BP86/6-31G** (-8,4 kcal/mol) vergleichbaren Wert liefert. Ein ähnlicher Effekt wurde von Eichinger *et al.* [56] auch schon bei einer hybriden Beschreibung des Wasserdimers beobachtet.

Der Übergang von der VDB/LDA zur hybriden (VDB/LDA)/MM Clusterbeschreibung ändert die übrigen geometrischen Parameter in Tabelle 5.2 kaum, und die Parameter beider Methoden stimmen auch mit dem MT/BP Ergebnis recht gut überein. Da für diese Parameter keine experimentellen Vergleichswerte vorliegen möchte ich an dieser Stelle auf die Diskussion der Parameter in der Publikation verweisen [26]. Zusammenfassend bleibt hier festzustellen, dass sich die einfache und Rechenzeit sparende (VDB/LDA)/MM Methode relativ gut bei der Beschreibung der Clustergeometrie schlägt, welche zum MT/BP Ergebnis vergleichbar ist. Weiterhin kann sie Mängel der reinen VDB/LDA Beschreibung wie das zitierte *LDA overbinding* teilweise korrigieren.

C=C und C=O Schwingungsmoden von *p*-Benzochinon im Vakuum und in einem kleinen Chinon-Wasser Cluster

Abbildung 5.9 zeigt die berechneten Frequenzen der vier C=C und C=O Moden von *p*-Benzochinon im Vakuum und im kleinen Chinon-Wasser Cluster. Bei der Diskussion beschränken wir uns auf diese vier Moden, da sie das Schwingungsspektrum des Chinons dominieren und da ihre Frequenzen stark durch Wasserstoffbrücken verschoben werden können.

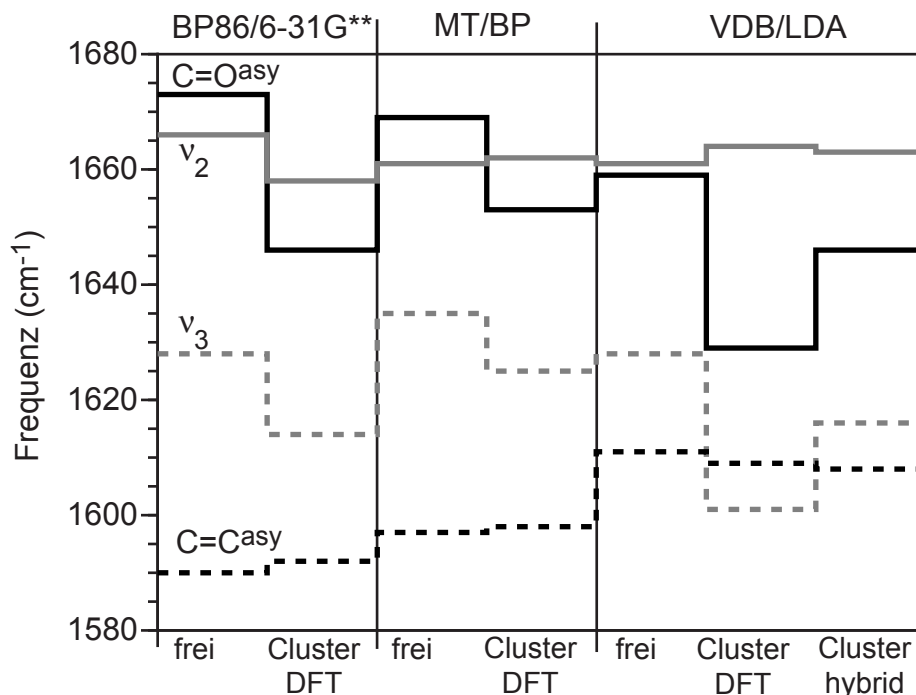


Abbildung 5.9: Schwingungsfrequenzen der C=C und C=O Moden von *p*-Benzochinon im Vakuum (frei) und in einem Chinon–Wasser Cluster (Cluster DFT, Cluster hybrid), welche mit den verschiedenen DFT Methoden und der (VDB/LDA)/MM Hybridmethode bestimmt wurden. Die MT/BP Frequenzen wurden mit dem Faktor $\lambda = 1,0122$ skaliert; alle anderen Frequenzen sind unskaliert.

Im Zusammenhang mit den Untersuchungen der Chinone im Reaktionszentrum haben wir die Vakuumfrequenzen von *p*-Benzochinon, wie sie von den verschiedenen DFT Methoden bestimmt werden, bereits ausführlich verglichen. Der dort ermittelte Skalierungsfaktor $\lambda = 1,0122$ für die MT/BP Frequenzen führte zu einer noch besseren Übereinstimmung mit dem experimentellen Vakuumspektrum dieses Moleküls als die dort verwendete Referenz BP86/6-31G**. Weiterhin passten die skalierten MT/BP Frequenzen des Ubichinons Q_A im Reaktionszentrum von *Rb. Sphaeroides* exzellent zu den experimentellen Daten. Deshalb werden wir hier die MT/BP Rechnungen als Referenz für die Schwingungsfrequenzen verwenden.

Die Termschemata in Abbildung 5.9 zeigen die Frequenzverschiebungen der einzelnen Moden für die jeweiligen DFT Beschreibungen, die in den Clusterrechnungen durch die Hinzunahme der beiden Wassermoleküle auftreten. Dabei zeigt sich bei allen Beschreibungen die antisymmetrische C=O Mode als stark rotverschoben und die antisymmetrische C=C Mode als nahezu unverschoben. Bei den beiden symmetrischen Moden ν_2 und ν_3 , in denen die C=O und C=C Streckschwingungen stark gekoppelt sind [25], sind die Frequenzverschiebungen ebenfalls unterschiedlich. So weist die symmetrische Mode ν_3 beträchtliche Rotverschiebungen auf. Dagegen sind die Frequenzverschiebungen bei

ν_2 immer kleiner und weisen je nach DFT Methode unterschiedliche Verschiebungsrichtungen auf. Vergleiche der BP86/6-31G** und VDB/LDA Frequenzen mit der MT/BP Referenz liefern mittlere quadratische Fehler von 11 cm^{-1} (BP86/6-31G**) und 22 cm^{-1} (VDB/LDA). Damit stellt die reine VDB/LDA Methode eine äußerst schlechte Näherung für unsere beste Vorhersage MT/BP dar.

Im Vergleich zu MT/BP liefert die reine VDB/LDA Methode eine sehr niedrige Frequenz für die antisymmetrische C=O Mode, was ein weiterer Effekt des *LDA overbindings* ist und in der starken Verlängerung der C=O Bindung bei Wasserstoffbrückenbildung seine Entsprechung findet (siehe oben). Bei der VDB/LDA Methode wird die symmetrische Mode ν_3 , die den größeren C=O Streckanteil enthält [25], ebenfalls stark rotverschoben und wird bei 1601 cm^{-1} zur tiefsten der vier Moden.

Glücklicherweise werden ein Großteil dieser Mängel von VDB/LDA beim Übergang zur (VDB/LDA)/MM Hybridbeschreibung beseitigt. Wie sich anhand der letzten Spalte von Abbildung 5.9 zeigt, wird dadurch die Modenabfolge wieder korrekt und alle Frequenzen werden in Richtung der MT/BP Referenz verschoben. Der mittlere quadratische Fehler der (VDB/LDA)/MM Rechnung gegenüber der MT/BP Referenz ergibt sich zu 11 cm^{-1} und ist damit genau so klein wie jener der BP86/6-31G** Methode. Damit scheint die Verwendung von VDB/LDA anstatt MT/BP in einer DFT/MM Hybridbeschreibung gerechtfertigt zu sein, da man durch sie eine beträchtliche Rechenzeitersparnis gewinnt ohne allzuviel an Genauigkeit zu verlieren. Für einen weiterführenden Vergleich der berechneten Frequenzen mit experimentellen Daten von *p*-Benzochinon in verschiedenen Lösungsmitteln anhand weiterer Clusterrechnungen sei an dieser Stelle auf die Publikation verwiesen [26].

Struktur von *p*-Benzochinon in Wasser aus einer DFT/MM MD Simulation

Wie in Abschnitt 5.2.2 beschrieben wurde, haben wir *p*-Benzochinon mit VDB/LDA in einer MM Wasserumgebung simuliert und eine 17,5 ps Trajektorie berechnet. Aus dieser Trajektorie haben wir die mittlere Geometrie des Chinons bestimmt. Die Bindungslängen ergaben sich dabei zu $1,265 \pm 0,008 \text{ \AA}$ (C=O) und $1,348 \pm 0,007 \text{ \AA}$ (C=C). Im Vergleich zur (VDB/LDA)/MM Beschreibung des Clusters ist die C=O Bindung um $0,003 \text{ \AA}$ verlängert. Dagegen ist die C=C Bindung unverändert (vgl. Tab. 5.2). Dieser Befund deutet darauf hin, dass die in wässriger Lösung zusätzliche Verlängerung der C=O Bindung durch die Bildung von Wasserstoffbrücken verursacht wird, welche stärker als im Cluster sind. Entsprechend erwartet wir eine verstärkte Rotverschiebung der C=O Moden.

Um die Wasserstoffbrücken näher zu untersuchen, haben wir die radialen Verteilungsfunktionen $g_{\text{OH}}(r)$ und $g_{\text{OO}}(r)$ zwischen den Sauerstoffen der Carbonylgruppen und jeweils den Wasserstoffen und dem Sauerstoff der Wassermoleküle berechnet [siehe auch Glg. (2.25)], die in Abbildung 5.10 gezeigt sind. In Anbetracht der beschränkten Auflösung dieser Verteilungsfunktionen, stimmen ihre jeweiligen ersten Maxima bei $1,9 \text{ \AA}$ und $2,8 \text{ \AA}$ gut mit den Clusterabständen der (VDB/LDA)/MM Beschreibung von $1,866 \text{ \AA}$ (O...H) und $2,731 \text{ \AA}$ (O...O) überein (vgl. Tab. 5.2). Diese ausgeprägten Maxima der Verteilungsfunktionen zeigen, dass die Carbonylsauerstoffe von wohldefinierten ersten

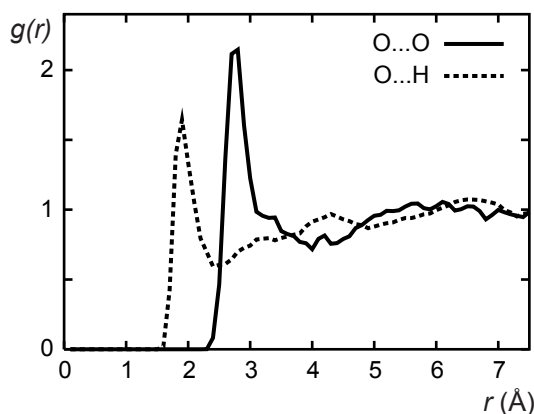


Abbildung 5.10: Radiale Verteilungsfunktionen $g_{\text{OH}}(r)$ und $g_{\text{OO}}(r)$ der Wasserstoffe und Sauerstoffe der H_2O Moleküle um die Sauerstoffe der Carbonylgruppen des Chinons, die aus der 17,5 \AA DFT/MM Trajektorie mit einem Rasterabstand von 0,1 \AA berechnet wurden.

Solvathüllen aus Wassermolekülen umgeben sind. Nimmt man das erste Minimum von $g_{\text{OH}}(r)$ bei 2,5 \AA als Anhaltspunkt für die äußere Grenze dieser Hülle, so findet man durch Integration über $g_{\text{OH}}(r)$ drei Wasserstoffe innerhalb dieses Bereichs. Entsprechend liefert eine Integration von $g_{\text{OO}}(r)$ bis zum Minimum bei 3,0 \AA ebenfalls drei Sauerstoffe. Damit scheinen im Mittel jeweils drei Wassermoleküle Wasserstoffbrücken mit einer Carbonylgruppe des Chinons auszubilden.

Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zu klassischen MM/MD Simulationen von *p*-Benzochinon in Wasser [265], nach denen das erste Maximum von $g_{\text{OH}}(r)$ bei 1,9 \AA lediglich die halbe Höhe des in Abbildung 5.10 gezeigten Wertes erreichte (vgl. Abb. 1 in Literaturzitat [265]) und $g_{\text{OO}}(r)$ nach einem kurzen Anstieg bei 2,5 \AA im wesentlichen flach war (vgl. Abb. 2 in Literaturzitat [265]). Damit fehlte bei dieser MM Simulation die erste Solvatisierungshülle vollständig. Der Hauptunterschied unserer DFT/MM Rechnung zu dieser MM/MD Simulation ist die Berücksichtigung der Polarisation des Chinons durch das umgebende Lösungsmittel mit der DFT Beschreibung. Aufgrund seines konjugierten π -Elektronensystems sollte *p*-Benzochinon stark polarisierbar sein. Damit können die lokalen Dipole der Carbonylgruppen bei Polarisation durch Wasserstoffbrücken verstärkt werden, und dieser Effekt kann die Wasserstoffbrücken stabilisieren.

Bilden nun tatsächlich alle drei Wassermoleküle in der ersten Solvathülle Wasserstoffbrücken zum Carbonylsauerstoff aus? Um diese Frage zu beantworten, haben wir alle Wassermoleküle selektiert, die sich innerhalb der 17,5 ps Trajektorie irgendwann in einer der beiden Solvathüllen um die Carbonylgruppen aufgehalten hatten und haben ihre Wasserstoffbrückenstärke mit der empirischen Energiefunktion E_{Hb} (5.2) bestimmt. Lag diese Energie bei einem Wassermolekül für mehr 10 fs unterhalb von $-0,001$ kcal/mol, so haben wir es als gebunden gewertet. Dieses Kriterium erfüllten im zeitlichen Mittel 2,3 Wassermoleküle pro Carbonylgruppe. Die mittlere Energie $\langle E_{\text{Hb}} \rangle = -0,58$ kcal/mol war dabei etwa doppelt so groß, wie die entsprechende Energie bei der statischen (VDB/LDA)/MM Clustergeometrie von $E_{\text{Hb}}^{\text{Cl}} = -0,30$ kcal/mol. Damit scheinen sich in Lösung stärker-

re Wasserstoffbrücken zu bilden als im Cluster. Das energiegewichtete Energiemittel $\langle E_{\text{Hb}}^2 \rangle / \langle E_{\text{Hb}} \rangle = -1,49 \text{ kcal/mol}$ zeigt, dass zwischenzeitlich sehr starke Wasserstoffbrücken ausgebildet werden.

Die mittlere Lebensdauer einer Wasserstoffbrücke betrug 0,16 ps. Da pro Carbonylgruppe insgesamt nur 21 verschiedene Wassermoleküle an Wasserstoffbrücken beteiligt waren, beruht diese Lebensdauer nicht auf einem diffusiven Austausch von Wassermolekülen zwischen der Solvathülle und der Umgebung, sondern auf einem raschen Austausch der Wasserstoffbrücken zwischen den Molekülen in der Solvathülle. Die Aufenthaltsdauer eines Wassermoleküls in der Solvathülle ist wesentlich länger und ergibt sich zu 2,5 ps, bevor es durch ein Molekül der Umgebung ersetzt wird.

Damit wird die weiter oben festgestellte Verlängerung der C=O Bindung in Lösung gegenüber dem kleinen Cluster durch den gemeinsamen Einfluss von im Mittel 2,3 Wasserstoffbrücken verursacht. Weiterhin zeigt die 2,5 ps lange Aufenthaltsdauer eines Wassermoleküls in einer Solvathülle, dass der von uns gewählte Abstand von ebenfalls 2,5 ps zwischen den INMA Schnappschüssen hinreichend lange sein sollte, um deren statistische Unabhängigkeit zu gewährleisten.

Das Infrarotspektrum von *p*-Benzochinon in Wasser

In Abbildung 5.11 wird das aus der Autokorrelationsfunktion des Dipolmoments [FTTCF Methode, siehe Glg. (5.1)] berechnete IR Spektrum von *p*-Benzochinon in Wasser mit den FTTCF Spektren der genäherten Normalmoden (vgl. Abschnitt 5.2.2) verglichen. Dieses IR Spektrum zeigt vier Maxima bei 1608 cm^{-1} , 1642 cm^{-1} , 1678 cm^{-1} und 1740 cm^{-1} . Die erwartete Auflösung dieses Spektrums beträgt aufgrund der 17,5 ps kurzen Trajektorie 4 cm^{-1} und wird durch Glättung in Folge der verwendeten Methode maximaler Entropie noch weiter verschlechtert (vgl. Abschnitt 5.2.2).

Die FTTCF Spektren der antisymmetrischen und symmetrischen C=C und C=O Moden haben einfachere Strukturen als das IR Spektrum und besitzen alle genau ein ausgeprägtes Maximum. Die Maxima der IR aktiven antisymmetrischen Moden (durchgezogene Linien) liegen bei 1642 cm^{-1} (C=O^{asy}, grau) und bei 1608 cm^{-1} (C=C^{asy}, schwarz). Bei den Raman aktiven symmetrischen Moden (gestrichelte Linien) finden sich Maxima bei 1661 cm^{-1} ($\nu_2 \equiv \text{C=C}^{\text{sym}}$, grau) und bei 1612 cm^{-1} ($\nu_3 \equiv \text{C=O}^{\text{sym}}$, schwarz).

Damit lassen sich die 1642 cm^{-1} und 1608 cm^{-1} Banden des FTTCF IR Spektrums jeweils den IR aktiven antisymmetrischen C=C und C=O Kombinationsschwingungen zuordnen. Die exakte Übereinstimmung der FTTCF Banden, welche wir aus zwei verschiedenen Observablen, dem DFT Dipolmoment $M(t)$ und den Projektionen der DFT Bindungslängen auf die genäherten Normalkoordinaten, gewonnen haben, lässt uns vermuten, dass die FTTCF Methode die Bandenlagen mit einer tatsächlichen Auflösung von $\pm 2 \text{ cm}^{-1}$ bestimmt.

Die beiden anderen Maxima des FTTCF IR Spektrums sind jedoch Artefakte. Bei Simulationen mit einem vollständig rigiden TIP3P Wassermodell (vgl. Kapitel 2 und 3; Daten nicht gezeigt) fehlt die schwache IR Bande bei 1740 cm^{-1} . Eine Normalmodenanalyse des flexiblen Wassermodells weist dieser Frequenz die H–O–H Winkelmode zu.

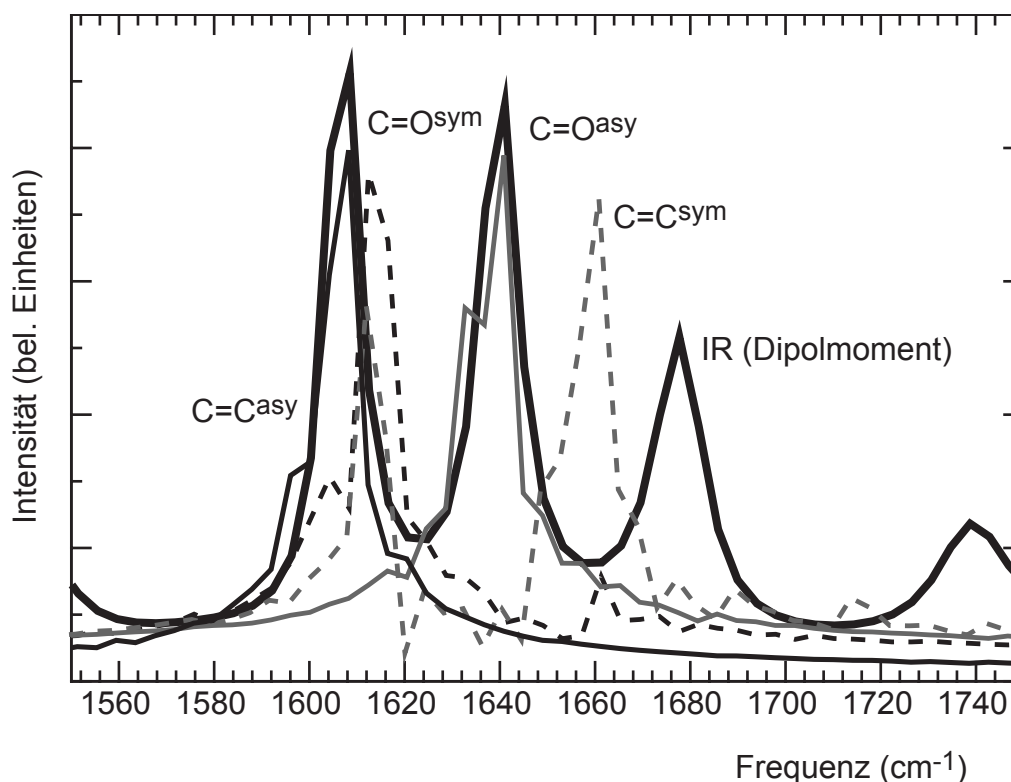


Abbildung 5.11: IR Spektrum von *p*-Benzochinon in Wasser berechnet aus der Autokorrelationsfunktion des Dipolmoments [FTTCF Methode, siehe Glg. (5.1); dicke schwarze Linie] verglichen mit den FTTCF Spektren der genäherten C=C und C=O Normalmoden (C=O^{asy}: dünne graue Linie; C=C^{asy}: dünne schwarze Linie; $\nu_3 \equiv$ C=O^{sym}: gestrichelte schwarze Linie; $\nu_2 \equiv$ C=C^{sym}: gestrichelte graue Linie).

Damit entsteht die 1740 cm^{-1} Bande im FTCCF IR Spektrum durch eine Kopplung des Chinon Dipolmoments an die Winkelschwingungen der MM Wassermoleküle. Für die zweite artifizielle Bande bei 1687 cm^{-1} konnten wir jedoch keine Ursache identifizieren, sondern lediglich einige mögliche algorithmische Quellen ausschließen [26]. Sie ist möglicherweise ein Artefakt der Methode maximaler Entropie und der zu kurzen Trajektorie.

Abbildung 5.12 zeigt das IR Spektrum von *p*-Benzochinon in Wasser, welches aus den Schnappschüssen der (VDB/LDA)/MM Trajektorie mit dem INMA Protokoll berechnet wurde (vgl. Abschnitt 5.2.2). Das Spektrum weist eine einzige sehr intensive und breite ($\sigma = 7,1\text{ cm}^{-1}$) Bande bei 1645 cm^{-1} auf, die zur antisymmetrischen C=O Streckmode gehört. Diese Bande ist etwa sieben mal intensiver als die antisymmetrischen C=C Streckmode bei 1612 cm^{-1} , welche mit $\sigma = 6,4\text{ cm}^{-1}$ auch etwas schmalere ist, und auch wesentlich intensiver als die deutlich schmalere ($\sigma = 4,9\text{ cm}^{-1}$) Bande der symmetrischen C=O Streckschwingung (ν_3) bei 1617 cm^{-1} . Die Intensität der zweiten symmetrischen Mode C=C^{sym}, die mit $\sigma = 5,1\text{ cm}^{-1}$ wie C=O^{sym} ebenfalls sehr schmal ist, verschwindet nahezu und beträgt nur etwa ein hundertstel der C=O^{asy} Intensität. Demnach gewin-

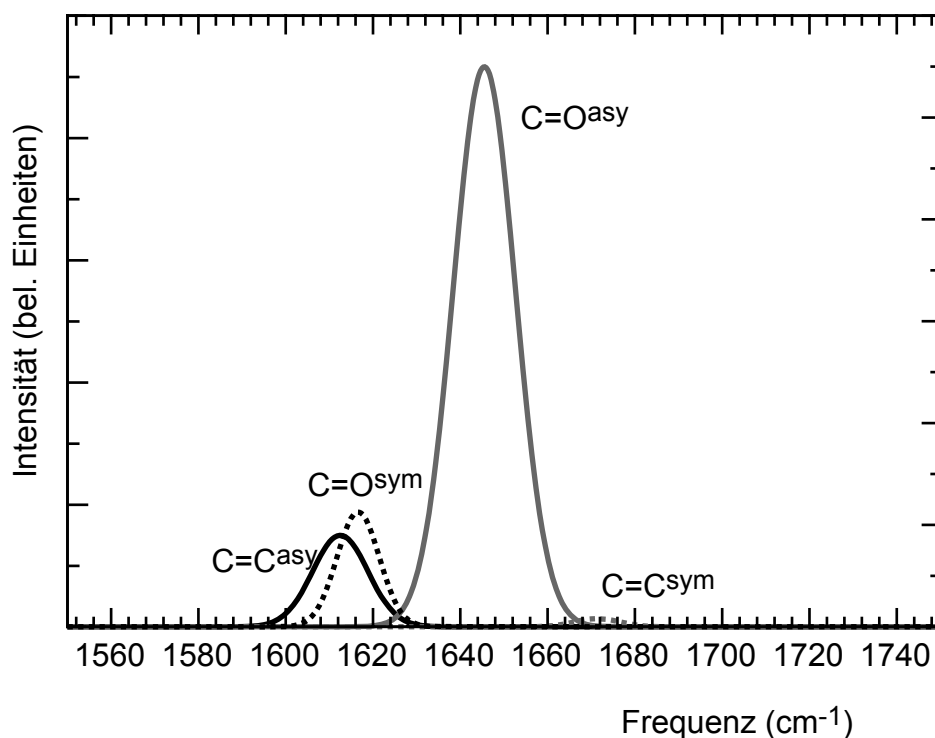


Abbildung 5.12: IR Spektrum von *p*-Benzochinon in Wasser berechnet aus Schnappschüssen der (VDB/LDA)/MM Trajektorie mit dem INMA Protokoll. Weitere Erklärungen finden sich im Text.

nen die symmetrischen Moden an IR Intensität aufgrund der gebrochenen Symmetrie des *p*-Benzochinons in seinen Solvathüllen.

Abbildung 5.13 vergleicht die INMA mit den FTTCF Bandenlagen. Um die Lösungsmittelleffekte auf die Schwingungsfrequenzen ablesen zu können, sind dort ferner noch die Vakuumrechnung VDB/LDA und die Clusterrechnung (VDB/LDA)/MM (vgl. Abb. 5.9) eingezeichnet. Die INMA Frequenzen sind gegenüber dem FTTCF Ergebnis im Mittel leicht um 5 cm^{-1} blauverschoben. Damit liefern beide Protokolle zur Berechnung von Schwingungsspektren in Lösung ähnliche aber nicht identische Ergebnisse. Ob diese Unterschiede jedoch statistisch signifikant sind, ist unklar, da die Datenbasis für beide Methoden sehr dürftig ist. Diese Frage ließe sich nur durch eine entsprechend längere DFT/MM Trajektorie für FTTCF und einen dementsprechend größeren Satz unabhängiger INMA Schnappschüsse beantworten. Eine so vergrößerte Datenbasis würde auch einen Vergleich der Linienbreiten erlauben, für den die Statistik hier unzureichend ist. Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse trotz der schlechten Statistik zeigt, dass im Prinzip beide Protokolle zur Berechnung von Schwingungsspektren verwendbar sind. Die INMA Technik mag hierbei sogar Vorteile bieten, da sie keine Artefakte wie die unerklärte Bande bei 1687 cm^{-1} im FTTCF Spektrum aufweist.

Die relativen Intensitäten der Moden unterscheiden sich zwischen dem INMA und dem FTTCF Spektren deutlich. Während die $\text{C}=\text{O}^{\text{asy}}$ Mode das INMA Spektrum do-

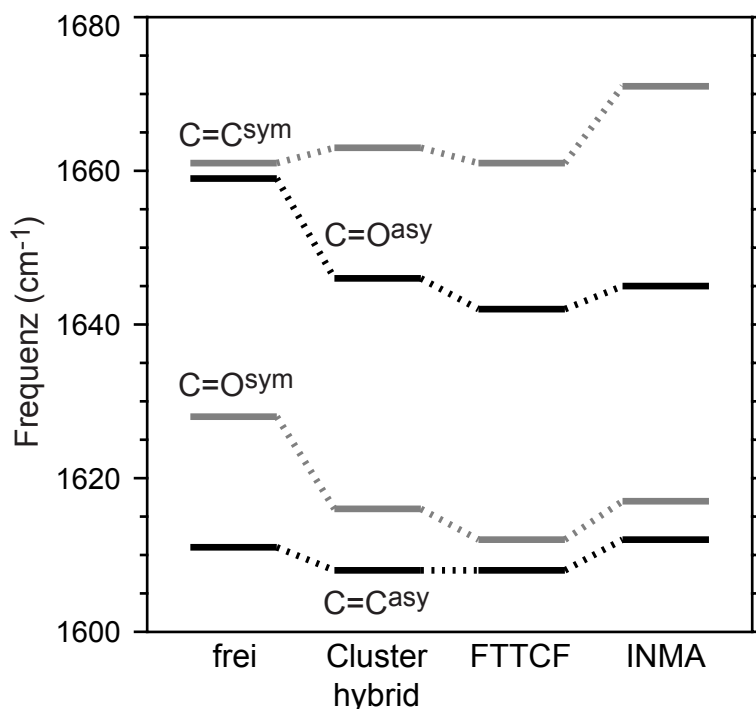


Abbildung 5.13: Lösungsmittelleffekte auf die Bandenlagen der C=C und C=O Moden von *p*-Benzochinon. Die Vakuumrechnung mit VDB/LDA (frei) wird mit den (VDB/LDA)/MM Frequenzen des kleinen Chinon–Wasser Clusters (Cluster hybrid) und mit den FTTCF und INMA Daten verglichen. Weitere Erklärungen finden sich im Text.

minierte und auch die Summe aus den stark überlappenden C=C^{asy} und C=O^{sym} Moden nicht einmal die halbe Intensität der C=O^{asy} Mode erreicht, beschreibt das FTTCF Protokoll die C=O^{asy} Bande und die Überlagerung der C=C^{asy} und C=O^{sym} Banden als etwa gleich intensiv. Hier zeigt sich ein weiteres Problem des FTTCF Protokolls. Beim Übergang vom unendlichen Zeitintegral in Gleichung (5.1) zu einer endlichen Zeitspanne, muss gewährleistet sein, dass die Schwingungsenergie in diesem Zeitraum über die Moden gleichverteilt ist. Dies ist bei unserer kurzen 17,5 ps Trajektorie jedoch keinesfalls gegeben, wie sich bei einer nachträglichen Analyse durch meinen Kollegen Matthias Schmitz herausgestellt hat. Gemäß seiner Untersuchungen ist die gleiche Höhe der angesprochenen Banden im FTTCF Spektrum Folge einer im Mittel überproportionalen oder unterproportionalen Besetzung mindestens einer der drei beteiligten Moden während der Simulation. Die Bandenlagen sollten jedoch bei der FTTCF Methode hiervon weitestgehend unbeeinflusst sein. Man beachte, dass für das INMA Protokoll keine solche Gleichverteilung vorausgesetzt werden muss. Für eine weiterführende Diskussion, wie man trotz dieser Schwierigkeiten aus einer DFT/MM Dynamiksimulation gültige IR Spektren berechnen kann, möchte ich an dieser Stelle auf die aktuellen Arbeiten von Matthias Schmitz und Paul Tavan verweisen [126].

Zum Abschluss vergleichen wir in Abbildung 5.13 noch die Bandenlagen der bei-

den Lösungsmittelspektren mit jenen der Rechnung zum kleinen Chinon–Wasser Cluster (Cluster hybrid), bei welcher ebenfalls die (VDB/LDA)/MM Methode angewandt wurde. Zieht man die FTTCF Auflösung von 4 cm^{-1} in Betracht, so stimmen die Cluster Frequenzen im wesentlichen mit jenen der FTTCF Methode überein, auch wenn sie eine tendenzielle Blauverschiebung aufweisen, die etwas schwächer als bei den INMA Frequenzen ausfällt. INMA sieht die $\text{C}=\text{C}^{\text{sym}}$ Bande gegenüber der Vakuumrechnung deutlich blauverschoben. Dagegen stellen die anderen beiden Methoden keine solche Verschiebung fest. Alle drei Zugänge zur Vorhersage von Lösungsmittelleffekten sagen gleichermaßen deutliche Rotverschiebungen von etwa 14 cm^{-1} der beiden $\text{C}=\text{O}$ Frequenzen voraus. Interessanterweise zeigen die $\text{C}=\text{O}$ Moden bei FTTCF nur eine ganz schwache Rotverschiebung gegenüber der Clusterrechnung, wenn wir diese angesichts der beschränkten FTTCF Auflösung überhaupt als statistisch signifikant ansehen. Hier hatten wir aufgrund der zusätzlichen Verlängerung der $\text{C}=\text{O}$ Bindung von $0,003\text{ \AA}$ gegenüber der Clusterrechnung, die ähnlich groß ausfiel wie zwischen der Vakuum und der Cluster Beschreibung ($0,004\text{ \AA}$), einen deutlich größeren Effekt erwartet (siehe oben). Damit scheint es, dass die Bindungslängen zwar in statischen Rechnungen mit den entsprechenden Kraftkonstanten und Frequenzen korrelieren, dies jedoch bei einer dynamischen Rechnung nicht zwangsläufig der Fall sein muss. Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die, trotz der immensen aufgewendeten Rechenzeit, immer noch sehr kurze $17,5\text{ ps}$ DFT/MM Trajektorie eine abschließende Bewertung der Vor- und Nachteile der FTTCF und INMA Protokolle zur Berechnung von lösungsmittelinduzierten Frequenzverschiebungen in Schwingungsspektren noch nicht erlaubt, da die zugrunde liegende Statistik noch zu schlecht ist.

Experimentelle Daten von *p*-Benzochinon in Wasser sind rar – uns ist nur die Raman Bande der $\text{C}=\text{C}^{\text{sym}}$ Mode bei 1668 cm^{-1} bekannt. Diese Frequenz wird jedoch sowohl von FTTCF mit 1661 cm^{-1} als auch von INMA mit 1671 cm^{-1} sehr gut vorhergesagt.

5.2.4 Zusammenfassung

Wir haben zwei verschiedene Protokolle, FTTCF und INMA, untersucht, die zur Berechnung von IR Spektren von Molekülen in polaren Lösungsmitteln anhand einer DFT/MM MD Simulation eingesetzt werden können. Um uns auf die dazu notwendige DFT/MM Beschreibung festlegen zu können, haben wir anhand von Vakuumrechnungen an isoliertem *p*-Benzochinon und einem kleinen Chinon–Wasser Cluster verschiedene DFT Methoden untersucht und verglichen. Dabei stellten wir fest, dass die recht einfache und recheneffiziente VDB/LDA Beschreibung sich in einem DFT/MM Szenario relativ gut schlägt, insbesondere da das hybride (VDB/LDA)/MM Kraftfeld einige Mängel der reinen VDB/LDA Methode bei der Beschreibung von molekularen Clustern beheben kann. Mit der so etablierten DFT/MM Methode zur Untersuchung von *p*-Benzochinon in Wasser, haben wir das Schwingungsspektrum dieses Moleküls mittels der Autokorrelationsfunktionen des Dipolmoments und genäherter Normalkoordinaten bestimmt (FTTCF). Parallel dazu haben wir mit einem alternativen Protokoll das IR Spektrum aus einer Reihe von instantanen Normalmodenanalysen an Schnappschüssen bestimmt (INMA), welche entlang der DFT/MM Trajektorie hinreichend unabhängig gewählt wurden. Beide Proto-

kolle stimmen bezüglich der Schwingungsfrequenzen innerhalb der statistischen Fehlergrenzen überein. Zwar konnten wir aus unserer 17,5 ps kurzen DFT/MM MD Trajektorie, für welche bereits ein enormer Rechenaufwand nötig war, vergleichbare Frequenzen gewinnen, sie war jedoch zu kurz, um uns einen Vergleich der inhomogenen Bandenbreiten und IR Intensitäten zwischen den FTTCF und INMA Protokollen zu erlauben. Es scheint aber, als ließen sich mit dem INMA Protokoll einige Artefakte vermeiden, die eine FTTCF Analyse erschweren können.

Für das untersuchte *p*-Benzochinon in Wasser reproduzierten beide Methoden die einzige experimentell bekannte Bandenlage der symmetrischen C=C Streckmode. Im Gegensatz zu klassischen MM/MD Simulationen konnten wir beträchtliche Wasserstoffbrücken zwischen den Carbonylgruppen des Chinons und ihren umliegenden Solvathüllen feststellen. Die Wassermoleküle hielten sich im Mittel 2,5 ps in diesen Solvathüllen auf, die Wasserstoffbrücken fluktuierten auf einer wesentlich kleineren Zeitskala.

5.3 Fazit

Anhand der Chinone im bakteriellen Reaktionszentrum und eines Chinons in wässriger Lösung konnten wir Einblicke in die Methodologie der Berechnung von Schwingungsspektren in kondensierter Phase nach dem aktuellen Stand der Forschung gewinnen. Dabei sahen wir einerseits, dass die Bestimmung der Bandenlagen in kondensierter Phase bereits mit ähnlicher Genauigkeit möglich ist, wie sie bislang nur von Gasphasenspektren bekannt war. Andererseits war es uns bei Chinon in Wasser, trotz der großen investierten Rechenzeit, nicht möglich, für FTTCF eine hinreichend lange Trajektorie zu berechnen, bzw. für INMA ein hinreichend großes Ensemble von Solvathüllen zu generieren, um die inhomogenen Verbreiterungen der Schwingungsbanden statistisch verlässlich bestimmen zu können. Hierzu müssen weniger rechenintensive Protokolle untersucht werden, welche keine vollständig mit DFT/MM Methoden berechnete Trajektorie benötigen.

Eine vielversprechende Alternative ist die Generierung von INMA Schnappschüssen aus einer MM/MD Simulation, von denen aus jeweils nur relativ kurze DFT/MM Trajektorien integriert werden müssen, wie bereits weiter oben angedeutet wurde. Damit lassen sich beispielsweise die Konformationsräume auch solcher Lösungsmittel statistisch relevant abtasten, bei denen starke Fluktuationen auf sehr viel längeren Zeitskalen stattfinden, als dies bei homogenem Wasser der Fall ist. Dies ist insbesondere für Moleküle in ionischen Lösungen relevant, bei denen sich Ionen durch langsame Diffusion dem untersuchten Molekül nähern können und dann an dessen Ort temporär starke elektrische Felder erzeugen. Dass solche Prozesse für die berechneten Schwingungsspektren tatsächlich von Bedeutung sind, konnte von Markus Eichinger und mir bereits an einer kleinen protonierten Schiffbase in ionischer Lösung gezeigt werden [114, 214]. Da diese Rechnungen jedoch noch stochastische Randbedingungen verwendet hatten, müssen diese Ergebnisse aufgrund der damit verbundenen und in der Einführung (siehe Abschnitt 1.2.3) angesprochenen unzulänglichen Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik noch verifiziert werden. Eine auf Basis dieser Rechnungen von Marco Klähn weiterentwickelte Version

eines solchen (MM/MD)/INMA Protokolls, bei der bereits der SAMM/RF Algorithmus zum Einsatz kam, steht unmittelbar vor der Publikation und zeigt die Vergleichbarkeit dieses Ansatzes mit experimentellen Ergebnissen (M. Klähn, G. Mathias, J. Schlitter, M. Nonella, K. Gerwert, P. Tavan; Manuskript in Vorbereitung [125]).

A Konstanten C_l der Entwicklung des Reaktionsfeld-Potentials

In diesem Abschnitt werden die Konstanten C_l (2.11) gegeben, die in den Koeffizienten der Taylorentwicklung (2.11) des Kirkwood RF Potentials (2.4) auftreten. Eine ähnliche Darstellung wurde bereits von Kirkwood verwendet [128].

Die Polynome[128]

$$K_l(x) = \sum_{j=0}^l \frac{2^j l! (2l-j)!}{j! (2l)! (l-j)!} x^j \quad (\text{A.1})$$

lassen sich durch die Rekursion

$$\begin{aligned} K_0(x) &= 1 \\ K_1(x) &= 1 + x \\ K_{l+1}(x) &= K_l(x) + \frac{x^2 K_{l-1}(x)}{4l^2 - 1} \end{aligned} \quad (\text{A.2})$$

berechnet. Mit Hilfe diese Polynome schreiben sich die Konstanten $C_l = C_l(\varepsilon_e, \varepsilon_a, \kappa, R_b)$ der Reaktionsfeld-Entwicklung (2.4) als

$$C_0 = - \left(\frac{1}{\varepsilon_e} - \frac{1}{\varepsilon_a} \right) \frac{1}{R_b} - \frac{\kappa}{\varepsilon_a(1 + \kappa R_b)} \quad (\text{A.3})$$

und für $l > 0$ als

$$C_l = - \frac{\varepsilon_a - \varepsilon_e}{\varepsilon_e} \frac{l+1}{R_b^{2l+1} ((l+1)\varepsilon_a + l\varepsilon_e)} - \frac{\frac{\kappa^2}{\varepsilon_a} \frac{2l+1}{R_b^{2l-1} (2l-1)} \left(\frac{\varepsilon_a}{(l+1)\varepsilon_a + l\varepsilon_e} \right)^2}{\frac{K_{l+1}(\kappa R_b)}{K_{l-1}(\kappa R_b)} + \frac{l(\varepsilon_a - \varepsilon_e)}{(l+1)\varepsilon_a + l\varepsilon_e} \frac{\kappa^2 R_b^2}{4l^2 - 1}}. \quad (\text{A.4})$$

Im Limes $\kappa \rightarrow 0$ reduziert sich Glg. (2.2) auf die Laplace-Gleichung

$$\Delta \Phi_a(\mathbf{r}) = 0, \quad (\text{A.5})$$

die Region II beschreibt, und die zweiten Terme in Glgn. (A.3) und (A.4) gehen stetig gegen Null, da gilt: $\lim_{x \rightarrow 0} K_l(x) = 1$.

B Abschneidealgorithmus zur Bestimmung der Menge \mathcal{W}_{jh_t}

Hier verwenden wir die hierarchische Clustering-Struktur von SAMM um einen effizienten Abschneidealgorithmus zu entwickeln, der zu einem gegebenen Cluster C_{jh_t} die Bilder der Partnercluster findet, welche die MIC erfüllen. Zu diesem Zweck muss die Wechselwirkungsliste \mathcal{W}_{jh_t} [Glg. (2.16)] auf der obersten Hierarchiestufe h_t bestimmt werden. Dieser algorithmische Schritt benötigt

$$N_{\text{dist}} = \alpha N_{\text{box}} n_{h_t}^2 \quad (\text{B.1})$$

Abstandsberechnungen. In Glg. (B.1) bezeichnet N_{box} die Zahl der Nachbarzellen, die wechselwirkende Cluster enthalten können (vgl. Abschnitt 2.2.2), z.B. gilt für ein kubisches Simulationssystem $N_{\text{box}} = 27$. Der Proportionalitätsfaktor α misst die Effizienz des zur Bestimmung von \mathcal{W}_{jh_t} verwendeten Algorithmus. Eine vollständige Berechnung aller Abstände zwischen einem Cluster und allen $N_{\text{box}} n_{h_t}$ Bild-Clustern entspricht $\alpha = 1$ und würde bei der in Abschnitt 2.3.1 beschriebenen Simulation RF40 bis zu $N_{\text{dist}} = 1 \cdot 2560^2 \cdot 19 = 125 \cdot 10^6$ Abstandsberechnungen erfordern.

Diese Zahl kann jedoch erheblich reduziert werden, indem man die räumliche Information ausnutzt, die in der Baumstruktur des Clusterings oberhalb der Stufe h_t steckt. Zwar ist h_t die höchste Stufe, auf der bei SAMM/RF elektrostatische Wechselwirkungen berechnet werden, dennoch werden beim Durchlaufen des Clustering Algorithmus noch höhere Hierarchiestufen erzeugt, welche in der Baumstruktur zur Verfügung stehen. Wir bezeichnen die höchste so erzeugte Stufe als h_{max} mit $h_{\text{max}} > h_t$.

Der Algorithmus funktioniert nun wie folgt:

Schritt 1: Bestimme eine Obergrenze σ_{jh}^m für die die Ausdehnung jedes Clusters auf jeder Stufe h mit $h_{\text{max}} \geq h > h_t$

Durch die Halbdigonale

$$\sigma_{jh}^m = \frac{1}{2} |\mathbf{r}_j^{\text{max}} - \mathbf{r}_j^{\text{min}}|, \quad (\text{B.2})$$

des Minimalquaders um C_{jh} , der mit

$$\mathbf{r}_j^{\text{max}} = \left(\max_{i \in C_{jh}} \{x_i\}, \max_{i \in C_{jh}} \{y_i\}, \max_{i \in C_{jh}} \{z_i\} \right)^t \quad (\text{B.3})$$

und mit analogem $\mathbf{r}_j^{\text{min}}$ bestimmt ist, wird ein Maß für die Ausdehnung eines Clusters C_{jh} auf der Stufe h mit $h_{\text{max}} \geq h > h_t$ gegeben. Insbesondere gilt für die Zentren $\mathbf{r}_{kh'}$ der Kinder $C_{kh'}$ von C_{jh}

$$|\mathbf{r}_{kh'} - \mathbf{r}_{jh}| \leq \sigma_{jh}^m, \quad (\text{B.4})$$

d.h. alle Kinder liegen in einer Kugel mit Radius σ_{jh}^m um das Zentrum von C_{jh} . Die Minimalquader und damit die σ_{jh}^m können hierarchisch berechnet werden, indem man die Minimalquader der Kinder zu dem des Elternclusters kombiniert. Dies erfordert minimalen Rechenaufwand, wie aus (B.3) leicht ersichtlich ist. Da die σ_{jh}^m ohnehin bereits durch den SAMM Algorithmus berechnet werden, entsteht dadurch für EGO kein zusätzlicher Rechenaufwand.

Schritt 2: Berechne eine Wechselwirkungsliste auf der Stufe h_{\max}

Für jeden Cluster $C_{jh_{\max}}$ wird eine Liste $\mathcal{V}_{jh_{\max}}$ von Elternclustern $C_{kh_{\max}}$ erzeugt, deren Kinder in den jeweiligen Abschneidekugeln der Kinder von $C_{jh_{\max}}$ liegen können:

Für $j = 1, n_{h_{\max}}$:

Für $k = 1, n_{h_{\max}}$:

Für $u = 0, N_{\text{box}} - 1$:

Wenn gilt $|\mathbf{r}_{jh_{\max}} - (\mathbf{r}_{kh_{\max}} + \mathbf{t}_u)| - \sigma_{jh_{\max}}^m - \sigma_{kh_{\max}}^m < R_c$,
dann füge $C_{kh_{\max}u}$ der Liste $\mathcal{V}_{jh_{\max}}$ hinzu.

Schritt 3: Überprüfe das Abschneidekriterium auf den Stufen $h > h_t$

Für $h = h_{\max} - 1, h_t + 1$, Schritt -1 :

Für $l = 1, n_{h+1}$:

Für alle Kinder C_{jh} von $\mathcal{C}_{l(h+1)}$:

Für alle Kinder C_{khu} von allen $C_{m(h+1)u} \in \mathcal{V}_{l(h+1)}$:

Wenn gilt $|\mathbf{r}_{jh} - (\mathbf{r}_{kh} + \mathbf{t}_u)| - \sigma_{jh}^m - \sigma_{kh}^m < R_c$,
dann füge C_{khu} der Liste \mathcal{V}_{jh} hinzu.

Schritt 4: Erzeuge \mathcal{W}_{jh_t} aus $\mathcal{V}_{l(h_t+1)}$

Für $l = 1, n_{h_t+1}$:

Für alle Kinder C_{jh_t} of $\mathcal{C}_{l(h_t+1)}$:

Für alle Kinder C_{kh_tu} von allen $C_{m(h_t+1)u} \in \mathcal{V}_{l(h_t+1)}$:

Wenn gilt $|\mathbf{r}_{jh_t} - (\mathbf{r}_{kh_t} + \mathbf{t}_u)| < R_c$,
dann füge C_{kh_tu} der Liste \mathcal{W}_{jh_t} hinzu.

Damit wird die ineinandergeschachtelte Baumstruktur der Cluster effektiv für eine hierarchische *top-down* Überprüfung des Abschneidekriteriums verwendet. Um eine weitere Beschleunigung des Algorithmus zu erreichen, wird in den Schritten 2 und 3 noch jeweils die Bedingung $|\mathbf{r}_{jh} - (\mathbf{r}_{kh} + \mathbf{t}_u)| + \sigma_{jh}^m + \sigma_{kh}^m \leq R_c$ überprüft. Trifft diese zu, so sind alle h_t Kinder von C_{khu} näher als R_c an allen h_t Kindern von C_{jh} , und damit müssen auf den niedrigeren Hierarchiestufen keine Abstände mehr für Paare von Kindern von jeweils C_{jh} und C_{khu} überprüft werden.

Um die Effizienz des gerade beschriebenen Algorithmus zu bestimmen, wurde der Faktor α aus Glg. (B.1) für verschiedene Simulationssysteme bestimmt. Tabelle B.1 gibt die entsprechenden Werte an, die eine Reduktion des Rechenaufwands um einen Faktor von etwa 10 anzeigen.

B Abschneidealgorithmus zur Bestimmung der Menge \mathcal{W}_{jh_t}

	N_{Atome}	n_{h_t}	N_{box}	α
TIP3P Wasser	5943	1981	19	0,10
TIP3P Wasser	34566	2560	19	0,12
TIP3P Wasser	119997	2560	19	0,14
Peptid in DMSO	16618	1664	27	0,08
Prion Protein in Wasser	79172	2176	19	0,14
NaCl in Wasser	7088	2372	19	0,10
TIP4P Wasser	7880	1970	19	0,09

Tabelle B.1: Effektivitätsgewinn α durch den Abschneidealgorithmus bei verschiedenen Simulationssystemen.

C Analytische Fortsetzung der Divergenzen in \check{g}

Um zu zeigen, dass \check{g} [Glg. (3.8)] an den Divergenzen der winkelabhängigen Terme analytisch fortgesetzt werden kann, erweitern wir zuerst die Zähler dieser Terme. Zusammenfassen der zu $\cos^2 \vartheta_1$ proportionalen Terme ergibt

$$\frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 + 1)h_\Delta \Delta + h_D D}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} - \frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 - 1)(h_D \Delta + h_\Delta D)}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} = \frac{h_\Delta \Delta - h_D \Delta - h_\Delta D}{\sin^2 \vartheta_1} + \frac{(D + \Delta)(h_D + h_\Delta)}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1}. \quad (\text{C.1})$$

Aus Glg. (3.4) folgt

$$(D + \Delta) \sim \cos \vartheta_1. \quad (\text{C.2})$$

Ebenso folgt aus Glgn. (3.2), (3.4) und (3.6)

$$(h_D + h_\Delta) \sim \cos \vartheta_1, \quad (\text{C.3})$$

Diese beiden Faktoren kürzen sich mit $\cos^{-2} \vartheta_1$ im zweiten Term der rechten Seite von (C.1) heraus. Daher ist $\lim_{\vartheta_1 \rightarrow \pi/2} \check{g}$ endlich.

Um die Divergenz von $\sin^{-2} \vartheta_1$ aufzulösen, schreiben wir D [Glg. (3.4)] als

$$D = 3 \cos \vartheta_1 \sin \vartheta_1 \sin \vartheta_2 \cos \varphi_2 + (3 \cos^2 \vartheta_1 - 1) \Delta \quad (\text{C.4})$$

Einsetzen in die rechte Seite von Glg. (C.1), Multiplizieren und Sortieren ergibt

$$\frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 + 1)h_\Delta \Delta + h_D D}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} - \frac{(3 \cos^2 \vartheta_1 - 1)(h_D \Delta + h_\Delta D)}{3 \cos^2 \vartheta_1 \sin^2 \vartheta_1} = 3h_\Delta \Delta + \frac{\sin \vartheta_2 \cos \varphi_2 [h_D - (3 \cos^2 - 1)h_\Delta]}{\cos \vartheta_1 \sin \vartheta_1}, \quad (\text{C.5})$$

und wir finden aus Glgn. (3.2), (3.6) und (C.4)

$$h_D - (3 \cos^2 - 1)h_\Delta \sim \cos \vartheta_1 \sin \vartheta_1. \quad (\text{C.6})$$

Damit sind auch $\lim_{\vartheta_1 \rightarrow 0} \check{g}$ und $\lim_{\vartheta_1 \rightarrow \pi} \check{g}$ endlich. Diese analytischen Fortsetzungen können jedoch numerisch instabil sein, da sie auf kleinen Summen und Differenzen von h_Δ und h_D beruhen.

Literaturverzeichnis

- [1] Watson, J. D. und F. H. C. Crick. A Structure for Deoxyribose Nucleic Acid. *Nature* **171**, 737–738 (1953). 1
- [2] Lehninger, A. L. *Biochemistry*. Worth publishers, New York (1975). 1
- [3] Perna, N. T., G. Plunkett III, V. Burland, B. Mau, J. D. Glasner *et al.* Genome sequence of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* O157:H7. *Nature* **409**, 529–533 (2001). 1
- [4] The Arabidopsis Genome Initiative. Analysis of the genome sequence of the flowering plant *Arabidopsis thaliana*. *Nature* **408**, 796–815 (2000). 1
- [5] Mouse Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and comparative analysis of the mouse genome. *Nature* **420**, 520–562 (2002). 1
- [6] International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* **409**, 860–921 (2001). 1
- [7] James, P. Protein identification in the post-genome era: the rapid rise of proteomics. *Quart. Rev. Biophys.* (1997). 1
- [8] Creighton, T. E. *Proteins*. W. H. Freeman and Company, San Francisco (1984). 2
- [9] Christen, H. R. *Grundlagen der organischen Chemie*. Verlag Sauerländer Aarau, Diesterweg Salle, Frankfurt am Main (1970). 2
- [10] Palczewski, K., T. Kumasaka, T. Hori, C. A. Behnke, H. Motoshima *et al.* Crystal Structure of Rhodopsin: A G Protein-Coupled Receptor. *Science* (2000). 3, 104
- [11] Berman, H., J. Westbrook, Z. Feng, G. Gilliland, T. Bhat, H. Weissig, I. Shindyalov und P. Bourne. The Protein Data Bank. *Nucleic Acids Research* **28**, 235–242 (2000). 3
- [12] Humphrey, W., A. Dalke und K. Schulten. VMD - Visual Molecular Dynamics. *J. Molec. Graphics* **14**, 33–38 (1996). 3
- [13] Creighton, T. E., (Herausgeber) *Protein Folding*. W. H. Freeman and Company (1992). 2
- [14] Robinson, G. W., S.-B. Zhu, S. Singh und M. W. Evans. *Water in Biology, Chemistry and Physics: Experimental Overviews and Computational Methodologies*, Band 9 von *Contemporary Chemical Physics*. World Scientific, Singapore, New Jersey, London, Hong Kong (1996). 2, 12, 13, 81
- [15] Eaton, W. A., V. Munoz, S. J. Hagen, G. S. Jas, L. J. Lapidus, E. R. Henry und J. Hofrichter. Fast kinetics and mechanisms in protein folding. *Ann. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **29**, 327–359 (2000). 2
- [16] Clarke, J. und G. Schreiber. Folding and binding - new technologies and new perspectives. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **13**, 71–74 (2003). 2

- [17] Vendruscolo, M. und E. Paci. Protein folding: bringing theory and experiment closer together. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **13**, 82–87 (2003). 2
- [18] Schoenlein, R. W., L. A. Peteanu, R. A. Mathies und C. V. Shank. The 1st step in vision - femtosecond isomerization of rhodopsin. *Science* **254**, 412–415 (1991). 3, 93
- [19] Fain, G. L., H. R. Matthews, M. C. Cornwall und Y. Koutalos. Adaptation in vertebrate photoreceptors. *Physiol. Rev.* **81**, 117–151 (2001). 3, 93
- [20] Hoppe, W., W. Lohmann, H. Markl und H. Ziegler, (Herausgeber) *Biophysik*. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, 2. Auflage (1982). 4
- [21] Allen, M. P. und D. Tildesley. *Computer Simulations of Liquids*. Clarendon, Oxford (1987). 4, 7, 38, 53, 56, 57, 67, 74, 77
- [22] McCammon, J. A. und S. C. Harvey. *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*. Cambridge University Press, Cambridge (1987). 4
- [23] Brooks III, C. L., M. Karplus und B. M. Pettitt. *Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics*, Band LXXI von *Advances in Chemical Physics*. John Wiley & Sons, New York (1988). 4, 19
- [24] Frenkel, D. und B. Smit. *Understanding Molecular Simulations: From Algorithms to Applications*, Band 1 von *COMPUTATIONAL SCIENCE SERIES*. Academic Press, San Diego, London, 2 Auflage (2002). 4, 7, 10, 18, 41
- [25] Nonella, M., G. Mathias, M. Eichinger und P. Tavan. Structures and Vibrational Frequencies of the Quinones in *Rb. sphaeroides* Derived by a Combined Density Functional/Molecular Mechanics Approach. *J. Phys. Chem. B* **107**, 316–322 (2003). 4, 31, 100, 109, 110, 111, 113, 115, 117, 119, 126, 132, 133
- [26] Nonella, M., G. Mathias und P. Tavan. Infrared Spectrum of *p*-Benzoquinone in Water Obtained from a QM/MM Hybrid Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem. A* **107**, 8638–8647 (2003). 4, 30, 31, 110, 111, 127, 128, 129, 131, 133, 136
- [27] Spörlein, S., H. Carstens, H. Satzger, C. Renner, R. Behrendt, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth und J. Wachtveitl. Ultrafast spectroscopy reveals sub-nanosecond peptide conformational dynamics and validates molecular dynamics simulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 7998–8002 (2002). 4, 30, 91
- [28] Alder, B. J. und T. E. Wainwright. Phase Transition for a Hard Sphere System. *J. Chem. Phys.* **27**, 1208–1209 (1957). 5
- [29] Rahman, A. Correlations in the Motion of Atoms in Liquid Argon. *Phys. Rev.* **136**, A405–A411 (1964). 5, 7, 8, 9, 11
- [30] Haken, H. und H. C. Wolf. *Molekülphysik und Quantenchemie*. Springer-Verlag, Berlin (1991). 5, 6, 92
- [31] Møller, C. und M. S. Plesset. Note on an Approximation Treatment for Many-Electron Systems. *Phys. Rev.* **46**, 618–622 (1934). 6
- [32] Duch, W. Configuration interaction method: the past and future perspectives. *J. Mol. Struct.: THEOCHEM* **27**, 27–49 (1991). 6
- [33] Karwowski, J. *Methods in Computational Molecular Physics*, Seiten 65–98. Plenum, New York (1992). 6

-
- [34] Shavitt, I. The history and evolution of configuration interaction. *Mol. Phys.* **94**, 3–17 (1998). 6
- [35] Rahman, A. und F. H. Stillinger. Molecular Dynamics Study of Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **55**, 3336–3359 (1971). 7, 11, 12, 13
- [36] Krishnan, R. und J. A. Pople. *Int. J. Quantum Chem.* **14**, 91 (1978). 8
- [37] Dunning, Jr., T. H. Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. *J. Chem. Phys.* **90**, 1007–1023 (1989). 8
- [38] Frisch, M. J., G. W. Trucks, H. B. Schlegel, P. M. W. Gill, B. G. Johnson *et al.* GAUSSIAN 98, Revision A.7. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998). 8, 21, 95, 113
- [39] Verlet, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. I. Thermodynamical Properties of Lennard-Jones Molecules. *Phys. Rev.* **159**, 98–103 (1967). 9, 11
- [40] Hockney, R. W. und S. P. Goel. *J. Comput. Phys.* **14**, 148 (1974). 9
- [41] Grubmüller, H. und P. Tavan. Multiple time step algorithms for molecular dynamics simulations of proteins: How good are they? *J. Comput. Chem.* **19**, 1534–1552 (1998). 10
- [42] Verlet, L. Computer “Experiments” on Classical Fluids. II. Equilibrium Correlation Functions. *Phys. Rev.* **165**, 201–214 (1968). 11
- [43] Levesque, D. und L. Verlet. Computer “Experiments” on Classical Fluids. III. Time-Dependent Self-Correlation Functions. *Phys. Rev. A* **2**, 2514–2528 (1970). 11
- [44] Stillinger, F. H. und A. Rahman. Molecular Dynamics Study of Temperature Effects on Water Structure and Kinetics. *J. Chem. Phys.* **57**, 1281–1292 (1972). 11
- [45] Stillinger, F. H. und A. Rahman. Improved simulation of liquid water by molecular dynamics. *J. Chem. Phys.* **60**, 1545–1557 (1974). 11, 13, 66
- [46] Chen, S.-H., K. Toukan, C.-K. Loong, D. L. Price und J. Teixeira. Hydrogen-Bond Spectroscopy of Water by Neutron Scattering. *Phys. Rev. Lett.* **53**, 1360–1363 (1984). 12
- [47] Goldstein, H. *Classical Mechanics*. Addison-Wesley Publishing Company, Inc., Menlo Park, California (1970). 12
- [48] Ryckaert, J. P., G. Ciccotti und H. J. C. Berendsen. Numerical Integration of the Cartesian Equations of Motion of a System with Constraints: Molecular Dynamics of n-Alkenes. *J. Comput. Phys.* **23**, 327–341 (1977). 12
- [49] Miyamoto, S. und P. A. Kollman. SETTLE: An Analytical Version of the SHAKE and RATTLE Algorithms for Rigid Water Models. *J. Comput. Chem.* **13**, 952–962 (1992). 12, 54, 74
- [50] Hess, B., H. Bekker, H. J. C. Berendsen und J. G. Fraaije. LINCS: A Linear Constraint Solver for Molecular Simulations. *J. Comput. Chem.* **18**, 1463–1472 (1997). 12
- [51] Kräutler, V., W. F. van Gunsteren und P. Hünenberger. A Fast SHAKE Algorithm to Solve Distance Constraint Equations for Small Molecules in Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **22**, 501–508 (2001). 12, 44, 53, 74
- [52] Clough, S. A., Y. Beers, G. P. Klein und L. S. Rothman. Dipole moment of water from Stark measurements of H₂O, HDO and D₂O. *J. Chem. Phys.* **59**, 2254–2259 (1973). 12

- [53] Murphy, W. F. The Rayleigh depolarization ratio and rotational Raman spectrum of water vapor and the polarizability components for the water molecule. *J. Chem. Phys.* **67**, 5877–5882 (1977). 12
- [54] Coulson, C. A. und D. Eisenberg. Interactions of H₂O molecules in ice. I. The dipole moment of an H₂O molecule in ice. *Proc. R. Soc. London. Ser. A.* **291**, 445–453 (1966). 12
- [55] Laasonen, K., A. Pasquarello, R. Car, C. Lee und D. Vanderbilt. Car-Parrinello molecular dynamics with Vanderbilt ultrasoft pseudopotentials. *Phys. Rev. B* **47**, 10142–10153 (1993). 12
- [56] Eichinger, M., P. Tavan, J. Hutter und M. Parrinello. A hybrid method for solutes in complex solvents: Density functional theory combined with empirical force fields. *J. Chem. Phys.* **110**, 10452–10467 (1999). 12, 27, 66, 110, 113, 115, 116, 121, 131
- [57] M.-C. Bellissent-Funel, L. B. und J. Teixeira. The inelasticity correction for liquid water in neutron scattering. *J. Phys.: Condens. Matter* **3**, 4065–4074 (1991). 12
- [58] Mas, E. M., R. Bukowski und K. Szalewicz. *Ab initio* three-body interactions for water. I. Potential and structure of water trimer. *J. Chem. Phys.* **118**, 4386–4403 (2003). 13
- [59] Mas, E. M., R. Bukowski und K. Szalewicz. *Ab initio* three-body interactions for water. II. Effects on structure and energetics of liquid. *J. Chem. Phys.* **118**, 4404–4413 (2003). 13
- [60] Ben-Naim, A. und F. H. Stillinger. Aspects of the Statistical Mechanical Theory of Water. In R. A. Horne, (Herausgeber) *Structure and Transport Processes in Water and Aqueous Solutions*, Seite 295. Wiley-Interscience, New York (1972). 13
- [61] Berendsen, H. J. C., J. P. M. Postma, W. van Gunsteren und J. Hermans. Interaction models for water in relation to protein hydration. In B. Pullman, (Herausgeber) *Intermolecular Forces*, Seiten 331–342. Reidel, Dordrecht, Holland (1981). 13, 66, 81
- [62] Jorgensen, W. L., J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey und M. L. Klein. Comparison of simple potential functions for simulating liquid water. *J. Chem. Phys.* **79**, 926–935 (1983). 13, 14, 53, 66, 73, 84, 128
- [63] Mahoney, M. W. und W. L. Jorgensen. A five-site model for liquid water and the reproduction of the density anomaly by rigid, nonpolarizable potential functions. *J. Chem. Phys.* **112**, 8910–8922 (2000). 13, 66, 84
- [64] Stillinger, F. H. und C. W. David. Polarization model for water and its ionic dissociation products. *J. Chem. Phys.* **69**, 1473–1484 (1978). 13, 66
- [65] Sprik, M. und M. L. Klein. A polarizable model for water using distributed charge sites. *J. Chem. Phys.* **89**, 7556–7560 (1988). 13, 66
- [66] Svishchev, I. M., P. G. Kusalik, J. Wang und R. J. Boyd. Polarizable point-charge model for water: Results under normal and extreme conditions. *J. Chem. Phys.* **105**, 4742–4750 (1996). 13
- [67] Jackson, J. D. *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, Inc., New York (1975). 14, 35, 72
- [68] Brooks III, C. L., B. M. Pettitt und M. Karplus. Structural and energetic effects of truncating long ranged interactions in ionic and polar fluids. *J. Chem. Phys.* **83**, 5897–5908 (1985). 15

-
- [69] Tironi, I. G., R. Sperb, P. E. Smith und W. F. van Gunsteren. A generalized reaction field method for molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.* **102**, 5451–5459 (1995). 15, 16, 18, 35, 43, 67
- [70] Hünenberger, P. H. und W. F. van Gunsteren. Alternative schemes for the inclusion of a reaction-field correction into molecular dynamics simulations: Influence on the simulated energetic, structural, and dielectric properties of liquid water. *J. Chem. Phys.* **108**, 6117–6134 (1998). 15, 17, 25, 35, 38, 52, 58, 59, 60, 63, 67, 68, 78
- [71] Brooks, B. R., R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan und M. Karplus. CHARMM: A Program for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations. *J. Comput. Chem.* **4**, 187–217 (1983). 16, 19
- [72] Barker, J. A. und R. O. Watts. Monte Carlo studies of the dielectric properties of water-like models. *Mol. Phys.* **26**, 789–792 (1973). 16, 67
- [73] Alper, H. und R. M. Levy. Dielectric and thermodynamic response of a generalized reaction field model for liquid state simulations. *J. Chem. Phys.* **99**, 9847–9852 (1993). 16
- [74] Mathias, G., B. Egwolf, M. Nonella und P. Tavan. A fast multipole method combined with a reaction field for long-range electrostatics in molecular dynamics simulations: The effects of truncation on the properties of water. *J. Chem. Phys.* **118**, 10847–10860 (2003). 16, 18, 25, 28, 33, 61, 67, 68, 74, 78, 113
- [75] Ewald, P. P. Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotentiale. *Ann. Phys. (Paris)* **IV**, 253–287 (1920). 16, 67
- [76] Hockney, R. W. und J. W. Eastwood. *Computer Simulations Using Particles*. McGraw-Hill, New York (1981). 16, 18, 67
- [77] Darden, T. A., D. York und L. Pedersen. Particle mesh Ewald: An N log(N) method for Ewald sums in large systems. *J. Chem. Phys.* **98**, 10089–10092 (1993). 16, 18, 54, 67, 74
- [78] Born, M. Volumen und Hydratationswärme der Ionen. *Z. Phys.* **1**, 45–48 (1920). 17, 43
- [79] van der Spoel, D., P. J. van Maaren und H. J. C. Berendsen. A systematic study of water models for molecular simulation: Derivation of water models optimized for use with a reaction field. *J. Chem. Phys.* **108**, 10220–10230 (1998). 17, 52, 58, 67, 68
- [80] McCammon, J. A., B. R. Gelin und M. Karplus. Dynamics of Folded Proteins. *Nature* **267**, 585–590 (1977). 19
- [81] van Gunsteren, W. F. und M. Karplus. Effect of constraints, solvent and crystal environment on protein dynamics. *Nature* **293**, 677–678 (1981). 19
- [82] van Gunsteren, W. F. und M. Karplus. Protein Dynamics in Solution and in a Crystalline environment: A Molecular Dynamics Study. *Biochemistry* **21**, 2259 (1982). 19
- [83] van Gunsteren, W. F., H. H. C. Berendsen, J. Hermans, W. G. J. Hol und J. P. M. Postma. Computer simulation of the dynamics of hydrated protein crystals and its comparison with x-ray data. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **80**, 4315–4319 (1983). 19
- [84] Levitt, M. Molecular Dynamics of Macromolecules in Water. *Chem. Scr.* **29A**, 197–203 (1989). 19

- [85] Jorgensen, W. L. und J. Tirado-Rives. The OPLS potential functions for proteins. Energy minimizations for crystals of cyclic peptides and crambin. *J. Am. Chem. Soc.* **110**, 1657–1666 (1988). 19
- [86] van Gunsteren, W., S. Billeter, A. Eising, P. Hünenberger, P. Krüger, A. Mark, W. Scott und I. Tironi. *Biomolecular Simulation: The GROMOS96 Manual and User Guide*. Vdf Hochschulverlag AG an der ETH Zürich, Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich (1996). 19
- [87] Lee, C., W. Yang und R. G. Parr. Development of the Colle-Salvetti correlation energy formula into a functional of the electron density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988). 21, 95, 115
- [88] Becke, A. D. Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange. *J. Chem. Phys.* (1993). 21, 95
- [89] Banks, J. L., G. A. Kaminski, R. Zhou, D. T. Mainz, B. J. Berne und R. A. Friesner. Parametrizing a polarizable force field from *ab initio* data. I. The fluctuating point charge model. *J. Chem. Phys.* **110**, 741–754 (1999). 23
- [90] Tabacchi, G., C. J. Mundy, J. Hutter und M. Parrinello. Classical polarizable force fields parametrized from *ab initio* calculations. *J. Chem. Phys.* **117**, 1416–1433 (2002). 23
- [91] Ponder, J. W. und D. A. Case. Force Fields for Protein Simulations. *Adv. Protein Chem.* **66**, 27–85 (2003). 23
- [92] Brünger, A. T., J. Kuriyan und M. Karplus. Crystallographic *R* Factor Refinement by Molecular Dynamics. *Science* **235**, 458–460 (1987). 23
- [93] Stork, M., A. Giese, H. Kretschmar und P. Tavan. Parallel β -helices as structural motifs for amyloid aggregation: Structural stability of poly-glutamine peptides studied by molecular dynamics simulations. *N.N.* (2004). In preparation. 23, 30
- [94] Tavan, P., H. Carstens und G. Mathias. Molecular dynamics simulations of proteins and peptides: Problems, achievements, and perspectives. In J. Buchner und T. Kiefhaber, (Herausgeber) *Handbook of Protein Folding*. Wiley-VCH, Weinheim (2004). In press. 23
- [95] Smith, P. E. und B. M. Pettitt. Peptides in ionic solutions: A comparison of the Ewald and switching function techniques. *J. Chem. Phys.* **95**, 8430–8441 (1991). 24
- [96] York, D. M., T. A. Darden und L. G. Pedersen. The effect of long-range electrostatic interactions in simulations of macromolecular-crystals: A comparison of the Ewald and truncated list methods. *J. Chem. Phys.* **99**, 8345–8348 (1993). 24
- [97] Walser, R., P. H. Hünenberger und W. F. van Gunsteren. Comparison of Different Schemes to Treat Long-Range Electrostatic Interactions in Molecular Dynamics Simulations of a Protein Crystal. *Proteins* **44**, 509–519 (2001). 24
- [98] Hünenberger, P. H. und J. A. McCammon. Effect of artificial periodicity in simulations of biomolecules under Ewald boundary conditions: A continuum electrostatics study. *Biophys. Chem.* **78**, 69–88 (1999). 24, 27, 67
- [99] Weber, W., P. H. Hünenberger und J. A. McCammon. Molecular Dynamics Simulations of a Polyalanine Octapeptide under Ewald Boundary Conditions: Influence of Artificial Periodicity on Peptide Conformation. *J. Phys. Chem. B* **104**, 3668–3675 (2000). 24, 67

-
- [100] Soper, A. K., F. Bruni und M. A. Ricci. Site site pair correlation functions of water from 25 to 400 °C: Revised analysis of new and old diffraction data. *J. Chem. Phys.* **106**, 247–254 (1997). 25, 68, 78
- [101] Sorenson, J. M., G. Hura, R. M. Glaeser und T. Head-Gordon. What can x-ray scattering tell us about the radial distribution functions of water? *J. Chem. Phys.* **113**, 9149–9161 (2000). 25, 78, 83, 84
- [102] Brooks III, C. L. und M. Karplus. Deformable stochastic boundaries in molecular dynamics. *J. Chem. Phys.* **79**, 6312–6325 (1983). 25
- [103] Brünger, A., C. L. Brooks III und M. Karplus. Stochastic Boundary Conditions for Molecular Dynamics Simulations of ST2 Water. *Chem. Phys. Lett.* **105**, 495–500 (1984). 25
- [104] Appel, A. W. An Efficient Program for Many-Body Simulation. *SIAM J. Sci. Stat. Comput.* **6**, 85–103 (1985). 25
- [105] Barnes, J. und P. Hut. A hierarchical $O(N \log N)$ force-calculation algorithm. *Nature* **324**, 446–449 (1986). 25
- [106] Greengard, L. und V. Rokhlin. A Fast Algorithm for Particle Simulations. *J. Comput. Phys.* **73**, 325–348 (1987). 25, 36
- [107] Niedermeier, C. und P. Tavan. A Structure Adapted Multipole Method for Electrostatic Interactions in Protein Dynamics. *J. Chem. Phys.* **101**, 734–748 (1994). 26, 36, 41, 43, 68, 113
- [108] Niedermeier, C. und P. Tavan. Fast version of the structure adapted multipole method—efficient calculation of electrostatic forces in protein dynamics. *Mol. Simul.* **17**, 57–66 (1996). 26, 43, 68, 74, 113
- [109] Egwolf, B. und P. Tavan. Continuum description of solvent dielectrics in molecular-dynamics simulations of proteins. *J. Chem. Phys.* **118**, 2039–2056 (2003). 27, 28, 43, 47, 52
- [110] Baker, N. A., P. H. Hünenberger und J. A. McCammon. Polarization around an ion in a dielectric continuum with truncated electrostatic interactions. *J. Chem. Phys.* **110**, 10679–10692 (1999). Siehe auch Erratum: **113**, 2510–2511 (2000). 27
- [111] Boresch, S., S. Ringhofer, P. Höchtel und O. Steinhauser. Towards a better description and understanding of biomolecular solvation. *Biophys. Chem.* **78**, 43–68 (1999). 27, 58, 61
- [112] Peter, C., W. F. van Gunsteren und P. H. Hünenberger. Solving the Poisson equation for solute solvent systems using fast Fourier transforms. *J. Chem. Phys.* **116**, 7434–7451 (2002). 27
- [113] Bergdorf, M., C. Peter und P. H. Hünenberger. Influence of cut-off truncation and artificial periodicity of electrostatic interactions in molecular simulations of solvated ions: A continuum electrostatics study. *J. Chem. Phys.* **119**, 9129–9144 (2003). 27, 67
- [114] Mathias, G. *Anwendung von QM/MM Hybridmethoden zur Berechnung der Schwingungsspektren von biologischen Chromophoren in situ*. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, Fakultät für Physik, München, Germany (2000). 27, 110, 121, 123, 129, 140
- [115] Eichinger, M., H. Grubmüller und H. Heller. *User Manual for EGO_VIII, Release 2.0*. Theoretische Biophysik, Institut für Medizinische Optik, Ludwig-Maximilians-Universität, Oettingenstr. 67, D-80585 München (1995). 27

- [116] Eichinger, M. *Guide to the EGO/CPMD interface*. Theoretische Biophysik, Institut für Medizinische Optik, Ludwig-Maximilians Universität, Oettingenstr. 67, D-80585 München (1998). 27
- [117] Hutter, J., A. Alavi, T. Deutsch, M. Bernasconi, S. Goedecker, D. Marx, M. Tuckerman und M. Parinello. *CPMD: Car-Parinello Molecular Dynamics, version 3.3a*. MPI für Festkörperforschung and IBM Zurich Research Laboratory 1995-96 (1999). 27, 110
- [118] Eichinger, M., H. Grubmüller, H. Heller und P. Tavan. FAMUSAMM: A new Algorithm for Rapid Evaluation of Electrostatic Interactions in Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **18**, 1729–1749 (1997). 27, 43, 44, 47, 53, 74, 113
- [119] Egwolf, B. und P. Tavan. Continuum description of ionic and dielectric shielding for molecular-dynamics simulations of proteins in solution. *J. Chem. Phys.* **120**, 2056–2068 (2004). 28, 43, 47, 52
- [120] Neumann, M. Dipole moment fluctuation formulas in computer simulations of polar systems. *Mol. Phys.* **50**, 841–858 (1983). 29, 67
- [121] Schmidt, K. E. und M. A. Lee. Implementing the Fast Multipole Method in Three Dimensions. *J. Stat. Phys.* **63**, 1223–1235 (1991). 29
- [122] Challacombe, M., C. White und M. Head-Gordon. Periodic boundary conditions and the fast multipole method. *J. Chem. Phys.* **107**, 10131–10140 (1997). 29
- [123] Mathias, G. und P. Tavan. Angular resolution and range of dipole-dipole correlations in water. *J. Chem. Phys.* **120**, 4393–4403 (2004). 29, 61, 65, 81
- [124] Carstens, H. *N.N.*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (2004). 30, 44
- [125] Klähn, M., G. Mathias, J. Schlitter, M. Nonella, K. Gerwert und P. Tavan. IR Spectra of phosphate ions in solution: Predictions of a QM/MM approach compared with observations. *J. Phys. Chem. A* (2004). In press. 30, 110, 129, 141
- [126] Schmitz, M. und P. Tavan. *N.N. N.N.* (2004). In preparation. 30, 110, 138
- [127] Vogel, R., F. Siebert, G. Mathias, P. Tavan, G. Fan und M. Sheves. Deactivation of Rhodopsin in the Transition from the Signaling State Meta II to Meta III Involves a Thermal Isomerization of the Retinal Chromophore C=N Double Bond. *Biochemistry* **42**, 9863–9874 (2003). 30, 92, 94, 96, 104, 106
- [128] Kirkwood, J. G. Theory of Solutions of Molecules Containing Widely Separated Charges with Special Application to Zwitterions. *J. Chem. Phys.* **2**, 351–361 (1934). 35, 143
- [129] Ding, H.-Q., N. Karasawa und W. A. Goddard III. Atomic Level Simulations on a Million Particles: The Cell Multipole Method for Coulomb and London Nonbonded Interactions. *J. Chem. Phys.* **97**, 4309–4315 (1992). 36
- [130] Greengard, L. und V. Rokhlin. Rapid Evaluation of Potential Fields in Three Dimensions. Research Report RR-515, YALEU/DCS, Yale University, New Haven (1987). 41, 42, 44
- [131] Martinetz, T. M. und K. J. Schulten. A ‘Neural Gas’ Network Learns Topologies. In O. Simula, (Herausgeber) *Proceedings of the Int. Conf. on Artificial Neural Networks, ICANN-91, Espoo, Finland, 24–28 June 1991*, Seiten 397–402. Elsevier Science Publishers, Amsterdam (1991). 41

-
- [132] Mathias, G., M. Eichinger, H. Carstens, M. Stork, A. Weiss *et al.* EGO-MMII users guide. Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, Ludwig Maximilian Universität München, Oettingenstrasse 67, D-80538 München. In preparation. 43, 73, 110, 113
- [133] Niedermeier, C. *Modellierung elektrostatischer Wechselwirkungen in Proteinen: Eine strukturadaptierte Multipolmethode.* Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität, München (1995). 43, 44
- [134] Weiß, A. *Entwicklung von polarisierbaren Wassermolekülen für Molekulardynamik-Simulationen.* Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, AG Theoretische Biophysik (2001). 43, 47, 52
- [135] Braess, C. *Implementierung einer Kontinuumstheorie für elektrostatische Wechselwirkungen in Molekulardynamik-Simulationen.* Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, AG Theoretische Biophysik (2003). 43, 47
- [136] Berendsen, H. J. C., J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola und J. R. Haak. Molecular dynamics with coupling to an external bath. *J. Chem. Phys.* **81**, 3684–3690 (1984). 44, 53, 73, 77
- [137] Giacovazzo, C., (Herausgeber) *Fundamentals of Crystallography.* Oxford University Press, New York (1992). 46
- [138] Bekker, H. Unification of Box Shapes in Molecular Simulations. *J. Comput. Chem.* **18**, 1930–1942 (1997). 46
- [139] Lindahl, E., B. Hess und D. van der Spoel. GROMACS 3.0: A package for molecular simulation and trajectory analysis. *J. Mol. Model.* **7**, 306–317 (2001). 46, 54, 73
- [140] Message Passing Interface Forum. *MPI: A Message-Passing Interface Standard.* University of Tennessee, Knoxville, Tennessee 37831 (1994). 48
- [141] Geist, A., A. Beguelin, J. Dongarra, W. Jiang, R. Manchek und V. Sunderam. *PVM 3 user's guide and reference manual.* Oak Ridge National Laboratory, Tennessee 37831 (1994). 48
- [142] Kernighan, B. und D. Ritchie. *The C Programming Language.* Prentice-Hall, Inc., Englewood Cliffs, New Jersey 07632 (1978). 49
- [143] OpenMP Architecture Review Board. *OpenMP C and C++ Application Program Interface*, 2.0 Auflage (2002). 49, 51
- [144] Intel Corporation. *Intel C++ Compiler for Linux Systems User's Guide* (2003). 51
- [145] The Portland Group Compiler Technology, STMicroelectronics, Wilsonville, USA. *PGI User's Guide; Parallel Fortran, C and C++ for Scientists and Engineers*, 5.0 Auflage (2003). 51
- [146] Chipot, C., C. Millot, B. Maigret und P. A. Kollman. Molecular dynamics free energy simulations: Influence of the truncation of long-range nonbonded electrostatic interactions on free energy calculations of polar molecules. *J. Chem. Phys.* **101**, 7953–7962 (1994). 52, 58, 60, 67, 68
- [147] Berweger, C. D., W. F. van Gunsteren und F. Müller-Plathe. Force field parametrization by weak coupling. Re-engineering SPC water. *Chem. Phys. Lett.* **232**, 429–436 (1995). 52, 58

- [148] Harvey, S. C., R. K.-Z. Tan und T. E. Cheatham III. The Flying Ice Cube: Velocity Rescaling in Molecular Dynamics Leads to Violation of Energy Equipartition. *J. Comput. Chem.* **19**, 726–740 (1998). 53, 77
- [149] Berendsen, H. J. C., D. van der Spoel und R. van Drunen. GROMACS: A message-passing parallel molecular dynamics implementation. *Comput. Phys. Commun.* **91**, 43–56 (1995). 54, 73
- [150] Essmann, U., L. Perera, M. L. Berkowitz, T. Darden, H. Lee und L. G. Pedersen. A smooth particle mesh Ewald method. *J. Chem. Phys.* **103**, 8577–8593 (1995). 54, 74
- [151] Richardi, J., C. Millot und P. H. Fries. A molecular Ornstein Zernike study of popular models for water and methanol. *J. Chem. Phys.* **101**, 1138–1147 (1999). 58, 61, 68
- [152] Berendsen, H. J. C., J. R. Grigera und T. P. Straatsma. The Missing Term in Effective Pair Potentialst. *J. Phys. Chem.* **91**, 6269–6271 (1987). 65, 80
- [153] Guillot, B. A reappraisal of what we have learnt during three decades of computer simulations on water. *J. Mol. Liq.* **101**, 219–260 (2002). 65, 66
- [154] Head-Gordon, T. und G. Hura. Water Structure from Scattering Experiments and Simulation. *Chem. Rev.* **102**, 2651–2669 (2002). 65, 68
- [155] Laasonen, K., M. Sprik, M. Parrinello und R. Car. "Ab initio" liquid water. *J. Chem. Phys.* **99**, 9080–9089 (1993). 66
- [156] Wallqvist, A. und R. D. Mountain. Molecular models of water: Derivation and description. *Rev. Comput. Chem.* **13**, 183–247 (1999). 66
- [157] Eisenberg, D. und W. Kauzmann. *The Structure and Properties of Water*. Clarendon Press, Oxford (1969). 66
- [158] Hünenberger, P. H. und J. A. McCammon. Ewald artifacts in computer simulations of ionic solvation and ion–ion interaction: A continuum electrostatics study. *J. Chem. Phys.* **110**, 1856–1872 (1999). 67
- [159] Smith, P. E. und B. M. Pettitt. Ewald artifacts in liquid state molecular dynamics simulations. *J. Chem. Phys.* **105**, 4289–4293 (1996). 67
- [160] Hansen, J. P. und I. R. McDonald. *Theory of Simple Liquids*. Academic Press, London (1986). 68
- [161] Steele, W. A. Statistical Mechanics of Nonspherical Molecules. *J. Chem. Phys.* **39**, 3197–3208 (1963). 68
- [162] Santis, A. D. und D. Rocca. The local order in liquid water studied through restricted averages of the angular correlation function. *J. Chem. Phys.* **107**, 9559–9568 (1997). 68
- [163] Santis, A. D. und D. Rocca. Angular distribution functions and specific local structures in liquid water. *J. Chem. Phys.* **107**, 10096–10101 (1997). 68
- [164] Svishchev, I. M. und P. G. Kusalik. Structure in liquid water: A study of spatial distribution functions. *J. Chem. Phys.* **99**, 3049–3058 (1993). 69, 78, 80, 83
- [165] Kusalik, P. G. und I. M. Svishchev. The Spatial Structure in Liquid Water. *Science* **265**, 1219–1221 (1994). 69, 78

-
- [166] Soper, A. K. Orientational correlation function for molecular liquids: The case of liquid water. *J. Chem. Phys.* **101**, 6888–6901 (1994). 69
- [167] Lazaridis, T. und M. Karplus. Orientational correlations and entropy in liquid water. *J. Chem. Phys.* **105**, 4294–4316 (1996). 69
- [168] Kolafa, J. und I. Nezbeda. Effect of short and long range forces on the structure of water. II. Orientational ordering and the dielectric constant. *Mol. Phys.* **98**, 1505–1520 (2000). 69
- [169] Fries, P. H. und G. N. Patey. The solution of the hypernetted-chain approximation for fluids of nonspherical particles. A general method with application to dipolar hard spheres. *J. Chem. Phys.* **82**, 429–440 (1985). 69
- [170] Wertheim, M. S. Exact Solution of the Mean Spherical Model for Fluids of Hard Spheres with Permanent Electric Dipole Moments. *J. Chem. Phys.* **55**, 4291–4298 (1971). 69, 70
- [171] Strodel, P. und P. Tavan. A revised MRCI-algorithm coupled to an effective valence-shell Hamiltonian: II. Application to the valence excitations of butadien. *J. Chem. Phys.* **117**, 4677–4683 (2002). 92
- [172] Hohenberg, P. und W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **136**, B864–B870 (1964). 92, 113
- [173] Kohn, W. und L. J. Sham. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138 (1965). 92, 113, 114
- [174] Nonella, M. und P. Tavan. An unscaled quantum mechanical force field for p-benzoquinone. *Chem. Phys.* **199**, 19–32 (1995). 92, 100, 113, 114, 115, 126
- [175] Neugebauer, J. und B. A. Hess. Fundamental vibrational frequencies of small polyatomic molecules from density-functional calculations and vibrational perturbation theory. *J. Chem. Phys.* **118**, 7215–7225 (2003). 92, 113, 114, 124
- [176] Menon, S. T., M. Han und T. P. Sakmar. Rhodopsin: structural basis of molecular physiology. *Physiol. Rev.* **81**, 1659–1688 (2001). 92
- [177] Vogel, R. und F. Siebert. New insights from FTIR spectroscopy into molecular properties and activation mechanisms of the visual pigment rhodopsin. *Biospectroscopy* **72**, 133–148 (2003). 92
- [178] Okada, T., O. P. Ernst, K. Palczewski und K. P. Hofmann. Activation of rhodopsin: new insights from structural and biochemical studies. *Trends Biochem. Sci.* **26**, 318–324 (2001). 92
- [179] Shichida, Y. und H. Imai. Visual pigment: G-protein-coupled receptor for light signals. *Cell. Mol. Life Sci.* **54**, 1299–1315 (1998). 92
- [180] Helmreich, E. J. M. und K. P. Hofmann. Structure and function of proteins in G protein-coupled signal transfer. *Biochim. Biophys. Acta* **1286**, 285–322 (1996). 93
- [181] Papermaster, D. S. Preparation of retinal rod outer segments. *Methods Enzymol.* **81**, 48–52 (1982). 93
- [182] Melia, T. J., C. W. Cowan, J. K. Angleson und T. G. Wensel. A comparison of the efficiency of G protein activation by ligand-free and light-activated forms of rhodopsin. *Biophys. J.* **73**, 3182–3191 (1997). 93

- [183] Rothschild, K. J., J. Gillespie und W. J. DeGrip. Evidence for rhodopsin refolding during the decay of Meta II. *Biophys. J.* **51**, 345–350. (1987). 93
- [184] Klinger, A. L. und M. S. Braiman. Structural comparison of metarhodopsin II, metarhodopsin III, and opsin based on kinetic analysis of Fourier transform infrared difference spectra. *Biophys. J.* **63**, 1244–1255 (1992). 93
- [185] Vogel, R. und F. Siebert. Conformations of the active and inactive states of opsin. *J. Biol. Chem.* **276**, 38487–38493 (2001). 93
- [186] Ostroy, S. E., F. Erhardt und E. W. Abrahamson. Protein configuration changes in the photolysis of rhodopsin. II. The sequence of intermediates in thermal decay of cattle metarhodopsin in vitro. *Biochim. Biophys. Acta* **112**, 265–277 (1966). 93
- [187] Kibelbek, J., D. C. Mitchell, J. M. Beach und B. J. Litman. Functional equivalence of metarhodopsin II and the G_i -activating form of photolyzed bovine rhodopsin. *Biochemistry* **30**, 6761–6768 (1991). 93
- [188] Lewis, J. W., F. J. van Kuijk, J. A. Carruthers und D. S. Kliger. Metarhodopsin III formation and decay kinetics: comparison of bovine and human rhodopsin. *Vision Res.* **37**, 1–8 (1997). 93
- [189] Chabre, M. und J. Breton. The orientation of the chromophore of vertebrate rhodopsin in the Meta intermediate states and the reversibility of the Meta II–Meta III transition. *Vision Res.* **19**, 1005–1018 (1979). 93, 94
- [190] van Breugel, P. J., P. H. Bovee-Geurts, S. L. Bonting und F. J. Daemen. Biochemical aspects of the visual process. XL. Spectral and chemical analysis of metarhodopsin III in photoreceptor membrane suspensions. *Biochim. Biophys. Acta* **557**, 188–198 (1979). 94, 96
- [191] Reuter, T. Photoregeneration of rhodopsin and isorhodopsin from metarhodopsin III in the frog retina. *Vision Res.* **16**, 909–917 (1976). 94
- [192] Heck, M., S. A. Schädel, D. Maretzki, F. J. Bartl, E. Ritter, K. Palczewski und K. P. Hofmann. Signaling states of rhodopsin. Formation of the storage form, metarhodopsin III, from active metarhodopsin II. *J. Biol. Chem.* **278**, 3162–3169 (2003). 94
- [193] Bartl, F. J., E. Ritter und K. P. Hofmann. Signaling states of rhodopsin: absorption of light in active Metarhodopsin II generates an all-trans-retinal bound inactive state. *J. Biol. Chem.* **276**, 30161–30166 (2001). 94
- [194] Bacskay, G. B. A quadratically convergent Hartree–Fock (QC-SCF) method. Application to closed shell systems. *Chem. Phys.* **61**, 385–404 (1981). 95
- [195] Foresman, J. B. und Æ. Frisch. *Exploring chemistry with electronic structure methods*. Gaussian, Inc., Pittsburgh, PA. (1996). 95
- [196] Longstaff, C. und R. R. Rando. Methylation of the active-site lysine of rhodopsin. *Biochemistry* **24**, 8137–8145 (1985). 96
- [197] Sakmar, T. P., R. R. Franke und H. G. Khorana. Glutamic acid-113 serves as the retinylidene Schiff base counterion in bovine rhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86**, 8309–8313 (1989). 96
- [198] Jäger, F., K. Fahmy, T. P. Sakmar und F. Siebert. Identification of glutamic acid 113 as the Schiff base proton acceptor in the Metarhodopsin II photointermediate of rhodopsin. *Biochemistry* **33**, 10878–10882 (1994). 96

-
- [199] Siebert, F. Application of FTIR spectroscopy to the investigation of dark structures and photoreactions of visual pigments. *Isr. J. Chem.* **35**, 309–323 (1995). 97
- [200] Palings, I., J. A. Pardoen, E. M. van den Berg, C. Winkel, J. Lugtenburg und R. A. Mathies. Assignment of fingerprint vibrations in the resonance Raman spectra of rhodopsin, isorhodopsin, and bathorhodopsin: implications for chromophore structure and environment. *Biochemistry* **26**, 2544–2556 (1987). 97, 104
- [201] Siebert, F. und W. Mäntele. Investigations of the Rhodopsin/Meta I and Rhodopsin/Meta II Transitions of Bovine Rod Outer Segments by Means of Kinetic Infrared Spectroscopy. *Biophys. Struct. Mech.* **6**, 147–164 (1980). 97
- [202] Smith, S. O., A. B. Myers, J. A. Pardoen, C. Winkel, P. P. J. Mulder, J. Lugtenburg und R. Mathies. Determination of retinal Schiff base configuration in bacteriorhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **81**, 2055–2059 (1984). 100, 102, 104
- [203] Smith, S. O., J. A. Pardoen, J. Lugtenburg und R. A. Mathies. Vibrational Analysis of the 13-*cis*-Retinal Chromophore in Dark-Adapted Bacteriorhodopsin. *J. Phys. Chem.* **91**, 804–819 (1987). 100, 101, 102
- [204] Zhou, X., S. J. Mole und R. Liu. Density functional theory of vibrational spectra. 4. Comparison of experimental and calculated frequency of *all-trans*-1,3,5,7-octatetraene — The end of normal coordinate analysis? *Vib. Spectrosc.* **12**, 73–79 (1996). 100, 113
- [205] Grobjean, M. F., P. Tavan und K. Schulten. Quantumchemical Vibrational Analysis of the Retinal Chromophore of Bacteriorhodopsin. *J. Phys. Chem.* **94**, 8059–8069 (1990). 100, 102, 123
- [206] Smith, S. O., M. S. Braiman, A. B. Myers, J. A. Pardoen, J. M. L. Courtin, C. Winkel, J. Lugtenburg und R. A. Mathies. Vibrational Analysis of the *all-trans*-Retinal Chromophore in Light-Adapted Bacteriorhodopsin. *J. Am. Chem. Soc.* **109**, 3108–3125 (1987). 102
- [207] Groenendijk, G. W., W. J. D. Grip und F. J. Daemen. Quantitative determination of retinals with complete retention of their geometric configuration. *Biochim. Biophys. Acta* **617**, 430–438 (1980). 103, 105
- [208] Bagley, K. A., V. Bologh-Nair, A. A. Croteau, G. Dollinger, T. G. Ebrey, L. Eisenstein, M. K. Hong, K. Nakanishi und J. Vittitow. Fourier transform infrared difference spectroscopy of rhodopsin and its photoproducts at low temperature. *Biochemistry* **24**, 6055–6071 (1985). 104
- [209] Okada, T., Y. Fujiyoshi, M. Silow, J. Navarro, E. M. Landau und Y. Shichida. Functional role of internal water molecules in rhodopsin revealed by x-ray crystallography. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 5982–5987 (2002). 104
- [210] Pan, D. und R. A. Mathies. Chromophore structure in Lumirhodopsin and Metarhodopsin I by time-resolved resonance Raman microchip spectroscopy. *Biochemistry* **40**, 7929–7936 (2001). 104
- [211] Groenendijk, G. W., C. W. Jacobs, S. L. Bonting und F. J. Daemen. Dark isomerization of retinals in the presence of phosphatidylethanolamine. *Eur. J. Biochem.* **106**, 119–128 (1980). 105
- [212] Livnah, N. und M. Sheves. The Schiff base bond configuration in bacteriorhodopsin and in model compounds. *Biochemistry* **32**, 7223–7228 (1993). 106

- [213] Cui, Q. und M. Karplus. Molecular properties from combined QM/MM methods. I. Analytical second derivative and vibrational calculations. *J. Chem. Phys.* **112**, 1133–1149 (2000). 110, 124, 125, 126
- [214] Eichinger, M. *Berechnung molekularer Eigenschaften in komplexer Lösungsumgebung: Dichtefunktionaltheorie kombiniert mit einem Molekularmechanik-Kraftfeld*. Dissertation, Ludwig-Maximilians Universität München, Germany (1999). 110, 113, 115, 116, 121, 123, 129, 140
- [215] Morrison, L. E., J. E. Schelhorn, T. M. Cotton, C. L. Bering und P. A. Loach. Electrochemical and Spectral Properties of Ubiquinone and Synthetic Analogues: Relevance to Bacterial Photosynthesis. In B. L. Trumpower, (Herausgeber) *Function of Quinones in Energy Conserving Systems*, Seite 35. Academic Press, New York, London (1982). 111, 124
- [216] Okamura, M. Y., M. L. Paddock, M. S. Graige und G. Feher. Proton and electron transfer in bacterial reaction centers. *Biochim. Biophys. Acta* **1458**, 148–163 (2000). 111
- [217] Ermler, U., G. Fritzsche, S. K. Buchanan und H. Michel. X-ray structure of *Rb. sphaeroides*. *Structure* **2**, 925–936 (1994). 111, 112, 115, 118
- [218] Breton, J., C. Boullais, G. Berger, C. Mioskowski und E. Navedryk. Binding sites of Quinones in photosynthetic bacterial reaction centers investigated by Light-Induced FTIR Difference Spectroscopy: Symmetry of the carbonyl interactions and close equivalence of Q_B vibrations in *Rb. sphaeroides* and *Rps. viridis* probed by isotope labeling. *Biochemistry* **34**, 11606 (1995). 111, 121
- [219] Brudler, R., H. J. M. de Groot, W. B. S. van Liemt, W. F. Steggerda, R. Esmeijer, P. Gast, A. J. Hoff, J. Lugtenburg und K. Gerwert. Asymmetric binding of the 1- and 4-C=O groups of Q_A in *Rhodobacter sphaeroides* R26 reaction centers monitored by Fourier transform infra-red spectroscopy using site-specific isotopically labelled ubiquinone-10. *EMBO J.* **13**, 5523 (1994). 111, 119, 120
- [220] Breton, J., J.-R. Burie, C. Boullais, G. Berger und E. Navedryk. Binding sites of Quinones in photosynthetic bacterial reaction centers investigated by Light-Induced FTIR Difference Spectroscopy: Binding of chainless symmetrical quinones to the Q_A site of *Rhodobacter sphaeroides*. *Biochemistry* **33**, 12405 (1994). 111, 119
- [221] Mancino, L. J., D. P. Dean und R. E. Blankenship. Kinetics and thermodynamics of the $P870^*Q_A^- \rightarrow P870^*Q_B^-$ reaction in isolated reaction centers. *Biochim. Biophys. Acta* **764**, 46–54 (1984). 111
- [222] Kleinfeld, D., M. Y. Okamura und G. Feher. Electron transfer in reaction center of *Rb. sphaeroides*. I. determination of the charge recombination pathway of $D^+Q_AQ_B^-$ and free energy and kinetic relations between $Q_A^-Q_B$ and $Q_AQ_B^-$. *Biochim. Biophys. Acta* **766**, 126–140 (1984). 111
- [223] Burie, J.-R., C. Boullais, M. Nonella, C. Mioskowski, E. Navedryk und J. Breton. Importance of the conformation of methoxy groups on the vibrational and electrochemical properties of ubiquinones. *J. Phys. Chem. B* **101**, 6607 (1997). 111, 119
- [224] Breton, J., C. Boullais, J.-R. Burie, E. Navedryk und C. Mioskowski. Binding sites of Quinones in photosynthetic bacterial reaction centers investigated by Light-Induced FTIR Difference Spectroscopy: Assignment of the interactions of each carbonyl in Q_A in *Rb. sphaeroides* using site-specific ^{13}C labeled ubiquinone. *Biochemistry* **33**, 14378–14386 (1994). 111, 119, 120

-
- [225] Nonella, M. und C. Brändli. Density functional investigation of methoxy-substituted p-benzoquinones: Conformational analysis and harmonic force fields of 2-methoxy- and 2,3-dimethoxy-1,4-benzoquinone. *J. Phys. Chem.* **100**, 14549–14559 (1996). 111, 114, 119
- [226] Robinson, H. H. und S. D. Kahn. Interplay of substituent Conformation and electron affinity in quinone models of quinone reductases. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 4728 (1990). 111
- [227] Nonella, M. A density functional investigation of model molecules for ubisemiquinone radical anions. *J. Phys. Chem. B* **102**, 4217 (1998). 111
- [228] Nonella, M. A quantum chemical investigation of structures, vibrational spectra and electron affinities of the radical of quinone model compounds. *Photosynth. Res.* **55**, 253 (1998). 111
- [229] Nonella, M., C. Boullais, C. Mioskowski, E. Navedryk und J. Breton. Vibrational spectrum and torsional potential of 2-methoxy-3-methyl-1,4-benzoquinone. *J. Phys. Chem. B* **103**, 6363–6370 (1999). 113, 119
- [230] Warshel, A. und M. Levitt. Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme. *J. Mol. Biol.* **103**, 227–249 (1976). 113
- [231] Stanton, R. V., D. S. Hartsough und K. M. Merz. Calculation of Solvation Free Energies Using a Density Functional/Molecular Dynamics Coupled Potential. *J. Phys. Chem.* **97**, 11868–11870 (1993). 113
- [232] Svenssons, M., S. Humbel, R. D. J. Froese, T. Matsubara, S. Sieber und K. Morokuma. ONIOM: A Multilayered Integrated MO+MM Method for Geometry Optimizations and Single Point Energy Predictions. A Test for Diels-Alder Reactions and Pt(P(t-Bu)₃)₂+H₂ Oxidative Addition. *J. Phys. Chem.* **100**, 19357–19363 (1996). 113
- [233] Matsubara, T., F. Maseras, N. Koga und K. Morokuma. Application of the New 'Integrated MO+MM' (IMOMM) Method to the Organometallic Reaction Pt(PR₃)₂+H₂ (R=H, Me, t-Bu, and Ph). *J. Phys. Chem.* **100**, 2573–2580 (1996). 113
- [234] Tuñón, I., M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, M. F. Ruiz-López und J. L. Rivail. A Coupled Density Functional-Molecular Mechanics Monte Carlo Simulation Method: The Water Molecule in Liquid Water. *J. Comput. Chem.* **17**, 19–29 (1996). 113
- [235] Tuñón, I., M. T. C. Martins-Costa, C. Millot und M. F. Ruiz-López. Molecular dynamics simulations of elementary chemical processes in liquid water using combined density functional and molecular mechanics potentials. I. Proton transfer in strongly H-bonded complexes. *J. Chem. Phys.* **106**, 3633–3642 (1997). 113
- [236] Strnad, M., M. T. C. Martins-Costa, C. Millot, I. Tuñón, M. F. Ruiz-López und J. L. Rivail. Molecular dynamics simulations of elementary chemical processes in liquid water using combined density functional and molecular mechanics potentials. II. Charge separation processes. *J. Chem. Phys.* **106**, 3643–3657 (1997). 113
- [237] Hutter, J., A. Alavi, T. Deutsch, M. Bernasconi, S. Goedecker, D. Marx, T. Tuckermann und M. Parrinello. *CPMD Version 3.4.0*. MPI für Festkörperforschung und IBM Zurich Research Laboratory. 113
- [238] Ahlrichs, R., M. Bär, H.-P. Baron, R. Bauernschmitt, S. Böcker *et al.* *TURBOMOLE: A Program Package for ab initio Electronic Structure Calculations, Users's Manual*. Institut für Physikalische Chemie und Elektrochemie, Lehrstuhl für Theoretische Chemie, Universität Karlsruhe, Kaiserstr. 12, D-76128 Karlsruhe, 5 Auflage (2002). 113

- [239] Becke, A. D. Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior. *Phys. Rev. A* **38**, 3098–3100 (1988). 113, 115
- [240] Perdew, J. und W. Yue. Accurate and simple density functional for the electronic exchange energy: Generalized gradient approximation. *Phys. Rev. B* **33**, 8800–8802 (1986). 113, 115
- [241] Francl, M. M., W. J. Pietro, W. J. Hehre, J. S. Binkley, M. S. Gordon, D. J. deFrees und J. A. Pople. Self-consistent molecular orbital methods. XXIII. A polarization-type basis set for second-row elements. *J. Chem. Phys.* **77**, 3654–3665 (1982). 113
- [242] Boesch, S. E. und R. A. Wheeler. π -Donor substituent effects on calculated structure and vibrational frequencies of p-benzoquinone, p-fluoroanil, and p-chloranil. *J. Phys. Chem.* **99**, 8125 (1995). 114, 126
- [243] Boesch, S. E. und R. A. Wheeler. Structures and properties of Ubiquinone-1 and its radical anion from hybrid HF/DFT studies. *J. Phys. Chem. A* **101**, 5799–5804 (1997). 114
- [244] Himo, F., G. T. Babcock und L. A. Eriksson. Conformational analysis of quinone anion radicals in photosystem II and photosynthetic bacteria. *J. Phys. Chem. A* **103**, 3745–3749 (1999). 114
- [245] Nilsson, J. A., A. Lyubartsev, L. A. Eriksson und A. Laaksonen. MD simulation of ubiquinone: A survey over torsional potential and hydrogen bonds. *Mol. Phys.* **99**, 1795–1804 (2001). 114
- [246] Troullier, N. und J. L. Martins. Efficient pseudopotentials for plane-wave calculations. *Phys. Rev. B* **43**, 1993–2005 (1991). 114, 115
- [247] Vanderbilt, D. Soft self-consistent pseudopotentials in a generalized eigenvalue formalism. *Phys. Rev. B* **41**, 7892–7895 (1990). 115
- [248] Parr, R. G. und W. Yang. *Density-functional theory of atoms and molecules*. Oxford University Press, New York (1989). 115
- [249] Bentzien, J., R. P. Muller, J. Florián und A. Warshel. Hybrid ab Initio Quantum Mechanics/Molecular Mechanics Calculations of Free Energy Surfaces for Enzymatic Reactions: The Nucleophilic Attack in Subtilisin. *J. Phys. Chem. B* **102**, 2293–2301 (1998). 116
- [250] Zhao, X., H. Imahori, C.-G. Zhan, Y. Mizutani, Y. Sakata und T. Kitagawa. Ultraviolet resonance Raman spectra and ab initio vibrational analysis of 1,4-benzoquinone: reassignments of the ν_2 and ν_3 bands. *Chem. Phys. Lett.* **262**, 643 (1996). 116, 117
- [251] Allen, J. P., G. Feher, T. O. Yeates, H. Komiya und D. C. Rees. *Proc. Natl. Acad. Sci. (USA)* **85**, 8487–8491 (1988). 119
- [252] El-Kabbani, O., C.-H. Chang, D. Tiede, J. Norris und M. Schiffer. Comparison of reaction centers from *Rhodobacter sphaeroides* and *Rhodospseudomonas viridis*: overall architecture and protein-pigment interactions. *Biochemistry* **30**, 5361–5369 (1991). 119
- [253] Brudler, R., H. J. M. de Groot, W. B. S. van Liemt, P. Gast, A. J. Hoff, J. Lugtenburg und K. Gerwert. QB. *FEBS Lett.* **370**, 88–92 (1995). 121
- [254] Sham, Y. Y., I. Muegge und A. Warshel. Simulating Proton Translocations in Proteins: Probing Proton Transfer Pathways in the *Rhodobacter sphaeroides* Reaction Center. *Proteins* **36**, 484–500 (1999). 122

-
- [255] Babizky, G. *N.N.*. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität, München, Lehrstuhl für BioMolekulare Optik, AG Theoretische Biophysik (2004). 123
- [256] Allin, C. und K. Gerwert. Ras Catalyzes GTP Hydrolysis by Shifting Negative Charges from a γ - to a β -Phosphate As Revealed by Time-Resolved FTIR Difference Spectroscopy. *Biochemistry* (2001). 123
- [257] O'Malley, P. J. A density functional study of the effect of reduction on the geometry and electron affinity of hydrogen bonded 1,4-benzoquinone. Implications for quinone reduction and protonation in photosynthetic reaction centers. *Chem. Phys. Lett.* **274**, 251–254 (1997). 126, 131
- [258] Brooks, B. R., R. E. Bruccoleri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan und M. Karplus. CHARMM: A Program for Macromolecular Energy Minimization, and Dynamics Calculations. *J. Comput. Chem.* **4**, 187 (1983). 128
- [259] Neria, E., S. Fischer und M. Karplus. Simulation of activation free energies in molecular systems. *J. Chem. Phys.* **105**, 1902–1921 (1996). 128
- [260] Guillot, B. A molecular dynamics study of the far infrared spectrum of liquid water. *J. Chem. Phys.* **95**, 1543–1551 (1991). 128
- [261] Press, W. H., B. P. Flannery, S. A. Teukolsky und W. T. Vetterling. *Numerical Recipes in C*. Cambridge University Press, Cambridge (1988). 128
- [262] Brünger, A. T. Crystallographic Refinement by Simulated Annealing. In N. W. Isaacs und M. R. Taylor, (Herausgeber) *Crystallographic computing 4: Techniques and new technologies*. Clarendon Press, Oxford (1988). 129
- [263] Brünger, A. *X-PLOR Manual*. The Howard Hughes Medical Institute and Department of Molecular Biophysics and Biochemistry, Yale University, New Haven (1992). 129
- [264] Sprik, M., J. Hutter und M. Parrinello. *Ab initio* molecular dynamics simulations of liquid water: Comparison of three gradient-corrected density functionals. *J. Chem. Phys.* **105**, 1142–1152 (1996). 131
- [265] Raymond, K. S., A. K. Grafton und R. A. Wheeler. Calculated One-electron reduction potentials and solvation structures for selected p-benzoquinones in water. *J. Phys. Chem. B* **101**, 623–631 (1997). 134

Abkürzungen, Symbole, Einheiten

Abkürzungen

B3LYP	dreiparametrisches Hybrid-Funktional nach Becke/Lee, Yang, Parr, 95
BLYP	Becke/Lee, Yang, Parr Austausch-Korrelationsfunktional, 115
BP	Becke/Perdew Austausch-Korrelationsfunktional, 113
BPTI	<i>Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor</i> , 19
DFT	Dichtefunktional Theorie, 21
DFT/MM	Kopplung von DFT und MM in einer Hybridrechnung, 27
DNS	Desoxyribonukleinsäure, 1
FMM	<i>fast multipole method</i> ; schnelle Multipolmethode, 26
FTTCF	<i>Fourier transforms of time correlation functions</i> ; Protokoll zur Schwingungsanalyse, 125
GPCR	<i>G protein-coupled receptor</i> ; G Protein gekoppelter Rezeptor, 92
HPLC	<i>high performance liquid chromatography</i> , 103
INMA	instantane Normalmoden Analyse, 125
IR	Infrarot, 4
LDA	<i>local density approximation</i> ; lokale Dichte Näherung, 115
LS	<i>lattice summation</i> ; Gittersummation, 16
MB/RF	<i>moving boundary/reaction field</i> ; Abschneideschema mit RF Korrektur, 17
MC	Monte Carlo, 4
MD	Molekulardynamik, 4
MIC	<i>minimum image convention</i> , 7
MM	Molekularmechanik, 7
MT	Pseudopotentiale nach Troullier und Martins, 115
PBC/LS	<i>periodic boundary conditions/lattice summation</i> ; periodische Randbedingungen/Gittersummation Simulationsmodell, 28
PRB	periodische Randbedingungen, 7
pRSB	protonierte Retinalschiffbase, 92
QM	Quantenmechanik, 5
RC	<i>reaction center</i> ; Reaktionszentrum, 111
RF	Reaktionsfeld, 16
SAMM	strukturadaptierte Multipolmethode, 26

SC	<i>straight cutoff</i> ; unkorrigiertes Abschneiden, 14
SRB	stochastische Randbedingungen, 25
SU	<i>structural unit</i> ; strukturelle Einheit, 22
TBC/RF	<i>toroidal boundary conditions/reaction field</i> ; toroidale Randbedingungen/Reaktionsfeld-Simulationsmodell, 28
TIP3P	<i>three point transferable interaction potential</i> ; Wassermode, 13
VDB	Pseudopotentiale nach Vanderbilt, 115

Symbole

h	Hierarchiestufe des Clusterings, 26
m	Masse, 5
N	Atomzahl, 5
N_m	Molekülzahl, 15
q_i	Partiellladung des i -ten Atoms, 13
\mathbf{r}	Ortsvektor, 5
R_c	Abschneideradius, 10
ρ	Atomdichte, 11
$\varrho(\mathbf{r})$	Ladungsdichte, 14
ρ_m	Moleküldichte, 15
R_m	<i>minimum image</i> Radius, 11
δt	Integrationszeitschritt, 9
\mathbf{t}_n	n -ter Gittervektor der periodischen Randbedingungen, 9
T	Temperatur, 10
Θ^H	Heaviside Stufenfunktion, 14
V	Volumen, 7

Einheiten

Å	Ångström; $1 \text{ Å} = 10^{-10} \text{ m}$
cm^{-1}	Wellenzahl; $1 \text{ cm}^{-1} \cong 1/349,75 \text{ kcal/mol}$
D	Debye; $1 \text{ Debye} = 1/4,8037 e \text{ Å}$
e	Elementarladung; $1 e = 1,6021773 \cdot 10^{-19} \text{ C}$
kcal/mol	$1 \text{ kcal/mol} = 4,187 \text{ kJ/mol}$
Ry	Rydberg; $1 \text{ Ry} = 13,6 \text{ eV}$
u	atomare Masseneinheit; $1 u = 1,66054 \cdot 10^{-27} \text{ kg}$

Danksagung

Zuallererst gilt mein Dank Paul Tavan für seine engagierte Betreuung, seine Diskussionsbereitschaft und seinen persönlichen Einsatz während meiner Diplomarbeit und meiner Promotion, auch in schwierigen Zeiten. Dabei genoss ich die Freiheit, meine eigenen Schwerpunkte bei der Forschung zu setzen und profitierte besonders von der harten Schule wissenschaftlichen Schreibens, die er mich durchlaufen ließ. Paul, vielen Dank!

Marco Nonella danke ich für sein offenes Ohr für Fragen der Quantenchemie und seine Zusammenarbeit im Rahmen des VW Projekts. Hier sei auch gleich der Volkswagenstiftung gedankt, die meine Arbeitsstelle während der Promotion finanziert hat (Projekt I/73 224). Ein herzliches Dankeschön geht auch an Reiner Vogel für die fruchtbare Kooperation bei der Meta-III Schwingungsanalyse und die Bereitstellung seiner Originalspektren für diese Dissertation.

Allen derzeitigen und ehemaligen Kollegen in der Arbeitsgruppe theoretische Biophysik danke ich für das hervorragende Arbeitsklima, das von Diskussionsbereitschaft, Miteinander und gegenseitiger Unterstützung geprägt war. Seit Beginn meiner Diplomarbeit hat mich mein lieber Zimmerkollege Bernhard Egwolf begleitet und mir dabei in seiner ruhigen Art sehr viel über Elektrostatik und \LaTeX beigebracht, weshalb ich ihm hier ganz besonders danken möchte. Meinem zweiten Leidensgenossen während der Endphase der Promotion, Heiko Carstens, danke ich für alle Tips und Ratschläge auf dem Weg zu perfekter Graphik und Layout. Andreas Weiß sei insbesondere für die Übernahme der Systemadministration und schöne Radltage gedankt. Martina Stork, Verena Schulteis, Matthias Schmitz und Thomas Hirschberger danke ich nochmals herzlich für das Korrekturlesen.

Meinen Eltern und meiner Familie danke ich für die langjährige Liebe und Unterstützung, die mich auf meinem Weg begleitet hat. Meinen Freunden danke ich, dass sie mich nicht vergessen haben, auch wenn ich mich letzter Zeit nicht so oft gemeldet habe. Meine wichtigste Stütze während der Promotion war meine Freundin Andrea Medenus, die mir mit ihrer Liebe Kraft gab wann immer ich es nötig hatte und mir im Endspurt den Alltag organisierte. Hierfür möchte ich ihr nochmal besonders Danke sagen.