
Proteine in wässriger Umgebung: Kontinuumstheorie der Lösungsmitelelektrostatik und ihre effiziente Berechnung

Bernhard Egwolf



München 2004

Proteine in wässriger Umgebung: Kontinuumstheorie der Lösungsmitelelektrostatik und ihre effiziente Berechnung

Bernhard Egwolf

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

vorgelegt von
Bernhard Egwolf
aus Peißenberg

München, 26. März 2004

Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Tavan

Zweitgutachter: Prof. Dr. Roland Netz

Tag der mündlichen Prüfung: 19. Juli 2004

Zusammenfassung

Die biologisch funktionale Struktur und Dynamik globulärer Proteine entfaltet sich in ihrer nativen Umgebung, die aus ionenhaltigem Wasser besteht. Die entscheidenden Wechselwirkungen sind dabei elektrostatischer Natur. Bei Molekulardynamik-(MD-)Simulationen von Protein-Lösungsmittel-Systemen müssen diese Wechselwirkungen daher genau erfasst und, wegen der Größe der behandelten Systeme, numerisch effizient berechnet werden. Es bietet sich dazu an, das üblicherweise betrachtete mikroskopische Ensemble der Lösungsmittelatome durch ein Lösungsmittelkontinuum zu ersetzen, welches die auf das Protein ausgeübten Reaktionsfeldkräfte erzeugt.

Die Entwicklung einer atombasierten Kontinuumsmethode, mit der sich Reaktionsfeldkräfte und -energien bei solchen MD-Simulationen effizient und genau berechnen lassen, war das Hauptziel der vorliegenden Arbeit. Die Methode wird zunächst für Proteine in rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua hergeleitet [B. Egwolf und P. Tavan, *J. Chem. Phys.* **118**, 2039–2056 (2003)] und anschließend um Ionenkontinua erweitert [B. Egwolf und P. Tavan, *J. Chem. Phys.* **120**, 2056–2068 (2004)], welche der linearisierten Poisson-Boltzmann-Gleichung gehorchen. Die zugrundeliegende Theorie wird so weit wie möglich in exakter Form vorangetrieben. Sie führt in natürlicher Weise zu einigen wenigen Näherungen, so dass sich das vom Lösungsmittelkontinuum ausgehende Reaktionsfeld in effizienter Weise mittels selbstkonsistent zu bestimmender Ladungen und Dipole darstellen lässt, die an den mikroskopisch beschriebenen Proteinatomen lokalisiert sind. Die Qualität der atombasierten Kontinuumsmethode wird anhand von Vergleichen mit dem auf sphärische Geometrien beschränkten, analytischen Kirkwood-Reaktionsfeld, einer mikroskopischen Protein-Wasser-Simulation und einer Finite-Differenzen-Methode untersucht.

Darüber hinaus wird ein Verfahren für MD-Simulationen von mikroskopisch beschriebenen Protein-Lösungsmittel-Systemen mit periodischen Randbedingungen vorgestellt [G. Mathias, B. Egwolf, M. Nonella und P. Tavan, *J. Chem. Phys.* **118**, 10847–10860 (2003)]. Dabei werden die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den Atomen mit Hilfe der effizienten, linear skalierenden und strukturadaptierten Multipolmethode (SAMM) bis zu einem Grenzabstand explizit berechnet und für größere Abstände durch das Kirkwood-Reaktionsfeld modelliert. Durch dieses Vorgehen können die von den Randbedingungen erzeugten Periodizitätsartefakte weitgehend unterdrückt werden. Ferner kann das Kirkwood-Reaktionsfeld im Rahmen des SAMM-Ansatzes unter vernachlässigbarem Aufwand berechnet werden.

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Ionen in Lösung	1
1.2	Proteine	6
1.3	Molekulardynamiksimulationen von Proteinen	10
1.4	Mikroskopische Methoden zur Lösungsmittelbeschreibung	12
1.5	Kontinuuumsmethoden zur Lösungsmittelbeschreibung	16
2	Eine atombasierte Kontinuuumsmethode für dielektrische Lösungsmittel	23
2.1	Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen Lösungsmittelkontinua	23
2.1.1	Das elektrische Feld	24
2.1.2	Das elektrische Potential	27
2.2	Diskretisierung durch Atomisierung	28
2.2.1	Ladungs- und Dipoldichten	28
2.2.2	Das elektrische Feld	30
2.2.3	Das elektrische Potential	31
2.3	Näherungen	32
2.3.1	Das Simulationsgebiet	32
2.3.2	Feld und Kräfte	34
2.3.3	Potential und Energie	37
2.4	Anwendungen zur Parametrisierung und Evaluierung	42
2.4.1	Vergleich mit dem Kirkwood-Modell	42
2.4.2	Vergleich mit einer mikroskopischen Lösungsmittelbeschreibung	46
2.4.3	Vergleich mit einer Finite-Differenzen-Methode	50
3	Erweiterung der atombasierten Kontinuuumsmethode auf ionenhaltige Lösungsmittel	53
3.1	Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen und ionenhaltigen Lösungsmittelkontinua	53
3.1.1	Das elektrische Feld	54
3.1.2	Das elektrische Potential	57

3.2	Diskretisierung und Näherungen	58
3.2.1	Atomisierung der Ladungs- und Dipoldichten	58
3.2.2	Genäherte atomare Ladungs- und Dipoldichten	59
3.2.3	Feld und Kräfte	66
3.2.4	Potential und Energie	67
3.3	Evaluierung und Ergebnisse	69
3.3.1	Vergleich mit dem Kirkwood-Modell	69
3.3.2	Vergleich mit einer Finite-Differenzen-Methode	74
4	Kombination der strukturadaptierten Multipolmethode mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld	77
4.1	Das Kirkwood-Reaktionsfeld als Reaktionsfeldkorrektur	77
4.2	Die strukturadaptierte Multipolmethode	81
4.3	Das Abschneideverfahren	84
4.4	Die Reaktionsfeldkorrektur	88
4.5	Einfluss der Reaktionsfeldkorrektur auf Molekulardynamiksimulationen	89
5	Ausblick	93
A	Koeffizienten des Kirkwood-Potentials	97
B	Bestimmungsgleichungen für die Dipoldichten	99
B.1	Das elektrische Feld	99
B.2	Das elektrische Potential	100
C	Gelöstes sphärisches Ion in einem homogenen elektrischen Feld	103
C.1	Das elektrische Feld	103
C.2	Das elektrische Potential	105
D	Die Integrale H und I	109
D.1	Beziehungen für die Ableitungen von H	109
D.2	Das Integral H und dessen Ableitungen	110
D.3	Das Integral I	110
E	Das Integral H^κ	113
E.1	Beziehungen für die Ableitungen von H^κ	113
E.2	Das Integral H^κ und dessen Ableitungen	114
	Abbildungsverzeichnis	115
	Tabellenverzeichnis	117
	Literaturverzeichnis	119

Abkürzungen und Symbole	131
Danksagung	139

Kapitel 1

Einführung

Wasser ist unser wichtigstes Lebensmittel, das wir täglich, z.B. in Form von Trinkwasser, zu uns nehmen. Mikroskopisch betrachtet besteht Trinkwasser nahezu vollständig aus Wassermolekülen. Darüber hinaus enthält es aber auch geringe Mengen verschiedener Mineralien, welche als Ionen im Trinkwasser gelöst sind. So findet man u.a. Natrium- und Chlorionen, die Bestandteile des Kochsalzes. Diese wichtige Eigenschaft von Wasser, Ionen lösen zu können, hängt stark von den Wechselwirkungen zwischen den Ionen und den umgebenden Wassermolekülen ab, die im Folgenden genauer betrachtet werden sollen.

1.1 Ionen in Lösung

Ionen sind elektrisch geladen. Deshalb kommt es zu starken elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen einem in Trinkwasser gelösten Ion und den umgebenden dipolaren Wassermolekülen. Im Coulomb-Feld der Ionenladung richten sich die permanenten und induzierten Dipolmomente der Wassermoleküle bevorzugt parallel zu den Feldlinien aus, d.h. die Wasserumgebung des Ions wird polarisiert [1]. Daraus folgt eine attraktive Wechselwirkung zwischen dem Ion und den umgebenden Wassermolekülen. Dieses Phänomen wird Hydratation oder allgemein, bei beliebigen Lösungsmitteln, Solvatation genannt [2].

Zur Beschreibung der Hydratation hat Born in seiner Pionierarbeit [3] aus dem Jahre 1920 ein einfaches Modell verwendet, das in Abbildung 1.1 skizziert ist. Es beschreibt ein Ion als geladene Kugel (Kreis) mit dem Radius R und der Ladung q , welche nach außen wie eine zentrale Punktladung (Punkt) wirkt. Die Wasserumgebung wird im Rahmen der Kontinuumselektrostatik als unendlich ausgedehntes lineares Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c beschrieben. Ein lineares Dielektrikum wird durch ein elektrisches Feld so polarisiert, dass die resultierende Dipoldichte, die Polarisation genannt wird, proportional zum elektrischen Feld verläuft. Dadurch wird das von der Ionenladung ausgehende Coulomb-Feld im Dielektrikum um den Faktor $1/\varepsilon_c$ abgeschwächt.

Die Kontinuumselektrostatik wurde historisch als makroskopische Elektrosta-

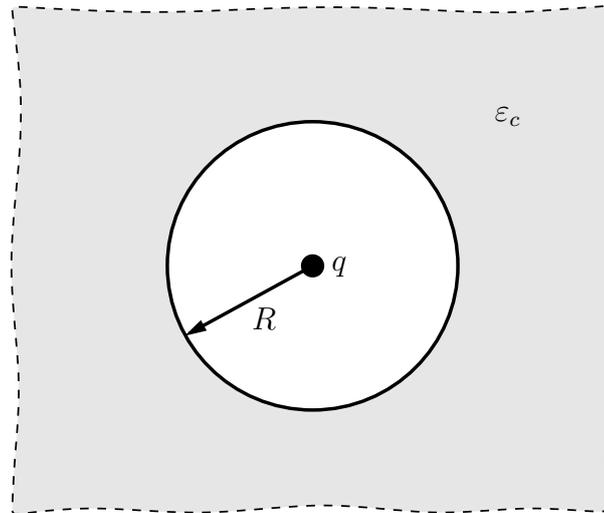


Abbildung 1.1: Born-Modell eines hydratisierten Ions [3]. Eine geladene Kugel (Kreis) mit dem Radius R repräsentiert das Ion, dessen Ladung q nach außen wie eine zentrale Punktladung (Punkt) wirkt. Die Wasserumgebung wird durch ein unendlich ausgedehntes Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c beschrieben.

tik begründet, welche u.a. die Elektrostatik von Dielektrika behandelt [4]. Dieser nach wie vor übliche Zugang zur Kontinuumelektrostatik [5, 6] kann natürlich nicht auf das mikroskopische Born-Modell eines hydratisierten Ions angewendet werden. Die Kontinuumelektrostatik wird hier vielmehr so interpretiert, dass die Polarisation des linearen Dielektrikums näherungsweise das statistische Mittel der Dipoldichte in der mikroskopischen Wasserumgebung des Ions beschreibt [7]. Die Polarisation ist wiederum Quelle eines elektrischen Feldes, des so genannten Reaktionsfeldes. Im Falle des Born-Modells erhält man für die dazugehörige Reaktionsfeldenergie den Ausdruck [3]

$$W^{\text{B}} = - \left(1 - \frac{1}{\varepsilon_c} \right) \frac{q^2}{2R} \quad (1.1)$$

und bezeichnet W^{B} als Born-Energie¹. Der hier auftretende Faktor $1/2$ kommt daher, dass die Reaktionsfeldenergie sowohl die Energie der Ionenladung im Reaktionsfeld $2W^{\text{B}}$ als auch die im linearen Dielektrikum zur Erzeugung des Reaktionsfeldes notwendige Energie $-W^{\text{B}}$ enthält [4, 5]. Die Born-Energie beschreibt den Hauptanteil der freien Solvationsenergie eines einfachen Ions, d.h. der mit dem Einbringen des Ions aus dem Vakuum in die Wasserumgebung verbundenen Absenkung der freien Energie. Weitere energetische Beiträge, die beispielsweise

¹In dieser Dissertation wird das in der Elektrostatik gebräuchliche Gaußsche Maßsystem [5] verwendet.

von der van der Waals-Wechselwirkung stammen oder aus entropischen Effekten entstehen, sind vergleichsweise klein [4].

Im Trinkwasser ist die Ionenkonzentration relativ gering, so dass sich die darin gelösten Ionen gegenseitig wenig beeinflussen. Wenn man es trinkt, so gelangt es in den Darm und von dort über die Darmwand, einem osmotischen Gradienten folgend, ins Blut [8]. Der osmotische Gradient entsteht durch eine höhere Ionenkonzentration im Blut [9], welche dazu führt, dass sich beispielsweise um ein positives Ion eine im Mittel negativ geladene Ionenwolke ausbildet. Dadurch wird das von einem Ion ausgehende elektrische Feld noch stärker abgeschirmt als in einer reinen Wasserumgebung. Den Arbeiten von Gouy [10] und Chapman [11] aus den Jahren 1910 bzw. 1913 folgend, kann man eine derartige Ionenwolke im Rahmen der Kontinuumselktrostatik durch eine Boltzmann verteilte Ionenladungsdichte beschreiben, die insbesondere vom elektrischen Potential abhängt. Damit wird vom elektrischen Potential in der Lösungsumgebung des Ions die Erfüllung der Poisson-Boltzmann-Gleichung (PB-Gleichung) gefordert [7, 12, 13].

Die PB-Gleichung ist nichtlinear und deshalb nur in wenigen Spezialfällen analytisch lösbar [14, 15]. Um diese Situation zu vereinfachen, haben Debye und Hückel im Jahre 1923 eine lineare Näherung für die Boltzmann verteilte Ionenladungsdichte der PB-Gleichung eingeführt [16]. Die daraus resultierende Ionenladungsdichte ist proportional zum elektrischen Potential, das im Einflussbereich dieser Ionenladungsdichte die linearisierte PB-Gleichung (LPB-Gleichung) zu erfüllen hat. Die Ionenstärke des Lösungsmittels geht über den Debye-Hückel-Parameter κ in die LPB-Gleichung ein [12, 13, 17].

Wenn man das lineare Dielektrikum in dem in Abbildung 1.1 skizzierten Born-Modell durch die oben beschriebene LPB-Ionenladungsdichte ergänzt, dann lässt sich damit die Solvatation eines einfachen Ions in einer ionenhaltigen Wasserumgebung im Rahmen der Kontinuumselktrostatik behandeln. Die Eigenschaften dieses LPB-Lösungsmittelkontinuums werden durch ϵ_c und κ festgelegt. Die LPB-Ionenladungsdichte sorgt für ein zusätzliches Reaktionsfeld, das von der Ionenladung q induziert wird und auf diese zurückwirkt. Die dazugehörige Reaktionsfeldenergie ist die Debye-Hückel-Energie [16]

$$W^{\text{DH}} = -\frac{q^2\kappa}{2\epsilon_c(1 + R\kappa)}. \quad (1.2)$$

Die gesamte Reaktionsfeldenergie des Ions im LPB-Lösungsmittelkontinuum ist die Summe aus der in Gleichung (1.1) gegebenen Born-Energie W^{B} und der Debye-Hückel-Energie W^{DH} .

Im Blut befinden sich nicht nur einfache Ionen, wie etwa Natrium- oder Chlorionen, sondern eine enorme Vielzahl ionischer Moleküle verschiedenster Größe [9]. Dazu gehören auch die vornehmlich aus eiweißhaltiger Nahrung stammenden Aminosäuren [18], die vom Blut an ihre Bestimmungsorte transportiert werden. Diese Aminosäuren besitzen ein zentrales Kohlenstoffatom C^α , an das ein Wasserstoffatom, eine Amino-, eine Carboxyl- und eine Seitengruppe gebunden sind.

Die Seitengruppen verschiedener Aminosäuren unterscheiden sich in Form, Größe, Ladung und Polarität. In wässriger Lösung sind Aminosäuren meist so genannte Zwitterionen, bei denen die Carboxylgruppe deprotoniert, also negativ geladen und die Aminogruppe protoniert, also positiv geladen ist. Damit besitzen solvatisierte Aminosäuren eine stark strukturierte Ladungsverteilung, die nicht mehr im Rahmen des in Abbildung 1.1 dargestellten Born-Modells behandelt werden kann.

Zur Beschreibung der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Aminosäuren und deren Lösungsumgebungen hat Kirkwood in einer Arbeit [19] aus dem Jahre 1934 das oben diskutierte, von Born [3] eingeführte und von Debye und Hückel [16] erweiterte Modell eines solvatisierten Ions verallgemeinert. Das Kirkwood-Modell eines solvatisierten Moleküls ist in Abbildung 1.2 skizziert. Das Molekül hat die Form einer exakten Kugel mit dem Radius R^ε (innerer Kreis). Die Partialladungen der Atome werden durch Punktladungen q_i (Punkte) an den Atomorten \mathbf{r}_i repräsentiert, wobei das Kugelzentrum als Koordinatenursprung dient. Die Dielektrizitätskonstante ε_s berücksichtigt die molekulare Polarisierbarkeit. Außerhalb dieser inneren Kugel beginnt ein unendlich ausgedehntes lineares Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c . Auf der inneren Kugeloberfläche, d.h. an den Orten \mathbf{r} , die $|\mathbf{r}| = R^\varepsilon$ erfüllen, macht die Dielektrizitätskonstante also einen unstetigen Sprung. Hier gelten die übliche Forderungen, dass das elektrische Potential, die Normalkomponente der dielektrischen Verschiebung und die Tangentialkomponente des elektrischen Feldes stetig bleiben müssen [5]. Der Bereich außerhalb des äußeren Kreises mit dem Radius R^κ enthält zusätzlich eine LPB-Ionenladungsdichte, welche durch den Debye-Hückel-Parameter κ charakterisiert ist. Auf der durch $|\mathbf{r}| = R^\kappa$ definierten äußeren Kugeloberfläche müssen Potential und Feld stetig sein [16].

Die zu diesem Modell gehörige Reaktionsfeldenergie wurde von Kirkwood analytisch bestimmt [19]. Das Ergebnis ist die Kirkwood-Energie

$$W^K = \frac{1}{2} \sum_{l=1}^N q_l \Phi^K(\mathbf{r}_l), \quad (1.3)$$

welche aus dem Kirkwood-Potential

$$\Phi^K(\mathbf{r}) = \sum_{n=0}^{\infty} C_n \sum_{i=1}^N q_i r_i^n r^n P_n\left(\frac{\mathbf{r}_i \mathbf{r}}{r_i r}\right) \quad (1.4)$$

berechnet wird. Das Kirkwood-Potential beschreibt das Reaktionsfeld für alle Orte \mathbf{r} innerhalb des kugelförmigen Moleküls ($r = |\mathbf{r}| < R^\varepsilon$). Dabei ist N die Zahl der Atome im Molekül und $P_n(x)$ sind die Legendre-Polynome [20]. Die Konstanten C_n sind die Koeffizienten der Entwicklung (1.4). In Anhang A sind die zur Berechnung der C_n notwendigen Formeln, in welche die Parameter R^ε , R^κ , ε_s , ε_c sowie κ eingehen, angegeben. Die Kirkwood-Energie (1.3) enthält als

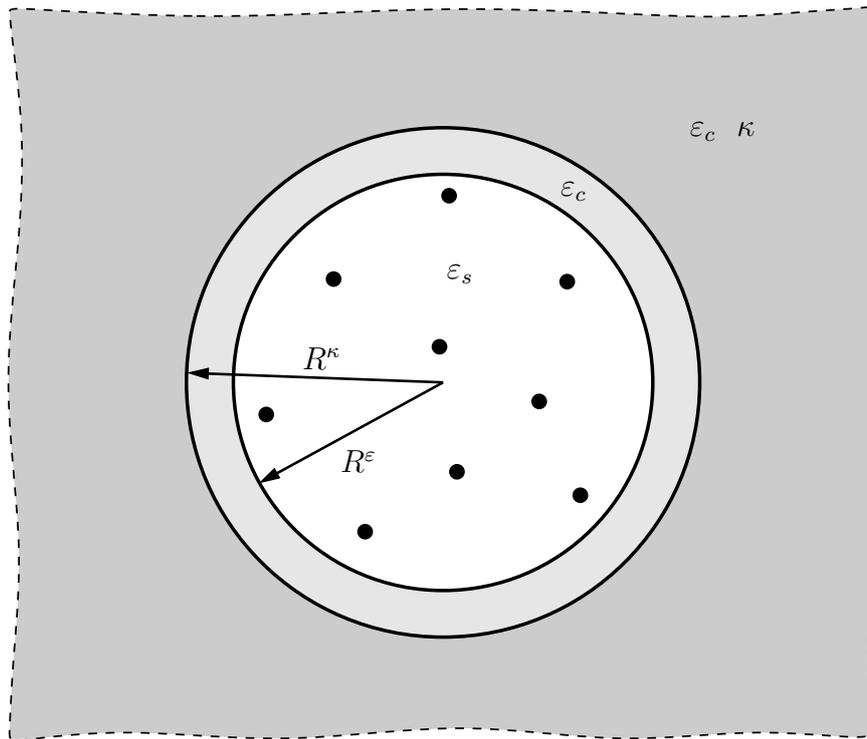


Abbildung 1.2: Kirkwood-Modell eines solvatisierten Moleküls [19]. Punkte repräsentieren die Verteilung der Partialladungen im Molekül und die Dielektrizitätskonstante ε_s berücksichtigt dessen Polarisierbarkeit. Das Molekül besitzt die Form einer exakten Kugel (innerer Kreis) mit dem Radius R^ε . Außerhalb dieser Kugel befindet sich ein lineares Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c . Ab einem Abstand R^κ (äußerer Kreis) vom Kugelzentrum beginnt zusätzlich eine LPB-Ionenladungsdichte, charakterisiert durch den Debye-Hückel-Parameter κ .

Spezialfälle die Ausdrücke (1.1) für die Born-Energie sowie (1.2) für die Debye-Hückel-Energie.

Weitere wichtige Bestandteile des Blutes sind verschiedene wasserlösliche Proteine [9]. Diese Makromoleküle sind in der Regel polyvalente Ionen und besitzen eine kompakte Faltung, weshalb man sie globuläre Proteine nennt. Diese globuläre Form wurde bereits 1943 entdeckt [21] und erlaubte es Tanford und Kirkwood [22, 23] im Jahre 1957 das oben beschriebene Kirkwood-Modell zu verwenden, um wichtige qualitative Aussagen über die elektrostatischen Eigenschaften von globulären Proteinen zu gewinnen. Erst ein Jahr später, im Jahre 1958, wurde die erste dreidimensionale Struktur eines globulären Proteins, das des Myoglobin, veröffentlicht [24]. Seitdem wurden zur Erforschung der Proteine enorme Anstrengungen unternommen, die mittlerweile einen detaillierten Einblick in deren

Eigenschaften erlauben.

1.2 Proteine

Die Bausteine der Proteine sind zwanzig verschiedene Aminosäuren mit links-händiger Chiralität, die sich durch ihre verschiedenen Seitengruppen unterscheiden. Jedes Protein wird in einer biologischen Zelle durch Polymerisierung aus diesen Aminosäuren zusammengefügt, wobei die Amino- und Carboxylgruppen aufeinanderfolgender Aminosäuren, unter Abspaltung eines Wassermoleküls, eine Peptidbindung eingehen. Auf diese Weise entsteht eine Polypeptidkette, deren chemische Struktur in Abbildung 1.3 skizziert ist. Die durch gepunktete Vierecke gekennzeichneten Peptidgruppen sind, wegen des Doppelbindungscharakters der chemischen Bindungen zwischen den Atomen O, C und N, planar und weitgehend starr. Darüber hinaus sorgt die durch δ^+ und δ^- angedeutete Verteilung von positiven bzw. negativen Partialladungen dafür, dass Peptidgruppen ein starkes Dipolmoment besitzen. Die Möglichkeit, die Bindungen der Peptidgruppen an

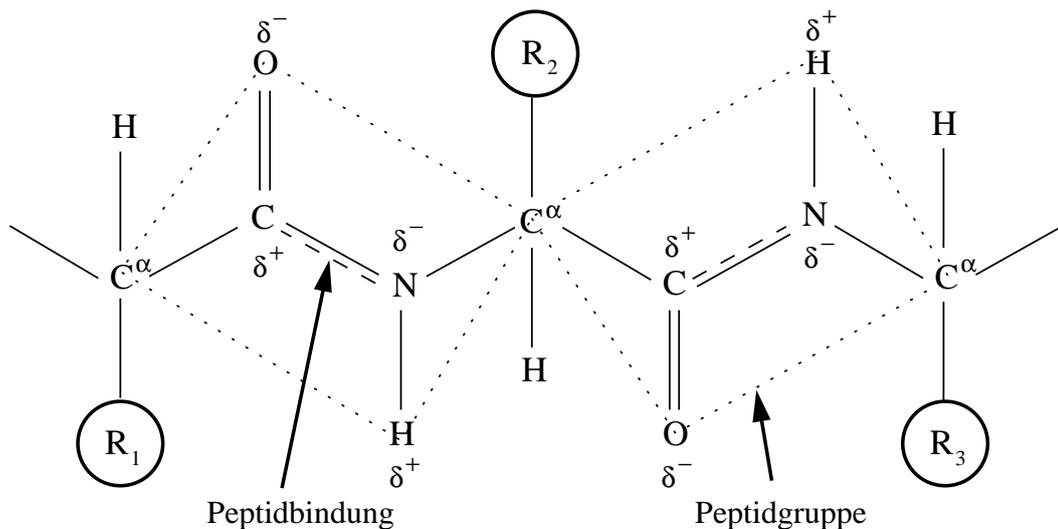


Abbildung 1.3: Chemische Struktur einer Polypeptidkette. Die Aminosäuren mit ihren zentralen Kohlenstoffatomen (C^α) und den daran gebundenen Seitengruppen (R₁, R₂ und R₃) bilden ein lineares Polymer. Dabei sind die Stickstoffatome (N) der Aminogruppen sowie die Kohlenstoffatome (C) der Carboxylgruppen benachbarter Aminosäuren durch Peptidbindungen mit partiellem Doppelbindungscharakter (gestrichelte Linien) verknüpft. Die Atome innerhalb einer Peptidgruppe (gepunktete Vierecke) bilden eine planare und nahezu starre Struktur. Die Symbole δ^+ und δ^- deuten die Verteilung der positiven bzw. negativen Partialladungen innerhalb einer Peptidgruppe an. Entnommen aus [25].

die C^α -Atome verdrehen zu können, macht die Polypeptidkette flexibel. Weitere flexible Elemente sind die ebenfalls an die C^α -Atome gebundenen Seitengruppen (R_1 , R_2 und R_3) der Aminosäuren [24, 26].

Proteine sind Polypeptidketten, die aus fünfzig bis über tausend Aminosäuren gebildet werden [18]. Viele Proteine bestehen aber auch aus nichtkovalent gebundenen Aggregaten solcher Polypeptidketten. Die Abfolge der Seitengruppen in den Polypeptidketten ist in den Genen der jeweiligen Spezies kodiert und wird als Sequenz oder Primärstruktur bezeichnet [27]. Nach der Polymerisierung wird ein globuläres Protein durch die Wechselwirkungen mit der umgebenden wässrigen Lösung so gefaltet [21], dass es seine kompakte native Struktur einnimmt. Dabei versammeln sich die apolaren und daher hydrophoben Seitenketten möglichst im Inneren des Proteins, während die polaren oder geladenen und daher hydrophilen Seitenketten an der Proteinoberfläche zu finden sind.

Als Beispiel für die Faltung eines globulären Proteins ist in Abbildung 1.4 die Struktur des Trypsin-Inhibitors aus der Bauchspeicheldrüse des Rindes (engl. Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor, BPTI) [29] auf zwei verschiedene Arten dargestellt. Links ist die van der Waals-Darstellung von BPTI zu sehen, welche das Volumen der einzelnen Atome durch Kugeln repräsentiert. Man sieht die kompakte Faltung, die sich jedoch nur in äußerst grober Näherung, wie im Kirkwood-Modell aus Abbildung 1.2, als Kugel darstellen lässt. Genaue Beschreibungen solvatisierter Proteine können deshalb nur Verfahren liefern, welche sich auf beliebig geformten Molekülgeometrien anwenden lassen.

Auf der rechten Seite von Abbildung 1.4 befindet sich eine stark schematisierte Darstellung von BPTI. Diese zeigt den Verlauf der Polypeptidkette des gefalteten BPTI-Proteins. Die durch Zylinder und Pfeile dargestellten Abschnitte der Polypeptidkette repräsentieren wichtige Vertreter der so genannten Sekundärstrukturen [24] von Proteinen. Im Bereich der beiden Zylinder befindet sich jeweils eine α -Helix und die beiden Pfeile kennzeichnen je einen Strang eines β -Faltblatts. Beide Sekundärstrukturen sind relativ rigide und werden mittels Wasserstoffbrücken zwischen den stark polaren Peptidgruppen stabilisiert. Bei der α -Helix bilden mehrere aufeinanderfolgende Peptidgruppen eine Spirale, während sich bei einem β -Faltblatt zwei oder mehrere parallele oder antiparallele Polypeptidstränge aneinander lagern. Die restlichen Abschnitte der Polypeptidkette sind weniger geordnet und besitzen eine hohe Flexibilität. Ihre Beweglichkeit ist eine entscheidende Voraussetzung dafür, dass Proteine als molekulare Maschinen funktionieren können [30].

Die gesamte dreidimensionale Struktur eines Proteins wird Tertiärstruktur genannt. Die Tertiärstruktur eines globulären Proteins ist durch seine Primärstruktur und die Eigenschaften seiner nativen Lösungsumgebung (chemische Zusammensetzung, Temperatur und Druck) bestimmt [21]. Jedoch ist das so genannte Faltungsproblem, d.h. die theoretische Vorhersage einer Tertiärstruktur allein aus der Kenntnis der Primärstruktur und der Lösungsumgebung, noch immer weitgehend ungelöst. Um dieses Problem anzugehen, ist eine sowohl

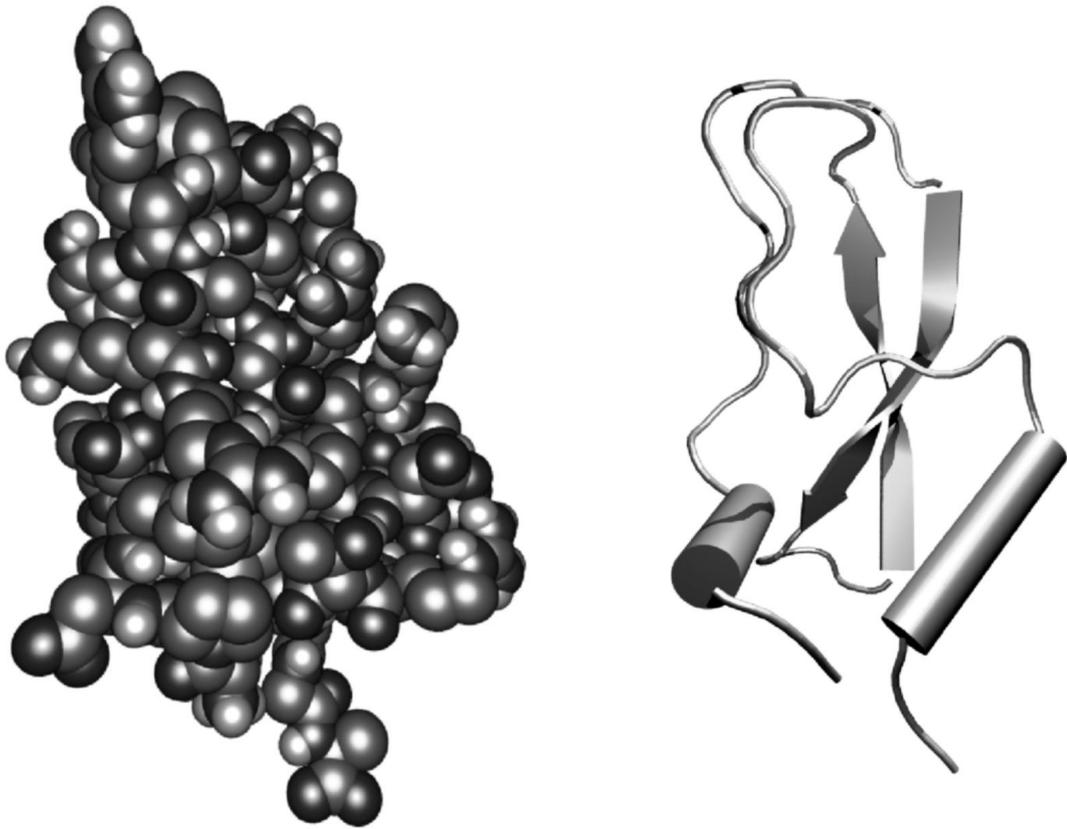


Abbildung 1.4: Struktur des Proteins BPTI. Links: Van der Waals-Darstellung von BPTI. Das Volumen der einzelnen Atome wird durch Kugeln repräsentiert. Rechts: Cartoon-Darstellung von BPTI. Sie zeigt den Verlauf der Polypeptidkette, welche zwei α -Helices (Zylinder) und ein aus zwei Polypeptidsträngen (Pfeile) zusammengesetztes β -Faltblatt ausbildet. Beide Grafiken wurden mit dem Visualisierungsprogramm VMD [28] erzeugt.

effiziente als auch genaue Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen einem Protein und seiner Lösungsumgebung unerlässlich.

Aufgrund des ungelösten Faltungsproblems setzt eine theoretische Behandlung eines Proteins voraus, dass dessen Tertiärstruktur, z.B. mit Hilfe von kernmagnetischer Resonanzspektroskopie oder Röntgenstrukturanalyse von Proteinkristallen, in atomarer Auflösung ermittelt [31] und verfügbar gemacht wurde [32]. Die hohe Flexibilität von Proteinen sorgt jedoch dafür, dass ein Protein in seiner nativen Umgebung verschiedene Konformationen einnehmen und dynamisch zwischen diesen wechseln kann, weshalb die Tertiärstruktur eines Proteins eigentlich als Ensemble von Konformationen aufzufassen ist. Eine experimentell ermittelte Proteinstruktur ist deshalb ein Ensembledittel über die Konformationen, welche

Bewegungsform	Räumliche Ausdehnung [nm]	Amplitude [nm]	Charakteristische Zeit [s]
Relativschwingungen gebundener Atome	0,2–0,5	0,001–0,01	10^{-14} – 10^{-13}
Elastische Schwingungen einer globulären Region	1–2	0,005–0,05	10^{-12} – 10^{-11}
Rotation von Seitengruppen an der Oberfläche	0,5–1	0,5–1	10^{-11} – 10^{-10}
Torsionsschwingungen von Peptidgruppen im Inneren	0,5–1	0,05	10^{-11} – 10^{-9}
Relativbewegung zwischen globulären Regionen	1–2	0,1–0,5	10^{-11} – 10^{-7}
Rotation mittelgroßer Seitengruppen im Inneren	0,5	0,5	10^{-4} –1
Allosterische Übergänge	0,5–4	0,1–0,5	10^{-5} –1
Lokale Denaturierung	0,5–1	0,5–1	10^{-5} –10

Tabelle 1.1: Typische Größenordnungen für dynamische Prozesse in Proteinen. Für die einzelnen Bewegungsformen ist der Bereich angegeben, in dem sich die räumliche Ausdehnung der beteiligten Region, die Amplitude der Bewegung und die dafür benötigte charakteristische Zeit befindet. Daten entnommen aus [34].

das Protein unter den gegebenen experimentellen Bedingungen besitzt. Realitätsnahe Proteinmodelle, die aus experimentellen Strukturuntersuchungen abgeleitet werden, müssen daher sowohl die native Lösungsumgebung als auch die davon abhängige Dynamik des Proteins adäquat berücksichtigen [33]. Die Bedeutung der Umgebung ist schon aus der Tatsache ersichtlich, dass eine stark vom nativen Milieu abweichende Proteinumgebung die Denaturierung des Proteins einleiten kann, was zum Verlust der nativen Proteinstruktur und -funktion führt [21].

Tabelle 1.1 gibt einen Überblick über dynamische Prozesse und deren Zeitskalen, welche typischerweise bei Proteinen auftreten [30, 34]. Man sieht, dass die charakteristischen Zeiten der verschiedenen Bewegungsformen stark von den jeweiligen räumlichen Ausdehnungen der beteiligten Proteinregionen abhängen. Die charakteristischen Zeiten der aufgeführten Schwingungsprozesse erstrecken

sich über einen Zeitraum von 10^{-14} bis 10^{-9} Sekunden, wobei Relativschwingungen zwischen kovalent aneinander gebundenen Atomen die schnellste Dynamik aufweisen. Auf Skalen oberhalb von 10^{-11} Sekunden laufen bereits kleinräumige strukturändernde Prozesse ab, wie z.B. die Rotation von Seitengruppen. Durch Effektormoleküle ausgelöste Strukturänderungen in allosterischen Proteinen [24] und lokale Denaturierungseffekte sind weiträumige strukturändernde Prozesse, welche von 10^{-5} bis 10 Sekunden dauern können. Ein dynamischer Prozess, der die gesamte Polypeptidkette betrifft, ist die bereits erwähnte Proteinfaltung, welche je nach Größe und Sequenz der Polypeptidkette zwischen 10^{-6} und 1000 Sekunden benötigt.

Die Dynamik von Proteinen umfasst also viele Längen- und Zeitskalen und ist darüber hinaus von der jeweiligen Proteinumgebung abhängig. Eine detaillierte theoretische Beschreibung des dynamischen Verhaltens von Proteinen stellt deshalb eine enorme Herausforderung dar, welche nur mit Hilfe von numerischen Verfahren und leistungsfähigen Computern zu bewältigen ist. Ein Verfahren, das sich dabei besonders bewährt hat, ist die Methode der Molekulardynamiksimulationen (MD-Simulationen).

1.3 Molekulardynamiksimulationen von Proteinen

Die erste MD-Simulation eines Proteins wurde 1977 von McCammon, Gelin und Karplus veröffentlicht [35]. Simuliert wurde das in Abbildung 1.4 dargestellte BPTI über einen Zeitraum von 20 ps im Vakuum, d.h. alle Wechselwirkungen des Proteins mit seiner Umgebung wurden vernachlässigt. Diese sehr kurze Simulation zeigte bereits eine reichhaltige Vielfalt von Bewegungen und ermöglichte damit neue Einsichten in die Dynamik von Proteinen [36]. Seit dieser Pionierarbeit hat sich die Methode der MD-Simulationen [37, 38] zu einem wichtigen Verfahren zur Beschreibung der Dynamik von Proteinen entwickelt. Aufgrund immer leistungsfähigerer Computer und Algorithmen kann diese Methode heutzutage Proteine unter nativen oder experimentellen Bedingungen über Zeiträume von vielen Nanosekunden simulieren und dabei detaillierte Einblicke in deren experimentell meist nur indirekt beobachtbaren funktionellen Dynamiken liefern [39–44]. Allerdings sind noch viele Anstrengungen nötig, um die mit vielen Proteinfunktionen oder gar der Proteinfaltung verbundenen weiträumigen Strukturänderungen behandeln zu können.

MD-Simulationen berechnen für eine vorgegebene Anfangskonfiguration die Trajektorien der einzelnen Atome eines Simulationssystems durch numerische Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen, wobei viele Integrationsmethoden auf dem Verlet-Algorithmus [45]

$$\mathbf{r}_i(t + \Delta t) = 2\mathbf{r}_i(t) - \mathbf{r}_i(t - \Delta t) + \frac{\mathbf{F}_i^{\text{tot}}(t)}{m_i} (\Delta t)^2 \quad (1.5)$$

beruhen. Hier ist $\mathbf{r}_i(t)$ der Ort des i -ten Atoms mit der Masse m_i zum Zeitpunkt t . Die Zeit t ist diskretisiert, so dass sich zwei aufeinanderfolgende Zeiten um den Zeitschritt Δt unterscheiden. Damit in MD-Simulationen die schnellsten Bewegungen der Atome (siehe Tabelle 1.1) glatt abgetastet werden können, wird üblicherweise ein Zeitschritt Δt im Bereich von 1 fs verwendet [33]. Die $\mathbf{F}_i^{tot}(t)$ sind die Kräfte auf die einzelnen Atome zum jeweiligen Zeitpunkt t .

Da eine quantenmechanische Berechnung der Wechselwirkungen zwischen den Atomen in Makromolekülen in der Regel zu zeitaufwändig ist, bestimmt man die Kräfte $\mathbf{F}_i^{tot}(t)$ in MD-Simulationen von Proteinen meist mittels molekülmechanischer (MM) Kraftfelder, welche aus geeignet parametrisierten klassischen Wechselwirkungspotentialen abgeleitet werden [46–48]. Die Atome werden dabei als punktförmige Objekte betrachtet, die neben der Masse m_i auch eine Ladung q_i besitzen. Diese Ladung beschreibt die Partiaalladung des i -ten Atoms und parametrisiert das davon ausgehende Coulomb-Potential und damit die elektrostatischen Wechselwirkungen mit den restlichen Atomen. Die Pauli-Abstoßung, welche dafür sorgt, dass benachbarte Atome nicht zu stark überlappen, und die attraktive van der Waals-Wechselwirkung werden mit Hilfe von Lennard-Jones-Potentialen beschrieben. Für die Bindungslängen und -winkel zwischen chemisch aneinander gebundenen Atomen verwendet man meistens harmonische oder von Winkelfunktionen abhängige Potentiale.

Betrachtet man die einzelnen Wechselwirkungen hinsichtlich ihres Rechenaufwands, so stellen sich chemische Bindungen als unkritisch heraus. Denn die Anzahl der Bindungspartner eines Atoms ist klein und endlich, weshalb der dazugehörige Rechenaufwand lediglich linear mit der Zahl N der Atome eines Simulationssystems anwächst. Wesentlich aufwändiger ist die Auswertung der Lennard-Jones- und Coulomb-Potentiale, da es sich hier um Paarwechselwirkungen handelt, die von den Abständen r_{ij} der Atome i und j abhängen und fast alle Atumpaare eines Simulationssystems betreffen. Damit ist ein Rechenaufwand verbunden, der mit N^2 skaliert [37]. Allerdings fällt das Lennard-Jones-Potential sehr schnell mit r_{ij}^{-6} ab, so dass eine explizite Berechnung nur bis zu relativ kleinen Atomabständen notwendig ist. Dies gilt jedoch nicht für das langreichweitige Coulomb-Potential, welches nur relativ langsam mit r_{ij}^{-1} abfällt. Deshalb ist die Berechnung der Coulomb-Wechselwirkungen in der Regel der zeitaufwändigste Teil einer MD-Simulation.

Mit Hilfe von MM Wassermolekülen [49–51] können auch MD-Simulationen von in Wasser gelösten Proteinen durchgeführt werden. Sie beruhen auf mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Systemen, in welchen sowohl das Protein als auch die umgebenden Wassermoleküle und Ionen molekülmechanisch behandelt werden. Die Einbeziehung einer MM Lösungsmittelumgebung erhöht den Rechenaufwand allerdings enorm und erfordert effiziente Methoden und adäquate Näherungen zur Berechnung der langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen.

1.4 Mikroskopische Methoden zur Lösungsmittelbeschreibung

Die erste MD-Simulation eines Proteins in Wasser wurde 1984 von van Gunsteren und Berendsen veröffentlicht [52]. Das Simulationssystem setzte sich aus dem Protein BPTI (siehe Abbildung 1.4) und 1467 Wassermolekülen zusammen, wobei die Wassermoleküle als Modell für die native Lösungsumgebung des BPTI dienten. Obwohl dieses System nur über einen Zeitraum von 20 ps simuliert wurde, konnten damit bereits erste Einblicke in die Struktur und die Dynamik eines in Wasser gelösten Proteins gewonnen werden [36, 53, 54]. Eine Begrenzung von mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Simulationen auf möglichst kleine Systeme ist vor allem aufgrund des hohen Rechenaufwands zur Ermittlung der langreichweitigen elektrostatischen Kräfte notwendig. Dabei stellen sich vor allem zwei Fragen: Wie lässt sich ein Simulationssystem auf ein endliches Volumen beschränken, und wie können die elektrostatischen Wechselwirkungen möglichst effizient berechnet werden?

Eine Möglichkeit, ein Simulationssystem auf ein endliches Volumen zu beschränken, besteht in der Verwendung von stochastischen Randbedingungen [55–58]. Bei MD-Simulationen mit stochastischen Randbedingungen sorgen spezielle Randpotentiale dafür, dass die Atome eines Simulationssystems ein vorgegebenes Gebiet nicht verlassen können. Ein derartiges Simulationssystem beschreibt einen winzigen Lösungsmitteltropfen mit einem darin gelösten Protein. Die verwendeten Randpotentiale besitzen neben einem abstoßenden Anteil, der die Atome am Verlassen des jeweiligen Simulationsgebietes hindert, einen anziehenden Anteil, der näherungsweise die elektrostatischen und van der Waals-Wechselwirkungen mit einem das Simulationsgebiet umgebenden Lösungsmittel berücksichtigen soll. Mit derart einfach strukturierten Randpotentialen ist es jedoch schwierig, die starken elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Wassermolekülen adäquat zu erfassen. Aufgrund der groben Näherungen entstehen im Bereich der Randpotentiale Oberflächenspannungen, welche einen großen Druck auf das jeweilige Simulationssystem ausüben können und nur schwer kontrollierbar sind.

Eine wesentlich bessere Alternative sind periodische Randbedingungen [37, 38], die heute das Standardverfahren zur Kontrolle des Volumens und des Drucks in mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Simulationen darstellen. In Abbildung 1.5 ist das Prinzip von periodischen Randbedingungen in zwei Dimensionen skizziert. Das mittlere Quadrat repräsentiert ein würfelförmiges Simulationssystem mit der Kantenlänge L . In seiner Mitte befindet sich ein Protein (zentrales Objekt mit der maximalen Ausdehnung d), das von Wassermolekülen (Haken) umgeben ist. Die Wirkung periodischer Randbedingungen auf das Simulationssystem entspricht der eines unendlich ausgedehnten regelmäßigen Gitters, das aus identischen Kopien des Simulationssystems aufgebaut ist und einen Pseudokristall darstellt. Periodische Randbedingungen sind nicht auf würfelförmige

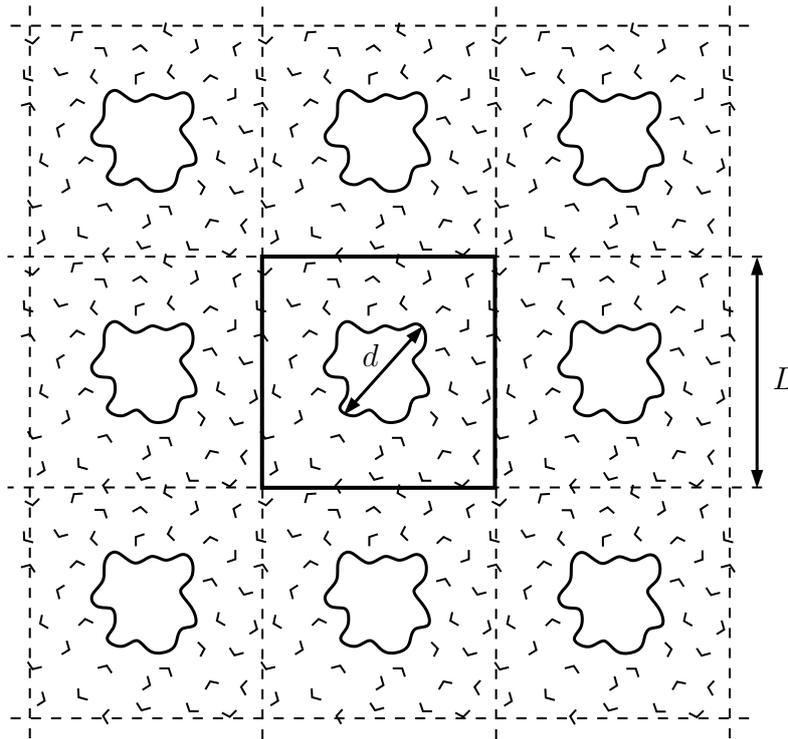


Abbildung 1.5: Mikroskopisches Protein-Lösungsmittel-System mit periodischen Randbedingungen. Im Zentrum des würfelförmigen Simulationssystems (mittleres Quadrat mit der Kantenlänge L) befindet sich ein Protein mit der maximalen Ausdehnung d . Die Wassermoleküle des umgebenden Lösungsmittels sind durch Haken dargestellt. Periodische Randbedingungen wirken so, als ob das Simulationssystem in einen unendlich ausgedehnten, regelmäßigen Pseudokristall eingebettet wäre, der aus identischen Kopien des Simulationssystems aufgebaut ist.

Simulationssysteme beschränkt, sondern können auf alle periodisch raumfüllenden Gittergeometrien angewendet werden [59]. Darüber hinaus erlauben sie eine Kontrolle und Anpassung des Drucks und ermöglichen damit MD-Simulationen mit gut definierten thermodynamischen Eigenschaften.

Periodische Randbedingungen werden zwar auf endliche Simulationssysteme angewendet. Allerdings ist ein so generierter Pseudokristall und damit auch die Zahl der Wechselwirkungspartner für die Atome im dazugehörigen Simulationssystem im Prinzip unendlich groß. Ewald-Summation und verwandte Gittermethoden [60–63] sind, durch Ausnutzung der Periodizität dieser Pseudokristalle, dennoch in der Lage, die langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen in Systemen mit periodischen Randbedingungen adäquat zu berechnen. Der Rechenaufwand dieser Methoden ist allerdings hoch. Darüber hinaus erzeugt gerade

die Berücksichtigung der Periodizität bei der Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen Artefakte, welche die Struktur und Dynamik eines simulierten Proteins beeinflussen können [64, 65].

Vor allem bei frühen MD-Simulationen, die mit geringer Rechenleistung auskommen mussten, war es üblich, den Rechenaufwand durch eine künstliche Begrenzung der Reichweite der elektrostatischen Wechselwirkungen zu beschränken. Dazu werden bei diesen so genannten Abschneideverfahren die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen Atomen, deren Abstand r_{ij} größer als ein vorgegebener Abschneideradius R^c ist, vernachlässigt. Bei den üblichen R^c im Bereich von 1–2 nm sind diese Verfahren sehr effizient und ihr Rechenaufwand skaliert lediglich linear mit der Zahl N der Atome des Simulationssystems. Allerdings führt die Vernachlässigung der langreichweitigen Coulomb-Wechselwirkungen bei derart kleinen Abschneideradien zu erheblichen Artefakten [66–69], welche insbesondere Simulationen von Proteinen und anderen Makromolekülen beeinträchtigen, da dabei große Teile der intramolekularen Wechselwirkungen unberücksichtigt bleiben.

Wenn man Abschneideverfahren auf Systeme mit periodischen Randbedingungen anwendet, dann definiert R^c eine Sphäre um jedes Atom, die dicht gepackt mit Atomen gefüllt und von Vakuum umgeben ist. Die daraus resultierenden Abschneideartefakte können in MD-Simulationen von wässrigen Lösungsmitteln jedoch deutlich reduziert werden, indem man das Vakuum durch ein Lösungsmittelkontinuum ersetzt, so dass R^c die Grenze zwischen einem mikroskopischen Lösungsmittelmodell und dessen Kontinuumsnäherung darstellt [69–71]. Für die dazugehörigen Reaktionsfeldbeiträge ergeben sich einfache analytische Ausdrücke, die den Rechenaufwand gegenüber einfachen Abschneideverfahren nur geringfügig erhöhen. Allerdings ändert dies nichts an der aus Effizienzgründen notwendigen Beschränkung von Abschneideverfahren auf relativ kleine R^c , weshalb Abschneideverfahren mit Reaktionsfeldkorrektur bis vor kurzem lediglich für reine Lösungsmittelsimulationen geeignet waren [72].

Schnelle Multipolmethoden [73–75] verwenden die Tatsache, dass sich das Potential einer Ladungsverteilung an einem entfernten Ort mittels Multipolentwicklung effizient und mit einstellbarer Genauigkeit berechnen und mittels einer lokalen Taylor-Entwicklung niedriger Ordnung auch in der näheren Umgebung dieses Ortes hinreichend gut darstellen lässt. Durch geschickte Kombination von Multipolentwicklungen und lokalen Taylor-Entwicklungen gelingt es schnellen Multipolmethoden, wie der in Kapitel 4 genauer erläuterten strukturadaptierten Multipolmethode (SAMM) [25, 76, 77], den hohen Rechenaufwand zur Auswertung der Coulomb-Wechselwirkungen in MD-Simulationen soweit zu reduzieren, dass dieser lediglich linear mit der Zahl N der Atome eines Simulationssystems anwächst. Damit besitzen schnelle Multipolmethoden dasselbe Skalierungsverhalten wie Abschneideverfahren. Sie ermöglichen aber im Gegensatz dazu auch eine adäquate Berücksichtigung von elektrostatischen Wechselwirkungen über große Distanzen, so dass in MD-Simulationen von Proteinen alle elektrostatischen Wechselwirkun-

gen zwischen den Protein- und Lösungsmittelatomen mit hinreichender Genauigkeit berechnet werden können.

Das SAMM-Verfahren wurde von Niedermeier und Tavan vorgeschlagen [25, 76, 77]. Anschließend wurde SAMM von Eichinger *et al.* [78] um ein Mehrschrittverfahren (engl. Multiple-Time-Step Method) [79], welches Wechselwirkungen zwischen immer weiter entfernten Atomen immer häufiger interpoliert und immer seltener explizit auswertet, erweitert und von Markus Eichinger im Rahmen seiner Diplomarbeit [80], die er in der Arbeitsgruppe von Prof. Paul Tavan durchführte, als MD-Programm EGO-VIII implementiert. Ebenfalls vom Markus Eichinger stammt die im Rahmen seiner folgenden Dissertation [81] weiterentwickelte Version EGO-IX, welche so genannte DFT/MM-Simulationen ermöglicht, bei denen die Kräfte zwischen den Atomen innerhalb eines kleinen Teils des Simulationssystems mit Dichtefunktionaltheorie (DFT) und die restlichen Wechselwirkungen mit Hilfe von MM Kraftfeldern berechnet werden [82]. Mikroskopische Protein-Lösungsmittel-Simulationen waren mit diesen Programmversionen allerdings nur in Verbindung mit stochastischen Randbedingungen möglich, die insbesondere an den oben besprochenen Problemen bei der Kontrolle des Drucks litten und deshalb keine wohldefinierten thermodynamischen Bedingungen zuließen.

Da diese Probleme bei periodischen Randbedingungen nicht auftreten, sollte EGO-IX damit ausgestattet werden. Diese Aufgabe wurde von Gerald Mathias im Rahmen seiner laufenden Dissertation [83] übernommen und ist in der aktuellen Programmversion EGO-MMII verwirklicht [72]. EGO-MMII verwendet nach wie vor SAMM zur Berechnung der langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen. Um die oben erwähnten periodischen Artefakte [64, 65] weitgehend zu vermeiden, berücksichtigt EGO-MMII diese Wechselwirkungen in Simulationen mit periodischen Randbedingungen jedoch nur bis zu einer maximalen Reichweite R^c , wobei R^c kleiner als der Radius der größten Sphäre gewählt wird, die in das Simulationssystem hinein passt [38]. Das bedeutet, bezogen auf das in Abbildung 1.5 skizzierte System mit der Kantenlänge L , dass $R^c < L/2$ sein muss. In Anlehnung an die bereits diskutierten Abschneideverfahren mit Reaktionsfeldkorrektur [69–71], werden die vernachlässigten Wechselwirkungen außerhalb der durch R^c definierten Wechselwirkungssphären, mit Hilfe des in Abbildung 1.2 dargestellten Kirkwood-Modells [19], durch ein LPB-Lösungsmittelkontinuum ersetzt. Die zugrundeliegende Theorie wurde von Gerald Mathias und mir in gemeinsamer Diskussion entwickelt und zusammen mit Marco Nonella und Paul Tavan publiziert [72]. Sie erlaubt im Rahmen von SAMM eine sehr effiziente Berechnung des im Lösungsmittelkontinuum induzierten Reaktionsfeldes aus dem Kirkwood-Potential (1.4) und wird in Kapitel 4 vorgestellt.

EGO-MMII wurde von Mathias *et al.* [72] sowie von Mathias und Tavan [84] ausgiebig an großen Wassersystemen mit periodischen Randbedingungen getestet. Dabei wurden für R^c Werte von 1,4 nm bis hin zu 6 nm verwendet. Die aus Simulationen mit Reaktionsfeldkorrektur gewonnenen Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen der Wassermoleküle konvergieren erwartungsgemäß mit wachsendem R^c ,

so dass sich die Ergebnisse für Werte $R^c \geq 2$ nm kaum mehr ändern. Für Simulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur könnte man intuitiv annehmen, dass sich hier ein ähnliches Verhalten einstellt, da mit wachsendem R^c immer mehr Wassermoleküle berücksichtigt werden und deshalb Reaktionsfeldkorrekturen immer unbedeutender sein sollten. Stattdessen hat sich jedoch gezeigt [72], dass die Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen von Simulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur mit wachsendem R^c divergieren, d.h. je größer R^c ist, desto artifizieller wird das simulierte Wassersystem. Dieser überraschende Befund zeigt, dass Reaktionsfeldkorrekturen unerlässlich sind und bei MD-Simulationen mit immer größeren R^c immer wichtiger werden.

In mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Simulationen garantiert $R^c \geq d$ die explizite Berechnung aller elektrostatischen Wechselwirkungen innerhalb des jeweils betrachteten Proteins mit der maximalen Ausdehnung d (siehe Abbildung 1.5). Mit dem oben eingeführten Zusammenhang zwischen R^c und der Kantenlänge L des Simulationssystems erhält man insgesamt die Bedingung $d \leq R^c < L/2$, d.h. L muss mindestens doppelt so groß sein wie d . Damit ergeben sich bereits bei kleinen Proteinen mit d im Bereich von 4–8 nm Simulationssysteme mit 50 000–400 000 Atomen. EGO-MMII ist effizient genug, um MD-Simulationen dieser Größe durchführen zu können. Allerdings ist damit ein enormer Rechenaufwand verbunden, der hauptsächlich in die Simulation von Lösungsmitteldetails eingeht, da in der Regel mindestens 90 % der Atome eines mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Systems zum Lösungsmittel gehören. Deshalb stellt sich die Frage, ob es immer notwendig ist, die Lösungsmittelumgebung und das Protein mit gleicher Genauigkeit zu beschreiben. Die Zahl der explizit zu simulierenden Atome würde sich erheblich reduzieren, wenn man das mikroskopische Lösungsmittel ganz oder zumindest zum größten Teil durch ein Lösungsmittelkontinuum ersetzen könnte.

1.5 Kontinuumsmethoden zur Lösungsmittelbeschreibung

In Abschnitt 1.1 wurden bereits die Grundlagen der Kontinuumselktrostatik eingeführt, mit der sich die Elektrostatik von dielektrischen und ionenhaltigen Lösungsmitteln beschreiben lässt, ohne die vielen Freiheitsgrade der Lösungsmittelmoleküle und Ionen explizit zu berücksichtigen. Dabei wurden drei besonders wichtige Vertreter der ersten Kontinuumsmethoden zur Beschreibung von solvatisierten Ionen und Molekülen vorgestellt, welche auf kugelförmige Geometrien beschränkt sind. Wenn man die Kontinuumselktrostatik zur Lösungsmittelbeschreibung in MD-Simulationen von Proteinen einsetzen möchte, so benötigt man jedoch Methoden, welche sich, wie in Abschnitt 1.2 erläutert wurde, auf beliebige Molekülgeometrien anwenden lassen.

Ein derartiges Simulationssystem mit Lösungsmittelkontinuum ist in Abbildung 1.6 skizziert. Es besteht aus zwei Teilbereichen, dem endlichen und beliebig

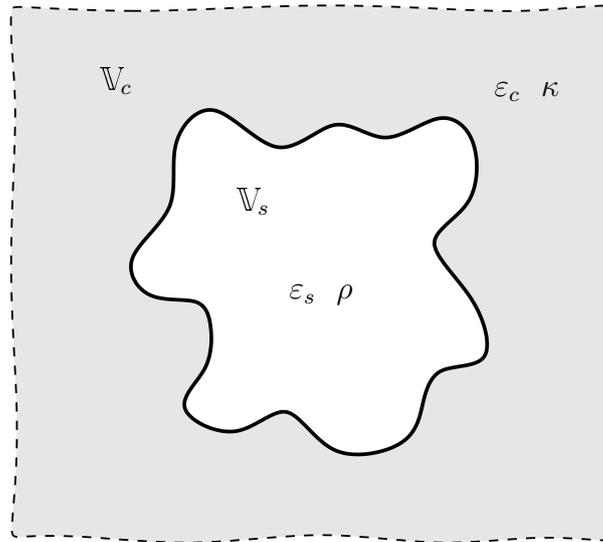


Abbildung 1.6: Kontinuumsmodell für die Solvatation eines Proteins. Das Simulationssystem ist in das endliche Simulationsgebiet \mathbb{V}_s und das umgebende, unendlich ausgedehnte Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c unterteilt. Die Elektrostatik von \mathbb{V}_s ist durch die Partiaalladungsverteilung $\rho(\mathbf{r})$ eines MM Proteinmodells und die dazugehörige Dielektrizitätskonstante ε_s gegeben. Die Dielektrizitätskonstante ε_c und der Debye-Hückel-Parameter κ bestimmen die dielektrischen bzw. ionischen Eigenschaften in \mathbb{V}_c .

geformten Simulationsgebiet \mathbb{V}_s und dem umgebenden Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c , welches sich bis ins Unendliche erstreckt. Wir nehmen an, dass sich in \mathbb{V}_s das MM Modell eines Proteins und eventuell wenige angrenzende Schichten von Lösungsmittelmolekülen befinden. Die Elektrostatik von \mathbb{V}_s wird dann durch die Partiaalladungsverteilung $\rho(\mathbf{r})$ und die Dielektrizitätskonstante ε_s beschrieben. \mathbb{V}_c besitzt hingegen keine atomare Struktur. Die Dielektrizitätskonstante ε_c definiert die Eigenschaften eines linearen Dielektrikums in \mathbb{V}_c . Bei ionenhaltigen Lösungsmitteln muss zusätzlich eine PB- oder, im Rahmen der Debye-Hückel-Näherung [16], eine LPB-Ionenladungsdichte berücksichtigt werden. Die daraus resultierende PB- bzw. LPB-Gleichung charakterisiert die ionischen Eigenschaften des Lösungsmittels durch die Teilchendichten der darin enthaltenen Ionensorten, welche im LPB-Fall in den Debye-Hückel-Parameter κ eingehen [14, 16].

Es wurden verschiedene Kontinuumsmethoden entwickelt [7, 12, 68, 85], von denen einige in der Lage sind, die elektrostatischen Wechselwirkungen in Systemen mit beliebig geformten Simulationsgebieten \mathbb{V}_s zu berechnen. Die Lösung dieses komplexen Problems gelingt allerdings nur mit Hilfe numerischer Algorithmen und geeigneter Näherungen. Wichtige Kriterien für den Einsatz dieser Methoden in MD-Simulationen sind ihre Effizienz und Genauigkeit. Eine hohe Ef-

fizienz ist notwendig, da sich während einer MD-Simulation die Ladungsverteilung $\rho(\mathbf{r})$ sowie die Form von \mathbb{V}_s dynamisch ändern, was eine ständige Neuberechnung des Reaktionsfeldes notwendig macht. Andererseits ist eine hohe Genauigkeit wichtig, da ansonsten keine adäquate Lösungsmittelbeschreibung mehr gewährleistet ist. Eine Auswahl von früher vorgeschlagenen Kontinuumsmethoden, die sich in MD-Simulationen einsetzen lassen, soll im Folgenden kurz vorgestellt und in Hinblick auf diese Kriterien diskutiert werden.

Das elektrische Potential von Simulationssystemen mit PB- oder LPB-Lösungsmittelkontinua kann mit Hilfe von den aus der Numerischen Mathematik stammenden Methoden der finiten Differenzen (FD) [86–89], der finiten Elemente (FE) [90–93] oder der Randelemente (RE) [94–96] bestimmt werden. FD- und FE-Methoden diskretisieren ein begrenztes Volumen \mathbb{V} , das sowohl \mathbb{V}_s als auch angrenzende Bereiche von \mathbb{V}_c enthält, indem sie \mathbb{V} in kleine Volumenelemente unterteilen. Innerhalb dieser Volumenelemente werden lokale Näherungen der zu behandelnden partiellen Differentialgleichungen durchgeführt. Daraus folgt eine auf \mathbb{V} begrenzte, diskrete Repräsentation des jeweils betrachteten Simulationssystems und des dazugehörigen elektrischen Potentials, welches sich durch Iteration eines großen Gleichungssystems bestimmen lässt. Dabei handelt es sich um ein Randwertproblem, d.h. das Potential an der Oberfläche von \mathbb{V} muss vorgegeben werden. Da dieses Randpotential aber *a priori* nicht bekannt ist, wird eine möglichst gute Schätzung benötigt, deren Qualität sich auf das Ergebnis auswirkt. Im Gegensatz zu FE-Methoden verwenden FD-Methoden ausschließlich reguläre Gitter zur Diskretisierung von \mathbb{V} , wodurch Komplikationen bei der Berechnung von Kräften entstehen [97] und eine artifizielle Anisotropie eingeführt wird. RE-Methoden diskretisieren lediglich die zweidimensionale Oberfläche von \mathbb{V}_s und berechnen geeignete Oberflächenladungen, welche das Reaktionsfeld des umgebenden Lösungsmittelkontinuums beschreiben. Während einer MD-Simulation müssen diese numerischen Kontinuumsmethoden ständig die Diskretisierung des Simulationssystems an die Bewegungen der Atome anpassen, was in Verbindung mit der Berechnung der sich dadurch ändernden elektrostatischen Wechselwirkungen einen hohen Rechenaufwand ergibt.

Ebenfalls zu den numerischen Kontinuumsmethoden zählen die Langevin-schen oder Brownschen Dipolmodelle [98–100] sowie die DSCF-Methode (engl. Dielectric Self-Consistent Field Method) [101–103]. Diese Methoden umgeben \mathbb{V}_s durch ein regelmäßiges Gitter von Punktdipolen, welches ein diskretisiertes dielektrisches Medium beschreibt. Da auch diese Gitter auf endliche Volumina \mathbb{V} beschränkt sind, stellt die Oberfläche von \mathbb{V} eine künstliche Begrenzung dar, so dass die damit eingeführten Fehler durch geeignete Randbedingungen minimiert werden müssen. Ferner lassen sich damit keine ionenhaltigen Lösungsmittel beschreiben.

Im Gegensatz zu den eben diskutierten numerischen Kontinuumsmethoden versuchen die folgenden atombasierten Verfahren die Wechselwirkungen der Atome im Simulationsgebiet \mathbb{V}_s mit dem im Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c induzierten

Reaktionsfeld durch zusätzliche interatomare Wechselwirkungspotentiale zu beschreiben, welche sich einfach in ein MM Kraftfeld integrieren lassen. Atombasierte Verfahren verwenden also das von den Atomorten natürlich vorgegebene Gitter und eignen sich deshalb besonders für einen Einsatz in MD-Simulationen.

GB-Methoden (engl. Generalized Born Methods) [104–107] sind die meist verbreiteten atombasierten Verfahren. Sie beruhen auf dem Born-Modell [3] aus Abbildung 1.1, in dem jedes Atom eines von einem linearen Dielektrikum umgebenen \mathbb{V}_s durch eine Kugel mit einer zentralen Punktladung und einem geeignet gewählten Radius repräsentiert wird. Um die Reaktionsfeldenergie eines solchen Moleküls zu erhalten, summiert man einerseits die Born-Energien (1.1) der einzelnen Atome auf. Andererseits werden die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Partialladungen der Atome durch erweiterte Paarpotentiale beschrieben, welche sowohl die Coulomb-Wechselwirkung als auch die Effekte des Reaktionsfeldes berücksichtigen. Aufgrund der einfachen Struktur dieser Potentiale sind GB-Methoden sehr effizient [108, 109]. Allerdings handelt es sich dabei um sehr grobe Näherungen, die geeignet parametrisiert werden müssen, um vernünftige Ergebnisse zu liefern [110–113]. Darüber hinaus sind GB-Methoden auf rein dielektrische Lösungsmittel beschränkt.

Eine weiterentwickelte GB-Methode ist die so genannte ACE-Methode (engl. Analytic Continuum Electrostatics Method) [114, 115]. Sie verwendet Gauß-Funktionen anstelle von Kugeln zur Beschreibung der Atomvolumina. Bei geeigneter Wahl der Gewichte und Breiten dieser Gauß-Funktionen erhält man aus deren Summe eine glatte Näherung an eine Stufenfunktion, welche in \mathbb{V}_s Werte nahe bei Eins annimmt und am Übergang zu \mathbb{V}_c rasch auf Null abfällt [116]. Diese glatte Funktion erlaubt eine effiziente Behandlung von überlappenden Atomen und stellt eine adäquate Repräsentation von \mathbb{V}_s dar. Sie wird im Rahmen der ACE-Methode dazu verwendet, geeignete elektrostatische Wechselwirkungspotentiale durch Integration der Energiedichte eines elektrischen Feldes zu berechnen. Als Näherung für dieses Feld dienen die von den Partialladungen in \mathbb{V}_s ausgehenden Coulomb-Felder, welche in \mathbb{V}_s durch ε_s und in \mathbb{V}_c durch ε_c abgeschirmt werden. Dieses Feld erfüllt zwar das Gaußsche Gesetz, aber es verletzt die Bedingung, dass seine Rotation überall verschwinden muss. Die oben erwähnte Einschränkung von GB-Methoden auf rein dielektrische Lösungsmittel gilt auch für die ACE-Methode.

Das ebenfalls atombasierte IMPS-Modell (engl. Inducible Multipole Solvation Model) [117, 118] beschreibt Atome ähnlich wie die GB-Methoden als partiell geladene Kugeln. Bei Anwesenheit eines Dielektrikums in \mathbb{V}_c wird an jedem Atomzentrum in \mathbb{V}_s ein Punktdipol induziert, der proportional zum elektrischen Feld der restlichen Atome ist. Dadurch hängen alle Dipole voneinander ab, so dass sich ein lineares Gleichungssystem ergibt, das mittels Iteration selbstkonsistent gelöst werden kann. Aus diesen Dipolen lässt sich das Reaktionsfeld berechnen, das auf die Ladungen der einzelnen Atome einwirkt. Da die kugelförmigen Atomvolumina, speziell wenn diese in Molekülen chemisch aneinander gebunden sind,

überlappen, ist eine geeignete Behandlung für die überlappenden Bereiche notwendig. Dazu verwendet das IMPS-Modell lediglich einige *ad hoc* Ansätze, die nicht näher begründet werden. Auch das IMPS-Modell ist auf rein dielektrische Lösungsmittel beschränkt.

Eine verwandte Methode, die jedoch auch Systeme mit LPB-Lösungsmittelkontinua behandeln kann, ist FIESTA (engl. Field Integrated Electrostatic Approach) von Sklenar *et al.* [119]. FIESTA führt, ähnlich dem IMPS-Modell, virtuelle Dipole an den Zentren der Atome in \mathbb{V}_s ein, um die dielektrischen Eigenschaften des in \mathbb{V}_c induzierten Reaktionsfeldes zu erfassen. Das durch eine LPB-Ionenladungsdichte hervorgerufene Reaktionsfeld wird mit Hilfe entsprechend abgeschirmter Wechselwirkungspotentiale und zusätzlicher virtueller Ladungen, die ebenfalls an den Atomzentren sitzen, repräsentiert. Sowohl für die virtuellen Dipole als auch für die virtuellen Ladungen ergeben sich gekoppelte lineare Gleichungssysteme, die sich iterativ lösen lassen. Auch FIESTA weist den Atomen in \mathbb{V}_s kugelförmige Volumina zu. Überlappende Atome werden hier entsprechend zugeschnitten, um eine adäquate Beschreibung der effektiven Atomvolumina zu erhalten. Die komplizierten Formen dieser zugeschnittenen Kugeln machen jedoch eine Auswertung der im Rahmen von FIESTA benötigten Integrale über diese Volumina recht aufwändig. Darüber hinaus sind die Beiträge der virtuellen Dipole in der für das elektrische Feld angesetzten Formel unvollständig und verletzen deshalb das Gaußsche Gesetz an den Atomzentren.

Wie bereits erwähnt wurde, sind atombasierte Kontinuumsmethoden besonders gut für einen Einsatz in MD-Simulationen geeignet. Da eine Anwendung von Kontinuumsmethoden auf globuläre Proteine eine adäquate Beschreibung der Elektrostatik einer meist aus ionenhaltigem Wasser bestehenden nativen Lösungsumgebung voraussetzt, sollten vor allem solche Methoden verwendet werden, die auch ionenhaltige Lösungsmittelkontinua berücksichtigen können. Unter den atombasierten Verfahren bietet aber nur FIESTA diese Möglichkeit. Eine gründliche Auseinandersetzung mit FIESTA hat allerdings gezeigt, dass die dort verwendete, unvollständige Formel für das elektrische Feld keine vernünftigen Reaktionsfeldkräfte liefern kann.

Dies gab den Anstoß zur Entwicklung einer eigenen atombasierten Kontinuumsmethode, die in zwei ausführlichen Originalarbeiten [120, 121] veröffentlicht wurde und das Hauptresultat der vorliegenden Dissertation darstellt. Diese Kontinuumsmethode verwendet u.a. Konzepte von FIESTA [119] sowie der ACE-Methode [114], um ein sowohl effizientes als auch genaues Verfahren zur Berechnung von Reaktionsfeldkräften und -energien in MD-Simulationen mit LPB-Lösungsmittelkontinua zu erhalten. Die von mir entwickelte Methode wird in Kapitel 2, eng angelehnt an die entsprechende Originalarbeit [120], zunächst für Simulationssysteme mit rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua ausführlich hergeleitet und evaluiert, da sich die Theorie für diesen Spezialfall übersichtlich erläutern lässt. Ebenfalls in enger Anlehnung an die zweite Originalarbeit [121] wird die Methode in Kapitel 3 auf Systeme mit LPB-Lösungsmittelkontinua er-

1.5 Kontinuuumsmethoden zur Lösungsmittelbeschreibung

weitert. Im Anschluss an die Darstellung der Hauptresultate [120, 121] meiner Arbeit wird in Kapitel 4 mein Beitrag zu dem gemeinsam mit Gerald Mathias, Marco Nonella und Paul Tavan publizierten [72] und in Abschnitt 1.4 angesprochenen MD-Verfahren für mikroskopische Simulationssysteme mit periodischen Randbedingungen erläutert. Die vorliegende Dissertation wird in Kapitel 5 durch einen kurzen Ausblick auf anzustrebende Nachfolgeentwicklungen abgeschlossen.

Kapitel 2

Eine atombasierte Kontinuumsmethode für dielektrische Lösungsmittel

Wie ich im vorangegangenen Abschnitt erklärt habe, möchte ich die Darstellung der Ergebnisse meiner Dissertation mit der Entwicklung einer atombasierten Kontinuumsmethode für Simulationssysteme mit rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua beginnen, welche von mir und Paul Tavan in der Originalarbeit [120] publiziert worden ist. Dazu wird zunächst eine allgemeine und exakte atombasierte Theorie aus den Gesetzen der Kontinuumselktrostatik dielektrischer Medien hergeleitet. Diese Herleitung dient einerseits der Klärung der grundsätzlichen Frage, wie atombasierte Verfahren bei einem gegebenen Simulationssystem die Wirkung des im Lösungsmittelkontinuum induzierten Reaktionsfeldes durch zusätzliche Wechselwirkungen zwischen den Atomen im Simulationsgebiet repräsentieren können. Andererseits führt die exakte Theorie in natürlicher Weise zu einigen wenigen Näherungen, welche eine numerisch effiziente und akkurate Lösung des Problems gestatten.

2.1 Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen Lösungsmittelkontinua

Wie in Abbildung 1.6 illustriert wurde, unterteilen Kontinuumsmethoden ein Simulationssystem in ein Simulationsgebiet \mathbb{V}_s mit der Dielektrizitätskonstante ε_s und das umgebende Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c mit der Dielektrizitätskonstante ε_c . Diese Unterteilung kann mathematisch durch die Stufenfunktion

$$\Theta(\mathbf{r}) \equiv \begin{cases} 1 & \text{falls } \mathbf{r} \in \mathbb{V}_s \\ 0 & \text{falls } \mathbf{r} \in \mathbb{V}_c \end{cases} \quad (2.1)$$

ausgedrückt werden, mit deren Hilfe sich die dielektrische Funktion

$$\varepsilon(\mathbf{r}) \equiv \varepsilon_c - (\varepsilon_c - \varepsilon_s)\Theta(\mathbf{r}) \quad (2.2)$$

definieren lässt, welche in \mathbb{V}_s den Wert ε_s und in \mathbb{V}_c den Wert ε_c annimmt.

2.1.1 Das elektrische Feld

Für das elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ eines Simulationssystems, dessen Eigenschaften durch eine dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ und eine Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$, welche die Partialladungsverteilung der Atome in \mathbb{V}_s beschreibt, charakterisiert sind, gilt im Rahmen der Kontinuumselktrostatik das Gaußsche Gesetz

$$\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}) = 4\pi\rho(\mathbf{r}). \quad (2.3)$$

Darüber hinaus muss das elektrische Feld die Bedingung

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{E}(\mathbf{r}) = \mathbf{0} \quad (2.4)$$

erfüllen, was immer gewährleistet ist, wenn man $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ gemäß

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) \quad (2.5)$$

aus einem elektrischen Potential $\Phi(\mathbf{r})$ ableitet. Dies liefert, eingesetzt in das Gaußsche Gesetz (2.3), die Poisson-Gleichung

$$\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) = -4\pi\rho(\mathbf{r}). \quad (2.6)$$

Wegen der speziellen Form der Darstellung (2.2) der dielektrischen Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$, kann die Poisson-Gleichung folgendermaßen umgestellt werden

$$\Delta_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_c} [\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})], \quad (2.7)$$

wobei die hier eingeführte Dipoldichte

$$\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \equiv c_{\varepsilon}\Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}), \quad (2.8)$$

wegen der Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$, auf das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s beschränkt ist. Die in dieser Definition auftretende Konstante c_{ε} ist durch

$$c_{\varepsilon} \equiv \frac{\varepsilon_c - \varepsilon_s}{4\pi} \quad (2.9)$$

gegeben. Formal ist (2.7) die Poisson-Gleichung eines Systems, dessen elektrisches Potential $\Phi(\mathbf{r})$ überall durch die Dielektrizitätskonstante ε_c des Lösungsmittelkontinuums abgeschirmt und nicht nur durch die Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ der echten Ladungen, sondern auch durch die zusätzliche Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erzeugt wird. In \mathbb{V}_c ist die Abschirmung des Potentials durch ε_c sowohl mathematisch als auch physikalisch richtig, da ε_c die Dielektrizitätskonstante des dort befindlichen Mediums ist. In \mathbb{V}_s ist das aber nicht der Fall, was zu Problemen führen wird.

Mit Hilfe der Greenschen Funktion $1/|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|$ zum Laplace-Operator $\Delta_{\mathbf{r}}$ und dem Greenschen Integralsatz [5] erhält man aus (2.7) den folgenden Ausdruck für das elektrische Potential

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c} [\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})], \quad (2.10)$$

2.1 Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen Lösungsmittelkontinua

wobei der lineare Operator $\hat{I}_{\mathbf{r}}$, dessen Wirkung auf eine Funktion $f(\mathbf{r})$ durch

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}f(\mathbf{r}) \equiv \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{f(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' \quad (2.11)$$

gegeben ist, und die Vertauschungsrelation

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}\nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \quad (2.12)$$

verwendet wurden. Da sich das elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ gemäß (2.5) aus dem Potential (2.10) bestimmen lässt, ist die Bedingung (2.4), welche das Verschwinden der Rotation von $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ fordert, unabhängig von der Wahl der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ immer erfüllt. Das bedeutet, dass $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ in der Darstellung (2.10) des elektrischen Potentials allein die Aufgabe hat, für die Erfüllung des Gaußschen Gesetzes (2.3) zu sorgen.

Hier stellt sich die Frage, ob man $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ tatsächlich durch Gradientenbildung direkt aus dem Ausdruck (2.10) berechnen sollte. Um diese Frage zu beantworten, sei noch einmal an obige Diskussion der Poisson-Gleichung (2.7) erinnert. Demnach schirmt das dazugehörige Potential (2.10) die Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ überall und speziell in \mathbb{V}_s mit der Dielektrizitätskonstante ε_c des Lösungsmittelkontinuums ab. Wegen der in der Regel großen Differenz $\varepsilon_s \ll \varepsilon_c$ zwischen der lokalen Dielektrizitätskonstante ε_s von \mathbb{V}_s und der in (2.7) und (2.10) global auftretenden Dielektrizitätskonstante ε_c , muss $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_s den dominanten Beitrag zu $\Phi(\mathbf{r})$ liefern, um dort das Gaußsche Gesetz (2.3) zu erfüllen. Unter diesen Umständen scheint es schwer zu sein, eine geeignete Näherung für den Beitrag der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ zum Potential (2.10) zu finden, so dass sich daraus ein hinreichend genauer Ausdruck für das elektrische Feld in \mathbb{V}_s ergeben kann. Der *ad hoc* Ansatz von FIESTA [119], der hier bedeuten würde, nach der Berechnung des negativen Gradienten von (2.10) einfach die Dielektrizitätskonstante ε_c durch die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ zu ersetzen, scheint nicht sehr plausibel zu sein, da der resultierende Ausdruck für das elektrische Feld das Gaußsche Gesetz in \mathbb{V}_s verletzen würde. Dies folgt direkt durch Einsetzen dieses Feldes in (2.3). Deshalb soll nun nach einer alternativen Darstellung für das elektrische Feld innerhalb von \mathbb{V}_s gesucht und Gleichung (2.10) erst nach einem Umweg verwendet werden.

Diesem Zweck dient folgende Betrachtung des Ausdrucks $\varepsilon(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r})$. Mit (2.2) und (2.5) erhält man

$$\varepsilon(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -[\varepsilon_c - (\varepsilon_c - \varepsilon_s)\Theta(\mathbf{r})]\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}). \quad (2.13)$$

Diese Gleichung geht nach Division durch $\varepsilon(\mathbf{r})$ und Verwendung der Definition (2.8) von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ in die Beziehung

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} [\varepsilon_c \nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) - 4\pi\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \quad (2.14)$$

über. Wenn man nun die Darstellung (2.10) des Potentials $\Phi(\mathbf{r})$ verwendet, dann findet man

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] - 4\pi \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \}. \quad (2.15)$$

Auf die beiden letzten Terme dieser Beziehung lässt sich die aus der Vektoranalysis bekannte Formel [5]

$$\nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{f}(\mathbf{r})] = \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{f}(\mathbf{r})] + \Delta_{\mathbf{r}} \mathbf{f}(\mathbf{r}) \quad (2.16)$$

anwenden, welche für vektorwertige Funktionen $\mathbf{f}(\mathbf{r})$ gilt. Daraus folgt, unter Berücksichtigung von

$$\Delta_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = -4\pi \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}), \quad (2.17)$$

das wichtige Resultat

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \}. \quad (2.18)$$

Gemäß dieser Darstellung setzt sich das elektrische Feld aus dem Feld der echten Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ und dem Reaktionsfeld zusammen, das sich offensichtlich aus der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, durch zweimaliges Anwenden der Rotation auf $\hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, berechnen lässt. Hier sei angemerkt, dass diese beiden Beiträge zu $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ überall mit der richtigen Dielektrizitätskonstante abgeschirmt werden, da $\varepsilon(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_s den Wert ε_s und in \mathbb{V}_c den Wert ε_c annimmt. Die klare Trennung des Ladungsfeldes vom Reaktionsfeld sowie die Verwendung der lokalen Dielektrizitätskonstanten sind entscheidende Vorteile der Darstellung (2.18) von $\mathbf{E}(\mathbf{r})$. Darüber hinaus erfüllt (2.18) das Gaußsche Gesetz (2.3) unabhängig von der Wahl der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, da die Divergenz einer Rotation immer verschwindet. Der Reaktionsfeldbeitrag zu $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ dient ausschließlich dem Zweck, die Beziehung (2.4) zu gewährleisten, d.h. dafür zu sorgen, dass die Rotation des elektrischen Feldes verschwindet oder, anders ausgedrückt, dass dessen Tangentialkomponente am Übergang von \mathbb{V}_s zu \mathbb{V}_c stetig bleibt [5].

Damit kann die Darstellung (2.18) des elektrischen Feldes Anhaltspunkte dafür liefern, wie sich die in Abschnitt 1.5 diskutierten Mängel bisheriger atombasierter Kontinuumsmethoden, speziell in Bezug auf die Verträglichkeit des elektrischen Feldes mit den fundamentalen Gleichungen (2.3) und (2.4) der Kontinuums-elektrostatik, vermeiden lassen. Da das Gaußsche Gesetz (2.3) für jede beliebige Wahl der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ gilt, stellt sich die Frage, ob man eine Bedingung für $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ formulieren kann, die garantiert, dass die Rotation des elektrischen Feldes überall verschwindet. Um diese Frage zu beantworten, wird in Anhang B.1 die Rotation des elektrischen Feldes (2.18) berechnet. Die Forderung, dass die Rotation verschwinden soll, liefert folgende Integrodifferentialgleichung für die Dipoldichte

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \frac{c_{\varepsilon}}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} \times \Theta(\mathbf{r}) \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \}. \quad (2.19)$$

2.1 Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen Lösungsmittelkontinua

Diese Beziehung erhält man auch, wenn man (2.10) in die Definition (2.8) der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ einsetzt und die Rotation der daraus resultierenden Gleichung bildet. Deshalb stellt (2.19) eine schwächere Forderung an $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ dar als die Definition (2.8). Insbesondere bedeutet das, dass jene Anteile von $\Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r})$, deren Rotation verschwindet, bei der Konstruktion von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ vernachlässigt werden können, da sie nicht zum Reaktionsfeld beitragen.

2.1.2 Das elektrische Potential

Obwohl in MD-Simulationen vor allem Verfahren zur Berechnung der elektrischen Felder benötigt werden, ist auch das elektrische Potential von Interesse, wenn man Zugang zu Energien haben will. Wie oben bereits erwähnt wurde, hat die Darstellung (2.10) für das Potential den Nachteil, dass der Beitrag der Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ auch in \mathbb{V}_s durch die Dielektrizitätskonstante ε_c des Lösungsmittelkontinuums abgeschirmt wird. Um diesen Mangel zu beheben, betrachten wir noch einmal die Poisson-Gleichung (2.6), die sich, unter Berücksichtigung der neuen Dipoldichte

$$\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r}) \equiv -c_{\varepsilon}[\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})]\Phi(\mathbf{r}), \quad (2.20)$$

folgendermaßen umformen lässt

$$\Delta_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}) = -4\pi[\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})]. \quad (2.21)$$

Die Definition (2.20) der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ enthält den Gradienten $\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})$. Da $\Theta(\mathbf{r})$ eine Stufenfunktion ist, stellt $\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})$ eine δ -Distribution dar, welche an der Oberfläche von \mathbb{V}_s divergiert und überall sonst verschwindet (siehe Anhang C.2). Deshalb ist $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$, im Gegensatz zu der in (2.8) definierten Volumendichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, eine Oberflächendichte. Hier sei angemerkt, dass die Volumenintegrale über alle $\mathbf{r} \in \mathbb{R}^3$ dieser beiden Dichten gleich sind, was man mittels partieller Integration zeigen kann.

Die Anwendung der Greenschen Funktion $1/|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|$ und des Greenschen Integralsatzes [5] auf die Darstellung (2.21) der Poisson-Gleichung liefert den Ausdruck

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} [\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})] \quad (2.22)$$

für das elektrische Potential. Der Beitrag der Ladungsdichte $\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r})$ wird hier überall physikalisch korrekt durch die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ abgeschirmt, d.h. in \mathbb{V}_s durch ε_s und in \mathbb{V}_c durch ε_c . Wegen der oben diskutierten Eigenschaften von $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ ist $\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ ein Integral über die Oberfläche von \mathbb{V}_s .

Gemäß (2.22) ergeben sich die Reaktionsfeldbeiträge zum Potential aus der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$. Diese Beiträge müssen so bestimmt werden, dass der negative Gradient der Darstellung (2.22) des elektrischen Potentials die Darstellung (2.18) des elektrischen Feldes ergibt. Wie in Anhang B.2 gezeigt wird, lässt sich daraus

die Bedingung

$$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = -\frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c} [\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})][\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \quad (2.23)$$

ableiten, welche einen Zusammenhang zwischen den Dipoldichten $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ herstellt, wobei $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ der Forderung (2.19) genügen muss. Deshalb hängt die Berechnung der Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ von der Lösung der Gleichung (2.19) ab. Ein Vergleich von (2.23) mit der Definition (2.20) von $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ zeigt sofort, dass diese beiden Ausdrücke identisch werden, wenn man die Darstellung (2.10) des Potentials $\Phi(\mathbf{r})$ in (2.20) einsetzt. Damit ermöglicht (2.10) sowohl die Berechnung von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ als auch die von $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$.

2.2 Diskretisierung durch Atomisierung

Für allgemeine Geometrien von \mathbb{V}_s kann man weder die Integrodifferentialgleichung (2.19) zur Bestimmung von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ noch die Beziehung (2.23) für $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ analytisch lösen. Deshalb muss später auf eine numerische Lösung zurückgegriffen werden, was eine geeignete Diskretisierung von \mathbb{V}_s notwendig macht. Um dabei eine *atombasierte* Kontinuumsmethode verwenden zu können, muss die Tatsache berücksichtigt werden, dass sich \mathbb{V}_s in MD-Simulationen aus MM Atomen zusammensetzt, welche eine *natürliche* Diskretisierung von \mathbb{V}_s liefern. Wie im Folgenden gezeigt wird, ermöglicht dieser Ansatz einen direkten und zunächst noch exakten Weg, die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$, die verschiedenen Dichten, das Feld und das Potential in atomare Beiträge zu unterteilen.

2.2.1 Ladungs- und Dipoldichten

Die Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ der mikroskopisch beschriebenen Atome eines Simulationssystems ist bereits durch die punktförmigen Partiaalladungen q_i des verwendeten MM Kraftfeldes und die Atompositionen \mathbf{r}_i vorgegeben. Dementsprechend setzt sich diese auf das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s beschränkte Ladungsdichte gemäß

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \rho_i(\mathbf{r}) \quad (2.24)$$

aus den atomaren Ladungsdichten

$$\rho_i(\mathbf{r}) \equiv q_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \quad (2.25)$$

zusammen.

Als nächstes sollen die Dipoldichten, das Feld und das Potential in Summen über atomare Beiträge unterteilt werden. Zu diesem Zweck weist man den Atomen geeignete Volumina zu, welche zusammengefügt das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s

ergeben müssen. Eine exakte mathematische Modellierung der Formen dieser Atomvolumina soll im Folgenden mit Hilfe von Gauß-Funktionen durchgeführt werden, weshalb wir zunächst jedem Atom i in \mathbb{V}_s die Formfunktion

$$G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \equiv (2\pi\sigma_i^2)^{-3/2} \exp\left(-\frac{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|^2}{2\sigma_i^2}\right) \quad (2.26)$$

zuordnen. Hier ist $\sigma_i > 0$ der Gauß-Radius des i -ten Atoms und $(2\pi\sigma_i^2)^{-3/2}$ ist der Normierungsfaktor, welcher das Volumenintegral über $G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ auf Eins normiert. Darüber hinaus erhält jede dieser normierten Gauß-Funktionen ein Gewicht v_i zugewiesen, welches weiter unten als Näherung für das Volumen des i -ten Atoms interpretiert werden wird.

Bevor wir jedoch zu Näherungen übergehen sei festgehalten, dass gewichtete Gauß-Funktionen eine exakte Unterteilung von \mathbb{V}_s in atomare Teilvolumina ermöglichen. Diesem Zweck dient die Definition

$$a_i(\mathbf{r}) \equiv v_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \left[\sum_{j=1}^N v_j G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) \right]^{-1} \quad (2.27)$$

einer exakten unscharfen Unterteilung [122] des \mathbb{R}^3 , welche für alle \mathbf{r} die Eigenschaft

$$\sum_{i=1}^N a_i(\mathbf{r}) = 1 \quad (2.28)$$

besitzt. Folglich liefern die Partitionsfunktionen

$$\vartheta_i(\mathbf{r}) \equiv a_i(\mathbf{r}) \Theta(\mathbf{r}) \quad (2.29)$$

die angekündigte exakte Unterteilung der Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ in atomare Beiträge $\vartheta_i(\mathbf{r})$, da

$$\sum_{i=1}^N \vartheta_i(\mathbf{r}) = \Theta(\mathbf{r}). \quad (2.30)$$

Jeder Beitrag $\vartheta_i(\mathbf{r})$ kann als Wahrscheinlichkeit für die Zuordnung des Ortes \mathbf{r} zum Atom i interpretiert werden, welche nur in \mathbb{V}_s von Null verschieden ist. Im Limes verschwindender Gauß-Breiten σ_i gehen die Partitionsfunktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ in Stufenfunktionen über und erzeugen eine Voronoi-Tessellation von \mathbb{V}_s , während sie für die hier betrachteten endlichen σ_i unscharf bleiben¹.

Um auch die Dipoldichte $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ in atomare Beiträge aufzuteilen, wird nun in deren Definition (2.8) die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ durch die Summe auf der linken Seite von Gleichung (2.30) ersetzt, woraus die Diskretisierung

$$\mathbf{P}^E(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \mathbf{P}_i^E(\mathbf{r}), \quad (2.31)$$

¹Details der mathematischen Eigenschaften und der statistischen Bedeutung solcher Partitionierungen sind in den Arbeiten [122] und [123] zu finden.

mit den atomaren Dipoldichten

$$\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \equiv c_\varepsilon \vartheta_i(\mathbf{r}) \nabla_{\mathbf{r}} \Phi(\mathbf{r}), \quad (2.32)$$

folgt. Entsprechend erhält man für die in (2.20) definierte Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ die Diskretisierung

$$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}) \quad (2.33)$$

in entsprechende atomare Dipoldichten

$$\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}) \equiv -c_\varepsilon [\nabla_{\mathbf{r}} \vartheta_i(\mathbf{r})] \Phi(\mathbf{r}), \quad (2.34)$$

welche für die Berechnung des elektrischen Potentials (2.22) benötigt werden. Hier sei angemerkt, dass jede atomare Dipoldichte $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ vom Potential (2.10) an der Oberfläche des dazugehörigen Teilvolumens $\vartheta_i(\mathbf{r})$ abhängt, während die atomare Dipoldichte $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ aus dem Gradienten dieses Potentials innerhalb des Teilvolumens berechnet wird.

Insgesamt hat also die Diskretisierung von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ mittels der Partitionsfunktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ die lokalen Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ ergeben, welche an die Atome gekoppelt sind. Einerseits ist diese Kopplung vorteilhaft für die Implementierung eines daraus resultierenden Reaktionsfeldes in ein MD-Programm und charakteristisch für atombasierte Verfahren. Andererseits ist sie aber vollkommen willkürlich. Jede andere Diskretisierung, mag sie scharf oder unscharf sein, hätte ebenfalls verwendet werden können, da die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ keine echten Eigenschaften der Atome darstellen, sondern lediglich Hilfsfunktionen sind, die der Beschreibung des Reaktionsfeldes dienen.

2.2.2 Das elektrische Feld

Aus der Diskussion von Gleichung (2.18) folgt, dass sich das elektrische Feld, welches Kräfte auf die Partialladungen q_i der Atome in \mathbb{V}_s ausübt, aus dem Feld der Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ und dem mit Hilfe der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ modellierten Reaktionsfeld zusammensetzt. Die Diskretisierungen (2.24) und (2.31) dieser Dichten in atomare Beiträge erlauben nun, das elektrische Feld (2.18) als eine Summe

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \sum_{i=1}^N \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \} \quad (2.35)$$

über atomare Anteile darzustellen. Die Integrale

$$\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r}) = \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \quad (2.36)$$

sind die Coulomb-Potentiale der Partiaalladungen, welche man durch Einsetzen von (2.25) in (2.11) erhält.

Als nächstes wenden wir uns der Bedingung (2.19) zu, welche durch die Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erfüllt werden muss, damit die Rotation des elektrischen Feldes (2.18) überall verschwindet. Wenn man die Diskretisierungen (2.24), (2.30) und (2.31) in (2.19) einsetzt, dann findet man, dass die Bedingung (2.19) befriedigt wird, falls die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ das Gleichungssystem

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \frac{c_{\varepsilon}}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} \times \vartheta_i(\mathbf{r}) \sum_{j=1}^N \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_j(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_j^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \} \quad (2.37)$$

erfüllen. Dieses Gleichungssystem ist der Ausgangspunkt für die Berechnung der atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$. Leider lässt es sich im Allgemeinen nicht exakt lösen.

2.2.3 Das elektrische Potential

Mit den atomaren Diskretisierungen (2.24) und (2.33) für $\rho(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ kann auch das elektrische Potential (2.22) in eine Summe

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \sum_{i=1}^N [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})] \quad (2.38)$$

über atomare Beiträge überführt werden. Man erkennt hier erneut die Coulomb-Potentiale (2.36), während die Terme $\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ Reaktionsfeldbeiträge darstellen. Zur Berechnung dieser Reaktionsfeldbeiträge werden die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ benötigt, die so bestimmt werden müssen, dass der negative Gradient der Darstellung (2.38) des elektrischen Potentials die Darstellung (2.35) des elektrischen Feldes ergibt. Wie oben gezeigt wurde, erfordert diese Bedingung, dass $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ Gleichung (2.23) erfüllt. Mit den Diskretisierungen (2.24), (2.30) und (2.31) erhält man daraus die Gleichungen

$$\mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r}) = -\frac{c_{\varepsilon}}{\varepsilon_c} [\nabla_{\mathbf{r}} \vartheta_i(\mathbf{r})] \sum_{j=1}^N [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_j(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_j^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \quad (2.39)$$

zur Bestimmung der atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$.

Da sich jedoch im Allgemeinen weder (2.37) noch (2.39) exakt lösen lassen, müssen genäherte atomare Dipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ gefunden werden, welche eine möglichst genaue Lösung dieser Gleichungssysteme erlauben. Aufgrund ihres approximativen Charakters werden die $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ allerdings nicht garantieren können, dass die Rotation des elektrischen Feldes überall exakt verschwindet. Entsprechend werden auch die Näherungen $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ nicht gewährleisten können, dass der negative Gradient des dazugehörigen Potentials exakt mit dem aus den

$\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ berechneten elektrischen Feld übereinstimmt. Das Ausmaß, mit der die Näherungslösungen von (2.37) und (2.39) die äquivalenten Bedingungen (2.4) bzw. (2.5) verletzen, wird von der Qualität der Näherungen abhängen.

Von einer für MD-Simulationen geeigneten Kontinuumsmethode muss neben einer hohen Genauigkeit auch ein niedriger Rechenaufwand gefordert werden. Um eine ausreichende Effizienz zu garantieren, ist es deshalb notwendig, die genäher-ten atomaren Dipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ so zu konstruieren, dass sich für die dazugehörigen Integrale $\hat{I}_{\mathbf{r}}\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\hat{I}_{\mathbf{r}}\tilde{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ möglichst einfache analytische Ausdrücke ergeben.

2.3 Näherungen

Die exakten atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ hängen von den Funktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ und $\Phi(\mathbf{r})$ ab. Deshalb ist es naheliegend, die genäher-ten atomaren Dipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ aus geeigneten Näherungen für diese Funktionen aufzubauen. Dazu soll zunächst die Beschreibung des Simulationsgebietes \mathbb{V}_s vereinfacht werden.

2.3.1 Das Simulationsgebiet

Zur mathematischen Beschreibung des Simulationsgebietes \mathbb{V}_s wurde in (2.1) die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ definiert. Um eine möglichst einfache Näherung $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ für diese Stufenfunktion zu erhalten, soll folgender Ansatz einer Summe über gewichtete Gauß-Funktionen verwendet werden

$$\tilde{\Theta}(\mathbf{r}) \equiv \sum_{i=1}^N v_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i). \quad (2.40)$$

Hier steht $G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ wieder für die normierten Gauß-Funktionen (2.26), welche an den Positionen \mathbf{r}_i der Atome zentriert sind; die σ_i sind deren Gauß-Radien und die v_i deren Gewichte. Allerdings wurden bisher weder die σ_i noch die v_i festgelegt. Eine adäquate Modellierung der Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ ist dann gewährleistet, wenn die Gewichte v_i so gewählt werden, dass die Näherung $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_s den Wert Eins so gut wie möglich reproduziert. Darüber hinaus fällt die Modellfunktion $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$, bei einer geeigneten Wahl der σ_i , außerhalb von \mathbb{V}_s hinreichend schnell auf den Wert Null ab.

Nun soll das Modell (2.40) verwendet werden, um daraus entsprechende Näherungen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ für die Partitionsfunktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ herzuleiten. Dazu ersetzt man in der Definition (2.29) der $\vartheta_i(\mathbf{r})$ die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ durch $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ und erhält wegen (2.27) den Ausdruck

$$\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \equiv v_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i). \quad (2.41)$$

Demzufolge sorgt die angesetzte Näherung (2.40) zusammen mit der exakten Diskretisierung (2.27)–(2.30) von \mathbb{V}_s dafür, dass aus den atomaren Partitionsfunktionen einfache gewichtete Gauß-Funktionen werden. Der resultierende Ausdruck (2.41) rechtfertigt also nachträglich die bereits in Abschnitt 2.2.1 vorweggenommene Identifizierung der Parameter v_i als effektive Atomvolumina, da das Volumenintegral über $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ als Ergebnis v_i liefert. Darüber hinaus garantiert dieser Ausdruck, dass die Beziehung (2.30) zwischen den exakten Funktionen $\Theta(\mathbf{r})$ und $\vartheta_i(\mathbf{r})$ analog auch bei den dazugehörigen Näherungen gilt, d.h. dass

$$\tilde{\Theta}(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}). \quad (2.42)$$

Wie bereits in Abschnitt 1.5 erwähnt wurde, verwendet auch die ACE-Methode [114] Gauß-Funktionen zur Modellierung der Atomvolumina und eine zu (2.40) äquivalente Superposition zur Beschreibung von \mathbb{V}_s . Um eine geeignete Parametrisierung dieser Beschreibung durchführen zu können, haben Schaefer *et al.* [116] zwei Verfahren vorgeschlagen, mit denen sich geeignete Atomvolumina v_i und Gauß-Radien σ_i berechnen lassen. Diese Vorschläge könnte man sicherlich übernehmen. Jedoch soll im Folgenden ein anderer Weg zur Berechnung dieser Parameter eingeschlagen werden.

Dazu betrachten wir zunächst ein isoliertes Atom mit dem Gauß-Radius σ_i . In diesem Fall wäre $(2\pi\sigma_i^2)^{3/2}$ die richtige Wahl für das Atomvolumen v_i , da die Näherung $\tilde{\Theta}(\mathbf{r}) = (2\pi\sigma_i^2)^{3/2}G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$, die als Modell für die Stufenfunktion eines kugelförmigen Atoms dient, im Zentrum $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i$ des Atoms den Wert Eins und in der näheren Umgebung Werte nah bei Eins annimmt. Das Volumen eines im Rahmen dieses Modells beschriebenen isolierten Atoms i sollte gleich dem Volumen $4\pi R_i^3/3$ des entsprechenden kugelförmigen Atoms mit dem Radius R_i sein. Demzufolge lässt sich der Parameter σ_i gemäß

$$\sigma_i = [(2/\pi)^{1/2}/3]^{1/3} R_i \quad (2.43)$$

aus dem Atomradius R_i berechnen. Dieser Kugelradius kann proportional zum so genannten van der Waals-Radius R_i^{vdW} des Atoms gewählt werden

$$R_i = c_R R_i^{\text{vdW}}, \quad (2.44)$$

welcher sich aus einem MM Kraftfeld [46, 48, 124] beschaffen lässt. Ein geeigneter Wert für die Proportionalitätskonstante c_R soll in Abschnitt 2.4.2 bestimmt werden.

Für eine Menge von Atomen mit überlappenden Gauß-Funktionen können die v_i nicht mehr anhand dieser einfachen Argumente aus den σ_i ermittelt werden. Um eine adäquate Vorschrift zur Bestimmung von v_i zu erhalten, sei deshalb noch einmal an die exakte Unterteilung (2.28) der Eins erinnert. Zusammen mit (2.27)

erhält man dafür die Beziehung

$$\sum_{i=1}^N \left[\sum_{j=1}^N v_j G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) \right]^{-1} v_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) = 1, \quad (2.45)$$

wobei die σ_i durch (2.43) fest vorgegeben sein sollen. Hier spielt das Produkt aus v_i und dem Kehrwert der Summe über j die Rolle des effektiven Atomvolumens v_i in der Näherung (2.40) für die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$. Allerdings hängt v_i , im Gegensatz zu diesem Kehrwert, nicht von \mathbf{r} ab. Da die in (2.40) und (2.45) auftretende Gauß-Funktion $G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ außerhalb des i -ten Atoms schnell auf Null abfällt, scheint es also vielversprechend zu sein, den Kehrwert in (2.45) durch den Term nullter Ordnung der dazugehörigen Taylor-Entwicklung um $\mathbf{r} = \mathbf{r}_i$ zu ersetzen, der ebenfalls nicht von \mathbf{r} abhängt. Ein anschließender Koeffizientenvergleich der daraus resultierenden Näherung für (2.45) mit (2.40) liefert die Forderung

$$v_i \stackrel{!}{=} v_i \left[\sum_{j=1}^N v_j G(r_{ij}; \sigma_j) \right]^{-1}, \quad (2.46)$$

wobei $r_{ij} \equiv |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ der Abstand zwischen den Atomen i und j ist. Diese Forderung bedeutet im Hinblick auf (2.40), dass $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ an den Atomorten \mathbf{r}_i den Wert Eins annehmen soll. Im Allgemeinen kann dies nur näherungsweise erfüllt werden. Um eine gute Näherungslösung für die effektiven Atomvolumina v_i zu erhalten, kann man (2.46) als Vorschrift für einen iterativen Algorithmus

$$v_i^{(n)} = v_i^{(n-1)} \left[\sum_{j=1}^N v_j^{(n-1)} G(r_{ij}; \sigma_j) \right]^{-1} \quad (2.47)$$

interpretieren, für den sich als Startwerte $v_i^{(0)}$ die Volumina $(2\pi\sigma_i^2)^{3/2}$ von isolierten Atomen anbieten. Der Algorithmus (2.47) konvergiert schnell und liefert sinnvollerweise nur positive Werte für die v_i . Die Erfahrung hat gezeigt, dass bereits die nach den ersten Iterationen erhaltenen Werte gute Ergebnisse liefern. Während einer Simulation müssen die v_i immer dann neu berechnet werden, wenn sich die Atomorte \mathbf{r}_i deutlich verschoben haben. Dabei kann man die zuletzt berechneten v_i als Startwerte wählen und daraus neue v_i durch einmalige Iteration von (2.47) ermitteln.

2.3.2 Feld und Kräfte

Zur Berechnung des elektrischen Feldes aus (2.35) werden die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ benötigt, welche Lösungen des Gleichungssystems (2.37) sein sollten. Da exakte Lösungen nicht verfügbar sind, müssen geeignete Näherungen $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ entwickelt werden, die dieses Gleichungssystem so gut wie möglich lösen.

Zu diesem Zweck werden zunächst in (2.37) die $\vartheta_i(\mathbf{r})$ durch die dazugehörigen Näherungen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ ersetzt. Daraus folgt die Beziehung

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon \nabla_{\mathbf{r}} \times \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \left\{ \frac{1}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] + \mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r}) \right\}, \quad (2.48)$$

wobei

$$\mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r}) \equiv -\frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_j(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_j^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \} \quad (2.49)$$

als ein externes Feld interpretiert werden kann, welches das i -te Atom polarisiert. Das Coulomb-Potential $\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r})$ dieses Atoms liefert keinen Beitrag zu $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, da

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r}) = \mathbf{0}. \quad (2.50)$$

Offensichtlich sind solche Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, welche die gekoppelten Gleichungen

$$\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \left\{ \frac{1}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] + \mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r}) \right\} \quad (2.51)$$

erfüllen, auch Lösungen des Gleichungssystems (2.48). In Anhang C.1 wird gezeigt, dass sich eine entsprechende Gleichung für ein perfekt sphärisches Ion in einem homogenen externen Feld exakt lösen lässt. Die Lösung ist eine gleichmäßig über das sphärische Volumen des Ions verteilte Dipoldichte. Unglücklicherweise lässt sich diese Lösung nicht einfach übernehmen, da Gauß-Funktionen zur Beschreibung der Atomvolumina verwendet werden sollen. Jedoch legt sie nahe, dass der Ansatz einer Gauß verteilten Dipoldichte

$$\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \equiv \mathbf{p}_i^\varepsilon G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (2.52)$$

eine adäquate Lösung von (2.51) gewährleisten sollte, obwohl dies bedeutet, dass die Rotation des elektrischen Feldes in \mathbb{V}_s nicht verschwindet, sondern lediglich klein wird. Die verbleibende Aufgabe besteht also darin, eine Vorschrift zur Berechnung der Dipole \mathbf{p}_i^ε zu entwickeln.

Die folgende Herleitung dieser Vorschrift beruht auf dem Argument, dass das Reaktionsfeld von einer proportional zum elektrischen Feld verlaufenden Polarisation des Lösungsmittelkontinuums \mathbb{V}_c herrührt. Deshalb bleibt nach einer Ersetzung der $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch die Modellipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ die Polarisation des Lösungsmittelkontinuums unverändert, so lange das von beiden Dipoldichten ausgehende elektrische Feld in \mathbb{V}_c übereinstimmt.

Gemäß (2.35) wird das von $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ ausgehende elektrische Feld aus dem Integral

$$\hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' \quad (2.53)$$

bestimmt. Da $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ auf das Innere des i -ten Atoms beschränkt ist, sollte die Multipolentwicklung

$$\int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' = \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}') dV' + \dots \quad (2.54)$$

in \mathbb{V}_c schnell konvergieren, was analog auch für das Modell $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ gilt. Wenn man lediglich die jeweils niedrigste Ordnung dieser Entwicklungen berücksichtigt, dann stimmen die von diesen Dipoldichten ausgehenden Felder in \mathbb{V}_c näherungsweise überein, falls

$$\int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}') dV' = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}') dV' \quad (2.55)$$

gilt. Setzt man hier den Ansatz (2.52) für die Modelldipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ ein, so erhält man folgende Gleichung für die Dipole

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}') dV'. \quad (2.56)$$

Zur Auswertung dieses Integrals soll (2.51) verwendet werden. Dort und in (2.49) taucht das Integral $\hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ auf. Wenn man hier $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch die Näherung (2.52) ersetzt, so erhält man

$$\hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \mathbf{p}_i^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i), \quad (2.57)$$

wobei das Integral $H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ folgendermaßen definiert ist

$$H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \equiv \hat{I}_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i). \quad (2.58)$$

Nun setzt man die Definition (2.49) des externen Feldes $\mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r})$ in den Ausdruck (2.51) für die atomare Dipoldichte $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ ein und ersetzt anschließend $\hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch die Näherung (2.57). Dies liefert, unter Berücksichtigung der Formel (2.36) für die Coulomb-Potentiale, die Beziehung

$$\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c} \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \nabla_{\mathbf{r}} \frac{q_j}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|} - \sum_{j=1}^N \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)] \right\}. \quad (2.59)$$

Setzt man (2.59) wiederum in (2.56) ein und verwendet zusätzlich die Definitionen (2.41) sowie (2.58), dann erhält man für die Dipole, nach einer längeren Rechnung, schließlich das entscheidende Resultat

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = \frac{c_\varepsilon v_i}{\varepsilon_c} \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N q_j \nabla_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma_i) - \sum_{j=1}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma_{ij})] \right\}, \quad (2.60)$$

mit $\sigma_{ij}^2 \equiv \sigma_i^2 + \sigma_j^2$. Dieses lineare Gleichungssystem für die Dipole \mathbf{p}_i^ε kann mittels Iteration gelöst werden. Das Integral $H(r_{ij}; \sigma_i)$ und die in (2.60) vorkommenden Ableitungen davon werden in Anhang D explizit ausgewertet und liefern diverse Kombinationen von Fehler- und Gauß-Funktionen, welche durch Potenzen von r_{ij}^{-1} skaliert werden.

Für das elektrische Feld an allen Orten \mathbf{r} folgt, indem man in (2.35) die Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch die Modelle (2.52) ersetzt, die Beziehung

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \sum_{i=1}^N \left\{ \nabla_{\mathbf{r}} \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{p}_i^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] \right\}, \quad (2.61)$$

wobei zusätzlich die Gleichung (2.36) für die Coulomb-Potentiale verwendet wurde. Jedoch benötigt man in MD-Simulationen das Feld lediglich an den Positionen \mathbf{r}_l der Atome, um die dazugehörigen Kräfte \mathbf{F}_l berechnen zu können. Diese Kräfte lassen sich in zwei Anteile aufspalten. Der Erste berücksichtigt die Coulomb-Wechselwirkungen

$$\mathbf{F}_l^{\text{C}} = -\frac{1}{\varepsilon_s} \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \nabla_{\mathbf{r}_l} \frac{q_l q_i}{r_{li}} \quad (2.62)$$

und der Zweite die Wechselwirkungen mit dem Reaktionsfeld

$$\mathbf{F}_l^\varepsilon = \frac{q_l}{\varepsilon_s} \sum_{i=1}^N \nabla_{\mathbf{r}_l} \times [\nabla_{\mathbf{r}_l} \times \mathbf{p}_i^\varepsilon H(r_{li}; \sigma_i)]. \quad (2.63)$$

Dabei wurde für die dielektrische Funktion der Wert $\varepsilon(\mathbf{r}) = \varepsilon_s$ verwendet, da alle Atome in \mathbb{V}_s liegen.

2.3.3 Potential und Energie

In MD-Simulationen sollte man nicht nur Zugang zu Kräften, sondern auch zur elektrostatischen Energie des betrachteten Systems haben, weshalb adäquate Näherungen $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ für die in (2.34) definierten Dipoldichten $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ hergeleitet werden müssen. Zu diesem Zweck betrachten wir die Beziehung (2.39) und ersetzen die exakte Partitionsfunktion $\vartheta_i(\mathbf{r})$ sowie die Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch die in (2.41) und (2.52) definierten Näherungen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ bzw. $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$. Wenn man zusätzlich die Formel (2.36) berücksichtigt, dann erhält man

$$\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon [\nabla_{\mathbf{r}} \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})] \phi(\mathbf{r}), \quad (2.64)$$

mit dem Potential

$$\phi(\mathbf{r}) \equiv \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N \left[\frac{q_j}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|} - \nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) \right]. \quad (2.65)$$

Kapitel 2 Eine atombasierte Kontinuumsmethode für diel. Lösungsmittel

In Anhang C.2 wird gezeigt, dass sich die Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ eines sphärischen Ions in einem homogenen externen Feld aus einem linearen Potential der Form

$$\tilde{\phi}_i(\mathbf{r}) \equiv \langle \phi \rangle_i + (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i \quad (2.66)$$

berechnen lässt, welches durch die Konstanten $\langle \phi \rangle_i$ und $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ parametrisiert wird. Wenn man dieses Ergebnis einfach auf Gaußsche Atomvolumina überträgt, dann erhält man aus (2.64) das folgende Modell für die Dipoldichten $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$

$$\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) \equiv -c_\varepsilon [\nabla_{\mathbf{r}} \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})] [\langle \phi \rangle_i + (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i]. \quad (2.67)$$

Die Konstanten $\langle \phi \rangle_i$ und $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ müssen so bestimmt werden, dass die von $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ ausgehenden Beiträge zum Potential in \mathbb{V}_c weitgehend übereinstimmen. Um dies zu gewährleisten, betrachten wir zunächst den Beitrag von $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ zum Potential (2.38), der durch das Integral

$$\hat{J}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}) = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' \quad (2.68)$$

gegeben ist. Da $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ im Wesentlichen nur in der Nähe des i -ten Atoms von Null abweicht, sollte die Multipolentwicklung

$$\int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' = \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}') dV' + \dots \quad (2.69)$$

in \mathbb{V}_c schnell konvergieren. Eine analoge Aussage gilt auch für das Modell $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$. Die Forderung, dass die Terme niedrigster Ordnung dieser Entwicklungen übereinstimmen sollen, liefert die Beziehung

$$\int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}') dV' = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}') dV'. \quad (2.70)$$

Setzt man hier (2.67) und (2.64) ein, so erhält man, unter Berücksichtigung der Definition (2.41) von $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ und nach partieller Integration, die Gleichung

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \nabla_{\mathbf{r}'} \phi(\mathbf{r}') dV'. \quad (2.71)$$

Diese Gleichung zeigt, dass die Konstante $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ das atomare Volumenmittel von $\nabla_{\mathbf{r}} \phi(\mathbf{r})$ ist. Wenn man nun die Definition (2.65) von $\phi(\mathbf{r})$ in (2.71) einsetzt, dann findet man, nach einer längeren Rechnung, die Beziehung

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i = \frac{1}{\varepsilon_c} \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N q_j \nabla_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma_i) - \sum_{j=1}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{P}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma_{ij})] \right\}. \quad (2.72)$$

Ein Vergleich mit (2.60) zeigt sofort, dass sich die Konstanten $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ mittels

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i = \frac{\mathbf{p}_i^\varepsilon}{c_\varepsilon v_i} \quad (2.73)$$

direkt aus den Dipolen \mathbf{p}_i^ε berechnen lassen. Deshalb kann das Modell $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$, mit Hilfe der Definition (2.41) von $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$, auch folgendermaßen dargestellt werden

$$\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon [\nabla_{\mathbf{r}} \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})] \langle \phi \rangle_i - [\nabla_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] [(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \mathbf{p}_i^\varepsilon]. \quad (2.74)$$

Die Vorschrift (2.73) zur Berechnung der Konstanten $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ wurde oben aus der Forderung abgeleitet, dass die Beiträge der $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ zum Potential in \mathbb{V}_c weitgehend übereinstimmen sollen. Jedoch ergaben sich daraus keine Bedingungen für die Konstanten $\langle \phi \rangle_i$. Das bedeutet wiederum, dass diese Konstanten das Potential in \mathbb{V}_c nicht beeinflussen, was man auch direkt zeigen kann, indem man das Modell (2.74) in den Reaktionsfeldbeitrag $\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ zum Potential (2.38) einsetzt. Aus der Berechnung des daraus resultierenden Reaktionsfeldbeitrags folgt der Zusammenhang

$$\begin{aligned} \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) &= 4\pi c_\varepsilon \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \langle \phi \rangle_i + 4\pi (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \mathbf{p}_i^\varepsilon G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \\ &\quad + \nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{p}_i^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i), \end{aligned} \quad (2.75)$$

wobei die ersten beiden Terme auf der rechten Seite dieser Gleichung außerhalb des i -ten Atoms schnell verschwinden. Deshalb liefert speziell der Term mit der Konstante $\langle \phi \rangle_i$ nur innerhalb des Volumens des i -ten Atoms einen Beitrag zum Potential. Aufgrund dieser Beobachtung ist es sinnvoll, von den atomaren Dipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ zusätzlich zu fordern, dass die dazugehörigen Beiträge zum Potential an den Zentren \mathbf{r}_i der Atome gleich sein sollen, d.h.

$$\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) \Big|_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_i} = \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r}) \Big|_{\mathbf{r}=\mathbf{r}_i}. \quad (2.76)$$

Wenn man hier (2.75) und (2.64) einsetzt und darüber hinaus die Definitionen (2.41) und (2.11) verwendet, dann erhält man die Formel

$$\langle \phi \rangle_i = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} K(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \phi(\mathbf{r}') dV', \quad (2.77)$$

mit dem normierten Integralkern

$$K(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \equiv -\frac{(2\pi\sigma_i^2)^{3/2}}{4\pi} \left(\nabla_{\mathbf{r}_i} \frac{1}{|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}|} \right) [\nabla_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)]. \quad (2.78)$$

Demnach sind die Konstanten $\langle \phi \rangle_i$ spezielle Mittelwerte des Potentials $\phi(\mathbf{r})$.

Die bisherigen Überlegungen zur Berechnung der Konstanten $\langle \phi \rangle_i$ und $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ haben uns zu zwei verschiedenen Mittelwerten (2.77) bzw. (2.71) geführt. In

(2.71) taucht die normierte Gauß-Funktion (2.26) als Integralkern auf, welche ursprünglich als Formfunktion zur Beschreibung der Atomvolumina eingeführt wurde. Deshalb ist $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ ein atomares Volumenmittel und die Beziehung (2.43) zwischen den Gauß-Breiten σ_i und den Radien R_i von entsprechenden sphärischen Atommodellen garantiert, dass die Mittelung über gleich große Volumina erfolgt. Im Gegensatz dazu ist $\hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ ein Oberflächenintegral, worauf bereits in Abschnitt 2.1.2 hingewiesen wurde (siehe auch Anhang C.2). Dementsprechend definiert der im Integralkern (2.78) vorkommende Ausdruck $\nabla_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ eine unscharfe Oberfläche für ein Atom, dessen Volumen mit Hilfe der Gauß-Funktion $G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)$ modelliert wird, und $\langle \phi \rangle_i$ lässt sich als atomares Oberflächenmittel auffassen. Für dieses Oberflächenmittel liefert jedoch die Gleichung (2.43), welche die Volumina von unnormierten Gauß-Funktionen und Kugeln gleich setzt, kein vergleichbar gutes Oberflächenmaß. Um ein solches Oberflächenmaß zu erhalten, müssen die in den Integralkernen (2.78) auftretenden Gauß-Radien σ_i mit Hilfe des Parameters c_{ϕ} geeignet skaliert werden, d.h. die Berechnung der $\langle \phi \rangle_i$ erfolgt mittels der modifizierten Integralkerne $K(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; c_{\phi} \sigma_i)$ und c_{ϕ} ist so zu bestimmen, dass sich möglichst gute Energien ergeben. Der Skalierungsfaktor c_{ϕ} wird in Abschnitt 2.4.1 anhand eines geeigneten Testsystems festgelegt.

Nun können wir die atomaren Oberflächenmittel $\langle \phi \rangle_i$ berechnen. Zu diesem Zweck wird das Potential $\phi(\mathbf{r})$ aus (2.65) in die Beziehung (2.77) eingesetzt. Daraus erhält man die Formel

$$\langle \phi \rangle_i = \frac{1}{\varepsilon_c} \left[\sum_{j=1}^N q_j I(r_{ij}; c_{\phi} \sigma_i, 0) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^{\varepsilon} I(r_{ij}; c_{\phi} \sigma_i, \sigma_j) \right], \quad (2.79)$$

mit dem Integral

$$I(r_{ij}; c_{\phi} \sigma_i, \sigma_j) \equiv \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} K(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; c_{\phi} \sigma_i) H(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) dV', \quad (2.80)$$

das in Anhang D.3 behandelt wird.

Die oben eingeführten Näherungen ermöglichen es uns schließlich, aus dem exakten Ausdruck (2.38) eine Darstellung für das elektrische Potential herzuleiten, die sich einerseits analytisch auswerten lässt und die andererseits hinreichend genau sein sollte. Man könnte dazu direkt die Modelldipoldichten (2.74) in (2.38) einsetzen. Allerdings würde man damit im ersten Term auf der rechten Seite von Gleichung (2.74) die genäherten Partitionsfunktionen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ anstelle der exakten Funktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ verwenden, was an dieser Stelle überflüssig ist. Stattdessen kann man die Näherung (2.74) verbessern, indem man zu den exakten Partitionsfunktionen zurückkehrt. Damit erhält man die Modelldipoldichten

$$\bar{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r}) \equiv -c_{\varepsilon} [\nabla_{\mathbf{r}} \vartheta_i(\mathbf{r})] \langle \phi \rangle_i - [\nabla_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] [(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \mathbf{p}_i^{\varepsilon}], \quad (2.81)$$

deren Reaktionsfeldbeitrag zum Potential

$$\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \bar{\mathbf{P}}_i^{\Phi}(\mathbf{r}) = 4\pi c_{\varepsilon} \vartheta_i(\mathbf{r}) \langle \phi \rangle_i + \mathbf{p}_i^{\varepsilon} [4\pi(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) + \nabla_{\mathbf{r}} H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] \quad (2.82)$$

nach wie vor analytisch berechnet werden kann. Wenn man dies in (2.38) einsetzt und darüber hinaus (2.36) berücksichtigt, dann erhält man schließlich für das Potential

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \sum_{i=1}^N \left\{ \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} - 4\pi c_{\varepsilon} \vartheta_i(\mathbf{r}) \langle \phi \rangle_i - \mathbf{p}_i^{\varepsilon} [4\pi(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) + \nabla_{\mathbf{r}} H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] \right\}. \quad (2.83)$$

Aus diesem Potential kann man nun die elektrostatische Energie [5] eines Simulationssystems berechnen. Analog zu den Kräften, bietet es sich auch hier an, die elektrostatische Energie W in zwei Anteile aufzuspalten. Der erste Teil enthält die Beiträge der Coulomb-Potentiale und ist durch den üblichen Ausdruck

$$W^C = \frac{1}{2\varepsilon_s} \sum_{l=1}^N \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \frac{q_l q_i}{r_{li}} \quad (2.84)$$

gegeben. Der zweite Teil ist die Reaktionsfeldenergie

$$W^{\varepsilon} = -\frac{1}{2\varepsilon_s} \sum_{l=1}^N q_l \left\{ \sum_{i=1}^N \frac{4\pi c_{\varepsilon} v_i G(r_{li}; \sigma_i) \langle \phi \rangle_i}{\tilde{\Theta}(\mathbf{r}_l)} + \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N \mathbf{p}_i^{\varepsilon} [4\pi \mathbf{r}_{li} G(r_{li}; \sigma_i) + \nabla_{\mathbf{r}_l} H(r_{li}; \sigma_i)] \right\}. \quad (2.85)$$

Hier ist $\mathbf{r}_{li} \equiv \mathbf{r}_l - \mathbf{r}_i$, während die atomaren Oberflächenmittel $\langle \phi \rangle_i$ durch (2.79) gegeben sind. Darüber hinaus wurde die Tatsache berücksichtigt, dass sich alle Ladungen q_l in \mathbb{V}_s befinden, wo $\varepsilon(\mathbf{r}) = \varepsilon_s$ und $\vartheta_i(\mathbf{r}) = v_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) / \tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ gilt.

Wenn das Simulationssystem ein Molekül beschreibt, dessen Lösungsumgebung vollständig durch ein lineares Dielektrikum modelliert wird, dann beinhaltet W^{ε} den Hauptbeitrag zur freien Solvatationsenergie des Moleküls. Um die gesamte freie Solvatationsenergie zu erhalten, müssen zusätzliche Beiträge berücksichtigt werden, die aus den Größen der für das Lösungsmittel zugänglichen Oberflächenbereiche der Molekülatome berechnet werden können [104, 112, 125, 126]. Diese Beiträge hängen vor allem damit zusammen, dass eine Reduzierung der unpolaren Oberflächenbereiche des Moleküls die Entropie der polaren Lösungsumgebung vergrößert. Es ist jedoch nicht das Ziel der vorliegenden Arbeit, eine eigene Kontinuumstheorie zur Beschreibung dieser Effekte zu entwickeln.

2.4 Anwendungen zur Parametrisierung und Evaluierung

Zwei freie Parameter müssen noch festgelegt werden. Das ist erstens der Skalierungsfaktor c_ϕ , der das Verhältnis zwischen dem Volumen und der Oberfläche einer Gauß-Funktion festlegt (vergleiche Abschnitt 2.3.3), und zweitens die Proportionalitätskonstante c_R , welche die van der Waals-Radien R_i^{vdW} eines gegebenen MM Kraftfeldes zu den Gauß-Radien σ_i in Beziehung setzt [siehe (2.43) und (2.44)]. Zur Ermittlung eines geeigneten Wertes für c_ϕ wird ein annähernd sphärisches Modellsystem betrachtet, das einen Vergleich mit dem Kirkwood-Modell aus Abbildung 1.2 erlaubt. Der Parameter c_R wird anhand einer mikroskopischen MD-Simulation von BPTI in Wasser durch einen Vergleich von Reaktionsfeldenergien bestimmt. Anschließend soll dieses Simulationssystem dazu verwendet werden, die Qualität der Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ε zu überprüfen. Um auch die Reaktionsfeldenergien W^ε beurteilen zu können, folgen schließlich noch Vergleiche mit den Ergebnissen einer FD-Methode.

2.4.1 Vergleich mit dem Kirkwood-Modell

Mit dem in Abschnitt 1.1 diskutierten Kirkwood-Modell [19] lässt sich der Spezialfall einer einzelnen Elementarladung $+e$ in einem kugelförmigen Simulationsgebiet \mathbb{V}_s behandeln, das von einem linearen Dielektrikum umgeben ist. Ein derartiges Modell dient im Folgenden als Testsystem, wobei die Dielektrizitätskonstante in \mathbb{V}_s den Wert $\varepsilon_s = 1$ und in \mathbb{V}_c den Wert $\varepsilon_c = 79$ besitzen soll, um im jeweiligen Raumgebiet die dielektrischen Eigenschaften von Vakuum bzw. Wasser zu beschreiben.

Die oben entwickelte atombasierte Kontinuumsmethode modelliert das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s mit Hilfe von Gauß-Funktionen, weshalb sich damit keine exakten Kirkwood-Kugeln behandeln lassen. Jedoch kann man eine diskretisierte Näherung dafür konstruieren, indem man Gauß-Funktionen auf einem hexagonal dicht gepackten Gitter anordnet, einen der Gitterpunkte als Zentrum einer Kirkwood-Kugel mit dem Radius R^ε (vergleiche Abbildung 1.2) wählt und alle Gauß-Funktionen entfernt, deren Zentren sich außerhalb der Kirkwood-Kugel befinden. Allerdings ist es nicht möglich, die Elementarladung $+e$ an beliebige Orte innerhalb eines derart diskretisierten Modells einer Kirkwood-Kugel zu platzieren, da jede Gauß-Funktion ein Atom repräsentiert und Ladungen an die Atomzentren gekoppelt sind. Dennoch sollte ein derartiges Modell quantitative Vergleiche mit dem Kirkwood-Potential (1.4) und damit eine Festlegung des Skalierungsfaktors c_ϕ erlauben, der hier als einziger freier Parameter einget.

Abbildung 2.1 zeigt den Querschnitt einer speziellen Realisierung eines solchen Modells. Für die Gitterkonstante wurde der Wert 0,1 nm gewählt. Die Kirkwood-Kugel (großer Kreis) hat den Radius $R^\varepsilon = 0,89$ nm und enthält 4187 Atome, deren Volumina durch Gauß-Funktionen mit identischen Gauß-Radien σ (kleine Kreise) beschrieben werden. Der Wert von σ wird so bestimmt, dass die Kirkwood-Kugel

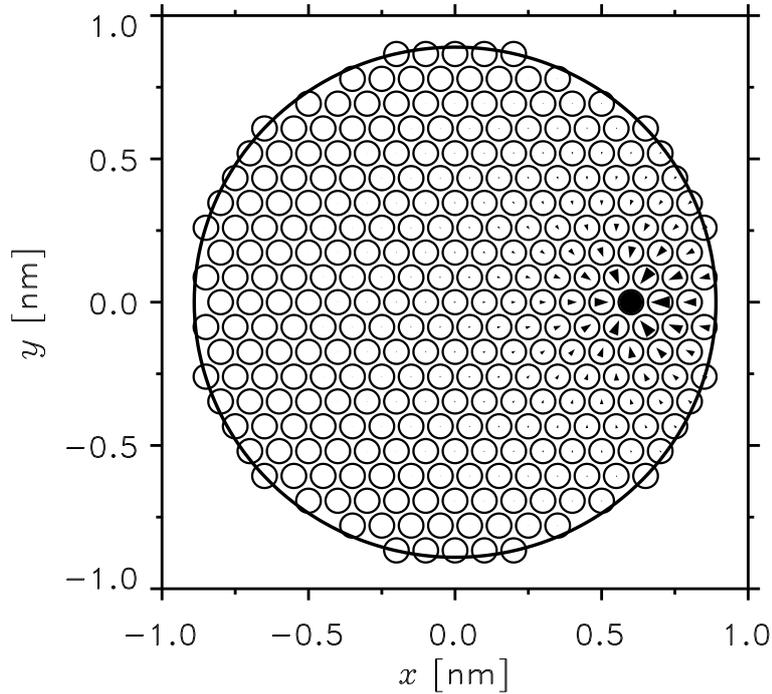


Abbildung 2.1: Querschnitt durch ein diskretisiertes Modell einer Kirkwood-Kugel (großer Kreis), das aus einem hexagonal dicht gepackten Gitter von Atomen konstruiert ist. Zur Modellierung der Atomvolumina dienen Gauß-Funktionen mit den einheitlichen Radien σ (kleine Kreise). Eine Elementarladung (schwarzer Punkt) induziert ein Reaktionsfeld, welches sich aus den Dipolen \mathbf{p}_i^ε (Pfeile) berechnen lässt.

und das diskretisierte Modell das selbe Volumen besitzen. Die Elementarladung $+e$ sitzt im Zentrum eines der Atome, welches in Abbildung 2.1 durch einen schwarzen Punkt gekennzeichnet ist. Sie induziert ein Reaktionsfeld, das mittels der atomaren Dipole \mathbf{p}_i^ε bestimmt werden kann. In Abbildung 2.1 sind die durch Iteration aus dem Gleichungssystem (2.60) ermittelten Dipole \mathbf{p}_i^ε als Pfeile mit entsprechender Größe und Orientierung dargestellt.

Um eine genäherte Stufenfunktion $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ der Form (2.40) für das in Abbildung 2.1 skizzierte Modell zu erhalten, müssen die effektiven Atomvolumina v_i für ein vorgegebenes σ durch Iteration² von (2.47) ermittelt werden. Die charakteristische Funktion $\Theta^K(\mathbf{r})$ der Kirkwood-Kugel mit dem Radius R^ε ist eine exakte Stufenfunktion. Mit der Forderung, dass die Volumenintegrale über diese beiden charakteristischen Funktionen gleich sind oder, anders ausgedrückt, dass diese Integrale identische Volumina liefern, sind die Gauß-Radien σ festgelegt. Durch numerische Interpolation erhält man $\sigma = 0,04212 \text{ nm}$.

²Bei diesem und allen folgenden Testsystemen wurden jeweils zwanzig Iterationen durchgeführt, was sehr gut konvergierte Werte für die v_i ergab.

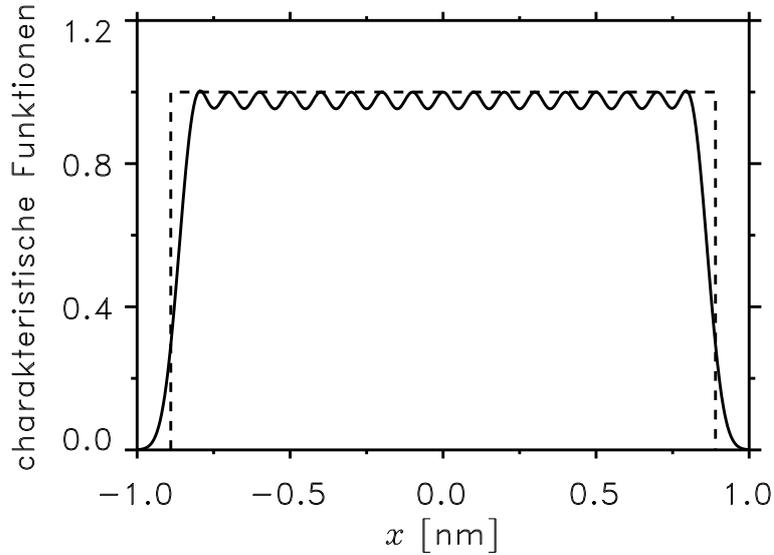


Abbildung 2.2: Die charakteristischen Funktionen $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ und $\Theta^K(\mathbf{r})$ für das Testsystem aus Abbildung 2.1. Das Simulationsvolumen des diskretisierten Modells wird durch die genäherte Stufenfunktion $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ beschrieben, deren Werte für die Orte \mathbf{r} auf der x -Achse die durchgezogene Linie ergeben. Die gestrichelte Linie stellt die entsprechenden Werte für die exakte Stufenfunktion $\Theta^K(\mathbf{r})$ dar, welche die Kirkwood-Kugel charakterisiert.

Abbildung 2.2 vergleicht die resultierende Funktion $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ (durchgezogene Linie) mit $\Theta^K(\mathbf{r})$ (gestrichelte Linie) an den Orten \mathbf{r} entlang der x -Achse des Koordinatensystems. Die kleinen Schwankungen in den Funktionswerten von $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ geben den grobkörnigen Charakter dieser unscharfen Funktion wieder. Diese Grobkörnigkeit ist bereits aus Abbildung 2.1 ersichtlich, in der das diskretisierte Modell, im Gegensatz zur perfekt sphärischen Form der Kirkwood-Kugel, eine grob strukturierte Oberfläche aufweist.

Wir betrachten nun die Ladung $+e$ und verschieben diese entlang der Gitterpunkte auf der x -Achse vom zentralen zum äußersten Atom (siehe Abbildung 2.1). Für jede dieser Konfigurationen wurden die Dipole \mathbf{p}_i^ε bestimmt und daraus, mit Hilfe von (2.63) bzw. (2.85), die jeweils auf $+e$ wirkende Reaktionsfeldkraft \mathbf{F}^ε sowie die dazugehörige Energie W^ε berechnet. Die Ergebnisse sind in den beiden folgenden Abbildungen 2.3 und 2.4 für die Kräfte bzw. Energien in Form von Punkten dargestellt. Als Vergleich dienen die entsprechenden Werte (Linien), welche sich aus dem Kirkwood-Potential (1.4) ergeben, wenn man $+e$ innerhalb der exakten Kirkwood-Kugel stetig entlang der x -Achse bewegt.

Wie aus Abbildung 2.3 ersichtlich ist, stimmen die Ergebnisse der atombasierten Kontinuumsmethode (Punkte) nahezu perfekt mit der analytischen Lösung für das Kirkwood-Reaktionsfeld (Linie) überein, obwohl das verwendete Gitter keine perfekte Kugel beschreibt. Wegen der Symmetrie des Testsystems reicht

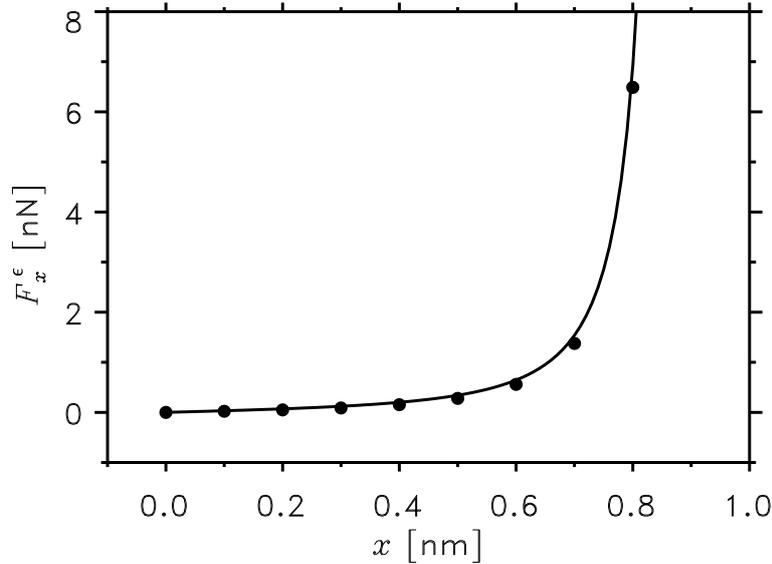


Abbildung 2.3: Die Komponente F_x^ϵ der auf die Ladung $+e$ wirkenden Reaktionsfeldkraft \mathbf{F}^ϵ in Abhängigkeit von der Position der Ladung auf der x -Achse. Punkte: Atombasierte Kontinuumsmethode. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

es bei diesem Vergleich aus, die x -Komponente der Reaktionsfeldkraft \mathbf{F}^ϵ zu betrachten. Die auf $+e$ einwirkende Kraft wächst bei Annäherung an die Kugeloberfläche stark an, wobei die aus dem Kirkwood-Potential berechnete Kraft an der scharf definierten Oberfläche der Kirkwood-Kugel divergiert. Deshalb eignet sich das Kirkwood-Reaktionsfeld nur bedingt für einen Einsatz in MD-Simulationen von Systemen mit sphärischen Simulationsgebieten [127]. Im Gegensatz dazu ist das Reaktionsfeld der atombasierten Kontinuumsmethode frei von Divergenzen, da die charakteristische Funktion $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ einen glatten Übergang von \mathbb{V}_s nach \mathbb{V}_c beschreibt (vergleiche Abbildung 2.2) und darüber hinaus die Ladungen immer an den Zentren der mittels Gauß-Funktionen beschriebenen Atomvolumina angeordnet sind, was einen minimalen Abstand $\sigma_i > 0$ der Ladungen von \mathbb{V}_c gewährleistet.

Ein sorgfältiger Vergleich der Abbildungen 2.4 und 2.3 zeigt, dass die Reaktionsfeldenergien der atombasierten Kontinuumsmethode (Punkte) mit denen der analytischen Lösung (Linie) nicht ganz so gut übereinstimmen wie das bei den Kräften der Fall ist. Dennoch ist die Übereinstimmung auch hier bemerkenswert gut. Um dies zu erreichen, musste ein geeigneter Wert für den Skalierungsfaktor c_ϕ ermittelt werden, da dieser über (2.79) in die Formel (2.85) für die Reaktionsfeldenergie W^ϵ eingeht. Dazu wurde c_ϕ so lange variiert, bis die Reaktionsfeldenergie für die im Zentrum der Kugel angeordnete Ladung $+e$ mit dem analytischen Wert, welcher schlicht die Born-Energie (1.1) eines einfach positiv

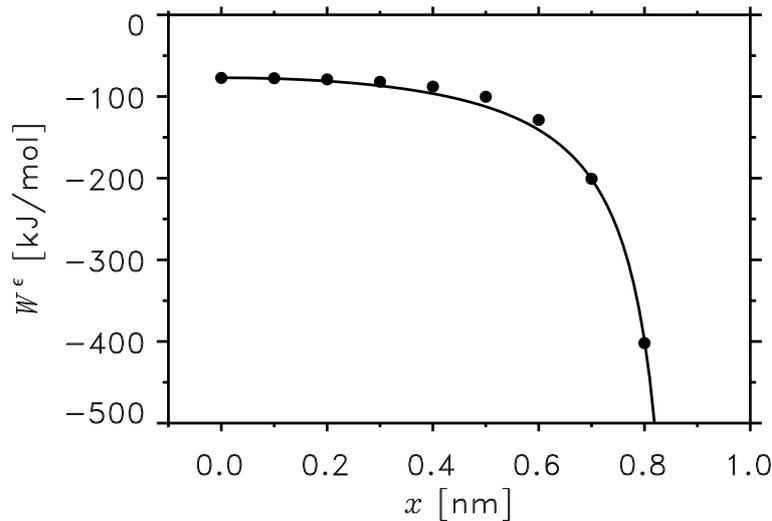


Abbildung 2.4: Reaktionsfeldenergie W^ϵ der Elementarladung $+e$ als Funktion ihrer Position auf der x -Achse. Punkte: Atombasierte Kontinuumsmethode. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

geladenen Ions mit dem Radius R^ϵ ist, übereinstimmte. Das ergab den Wert

$$c_\phi = 2,774, \quad (2.86)$$

der in der vorliegenden Arbeit bei allen Energieberechnungen verwendet wird.

Die Reaktionsfeldkräfte (2.63) und -energien (2.85) wurden oben aus den Näherungen (2.61) und (2.83) für das elektrische Feld bzw. das elektrische Potential abgeleitet. Aufgrund der eingeführten Näherungen liefert jedoch der negative Gradient des elektrischen Potentials (2.83) nicht exakt das elektrische Feld (2.61). Das sieht man bereits daran, dass das Potential, im Gegensatz zum Feld, vom Skalierungsfaktor c_ϕ abhängt. Dennoch zeigt die bemerkenswert gute Übereinstimmung mit den in den Abbildungen 2.3 und 2.4 dargestellten analytischen Lösungen, dass die Reaktionsfeldkräfte und -energien der atombasierten Kontinuumsmethode konsistent sind.

2.4.2 Vergleich mit einer mikroskopischen Lösungsmittelbeschreibung

Um den verbleibenden freien Parameter c_R festzulegen, welcher das Verhältnis zwischen den Gauß-Breiten σ_i und den van der Waals-Radien R_i^{vdW} eines MM Kraftfeldes bestimmt [siehe (2.43) und (2.44)], soll nun die atombasierte Kontinuumsmethode mit einer mikroskopischen Lösungsmittelbeschreibung verglichen werden. Diesem Zweck dient folgende Analyse einer MD-Simulation des in Abbildung 1.4 dargestellten Proteins BPTI in Wasser.

Für die Wassermoleküle wurde das TIP3P-Modell [50] verwendet und für das Protein das MM Kraftfeld param19 des MD-Programms CHARMM [46]. Darüber

hinaus kam der SHAKE-Algorithmus [128] zum Einsatz, um chemische Bindungen mit Wasserstoffatomen starr zu halten. Das Simulationssystem umfasste, wie in Abbildung 1.5 skizziert, ein würfelförmiges Gebiet mit der Kantenlänge $L = 8$ nm und periodischen Randbedingungen. Es enthielt das aus 58 Aminosäuren aufgebaute BPTI (568 Atome) [29] sowie 17329 TIP3P Wassermoleküle, als mikroskopische Lösungsumgebung. Die Simulation wurde mit dem in Abschnitt 1.4 kurz vorgestellten MD-Programm EGO-MMII durchgeführt [72], auf das in Kapitel 4 noch genauer eingegangen wird. Eine explizite Berücksichtigung der langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen erfolgte mit Hilfe von SAMM [76, 77] in Kombination mit einem Mehrschrittverfahren [78, 79] bis zu einem Abschneideradius von $R^c = 3,2$ nm, wobei $\varepsilon_s = 1$ und als Zeitschritt $\Delta t = 1$ fs eingestellt wurde. Die Reaktionsfeldkorrektur wurde mit Hilfe des Kirkwood-Reaktionsfeldes [19] eines linearen Dielektrikums mit der Dielektrizitätskonstante $\varepsilon_c = 79$ durchgeführt³.

Zunächst wurde das BPTI-Wasser-System 1 ns lang bei einer Temperatur von 300 K und normalem Druck equilibriert. Anschließend wurden alle schweren Atome des BPTI, mit Hilfe von harmonischen Potentialen, in der näheren Umgebung um ihre Gleichgewichtspositionen festgehalten und die Simulation mit dieser nahezu starren Proteinstruktur fortgeführt. Dabei war es den Wassermolekülen erlaubt, sich frei zu bewegen, um einen Satz von verschiedenen Wasserumgebungen zu erzeugen. Alle 2 ps wurde ein Schnappschuss des BPTI-Wasser-Systems ausgegeben, bis 29 dieser Ensembles vorhanden waren. Eine Mittelung über diese 29 Schnappschüsse lieferte den elektrostatischen Anteil an der freien Solvatationsenergie des Proteins gemäß

$$W^{\text{MD}} = \frac{1}{2} \left\langle \sum_{i=1}^N q_i [\Phi^{\text{H}_2\text{O}}(\mathbf{r}_i) + \Phi^{\text{RF}}(\mathbf{r}_i)] \right\rangle_{\text{Ensemble}}. \quad (2.87)$$

Hier sind die q_i wieder die Partialladungen der Proteinatome, $\Phi^{\text{H}_2\text{O}}(\mathbf{r}_i)$ ist das von den explizit berücksichtigten Wassermolekülen ausgehende elektrische Potential am Ort \mathbf{r}_i des i -ten Atoms und $\Phi^{\text{RF}}(\mathbf{r}_i)$ enthält die Reaktionsfeldkorrektur für die Begrenzung der Reichweite der explizit ausgewerteten elektrostatischen Wechselwirkungen auf 3,2 nm. Der Vorfaktor 1/2 beruht auf der Annahme, dass die Wasserumgebung näherungsweise linear auf das vom Protein ausgehende elektrische Feld reagiert und deshalb für die Energie, welche zur Erzeugung der Polarisation der Wassermoleküle benötigt wird, der Wert $-W^{\text{MD}}$ angesetzt werden kann [vergleiche Diskussion von Gleichung (1.1)]. In analoger Weise erfolgte die Berechnung der dazugehörigen mittleren elektrostatischen Kräfte

$$\mathbf{F}_i^{\text{MD}} = - \left\langle q_i [\nabla_{\mathbf{r}_i} \Phi^{\text{H}_2\text{O}}(\mathbf{r}_i) + \nabla_{\mathbf{r}_i} \Phi^{\text{RF}}(\mathbf{r}_i)] \right\rangle_{\text{Ensemble}}, \quad (2.88)$$

³Die hier verwendete Dielektrizitätskonstante von Wasser wurde auch im Rahmen einer Ornstein-Zernike-Studie für das TIP3P-Wassermodell ermittelt, wobei andere Verfahren deutlich davon abweichende Werte liefern [129].

die vom Lösungsmittel auf die 443 nicht verschwindenden Partialladungen des BPTI ausgeübt werden. Zum Vergleich wurde die oben hergeleitete atombasierte Kontinuumsmethode auf die 29 geringfügig unterschiedlichen BPTI-Strukturen angewendet, wobei die Wasserumgebung vollständig durch ein unendlich ausge-dehntes Lösungsmittelkontinuum mit der Dielektrizitätskonstante $\varepsilon_c = 79$ ersetzt und die mikroskopische Beschreibung des Proteins beibehalten wurde ($\varepsilon_s = 1$).

Der verbleibende Parameter c_R , der die σ_i gemäß (2.43) und (2.44) mit den van der Waals-Radien R_i^{vdW} [115] des verwendeten MM Kraftfeldes [46] verknüpft, wurde so bestimmt, dass die mit Hilfe von (2.85) berechnete mittlere Reaktionsfeldenergie $W^\varepsilon = -5954 \text{ kJ/mol}$ mit der entsprechenden Energie $W^{\text{MD}} = -5953 \text{ kJ/mol}$ aus der mikroskopischen BPTI-Wasser-Simulation nahe-zu übereinstimmte. Diese Vorgehensweise lieferte den Wert

$$c_R = 0,883. \quad (2.89)$$

Mit dieser Wahl für c_R und unter Verwendung von (2.63) wurden die mittleren Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ε auf die Partialladungen des BPTI berechnet. Diese lassen sich nun mit den entsprechenden Kräften \mathbf{F}_i^{MD} aus der MD-Simulation vergleichen.

Abbildung 2.5 vergleicht die Beträge F_i^ε und F_i^{MD} dieser Kräfte, wobei jeder Punkt zu einem Kräftepaar gehört. Da sich die Punkte in der Nähe der Diagonalen (Linie) versammeln, besteht eine starke Korrelation zwischen den F_i^ε und den F_i^{MD} . Diese gute Übereinstimmung ist ein wenig überraschend, wenn man den qualitativen Unterschied zwischen einer mikroskopischen Lösungsmittelumgebung und einer Kontinuumsbeschreibung berücksichtigt. Abweichungen der Punkte von der Diagonalen sind deshalb zu erwarten, weil die Wassermoleküle in der Umgebung der Oberfläche des BPTI eine strukturierte Verteilung aufweisen, während das Kontinuum keine mikroskopische Struktur besitzt. Insbesondere werden solche Wassermoleküle, welche in Kontakt mit der Proteinoberfläche sind, durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken starke elektrostatische Kräfte auf die benachbarten Proteinatome ausüben, wobei man nicht annehmen kann, dass ein Kontinuummodell diese Effekte berücksichtigt. Dementsprechend kann man in Abbildung 2.5 erkennen, dass bei starken Kräften die F_i^ε etwas kleiner ausfallen als die F_i^{MD} .

Um den Vergleich zwischen den Kräften zu vervollständigen, soll schließlich noch die Korrelation zwischen den Richtungen der Kräfte untersucht werden. Zu diesem Zweck betrachten wir den Raumwinkel

$$\Omega_i \equiv 2\pi \left(1 - \frac{\mathbf{F}_i^{\text{MD}} \mathbf{F}_i^\varepsilon}{F_i^{\text{MD}} F_i^\varepsilon} \right) \quad (2.90)$$

zwischen den Kräften \mathbf{F}_i^{MD} und \mathbf{F}_i^ε . Dabei bedeutet $\Omega_i = 0$, dass diese in dieselbe Richtung zeigen. Für kleine Kräfte sind ziemlich große Abweichungen in der

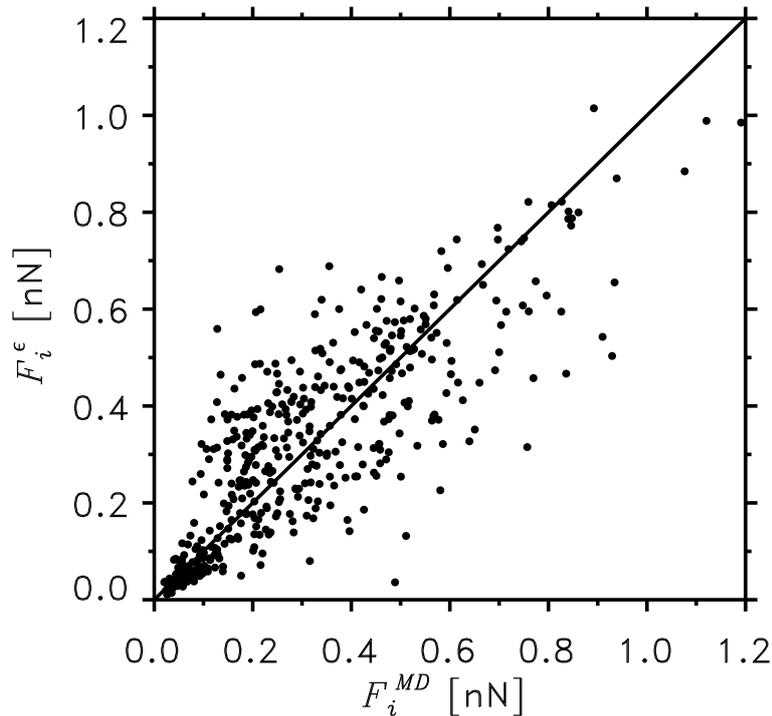


Abbildung 2.5: Die Beträge der Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ϵ im Verhältnis zu den Beträgen der Kräfte \mathbf{F}_i^{MD} aus der MD-Simulation des BPTI-Wasser-Systems. Punkte, die auf der Diagonalen (Linie) liegen, gehören zu Kräftepaaren mit identischen Beträgen.

Orientierung zu erwarten, da eine Variation der mikroskopischen Lösungsmittelstruktur im Inneren des Proteins, wo das Reaktionsfeld schwach ist, eine große Änderung in der Orientierung der Kräfte hervorrufen kann.

Zur Überprüfung dieser Annahme und der Qualität der Orientierungskorrelationen dient Abbildung 2.6, welche die Ω_i in Abhängigkeit von den Beträgen F_i^{MD} zeigt. Aus der deutlichen Häufung der Punkte bei kleinen Werten für Ω_i ist ersichtlich, dass die Ausrichtung der Kräfte gut übereinstimmt. Wie erwartet sind die Raumwinkel Ω_i , die zu starken Kräften \mathbf{F}_i^{MD} gehören, sehr klein. Große Abweichungen in der Ausrichtung, die mit großen Ω_i einher gehen, treten bei schwachen Kräften auf.

Das überraschend gute Ergebnis des eben durchgeführten Kräftevergleichs lässt darauf hoffen, dass die im vorliegenden Kapitel entwickelte atombasierte Kontinuumsmethode realistische Langzeitsimulationen der Dynamik von Proteinen ermöglichen kann. Denn der Rechenaufwand dieser Methode ist deutlich geringer als derjenige, welcher mit einer ausgedehnten mikroskopischen Lösungsmittelumgebung verbunden ist.

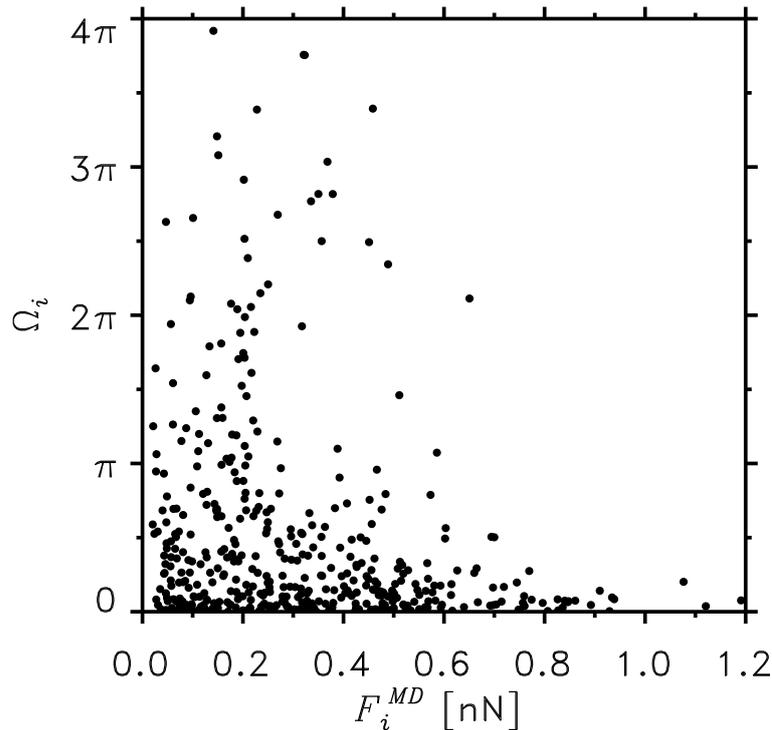


Abbildung 2.6: Raumwinkel Ω_i zwischen den Kräften \mathbf{F}_i^ε und \mathbf{F}_i^{MD} als Funktion der dazugehörigen Beträge F_i^{MD} .

2.4.3 Vergleich mit einer Finite-Differenzen-Methode

Zum Schluss soll die Qualität der atombasierten Kontinuumsmethode hinsichtlich einer Anwendung überprüft werden, welche die Standardaufgabe für FD-Methoden darstellt, nämlich hinsichtlich der Berechnung von Reaktionsfeldenergien. Zu diesem Zweck wurden mehrere kleine Moleküle ausgewählt und ihre Reaktionsfeldenergien W^ε sowohl mit der atombasierten Kontinuumsmethode als auch mit dem FD-Programm UHBD [87] berechnet. Die Ermittlung optimaler Molekülgeometrien sowie von ESP-Ladungen (engl. Electrostatic Potential) für die Atome erfolgte mit dem Dichtefunktionalprogramm GAUSSIAN98 (B3LYP/6-31G*) [130]. In Tabelle 2.1 sind die verwendeten van der Waals-Radien R_i^{vdW} [115] für die verschiedenen Atomtypen aufgelistet. Darüber hinaus kamen wieder die Dielektrizitätskonstanten $\varepsilon_c = 79$ und $\varepsilon_s = 1$ zum Einsatz. Auf diese Daten wurden die atombasierte Kontinuumsmethode und UHBD angewendet. Der bei UHBD eingestellte minimale Abstand zwischen den Gitterpunkten betrug 0,025 nm. Die Definition der für das Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche erfolgte mit einer Auflösung von 200 Oberflächenpunkten pro Atom und einem Lösungsmittelmolekül mit dem Radius 0,16 nm [131].

Tabelle 2.2 enthält die Ergebnisse und zeigt eine adäquate Übereinstimmung zwischen den mit UHBD und den mit der atombasierten Kontinuumsmethode be-

Atomtyp	R_i^{vdW} [nm]
H	0,08
C	0,21
N	0,16
O	0,16

Tabelle 2.1: Verwendete van der Waals-Radien R_i^{vdW} [115] für die verschiedenen Atomtypen.

rechneten Reaktionsfeldenergien. Diese Bewertung des Vergleichs berücksichtigt, dass beide Methoden verschiedene Verfahren zur Unterteilung des Raumes in die Volumina \mathbb{V}_s und \mathbb{V}_c verwenden, was zu leicht unterschiedlichen Reaktionsfeldern und deshalb zu Abweichungen bei den dazugehörigen Energien W^ε führt. Darüber hinaus diskretisiert die atombasierte Kontinuumsmethode die Simulationsgebiete \mathbb{V}_s der kleinen Moleküle aus Tabelle 2.2 durch strukturadaptierte Gitter mit lediglich 6–16 Punkten, wobei die Zahl der Gitterpunkte der Zahl der Atome im jeweils betrachteten Molekül entspricht. Ursprünglich wurde vermutet, dass diese extrem grobkörnige Diskretisierung zu grob für eine vernünftige

Molekül	$W_{\text{UHBD}}^\varepsilon$ [kJ/mol]	$W_{\text{AKM}}^\varepsilon$ [kJ/mol]
Azetat Ion	−299,4	−270,5
Adenin	−79,0	−87,7
Butan	−0,3	−0,4
Cytosin	−88,0	−103,7
Guanin	−115,3	−112,6
Methanol	−27,0	−29,4
Thymin	−65,9	−78,2

Tabelle 2.2: Vergleich von Reaktionsfeldenergien, welche mit UHBD ($W_{\text{UHBD}}^\varepsilon$) und der atombasierten Kontinuumsmethode ($W_{\text{AKM}}^\varepsilon$) berechnet wurden, für eine Auswahl von kleinen Molekülen.

Beschreibung von kleinen Molekülen sein sollte. Denn die atombasierte Kontinuumsmethode sollte sich insbesondere für große Moleküle eignen, da diese entsprechend viele Gitterpunkte zur Repräsentation des Reaktionsfeldes durch die Dipole \mathbf{p}_i^ε zur Verfügung stellen. Dennoch lässt die Ähnlichkeit der Ergebnisse in Tabelle 2.2 darauf schließen, dass sich damit sogar Reaktionsfeldenergien W^ε von kleinen Molekülen abschätzen lassen. Es sei noch angemerkt, dass die atombasierte Kontinuumsmethode etwa 100 mal weniger Rechenzeit benötigte als UHBD, um die W^ε für die Moleküle aus der Tabelle zu berechnen. Der größere Rechenaufwand von UHBD hängt vorwiegend damit zusammen, dass das zur Diskretisierung verwendete Gitter 65^3 Punkte enthielt [131].

Kapitel 3

Erweiterung der atombasierten Kontinuumsmethode auf ionenhaltige Lösungsmittel

Im vorangegangenen Kapitel wurde eine atombasierte Kontinuumsmethode für Simulationssysteme mit rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua entwickelt. Die native Umgebung von globulären Proteinen besteht jedoch im Allgemeinen aus ionenhaltigem Wasser. Um eine adäquate Beschreibung der Elektrostatik von Simulationssystemen mit solchen sowohl dielektrischen als auch ionenhaltigen Lösungsmitteln zu ermöglichen, soll nun jene Erweiterung der atombasierten Kontinuumsmethode vorgestellt werden, welche von mir und Paul Tavan in der Originalarbeit [121] veröffentlicht worden ist.

3.1 Elektrostatik von Systemen mit dielektrischen und ionenhaltigen Lösungsmittelkontinua

In Abschnitt 2.1 wurde eine allgemeine und exakte Theorie für die Elektrostatik von Systemen mit rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua hergeleitet. Dazu wurde zunächst in (2.1) die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ eingeführt, die im molekülmechanisch beschriebenen Simulationsgebiet \mathbb{V}_s den Wert Eins annimmt und im Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c verschwindet. Damit ist $\Theta(\mathbf{r})$ ein mathematischer Ausdruck für die in Abbildung 1.6 skizzierte Unterteilung eines Simulationssystems in die beiden Teilbereiche \mathbb{V}_s und \mathbb{V}_c . Mit dieser Stufenfunktion konnte in (2.2) die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ definiert werden, welche in \mathbb{V}_s den Wert ε_s und \mathbb{V}_c den Wert ε_c annimmt und damit jedem Ort \mathbf{r} seine lokale Dielektrizitätskonstante zuweist. Diese Beschreibung der dielektrischen Eigenschaften eines Simulationssystems wird hier übernommen.

Um darüber hinaus auch die Elektrostatik von Lösungsmittelionen adäquat berücksichtigen zu können, soll die in Abschnitt 1.1 vorgestellte Elektrolyttheorie von Debye und Hückel [16] verwendet werden. Diese Theorie beschreibt die Verteilung der Ionen in einem Lösungsmittel mittels einer LPB-Ionenladungsdichte,

die proportional zum elektrischen Potential $\Phi(\mathbf{r})$ ist. Daraus folgt für die Ionenladungsdichte eines Simulationssystems, unter Verwendung der dazugehörigen Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$, der Ausdruck

$$\rho^c(\mathbf{r}) \equiv -c_\kappa[1 - \Theta(\mathbf{r})]\Phi(\mathbf{r}), \quad (3.1)$$

der in \mathbb{V}_s verschwindet und in \mathbb{V}_c eine LPB-Ionenladungsdichte darstellt. Die Konstante c_κ lässt sich gemäß

$$c_\kappa \equiv \frac{\varepsilon_c \kappa^2}{4\pi} \quad (3.2)$$

aus dem Debye-Hückel-Parameter κ [14, 16] und der Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels ε_c berechnen.

3.1.1 Das elektrische Feld

Die Elektrostatik eines Simulationssystems mit LPB-Lösungsmittelkontinuum ist vollständig definiert, wenn die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$, die Parameter ε_s , ε_c und κ sowie die Dichte $\rho(\mathbf{r})$ der Partialladungen in \mathbb{V}_s gegeben sind. Das dazugehörige elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ muss sowohl das Gaußsche Gesetz

$$\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})\mathbf{E}(\mathbf{r}) = 4\pi[\rho(\mathbf{r}) + \rho^c(\mathbf{r})] \quad (3.3)$$

als auch die Bedingung

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{E}(\mathbf{r}) = \mathbf{0} \quad (3.4)$$

erfüllen. Diese beiden Gleichungen unterscheiden sich nur durch die zusätzlich im Gaußschen Gesetz auftauchende Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ von den entsprechenden Bedingungen (2.3) und (2.4), die im rein dielektrischen Fall gelten. Deshalb können wir zunächst analog zu Abschnitt 2.1.1 fortfahren, wobei $\rho(\mathbf{r})$ lediglich durch die zusätzliche Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ ergänzt werden muss.

Wenn man $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ mittels (2.5) aus einem elektrischen Potential ableitet, dann ist die Bedingung (3.4) immer erfüllt und das Gaußsche Gesetz (3.3) geht in die LPB-Gleichung [97]

$$\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) = -4\pi[\rho(\mathbf{r}) + \rho^c(\mathbf{r})] \quad (3.5)$$

über. Unter Berücksichtigung der Definitionen (2.2) und (2.8) für die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ bzw. die Dipoldichte $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$, lässt sich diese Gleichung folgendermaßen umformen

$$\Delta_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_c}[\rho(\mathbf{r}) + \rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^E(\mathbf{r})]. \quad (3.6)$$

Folgt man der Herleitung aus Abschnitt 2.1.1, dann erhält man aus (3.6) das Potential

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c}[\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^E(\mathbf{r})], \quad (3.7)$$

3.1 Elektrostatik von Systemen mit diel. und ionenh. Lösungsmittelkontinua

wobei $\hat{I}_{\mathbf{r}}$ wieder der in (2.11) eingeführte Integraloperator ist. Diese Gleichung lässt sich so interpretieren, dass die Beiträge der Ladungsdichten $\rho(\mathbf{r})$ und $\rho^c(\mathbf{r})$ sowie der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ zum elektrischen Potential $\Phi(\mathbf{r})$ überall durch ein dielektrisches Lösungsmittelkontinuum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c abgeschirmt werden, obwohl \mathbb{V}_s eigentlich die Dielektrizitätskonstante ε_s besitzt.

Analog zu der Vorgehensweise in Abschnitt 2.1.1, lässt sich aus (3.7) dennoch eine Darstellung für das elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ herleiten, welche sowohl in \mathbb{V}_c als auch in \mathbb{V}_s die richtige dielektrische Abschirmung aufweist. Das Ergebnis lautet

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})}\{\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})]\}, \quad (3.8)$$

wobei die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ überall für die richtige Abschirmung sorgt, da diese in \mathbb{V}_s den Wert ε_s und in \mathbb{V}_c den Wert ε_c annimmt. Die Darstellung (3.8) von $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ erfüllt das Gaußsche Gesetz (3.3) unabhängig von der Wahl der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$, denn die Divergenz einer Rotation verschwindet immer. Der letzte Term in (3.8), der $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ enthält, hat also nach wie vor ausschließlich dafür zu sorgen, dass die Bedingung (3.4) erfüllt wird.

Aus der Bedingung (3.4) kann man, analog zu der Vorgehensweise in Anhang B.1, die Forderung

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} \times \Theta(\mathbf{r})\{\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}[\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})]\} \quad (3.9)$$

herleiten, welche bis auf den Term mit der Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ der Beziehung (2.19) entspricht. Diese Forderung an $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erhält man auch, wenn man die Darstellung (3.7) von $\Phi(\mathbf{r})$ in die Definition (2.8) der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ einsetzt und zusätzlich auf beiden Seiten der resultierenden Gleichung die Rotation bildet. Deshalb gilt auch hier, dass (3.9) eine schwächere Bedingung als (2.8) darstellt, da aus Ersterer folgt, dass alle Anteile von $\Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}\Phi(\mathbf{r})$, deren Rotation verschwindet, bei der Konstruktion von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ vernachlässigt werden können.

Bis zu diesem Punkt unterscheidet sich obige Theorie von der aus Abschnitt 2.1 nur durch die zusätzlichen Terme, die zur Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ gehören. Allerdings muss an dieser Stelle auf einen wichtigen Unterschied zwischen der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und der Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ hingewiesen werden. Denn die Dipoldichte (2.8) ist proportional zu der in (2.1) definierten Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ und verschwindet deshalb außerhalb von \mathbb{V}_s , während die Ionenladungsdichte (3.1) proportional zu $1 - \Theta(\mathbf{r})$ und damit auf \mathbb{V}_c beschränkt ist. Um die Effekte der ionischen Abschirmung durch ein LPB-Lösungsmittelkontinuum im Folgenden in ähnlicher Weise behandeln zu können, wie die dielektrische Abschirmung in Kapitel 2, ist es deshalb notwendig, eine alternative Ladungsdichte $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ einzuführen, welche in \mathbb{V}_s lokalisiert ist und $\rho^c(\mathbf{r})$ ersetzt. Eine Betrachtung der Definition (3.1) von $\rho^c(\mathbf{r})$ legt nahe, dass man diese Ladungsdichte gemäß

$$\rho^\kappa(\mathbf{r}) \equiv c_\kappa \Theta(\mathbf{r})\Phi(\mathbf{r}) \quad (3.10)$$

definieren sollte, da sich aus dieser, bei gegebenem Potential, die Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ mittels

$$\rho^c(\mathbf{r}) = -c_\kappa \Phi(\mathbf{r}) + \rho^\kappa(\mathbf{r}) \quad (3.11)$$

berechnen lässt. Es verbleibt also noch zu zeigen, wie das oben betrachtete Elektrostatikproblem mit Hilfe von $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ umformuliert werden kann.

Mit den Definitionen (3.10) und (3.2) lässt sich die LPB-Gleichung (3.6) in die Form

$$(\Delta_{\mathbf{r}} - \kappa^2)\Phi(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\varepsilon_c}[\rho(\mathbf{r}) + \rho^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^E(\mathbf{r})] \quad (3.12)$$

überführen. Diese Form der LPB-Gleichung liefert, unter Verwendung der Green'schen Funktion $\exp(-\kappa|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)/|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|$ zum Operator $(\Delta_{\mathbf{r}} - \kappa^2)$ und des Green'schen Integralsatzes [5], die Darstellung

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c}[\hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa \rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa \rho^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa \mathbf{P}^E(\mathbf{r})] \quad (3.13)$$

für das elektrische Potential. Hier wurde der lineare Integraloperator $\hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa$ verwendet, der, analog zu dem in (2.11) definierten Integraloperator $\hat{I}_{\mathbf{r}}$, durch die Beziehung

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa f(\mathbf{r}) \equiv \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \frac{\exp(-\kappa|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|)f(\mathbf{r}')}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} dV' \quad (3.14)$$

gegeben ist und der die Vertauschungsrelation

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa \nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^E(\mathbf{r}) = \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa \mathbf{P}^E(\mathbf{r}) \quad (3.15)$$

erfüllt. Die Darstellung (3.13) beschreibt formal ein Potential $\Phi(\mathbf{r})$, das von den Ladungs- und Dipoldichten $\rho(\mathbf{r})$, $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ bzw. $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ in einem sich über den ganzen Raum erstreckenden LPB-Lösungsmittelkontinuum erzeugt wird. Das bedeutet einerseits, dass ähnlich wie in (3.7) auch in (3.13) die einzelnen Potentialbeiträge überall mit der Dielektrizitätskonstante ε_c abgeschirmt werden, obwohl \mathbb{V}_s die Dielektrizitätskonstante ε_s besitzt. Darüber hinaus beschreibt der neue Integraloperator $\hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa$, wegen des vom Debye-Hückel-Parameter κ abhängigen und exponentiell abfallenden Faktors in (3.14), eine ionische Abschirmung, die ebenfalls alle Raumbereiche betrifft. Diese ionische Abschirmung erstreckt sich damit formal auch auf das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s , obwohl sich dort keine Lösungsmittelionen befinden. Der zu $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ gehörende Term in (3.13) dient dazu, diese künstliche ionische Abschirmung in \mathbb{V}_s zu kompensieren [119].

Um eine Berechnungsvorschrift für die Ladungsdichte $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ zu ermitteln, vergleichen wir die beiden Repräsentationen (3.7) und (3.13) des Potentials $\Phi(\mathbf{r})$. Dieser Vergleich liefert, unter Verwendung der Abkürzung

$$\hat{J}_{\mathbf{r}}^\kappa f(\mathbf{r}) \equiv \hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa f(\mathbf{r}) - \hat{I}_{\mathbf{r}} f(\mathbf{r}), \quad (3.16)$$

3.1 Elektrostatik von Systemen mit diel. und ionenh. Lösungsmittelkontinua

die Beziehung

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) = \hat{J}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{J}_{\mathbf{r}}\rho^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{J}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^\kappa(\mathbf{r}). \quad (3.17)$$

Mit Hilfe von

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}\hat{J}_{\mathbf{r}}f(\mathbf{r}) = -\frac{4\pi}{\kappa^2}\hat{J}_{\mathbf{r}}f(\mathbf{r}) \quad (3.18)$$

und der Definition (3.2) kann man zeigen, dass sich (3.17) aus der Ionenladungsdichte

$$\rho^c(\mathbf{r}) = -\frac{c_\kappa}{\varepsilon_c}[\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{J}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] + \rho^\kappa(\mathbf{r}) \quad (3.19)$$

ergibt, welche man ebenfalls durch Einsetzen von (3.13) in (3.11) erhält. Folglich sollte man das Potential (3.13) auch in der Definition (3.10) von $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ verwenden, um zu gewährleisten, dass $\rho^c(\mathbf{r})$ innerhalb von \mathbb{V}_s identisch verschwindet, d.h.

$$\rho^\kappa(\mathbf{r}) = \frac{c_\kappa}{\varepsilon_c}\Theta(\mathbf{r})[\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{J}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})]. \quad (3.20)$$

Bei gegebenen Dichten $\rho(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ legt diese implizite Gleichung die Ladungsdichte $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ fest. Umgekehrt hängt allerdings auch die implizite Gleichung (3.9) für die Dipoldichten $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ über (3.17) von $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ ab. Da analytische Lösungen für diese impliziten und gekoppelten Gleichungen für beliebige Geometrien schwer zu finden sind, müssen diese Gleichungen im Rahmen eines numerischen Näherungsverfahrens selbstkonsistent gelöst werden, wobei die in Abschnitt 2.3 eingeführten Konzepte verwendet werden sollen. Hier sei darauf hingewiesen, dass man das elektrische Feld (3.8) mittels (3.17) aus den Dichten $\rho(\mathbf{r})$, $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erhält.

Bevor wir jedoch Näherungen für die Dichten $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ einführen, soll, unter Verwendung der Ergebnisse aus Abschnitt 2.1.2, eine Formel für das elektrische Potential angegeben werden, bei der die Abschirmung der einzelnen Potentialbeiträge, analog zur Darstellung (3.8) des elektrischen Feldes $\mathbf{E}(\mathbf{r})$, in \mathbb{V}_s mittels ε_s und in \mathbb{V}_c mittels ε_c erfolgt.

3.1.2 Das elektrische Potential

Die in Abschnitt 2.1.2 vorgestellte Herleitung der Darstellung (2.22) des elektrischen Potentials eines Simulationssystems mit rein dielektrischem Lösungsmittelkontinuum kann analog auch auf die hier betrachteten Simulationssysteme mit LPB-Lösungsmittelkontinua übertragen werden. Daraus folgt die Darstellung

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})}[\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{J}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})], \quad (3.21)$$

welche sich von (2.22) nur durch den zusätzlichen Term $\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r})$ unterscheidet. Im Gegensatz zur Darstellung (3.7), wird hier der Term in eckigen Klammern

physikalisch korrekt durch die dielektrische Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ abgeschirmt, d.h. in \mathbb{V}_s durch ε_s und in \mathbb{V}_c durch ε_c . Für die Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ gilt nach wie vor die Definition (2.20). Analog zu der in Anhang B.2 hergeleiteten Bedingung (2.23) erhält man aus der Forderung, dass der negative Gradient von (3.21) das elektrische Feld (3.8) ergeben soll, die Bestimmungsgleichung

$$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = -\frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c}[\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})][\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) + \hat{I}_{\mathbf{r}}\rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^E(\mathbf{r})]. \quad (3.22)$$

Diese Gleichung erhält man auch durch Einsetzen von (3.7) in die Definition (2.20) von $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$.

3.2 Diskretisierung und Näherungen

Zur Berechnung des elektrischen Feldes (3.8) und des elektrischen Potentials (3.21) für ein gegebenes Simulationssystem werden die dazugehörigen Ladungs- und Dipoldichten $\rho^c(\mathbf{r})$, $\rho^\kappa(\mathbf{r})$, $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ benötigt. Diese Dichten sollen auch hier im Rahmen eines numerischen Näherungsverfahrens bestimmt werden, was eine geeignete Diskretisierung sowie adäquate Näherungen voraussetzt.

3.2.1 Atomisierung der Ladungs- und Dipoldichten

Bereits in Abschnitt 2.2.1 wurden für die Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ und die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ aus (2.1) geeignete Diskretisierungen eingeführt. Die auf \mathbb{V}_s beschränkte Verteilung der Partialladungen q_i eines Simulationssystems lieferte die natürliche Unterteilung (2.24) von $\rho(\mathbf{r})$ in atomare Ladungsdichten $\rho_i(\mathbf{r})$, die in (2.25) als Punktladungsdichten definiert sind und aufsummiert $\rho(\mathbf{r})$ ergeben. Um das Simulationsgebiet \mathbb{V}_s in atomare Teilvolumina untergliedern zu können, wurden in (2.27) und (2.29) unscharfe Partitionsfunktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ eingeführt, die mit Hilfe der normierten Gauß-Funktionen (2.26) modelliert sind und aufsummiert die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ liefern [siehe Gleichung (2.30)].

Mit Hilfe der Diskretisierung (2.30) von $\Theta(\mathbf{r})$ konnten in Abschnitt 2.2.1 die Dipoldichten $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ durch die Summen (2.31) bzw. (2.33) über die in (2.32) bzw. (2.34) definierten atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^E(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ ersetzt werden. Diese Beziehungen gelten nicht nur bei rein dielektrischen, sondern auch bei LPB-Lösungsmittelkontinua. Analog dazu lässt sich auch die Ladungsdichte $\rho^\kappa(\mathbf{r})$ in atomare Anteile zerlegen, wenn man in der dazugehörigen Definition (3.10) die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ durch die exakte Unterteilung (2.30) ersetzt. Daraus folgt die Diskretisierung

$$\rho^\kappa(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^N \rho_i^\kappa(\mathbf{r}), \quad (3.23)$$

wobei die atomaren Ladungsdichten $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ durch

$$\rho_i^\kappa(\mathbf{r}) \equiv c_\kappa \vartheta_i(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) \quad (3.24)$$

definiert sind.

An dieser Stelle sei angemerkt, dass man nun wie in den Abschnitten 2.2.2 und 2.2.3 fortfahren könnte, um sowohl exakte gekoppelte Gleichungssysteme für die atomaren Dichten (3.24) und (2.32) als auch die dazugehörigen exakten Darstellungen für das elektrische Feld und das elektrische Potential herzuleiten. Diese Vorgehensweise würde gewisse Einsichten in die Theorie ermöglichen, aber keine wirklich neuen Erkenntnisse liefern. Deshalb soll im Folgenden direkt zur Konstruktion einer numerisch effizienten atombasierten Kontinuumsmethode für beliebige Simulationssysteme mit LPB-Lösungsmittelkontinua übergegangen werden, was nur mit geeigneten Näherungen möglich ist.

3.2.2 Genäherte atomare Ladungs- und Dipoldichten

Die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^{\Phi}(\mathbf{r})$ hängen gemäß (2.32) bzw. (2.34) von den Funktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ und $\Phi(\mathbf{r})$ ab, für die in Abschnitt 2.3 bereits geeignete Näherungen eingeführt wurden. Dabei hatten wir als Näherung für die Partitionsfunktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ die Modelle $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ aus (2.41) erhalten, welche die Formen der einzelnen Atomvolumina mittels gewichteter Gauß-Funktionen beschreiben. Da die atomaren Dipoldichten außerhalb des jeweiligen Atoms schnell verschwinden, konnte für $\Phi(\mathbf{r})$ an jedem Atom eine lokale Näherung $\tilde{\phi}_i(\mathbf{r})$ angesetzt werden, die durch das lineare Potential (2.66) gegeben ist. Wir übernehmen hier diesen linearen Ansatz

$$\tilde{\phi}_i(\mathbf{r}) = \langle \phi \rangle_i + (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i \quad (3.25)$$

als lokale Näherung für $\Phi(\mathbf{r})$ in (2.32) bzw. (2.34), wobei die noch zu bestimmenden Konstanten $\langle \phi \rangle_i$ und $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ nun von κ abhängen werden.

Ersetzt man in der Definition (2.32) von $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ die Funktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ und $\Phi(\mathbf{r})$ durch die Näherungen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ bzw. $\tilde{\phi}_i(\mathbf{r})$, so erhält man die genäherten atomaren Dipoldichten

$$\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = c_{\varepsilon} \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i. \quad (3.26)$$

Die Verwendung der linearen Näherung $\tilde{\phi}_i(\mathbf{r})$ ist hier möglich, da der Coulomb-Term $\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r})$, der zum Potential $\Phi(\mathbf{r})$ beiträgt und am Ort des i -ten Atoms divergiert, wegen (2.50), nicht zu $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ beiträgt. Wenn man in (3.26) die Beziehung (2.41) einsetzt und wieder die Dipole $\mathbf{p}_i^{\varepsilon}$ gemäß (2.73) einführt, d.h.

$$\mathbf{p}_i^{\varepsilon} = c_{\varepsilon} v_i \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i, \quad (3.27)$$

dann erhält man erneut den bereits in (2.52) verwendeten Ansatz

$$\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \mathbf{p}_i^{\varepsilon} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (3.28)$$

für die genäherte Dipoldichte des i -ten Atoms, nur dass die Dipole $\mathbf{p}_i^{\varepsilon}$ hier von κ abhängen werden. Die Summe über alle $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ liefert eine Näherung $\tilde{\mathbf{P}}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ für die Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_s .

Auch die Definition (3.24) der atomaren Ladungsdichten $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ basiert auf den beiden Funktionen $\vartheta_i(\mathbf{r})$ und $\Phi(\mathbf{r})$. Als Näherung für die Partitionsfunktion $\vartheta_i(\mathbf{r})$ soll wieder das Modell $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ dienen. Da diese Funktionen außerhalb des i -ten Atoms schnell verschwinden, müsste es auch in (3.24) möglich sein, eine adäquate lokale Näherung für $\Phi(\mathbf{r})$ zu finden. Dazu wählen wir als Ansatz die lokale Entwicklung

$$\tilde{\varphi}_i(\mathbf{r}) \equiv \langle \varphi \rangle_i + (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i, \quad (3.29)$$

die wie $\tilde{\phi}_i(\mathbf{r})$ ein lineares Potential darstellt, aber andere Konstanten $\langle \varphi \rangle_i$ und $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i$ verwendet. Damit sollten sich für $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ vergleichbare Näherungen ergeben.

Wenn man nun in (3.24) die Partitionsfunktion $\vartheta_i(\mathbf{r})$ und das Potential $\Phi(\mathbf{r})$ durch die Näherungen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ und (3.29) ersetzt, dann erhält man die genäherte atomare Ladungsdichte

$$\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r}) \equiv c_\kappa \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) [\langle \varphi \rangle_i + (\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i]. \quad (3.30)$$

Diese kann mit Hilfe der Definition (2.41) und der Formel

$$(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) = -\sigma_i^2 \nabla_{\mathbf{r}} G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (3.31)$$

auch folgendermaßen dargestellt werden

$$\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r}) = q_i^\kappa G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) - \nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{p}_i^\kappa G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i), \quad (3.32)$$

wenn man die noch unbestimmten Ladungen

$$q_i^\kappa \equiv c_\kappa v_i \langle \varphi \rangle_i \quad (3.33)$$

und Dipole

$$\mathbf{p}_i^\kappa \equiv c_\kappa v_i \sigma_i^2 \langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i \quad (3.34)$$

einführt. Die gesamte genäherte Ladungsdichte $\tilde{\rho}^\kappa(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_s ist durch die Summe über die atomaren Dichten (3.32) gegeben. Dabei sei angemerkt, dass die Hinzunahme von Termen höherer Ordnung in der Entwicklung (3.29) zwar die Beschreibung verbessern könnte, jedoch würde dies, über die oben eingeführten Monopole und Dipole hinaus, zu weiteren Multipolmomenten entsprechend höherer Ordnung führen. Dies würde die Theorie zusätzlich komplizieren, weshalb die vorliegende Arbeit darauf verzichtet.

Die lineare Entwicklung (3.29) kann nur dann eine adäquate lokale Näherung für das Potential $\Phi(\mathbf{r})$ in (3.24) darstellen, wenn $\Phi(\mathbf{r})$ im Bereich des i -ten Atoms glatt ist. Leider divergiert jedoch das Coulomb-Potential der Ladung q_i im Zentrum des i -ten Atoms. Dieses Problem lässt sich wie folgt beheben.

Da $1 - \Theta(\mathbf{r})$ innerhalb von \mathbb{V}_s verschwindet, kann in der Definition (3.1) von $\rho^c(\mathbf{r})$ das Potential $\Phi(\mathbf{r})$ durch ein alternatives Potential $\varphi(\mathbf{r})$ ersetzt werden, das

zwar im Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c mit $\Phi(\mathbf{r})$ identisch ist, aber im Simulationsgebiet \mathbb{V}_s von $\Phi(\mathbf{r})$ abweicht. Wenn $\varphi(\mathbf{r})$ darüber hinaus in \mathbb{V}_s glatt genug ist, so dass es lokal an jedem Atom durch ein lineares Potential $\tilde{\varphi}_i(\mathbf{r})$ genähert werden kann, dann sollte die genäherte atomare Ladungsdichte (3.32) in der Lage sein, eine adäquate Näherung für $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ zu liefern. Es muss daher noch gezeigt werden, wie sich ein glattes Potential $\varphi(\mathbf{r})$ mit den geforderten Eigenschaften konstruieren lässt.

Wegen der Gauß-Funktionen in den Formeln (3.32) und (3.28) für die genäherten atomaren Ladungs- und Dipoldichten $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ bzw. $\tilde{\mathbf{P}}_i^\mathbf{E}(\mathbf{r})$ sind die entsprechenden Beiträge zum Potential glatt. Um einen ähnlich glatten Potentialbeitrag auch für die Ladungen q_i zu erhalten, sollen anstelle der Punktladungsdichten $\rho_i(\mathbf{r})$ die Gauß verteilten Ladungsdichten

$$\tilde{\rho}_i(\mathbf{r}) \equiv q_i G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (3.35)$$

verwendet werden. Nun können wir die Dichten in den Integralen von (3.19) durch die Näherungen $\tilde{\rho}(\mathbf{r})$, $\tilde{\rho}^\kappa(\mathbf{r})$ und $\tilde{\mathbf{P}}^\mathbf{E}(\mathbf{r})$ ersetzen, welche die Summen der zugehörigen glatten atomaren Dichten $\tilde{\rho}_i(\mathbf{r})$, $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ und $\tilde{\mathbf{P}}_i^\mathbf{E}(\mathbf{r})$ sind. Die resultierende Ionenladungsdichte ist

$$\rho^c(\mathbf{r}) = -c_\kappa \varphi(\mathbf{r}) + \sum_{j=1}^N \rho_j^\kappa(\mathbf{r}), \quad (3.36)$$

wobei

$$\varphi(\mathbf{r}) \equiv \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N [\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_j(\mathbf{r}) + \hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_j^\kappa(\mathbf{r}) - \nabla_\mathbf{r} \hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\mathbf{P}}_j^\mathbf{E}(\mathbf{r})] \quad (3.37)$$

ein glattes Potential ist. Wenn man diese Ersetzungen auch in (3.20) durchführt, dann erhält man für die zugehörigen atomaren Ladungsdichten $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ anstelle von (3.24) den Ausdruck

$$\rho_i^\kappa(\mathbf{r}) = c_\kappa \vartheta_i(\mathbf{r}) \varphi(\mathbf{r}), \quad (3.38)$$

der garantiert, dass die Ionenladungsdichte (3.36) in \mathbb{V}_s exakt verschwindet.

Als nächstes müssen wir dafür sorgen, dass $\varphi(\mathbf{r})$ mit dem Potential $\Phi(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_c so gut wie möglich übereinstimmt. Der Ausdruck (3.37) enthält den glatten Term $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_i(\mathbf{r})$, dessen Multipolentwicklung für Orte \mathbf{r} außerhalb von Atom i einfach durch

$$\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_i(\mathbf{r}) = \frac{q_i \exp(-\kappa|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \quad (3.39)$$

gegeben ist. Wenn man (2.25) in (3.14) einsetzt, dann erhält man für $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \rho_i(\mathbf{r})$ denselben Ausdruck. Damit stimmen $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_i(\mathbf{r})$ und $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \rho_i(\mathbf{r})$ in \mathbb{V}_c überein. Darüber hinaus fordern wir für $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$, dass auch dieses Integral in \mathbb{V}_c weitgehend mit seinem exakten Gegenstück $\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa \rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ übereinstimmen soll. Da die Ladungsdichten $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ und $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ auf das Innere des i -ten Atoms beschränkt sind, sollten

die Multipolentwicklungen der dazugehörigen Integrale schnell konvergieren. Die Multipolentwicklung von $\hat{I}_{\mathbf{r}}^{\kappa} \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r})$ für Orte \mathbf{r} außerhalb des i -ten Atoms lautet

$$\begin{aligned} \hat{I}_{\mathbf{r}}^{\kappa} \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r}) &= \frac{\exp(-\kappa|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r}') dV' \\ &\quad - \nabla_{\mathbf{r}} \frac{\exp(-\kappa|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|)}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} (\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i) \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r}') dV' + \dots \end{aligned} \quad (3.40)$$

Das Integral $\hat{I}_{\mathbf{r}}^{\kappa} \tilde{\rho}_i^{\kappa}(\mathbf{r})$ liefert eine analoge Beziehung. Damit beide Entwicklungen bis zur ersten Ordnung übereinstimmen, setzen wir jeweils die Monopol- und Dipolmomente gleich und erhalten wegen (3.32) die Gleichungen

$$q_i^{\kappa} = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r}') dV' \quad (3.41)$$

und

$$\mathbf{p}_i^{\kappa} = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} (\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i) \rho_i^{\kappa}(\mathbf{r}') dV' \quad (3.42)$$

für die in (3.33) bzw. (3.34) eingeführten Ladungen und Dipole.

Zur Berechnung von q_i^{κ} und \mathbf{p}_i^{κ} tauschen wir in (3.38) die exakte Partitionsfunktion $\vartheta_i(\mathbf{r})$ durch die dazugehörige Näherung (2.41) aus und setzen anschließend die daraus resultierende Ladungsdichte in (3.41) und (3.42) ein. Daraus folgt für die Ladung

$$q_i^{\kappa} = c_{\kappa} v_i \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \varphi(\mathbf{r}') dV' \quad (3.43)$$

und für den Dipol

$$\mathbf{p}_i^{\kappa} = c_{\kappa} v_i \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} (\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i) G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \varphi(\mathbf{r}') dV'. \quad (3.44)$$

Wenn man die Definition (3.33) von q_i^{κ} mit (3.43) vergleicht, dann sieht man, dass $\langle \varphi \rangle_i$ gleich dem Integral in (3.43) ist, wobei dieses Integral ein atomares Volumenmittel über $\varphi(\mathbf{r})$ darstellt. Die Anwendung der Formel (3.31) auf (3.44) liefert nach partieller Integration den Ausdruck

$$\mathbf{p}_i^{\kappa} = c_{\kappa} v_i \sigma_i^2 \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \nabla_{\mathbf{r}'} \varphi(\mathbf{r}') dV'. \quad (3.45)$$

Damit ist auch der Parameter $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i$ aus der lokalen Entwicklung (3.29) ein lokales Volumenmittel, was durch einen Vergleich zwischen (3.45) und der Definition (3.34) von \mathbf{p}_i^{κ} deutlich wird.

Die genäherten atomaren Dichten (3.35), (3.32) und (3.28) liefern, eingesetzt in die Definition (3.37) von $\varphi(\mathbf{r})$, den Ausdruck

$$\varphi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N [(q_j + q_j^\kappa) H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) - \nabla_{\mathbf{r}}(\mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon) H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)], \quad (3.46)$$

wobei das Integral

$$H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \equiv \hat{I}_{\mathbf{r}}^\kappa G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (3.47)$$

eingeführt wurde. Setzt man diesen Ausdruck für $\varphi(\mathbf{r})$ in (3.43) und (3.45) ein, dann erhält man nach einer längeren Rechnung die folgenden Systeme von gekoppelten linearen Gleichungen für die Ladungen

$$q_i^\kappa = \frac{c_\kappa v_i}{\varepsilon_c} \left[\sum_{j=1}^N (q_j + q_j^\kappa) H^\kappa(r_{ij}; \sigma_{ij}) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \nabla_{\mathbf{r}_i}(\mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon) H^\kappa(r_{ij}; \sigma_{ij}) \right] \quad (3.48)$$

und die Dipole

$$\mathbf{p}_i^\kappa = \frac{c_\kappa v_i \sigma_i^2}{\varepsilon_c} \left\{ \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N (q_j + q_j^\kappa) \nabla_{\mathbf{r}_i} H^\kappa(r_{ij}; \sigma_{ij}) - \sum_{j=1}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i}(\mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon) H^\kappa(r_{ij}; \sigma_{ij})] \right\}. \quad (3.49)$$

Dabei wurden wieder die Abkürzungen $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j|$ und $\sigma_{ij}^2 = \sigma_i^2 + \sigma_j^2$ verwendet.

Zur Lösung dieser Gleichungssysteme werden die noch unbestimmten Dipole \mathbf{p}_i^ε benötigt, welche die dielektrische Abschirmung durch das Lösungsmittelkontinuum beschreiben. Analog zu den Argumenten in 2.3 sollten die \mathbf{p}_i^ε auch hier als Volumenintegrale

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}') dV' \quad (3.50)$$

über die atomaren Dipoldichten $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ berechnet werden. Für $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erhält man die Beziehung

$$\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c} \vartheta_i(\mathbf{r}) \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) + \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho^c(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \}, \quad (3.51)$$

indem man die Darstellung (3.7) von $\Phi(\mathbf{r})$ in die Definition (2.32) von $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ einsetzt [vergleiche die Bemerkung nach Gleichung (3.9)]. Um die Integrale (3.50) über die atomaren Dipoldichten (3.51) auswerten zu können, ist es erforderlich, die exakten Größen $\vartheta_i(\mathbf{r})$, $\rho^c(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ durch geeignete Näherungen zu ersetzen, wobei $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ sowie die Summe über $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ bereits oben als Näherungen für

Kapitel 3 Erweiterung der atombasierten Kontinuumsmethode

$\vartheta_i(\mathbf{r})$ bzw. $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ eingeführt wurden. Wenn man darüber hinaus $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$ in (3.36) durch $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ ersetzt, dann erhält man schließlich noch die Näherung

$$\tilde{\rho}^c(\mathbf{r}) \equiv -c_\kappa \varphi(\mathbf{r}) + \sum_{j=1}^N \tilde{\rho}_j^\kappa(\mathbf{r}) \quad (3.52)$$

für die Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$. Diese Näherungen und (2.24) liefern eingesetzt in (3.51) den Ausdruck

$$\mathbf{P}_i^E(\mathbf{r}) = c_\varepsilon \tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r}) \nabla_{\mathbf{r}} \phi(\mathbf{r}), \quad (3.53)$$

mit dem Potential

$$\phi(\mathbf{r}) = \psi(\mathbf{r}) + \psi^\kappa(\mathbf{r}), \quad (3.54)$$

das sich aus den Hilfspotentialen

$$\psi(\mathbf{r}) \equiv \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_j(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\mathbf{P}}_j^E(\mathbf{r})] \quad (3.55)$$

und

$$\psi^\kappa(\mathbf{r}) \equiv \frac{1}{\varepsilon_c} \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\rho}^c(\mathbf{r}) \quad (3.56)$$

zusammensetzt.

Mit (2.25) und (3.28) erhält man für das erste Hilfspotential $\psi(\mathbf{r})$ die Beziehung

$$\psi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N \left[\frac{q_j}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|} - \nabla_{\mathbf{r}} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) \right], \quad (3.57)$$

wobei $H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)$ bereits in (2.58) definiert wurde. Für das zweite Hilfspotential $\psi^\kappa(\mathbf{r})$ aus (3.56) ergibt sich nach Einsetzen der Definition (3.52) von $\tilde{\rho}^c(\mathbf{r})$ die Gleichung

$$\psi^\kappa(\mathbf{r}) = -\frac{c_\kappa}{\varepsilon_c} \hat{I}_{\mathbf{r}} \varphi(\mathbf{r}) + \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\rho}_j^\kappa(\mathbf{r}). \quad (3.58)$$

Das hier auftretende Integral $\hat{I}_{\mathbf{r}} \varphi(\mathbf{r})$ besitzt, wegen (3.46) und (3.15), die explizite Darstellung

$$\hat{I}_{\mathbf{r}} \varphi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c} \sum_{j=1}^N [(q_j + q_j^\kappa) \hat{I}_{\mathbf{r}} H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) - \nabla_{\mathbf{r}} (\mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon) \hat{I}_{\mathbf{r}} H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)]. \quad (3.59)$$

Diese kann mittels der Formel

$$\hat{I}_{\mathbf{r}} H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) = -\frac{4\pi}{\kappa^2} [H^\kappa(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) - H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)], \quad (3.60)$$

welche aus (3.18), (3.16), (3.47) und (2.58) folgt, umgeformt werden. Das ergibt, unter Benutzung der Definitionen (3.46) und (3.2), den Ausdruck

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}\varphi(\mathbf{r}) = -\frac{\varepsilon_c}{c_\kappa}\varphi(\mathbf{r}) + \frac{1}{c_\kappa}\sum_{j=1}^N[(q_j + q_j^\kappa)H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) - \nabla_{\mathbf{r}}(\mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon)H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)]. \quad (3.61)$$

Der zweite Term auf der rechten Seite von (3.58) enthält das Integral $\hat{I}_{\mathbf{r}}\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$, für das man aus der Definition (3.32) von $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ sowie aus den Beziehungen (2.12) und (2.58) die Formel

$$\hat{I}_{\mathbf{r}}\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r}) = q_i^\kappa H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{p}_i^\kappa H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \quad (3.62)$$

herleiten kann. Mit (3.61) und (3.62) nimmt das Hilfspotential (3.58) schließlich die Form

$$\psi^\kappa(\mathbf{r}) = \varphi(\mathbf{r}) - \frac{1}{\varepsilon_c}\sum_{j=1}^N[q_j H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j) - \nabla_{\mathbf{r}}\mathbf{p}_j^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_j|; \sigma_j)] \quad (3.63)$$

an.

Jetzt sind wir in der Lage, die Integrale (3.50) über die Dipoldichten (3.53) auszuwerten. Zu diesem Zweck ersetzen wir zunächst in (3.53) die genäherte Partitionsfunktion $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ durch ihre Definition (2.41). Die anschließende Auswertung von (3.50) liefert

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = c_\varepsilon v_i \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i) \nabla_{\mathbf{r}'} \phi(\mathbf{r}') dV'. \quad (3.64)$$

Ein Vergleich mit (3.27) zeigt, dass $\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$ dem atomaren Volumenmittel über $\nabla_{\mathbf{r}} \phi(\mathbf{r})$ entspricht [vergleiche (2.71)]. Gemäß (3.54) ist das in (3.64) benötigte Potential $\phi(\mathbf{r})$ die Summe der Hilfspotentiale (3.57) und (3.63). Wenn man diese in (3.64) einsetzt, dann erhält man, unter Berücksichtigung von (3.45), das lineare Gleichungssystem

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = \frac{c_\varepsilon v_i}{\varepsilon_c} \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N q_j \nabla_{\mathbf{r}_i} [H(r_{ij}; \sigma_i) - H(r_{ij}; \sigma_{ij})] + \frac{c_\varepsilon}{c_\kappa \sigma_i^2} \mathbf{p}_i^\kappa \quad (3.65)$$

zur Bestimmung der Dipole \mathbf{p}_i^ε . Diese Gleichungen sind an die Gleichungssysteme (3.48) und (3.49) für die q_i^κ und \mathbf{p}_i^κ gekoppelt. Die Ladungen q_i^κ und Dipole \mathbf{p}_i^κ sowie \mathbf{p}_i^ε können durch simultane Iteration dieser Gleichungssysteme berechnet werden. Eine explizite Auswertung des Integrals $H(r_{ij}; \sigma)$ und dessen Ableitungen ist in Anhang D zu finden. Das Integral $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ und die in (3.48) und (3.49) auftretenden Ableitungen von diesem Integral werden in Anhang E behandelt.

3.2.3 Feld und Kräfte

In diesem Abschnitt soll gezeigt werden, wie man aus den oben eingeführten Reaktionsfeldparametern q_i^κ , \mathbf{p}_i^κ und \mathbf{p}_i^ε die elektrostatischen Kräfte auf die Ladungen q_i der Atome berechnen kann. Zu diesem Zweck betrachten wir Gleichung (3.8) für das elektrische Feld und ersetzen dort $\rho(\mathbf{r})$ durch den Ausdruck (2.24), $\rho^c(\mathbf{r})$ durch die Näherung $\tilde{\rho}^c(\mathbf{r})$ und $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ durch die Summe über die genäherten atomaren Dipoldichten $\tilde{\mathbf{P}}_i^E(\mathbf{r})$. Daraus folgt

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \left(\sum_{i=1}^N \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho_i(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\mathbf{P}}_i^E(\mathbf{r})] \} + \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \tilde{\rho}^c(\mathbf{r}) \right). \quad (3.66)$$

Wenn man hier die Definitionen (2.25) und (3.28) von $\rho_i(\mathbf{r})$ bzw. $\tilde{\mathbf{P}}_i^E(\mathbf{r})$ einsetzt und darüber hinaus (3.56) verwendet, so erhält man

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \left(\sum_{i=1}^N \left\{ \nabla_{\mathbf{r}} \frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{p}_i^\varepsilon H(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)] \right\} + \varepsilon_c \nabla_{\mathbf{r}} \psi^\kappa(\mathbf{r}) \right). \quad (3.67)$$

Hier sei angemerkt, dass die Gleichungen (3.65) für die Dipole \mathbf{p}_i^ε so konstruiert wurden, dass die Rotation von (3.67) an allen Orten möglichst nahe bei Null liegt. Jedoch wird im Allgemeinen die Rotation nicht überall exakt verschwinden. In diesen Fällen existiert kein skalares Potential, dessen negativer Gradient den Ausdruck (3.67) für das elektrische Feld liefert.

In MD-Simulationen benötigt man die elektrostatischen Kräfte \mathbf{F}_l , welche auf die Ladungen q_l einwirken. Diese Kräfte sollen aus den Werten des elektrischen Feldes an den Orten \mathbf{r}_l der Atome berechnet werden. Gemäß (3.67) lässt sich \mathbf{F}_l in drei Anteile aufspalten. Der erste Anteil ist wieder die Coulomb-Kraft \mathbf{F}_l^C aus (2.62). Der zweite Teil \mathbf{F}_l^ε ist durch die Formel (2.63) gegeben und berücksichtigt den dielektrischen Beitrag des Reaktionsfeldes. Darüber hinaus erhält man als dritten Anteil die Kraft

$$\mathbf{F}_l^\kappa = -\frac{q_l}{\varepsilon_s} \left(\sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N [(q_i + q_i^\kappa) \nabla_{\mathbf{r}_l} H^\kappa(r_{li}; \sigma_i) - q_i \nabla_{\mathbf{r}_l} H(r_{li}; \sigma_i)] - \sum_{i=1}^N \{ \nabla_{\mathbf{r}_l} [\nabla_{\mathbf{r}_l} (\mathbf{p}_i^\kappa + \mathbf{p}_i^\varepsilon) H^\kappa(r_{li}; \sigma_i)] - \nabla_{\mathbf{r}_l} [\nabla_{\mathbf{r}_l} \mathbf{p}_i^\varepsilon H(r_{li}; \sigma_i)] \} \right), \quad (3.68)$$

die den ionischen Beitrag des Reaktionsfeldes enthält und aus dem letzten Term auf der rechten Seite von Gleichung (3.67) durch Einsetzen von (3.63) und (3.46) folgt. Dabei wurde außerdem verwendet, dass sich alle Ladungen q_l innerhalb

des Simulationsgebietes \mathbb{V}_s befinden, in dem $\varepsilon(\mathbf{r}) = \varepsilon_s$ gilt. Die gesamte Reaktionsfeldkraft $\mathbf{F}_l^{\varepsilon\kappa}$ auf die Ladung q_l ist die Summe der beiden Anteile \mathbf{F}_l^ε und \mathbf{F}_l^κ .

3.2.4 Potential und Energie

Oben wurde erwähnt, dass im Allgemeinen kein skalares Potential existiert, dessen negativer Gradient exakt den Ausdruck (3.67) für das elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ liefert. Deshalb wird eine geeignete Näherung für die in (2.34) definierte atomare Dipoldichte $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ benötigt, die sicher stellt, dass der negative Gradient des resultierenden Potentials $\Phi(\mathbf{r})$ das elektrische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ möglichst gut reproduziert. Aus dieser Forderung wurden in Abschnitt 2.3.3, für Systeme mit rein dielektrischen Lösungsmittelkontinua, die genäherten Modelldipoldichten $\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ abgeleitet, welche in (2.81) definiert sind und folgende Form besitzen

$$\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon[\nabla_{\mathbf{r}}\vartheta_i(\mathbf{r})]\langle\phi\rangle_i - [\nabla_{\mathbf{r}}G(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)][(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)\mathbf{p}_i^\varepsilon]. \quad (3.69)$$

Dieser Ansatz soll auch für die hier betrachteten Systeme mit LPB-Lösungsmittelkontinua verwendet werden, wobei die Konstanten $\langle\phi\rangle_i$ noch bestimmt werden müssen. Dazu betrachten wir zunächst die Aufteilung (3.54) des Potentials $\phi(\mathbf{r})$ in die Hilfspotentiale $\psi(\mathbf{r})$ und $\psi^\kappa(\mathbf{r})$, die es uns erlaubt, $\langle\phi\rangle_i$ in zwei Beiträge

$$\langle\phi\rangle_i = \langle\psi\rangle_i + \langle\psi^\kappa\rangle_i \quad (3.70)$$

zu zerlegen.

In Abschnitt 2.3.3 wurde ebenfalls gezeigt, dass man die Berechnung der $\langle\phi\rangle_i$ mit dem speziellen Oberflächenmittel (2.77) durchführen sollte, in das der normierte Integralkern $K(|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|; c_\phi\sigma_i)$ aus (2.78) eingeht. Analog zu (2.77) erhält man für das atomare Oberflächenmittel über die Hilfsfunktion $\psi(\mathbf{r})$ den Ausdruck

$$\langle\psi\rangle_i \equiv \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} K(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; c_\phi\sigma_i)\psi(\mathbf{r}') dV'. \quad (3.71)$$

Leider konnte das entsprechende atomare Oberflächenmittel über die Hilfsfunktion $\psi^\kappa(\mathbf{r})$ aus (3.63) nicht analytisch ausgewertet werden. Andererseits garantiert die Konstruktion von $\psi^\kappa(\mathbf{r})$, dass dieses Hilfspotential glatt ist und keine Divergenzen enthält. Deshalb sollte das atomare Volumenmittel

$$\langle\psi^\kappa\rangle_i \equiv \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} G(|\mathbf{r}' - \mathbf{r}_i|; \sigma_i)\psi^\kappa(\mathbf{r}') dV' \quad (3.72)$$

eine geeignete Näherung für das atomare Oberflächenmittel über $\psi^\kappa(\mathbf{r})$ liefern.

Zur Auswertung von (3.71) setzt man dort (3.57) ein und erhält analog zu (2.79) das Ergebnis

$$\langle \psi \rangle_i = \frac{1}{\varepsilon_c} \left[\sum_{j=1}^N q_j I(r_{ij}; c_\phi \sigma_i, 0) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon I(r_{ij}; c_\phi \sigma_i, \sigma_j) \right], \quad (3.73)$$

welches das in (2.80) definierte Integral enthält (siehe auch Anhang D.3). Das atomare Volumenmittel (3.72) über die Hilfsfunktion (3.63) liefert die Beziehung

$$\langle \psi^\kappa \rangle_i = \frac{q_i^\kappa}{c_\kappa v_i} - \frac{1}{\varepsilon_c} \left[\sum_{j=1}^N q_j H(r_{ij}; \sigma_{ij}) - \sum_{\substack{j=1 \\ j \neq i}}^N \nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma_{ij}) \right], \quad (3.74)$$

wobei der Ausdruck (3.43) für q_i^κ berücksichtigt wurde. Die Formeln (3.73) und (3.74) für die atomaren Mittelwerte $\langle \psi \rangle_i$ und $\langle \psi^\kappa \rangle_i$ ermöglichen die Berechnung der Parameter $\langle \phi \rangle_i$ und legen damit die genäherten Dipoldichten $\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ fest.

Jetzt ist alles vorhanden, was zur Bestimmung des elektrischen Potentials $\Phi(\mathbf{r})$ benötigt wird. Wir können deshalb in (3.21) die Ladungsdichte $\rho(\mathbf{r})$ durch (2.24), die Ionenladungsdichte $\rho^c(\mathbf{r})$ durch $\tilde{\rho}^c(\mathbf{r})$ und die Dipoldichte $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ durch die Summe über die $\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ ersetzen. Wenn wir zusätzlich (2.25) und (3.56) berücksichtigen, so erhalten wir das Potential

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \left\{ \sum_{i=1}^N \left[\frac{q_i}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r}) \right] + \varepsilon_c \psi^\kappa(\mathbf{r}) \right\}. \quad (3.75)$$

Die Beiträge der $\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$ zu diesem Potential sind in (2.82) zu finden.

Wie die Kräfte, soll im Folgenden auch die zum Potential $\Phi(\mathbf{r})$ gehörende elektrostatische Energie W in drei Anteile zerlegt werden, wobei wieder davon Gebrauch gemacht wird, dass sich alle Ladungen q_l im Simulationsgebiet \mathbb{V}_s befinden, wo $\varepsilon(\mathbf{r}) = \varepsilon_s$ gilt. Gemäß (3.75) ist der erste Anteil durch den üblichen Ausdruck (2.84) für die Coulomb-Energie W^C gegeben. Der zweite Teil W^ε berücksichtigt den dielektrischen Beitrag des Reaktionsfeldes und lässt sich mittels (2.85) berechnen. Im Unterschied zu Abschnitt 2.3.3 erhält man hier noch einen dritten Anteil

$$W^\kappa = \frac{1}{2\varepsilon_s} \sum_{l=1}^N q_l \left\{ \sum_{i=1}^N [(q_i + q_i^\kappa) H^\kappa(r_{li}; \sigma_i) - q_i H(r_{li}; \sigma_i)] - \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq l}}^N [\nabla_{\mathbf{r}_l} (\mathbf{p}_i^\kappa + \mathbf{p}_i^\varepsilon) H^\kappa(r_{li}; \sigma_i) - \nabla_{\mathbf{r}_l} \mathbf{p}_i^\varepsilon H(r_{li}; \sigma_i)] \right\}, \quad (3.76)$$

der sich aus dem letzten Term auf der rechten Seite von Gleichung (3.75) durch Einsetzen von (3.63) und (3.46) ergibt. Dieser Anteil repräsentiert den ionischen Beitrag des Reaktionsfeldes zur Energie W . Die gesamte Reaktionsfeldenergie $W^{\varepsilon\kappa}$ ist die Summe aus W^ε und W^κ .

3.3 Evaluierung und Ergebnisse

Die Werte (2.89) und (2.86) für die beiden Parameter c_R und c_ϕ der oben entwickelten atombasierten Kontinuumsmethode wurden in Abschnitt 2.4 mit einem rein dielektrischen Lösungsmittelkontinuum ermittelt. Nun soll überprüft werden, ob sich diese Werte auch für den LPB-Fall eignen. Dazu kommen erneut die in den Abschnitten 2.4.1 und 2.4.3 entwickelten und dort ausführlich beschriebenen Testsysteme zum Einsatz.

3.3.1 Vergleich mit dem Kirkwood-Modell

Der erste Test bezieht sich auf die in Abschnitt 3.2 eingeführten Näherungen und auf den Wert (2.86) von c_ϕ . Er verwendet das in Abschnitt 2.4.1 vorgestellte diskretisierte Modell (vergleiche Abbildung 3.1) einer sphärischen Kirkwood-Kugel, welche eine einzelne, an verschiedenen Orten platzierte, positive Elementarladung $+e$ enthält, aber dieses Mal von einem LPB-Lösungsmittelkontinuum umgeben ist. Die dafür mit der vorliegenden atombasierten Kontinuumsmethode berechneten Reaktionsfeldkräfte und -energien sollen mit analytischen Ergebnissen für das entsprechende Kirkwood-Reaktionsfeld [19] verglichen werden.

Das diskretisierte Modell $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ beschreibt näherungsweise eine Kirkwood-Kugel mit dem Radius $R^\varepsilon = R^\kappa = 0,89 \text{ nm}$ (vergleiche Abbildung 2.2). Es entsteht durch die Anordnung von 4187 Gauß-Funktionen, mit den einheitlichen Radien $\sigma = 0,04212 \text{ nm}$, auf einem hexagonal dicht gepackten Gitter mit der Gitterkonstante $0,1 \text{ nm}$. Abbildung 3.1 zeigt die Geometrien der beiden Modelle im Querschnitt (siehe Abschnitt 2.4.1 für weitere Details).

Darüber hinaus veranschaulicht Abbildung 3.1 einen Teil der atombasierten Reaktionsfeldbeschreibung für den Spezialfall eines rein ionischen Lösungsmittelkontinuums, dessen Eigenschaften durch $\varepsilon_s = \varepsilon_c = 1$ und $\kappa = (0,8 \text{ nm})^{-1}$ festgelegt sind. In wässriger Lösung ($\varepsilon_{\text{H}_2\text{O}} = 79$) würde dieser Wert des Debye-Hückel-Parameters κ einer physiologischen Ionenstärke von etwa 150 mM entsprechen [17], während in dem hier angenommenen, vollständig unpolaren Lösungsmittel die zugehörige Ionenstärke um den Faktor $\varepsilon_{\text{H}_2\text{O}}$ kleiner ist. Deshalb repräsentiert die verwendete Kirkwood-Kugel in diesem Spezialfall, der im Folgenden ionischer Fall genannt wird, ein Modell für ein hypothetisches sphärisches Protein, das, bis auf eine einzelne positive Ladung, unpolar und in ein ebenso unpolares Lösungsmittel eingebettet ist, wobei dieses dennoch eine gewisse Ionenstärke aufweist. In diesem Fall wird das Reaktionsfeld durch die an den Atomzentren lokalisierten Ladungen q_i^κ und Dipole \mathbf{p}_i^κ erzeugt. Um die Darstellung nicht zu überfrachten, verzichtet Abbildung 3.1 auf die Dipole \mathbf{p}_i^κ und zeigt nur die Ladungen q_i^κ , welche durch die im Zentrum des schwarzen Atoms sitzende Elementarladung $+e$ induziert werden. Das Vorzeichen und der Betrag jeder Ladung q_i^κ ist durch ein entsprechendes Symbol bzw. dessen Größe kodiert.

Die Abbildung zeigt, dass die Reaktionsfeldladungen q_i^κ positiv sind und in

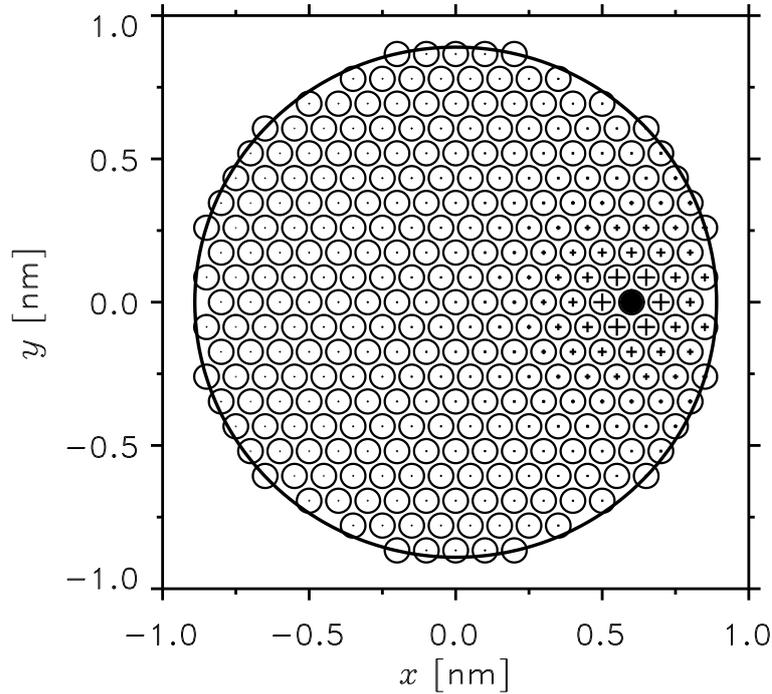


Abbildung 3.1: Querschnitt durch ein diskretisiertes Modell einer Kirkwood-Kugel (großer Kreis), das aus einem hexagonal dicht gepackten Gitter von Atomen aufgebaut ist. Zur Beschreibung der Atomvolumina werden Gauß-Funktionen mit den einheitlichen Radien σ (kleine Kreise) verwendet. Eine Elementarladung (schwarzer Punkt) induziert ein Reaktionsfeld, zu dessen Berechnung die Ladungen q_i^k (Plussymbole) dienen.

der Nähe der positiven Elementarladung immer größer werden. In der üblichen Beschreibung befindet sich die Ionenwolke, welche die Ladung in \mathbb{V}_s abschirmt, im Lösungsmittelkontinuum \mathbb{V}_c und besitzt das entgegengesetzte Vorzeichen. Deshalb kann man die in \mathbb{V}_s lokalisierten Ladungen q_i^k als Spiegelbilder der herkömmlichen Ionenwolke in \mathbb{V}_c betrachten.

Nun sollen die verschiedenen Beiträge zum Reaktionsfeld, welche sich aus den q_i^k , \mathbf{p}_i^k bzw. \mathbf{p}_i^ε ergeben, quantitativ analysiert werden. Zu diesem Zweck betrachten wir zunächst den oben spezifizierten ionischen Fall und vergleichen das Kirkwood-Reaktionsfeld [19] mit dem Reaktionsfeld aus der atombasierten Kontinuumsmethode und aus einer reduzierten Version, welche die Dipole \mathbf{p}_i^k vernachlässigt. Mit diesen Vergleichen wird es möglich sein, den Einfluss der Terme höherer Ordnung in der Entwicklung (3.29) zu beurteilen, aus denen die in der atombasierten Kontinuumsmethode enthaltenen Dipole (3.34) sowie die vernachlässigten Multipolmomente höherer Ordnung entstehen, die kurz nach Gleichung (3.34) erwähnt wurden. Anschließend soll angenommen werden, dass sich auch die dielektrischen Eigenschaften in \mathbb{V}_s und \mathbb{V}_c unterscheiden. Die Betrachtung

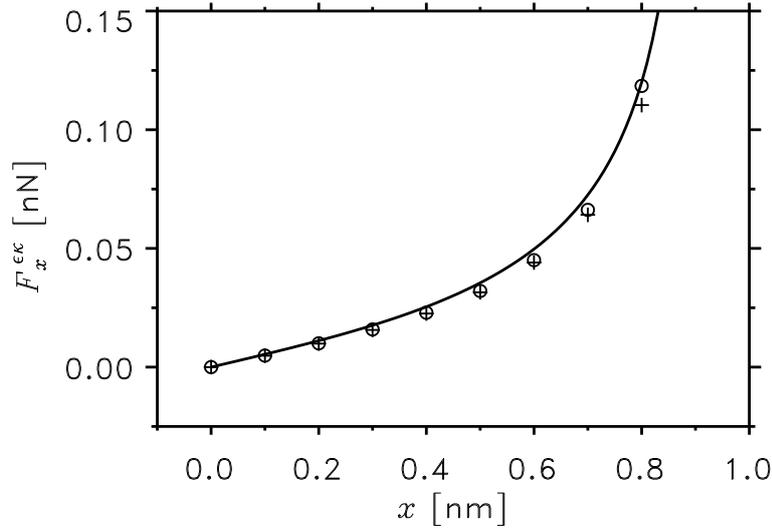


Abbildung 3.2: Die Komponente $F_x^{\epsilon\kappa}$ der Reaktionsfeldkraft $\mathbf{F}^{\epsilon\kappa}$, die auf die Elementarladung $+e$ im rein ionischen Fall ($\epsilon_s = \epsilon_c = 1$, $\kappa > 0$) wirkt, in Abhängigkeit von der Position der Elementarladung auf der x -Achse (vergleiche Abbildung 3.1). Kreise: Atombasierte Kontinuumsmethode. Kreuze: Reduzierte Version der atombasierten Kontinuumsmethode, welche nur die q_i^κ berücksichtigt und die Dipole \mathbf{p}_i^κ vernachlässigt. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

dieses allgemeinen Falles, zu dem die Werte $\epsilon_s = 1$, $\epsilon_c = 79$ sowie $\kappa = (0,8 \text{ nm})^{-1}$ gehören und der ein Modell für ein hypothetisches Protein in einer wässrigen Lösung mit einer physiologischen Ionenstärke [17] darstellt, wird eine Beurteilung der Qualität der atombasierten Kontinuumsmethode ermöglichen.

Wir beginnen mit dem ionischen Fall und verschieben die Elementarladung $+e$ entlang der Gitterpunkte auf der x -Achse vom zentralen zum äußersten Atom (vergleiche Abbildung 3.1). In den Abbildungen 3.2 und 3.3 sind die mit der atombasierten Kontinuumsmethode berechneten Komponenten $F_x^{\epsilon\kappa}$ der Reaktionsfeldkräfte $\mathbf{F}^{\epsilon\kappa}$ bzw. die entsprechenden Energien $W^{\epsilon\kappa}$ in Form von Kreisen dargestellt. Der reduzierte ionische Fall, der die Dipole \mathbf{p}_i^κ vernachlässigt, liefert die durch Kreuze gekennzeichneten Ergebnisse. Die Linien repräsentieren die entsprechenden Daten, die mit Hilfe des Kirkwood-Potentials (1.4), durch kontinuierliches Verschieben der Ladung $+e$ entlang der x -Achse, ermittelt wurden.

Abbildung 3.2 zeigt eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den Reaktionsfeldkräften, die mit der auf Diskretisierung und verschiedenen Näherungen beruhenden atombasierten Kontinuumsmethode (Kreise) ermittelt wurden, und denen, die sich aus dem analytischen Kirkwood-Potential (1.4) (Linie) ergeben. Die Unterschiede zwischen den Ergebnissen der atombasierten Kontinuumsmethode (Kreise) und jenen der reduzierten Version (Kreuze) sind klein. Aber sie zeigen, dass die Einbeziehung der Dipole \mathbf{p}_i^κ die Beschreibung verbessert.

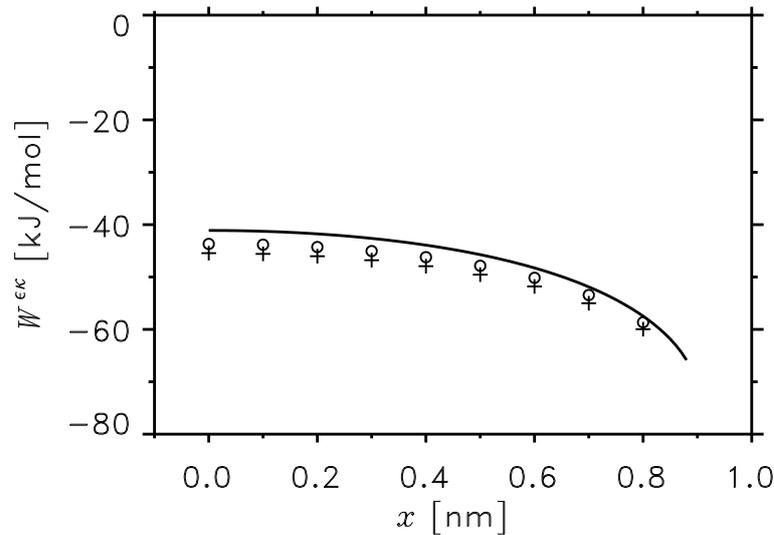


Abbildung 3.3: Reaktionsfeldenergie $W^{\epsilon\kappa}$ der Elementarladung $+e$ im rein ionischen Fall ($\epsilon_s = \epsilon_c = 1$, $\kappa > 0$) als Funktion ihrer Position auf der x -Achse. Kreise: Atombasierte Kontinuumsmethode. Kreuze: Reduzierte Version. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

Die dazugehörigen Reaktionsfeldenergien $W^{\epsilon\kappa}$ sind in Abbildung 3.3 dargestellt. Ein Vergleich mit dem vorherigen Bild zeigt, dass die Energien der atombasierten Kontinuumsmethode (Kreise) die Energien aus dem Kirkwood-Reaktionsfeld (Linie) nicht so gut reproduzieren, wie das bei den Kräften der Fall ist. Die relativen Fehler liegen im Mittel bei 5 % für die atombasierte Kontinuumsmethode (Kreise) und 8 % für die reduzierte Version (Kreuze). Das deutet darauf hin, dass die Vernachlässigung der Terme höherer Ordnung als das Dipolmoment in der Multipolentwicklung der atomaren Ladungsdichte (3.32) die Hauptursache für die verbleibenden Abweichungen ist.

Im Gegensatz zu dem hypothetischen ionischen Fall, der eben diskutiert wurde, ist der allgemeine Fall, der im Folgenden behandelt werden soll, wichtig für MD-Simulationen von Proteinen in wässriger Lösung. Deshalb wurde obiges Test-szenario erneut mit einem diesmal dielektrischen ($\epsilon_c = 79$) und ionenhaltigen [$\kappa = (0,8 \text{ nm})^{-1}$] Lösungsmittelkontinuum durchgeführt. Die Ergebnisse für die Kraftkomponenten $F_x^{\epsilon\kappa}$ und Reaktionsfeldenergien $W^{\epsilon\kappa}$ sind in den Abbildungen 3.4 bzw. 3.5 dargestellt, wobei die Punkte die Resultate der atombasierten Kontinuumsmethode und die durchgezogenen Linien die aus dem Kirkwood-Potential (1.4) berechneten Werte repräsentieren.

Wie im rein dielektrischen Fall, der in Abschnitt 2.4.1 besprochen wurde und durch $\epsilon_s = 1$, $\epsilon_c = 79$ und $\kappa = 0$ gekennzeichnet ist, stimmen die in Abbildung 3.4 dargestellten genäherten Reaktionsfeldkräfte (Punkte), die sich aus der atombasierten Kontinuumsmethode ergeben, nahezu perfekt mit denen überein, die das Kirkwood-Reaktionsfeld auf die Elementarladung $+e$ ausübt (Linie). Dabei zeigt

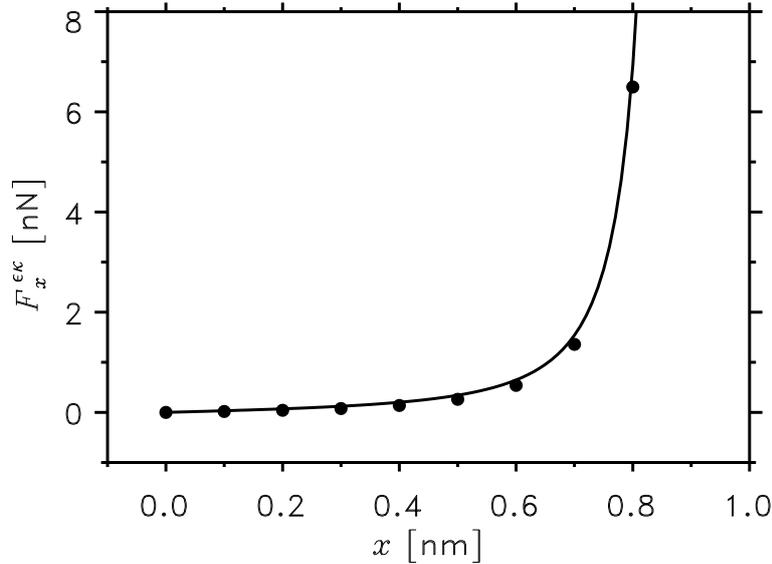


Abbildung 3.4: Die Komponente $F_x^{\epsilon\kappa}$ der Reaktionsfeldkraft $\mathbf{F}^{\epsilon\kappa}$, die im allgemeinen Fall ($\epsilon_s = 1$, $\epsilon_c = 79$, $\kappa > 0$) auf die Elementarladung $+e$ einwirkt, bezüglich der Position von $+e$ auf der x -Achse. Punkte: Atombasierte Kontinuumsmethode. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

sich der gleiche Verlauf, der auch im dielektrischen Fall in Abbildung 2.3 zu sehen ist, d.h. dass die Kraft auf die Ladung $+e$ bei einer Annäherung an die Oberfläche der Kirkwood-Kugel stark ansteigt. Das Kirkwood-Reaktionsfeld divergiert sogar, wenn $+e$ die Oberfläche erreicht, wohingegen die atombasierte Kontinuumsmethode einen durch die Radien $\sigma_i > 0$ der Gauß-Funktionen vorgegebenen Abstand zum Lösungsmittel garantiert und deshalb immer einen endlichen Wert liefert (vergleiche Diskussion zu Abbildung 2.3).

Die bis zu diesem Punkt diskutierten Ergebnisse hängen von der Qualität der durchgeführten Näherungen ab, sind aber unabhängig vom Parameter c_ϕ . Allerdings geht c_ϕ im allgemeinen Fall in die Berechnung der Reaktionsfeldenergie $W^{\epsilon\kappa}$ ein (siehe Abschnitt 3.2.4). Der Wert (2.86) für c_ϕ wurde in Abschnitt 2.4.1 anhand des rein dielektrischen Falles ermittelt. Deshalb fehlt noch der Nachweis, dass diese Wahl auch für den allgemeinen Fall gilt. Dieser Nachweis wird durch Abbildung 3.5 erbracht, die zeigt, dass die mit der atombasierten Kontinuumsmethode ermittelten Reaktionsfeldenergien (Punkte) mit denen des Kirkwood-Reaktionsfeldes (Linie) bemerkenswert gut übereinstimmen. Demzufolge eignet sich die Wahl (2.86) auch für den allgemeinen Fall. Im Vergleich mit dem in Abbildung 2.4 gezeigten dielektrischen Fall liegen die genäherten Reaktionsfeldenergien in Abbildung 3.5, gemessen am Verlauf der Kirkwood-Energie, geringfügig tiefer. Dieses Verhalten ist im ionischen Fall in Abbildung 3.3 noch deutlicher ausgeprägt, so dass auch hier die Hauptursache in der Vernachlässigung der Multipolmomente höherer Ordnung als das Dipolmoment in (3.32) zu

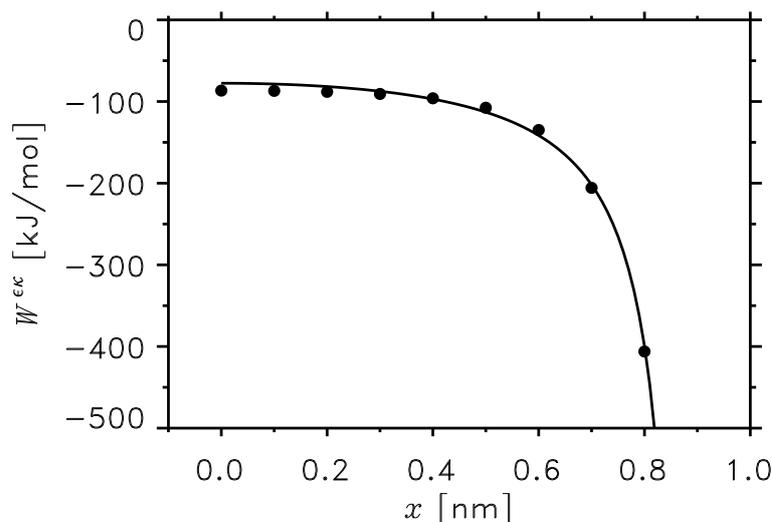


Abbildung 3.5: Reaktionsfeldenergie $W^{\epsilon\kappa}$ der Elementarladung $+e$ im allgemeinen Fall ($\epsilon_s = 1$, $\epsilon_c = 79$, $\kappa > 0$) in Abhängigkeit von ihrer Position auf der x -Achse. Punkte: Atombasierte Kontinuumsmethode. Linie: Kirkwood-Reaktionsfeld.

suchen ist. Ferner scheint die Verwendung des Volumenmittels anstelle des Oberflächenmittels in der Definition (3.72) von $\langle \psi^\kappa \rangle_i$ keine gravierenden Artefakte zu verursachen.

Hier sei angemerkt, dass das elektrische Feld (3.67) nur im hypothetischen ionischen Fall exakt der negative Gradient des Potentials (3.75) ist. Im dielektrischen sowie im allgemeinen Fall gilt dieser Zusammenhang nur näherungsweise. Da jedoch die Kräfte in Abbildung 3.4 und die Energien in Abbildung 3.5 die entsprechenden Werte des Kirkwood-Reaktionsfeldes sehr gut reproduzieren, sind die Kräfte der atombasierte Kontinuumsmethode und die dazugehörigen Energien konsistent.

3.3.2 Vergleich mit einer Finite-Differenzen-Methode

Der Parameter c_R stellt gemäß (2.43) und (2.44) eine Verbindung zwischen den Gauß-Breiten σ_i und den van der Waals-Radien R_i^{vdW} der Atome eines MM Modells her. Der Wert (2.89) für c_R wurde in Abschnitt 2.4.2 im Rahmen des dielektrischen Falles ermittelt und im darauf folgenden Abschnitt 2.4.3 anhand einer Auswahl kleiner Moleküle überprüft, wozu ein Vergleich von Reaktionsfeldenergien W^ϵ aus der atombasierten Kontinuumsmethode mit entsprechenden Ergebnissen aus dem Finite-Differenzen-Programm UHBD [87] diene.

Wie bereits in Abschnitt 2.4.3 erläutert wurde, ist dies ein besonders harter Test, da die atombasierte Kontinuumsmethode für große Moleküle entwickelt wurde, welche viele Atome und damit ebenso viele Gitterpunkte zur Darstellung

des Reaktionsfeldes mittels der Parameter q_i^κ , \mathbf{p}_i^κ und \mathbf{p}_i^ε zur Verfügung stellen. Für kleine Moleküle verwendet die atombasierte Kontinuumsmethode also nur eine entsprechend kleine Zahl von strukturaladaptierten Gitterpunkten, während das verwendete reguläre UHBD-Gitter 65^3 Punkte enthält. Andererseits erfordert dieses, im Vergleich zur Größe der betrachteten Moleküle, grobe Gitter der atombasierten Kontinuumsmethode einen 100 mal geringeren Rechenaufwand als bei den UHBD-Rechnungen.

Durch Anwendung dieses Testszenarios auf die weiter oben definierten ionischen und allgemeinen Fälle soll nun überprüft werden, ob die Wahl (2.89) für c_R auch in diesen Fällen vernünftige Ergebnisse liefert. Dementsprechend wurden in beiden Fällen die Reaktionsfeldenergien $W^{\varepsilon\kappa}$ für die ausgewählten Moleküle mit der atombasierten Kontinuumsmethode sowie mit UHBD berechnet (Details zu den UHBD-Rechnungen sind in Abschnitt 2.4.3 zu finden).

Die Tabelle 3.1 vergleicht die resultierenden Reaktionsfeldenergien $W^{\varepsilon\kappa}$. Unter Berücksichtigung der stark unterschiedlichen Gitterdiskretisierungen sowie der verschiedenartigen Unterteilungen des Raumes in die Teilvolumina \mathbb{V}_s und \mathbb{V}_c , welche die atombasierte Kontinuumsmethode und UHBD verwenden, ist die Übereinstimmung der Ergebnisse in beiden Fällen recht gut. Das deutet darauf

Molekül	ionischer Fall		allgemeiner Fall	
	$W_{\text{UHBD}}^{\varepsilon\kappa}$ [kJ/mol]	$W_{\text{AKM}}^{\varepsilon\kappa}$ [kJ/mol]	$W_{\text{UHBD}}^{\varepsilon\kappa}$ [kJ/mol]	$W_{\text{AKM}}^{\varepsilon\kappa}$ [kJ/mol]
Azetat Ion	-67,1	-70,3	-300,3	-272,6
Adenin	-0,6	-1,5	-79,1	-88,4
Butan	-0,001	0,022	-0,3	-0,4
Cytosin	-1,6	-2,3	-88,1	-104,5
Guanin	-1,8	-2,5	-115,4	-113,6
Methanol	-0,3	-0,4	-27,1	-29,7
Thymin	-0,9	-1,4	-66,0	-78,6

Tabelle 3.1: Vergleich von Reaktionsfeldenergien, die mit UHBD ($W_{\text{UHBD}}^{\varepsilon\kappa}$) sowie der atombasierten Kontinuumsmethode ($W_{\text{AKM}}^{\varepsilon\kappa}$) für eine Auswahl kleiner Moleküle im ionischen [$\varepsilon_s = \varepsilon_c = 1$, $\kappa = (0,8 \text{ nm})^{-1}$] und im allgemeinen Fall [$\varepsilon_s = 1$, $\varepsilon_c = 79$, $\kappa = (0,8 \text{ nm})^{-1}$] berechnet wurden.

hin, dass der gewählte Wert (2.89) für den Parameter c_R in allen Fällen geeignet ist.

Eine genauere Betrachtung der im ionischen Fall erhaltenen Reaktionsfeldenergien zeigt, dass die atombasierte Kontinuumsmethode etwas größere Absolutwerte liefert als UHBD. Diese Abweichung entspricht der, welche bereits in Verbindung mit Abbildung 3.3 festgestellt und erklärt wurde. Damit ist zu erwarten, dass die atombasierte Kontinuumsmethode Reaktionsfeldenergien etwas überschätzen wird. Wenn man jedoch die Reaktionsfeldenergien für eine wässrige Lösung mit physiologischer Ionenstärke, die in Tabelle 3.1 durch die Daten des allgemeinen Falls gegeben sind, mit den entsprechenden Daten für reines Wasser aus Tabelle 2.2 vergleicht, dann erkennt man, dass der Unterschied zwischen beiden Fällen für die polaren bzw. ionischen Verbindungen kleiner als 1% und für das unpolare Butan vernachlässigbar ist. Deshalb sind die kleinen Fehler bei der Berechnung der ionischen Beiträge hier ohne Bedeutung.

Größere Beiträge von der Ionenabschirmung werden für polare und polyionische Makromoleküle wie Proteine, RNA oder DNA in wässriger Lösung erwartet. Die Anwendung der hier entwickelten atombasierten Kontinuumsmethode in MD-Simulationen und zur Berechnung von freien Solvatationsenergien derartiger Makromoleküle setzt weitere sorgfältige Tests für den Parameter c_R voraus, der in Abschnitt 2.4.2 aus einem Vergleich mit einer mikroskopischen Protein-Wasser-Simulation für lediglich ein einziges kleines Protein bestimmt wurde. Diese Tests sollten auf einer Serie solcher Vergleiche für eine breit gefächerte Auswahl von Makromolekülen und einem verlässlichen Wert für die Dielektrizitätskonstante des verwendeten MM Wassermodells beruhen (vergleiche Fußnote auf Seite 47).

Kapitel 4

Kombination der strukturadaptierten Multipolmethode mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld

Nachdem in den vorangegangenen Kapiteln ein Verfahren entwickelt wurde, welches darauf abzielt, das Lösungsmittel bei MD-Simulationen von löslichen Makromolekülen vollständig durch ein Kontinuum zu ersetzen, soll nun zum Einsatz von Reaktionsfeldmethoden bei MD-Simulationen übergegangen werden, bei denen das Lösungsmittel weiterhin mikroskopisch beschrieben wird. Wie in Abschnitt 1.4 angekündigt wurde, soll dazu im Folgenden eine Theorie entwickelt werden, die SAMM [25, 76, 77] mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld [19] so kombiniert, dass daraus eine sowohl effiziente als auch adäquate Methode zur Simulation von mikroskopischen Protein-Lösungsmittel-Systemen mit periodischen Randbedingungen (siehe Abbildung 1.5) entsteht. Um periodische Artefakte weitgehend zu vermeiden, wird die Reichweite der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Atomen durch einen Abschneideradius $R^c < L/2$ beschränkt, wobei L der Durchmesser der größten Sphäre ist, die in das Simulationssystem hinein passt [38]. Die damit verbundenen Abschneideartefakte sollen durch eine Reaktionsfeldkorrektur kompensiert werden, welche aus dem Kirkwood-Potential (1.4) abgeleitet werden soll. Ich werde mich bei der Darstellung dieses Verfahrens auf jene Aspekte konzentrieren, welche meinen Hauptbeitrag zu der von Gerald Mathias, mir selbst, Marco Nonella und Paul Tavan publizierten Originalarbeit [72] ausmachen. Es handelt sich dabei hauptsächlich um die in den Abschnitten 4.3 und 4.4 erläuterte Anpassung des Kirkwood-Reaktionsfeldes (Abschnitt 4.1) an das SAMM-Verfahren (Abschnitt 4.2).

4.1 Das Kirkwood-Reaktionsfeld als Reaktionsfeldkorrektur

Zunächst betrachten wir ein Simulationssystem mit periodischen Randbedingungen in Kombination mit einem einfachen Abschneideverfahren. In einem solchen System definiert der Abschneideradius R^c eine Wechselwirkungssphäre um

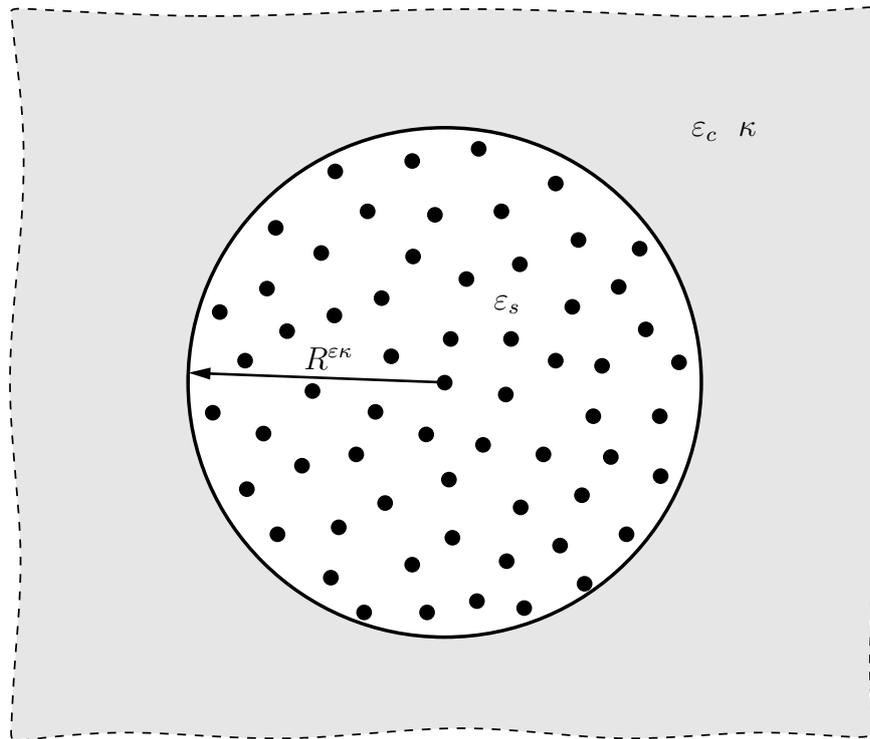


Abbildung 4.1: Reaktionsfeldkorrektur mit dem Kirkwood-Modell aus Abbildung 1.2. Eine Wechselwirkungssphäre (Kreis) mit dem Radius $R^{\epsilon\kappa}$ und der Dielektrizitätskonstante ϵ_s enthält alle Partialladungen (Punkte) deren elektrostatische Wechselwirkungen mit dem zentralen Atom explizit ausgewertet werden. Außerhalb dieser Sphäre befindet sich ein LPB-Lösungsmittelkontinuum mit der Dielektrizitätskonstante ϵ_c und dem Debye-Hückel-Parameter κ .

jedes Atom, innerhalb der die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen dem zentralen Atom und den Partialladungen der restlichen Atome explizit ausgewertet werden. Die Wechselwirkungen mit den übrigen Atomen, welche sich außerhalb der jeweiligen Wechselwirkungssphäre befinden, werden hingegen vernachlässigt.

Wie in Abbildung 4.1 dargestellt, lässt sich jede dieser Wechselwirkungssphären (Kreis), mit Hilfe des Kirkwood-Modells aus Abbildung 1.2, um ein LPB-Lösungsmittelkontinuum ergänzen, wobei der Abscheideradius R^c mit dem Radius der Kirkwood-Kugel $R^{\epsilon\kappa} \equiv R^\epsilon = R^\kappa$ gleichgesetzt wird. Dadurch erhält man ein einfaches Abschneideverfahren mit Reaktionsfeldkorrektur (siehe z.B. [71]). Die Dielektrizitätskonstante ϵ_c und der Debye-Hückel-Parameter κ des LPB-Lösungsmittelkontinuums sollten so gewählt werden, dass sie die elektrostatischen Eigenschaften des in der Simulation verwendeten Lösungsmittels möglichst gut wiedergeben. Innerhalb der Kirkwood-Kugel hat die Dielektrizitäts-

4.1 Das Kirkwood-Reaktionsfeld als Reaktionsfeldkorrektur

konstante den Wert ε_s . Darüber hinaus befinden sich dort die Partialladungen (Punkte) der Atome, deren Abstand vom zentralen Atom kleiner als R^{ε_κ} ist.

Zur mathematischen Beschreibung des in Abbildung 4.1 skizzierten Abschneideverfahrens mit Reaktionsfeldkorrektur betrachten wir ein Simulationssystem mit N Atomen und führen die folgende Nomenklatur ein. Die Atome des eigentlichen Simulationssystems seien mit $j = 1, \dots, N$ durchnummeriert, während alle Atome, die außerhalb liegen und ihre Existenz den verwendeten periodischen Randbedingungen verdanken (vergleiche Abbildung 1.5), formal mit Nummern größer als N versehen seien. Die Nummern aller Atome, welche zur Wechselwirkungssphäre des j -ten Atoms gehören, lassen sich zu einer Indexmenge \mathbb{I}_j zusammen fassen, die auch j selbst enthält. Diese Indexmenge soll gewährleisten, dass nur für die Orte \mathbf{r}_i aller Atome $i \in \mathbb{I}_j$ die Beziehung $r_{ij} = |\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| < R^{\varepsilon_\kappa}$ erfüllt ist, was die Reichweite der Coulomb-Wechselwirkungen auf R^{ε_κ} beschränkt.

Aus Symmetriegründen ist es von Vorteil, die Reaktionsfeldkorrektur für die Wechselwirkungssphäre des j -ten Atoms bezüglich eines lokalen Koordinatensystems darzustellen, dessen Ursprung $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ mit dem Ort \mathbf{r}_j des zentralen Atoms zusammen fällt. Die Koordinaten aller Atome $i \in \mathbb{I}_j$ bezüglich dieses Ursprungs sind durch $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$ gegeben. Damit lässt sich die Reaktionsfeldkorrektur für die j -te Wechselwirkungssphäre direkt aus dem Kirkwood-Potential (1.4) gemäß

$$\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r}) = \sum_{n=0}^{\infty} C_n \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i r_{ij}^n r^n P_n\left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r}\right) \quad (4.1)$$

bestimmen [19]. Die hier auftretenden Koeffizienten C_n , welche von den Parametern R^{ε_κ} , ε_s , ε_c sowie κ abhängen, können mit den in Anhang A angegebenen Formeln berechnet werden und die $P_n(x)$ sind die Legendre-Polynome [20].

Um diese Reaktionsfeldkorrektur in das SAMM-Verfahren integrieren zu können, wird eine Taylor-Entwicklung des Potentials $\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$ um $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ in kartesischen Koordinaten bis zur zweiten Ordnung

$$\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r}) = S_j + \mathbf{V}_j \mathbf{r} + \frac{\mathbf{r}^T \mathcal{T}_j \mathbf{r}}{2} + \dots \quad (4.2)$$

benötigt [77]. Die Koeffizienten dieser Entwicklung sind durch

$$S_j \equiv \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{0}) \quad (4.3)$$

sowie durch die Komponenten

$$V_{j\alpha} \equiv \left. \frac{\partial \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})}{\partial r_\alpha} \right|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} \quad (4.4)$$

des Vektors \mathbf{V}_j und die Komponenten

$$\mathcal{T}_{j\alpha\beta} \equiv \left. \frac{\partial^2 \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})}{\partial r_\alpha \partial r_\beta} \right|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} \quad (4.5)$$

der Matrix \mathcal{T}_j gegeben $[\alpha, \beta \in \{x, y, z\}]$, $\mathbf{r}^T = (r_x, r_y, r_z)$ ist der transponierte Ortsvektor].

Zur Berechnung von S_j gemäß (4.3) wird der Wert von $\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$ im Zentrum $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ der j -ten Wechselwirkungssphäre benötigt. Dort verschwinden alle in (4.1) auftretenden Summanden mit $n > 0$, so dass nur noch der Term mit $n = 0$ übrig bleibt. Damit erhält man

$$S_j = C_0 \check{Q}_j, \quad (4.6)$$

wobei

$$\check{Q}_j \equiv \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i \quad (4.7)$$

die Gesamtladung der j -ten Wechselwirkungssphäre ist. Die Definition (4.4) der Koeffizienten $V_{j\alpha}$ enthält die ersten Ableitungen von $\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$, die sich folgendermaßen berechnen lassen

$$\begin{aligned} \frac{\partial \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})}{\partial r_\alpha} = \sum_{n=1}^{\infty} C_n \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i r_{ij}^n r^{n-1} \left\{ n P_n \left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r} \right) \frac{r_\alpha}{r} \right. \\ \left. + P_n^{(1)} \left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r} \right) \left[\frac{r_{ij\alpha}}{r_{ij}} - \frac{(\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}) r_\alpha}{r_{ij} r^2} \right] \right\}, \end{aligned} \quad (4.8)$$

wobei

$$P_n^{(m)}(x) \equiv \left(\frac{\partial}{\partial x} \right)^m P_n(x) \quad (4.9)$$

die m -te Ableitung von $P_n(x)$ nach x ist. Beim Grenzübergang $\mathbf{r} \rightarrow \mathbf{0}$ reduziert sich (4.8) auf den Summanden mit $n = 1$. Dies führt gemäß (4.4) auf den Zusammenhang

$$V_{j\alpha} = C_1 \check{p}_{j\alpha} \quad (4.10)$$

zwischen $V_{j\alpha}$ und den Komponenten

$$\check{p}_{j\alpha} \equiv \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i r_{ij\alpha} \quad (4.11)$$

des Gesamtdipolmoments $\check{\mathbf{p}}_j$ der j -ten Wechselwirkungssphäre bezüglich des Zentrums $\mathbf{r} = \mathbf{0}$. Um schließlich die in (4.5) definierten $\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$ berechnen zu können, werden auch noch die zweiten Ableitungen

$$\begin{aligned} \frac{\partial^2 \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})}{\partial r_\alpha \partial r_\beta} = \sum_{n=2}^{\infty} C_n \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i r_{ij}^n r^{n-2} \left\{ n P_n \left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r} \right) \left[(n-2) \frac{r_\alpha r_\beta}{r^2} + \delta_{\alpha\beta} \right] \right. \\ \left. + P_n^{(1)} \left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r} \right) \left[(n-1) \frac{r_{ij\alpha} r_\beta + r_{ij\beta} r_\alpha}{r_{ij} r} - (2n-3) \frac{(\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}) r_\alpha r_\beta}{r_{ij} r^3} - \frac{(\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}) \delta_{\alpha\beta}}{r_{ij} r} \right] \right. \\ \left. + P_n^{(2)} \left(\frac{\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}}{r_{ij} r} \right) \left[\frac{r_{ij\alpha}}{r_{ij}} - \frac{(\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}) r_\alpha}{r_{ij} r^2} \right] \left[\frac{r_{ij\beta}}{r_{ij}} - \frac{(\mathbf{r}_{ij} \mathbf{r}) r_\beta}{r_{ij} r^2} \right] \right\} \end{aligned} \quad (4.12)$$

4.2 Die strukturadaptierte Multipolmethode

von $\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$ benötigt. Der Grenzübergang $\mathbf{r} \rightarrow \mathbf{0}$ liefert hier die Beziehung

$$\mathcal{T}_{j\alpha\beta} = C_2 \check{\mathcal{Q}}_{j\alpha\beta}, \quad (4.13)$$

wobei die

$$\check{\mathcal{Q}}_{j\alpha\beta} \equiv \sum_{i \in \mathbb{I}_j} q_i (3r_{ij\alpha} r_{ij\beta} - r_{ij}^2 \delta_{\alpha\beta}) \quad (4.14)$$

die Komponenten des Gesamtquadrupolmoments $\check{\mathcal{Q}}_j$ der j -ten Wechselwirkungssphäre bezüglich des Zentrums $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ sind.

Bei herkömmlichen Verfahren [69, 71] wirkt die Reaktionsfeldkorrektur immer nur auf das zentrale Atom der jeweiligen Wechselwirkungssphäre. Dies gilt auch für die oben hergeleitete Reaktionsfeldkorrektur (4.2), so dass auf die Ladung q_j des zentralen Atoms der j -ten Wechselwirkungssphäre das Reaktionsfeldpotential

$$\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{0}) = S_j \quad (4.15)$$

und gemäß (2.5) das Reaktionsfeld

$$-\nabla_{\mathbf{r}} \Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r}) \Big|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} = -\mathbf{V}_j \quad (4.16)$$

wirkt. Die dazugehörigen Energien und Kräfte lassen sich also mit relativ geringem Aufwand aus den einfachen Ausdrücken (4.6) bzw. (4.10) gewinnen. Jedoch steigt der zur Auswertung der Coulomb-Wechselwirkungen benötigte Rechenaufwand mit steigendem R^c so stark an, dass große R^c , wie sie in Protein-Lösungsmittel-Systemen benötigt werden, nur in Verbindung mit geeigneten Näherungsverfahren verwendet werden können, die eine effiziente Auswertung von Coulomb-Wechselwirkungen gestatten (siehe Diskussion in Abschnitt 1.4).

4.2 Die strukturadaptierte Multipolmethode

Der SAMM-Algorithmus [25, 76, 77] wurde bereits in Abschnitt 1.4 kurz vorgestellt. Er ermöglicht eine effiziente und genaue Berechnung der Coulomb-Wechselwirkungen in mikroskopischen MD-Simulationen, wobei der resultierende Rechenaufwand lediglich linear mit der Zahl der Atome eines Simulationssystems ansteigt [78]. Um dieses Skalierungsverhalten zu erreichen, verwendet SAMM sowohl Multipolentwicklungen als auch lokale Taylor-Entwicklungen. Diese Näherungen betreffen jedoch nur Wechselwirkungen zwischen Atomen, deren Abstände r_{ij} größer als ein vorgegebener Wert d_0 sind. Die Coulomb-Wechselwirkungen zwischen Atomen mit geringeren Abständen werden exakt ausgewertet.

Um geeignete Multipolentwicklungen durchführen zu können, ordnet SAMM die Atome eines Simulationssystems in ein hierarchisches Schema von Ladungsverteilungen, den so genannten Clustern, ein [76, 77]. Dies ist in Abbildung 4.2 (linke Spalte) am Beispiel einer Ladung (kleiner Kreis) skizziert. Die betrachtete

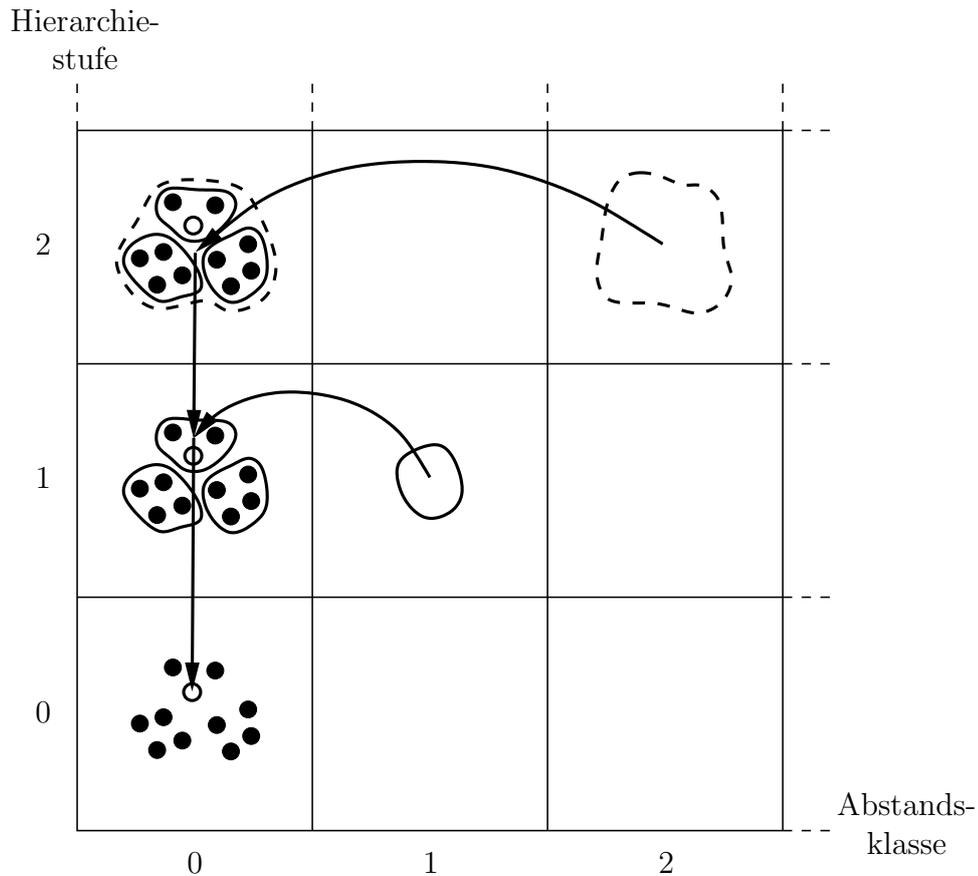


Abbildung 4.2: Hierarchisches Wechselwirkungsschema von SAMM. Die Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen, die an der Ladung eines Atoms (kleiner Kreis) angreifen, erfolgt auf verschiedenen Hierarchiestufen und über entsprechende Abstandsklassen. Innerhalb der nullten Abstandsklasse dieses Atoms befinden sich weitere Atome (Punkte), deren Coulomb-Wechselwirkungen exakt ausgewertet werden. Die Atome der ersten Hierarchiestufe sind zu Ladungsverteilungen zusammengefasst, den Clustern erster Ordnung (umgeben von einer durchgezogenen Linie), aus denen auf der zweiten Hierarchiestufe Cluster zweiter Ordnung (umgeben von einer gestrichelten Linie) gebildet werden, usw. Die Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem betrachteten Atom (kleiner Kreis) und Ladungen außerhalb der nullten Abstandsklasse erfolgt näherungsweise mit Hilfe von Multipol- und lokalen Taylor-Entwicklungen. Die gekrümmten Pfeile stehen für die Bestimmung des elektrischen Potentials sowie dessen erste und zweite Ableitungen am Aufpunkt eines Clusters aus Multipolmomenten eines entfernten Clusters gleicher Ordnung. Die geraden Pfeile kennzeichnen die Übertragung dieser Größen auf die Aufpunkte der Objekte der darunterliegenden Hierarchiestufe mittels lokaler Taylor-Entwicklung.

Ladung ist von weiteren Ladungen (Punkte) umgeben. Auf der ersten Hierarchiestufe sind diese Ladungen zu Clustern erster Ordnung (umgeben von einer durchgezogenen Linie), den so genannten strukturellen Einheiten, zusammengefasst, welche vordefinierte chemischen Motive darstellen, wie z.B. ein Wassermolekül. Die zweite Hierarchiestufe besteht aus den Clustern zweiter Ordnung (umgeben von einer gestrichelten Linie), die wiederum aus den Clustern erster Ordnung aufgebaut sind. Analog können auch Cluster höherer Ordnung gebildet werden.

Abbildung 4.2 zeigt darüber hinaus, wie SAMM die elektrostatischen Wechselwirkungen auf das betrachtete Atom (kleiner Kreis) überträgt [76, 77]. Dazu werden verschiedene Abstandsklassen eingeführt. Die nullte Abstandsklasse enthält Atome (Punkte), deren Abstände zum betrachteten Atom kleiner als d_0 sind. Durch Einführung weiterer Grenzen $d_0 < d_1 < d_2 \dots$ entstehen zusätzliche Abstandsklassen. Die elektrostatischen Wechselwirkungen mit Atomen außerhalb der nullten Abstandsklasse werden nicht exakt ausgewertet, sondern näherungsweise über die Cluster der entsprechenden Hierarchiestufe berechnet.

Die erste Näherung besteht in der Verwendung von Multipolentwicklungen, welche entfernte Ladungsverteilungen durch Multipolmomente bis zu einer endlichen Ordnung beschreiben. Ursprünglich verwendete SAMM lediglich das niedrigste nichtverschwindende Multipolmoment bis zum Dipol, d.h. ein geladener Cluster wurde durch dessen Gesamtladung und ein ungeladener aber dipolarer Cluster durch dessen Dipolmoment repräsentiert, wobei eine Optimierung der dazugehörigen Aufpunkte, die auch die Aufpunkte der dazugehörigen Cluster darstellen, für eine Verbesserung dieser Näherung sorgte [76]. Aufgrund des Einsatzes meines Kollegen Gerald Mathias wurde SAMM so erweitert, dass bei jedem Cluster alle Multipole bis zum Quadrupolmoment berücksichtigt werden [72, 83]. Diese Multipolentwicklungen ermöglichen es, durch eine geeignete Wahl der Abstandsklassen, eine weitgehend gleichbleibende Genauigkeit zu erreichen, indem man bei wachsendem Abstand vom betrachteten Atom zu immer größeren Beschreibungen, d.h. zu immer größeren Clustern übergeht. Demgemäß lassen sich die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem betrachteten Atom und den Atomen in der k -ten Abstandsklasse ($k > 0$) adäquat aus den Multipolmomenten der dort befindlichen Cluster der k -ten Hierarchiestufe berechnen. Allerdings erfolgt dies nicht direkt, sondern über denjenigen Cluster der k -ten Hierarchiestufe, der das betrachtete Atom enthält, was in Abbildung 4.2 durch gekrümmte Pfeile angedeutet ist.

Das Potential, das von den Clustern der k -ten Abstandsklasse ausgeht, sollte innerhalb des zum betrachteten Atom gehörenden Clusters k -ter Ordnung (siehe Abbildung 4.2) relativ glatt sein. Daraus folgt, dass man dieses Potential in guter Näherung durch eine lokale Taylor-Entwicklung bis zur zweiten Ordnung ersetzen kann, wobei die Entwicklung in kartesischen Koordinaten um den Aufpunkt des Clusters erfolgt [77]. Die benötigten Entwicklungskoeffizienten sind gerade das Potential sowie dessen erste und zweite Ableitungen am Aufpunkt. Damit lässt

sich das auf den Cluster k -ter Ordnung einwirkende Potential auch an den Aufpunkten der Objekte der darunterliegenden Hierarchiestufe effizient bestimmen, was in Abbildung 4.2 durch gerade Pfeile gekennzeichnet ist. Dies endet schließlich auf der nullten Hierarchiestufe beim betrachteten Atom, das auf diese Weise die Wechselwirkungen mit den Ladungen außerhalb der nullten Abstandsklasse vererbt bekommt.

4.3 Das Abschneideverfahren

Wenn man SAMM auf ein Simulationssystem mit periodischen Randbedingungen anwendet und darüber hinaus die Reichweite der Wechselwirkungen durch einen Abschneideradius R^c beschränkt, dann limitiert dies die Anzahl der Abstandsklassen bzw. Hierarchiestufen, die eingeführt werden können [83]. Dabei definiert R^c die äußere Grenze der höchsten Abstandsklasse K . Gemäß dem in Abbildung 4.2 skizzierten Wechselwirkungsschema von SAMM sollte deshalb das Abschneiden der elektrostatischen Wechselwirkungen auf der dazugehörigen K -ten Hierarchieebene stattfinden.

Die Begrenzung der Reichweite der Wechselwirkungen wird also dadurch erreicht, dass die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen Clustern K -ter Ordnung nur dann berücksichtigt werden, wenn deren Aufpunkte weniger als R^c voneinander entfernt sind. Damit definiert R^c eine Wechselwirkungssphäre um den Aufpunkt eines jeden Clusters K -ter Ordnung, die im Gegensatz zu der aus Abbildung 4.1, keine einzelnen Atome, sondern ausgedehnte Cluster K -ter Ordnung enthält.

Zur mathematischen Beschreibung dieser Wechselwirkungssphären führen wir, analog zu Abschnitt 4.1, die folgende Nomenklatur ein. Die Anzahl der Cluster K -ter Ordnung eines Simulationssystems sei N_K , so dass sich diese Cluster mit $j = 1, \dots, N_K$ durchnummerieren lassen. Die Indexmenge \mathbb{I}_j soll hier die Nummern aller Cluster der K -ten Ordnung enthalten, welche sich innerhalb der Wechselwirkungssphäre des j -ten Clusters derselben Ordnung befinden, einschließlich j selbst, so dass die Aufpunkte \mathbf{r}_i aller Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ wieder die Beziehung $|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j| < R^{cK}$ erfüllen. Dabei kann \mathbb{I}_j auch Clusternummern enthalten, die größer als N_K sind. Diese Nummern sollen jene Cluster erfassen, welche außerhalb des eigentlichen Simulationsgebietes liegen und ihre Existenz den verwendeten periodischen Randbedingungen verdanken (vergleiche Abbildung 1.5).

In Abbildung 4.3 ist ein Ausschnitt einer solchen Wechselwirkungssphäre skizziert. Die gestrichelten Kreise stellen Cluster K -ter Ordnung dar, die sich aufgrund ihrer kompakten Formen in guter Näherung als Kugeln mit den effektiven Radien s_i [72, 83] beschreiben lassen, wobei die Kugelzentren mit den Aufpunkten (Kreuze) der Cluster übereinstimmen. Der Aufpunkt \mathbf{r}_j des linken Clusters bildet das Zentrum der betrachteten Wechselwirkungssphäre sowie den Ursprung ($\mathbf{r} = \mathbf{0}$) eines lokalen Koordinatensystems. Bezüglich dieses Koordinatensystems

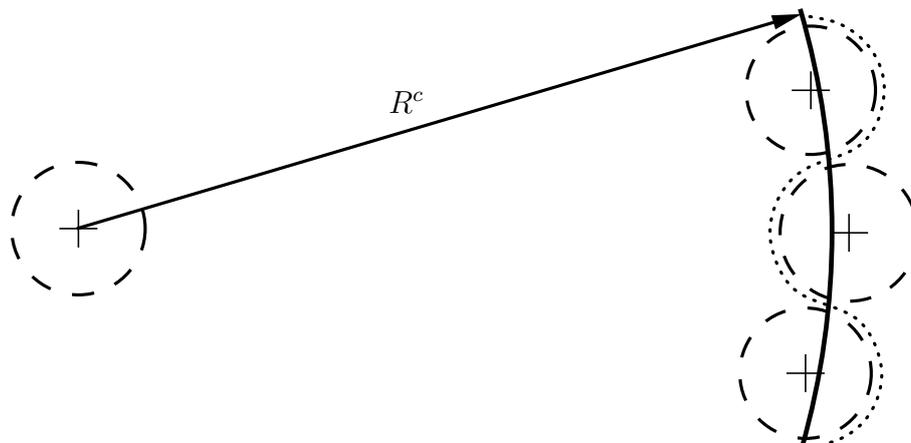


Abbildung 4.3: Ausschnitt einer Wechselwirkungssphäre auf der höchsten Hierarchiestufe. Die gestrichelt gezeichneten Kreise repräsentieren Cluster der höchsten Ordnung und die Kreuze deren Aufpunkte. Nur solche Cluster werden zur Wechselwirkungssphäre gezählt, deren Aufpunkte innerhalb der von R^c definierten Abschneidegrenze (durchgezogene Linie) liegen. Im Vergleich zu dieser exakt sphärischen Grenze weist die effektive Oberfläche (gepunktete Linie) der resultierenden Wechselwirkungssphäre deutliche Unebenheiten auf.

beschreiben die Orte \mathbf{r} , die $|\mathbf{r}| = R^c$ erfüllen, eine exakt sphärische Abschneidegrenze (durchgezogene Linie), innerhalb der sich die Aufpunkte \mathbf{r}_i aller zur Wechselwirkungssphäre gehörenden Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ befinden. Wenn man diese Grenze mit der effektiven Oberfläche (gepunktete Linie) der Wechselwirkungssphäre vergleicht, dann stellt man jedoch Abweichungen fest, die als deutliche Unebenheiten in Erscheinung treten.

Diese Abweichungen stellen ein Problem dar, da sich eine Wechselwirkungssphäre mit einer derart unebenen Oberfläche nur ungenügend mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld vereinbaren lässt, das idealerweise ein exakt kugelförmiges System voraussetzt (siehe Abschnitt 4.1). Darüber hinaus muss man davon ausgehen, dass das plötzliche Aus- bzw. Einblenden von Clustern, die während einer MD-Simulation durch die Abschneidegrenze wandern, eine Quelle für starkes algorithmisches Rauschen darstellt.

Diese Probleme lassen sich weitgehend beheben, wenn man die bisher verwendete, scharfe Abschneidegrenze durch eine geeignete unscharfe Grenze ersetzt, welche mittels einer glatten Umschaltfunktion beschrieben werden kann. Zu diesem Zweck wählen wir zunächst für den Radius $R^{\epsilon\kappa}$ der Kirkwood-Kugel (siehe Abbildung 4.1) den vom Abschneideradius R^c abweichenden Wert [72, 83]

$$R^{\epsilon\kappa} = R^c - \max\{s_j\}, \quad (4.17)$$

wobei $\max\{s_j\}$ den effektiven Radius des größten Clusters K -ter Ordnung im betrachteten Simulationssystem liefert. Diese Beziehung garantiert für alle $j = 1, \dots, N_K$, dass die durch $|\mathbf{r}| = R^{\varepsilon_K}$ im lokalen Koordinatensystem der j -ten Wechselwirkungssphäre definierte Lösungsmittelgrenze von denjenigen Clustern K -ter Ordnung, die nicht zu dieser Wechselwirkungssphäre gehören, höchstens berührt werden kann. Damit befindet sich jeder dieser Cluster bereits vollständig im Lösungsmittelkontinuum, welches die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem zentralen Cluster j und diesen weit entfernten Clustern ersetzen soll. In Bezug auf Abbildung 4.3 bedeutet die Wahl (4.17), dass die tiefste Einbuchtung in der effektiven Oberfläche der Wechselwirkungssphäre die Lösungsmittelgrenze nicht überschreiten kann.

Es wird jedoch auch Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ geben, deren Abstände r_{ij} vom Zentrum der j -ten Wechselwirkungssphäre die Bedingung $R^{\varepsilon_K} - s_i < r_{ij} < R^{\varepsilon_K} + s_i$ erfüllen, welche vom effektiven Radius s_i des betrachteten Clusters abhängt. Wie in Abbildung 4.4 dargestellt ist, befinden sich diese Cluster teils innerhalb und teils außerhalb der Lösungsmittelgrenze (durchgezogene Gerade) und benötigen deshalb eine spezielle Behandlung. Dabei soll der Teil des jeweiligen Clusters, der innerhalb der Lösungsmittelgrenze liegt, explizit im Rahmen des in Abbildung 4.2 dargestellten Wechselwirkungsschemas von SAMM berücksichtigt werden, während der restliche Teil des Clusters, der sich außerhalb der Lösungsmittelgrenze befindet, durch ein LPB-Lösungsmittelkontinuum (grau) ersetzt werden soll.

Um dies zu gewährleisten und darüber hinaus einen glatten Übergang zwischen beiden Regionen zu ermöglichen, wird jeder Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ zunächst als Kugel mit dem effektiven Radius s_i und dem Volumen $v_i = 4\pi s_i^3/3$ betrachtet (siehe Abbildung 4.4). Als Kugelzentrum dient dabei der Aufpunkt \mathbf{r}_i des jeweiligen Clusters, an dem sich dessen Multipolmomente Q_i , \mathbf{p}_i und \mathbf{Q}_i befinden. Wenn einer dieser Cluster durch den in Abbildung 4.4 skizzierten Grenzbereich $R^{\varepsilon_K} - s_i < r_{ij} < R^{\varepsilon_K} + s_i$ wandert, dann soll der Übergang in das Lösungsmittelkontinuum so modelliert werden, dass dessen Multipolmomente um den Faktor

$$\lambda_{ij} \equiv \frac{v'_{ij}}{v_i} \quad (4.18)$$

skaliert werden, wobei v'_{ij} dasjenige Teilvolumen des i -ten Clusters ist, das sich innerhalb der durch \mathbf{r}_j und R^{ε_K} definierten Lösungsmittelgrenze befindet. Das entspricht der Vorstellung, dass die Multipolmomente gleichmäßig über den betrachteten Cluster verteilt sind und nur derjenige Teil explizit berücksichtigt wird, der innerhalb der Lösungsmittelgrenze liegt. Unter der Annahme, dass diese Lösungsmittelgrenze, wegen $R^{\varepsilon_K} \gg s_i$, näherungsweise durch eine Ebene ersetzt werden kann, erhält man für den Skalierungsfaktor λ_{ij} gemäß (4.18) das Ergebnis

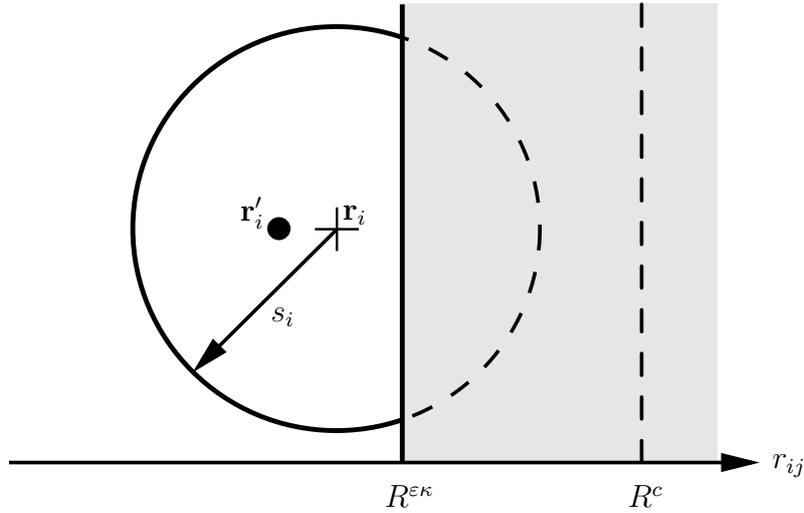


Abbildung 4.4: Ein sphärischer Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ mit dem Radius s_i und dem Aufpunkt \mathbf{r}_i wandert durch die Lösungsmittelgrenze, welche eine Kugeloberfläche mit dem Radius $R^{\epsilon\kappa}$ um den zentralen Cluster j der betrachteten Wechselwirkungssphäre beschreibt. Wegen $R^{\epsilon\kappa} \gg s_i$ ist diese Grenze (durchgezogene Gerade) näherungsweise planar. Nur das Teilvolumen des Clusters, das links von der Lösungsmittelgrenze liegt, soll explizit berücksichtigt werden. Der Ort \mathbf{r}'_i (Punkt) entspricht dem geometrischen Zentrum dieses Teilvolumens. Das Kugelsegment rechts von der Lösungsmittelgrenze wird durch ein LPB-Lösungsmittelkontinuum (grau) ersetzt.

$$\lambda_{ij} = \begin{cases} 1 & \text{falls } r_{ij} \leq R^{\epsilon\kappa} - s_i \\ \frac{R^{\epsilon\kappa} - r_{ij}}{4s_i} \left[3 - \frac{(R^{\epsilon\kappa} - r_{ij})^2}{s_i^2} \right] + \frac{1}{2} & \text{falls } R^{\epsilon\kappa} - s_i < r_{ij} < R^{\epsilon\kappa} + s_i \\ 0 & \text{falls } r_{ij} \geq R^{\epsilon\kappa} + s_i, \end{cases} \quad (4.19)$$

das glatt zwischen den Werten Eins und Null interpoliert, wenn der i -te Cluster in das Lösungsmittelkontinuum hinein wandert.

Da die mit λ_{ij} skalierten Multipolmomente des i -ten Clusters eine Ladungsverteilung repräsentieren, die sich innerhalb der jeweiligen Lösungsmittelgrenze befindet, wird ein passend verschobener Aufpunkt \mathbf{r}'_i für diese Multipolmomente benötigt, der, im Gegensatz zu \mathbf{r}_i , immer die Forderung $r'_{ij} \equiv |\mathbf{r}'_i - \mathbf{r}_j| \leq R^{\epsilon\kappa}$ erfüllt. Wie in Abbildung 4.4 angedeutet ist, eignet sich dafür insbesondere das geometrische Zentrum des innerhalb der Lösungsmittelgrenze befindlichen Teilvolumens des i -ten Clusters. Wenn man erneut die Lösungsmittelgrenze als Ebene

nähert, dann erhält man gemäß dieser geometrischen Überlegung die Beziehung

$$\mathbf{r}'_{ij} \equiv \mathbf{r}'_i - \mathbf{r}_j = \begin{cases} \mathbf{r}_{ij} & \text{falls } r_{ij} \leq R^{\varepsilon\kappa} - s_i \\ \left[1 - \frac{3(s_i + r_{ij} - R^{\varepsilon\kappa})^2}{4r_{ij}(2s_i + r_{ij} - R^{\varepsilon\kappa})} \right] \mathbf{r}_{ij} & \text{falls } R^{\varepsilon\kappa} - s_i < r_{ij} < R^{\varepsilon\kappa} + s_i \\ \frac{R^{\varepsilon\kappa}}{r_{ij}} \mathbf{r}_{ij} & \text{falls } r_{ij} \geq R^{\varepsilon\kappa} + s_i \end{cases} \quad (4.20)$$

für den verschobenen Aufpunkt \mathbf{r}'_{ij} des i -ten Clusters im lokalen Koordinatensystem der j -ten Wechselwirkungssphäre.

Allerdings erfüllen die Ausdrücke (4.19) und (4.20) im Allgemeinen nicht die Bedingungen $\lambda_{ij} = \lambda_{ji}$ und $\mathbf{r}'_{ij} = -\mathbf{r}'_{ji}$, die bei der Berechnung der elektrostatischen Kräfte die Forderung *actio gleich reactio* gewährleisten würden. Um diese Bedingungen zu erfüllen, reicht es aus, den Clusterradius s_i in (4.19) und (4.20) durch einen Ausdruck s_{ij} zu ersetzen, der unter Vertauschen der Indizes invariant ist $s_{ij} = s_{ji}$. Dafür eignet sich der Mittelwert [72, 83]

$$s_{ij} = \sqrt[3]{\frac{1}{2}(s_i^3 + s_j^3)}, \quad (4.21)$$

der auf einer Mittelung über die Volumina v_i des i -ten und j -ten Clusters beruht.

Die skalierten Multipolmomente $\lambda_{ij}Q_i$, $\lambda_{ij}\mathbf{p}_i$ und $\lambda_{ij}\mathcal{Q}_i$ an den verschobenen Aufpunkten \mathbf{r}'_{ij} der Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ beschreiben eine Ladungsverteilung, die innerhalb der sphärischen Lösungsmittelgrenze $R^{\varepsilon\kappa}$ liegt ($r'_{ij} \leq R^{\varepsilon\kappa}$). Eine derartige Ladungsverteilung lässt sich erneut mit Hilfe von Abbildung 4.1 beschreiben, wenn man dort die Punkte mit den verschobenen Aufpunkten der skalierten Clustermultipolmomente identifiziert. Deshalb sollte sich die in Abschnitt 4.1 für ein einfaches Abschneideverfahren aus dem Kirkwood-Reaktionsfeld abgeleitete Reaktionsfeldkorrektur auf das im vorliegenden Abschnitt für SAMM entwickelte Abschneideverfahren übertragen lassen.

4.4 Die Reaktionsfeldkorrektur

Die durch $|\mathbf{r}| = R^{\varepsilon\kappa}$ im lokalen Koordinatensystem der j -ten Wechselwirkungssphäre definierte Lösungsmittelgrenze betrifft nur die dazugehörigen Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ der höchsten Hierarchiestufe. Außerhalb dieser Grenze soll ein LPB-Lösungsmittelkontinuum beginnen, das im Bereich des zentralen Clusters j dieser Wechselwirkungssphäre ein Reaktionsfeldpotential $\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$ erzeugt. Das SAMM-Verfahren [77] benötigt die Entwicklungskoeffizienten S_j , $V_{j\alpha}$ und $\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$ der lokalen Taylor-Entwicklung (4.2) dieses Potentials um $\mathbf{r} = \mathbf{0}$, welche in (4.3), (4.4) bzw. (4.5) definiert sind. In Abschnitt 4.1 wurden diese Entwicklungskoeffizienten aus dem Kirkwood-Potential (4.1) bestimmt. Die Ergebnisse (4.6), (4.10) und (4.13) zeigen, dass S_j proportional zur Gesamtladung \tilde{Q}_j , $V_{j\alpha}$ proportional zur

4.5 Einfluss der Reaktionsfeldkorrektur auf Molekulardynamiksimulationen

Gesamtdipolkomponente $\check{p}_{j\alpha}$ und $\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$ proportional zur Gesamtquadrupolkomponente $\check{Q}_{j\alpha\beta}$ der explizit berücksichtigten Ladungsverteilung bezüglich $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ sind. Wenn man diese Ergebnisse auf diejenige Ladungsverteilung überträgt, welche das Abschneideverfahren aus Abschnitt 4.3 für die Cluster $i \in \mathbb{I}_j$ liefert, dann erhält man für die Gesamtladung

$$\check{Q}_j = \sum_{i \in \mathbb{I}_j} \lambda_{ij} Q_i, \quad (4.22)$$

für die Gesamtdipolkomponenten

$$\check{p}_{j\alpha} = \sum_{i \in \mathbb{I}_j} \lambda_{ij} (Q_i r'_{ij\alpha} + p_{i\alpha}) \quad (4.23)$$

und für die Gesamtquadrupolkomponenten

$$\begin{aligned} \check{Q}_{j\alpha\beta} = \sum_{i \in \mathbb{I}_j} \lambda_{ij} [& Q_i (3r'_{ij\alpha} r'_{ij\beta} - r'^2_{ij} \delta_{\alpha\beta}) \\ & + 3(p_{i\alpha} r'_{ij\beta} + p_{i\beta} r'_{ij\alpha}) - 2\mathbf{p}_i \mathbf{r}'_{ij} \delta_{\alpha\beta} + \mathcal{Q}_{i\alpha\beta}]. \end{aligned} \quad (4.24)$$

Die daraus resultierenden Entwicklungskoeffizienten S_j , $V_{j\alpha}$ und $\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$ sind alles, was SAMM benötigt, um die für einen Cluster j der höchsten Hierarchiestufe berechnete Reaktionsfeldkorrektur, über die dazugehörigen Cluster der darunterliegenden Hierarchiestufen, bis auf die darin enthaltenen Atome übertragen zu können [77] (siehe Abschnitt 4.2).

Die Auswertung der Formeln (4.22), (4.23) und (4.24) lässt sich effizient in das in Abbildung 4.2 skizzierte Wechselwirkungsschema von SAMM integrieren, so dass der zusätzliche Rechenaufwand, welcher mit der Reaktionsfeldkorrektur verbunden ist, vernachlässigbar klein ist. Dies liegt insbesondere daran, dass alle in diesen Formeln vorkommenden Größen ohnehin von SAMM zur Berechnung der explizit berücksichtigten elektrostatischen Wechselwirkungen benötigt werden und dass die Auswertung vollständig auf der höchsten Hierarchieebene stattfindet.

4.5 Einfluss der Reaktionsfeldkorrektur auf Molekulardynamiksimulationen

Die oben entwickelte Kombination von SAMM mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld (SAMM-RF) für Simulationssysteme mit periodischen Randbedingungen wurde von Gerald Mathias und mir in gemeinsamer Diskussion entwickelt und zusammen mit Marco Nonella und Paul Tavan publiziert [72]. Im Vergleich zu herkömmlichen Abschneideverfahren mit Reaktionsfeldkorrektur [69–71] (siehe auch Abschnitt 4.1) hat das SAMM-RF-Verfahren den Vorteil, dass damit erheblich größere Abschneideradien R^c möglich sind, wie sie in MD-Simulationen von Proteinen benötigt werden (vergleiche Diskussion in Abschnitt 1.4). Dabei stellt sich

jedoch die Frage, ob eine Reaktionsfeldkorrektur bei großen R^c überhaupt notwendig ist. Denn mit wachsendem R^c steigt die Zahl der explizit berücksichtigten Wechselwirkungen immer weiter an. Die vernachlässigten Beiträge der restlichen Wechselwirkungen werden dabei immer kleiner, so dass eine Reaktionsfeldkorrektur bei großen R^c möglicherweise an Bedeutung verlieren könnte.

Um den Einfluss von Reaktionsfeldkorrekturen bei großen R^c zu untersuchen, hat Gerald Mathias eine Reihe von MD-Simulationen von flüssigem Wasser durchgeführt und dabei das SAMM-RF-Verfahren zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen eingesetzt. Auch diese Simulationen und ihre Ergebnisse wurden in der Originalarbeit [72] publiziert. Weitere Einzelheiten sind in der Dissertation von Gerald Mathias [83] zu finden.

Das Testsystem, mit denen die angesprochenen Simulationen durchgeführt wurden, enthielt 11 522 Wassermoleküle. Es hatte die Form eines rhombischen Dodekaeders und verwendete periodische Randbedingungen. Zunächst erfolgte eine Equilibrierung des Testsystems (> 200 ps) mit einem Abschneideradius R^c von etwa 40 \AA . Um ein NPT Ensemble zu erhalten, wurde das Testsystem an einen Thermostaten mit einer Zieltemperatur von 300 K und an einen Barostaten mit einem Zieldruck von 1 atm gekoppelt. Der M-SHAKE-Algorithmus [132] sorgte dafür, dass die intramolekularen Atomabstände des verwendeten TIP3P-Wassersmodells [50] konstant blieben. Die Simulationen erfolgten mit einem Zeitschritt von $\Delta t = 2 \text{ fs}$.

Ausgehend von dem equilibrierten Testsystem wurden mehrere MD-Simulationen mit verschiedenen R^c und ε_c durchgeführt. Damit sich jedes dieser Simulationssysteme an die geänderte Beschreibung der Elektrostatik anpassen konnte, ging den MD-Simulationen eine zweite, 200 ps lange Equilibrierungsphase voraus. Anschließend wurde für jedes Simulationssystem eine 500 ps lange Trajektorie berechnet.

Eine Auswertung dieser Trajektorien lieferte unter anderem die in Abbildung 4.5 dargestellten Ergebnisse, mit denen sich obige Frage nach der Bedeutung einer Reaktionsfeldkorrektur bei großen R^c beantworten lässt. Die sechs Kurven gehören zu verschiedenen Simulationen und zeigen den Verlauf der zugehörigen Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen $h_\Delta(r)$ [72], welche die Korrelationen der Wasserdipolorientierungen in Abhängigkeit vom Abstand r der Wassermoleküle beschreiben. Die Simulationen RF14, RF20 und RF40 wurden alle mit Reaktionsfeldkorrektur ($\varepsilon_s = 1$, $\varepsilon_c = 79$ und $\kappa = 0$) durchgeführt, wobei drei verschiedene Abschneideradien R^c mit den Werten 14 \AA , 20 \AA bzw. 40 \AA zum Einsatz kamen. Die Simulationen SC14, SC20 und SC40 verwendeten die selben R^c , verzichteten jedoch auf die Reaktionsfeldkorrektur ($\varepsilon_s = \varepsilon_c = 1$ und $\kappa = 0$).

Abbildung 4.5 zeigt ein deutlich unterschiedliches Verhalten der Korrelationsfunktionen $h_\Delta(r)$ bei MD-Simulationen mit und ohne Reaktionsfeldkorrektur. Bei den Simulationen mit Reaktionsfeldkorrektur führt die Erhöhung von R^c im Bereich zwischen 4 \AA und 10 \AA lediglich zu einer geringfügig stärkeren Korrelation der Dipole. Dabei konvergieren die $h_\Delta(r)$ schnell gegen die Dipol-Dipol-

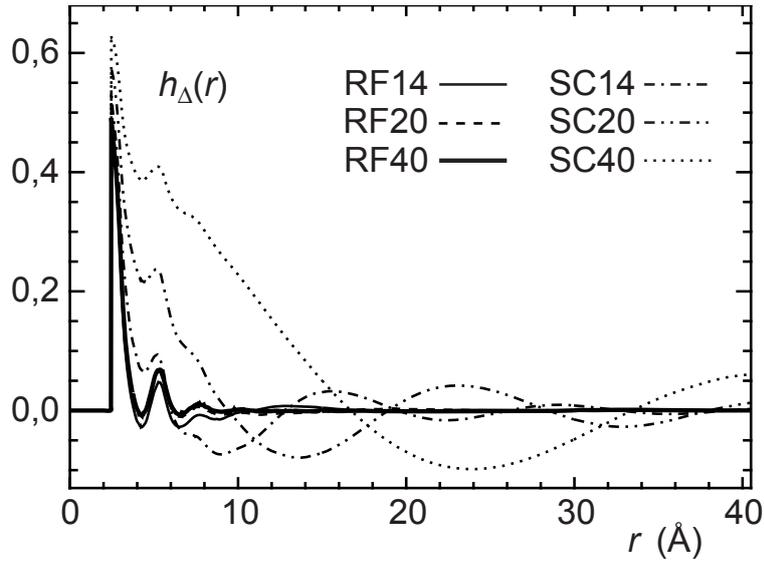


Abbildung 4.5: Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen $h_{\Delta}(r)$ für verschiedene Simulationssysteme [72]. Die Simulationen RF14, RF20 und RF40 wurden mit Reaktionsfeldkorrektur ($\varepsilon_s = 1$, $\varepsilon_c = 79$ und $\kappa = 0$) und den Abschneideradien 14 Å, 20 Å bzw. 40 Å durchgeführt. Die entsprechenden Simulationen SC14, SC20 und SC40 erfolgten ohne Reaktionsfeldkorrektur ($\varepsilon_s = \varepsilon_c = 1$ und $\kappa = 0$). Diese Abbildung stammt von Gerald Mathias [83].

Korrelationsfunktion der Simulation RF40, die in diesem Bereich nahezu überall positiv ist. Bei Abständen $r > 10$ Å erreichen die $h_{\Delta}(r)$ der Simulationen RF14, RF20 und RF40 schnell den Wert Null.

Im Gegensatz dazu zeigen die Simulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur ein divergentes Verhalten bei ansteigendem R^c . Im Bereich von 0 Å bis $R^{\varepsilon\kappa}/2$ ist $h_{\Delta}(r)$ positiv, wobei eine Vergrößerung von R^c zu einer deutlichen Verstärkung der Dipol-Dipol-Korrelationen führt. Zwischen $R^{\varepsilon\kappa}/2$ und $R^{\varepsilon\kappa}$ ist $h_{\Delta}(r)$ negativ und erreicht ein breites Minimum mit einem Wert bei $-0,1$, der bei wachsendem R^c etwas absinkt. Für $r > R^{\varepsilon\kappa}$ werden die $h_{\Delta}(r)$ wieder positiv und steigen bis auf $0,05$ an.

Die Minima unterhalb von $R^{\varepsilon\kappa}$ und die dazugehörigen Maxima oberhalb von $R^{\varepsilon\kappa}$ deuten darauf hin, dass das divergente Verhalten der Simulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur durch einen Sortierungseffekt verursacht wird. Dieser Sortierungseffekt betrifft diejenigen Wassermoleküle, deren Abstände r im Bereich von $R^{\varepsilon\kappa}$ liegen, und damit die Region, in der die elektrostatischen Wechselwirkungen abgeschnitten werden (siehe Abschnitt 4.3). Denn die freie Energie eines Simulationssystems ohne Reaktionsfeldkorrektur wird reduziert, wenn die energetisch günstig orientierten Wasserdipole einen Abstand $r < R^{\varepsilon\kappa}$ besitzen und wenn die energetisch ungünstig orientierten Wasserdipole weiter entfernt sind, so dass

deren Wechselwirkungen unberücksichtigt bleiben. Das Erreichen des Gleichgewichtszustandes, das mit einer Minimierung der freien Energie einher geht, führt auf diese Weise bei den Simulationen SC14, SC20 und SC40 zu einer Bevorzugung der eben beschriebenen Dipolverteilung. Darüber hinaus ist die Zahl der Wassermoleküle, deren Abstände r zu einem beliebigen Wassermolekül im Bereich von $R^{\varepsilon\kappa}$ liegen, in etwa proportional zu $R^{\varepsilon\kappa^2}$. Eine Vergrößerung von $R^{\varepsilon\kappa}$ bewirkt deshalb eine entsprechende Verstärkung des Sortierungseffektes, womit sich das oben beschriebene divergente Verhalten der $h_{\Delta}(r)$ bei den Simulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur erklären lässt.

Die Frage nach der Bedeutung der Reaktionsfeldkorrektur kann also folgendermaßen beantwortet werden. Die Wassersimulationen ohne Reaktionsfeldkorrektur liefern bei steigendem R^c immer artifizellere Strukturen, die stark von R^c abhängen. Im Gegensatz dazu konvergieren die Simulationen mit Reaktionsfeldkorrektur schnell und zeigen keine derartigen Artefakte, d.h. dass die Reaktionsfeldkorrektur auch bei großen R^c in der Lage ist, den oben beschriebenen Sortierungseffekt zu unterdrücken. Demzufolge wird die Reaktionsfeldkorrektur bei wachsendem R^c immer wichtiger, obwohl die zugehörigen Beiträge zu den elektrostatischen Wechselwirkungen immer kleiner werden.

Insgesamt ist damit gezeigt, dass das SAMM-RF-Verfahren bei dipolaren Flüssigkeiten die dort auftretenden starken Abschneideartefakte beseitigen kann. Wie aus einer Nachfolgearbeit von Mathias und Tavan [84] hervorgeht, ist die mit dem SAMM-RF-Verfahren erzielbare Genauigkeit bei der Beschreibung der langreichweitigen Elektrostatik ähnlich hoch, wie bei den etablierten Ewald-Methoden. Die relativen Abweichungen zwischen SAMM-RF- und Ewald-Rechnungen sind bei sehr großen Wassersystemen ($L = 12$ nm) kleiner als 1/1000 [84, 133].

Kapitel 5

Ausblick

Dank der Anstrengungen meines Kollegen Gerald Mathias wurde das in Kapitel 4 vorgestellte SAMM-RF-Verfahren [72, 83] sauber und effizient in das parallelisierte MD-Programm EGO-MMII integriert (siehe Abschnitt 1.4). Damit ist EGO-MMII, im Gegensatz zu früheren Programmversionen, in der Lage, auch MD-Simulationen von Systemen mit periodischen Randbedingungen durchzuführen. Das verwendete Abschneideverfahren ermöglicht es, die Reichweite der explizit berücksichtigten elektrostatischen Wechselwirkungen so zu begrenzen, dass periodische Artefakte [64, 65] weitgehend vermieden werden. Ferner sorgt die mit Hilfe des Kirkwood-Reaktionsfeldes eingeführte Reaktionsfeldkorrektur für eine Unterdrückung von Abschneideartefakten. Dabei erlaubt erst der Einsatz von SAMM [25, 76, 77] und die damit erzielbare hohe Effizienz bei der Berechnung der explizit berücksichtigten elektrostatischen Wechselwirkungen eine Verwendung von so großen Abschneideradien R^c , wie sie in Protein-Lösungsmittel-Simulationen benötigt werden (vergleiche Abschnitt 1.4). Herkömmliche Abschneideverfahren mit Reaktionsfeldkorrektur [69–71] sind bei derart großen R^c überfordert.

Das SAMM-RF-Verfahren wurde bereits in einer Reihe von MD-Simulationen verwendet und hat sich dabei bestens bewährt [41, 72, 84, 120, 134]. Aus ersten Testrechnungen an reinen Wassersystemen resultierten unter anderem die in Abschnitt 4.5 vorgestellten Ergebnisse, die zeigen, dass die Reaktionsfeldkorrektur bei wachsenden Abschneideradien R^c immer wichtiger wird [72]. Genauere Einblicke in die langreichweitige Ordnung von flüssigem Wasser konnten in weiterführenden Simulationen mit etwa 40 000 Wassermolekülen und den daraus resultierenden winkelaufgelösten Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen gewonnen werden [84]. Das SAMM-RF-Verfahren wurde außerdem bei Simulationen eines zyklischen Modellpeptids in Lösung eingesetzt, welche wichtige Einsichten in dessen lichtinduzierte Dynamik lieferten und eine gute Übereinstimmung mit Messdaten aus der Ultrakurzzeitspektroskopie zeigten [41, 133]. Eine erste Anwendung auf ein Protein in Lösung wurde in Abschnitt 2.4.2 vorgestellt [120]. Darüber hinaus kann EGO-MMII auch DFT/MM-Simulationen [81, 82] in Kombination mit dem

SAMM-RF-Verfahren durchführen (siehe Abschnitt 1.4). Eine erste DFT/MM-Simulation dieser Art stammt von Nonella *et al.* [134] und ermöglichte die sehr genaue Berechnung des Infrarotspektrums eines mit Dichtefunktionaltheorie beschriebenen p-Benzoquinon-Moleküls in einer MM Wasserumgebung.

Im Gegensatz zu der in Kapitel 4 geschilderten Erweiterung des SAMM-Verfahrens um eine Reaktionsfeldkorrektur [72], welche, wie oben gezeigt wurde, schon heute zu einem einsatzfähigen MD-Verfahren geführt hat, ist noch eine gewisse Wegstrecke zu gehen, bis aus der in den Kapiteln 2 und 3 entwickelten atombasierten Kontinuumsmethode [120, 121] ein anwendbares MD-Verfahren werden kann. Ein erster Schritt dazu war die von Gerald Mathias und mir gemeinsam betreute Diplomarbeit von Carsten Braess [135], der die Berechnung der Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ε für den rein dielektrischen Fall aus Kapitel 2 in das MD-Programm EGO-MMII implementiert hat. Die Repräsentation des genähereten Reaktionsfeldes durch die den Atomen zugeordneten Dipole \mathbf{p}_i^ε ermöglichte es ihm, die Auswertung der Gleichungen (2.60) und (2.63) für die Dipole \mathbf{p}_i^ε bzw. die Kräfte \mathbf{F}_i^ε effizient in das SAMM-Verfahren zu integrieren. Dadurch wurde der Rechenaufwand so weit reduziert, dass die Auswertung nur noch linear mit der Zahl der Atome im betrachteten Simulationsgebiet skaliert. Carsten Braess hat auch die Iterationsgleichung (2.47) für die effektiven Atomvolumina v_i in EGO-MMII eingebaut und untersucht. Dabei hat sich insbesondere bei großen Gauß-Radien σ_i herausgestellt, dass (2.47) nach sehr vielen Iterationen verschwindende v_i liefern kann, so dass das Simulationsgebiet nur noch durch die verbleibenden Partitionsfunktionen $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ mit nichtverschwindenden v_i modelliert wird. Dies lässt sich aber dadurch beheben, dass man die v_i durch einmalige Iteration von (2.47) berechnet. Die daraus resultierenden v_i haben sich bei verschiedenen Tests bewährt und liefern gute Modelle $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ der Simulationsgebiete. Die Berechnung von Reaktionsfeldenergien W^ε im rein dielektrischen Fall sowie die in Kapitel 3 durchgeführte Erweiterung der atombasierten Kontinuumsmethode auf ionenhaltige Lösungsmittel ist dagegen noch nicht in das MD-Programm EGO-MMII integriert worden.

Wie bereits erwähnt wurde, gibt es neben den elektrostatischen Wechselwirkungen auch noch andere Wechselwirkungen (z.B. die van der Waals-Wechselwirkungen und entropische Effekte) zwischen einem Protein und seiner Lösungsmittelumgebung, die nicht von der atombasierten Kontinuumsmethode berücksichtigt werden. Deshalb muss die atombasierte Kontinuumsmethode noch um eine adäquate Beschreibung dieser Wechselwirkungen erweitert werden (siehe [104, 112, 115, 125, 126]). Ein Einsatz der atombasierten Kontinuumsmethode für MD-Simulationen von gelösten Proteinen setzt außerdem voraus, dass die Kräfte auf die Atome das Prinzip von *actio gleich reactio* erfüllen, um Impuls- und Drehimpulserhaltung zu gewährleisten. Dieses Prinzip wird jedoch von den Reaktionsfeldkräften verletzt. Denn die Reaktionsfeldkräfte beschreiben nur diejenigen Kräfte, die das Lösungsmittelkontinuum auf die Ladungen q_i der Proteinatome ausübt. Deshalb müssen auch die Gegenkräfte, welche das Protein auf das

Lösungsmittelkontinuum ausübt, in geeigneter Weise berücksichtigt werden. Eine mögliche Lösung dieses Problems könnte, wie Paul Tavan vorgeschlagen hat, darin liegen, die Gegenkräfte ebenfalls auf die Atome zu übertragen¹. Dieses Konzept ließe sich im Rahmen der atombasierten Kontinuumsmethode einfach umsetzen, indem man die Kräfte, welche die Ladungen q_i^k sowie die Dipole \mathbf{p}_i^k und \mathbf{p}_i^e im elektrischen Feld der Ladungen q_i verspüren, berechnet und auf die dazugehörigen Atome wirken lässt. Die dadurch auf alle Atome eines Proteins wirkenden artifiziellen Zusatzkräfte sind allesamt repulsiv und würden folglich zu einer allgemeinen und unphysikalischen Destabilisierung sämtlicher Proteinstrukturen führen. Es besteht aber die Hoffnung, dass diese generelle Lockerung durch eine unspezifische, zwischen allen Proteinatomen wirkende und attraktive Paarwechselwirkung korrigiert werden kann, sofern diese ein passendes räumliches Skalierungsverhalten aufweist.

Man sieht, dass noch einiges zu tun bleibt, bis die atombasierte Kontinuumsmethode im Rahmen eines dynamisch korrekten MD-Verfahrens eingesetzt werden kann. Es sei jedoch darauf hingewiesen, dass die Methode schon unmittelbar nach der anstehenden Implementierung der Reaktionsfeldenergieberechnung für Monte-Carlo-Simulationen [38, 63] eingesetzt werden kann. Damit ließen sich dann die Konformationsräume von Peptiden, Proteinen sowie RNA- und DNA-Molekülen effizient abtasten und Einblicke in die zugehörigen Landschaften der freien Energie gewinnen.

¹Die Strategie, welche von David und Field [118] bei ihrer Anpassung des IMPS-Modells [117] an MD-Simulationen verfolgt wurde, führt zu einem ähnlichen Konzept.

Anhang A

Koeffizienten des Kirkwood-Potentials

Die Koeffizienten C_n des Kirkwood-Potentials (1.4) lassen sich für $n = 0$ mittels

$$C_0 = - \left(\frac{1}{\varepsilon_s} - \frac{1}{\varepsilon_c} \right) \frac{1}{R^\varepsilon} - \frac{\kappa}{\varepsilon_c(1 + \kappa R^\kappa)} \quad (\text{A.1})$$

und für $n \geq 1$ mittels

$$C_n = - \frac{\varepsilon_c - \varepsilon_s}{\varepsilon_s} \frac{(n+1)}{R^{\varepsilon 2n+1} [(n+1)\varepsilon_c + n\varepsilon_s]} - \frac{\frac{\kappa^2(2n+1)}{\varepsilon_c R^{\kappa 2n-1} (2n-1)} \left[\frac{\varepsilon_c}{(n+1)\varepsilon_c + n\varepsilon_s} \right]^2}{\frac{K_{n+1}(\kappa R^\kappa)}{K_{n-1}(\kappa R^\kappa)} + \frac{n(\varepsilon_c - \varepsilon_s)}{(n+1)\varepsilon_c + n\varepsilon_s} \left(\frac{R^\varepsilon}{R^\kappa} \right)^{2n+1} \frac{\kappa^2 R^{\kappa^2}}{4n^2 - 1}} \quad (\text{A.2})$$

berechnen. Zur Auswertung der Funktionen $K_n(x)$ kann die Formel

$$K_n(x) = \sum_{s=0}^n \frac{2^s n! (2n-s)!}{s! (2n)! (n-s)!} x^s \quad (\text{A.3})$$

oder die Rekursion

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

verwendet werden [19].

Anhang B

Bestimmungsgleichungen für die Dipoldichten

B.1 Das elektrische Feld

In Abschnitt 2.1.1 wurde behauptet, dass die Rotation des elektrischen Feldes (2.18) verschwindet, falls die Dipoldichte $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ die Bedingung (2.19) erfüllt. Um dies zu zeigen, betrachten wir die zu (2.18) äquivalente Beziehung (2.15). Für die Rotation dieser Beziehung erhält man

$$\begin{aligned}\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{E}(\mathbf{r}) &= \frac{[\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})]}{\varepsilon^2(\mathbf{r})} \times \{ \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}[\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] - 4\pi\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \} \\ &\quad + \frac{4\pi}{\varepsilon(\mathbf{r})} \nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}).\end{aligned}\tag{B.1}$$

Da die Rotation des elektrischen Feldes verschwinden soll, folgt daraus

$$4\pi\varepsilon(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = -[\nabla_{\mathbf{r}}\varepsilon(\mathbf{r})] \times \{ \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}[\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] - 4\pi\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \}.\tag{B.2}$$

Wenn man hier die Definition (2.2) der dielektrischen Funktion $\varepsilon(\mathbf{r})$ einsetzt und anschließend alle Terme, welche die Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r})$ enthalten, auf der rechten Seite der Gleichung versammelt, so ergibt sich, unter Berücksichtigung der Definition (2.9) der Konstante c_{ε} , der Zusammenhang

$$\begin{aligned}\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) &= \frac{c_{\varepsilon}}{\varepsilon_c} [\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})] \times \{ \nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}}[\nabla_{\mathbf{r}}\hat{I}_{\mathbf{r}}\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \} \\ &\quad - \frac{4\pi c_{\varepsilon}}{\varepsilon_c} \{ [\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})] \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) - \Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \}.\end{aligned}\tag{B.3}$$

Für skalare Funktionen $f(\mathbf{r})$ gilt die Beziehung

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}}f(\mathbf{r}) = [\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})] \times \nabla_{\mathbf{r}}f(\mathbf{r}).\tag{B.4}$$

Damit lässt sich aus der Definition (2.8) von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ die Formel

$$\Theta(\mathbf{r})\nabla_{\mathbf{r}} \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = [\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r})] \times \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})\tag{B.5}$$

ableiten. Wendet man zunächst diese Formel und danach die Beziehung (B.4) auf (B.3) an, dann erhält man Gleichung (2.19), womit obige Behauptung bewiesen ist.

B.2 Das elektrische Potential

In Abschnitt 2.1.2 wurde die Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ eingeführt, welche zur Berechnung des elektrischen Potentials benötigt wird. Dort wurde außerdem behauptet, dass der negative Gradient des Potentials (2.22) das elektrische Feld (2.18) liefert, wenn die Forderung (2.23) an $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ erfüllt ist. Um dies zu beweisen, betrachten wir zunächst die Formel

$$c_\varepsilon \nabla_{\mathbf{r}} \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) = \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) - \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}), \quad (\text{B.6})$$

welche aus den Definitionen (2.8) und (2.20) der Dipoldichten $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ bzw. $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ folgt. Mit dieser Formel lässt sich für den Reaktionsfeldterm des Potentials (2.22) der Ausdruck

$$\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) + 4\pi c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) \quad (\text{B.7})$$

herleiten. Damit geht (2.22) in die Beziehung

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) - 4\pi c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r})] \quad (\text{B.8})$$

über. Wenn man davon den negativen Gradienten berechnet und zusätzlich (B.6) anwendet, dann erhält man

$$\begin{aligned} -\nabla_{\mathbf{r}} \Phi(\mathbf{r}) &= -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \{ \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] - 4\pi \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \} \\ &\quad + \frac{[\nabla_{\mathbf{r}} \varepsilon(\mathbf{r})]}{\varepsilon^2(\mathbf{r})} [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) - 4\pi c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r})] \\ &\quad - \frac{4\pi}{\varepsilon(\mathbf{r})} \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}). \end{aligned} \quad (\text{B.9})$$

Der erste Term auf der rechten Seite dieser Gleichung ist das elektrische Feld in der Darstellung (2.15), welche äquivalent zu (2.18) ist. Deshalb stimmt der negative Gradient von (2.22) mit dem elektrischen Feld (2.18) überein, falls die restlichen Terme verschwinden, d.h. wenn die Bedingung

$$4\pi \varepsilon(\mathbf{r}) \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = [\nabla_{\mathbf{r}} \varepsilon(\mathbf{r})] [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) - 4\pi c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r})] \quad (\text{B.10})$$

erfüllt wird. Setzt man hier die Definition (2.2) von $\varepsilon(\mathbf{r})$ ein, so erhält man mit (2.9) die Gleichung

$$\begin{aligned} \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) &= -\frac{c_\varepsilon}{\varepsilon_c} [\nabla_{\mathbf{r}} \Theta(\mathbf{r})] [\hat{I}_{\mathbf{r}} \rho(\mathbf{r}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \\ &\quad + \frac{4\pi c_\varepsilon}{\varepsilon_c} \{ c_\varepsilon [\nabla_{\mathbf{r}} \Theta(\mathbf{r})] \Theta(\mathbf{r}) \Phi(\mathbf{r}) + \Theta(\mathbf{r}) \mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) \}. \end{aligned} \quad (\text{B.11})$$

Wegen der Definition (2.20) von $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ verschwindet der zweite Term auf der rechten Seite dieser Gleichung, d.h. (B.11) vereinfacht sich auf (2.23), womit der Beweis für obige Behauptung abgeschlossen ist.

Anhang C

Gelöstes sphärisches Ion in einem homogenen elektrischen Feld

C.1 Das elektrische Feld

Hier soll die exakte Lösung von Gleichung (2.51) im Falle eines Ions hergeleitet werden, das von einem linearen Dielektrikum umgeben und einem homogenen externen Feld ausgesetzt ist (vergleiche Abschnitt 2.3.2). Das dabei zugrundeliegende Modell ist in Abbildung C.1 skizziert und entspricht im Wesentlichen dem Born-Modell eines hydratisierten Ions aus Abbildung 1.1. Ein sphärischer Hohlraum mit der Dielektrizitätskonstante ε_s und einer zentralen Punktladung q stellt das Ion dar, das in ein unendlich ausgedehntes dielektrisches Lösungsmittelkontinuum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c eingebettet ist. Zusätzlich wirkt ein homogenes elektrisches Feld \mathbf{E}^{ex} auf das Ion ein. Ein verwandtes Modell mit einem Dipol anstelle der Ladung im Zentrum des Hohlraumes wurde von Onsager [136] diskutiert; die Behandlung eines leeren Hohlraumes ($q = 0$) ist ein Standardproblem der Kontinuumselktrostatik [5, 6].

Wenn man den Ort der Ladung q als Koordinatenursprung wählt, dann kann das sphärische Volumen des Ions durch die Stufenfunktion

$$\Theta(\mathbf{r}; R) \equiv \begin{cases} 1 & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ 0 & \text{falls } |\mathbf{r}| > R \end{cases} \quad (\text{C.1})$$

charakterisiert werden, wobei R der Radius des Hohlraumes ist. In (2.51) wird nun $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ durch $\Theta(\mathbf{r}; R)$ und das externe Feld $\mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r})$ durch die Konstante \mathbf{E}^{ex} ersetzt. Damit erhält man für die Dipoldichte $\mathbf{P}^E(\mathbf{r})$ des Ions die Beziehung

$$\mathbf{P}^E(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}; R) \left\{ \frac{1}{\varepsilon_c} \nabla_{\mathbf{r}} [\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^E(\mathbf{r})] + \mathbf{E}^{ex} \right\}. \quad (\text{C.2})$$

Die Ladung q bleibt hier unberücksichtigt, da die Rotation des Beitrags von q zur Dipoldichte analog zu (2.50) verschwindet, d.h.

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times \Theta(\mathbf{r}; R) \nabla_{\mathbf{r}} \frac{q}{|\mathbf{r}|} = \mathbf{0}. \quad (\text{C.3})$$

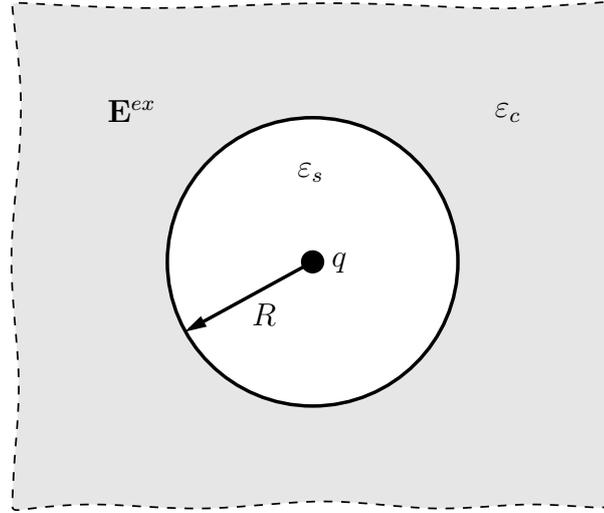


Abbildung C.1: Kontinuumsmodell eines Ions, das von einem linearen Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ε_c umgeben ist und auf das ein homogenes externes Feld \mathbf{E}^{ex} einwirkt. Das Ion wird als sphärischer Hohlraum (Kreis) mit dem Radius R , der Dielektrizitätskonstante ε_s und der zentralen Punktladung q modelliert.

Zur Lösung von Gleichung (C.2) dient der Ansatz

$$\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \equiv \mathbf{p}^\varepsilon \frac{3\Theta(\mathbf{r}; R)}{4\pi R^3} \quad (\text{C.4})$$

einer gleichmäßig über den Hohlraum verteilten Dipoldichte, die von dem noch unbestimmten Dipol \mathbf{p}^ε abhängt. Dieser Ansatz liefert eingesetzt in (C.2)

$$\mathbf{p}^\varepsilon \frac{3\Theta(\mathbf{r}; R)}{4\pi R^3} = -c_\varepsilon \Theta(\mathbf{r}; R) \left[-\frac{\mathbf{p}^\varepsilon}{\varepsilon_c R^3} + \mathbf{E}^{ex} \right]. \quad (\text{C.5})$$

Wenn man diese Gleichung nach \mathbf{p}^ε auflöst, dann erhält man, unter Berücksichtigung der Definition (2.9) von c_ε , den Ausdruck

$$\mathbf{p}^\varepsilon = -\frac{\varepsilon_c(\varepsilon_c - \varepsilon_s)R^3}{2\varepsilon_c + \varepsilon_s} \mathbf{E}^{ex}. \quad (\text{C.6})$$

Daraus folgt, dass tatsächlich jedes homogene externe Feld innerhalb des Hohlraumes eine gleichmäßige Polarisierung, ausgedrückt durch den Dipol \mathbf{p}^ε , hervorruft, womit sich die Elektrostatik des Modells aus Abbildung C.1 exakt lösen lässt.

Nun können wir das elektrische Feld innerhalb und außerhalb des Hohlraumes angeben. Die dazugehörige Formel (2.18) nimmt hier die Form

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = -\frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \left\{ \nabla_{\mathbf{r}} \frac{q}{|\mathbf{r}|} - \varepsilon_c \mathbf{E}^{ex} - \nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] \right\} \quad (\text{C.7})$$

an. Der erste Term auf der rechten Seite dieser Gleichung ist das Coulomb-Feld der zentralen Ionenladung q , der zweite Term enthält das externe Feld \mathbf{E}^{ex} , so dass $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ für immer größere $|\mathbf{r}|$ gegen \mathbf{E}^{ex} konvergiert, und der dritte Term ist das Reaktionsfeld, welches das Verschwinden der Rotation von $\mathbf{E}(\mathbf{r})$ an allen Orten \mathbf{r} garantiert (siehe Abschnitt 2.1.1). Wenn man in diesen Term die Lösung (C.4) für die Dipoldichte einsetzt, d.h.

$$\nabla_{\mathbf{r}} \times [\nabla_{\mathbf{r}} \times \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})] = \begin{cases} \frac{2\mathbf{p}^{\varepsilon}}{R^3} & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ \frac{3\mathbf{r}(\mathbf{r}\mathbf{p}^{\varepsilon}) - \mathbf{p}^{\varepsilon}\mathbf{r}^2}{|\mathbf{r}|^5} & \text{falls } |\mathbf{r}| > R, \end{cases} \quad (\text{C.8})$$

und das Ergebnis (C.6) verwendet, dann erhält man schließlich folgenden exakten Ausdruck für das elektrische Feld

$$\mathbf{E}(\mathbf{r}) = \begin{cases} \frac{q\mathbf{r}}{\varepsilon_s|\mathbf{r}|^3} + \frac{3\varepsilon_c}{2\varepsilon_c + \varepsilon_s} \mathbf{E}^{ex} & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ \frac{q\mathbf{r}}{\varepsilon_c|\mathbf{r}|^3} + \frac{3\mathbf{r}(\mathbf{r}\mathbf{p}^{\varepsilon}) - \mathbf{p}^{\varepsilon}\mathbf{r}^2}{\varepsilon_c|\mathbf{r}|^5} + \mathbf{E}^{ex} & \text{falls } |\mathbf{r}| > R. \end{cases} \quad (\text{C.9})$$

Im Falle $q = 0$ liefert (C.9) das aus Standardlehrbüchern [5, 6] bekannte Resultat für das elektrische Feld eines leeren Hohlraumes in einem homogenen externen Feld.

C.2 Das elektrische Potential

Als nächstes soll das elektrische Potential $\Phi(\mathbf{r})$ für das in Abbildung C.1 dargestellte Modell berechnet werden. Gemäß (2.22) lässt sich $\Phi(\mathbf{r})$ mit Hilfe der Dipoldichte $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ ermitteln, für die man aus (2.64) die Gleichung

$$\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r}) = -c_{\varepsilon}[\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r}; R)]\phi(\mathbf{r}) \quad (\text{C.10})$$

erhält, wenn man dort $\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$ durch die sphärische Stufenfunktion $\Theta(\mathbf{r}; R)$ ersetzt. In dem hier betrachteten Fall ergibt sich für das in (2.65) eingeführte Potential $\phi(\mathbf{r})$, welches $\mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r})$ induziert, die Beziehung

$$\phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon_c} \left[\frac{q}{|\mathbf{r}|} - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) \right] + \Phi^{ex} - \mathbf{r}\mathbf{E}^{ex}. \quad (\text{C.11})$$

Es setzt sich aus dem Coulomb-Potential der Ionenladung q , dem von $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ erzeugten Reaktionsfeldbeitrag und dem zum externen Feld \mathbf{E}^{ex} gehörenden externen Potential $\Phi^{ex} - \mathbf{r}\mathbf{E}^{ex}$ zusammen. Mit der Lösung (C.4) für $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ folgt für den Reaktionsfeldbeitrag

$$\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r}) = \begin{cases} -\frac{\mathbf{r}\mathbf{p}^{\varepsilon}}{R^3} & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ -\frac{\mathbf{r}\mathbf{p}^{\varepsilon}}{|\mathbf{r}|^3} & \text{falls } |\mathbf{r}| > R. \end{cases} \quad (\text{C.12})$$

Anhang C Gelöstes sphärisches Ion in einem homogenen elektrischen Feld

Die Dipoldichte $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ des Ions ist auf die Oberfläche des Hohlraumes beschränkt, da der in (C.10) vorkommende Ausdruck

$$\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r}; R) = -\frac{\mathbf{r}}{|\mathbf{r}|} \delta(|\mathbf{r}| - R) \quad (\text{C.13})$$

eine Distribution darstellt, welche an dieser Oberfläche divergiert und überall sonst verschwindet. Deshalb muss man $\phi(\mathbf{r})$ in (C.10) lediglich an der Oberfläche des Hohlraumes betrachten. Wenn man dort (C.11) mit (C.12) einsetzt, so findet man

$$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon[\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r}; R)] \left[\frac{q}{\varepsilon_c R} + \Phi^{ex} + \mathbf{r} \left(\frac{\mathbf{p}^\varepsilon}{\varepsilon_c R^3} - \mathbf{E}^{ex} \right) \right]. \quad (\text{C.14})$$

Mit den Substitutionen

$$\langle \phi \rangle = \frac{q}{\varepsilon_c R} + \Phi^{ex} \quad (\text{C.15})$$

und

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle = \frac{\mathbf{p}^\varepsilon}{\varepsilon_c R^3} - \mathbf{E}^{ex} \quad (\text{C.16})$$

wird deutlich, dass sich $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ gemäß

$$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r}) = -c_\varepsilon[\nabla_{\mathbf{r}}\Theta(\mathbf{r}; R)](\langle \phi \rangle + \mathbf{r}\langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle) \quad (\text{C.17})$$

aus einem linearen Potential abgeleitet. Die Beziehung (C.16) für die Konstante $\langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle$ kann mit Hilfe von (C.6) auch folgendermaßen umgeformt werden

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle = -\frac{3\varepsilon_c}{2\varepsilon_c + \varepsilon_s} \mathbf{E}^{ex}. \quad (\text{C.18})$$

Darüber hinaus liefert (C.6) zusammen mit (2.9) die Beziehung

$$\mathbf{p}_i^\varepsilon = c_\varepsilon \frac{4\pi R^3}{3} \langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle, \quad (\text{C.19})$$

welche analog zu (2.73) ist. Hier sei angemerkt, dass man die Konstanten (C.15) und (C.18) auch durch das Oberflächenmittel

$$\langle \phi \rangle = -\frac{1}{4\pi} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \left(\nabla_{\mathbf{r}} \frac{1}{|\mathbf{r} - \mathbf{r}'|} \right) [\nabla_{\mathbf{r}'}\Theta(\mathbf{r}'; R)] \phi(\mathbf{r}') dV' \Big|_{\mathbf{r}=\mathbf{0}} \quad (\text{C.20})$$

und das Volumenmittel

$$\langle \nabla_{\mathbf{r}}\phi \rangle = \frac{3}{4\pi R^3} \int_{\mathbf{r}' \in \mathbb{R}^3} \Theta(\mathbf{r}'; R) \nabla_{\mathbf{r}'}\phi(\mathbf{r}') dV' \quad (\text{C.21})$$

über das Potential (C.11) bzw. dessen Gradienten bestimmen kann. Diese beiden Integrale sind analog zu den in Abschnitt 2.3.3 eingeführten Mittelwerten (2.77)

und (2.71), welche an den Atomorten \mathbf{r}_i ausgewertet werden, was in (C.20) dem Ort $\mathbf{r} = \mathbf{0}$ des Ions entspricht.

Ausgehend von Gleichung (2.22), welche im Falle des Modells aus Abbildung C.1 die Form

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\varepsilon(\mathbf{r})} \left[\frac{q}{|\mathbf{r}|} + \varepsilon_c(\Phi^{ex} - \mathbf{r}\mathbf{E}^{ex}) - \nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r}) \right] \quad (\text{C.22})$$

annimmt, können wir nun das elektrische Potential $\Phi(\mathbf{r})$ berechnen. Mit der Dipoldichte (C.17) findet man für den Reaktionsfeldterm

$$\nabla_{\mathbf{r}} \hat{I}_{\mathbf{r}} \mathbf{P}^{\Phi}(\mathbf{r}) = \begin{cases} 4\pi c_{\varepsilon} \left(\langle \phi \rangle + \frac{2}{3} \mathbf{r} \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle \right) & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ -c_{\varepsilon} \frac{4\pi R^3}{3} \frac{\mathbf{r} \langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle}{|\mathbf{r}|^3} & \text{falls } |\mathbf{r}| > R. \end{cases} \quad (\text{C.23})$$

Damit sowie unter Verwendung von (C.15), (C.16), (C.19) und (2.9) erhält man das Ergebnis

$$\Phi(\mathbf{r}) = \begin{cases} \frac{q}{\varepsilon_s |\mathbf{r}|} - \left(\frac{1}{\varepsilon_s} - \frac{1}{\varepsilon_c} \right) \frac{q}{R} + \Phi^{ex} - \frac{3\varepsilon_c}{2\varepsilon_c + \varepsilon_s} \mathbf{r}\mathbf{E}^{ex} & \text{falls } |\mathbf{r}| \leq R \\ \frac{q}{\varepsilon_c |\mathbf{r}|} + \frac{\mathbf{r}\mathbf{p}^{\varepsilon}}{\varepsilon_c |\mathbf{r}|^3} + \Phi^{ex} - \mathbf{r}\mathbf{E}^{ex} & \text{falls } |\mathbf{r}| > R. \end{cases} \quad (\text{C.24})$$

Der negative Gradient dieses Potentials ist das elektrische Feld (C.9) und damit die exakte Lösung für das in Abbildung C.1 skizzierte Modell eines gelösten Ions in einem homogenen externen Feld.

Anhang C Gelöstes sphärisches Ion in einem homogenen elektrischen Feld

Anhang D

Die Integrale H und I

D.1 Beziehungen für die Ableitungen von H

Um insbesondere das lineare Gleichungssystem (2.60) für die Dipole \mathbf{p}_i^ε sowie die Formel (2.63) für die Kräfte \mathbf{F}_i^ε auswerten zu können, werden verschiedene Ableitungen des in (2.58) definierten Integrals $H(r_{ij}; \sigma)$ benötigt. Als erstes betrachten wir den Gradienten von $H(r_{ij}; \sigma)$, der beispielsweise in (2.60) auftaucht und folgendermaßen dargestellt werden kann

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma) = \mathbf{r}_{ij} H^{(1)}(r_{ij}; \sigma), \quad (\text{D.1})$$

wenn man die Definition

$$H^{(1)}(r_{ij}; \sigma) \equiv \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial H(r_{ij}; \sigma)}{\partial r_{ij}} \quad (\text{D.2})$$

verwendet. Zur Berechnung höherer Ableitungen von $H(r_{ij}; \sigma)$ wird die Rekursionsformel

$$H^{(n)}(r_{ij}; \sigma) = \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial H^{(n-1)}(r_{ij}; \sigma)}{\partial r_{ij}} \quad (\text{D.3})$$

benötigt. Explizite Ausdrücke für $H(r_{ij}; \sigma)$ und $H^{(n)}(r_{ij}; \sigma)$ sind in Anhang D.2 zu finden. Mit diesen Definitionen kann man für den zweiten Term auf der rechten Seite von (2.60) die Beziehung

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)] = \mathbf{r}_{ij} (\mathbf{r}_{ij} \mathbf{p}_j^\varepsilon) H^{(2)}(r_{ij}; \sigma) + \mathbf{p}_j^\varepsilon H^{(1)}(r_{ij}; \sigma) \quad (\text{D.4})$$

angeben. Die Formel (2.16) liefert für die zur Bestimmung der Reaktionsfeldkräfte (2.63) benötigte doppelte Rotation von $\mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)$ den Ausdruck

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} \times [\nabla_{\mathbf{r}_i} \times \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)] = \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)] - \mathbf{p}_j^\varepsilon \Delta_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma), \quad (\text{D.5})$$

wobei auf der rechten Seite dieser Gleichung der konstante Vektor \mathbf{p}_j^ε mit dem Laplace-Operator $\Delta_{\mathbf{r}_i}$ vertauscht wurde. Der Term $\nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)]$ ist bereits durch (D.4) gegeben, während für $\Delta_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma)$, analog zu (2.17), die Beziehung

$$\Delta_{\mathbf{r}_i} H(r_{ij}; \sigma) = -4\pi G(r_{ij}; \sigma) \quad (\text{D.6})$$

gilt.

Um die Dipole \mathbf{p}_i^ε sowie die Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ε berechnen zu können, ist auch eine Betrachtung des Falles $j = i$ notwendig. Dabei müssen zuerst die Ableitungen und anschließend der Limes $\mathbf{r}_j \rightarrow \mathbf{r}_i$ durchgeführt werden. Für (D.4) bedeutet dies

$$\lim_{\mathbf{r}_j \rightarrow \mathbf{r}_i} \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)] = \mathbf{p}_j^\varepsilon H^{(1)}(0; \sigma) \quad (\text{D.7})$$

und für (D.5) erhält man

$$\lim_{\mathbf{r}_j \rightarrow \mathbf{r}_i} \nabla_{\mathbf{r}_i} \times [\nabla_{\mathbf{r}_i} \times \mathbf{p}_j^\varepsilon H(r_{ij}; \sigma)] = \mathbf{p}_j^\varepsilon H^{(1)}(0; \sigma) + 4\pi \mathbf{p}_j^\varepsilon G(0; \sigma). \quad (\text{D.8})$$

D.2 Das Integral H und dessen Ableitungen

Das Integral $H(r_{ij}; \sigma)$ wurde in (2.58) definiert und besitzt die Lösung

$$H(r_{ij}; \sigma) = \frac{1}{r_{ij}} \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right), \quad (\text{D.9})$$

wobei $\operatorname{erf}(x)$ die Fehlerfunktion [137] darstellt. Zur Berechnung der in (D.3) definierten Ableitungen kann man für $n \geq 1$ folgende Rekursion verwenden

$$H^{(n)}(r_{ij}; \sigma) = \frac{1}{r_{ij}^2} [(-1)^{n-1} 4\pi \sigma^{4-2n} G(r_{ij}; \sigma) - (2n-1) H^{(n-1)}(r_{ij}; \sigma)], \quad (\text{D.10})$$

welche mit dem Startwert $H^{(0)}(r_{ij}; \sigma) = H(r_{ij}; \sigma)$ beginnt. Der Limes $r_{ij} \rightarrow 0$ liefert für alle $n \geq 0$ die Beziehung

$$H^{(n)}(0; \sigma) = \frac{(-1)^n \sqrt{2}}{(2n+1) \sqrt{\pi} \sigma^{2n+1}}. \quad (\text{D.11})$$

Hier sei angemerkt, dass sich jedes dieser Resultate für $H(r_{ij}; \sigma)$ auch auf die Funktion $1/r_{ij}$ übertragen lässt, da folgender Grenzübergang gilt

$$\lim_{\sigma \rightarrow 0} H(r_{ij}; \sigma) = \frac{1}{r_{ij}}. \quad (\text{D.12})$$

D.3 Das Integral I

Zur Berechnung der Oberflächenmittel (2.79) und (3.73) werden die Ausdrücke $I(r_{ij}; \eta, 0)$ und $\nabla_{\mathbf{r}_i} I(r_{ij}; \eta, \sigma)$ benötigt, wobei das Integral $I(r_{ij}; \eta, \sigma)$ in (2.80) definiert wurde. Unter Berücksichtigung von (D.12) erhält man für den ersten Ausdruck

$$I(r_{ij}; \eta, 0) = \frac{\sqrt{\pi}}{\sqrt{2}\eta} \operatorname{erfc}\left(\frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\eta}\right) + \frac{1}{r_{ij}} \left[1 - \exp\left(-\frac{r_{ij}^2}{2\eta^2}\right)\right], \quad (\text{D.13})$$

wobei $\operatorname{erfc}(x) = 1 - \operatorname{erf}(x)$ [137]. Der zweite Ausdruck kann mittels

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} I(r_{ij}; \eta, \sigma) = \frac{\mathbf{r}_{ij}}{r_{ij}^3} \left\{ \frac{\sqrt{\eta^2 + \sigma^2}}{\eta} \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma} \frac{\eta}{\sqrt{\eta^2 + \sigma^2}}\right) \exp\left[-\frac{r_{ij}^2}{2(\eta^2 + \sigma^2)}\right] - \operatorname{erf}\left(\frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right\} \quad (\text{D.14})$$

berechnet werden¹.

¹Diese Ausdrücke wurden mit Hilfe des Mathematikprogramms MAPLE [138] hergeleitet.

Anhang E

Das Integral H^κ

E.1 Beziehungen für die Ableitungen von H^κ

Um die in Kapitel 3 hergeleiteten Formeln (3.48), (3.49), (3.68) und (3.76) für q_i^κ , \mathbf{p}_i^κ , \mathbf{F}_l^κ bzw. W^κ auswerten zu können, werden die dort vorkommenden Ableitungen des Integrals $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ benötigt. Analog zu den Ableitungen von $H(r_{ij}; \sigma)$ in Anhang D.1 erhält man für die Ableitungen von $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ folgende Ausdrücke. Für den Gradienten dieses Integrals gilt

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} H^\kappa(r_{ij}; \sigma) = \mathbf{r}_{ij} H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma), \quad (\text{E.1})$$

wobei die Definition

$$H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma) \equiv \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial H^\kappa(r_{ij}; \sigma)}{\partial r_{ij}} \quad (\text{E.2})$$

verwendet wurde. Desweiteren folgt für den Dipolterm ($\mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa} \equiv \mathbf{p}_j^\kappa + \mathbf{p}_j^\varepsilon$)

$$\nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa} H^\kappa(r_{ij}; \sigma)] = \mathbf{r}_{ij} (\mathbf{r}_{ij} \mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa}) H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma) + \mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa} H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma), \quad (\text{E.3})$$

wobei hier erneut die Definition (E.2) sowie der analoge Ausdruck

$$H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma) \equiv \frac{1}{r_{ij}} \frac{\partial H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma)}{\partial r_{ij}} \quad (\text{E.4})$$

eingeht. Im Falle $j = i$ nimmt der Dipolterm die Form

$$\lim_{\mathbf{r}_j \rightarrow \mathbf{r}_i} \nabla_{\mathbf{r}_i} [\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa} H^\kappa(r_{ij}; \sigma)] = \mathbf{p}_j^{\varepsilon\kappa} H^{\kappa(1)}(0; \sigma) \quad (\text{E.5})$$

an.

E.2 Das Integral H^κ und dessen Ableitungen

Als Lösung für das in (3.47) definierte Integral $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ erhält man den Ausdruck [139]

$$H^\kappa(r_{ij}; \sigma) = \frac{1}{2r_{ij}} \exp\left(\frac{\kappa^2 \sigma^2}{2}\right) \left[\exp(-\kappa r_{ij}) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}} - \frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right) - \exp(\kappa r_{ij}) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}} + \frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right]. \quad (\text{E.6})$$

Hier taucht wieder die Funktion $\operatorname{erfc}(x) = 1 - \operatorname{erf}(x)$ auf, welche das Komplement der Fehlerfunktion $\operatorname{erf}(x)$ ist [137]. Im Falle $j = i$ geht (E.6) in

$$H^\kappa(0; \sigma) = \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\pi}\sigma} - \kappa \exp\left(\frac{\kappa^2 \sigma^2}{2}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}}\right) \quad (\text{E.7})$$

über.

Zur Berechnung der benötigten Ableitungen von $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ wurden in Anhang E.1 die Funktionen $H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma)$ und $H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma)$ eingeführt. Wenn man (E.6) in die Definition (E.2) von $H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma)$ einsetzt, dann erhält man [139]

$$H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma) = \frac{\sqrt{2}}{\sqrt{\pi}\sigma r_{ij}^2} \exp\left(-\frac{r_{ij}^2}{2\sigma^2}\right) - \frac{1}{2r_{ij}^3} \exp\left(\frac{\kappa^2 \sigma^2}{2}\right) \left[(1 + \kappa r_{ij}) \exp(-\kappa r_{ij}) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}} - \frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right) - (1 - \kappa r_{ij}) \exp(\kappa r_{ij}) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}} + \frac{r_{ij}}{\sqrt{2}\sigma}\right) \right]. \quad (\text{E.8})$$

Dieser Ausdruck reduziert sich im Falle $j = i$ [siehe Gleichung (E.5)] auf die Formel

$$H^{\kappa(1)}(0; \sigma) = -\frac{\sqrt{2}(1 - \kappa^2 \sigma^2)}{3\sqrt{\pi}\sigma^3} - \frac{\kappa^3}{3} \exp\left(\frac{\kappa^2 \sigma^2}{2}\right) \operatorname{erfc}\left(\frac{\kappa \sigma}{\sqrt{2}}\right). \quad (\text{E.9})$$

Abschließend bleibt noch die in (E.4) definierte Funktion $H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma)$, welche mit Hilfe der Beziehung

$$H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma) = r_{ij}^{-2} [\kappa^2 H^\kappa(r_{ij}; \sigma) - 3H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma) - 4\pi G(r_{ij}; \sigma)] \quad (\text{E.10})$$

berechnet werden kann.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Born-Modell eines hydratisierten Ions	2
1.2	Kirkwood-Modell eines solvatisierten Moleküls	5
1.3	Chemische Struktur einer Polypeptidkette	6
1.4	Struktur des Proteins BPTI	8
1.5	Mikroskopisches Protein-Lösungsmittel-System mit periodischen Randbedingungen	13
1.6	Kontinuumsmodell für die Solvatation eines Proteins	17
2.1	Querschnitt durch ein diskretisiertes Modell einer Kirkwood-Kugel (dielektrisches Lösungsmittelkontinuum)	43
2.2	Die charakteristischen Funktionen $\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$ und $\Theta^K(\mathbf{r})$	44
2.3	Die Komponente F_x^ε der auf die Ladung $+e$ wirkenden Reaktions- feldkraft \mathbf{F}^ε	45
2.4	Reaktionsfeldenergie W^ε der Elementarladung $+e$	46
2.5	Die Beträge der Reaktionsfeldkräfte \mathbf{F}_i^ε im Verhältnis zu den Be- trägen der Kräfte \mathbf{F}_i^{MD} aus der MD-Simulation des BPTI-Wasser- Systems	49
2.6	Raumwinkel Ω_i zwischen den Kräften \mathbf{F}_i^ε und \mathbf{F}_i^{MD}	50
3.1	Querschnitt durch ein diskretisiertes Modell einer Kirkwood-Kugel (LPB-Lösungsmittelkontinuum)	70
3.2	Die Komponente $F_x^{\varepsilon\kappa}$ der auf die Ladung $+e$ wirkenden Reaktions- feldkraft $\mathbf{F}^{\varepsilon\kappa}$ (ionischer Fall)	71
3.3	Reaktionsfeldenergie $W^{\varepsilon\kappa}$ der Elementarladung $+e$ (ionischer Fall)	72
3.4	Die Komponente $F_x^{\varepsilon\kappa}$ der auf die Ladung $+e$ wirkenden Reaktions- feldkraft $\mathbf{F}^{\varepsilon\kappa}$ (allgemeiner Fall)	73
3.5	Reaktionsfeldenergie $W^{\varepsilon\kappa}$ der Elementarladung $+e$ (allgemeiner Fall)	74
4.1	Reaktionsfeldkorrektur mit dem Kirkwood-Modell	78
4.2	Hierarchisches Wechselwirkungsschema von SAMM	82
4.3	Ausschnitt einer Wechselwirkungssphäre auf der höchsten Hierar- chiestufe	85
4.4	Ein Cluster der höchsten Hierarchiestufe wandert durch die Lö- sungsmittelgrenze	87

Abbildungsverzeichnis

4.5	Dipol-Dipol-Korrelationsfunktionen $h_{\Delta}(r)$ für verschiedene Simulationssysteme	91
C.1	Kontinuumsmodell eines Ions, das von einem linearen Dielektrikum umgeben ist und auf das ein homogenes externes Feld einwirkt	104

Tabellenverzeichnis

1.1	Typische Größenordnungen für dynamische Prozesse in Proteinen	9
2.1	Verwendete van der Waals-Radien R_i^{vdW} für die verschiedenen Atomtypen	51
2.2	Vergleich von Reaktionsfeldenergien W^ε (dielektrischer Fall) . . .	51
3.1	Vergleich von Reaktionsfeldenergien $W^{\varepsilon\kappa}$ (ionischer und allgemeiner Fall)	75

Literaturverzeichnis

- [1] P. Debye. Einige Resultate einer kinetischen Theorie der Isolatoren. *Phys. Z.* **13**, 97–100 (1912). [1](#)
- [2] P. W. Atkins. *Physikalische Chemie*. VCH, Weinheim (1990). [1](#)
- [3] M. Born. Volumen und Hydratationswärme der Ionen. *Z. Phys.* **1**, 45–48 (1920). [1](#), [2](#), [4](#), [19](#)
- [4] A. Warshel und S. T. Russell. Calculations of electrostatic interactions in biological systems and in solutions. *Quart. Rev. Biophys.* **17**, 283–422 (1984). [2](#), [3](#)
- [5] J. D. Jackson. *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, New York (1975). [2](#), [4](#), [24](#), [26](#), [27](#), [41](#), [56](#), [103](#), [105](#)
- [6] W. Greiner. *Klassische Elektrodynamik*. Verlag Harri Deutsch, Frankfurt am Main, Thun (1991). [2](#), [103](#), [105](#)
- [7] B. Roux und T. Simonson. Implicit solvent models. *Biophys. Chem.* **78**, 1–20 (1999). [2](#), [3](#), [17](#)
- [8] Roche Lexikon Medizin, Online-Ausgabe. Urban & Fischer.
URL www.gesundheit.de/roche [3](#)
- [9] R. F. Schmidt und G. Thews (Herausgeber). *Physiologie des Menschen*. Springer-Verlag, Berlin (1985). [3](#), [5](#)
- [10] G. Gouy. Sur la constitution de la charge électrique a la surface d'un électrolyte. *J. Phys. (Paris)* **9**, 457–468 (1910). [3](#)
- [11] D. L. Chapman. A contribution to the theory of electrocapillarity. *Phil. Mag.* **25**, 475–481 (1913). [3](#)
- [12] M. E. Davis und J. A. McCammon. Electrostatics in biomolecular structure and dynamics. *Chem. Rev.* **90**, 509–521 (1990). [3](#), [17](#)

- [13] F. Fogolari, A. Brigo und H. Molinari. The Poisson–Boltzmann equation for biomolecular electrostatics: A tool for structural biology. *J. Mol. Recognit.* **15**, 377–392 (2002). 3
- [14] F. Fogolari, P. Zuccato, G. Esposito und P. Viglino. Biomolecular electrostatics with the linearized Poisson–Boltzmann equation. *Biophys. J.* **76**, 1–16 (1999). 3, 17, 54
- [15] I. A. Shkel, O. V. Tsodikov und M. T. Record, Jr. Complete asymptotic solution of cylindrical and spherical Poisson–Boltzmann equations at experimental salt concentrations. *J. Phys. Chem. B* **104**, 5161–5170 (2000). 3
- [16] P. Debye und E. Hückel. Zur Theorie der Elektrolyte. *Phys. Z.* **24**, 185–206 (1923). 3, 4, 17, 53, 54
- [17] S. C. Harvey. Treatment of electrostatic effects in macromolecular modeling. *Proteins* **5**, 78–92 (1989). 3, 69, 71
- [18] A. L. Lehninger. *Grundkurs Biochemie*. Walter de Gruyter, Berlin (1984). 3, 7
- [19] J. G. Kirkwood. Theory of solutions of molecules containing widely separated charges with special application to zwitterions. *J. Chem. Phys.* **2**, 351–361 (1934). 4, 5, 15, 42, 47, 69, 70, 77, 79, 97
- [20] I. N. Bronstein und K. A. Semendjajew. *Taschenbuch der Mathematik*. Verlag Harri Deutsch, Thun, Frankfurt am Main (1989). 4, 79
- [21] T. E. Creighton (Herausgeber). *Protein Folding*. W. H. Freeman and Company, New York (1992). 5, 7, 9
- [22] C. Tanford und J. G. Kirkwood. Theory of protein titration curves. I. General equations for impenetrable spheres. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5333–5339 (1957). 5
- [23] C. Tanford. Theory of protein titration curves. II. Calculations for simple models at low ionic strength. *J. Am. Chem. Soc.* **79**, 5340–5347 (1957). 5
- [24] C. Branden und J. Tooze. *Introduction to Protein Structure*. Garland Publishing, New York (1998). 5, 7, 10
- [25] C. Niedermeier. *Effiziente Modellierung elektrostatischer Wechselwirkungen in Proteindynamikrechnungen*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1994). 6, 14, 15, 77, 81, 93

- [26] W. Hoppe, W. Lohmann, H. Markl und H. Ziegler (Herausgeber). *Biophysik*. Springer-Verlag, Berlin (1982). 7
- [27] T. E. Creighton. *Proteins*. W. H. Freeman and Company, New York (1993). 7
- [28] W. Humphrey, A. Dalke und K. Schulten. VMD - visual molecular dynamics. *J. Mol. Graphics* **14**, 33–38 (1996). 8
- [29] M. Marquart, J. Walter, J. Deisenhofer, W. Bode und R. Huber. The geometry of the reactive site and of the peptide groups in trypsin, trypsinogen and its complexes with inhibitors. *Acta Crystallogr. Sec. B* **39**, 480–490 (1983). 7, 47
- [30] J. A. McCammon und S. C. Harvey. *Dynamics of proteins and nucleic acids*. Cambridge University Press, Cambridge (1989). 7, 9
- [31] C. R. Cantor und P. R. Schimmel. *Biophysical Chemistry, Part II: Techniques for the study of biological structure and function*. W. H. Freeman and Company, New York (1980). 8
- [32] H. M. Berman, T. Battistuz, T. N. Bhat, W. F. Bluhm *et al.* The Protein Data Bank. *Acta Crystallogr. Sec. D* **58**, 899–907 (2002).
URL www.rcsb.org/pdb 8
- [33] C. L. Brooks III, M. Karplus und B. M. Pettitt. *Proteins: A Theoretical Perspective of Dynamics, Structure, and Thermodynamics*. John Wiley & Sons, New York (1988). 9, 11
- [34] J. A. McCammon. Protein dynamics. *Rep. Prog. Phys.* **47**, 1–46 (1984). 9
- [35] J. A. McCammon, B. R. Gelin und M. Karplus. Dynamics of folded proteins. *Nature* **267**, 585–590 (1977). 10
- [36] M. Levitt. Molecular dynamics of macromolecules in water. *Chem. Scr.* **29A**, 197–203 (1989). 10, 12
- [37] W. F. van Gunsteren und H. J. C. Berendsen. Computer simulation of molecular dynamics: Methodology, applications, and perspectives in chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 992–1023 (1990). 10, 11, 12
- [38] M. P. Allen und D. J. Tildesley. *Computer Simulation of Liquids*. Oxford University Press, Oxford (1996). 10, 12, 15, 77, 95
- [39] H. J. C. Berendsen. Bio-molecular dynamics comes of age. *Science* **271**, 954–955 (1996). 10

- [40] H. Grubmüller, B. Heymann und P. Tavan. Ligand binding: Molecular mechanics calculation of the streptavidin-biotin rupture force. *Science* **271**, 997–999 (1996). [10](#)
- [41] S. Spörlein, H. Carstens, H. Satzger, C. Renner, R. Behrendt, L. Moroder, P. Tavan, W. Zinth und J. Wachtveitl. Ultrafast spectroscopy reveals subnanosecond peptide conformational dynamics and validates molecular dynamics simulation. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **99**, 7998–8002 (2002). [10](#), [93](#)
- [42] R. Lavery, A. Leburn, J.-F. Allemand, D. Bensimon und V. Croquette. Structure and mechanics of single biomolecules: Experiment and simulation. *J. Phys.: Condens. Matter* **14**, R383–R414 (2002). [10](#)
- [43] M. Karplus und J. A. McCammon. Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature Struct. Biol.* **9**, 646–652 (2002). [10](#)
- [44] T. Hansson, C. Oostenbrink und W. F. van Gunsteren. Molecular dynamics simulations. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **12**, 190–196 (2002). [10](#)
- [45] L. Verlet. Computer “experiments” on classical fluids. I. Thermodynamical properties of Lennard–Jones molecules. *Phys. Rev.* **159**, 98–103 (1967). [10](#)
- [46] B. R. Brooks, 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). [11](#), [33](#), [46](#), [48](#)
- [47] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. A. Case, U. C. Singh, C. Ghio, G. Alagona, S. Profeta, Jr. und P. Weiner. A new force field for molecular mechanical simulation of nucleic acids and proteins. *J. Am. Chem. Soc.* **106**, 765–784 (1984). [11](#)
- [48] D. A. Pearlman, D. A. Case, J. W. Caldwell, W. R. Ross, T. E. Cheatham, III, S. DeBolt, D. Ferguson, G. Seibel und P. Kollman. AMBER, a computer program for applying molecular mechanics, normal mode analysis, molecular dynamics and free energy calculations to elucidate the structures and energies of molecules. *Comput. Phys. Commun.* **91**, 1–41 (1995). [11](#), [33](#)
- [49] A. Rahman und F. H. Stillinger. Molecular dynamics study of liquid water. *J. Chem. Phys.* **55**, 3336–3359 (1971). [11](#)
- [50] W. L. Jorgensen, 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). [11](#), [46](#), [90](#)

- [51] J. Hermans, H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren und J. P. M. Postma. A consistent empirical potential for water–protein interactions. *Biopolymers* **23**, 1513–1518 (1984). [11](#)
- [52] W. F. van Gunsteren und H. J. C. Berendsen. Computer simulation as a tool for tracing the conformational differences between proteins in solution and in the crystalline state. *J. Mol. Biol.* **176**, 559–564 (1984). [12](#)
- [53] D. van Belle, M. Prévost und S. J. Wodak. Electrostatic properties of solvated proteins: A microscopic analysis based on computer simulations. *Chem. Scr.* **29A**, 181–189 (1989). [12](#)
- [54] M. M. Teeter. Water-protein interactions: Theory and experiment. *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* **20**, 577–600 (1991). [12](#)
- [55] C. L. Brooks III und M. Karplus. Deformable stochastic boundaries in molecular dynamics. *J. Chem. Phys.* **79**, 6312–6325 (1983). [12](#)
- [56] A. Brünger, C. L. Brooks III und M. Karplus. Stochastic boundary conditions for molecular dynamics simulations of ST2 water. *Chem. Phys. Lett.* **105**, 495–500 (1984). [12](#)
- [57] C. L. Brooks III und M. Karplus. Solvent effects on protein motion and protein effects on solvent motion. Dynamics of the active site region of lysozyme. *J. Mol. Biol.* **208**, 159–181 (1989). [12](#)
- [58] B. Heymann und H. Grubmüller. Elastic properties of poly(ethylene-glycol) studied by molecular dynamics stretching simulations. *Chem. Phys. Lett.* **307**, 425–432 (1999). [12](#)
- [59] H. Bekker. Unification of box shapes in molecular simulations. *J. Comput. Chem.* **18**, 1930–1942 (1997). [13](#)
- [60] B. A. Luty, M. E. Davis, I. G. Tironi und W. F. van Gunsteren. A comparison of particle-particle, particle-mesh and Ewald methods for calculating electrostatic interactions in periodic molecular systems. *Mol. Sim.* **14**, 11–20 (1994). [13](#)
- [61] B. A. Luty, I. G. Tironi und W. F. van Gunsteren. Lattice-sum methods for calculating electrostatic interactions in molecular simulations. *J. Chem. Phys.* **103**, 3014–3021 (1995). [13](#)
- [62] C. Sagui und T. A. Darden. Molecular dynamics simulations of biomolecules: Long-range electrostatic effects. *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **28**, 155–179 (1999). [13](#)

- [63] D. Frenkel und B. Smit. *Understanding Molecular Simulation*. Academic Press, San Diego (2002). [13](#), [95](#)
- [64] P. H. Hünenberger 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). [14](#), [15](#), [93](#)
- [65] P. H. Hünenberger 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). [14](#), [15](#), [93](#)
- [66] C. L. Brooks III, 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). [14](#)
- [67] R. J. Loncharich und B. R. Brooks. The effects of truncating long-range forces on protein dynamics. *Proteins* **6**, 32–45 (1989). [14](#)
- [68] P. E. Smith und W. F. van Gunsteren. Methods for the evaluation of long range electrostatic forces in computer simulations of molecular systems. In W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner und A. J. Wilkinson (Herausgeber), *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, Band 2, Seiten 182–212. ESCOM, Leiden (1993). [14](#), [17](#)
- [69] P. H. Hünenberger 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). [14](#), [15](#), [81](#), [89](#), [93](#)
- [70] J. A. Barker und R. O. Watts. Monte Carlo studies of the dielectric properties of water-like models. *Mol. Phys.* **26**, 789–792 (1973). [14](#), [15](#), [89](#), [93](#)
- [71] I. G. Tironi, 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). [14](#), [15](#), [78](#), [81](#), [89](#), [93](#)
- [72] G. Mathias, 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). [14](#), [15](#), [16](#), [21](#), [47](#), [77](#), [83](#), [84](#), [85](#), [88](#), [89](#), [90](#), [91](#), [93](#), [94](#)
- [73] L. Greengard und V. Rokhlin. On the evaluation of electrostatic interactions in molecular modeling. *Chem. Scr.* **29A**, 139–144 (1989). [14](#)

- [74] M. O. Fenley, W. K. Olson, K. Chua und A. H. Boschitsch. Fast adaptive multipole method for computation of electrostatic energy in simulations of polyelectrolyte DNA. *J. Comput. Chem.* **17**, 976–991 (1996). [14](#)
- [75] F. Figueirido, R. M. Levy, R. Zhou und B. J. Berne. Large scale simulation of macromolecules in solution: Combining the periodic fast multipole method with multiple time step integrators. *J. Chem. Phys.* **106**, 9835–9849 (1997). [14](#)
- [76] C. Niedermeier und P. Tavan. A structure adapted multipole method for electrostatic interactions in protein dynamics. *J. Chem. Phys.* **101**, 734–748 (1994). [14](#), [15](#), [47](#), [77](#), [81](#), [83](#), [93](#)
- [77] C. Niedermeier und P. Tavan. Fast version of the structure adapted multipole method—efficient calculation of electrostatic forces in protein dynamics. *Mol. Sim.* **17**, 57–66 (1996). [14](#), [15](#), [47](#), [77](#), [79](#), [81](#), [83](#), [88](#), [89](#), [93](#)
- [78] M. Eichinger, H. Grubmüller, H. Heller und P. Tavan. FAMUSAMM: An algorithm for rapid evaluation of electrostatic interactions in molecular dynamics simulations. *J. Comput. Chem.* **18**, 1729–1749 (1997). [15](#), [47](#), [81](#)
- [79] H. Grubmüller und P. Tavan. Multiple time step algorithms for molecular dynamics simulations of proteins: How good are they? *J. Comput. Chem.* **19**, 1534–1552 (1998). [15](#), [47](#)
- [80] M. Eichinger. *Paralleler schneller Multipolalgorithmus mit Mehrschrittverfahren für Molekulardynamiksimulationen*. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München (1995). [15](#)
- [81] M. Eichinger. *Berechnung molekularer Eigenschaften in komplexer Lösungsumgebung: Dichtefunktionaltheorie kombiniert mit einem Molekularmechnik-Kraftfeld*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1999). [15](#), [93](#)
- [82] M. Eichinger, 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). [15](#), [93](#)
- [83] G. Mathias. *Elektrostatische Wechselwirkungen in komplexen Flüssigkeiten und ihre Beschreibung mit Molekulardynamiksimulationen*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (2004). [15](#), [83](#), [84](#), [85](#), [88](#), [90](#), [91](#), [93](#)

- [84] G. Mathias und P. Tavan. Angular resolution and range of dipole-dipole correlations in water. *J. Chem. Phys.* **120**, 4393–4403 (2004). [15](#), [92](#), [93](#)
- [85] J. Tomasi und M. Persico. Molecular interactions in solution: An overview of methods based on continuous distributions of the solvent. *Chem. Rev.* **94**, 2027–2094 (1994). [17](#)
- [86] A. Nicholls und B. Honig. A rapid finite difference algorithm, utilizing successive over-relaxation to solve the Poisson–Boltzmann equation. *J. Comput. Chem.* **12**, 435–445 (1991). [18](#)
- [87] M. E. Davis, J. D. Madura, B. A. Luty und J. A. McCammon. Electrostatics and diffusion of molecules in solution: Simulations with the University of Houston Brownian dynamics program. *Comput. Phys. Commun.* **62**, 187–197 (1991). [18](#), [50](#), [74](#)
- [88] M. K. Gilson, M. E. Davis, B. A. Luty und J. A. McCammon. Computation of electrostatic forces on solvated molecules using the Poisson–Boltzmann equation. *J. Phys. Chem.* **97**, 3591–3600 (1993). [18](#)
- [89] Z. Zhou, P. Payne, M. Vasquez, N. Kuhn und M. Levitt. Finite-difference solution of the Poisson–Boltzmann equation: Complete elimination of self-energy. *J. Comput. Chem.* **11**, 1344–1351 (1996). [18](#)
- [90] C. M. Cortis und R. A. Friesner. An automatic three-dimensional finite element mesh generation system for the Poisson–Boltzmann equation. *J. Comput. Chem.* **18**, 1570–1590 (1997). [18](#)
- [91] C. M. Cortis und R. A. Friesner. Numerical solution of the Poisson–Boltzmann equation using tetrahedral finite-element meshes. *J. Comput. Chem.* **18**, 1591–1608 (1997). [18](#)
- [92] M. Holst, N. Baker und F. Wang. Adaptive multilevel finite element solution of the Poisson–Boltzmann equation I. Algorithms and examples. *J. Comput. Chem.* **21**, 1319–1342 (2000). [18](#)
- [93] N. Baker, M. Holst und F. Wang. Adaptive multilevel finite element solution of the Poisson–Boltzmann equation II. Refinement at solvent-accessible surfaces in biomolecular systems. *J. Comput. Chem.* **21**, 1343–1352 (2000). [18](#)
- [94] D. Horvath, D. van Belle, G. Lippens und S. J. Wodak. Development and parametrization of continuum solvent models. I. Models based on the boundary element method. *J. Chem. Phys.* **104**, 6679–6695 (1996). [18](#)

- [95] A. H. Boschitsch, M. O. Fenley und H.-X. Zhou. Fast boundary element method for the linear Poisson–Boltzmann equation. *J. Phys. Chem. B* **106**, 2741–2754 (2002). [18](#)
- [96] A. J. Bordner und G. A. Huber. Boundary element solution of the linear Poisson–Boltzmann equation and a multipole method for the rapid calculation of forces on macromolecules in solution. *J. Comput. Chem.* **24**, 353–367 (2003). [18](#)
- [97] C. Niedermeier und K. Schulten. Molecular dynamics simulations in heterogeneous dielectrics and Debye–Hückel media — application to the protein bovine pancreatic trypsin inhibitor. *Mol. Sim.* **8**, 361–387 (1992). [18](#), [54](#)
- [98] A. Warshel 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). [18](#)
- [99] A. Papazyan und M. Maroncelli. Simulations of solvation in a Brownian dipole lattice. *J. Chem. Phys.* **95**, 9219–9241 (1991). [18](#)
- [100] A. Papazyan und A. Warshel. Continuum and dipole-lattice models of solvation. *J. Phys. Chem. B* **101**, 11254–11264 (1997). [18](#)
- [101] S. Boresch und O. Steinhauser. Rationalizing the effects of modified electrostatic interactions in computer simulations: The dielectric self-consistent field method. *J. Chem. Phys.* **111**, 8271–8274 (1999). [18](#)
- [102] S. Boresch und O. Steinhauser. The dielectric self-consistent field method. I. Highways, byways, and illustrative results. *J. Chem. Phys.* **115**, 10780–10792 (2001). [18](#)
- [103] S. Boresch und O. Steinhauser. The dielectric self-consistent field method. II. Application to the study of finite range effects. *J. Chem. Phys.* **115**, 10793–10807 (2001). [18](#)
- [104] W. C. Still, A. Tempczyk, R. C. Hawley und T. Hendrickson. Semianalytical treatment of solvation for molecular mechanics and dynamics. *J. Am. Chem. Soc.* **112**, 6127–6129 (1990). [19](#), [41](#), [94](#)
- [105] G. D. Hawkins, C. J. Cramer und D. G. Truhlar. Pairwise solute descreening of solute charges from a dielectric medium. *Chem. Phys. Lett.* **246**, 122–129 (1995). [19](#)
- [106] D. Bashford und D. A. Case. Generalized Born models of macromolecular solvation effects. *Ann. Rev. Phys. Chem.* **51**, 129–152 (2000). [19](#)

- [107] M. S. Lee, F. R. Salsbury, Jr. und C. L. Brooks III. Novel generalized Born methods. *J. Chem. Phys.* **116**, 10606–10614 (2002). [19](#)
- [108] M. Scarsi, J. Apostolakis und A. Caffisch. Comparison of a GB solvation model with explicit solvent simulations: Potentials of mean force and conformational preferences of alanine dipeptide and 1,2-dichloroethane. *J. Phys. Chem. B* **102**, 3637–3641 (1998). [19](#)
- [109] C. P. Sosa, T. Hewitt, M. R. Lee und D. A. Case. Vectorization of the generalized Born model for molecular dynamics on shared-memory computers. *J. Mol. Struct.* **549**, 193–201 (2001). [19](#)
- [110] D. Qiu, P. S. Shenkin, F. P. Hollinger und W. C. Still. The GB/SA continuum model for solvation. A fast analytical method for the calculation of approximate Born radii. *J. Phys. Chem. A* **101**, 3005–3014 (1997). [19](#)
- [111] B. Jayaram, D. Sprous und D. L. Beveridge. Solvation free energy of biomacromolecules: Parameters for a modified generalized Born model consistent with the AMBER force field. *J. Phys. Chem. B* **102**, 9571–9576 (1998). [19](#)
- [112] J. Zhu, Y. Shi und H. Liu. Parametrization of a generalized Born/solvent-accessible surface area model and applications to the simulation of protein dynamics. *J. Phys. Chem. B* **106**, 4844–4853 (2002). [19](#), [41](#), [94](#)
- [113] A. Onufriev, D. A. Case und D. Bashford. Effective Born radii in the generalized Born approximation: The importance of being perfect. *J. Comput. Chem.* **23**, 1297–1304 (2002). [19](#)
- [114] M. Schaefer und M. Karplus. A comprehensive analytical treatment of continuum electrostatics. *J. Phys. Chem.* **100**, 1578–1599 (1996). [19](#), [20](#), [33](#)
- [115] M. Schaefer, C. Bartels und M. Karplus. Solution conformations and thermodynamics of structured peptides: Molecular dynamics simulation with an implicit solvation model. *J. Mol. Biol.* **284**, 835–848 (1998). [19](#), [48](#), [50](#), [51](#), [94](#)
- [116] M. Schaefer, C. Bartels, F. Leclerc und M. Karplus. Effective atom volumes for implicit solvent models: Comparison between Voronoi volumes and minimum fluctuation volumes. *J. Comput. Chem.* **22**, 1857–1879 (2001). [19](#), [33](#)
- [117] M. E. Davis. The inducible multipole solvation model: A new model for solvation effects on solute electrostatics. *J. Chem. Phys.* **100**, 5149–5159 (1994). [19](#), [95](#)

- [118] L. David und M. J. Field. Adapting the inducible multipole solvation model for use in molecular dynamics simulations. *Chem. Phys. Lett.* **245**, 371–376 (1995). [19](#), [95](#)
- [119] H. Sklenar, F. Eisenhaber, M. Poncin und R. Lavery. Including solvent and counterion effects in the force fields of macromolecular mechanics: The field integrated electrostatic approach (FIESTA). In D. L. Beveridge und R. Lavery (Herausgeber), *Theoretical Biochemistry & Molecular Biophysics, 2. Proteins*, Seiten 317–335. Adenine Press, New York (1991). [20](#), [25](#), [56](#), [140](#)
- [120] B. Egwolf und P. Tavan. Continuum description of solvent dielectrics in molecular-dynamics simulations of proteins. *J. Chem. Phys.* **118**, 2039–2056 (2003). [20](#), [21](#), [23](#), [93](#), [94](#)
- [121] B. Egwolf 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). [20](#), [21](#), [53](#), [94](#)
- [122] M. Kloppenburg und P. Tavan. Deterministic annealing for density estimation by multivariate normal mixtures. *Phys. Rev. E* **55**, 2089–2092 (1997). [29](#)
- [123] S. Albrecht, J. Busch, M. Kloppenburg, F. Metze und P. Tavan. Generalized radial basis function networks for classification and novelty detection: Self-organization of optimal Bayesian decision. *Neural Networks* **13**, 1075–1093 (2000). [29](#)
- [124] W. F. van Gunsteren und H. J. C. Berendsen. *GROMOS Manual*. BIOMOS b.v., Biomolecular Software, Groningen, the Netherlands. [33](#)
- [125] D. Sitkoff, K. A. Sharp und B. Honig. Accurate calculation of hydration free energies using macroscopic solvent models. *J. Phys. Chem.* **98**, 1978–1988 (1994). [41](#), [94](#)
- [126] P. F. B. Gonçalves und H. Stassen. New approach to free energy of solvation applying continuum models to molecular dynamics simulation. *J. Comput. Chem.* **23**, 706–714 (2002). [41](#), [94](#)
- [127] H. Alper 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). [45](#)
- [128] J.-P. Ryckaert, G. Ciccotti und H. J. C. Berendsen. Numerical integration of the Cartesian equations of motion of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes. *J. Comput. Phys.* **23**, 327–341 (1977). [47](#)

- [129] J. Richardi, C. Millot und P. H. Fries. A molecular Ornstein–Zernike study of popular models for water and methanol. *J. Chem. Phys.* **110**, 1138–1147 (1999). [47](#)
- [130] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria *et al.* *Gaussian 98 (Revision A.7)*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA (1998). [50](#)
- [131] J. M. Briggs, J. D. Madura, M. E. Davis, M. K. Gilson *et al.* *University of Houston Brownian Dynamics Program User’s Guide and Programmer’s Manual (Release 5.1.exp)*. University of Houston (1995). [50](#), [52](#)
- [132] V. Kräutler, 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). [90](#)
- [133] P. Tavan, 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 Druck. [92](#), [93](#)
- [134] M. Nonella, G. Mathias und P. Tavan. The infrared spectrum of p-benzoquinone in water obtained from a hybrid molecular dynamics simulation. *J. Phys. Chem. A* **107**, 8638–8647 (2003). [93](#), [94](#)
- [135] C. Braess. *Implementierung einer Kontinuumstheorie für elektrostatische Wechselwirkungen in Molekulardynamik-Simulationen*. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München (2003). [94](#)
- [136] L. Onsager. Electric moments of molecules in liquids. *J. Am. Chem. Soc.* **58**, 1486–1493 (1936). [103](#)
- [137] G. Arfken. *Mathematical Methods for Physicists*. Academic Press, San Diego (1985). [110](#), [111](#), [114](#)
- [138] M. Kofler. *Maple V Release 3*. Addison-Wesley, Bonn (1995). [111](#)
- [139] B. Egwolf. *Effiziente Beschreibung der Elektrostatik von Proteinen in ionenhaltigem Wasser*. Diplomarbeit, Ludwig-Maximilians-Universität München (1998). [114](#)

Abkürzungen und Symbole

Abkürzungen

Folgende Liste enthält die in diese Arbeit verwendeten Abkürzungen und die Nummern der Seiten, auf denen diese Abkürzungen eingeführt wurden.

ACE	Analytic Continuum Electrostatics	19
BPTI	Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor	7
DFT	Dichtefunktionaltheorie	15
DNA	Desoxyribonukleinsäure	76
DSCF	Dielectric Self-Consistent Field	18
ESP	Electrostatic Potential	50
FD	finite Differenzen	18
FE	finite Elemente	18
FIESTA	Field Integrated Electrostatic Approach	20
GB	Generalized Born	19
IMPS	Inducible Multipole Solvation	19
LPB	linearisierte PB	3
MD	Molekulardynamik	10
MM	molekularmechanisch	11
NPT	Teilchenzahl, Druck und Temperatur	90
PB	Poisson-Boltzmann	3
RE	Randelemente	18
RF14	Simulation mit Reaktionsfeldkorrektur und $R^c = 14 \text{ \AA}$	90
RF20	Simulation mit Reaktionsfeldkorrektur und $R^c = 20 \text{ \AA}$	90
RF40	Simulation mit Reaktionsfeldkorrektur und $R^c = 40 \text{ \AA}$	90
RNA	Ribonukleinsäure	76

Abkürzungen und Symbole

SAMM	strukturadaptierte Multipolmethode	14
SAMM-RF	strukturadaptierte Multipolmethode kombiniert mit dem Kirkwood-Reaktionsfeld	89
SC14	Simulation ohne Reaktionsfeldkorrektur mit $R^c = 14 \text{ \AA}$	90
SC20	Simulation ohne Reaktionsfeldkorrektur mit $R^c = 20 \text{ \AA}$	90
SC40	Simulation ohne Reaktionsfeldkorrektur mit $R^c = 40 \text{ \AA}$	90
SHAKE	Algorithmus für MD-Simulationen	47
TIP3P	Wassermodell	46

Symbole

Folgende Liste enthält die in dieser Arbeit verwendeten Symbole, mit kurzen Erklärungen und die Nummern der Seiten, auf denen diese Symbole eingeführt oder definiert wurden.

$a_i(\mathbf{r})$	Partitionsfunktion	29
c_R	Proportionalitätskonstante	33, 48
c_ϕ	Skalierungsfaktor	40, 46
c_ε	Konstante	24
c_κ	Konstante	54
C_n	Koeffizienten des Kirkwood-Potentials	4, 97
d	maximale Ausdehnung eines Proteins	12
d_0, d_1, d_2	Grenzen von Abstandsklassen	83
$\text{erf}(x)$	Fehlerfunktion	110, 114
$\text{erfc}(x)$	Komplement der Fehlerfunktion $\text{erf}(x)$	111, 114
$\exp(x)$	Exponentialfunktion e^x	29
$\mathbf{E}(\mathbf{r})$	elektrisches Feld	24
\mathbf{E}^{ex}	homogenes externes Feld	103
$\mathbf{E}_i^{ex}(\mathbf{r})$	externes Feld des i -ten Atoms	35
$f(\mathbf{r})$	beliebige Funktion	25
$\mathbf{f}(\mathbf{r})$	vektorwertige Funktion	26
\mathbf{F}_i	elektrostatische Kraft auf das i -te Atom	37
\mathbf{F}_i^C	Coulomb-Kraft auf das i -te Atom	37
F_i^{MD}	Betrag von \mathbf{F}_i^{MD}	48

\mathbf{F}_i^{MD}	Kraft auf das i -te Atom aus einer mikroskopischen BPTI-Wasser-Simulation 47
$\mathbf{F}_i^{\text{tot}}$	Gesamtkraft auf das i -te Atom 10
F_x^ε	x -Komponente von \mathbf{F}^ε 45
\mathbf{F}^ε	Reaktionsfeldkraft (dielektrischer Fall) 44
F_i^ε	Betrag von \mathbf{F}_i^ε 48
\mathbf{F}_i^ε	dielektrischer Anteil der Reaktionsfeldkraft auf das i -te Atom 37
\mathbf{F}_i^κ	ionischer Anteil der Reaktionsfeldkraft auf das i -te Atom 66
$F_x^{\varepsilon\kappa}$	x -Komponente von $\mathbf{F}^{\varepsilon\kappa}$ 71
$\mathbf{F}^{\varepsilon\kappa}$	Reaktionsfeldkraft (allgemeiner Fall) 71
$\mathbf{F}_i^{\varepsilon\kappa}$	gesamte Reaktionsfeldkraft auf das i -te Atom 67
$G(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i ; \sigma_i)$	normierte Gauß-Funktion 29
$h_\Delta(r)$	Dipol-Dipol-Korrelationsfunktion 90
$H(r_{ij}; \sigma_i)$	Integral 36, 110
$H^{(n)}(r_{ij}; \sigma)$	spezielle Ableitungen von $H(r_{ij}; \sigma)$ 109
$H^\kappa(r_{ij}; \sigma_i)$	Integral 63, 114
$H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma)$	spezielle Ableitung von $H^\kappa(r_{ij}; \sigma)$ 113
$H^{\kappa(2)}(r_{ij}; \sigma)$	spezielle Ableitung von $H^{\kappa(1)}(r_{ij}; \sigma)$ 113
$I(r_{ij}; c_\phi \sigma_i, \sigma_j)$	Integral 40, 110
$\hat{I}_\mathbf{r}$	Integraloperator 25
$\hat{I}_\mathbf{r}^\kappa$	Integraloperator 56
$\hat{J}_\mathbf{r}^\kappa$	Integraloperator 56
\mathbb{I}_j	Indexmenge der j -ten Wechselwirkungssphäre 79
K	höchste Abstandsklasse 84
$K(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i ; \sigma_i)$	Integralkern 39
$K_n(x)$	Funktionen zur Berechnung der Koeffizienten C_n 97
L	Ausdehnung eines Simulationssystems 12
m_i	Masse des i -ten Atoms 10
N	Zahl der Atome 4
N_K	Anzahl der Cluster der K -ten Ordnung eines Simulationssystems 84
$p_{i\alpha}$	Komponenten von \mathbf{p}_i 89

Abkürzungen und Symbole

\mathbf{p}_i	Dipolmoment des i -ten Clusters 86
$\check{p}_{j\alpha}$	Komponenten von $\check{\mathbf{p}}_j$ 80
$\check{\mathbf{p}}_j$	Gesamtdipolmoment der j -ten Wechselwirkungssphäre 80
\mathbf{p}^ε	Dipol 104
\mathbf{p}_i^ε	Dipol von $\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ 35, 36, 65
\mathbf{p}_i^κ	Dipol von $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ 60, 63
$\mathbf{p}_i^{\varepsilon\kappa}$	Summe aus \mathbf{p}_i^ε und \mathbf{p}_i^κ 113
$P_n(x)$	Legendre-Polynome 4
$P_n^{(m)}(x)$	m -te Ableitung von $P_n(x)$ 80
$\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$	Dipoldichte für das elektrische Feld 24
$\tilde{\mathbf{P}}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$	Näherung für $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ 59
$\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$	Anteil des i -ten Atoms an $\mathbf{P}^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ 30
$\tilde{\mathbf{P}}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$	Näherung für $\mathbf{P}_i^{\mathbf{E}}(\mathbf{r})$ 35
$\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$	Dipoldichte für das elektrische Potential 27
$\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$	Anteil des i -ten Atoms an $\mathbf{P}^\Phi(\mathbf{r})$ 30
$\tilde{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$	Näherung für $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ 38
$\bar{\mathbf{P}}_i^\Phi(\mathbf{r})$	alternative Näherung für $\mathbf{P}_i^\Phi(\mathbf{r})$ 40
q	Ladung 1, 103
q_i	Partiellladung des i -ten Atoms 4, 28
q_i^κ	Ladung von $\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$ 60, 63
Q_i	Ladung des i -ten Clusters 86
\check{Q}_j	Gesamtladung der j -ten Wechselwirkungssphäre 80
$Q_{i\alpha\beta}$	Komponenten von \mathcal{Q}_i 89
\mathcal{Q}_i	Gesamtquadrupolmoment des i -ten Clusters 86
$\check{Q}_{j\alpha\beta}$	Komponenten von $\check{\mathcal{Q}}_j$ 81
$\check{\mathcal{Q}}_j$	Gesamtquadrupolmoment der j -ten Wechselwirkungssphäre 81
r	Betrag von \mathbf{r} 4
r_α	Komponenten von \mathbf{r} 80
\mathbf{r}	Ortsvektor 4
\mathbf{r}^T	transponierter Ortsvektor 79
\mathbf{r}'	Ortsvektor 24
r_i	Betrag von \mathbf{r}_i 4
\mathbf{r}_i	Ortsvektor des i -ten Atoms 4

r_{ij}	Atomabstand 11, 34
$r_{ij\alpha}$	Komponenten von \mathbf{r}_{ij} 80
\mathbf{r}_{ij}	Abstandsvektor 41
r'_{ij}	Betrag von \mathbf{r}'_{ij} 87
\mathbf{r}'_{ij}	verschobener Aufpunkt des i -ten Clusters in einem lokalen Koordinatensystem 88
R	Radius 1, 103
R^c	Abschneideradius 14
R_i	Radius des i -ten Atoms 33
R_i^{vdW}	van der Waals-Radius des i -ten Atoms 33
R^ε	innerer Radius des Kirkwood-Modells 4
R^κ	äußerer Radius des Kirkwood-Modells 4
$R^{\varepsilon\kappa}$	Radius der Kirkwood-Kugel 78
\mathbb{R}	Menge der reellen Zahlen 25
s_j	effektiver Clusterradius 85
s_{ij}	gemittelter Clusterradius 88
S_j	Entwicklungskoeffizient nullter Ordnung 79
t	Zeit 10
Δt	Zeitschritt 10
$\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$	Entwicklungskoeffizienten zweiter Ordnung 79
\mathcal{T}_j	Matrix mit den Komponenten $\mathcal{T}_{j\alpha\beta}$ 79
v_i	effektives Volumen des i -ten Atoms bzw. Clusters 29, 34, 86
v'_{ij}	Teilvolumen des i -ten Clusters 86
$V_{j\alpha}$	Entwicklungskoeffizienten erster Ordnung 79
\mathbf{V}_j	Vektor mit den Komponenten $V_{j\alpha}$ 79
\mathbb{V}	begrenzttes Volumen 18
\mathbb{V}_c	Lösungsmittelkontinuum 17
\mathbb{V}_s	Simulationsgebiet 17
W	Energie 41
W^{B}	Born-Energie 2
W^{C}	Coulomb-Energie 41
W^{DH}	Debye-Hückel-Energie 3
W^{K}	Kirkwood-Energie 4

Abkürzungen und Symbole

W^{MD}	Energie aus einer mikroskopischen BPTI-Wasser-Simulation	47
W^ε	dielektrischer Anteil der Reaktionsfeldenergie	41
W^κ	ionischer Anteil der Reaktionsfeldenergie	68
$W^{\varepsilon\kappa}$	gesamte Reaktionsfeldenergie	68
$\delta_{\alpha\beta}$	Komponenten des Einheitstensors	80
$\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i)$	δ -Distribution	28
$\Delta_{\mathbf{r}}$	Laplace-Operator	24
$\varepsilon(\mathbf{r})$	dielektrische Funktion	23
ε_c	Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels	1
ε_s	Dielektrizitätskonstante des Simulationsgebietes	4
$\vartheta_i(\mathbf{r})$	Partitionsfunktion	29
$\tilde{\vartheta}_i(\mathbf{r})$	genäherte Partitionsfunktion	32
$\Theta(\mathbf{r})$	Stufenfunktion	23
$\tilde{\Theta}(\mathbf{r})$	genäherte Stufenfunktion	32
$\Theta(\mathbf{r}; R)$	Stufenfunktion für ein sphärisches Ion	103
$\Theta^{\text{K}}(\mathbf{r})$	Stufenfunktion für die Kirkwood-Kugel	43
κ	Debye-Hückel-Parameter	3, 54
λ_{ij}	Skalierungsfaktor	86
$\rho(\mathbf{r})$	Ladungsdichte	17, 24
$\rho_i(\mathbf{r})$	Ladungsdichte des i -ten Atoms	28
$\tilde{\rho}_i(\mathbf{r})$	glatte Näherung für $\rho_i(\mathbf{r})$	61
$\rho^c(\mathbf{r})$	Ionenladungsdichte	54
$\tilde{\rho}^c(\mathbf{r})$	Näherung für $\rho^c(\mathbf{r})$	64
$\rho^\kappa(\mathbf{r})$	von κ abhängige Ladungsdichte	55
$\tilde{\rho}^\kappa(\mathbf{r})$	Näherung für $\rho^\kappa(\mathbf{r})$	60
$\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$	Anteil des i -ten Atoms an $\rho^\kappa(\mathbf{r})$	58
$\tilde{\rho}_i^\kappa(\mathbf{r})$	Näherung für $\rho_i^\kappa(\mathbf{r})$	60
σ	Gauß-Radius	42
σ_i	Gauß-Radius des i -ten Atoms	29, 33
σ_{ij}	Gauß-Radius nach Mittelung	37
$\phi(\mathbf{r})$	Hilfspotential	37, 64
$\tilde{\phi}_i(\mathbf{r})$	lokale Näherung für $\phi(\mathbf{r})$	38
$\langle \phi \rangle$	lokaler Mittelwert von $\phi(\mathbf{r})$	106

$\langle \phi \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\phi(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	38
$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle$	lokaler Mittelwert von $\nabla_{\mathbf{r}} \phi(\mathbf{r})$	106
$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \phi \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\nabla_{\mathbf{r}} \phi(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	38
$\varphi(\mathbf{r})$	glattes Potential	60
$\tilde{\varphi}_i(\mathbf{r})$	lokale Näherung für $\varphi(\mathbf{r})$	60
$\langle \varphi \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\varphi(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	60
$\langle \nabla_{\mathbf{r}} \varphi \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\nabla_{\mathbf{r}} \varphi(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	60
$\Phi(\mathbf{r})$	elektrisches Potential	24
Φ^{ex}	homogenes externes Potential	105
$\Phi^{\text{H}_2\text{O}}(\mathbf{r})$	Potential einer mikroskopischen Wasserumgebung	47
$\Phi^K(\mathbf{r})$	Kirkwood-Potential	4
$\Phi^{\text{RF}}(\mathbf{r})$	Potential der Reaktionsfeldkorrektur	47
$\Phi_j^{\text{RF}}(\mathbf{r})$	Potential der Reaktionsfeldkorrektur bezüglich der j -ten Wechselwirkungssphäre	79
$\psi(\mathbf{r})$	Hilfspotential	64
$\psi^\kappa(\mathbf{r})$	Hilfspotential	64
$\langle \psi \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\psi(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	67
$\langle \psi^\kappa \rangle_i$	lokaler Mittelwert von $\psi^\kappa(\mathbf{r})$ für das i -te Atom	67
Ω_i	Raumwinkel	48
$\nabla_{\mathbf{r}}$	Nabla-Operator	24

Danksagung

Diese Dissertation entstand in der Arbeitsgruppe Theoretische Biophysik am Lehrstuhl für BioMolekulare Optik der Ludwig-Maximilians-Universität München unter der Leitung von Prof. Paul Tavan. Ihm danke ich vor allem für seine durch großes Engagement und stete Diskussionsbereitschaft gekennzeichnete Betreuung, die wesentlich zum Gelingen meiner Promotion beigetragen hat. Dabei konnte ich auch in kritischen Phasen immer auf seine Hilfe zählen. Ebenso bedanke ich mich für seine vielen wertvollen Anregungen und Beiträge, welche die vorliegende Arbeit bereichert haben, und für die hervorragende Zusammenarbeit beim Verfassen der gemeinsam veröffentlichten Originalarbeiten. Mein Dank gilt auch der Schaffung eines sehr gut ausgestatteten Arbeitsumfeldes und der materiellen Unterstützung. Darüber hinaus haben mir die gemeinsamen Sitzungen der Arbeitsgruppe im Biergarten und die alljährlichen Skiseminare in Leogang viel Freude bereitet.

Meinem langjährigen Zimmerkollegen Gerald Mathias danke ich ganz herzlich für die erfolgreiche Zusammenarbeit bei der Entwicklung des in Kapitel 4 vorgestellten SAMM-RF-Verfahrens. Ihm verdanke ich auch die MD-Simulation des BPTI-Wasser-Systems aus Abschnitt 2.4.2. Besonders dankbar bin ich ihm für eine Reihe von guten Ideen, welche in die vorliegende Arbeit eingegangen sind, sowie für viele gemeinsame Diskussionen, aus denen ich eine Menge gelernt habe. Die gemeinsame Zeit werde ich in sehr guter Erinnerung behalten. Ferner bedanke ich mich bei Carsten Braess und Gerald Mathias für ihren großen Einsatz bei der bereits in Kapitel 5 angesprochenen Teilimplementierung der atombasierten Kontinuumsmethode in das MD-Programm EGO-MMII.

Martina Stork und Andreas Weiß danke ich vor allem für ihre Großzügigkeit, welche die Endphase meiner Promotion sehr erleichtert hat. Für das Korrekturlesen der vorliegenden Arbeit bedanke ich mich bei Verena Schultheis, der ich eine Reihe wichtiger Korrekturvorschläge verdanke, sowie bei Matthias Schmitz, Andreas Weiß und Martina Stork.

Von großer Bedeutung für meine Promotion war die freundschaftliche und anregende Atmosphäre in der Arbeitsgruppe Theoretische Biophysik. Hierfür bedanke ich mich bei Heiko Carstens, Thomas Hirschberger, Galina Babizki und allen anderen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die bereits oben genannt wurden. Dieser Dank gilt auch den ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe, die mich während meiner Promotion begleitet haben und von denen ich Prof. Marco Nonel-

Danksagung

la, Paul Strodel, Markus Eichinger, Sebastian Albrecht, Tassilo Christ, Alain Laederach, Klaus Döhning, Brita Schulze-Fiehn, Andreas Wilden, Alexander Wörl, Michael Schindler und Niels Lange hervorheben möchte. Dabei haben diejenigen, die sich um die Administration der Rechner kümmern und gekümmert haben, einen besonderen Dank verdient.

Ich habe mich am Lehrstuhl für BioMolekulare Optik immer sehr gut aufgenommen und integriert gefühlt. Dafür möchte ich Prof. Wolfgang Zinth, Prof. Eberhard Riedle sowie allen derzeitigen und ehemaligen Mitarbeitern und Studenten am Lehrstuhl herzlich danken. Für die Gesellschaft und viele interessante Unterhaltungen während der Mittagspause, bedanke ich mich bei allen, die sich regelmäßig in der Mensa zum Essen getroffen haben. Rudolf Schwarz und den übrigen Werkstattmitarbeitern danke ich für die von ihnen organisierten Ausflüge und Feste, die ich in Zukunft sehr vermissen werde. Darüber hinaus bedanke ich mich besonders herzlich bei Arne Sieg und Karl-Heinz Mantel, die mir bei meiner Tätigkeit als Postmaster immer mit Rat und Tat zur Seite gestanden sind.

Bei Heinz Sklenar bedanke ich mich für handschriftliche Unterlagen mit unveröffentlichten Details zur Kontinuumsmethode FIESTA [119]. Heinz Sklenar und insbesondere Helmut Grubmüller gaben den Anstoß zur Entwicklung der in der vorliegenden Arbeit vorgestellten, atombasierten Kontinuumsmethode. Auch dafür bedanke ich mich herzlich.

Der größte Teil meiner Promotion sowie mehrere Tagungsbesuche wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des Sonderforschungsbereiches 533 (Teilprojekt C1) finanziert, wofür ich sehr dankbar bin. In diesem Zusammenhang geht mein besonderer Dank an Ines Haame, die mir immer schnell und unbürokratisch geholfen hat. Die Endphase meiner Promotion wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung (Förderinitiative zur Therapie humaner TSE-Erkrankungen, Verbundprojekt München, BFAV) und dem Bayerischen Forschungsverbund Prionen (Projektkennziffer LMU 2) gefördert. Auch dafür bedanke ich mich.

Ein ganz besonders herzliches Dankeschön gilt meiner Mutter Maria Theresia Egwolf und meinem Vater Peter Egwolf. Sie haben mir das Studium der Physik ermöglicht und mir während meiner Promotion den nötigen Rückhalt gegeben. In schweren Zeiten haben sie sich liebevoll um mich gekümmert und mich wieder aufgebaut.