

des FRET-Effekts auf sehr niedrigem Konzentrationsniveau (bis hin zu Einzelmolekülen) und in den verschiedensten Lösungsmitteln (einschließlich lebender Zellen) sowie die Aufnahme von FRET-Signalen in Echtzeit zeigen die Vielseitigkeit dieser Technik. Die kontinuierliche Weiterentwicklung von Fluoreszenz- und (Bio-)Lumineszenzsonden sowie neue Wege zur Einführung dieser Sonden in Nuclein-säuren oder Proteine werden das Anwendungsspektrum von FRET stetig erweitern.

Susanne Brakmann, Nico Nöbel
AG Angewandte Molekulare Evolution
Institut für Zoologie
Universität Leipzig
sbrakma@uni-leipzig.de

- 1) M. Elangovan, R. N. Day, A. Periasamy, *Bio-techniques* 2002, 32, 1260–1265.
- 2) T. Ha, *Methods* 2001, 25, 78–86.
- 3) L. Stryer, R. P. Haugland, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1967, 58, 719–726.
- 4) B. W. van der Meer, G. C. III, S. Y. Chen, *Resonance Energy Transfer, Wiley-VCH, Weinheim, 1994.*
- 5) *Molecular Probes, Eugene, Oregon, USA, Handbook of Fluorescent Probes and Research Products, 2002.*
- 6) B. B. Rosenblum, L. G. Lee, S. L. Spurgeon, S. H. Khan, S. M. Menchen, C. R. Heiner, S. M. Chen, *Nucl. Acids Res.* 1997, 25, 4500–4504.
- 7) J. S. Kang, G. Piszczek, J. R. Lakowicz, *J. Fluoresc.* 2002, 12, 97–103.
- 8) D. M. Willard, L. L. Carillo, J. Jung, A. van Orden, *Nano Lett.* 2001, 1, 469–474.
- 9) L. Song, E. A. Jares-Erijman, T. M. Jovin, *J. Photochem. Photobiol. A Chemistry* 2002, 150, 177–185.
- 10) L. Giordano, T. M. Jovin, M. Irie, E. A. Jares-Erijman, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 7481–7489.
- 11) Y. Xu, D. W. Piston, C. H. Johnson, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1999, 96, 151–156.
- 12) N. Boute, R. Jockers, T. Issad, *Trends Pharmacol. Sci.* 2002, 23, 351–354.
- 13) T. Kohl, K. G. Heinze, R. Kuhleemann, A. Koltermann, P. Schwille, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2002, 99, 12161–12166.
- 14) D. Summerer, A. Marx, *Angew. Chem.* 2002, 114, 3778–3780.
- 15) N. Thelwell, S. Millington, A. Solinas, T. Brown, *Nucl. Acids Res.* 2000, 28, 3752–3761.
- 16) K. Truong, M. Ikura, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2001, 11, 573–578.
- 17) T. Heyduk, *Curr. Opin. Biotechnol.* 2002, 13, 292–296.
- 18) M. A. Trakselis, S. C. Alley, E. Abel-Santos, S. J. Benkovic, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2001, 98, 8368–8375.
- 19) T. Heyduk, A. Niedzala-Majka, *Biopolymers* 2002, 61, 201–213.
- 20) C. Kimura, K. Maeda, Y. Maeda, M. Miki, *J. Biochem.* 2002, 132, 93–102.
- 21) A. Bettio, A. G. Beck-Sickingler, *Biopolymers* 2001, 60, 420–437.

<Trendbericht>

Theoretische Chemie 2002

Die Dichtefunktionaltheorie zielt auf die Beschreibung von Energieaufspaltungen von Spin-zuständen und Spin-Spin-Kopplungen in Übergangsmetallkomplexen. Moleküldynamik-Simulationen profitieren von verbesserten Referenzdaten und wachsenden Rechenkapazitäten; polarisierbare Kraftfelder sind auf dem Vormarsch. Mit linear skalierenden Algorithmen sind nun für große Moleküle korrelierte Elektronenstrukturrechnungen möglich.

DFT für Übergangsmetalle

◆ Die Dichtefunktionaltheorie (DFT) – im Rahmen des Ansatzes von Kohn und Sham für die Darstellung der Elektronendichte durch Ein-Teilchen-Funktionen eines Systems nicht wechselwirkender Teilchen – hat sich rasant entwickelt und ist zu dem Arbeitspferd in der theoretischen Chemie geworden. Während über die neuesten Fortschritte der formalen Theorie im letzten Jahr in

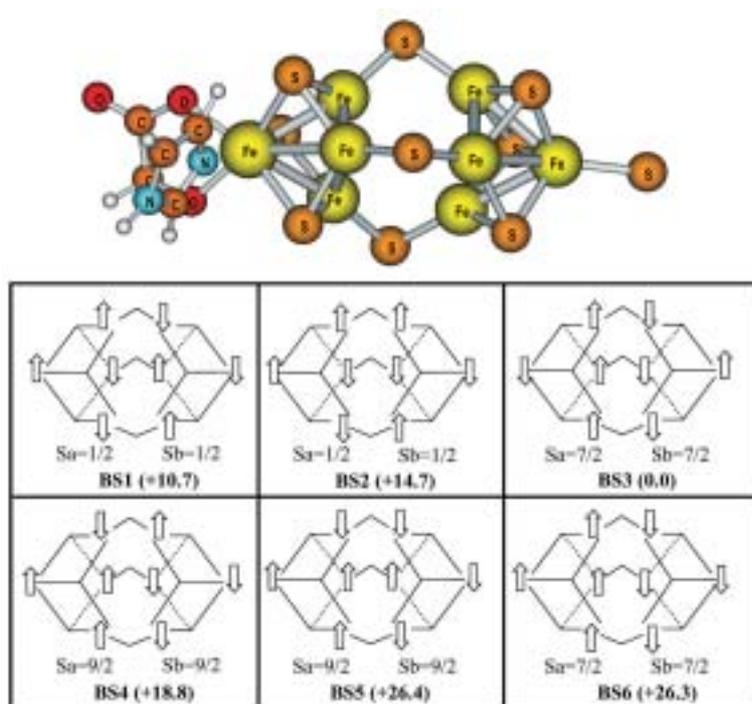
dieser Zeitschrift berichtet wurde [Nachr. Chem. 2002, 50, 327], soll nun den Entwicklungen Rechnung getragen werden, die zu einer unmittelbaren Verbesserung der bereits in Gebrauch befindlichen DFT-Methoden führen.

Die unmittelbarsten und wichtigsten Kenndaten einer DFT-Rechnung sind die durch Optimierung erhaltene Struktur und die zugehörige elektronische Energie eines Systems. Übergangsmetall(ÜM)-Verbindungen sind in dieser Hinsicht als sehr kritische Moleküle einzustufen, da sich

die allgemeine Zuverlässigkeit der verwendeten Funktionale gerade bei der Beschreibung der elektronischen Struktur der ÜM-Verbindungen zeigen muß. So stellen sich die Fragen, ob für Multikonfigurationsfälle bereits eine Ein-Determinanten-Beschreibung durch die Kohn-Sham-Methode ausreicht, ob die energetische Lage verschiedener Spinzustände einer ÜM-Verbindung reproduziert werden kann und ob elektronische Spin-Spin-Kopplungen in mehrkernigen Clustern beschrieben werden können. →

Abb.1.

Mehrkernige Metallcluster stellen besondere Herausforderungen an DFT-Rechnungen. Bei Annahme einer dreizähligen Drehachse ergeben sich z. B. sechs Spin-Kopplungsmuster für die gezeigte Modellverbindung für den FeFe-Cofaktor der Fe-Nitrogenase, die durch Broken-Symmetry-Rechnungen von Lovell et al. [Inorg. Chem. 2002, 41, 5744] analysiert wurden.



Einkernige Komplexe

◆ Während auch im letzten Jahr versucht wurde, Dichtefunktionale durch Parametrisierung an größere Testsätze anzupassen, die auch ÜM-Verbindungen enthalten,¹⁾ hat die Flut an Vorschlägen für „neue“ Dichtefunktionale nicht zu signifikanten Verbesserungen gegenüber den bewährten Funktionalen wie B3LYP und BP86 geführt.²⁾

Die Zahl an Veröffentlichungen, die sich mit interessanten DFT-Studien zu ÜM-Verbindungen beschäftigen, ist so groß, daß sie hier nicht adäquat besprochen werden können. Daher liegt der Schwerpunkt hier auf methodischen Weiterentwicklungen, die es erlauben, mögliche Fallstricke und Fehlinterpretationen von Standard-DFT-Rechnungen zu vermeiden.

Gerade die energetische Lage der niedrigsten Zustände unterschiedlicher Spinsymmetrie, die bei der detaillierten Analyse einer ÜM-katalysierten Reaktion entscheidend wird, läßt sich nicht immer zuverlässig mit DFT-Methoden berechnen. Derartige Schwierigkeiten treten z. B. bei Rechnungen an Polymerisationskatalysatoren vom Gibson- und Brookhart-Typ, an Eisen- und Man-

gan-Porphyrinkomplexen und auch bei Spincrossover-Komplexen auf.³⁾ In diesen kritischen Fällen erklärt sich die Unzuverlässigkeit der DFT-Rechnungen aus einer starken, linearen Abhängigkeit der Energieaufspaltungen vom Anteil des exakten Austauschs im Dichtefunktional.⁴⁾ Daher tendieren „reine“ Dichtefunktionale zu einer Bevorzugung der Low-spin-Zustände, während „Hybridfunktionale“ High-spin-Zustände energetisch bevorzugen. Das Problem der unzureichenden Genauigkeit von derartigen Multipllett-Energien wurde auf formaler Grundlage für Atome und zweiatomige Moleküle untersucht.⁵⁾

Mehrkernige Cluster

◆ Die Standardmethode zur Beschreibung von Spin-Spin-Wechselwirkungen in einem mehrkernigen Cluster wird gewöhnlich Noodleman zugeschrieben. In seinem vor zwei Jahrzehnten entwickelten Ansatz wird die energetische Lage von Zuständen unterschiedlicher Multiplizität im Rahmen eines phänomenologischen Heisenberg-Modells (Gleichung (1)) aus zwei Energie-

$$\hat{H} = -\sum_{ij} J_{ij} \hat{S}_i \cdot \hat{S}_j \quad (1)$$

rechnungen für den Ein-Determinanten-High-spin-Zustand und den „Broken-Symmetry-Zustand“ rekonstruiert (J_{ij} ist die magnetische Kopplungskonstante und \hat{S}_i ist der Spinoperator für den lokalen Spin am Zentrum k). Die Genauigkeit, die mit dem Broken-Symmetry-Ansatz erreicht werden kann, wurde in den 1990er Jahren eingehend studiert. Was sind nun die neuesten Entwicklungen und Trends? Yamaguchi et al. und Mouesca haben verschiedene Broken-Symmetry-Definitionen zur Berechnung von J_{ij} verglichen.⁶⁾ Davidson und Clark⁷⁾ zeigten innerhalb ihrer Definition von lokalem Spin, daß die Annahmen in der Noodleman-Methode besser von Unrestricted-Hartree-Fock-Wellenfunktionen erfüllt werden.

Noodleman selbst wendete gerade in den letzten zwei Jahren seinen Ansatz auf Berechnungen von Metallclustern wie dem in Abbildung 1 gezeigten an, die Modellverbindungen für aktive Zentren in Metalloenzymen sind.⁸⁾ Dabei mußten er und seine Mitarbeiter High-spin-Determinanten mit einem Gesamtspin von bis zu $S = 36/2$ ansetzen, wobei etwas unklar blieb, welche Struktur der jeweiligen Cluster zur Berechnung der energetischen Verhältnisse der Multipletts zu verwenden war (Abbildung 1). Für das Verständnis der katalytischen Aktivität von Metalloenzymen ist die Analyse der lokalen elektronischen Struktur am Metallzentrum sehr wichtig, und der Broken-Symmetry-Ansatz kann hier gute Ergebnisse liefern. Dies zeigt sich auch bei den vielen Studien zu mehrkernigen Clustern, die diesen Ansatz nutzen.⁹⁾

Liu et al.¹⁰⁾ haben im Rahmen des Broken-Symmetry-Ansatzes versucht, die Kopplungskonstante auf Ein-Elektronen-Terme, beispielsweise Orbitalenergien und Überlappintegrale, aber auch auf Spinpopulationen und Strukturparameter zurückzuführen. Ähnliche Studien führten auch die Gruppen um Chen¹¹⁾ und Ruiz, Alvarez und andere¹²⁾ durch.

Malrieu und Mitarbeiter¹³⁾ gingen weiter und schlugen ein gegenüber Noodlemans Ansatz erweitertes Pro-

tokoll vor, das auf eine sorgfältige Definition der einfach besetzten Molekülorbitale zurückgreift. Die typische Überschätzung von J_{ij} in DFT-Rechnungen konnten sie dadurch auf eine übermäßige Abschwächung der effektiven On-site-Abstoßung zurückführen. In ihren Arbeiten greifen Malrieu et al. auf detaillierte Vergleiche mit Konfigurationswechselwirkungsverfahren zurück. Dabei analysierten sie ihre Ergebnisse auch in Abhängigkeit von den Parametern (Beimischung des exakten Austauschs), die in das B3LYP-Funktional eingehen. Diese Analysen sind wichtig, da vermieden werden muß, eine Übereinstimmung mit dem Experiment dadurch zu erreichen, daß die semiempirischen Parameter in einigen Dichtefunktionalen zufällig günstige Resultate für die Bestimmung der Modellparameter der Spin-Spin-Kopplungen liefern.

Wenn Spin-Bahn-Kopplungen in Metallclustern wichtig werden, ist der Spin keine gute Quantenzahl mehr und relativistische DFT-Methoden, die die Spin-Bahn-Wechselwirkung berücksichtigen, können dann im Rahmen des kollinearen oder des nicht-kollinearen Ansatzes, die sich in der Definition der Spindichte unterscheiden, angewendet werden. Diese wurden in der Festkörpertheorie bereits eingehend diskutiert. Van Wüllen rief ihre Bedeutung für Molekülrechnungen in Erinnerung,¹⁴⁾ indem er die Unterschiede dieser beiden Möglichkeiten aufzeigte und für die Verwendung

des nicht-kollinearen Ansatzes in relativistischen Rechnungen plädierte, bei der die Spindichte invariant bezüglich Rotationen im Spinraum ist.

Markus Reiher

Lehrstuhl für Theoretische Chemie

Universität Erlangen-Nürnberg

Markus.Reiher@chemie.

uni-erlangen.de

- 1) A. D. Boese, N. C. Handy, *J. Chem. Phys.* 2002, 116, 9559.
- 2) R. Ahlrichs, F. Furche, S. Grimme, *Chem. Phys. Lett.* 2000, 325, 317.
- 3) L. Deng, P. Margl, T. Ziegler, *J. Am. Chem. Soc.* 1999, 121, 6479; A. Ghosh, T. Vangberg, E. Gonzalez, P. Taylor, *J. Porph. Phthalocyan.* 2001, 5, 345; H. Paulsen, L. Duellund, H. Winkler, H. Toftlund, A. X. Trautwein, *Inorg. Chem.* 2001, 40, 2201; R. Poli, J. N. Harvey, *Chem. Soc. Rev.* 2003, 32, 1.
- 4) O. Salomon, M. Reiher, B. A. Hess, *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 4729; M. Reiher, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 6928.
- 5) T. Mineva, A. Goursot, C. Daul, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 350, 147; V. N. Staroverov, E. R. Davidson, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 340, 142; A. D. Becke, *J. Chem. Phys.* 2002, 117, 6935.
- 6) T. Soda, Y. Kitagawa, T. Onishi, Y. Takano, Y. Shigeta, H. Nagao, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi, *Chem. Phys. Lett.* 2000, 319, 223; Y. Takano, S. Kubo, T. Onishi, H. Isobe, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 335, 395; Y. Takano, Y. Kitagawa, T. Onishi, Y. Yoshioka, K. Yamaguchi, N. Koga, H. Iwamura, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 450; J.-M. Mouesca, *J. Chem. Phys.* 2000, 113, 10505.
- 7) A. E. Clark, E. R. Davidson, *J. Chem. Phys.* 2001, 115, 7382; E. R. Davidson, A. E. Clark, *Chem. Phys. Lett.* 2002, 100, 373.
- 8) T. Lovell, J. Li, T. Liu, D. A. Case, L. Noodleman, *J. Am. Chem. Soc.* 2001, 123, 12392; T. Lovell, J. Li, D. A. Case, L. Noodleman, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 4546; T. Lovell, W. G. Han, T. Liu, L. Noodleman, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5890; T. Lovell, R. A. Torres, W. G. Han, T. Liu, D. A. Chase, L. Noodleman, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 5744.
- 9) O. Hübner, J. Sauer, *Phys. Chem. Chem. Phys.* 2002, 4, 5234; B. Gillon, C. Mathioniere, E. Ruiz, S. Alvarez, A. Cousson, T. M. Rajendiran, O. Kahn, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 14433; S. Petrie, R. Stranger, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 2341; S. Petrie, R. Stranger, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 6291; V. Bachler, G. Olbrich, F. Neese, K. Wieghardt, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 4179; V. Barone, A. Bencini, D. Gatteschi, F. Totti, *Chem. Eur. J.* 2002, 8, 5019.
- 10) C. Liu, H. Hu, X. Yang, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 349, 89; S. Bi, C. Liu, H. Hu, C. Zhang, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 350, 551; S. Bi, C. Liu, H. Hu, *J. Phys. Chem. B* 2002, 106, 10786; S. Bi, C. Liu, C. Zhang, *Int. J. Quantum Chem.* 2002, 88, 347.

- 11) L. Zhang, Z. Chen, *Chem. Phys. Lett.* 2001, 345, 353; Q. Ren, Z. Chen, L. Zhang, *Chem. Phys. Lett.* 2002, 364, 475; Q. Ren, Z. Chen, J. Ren, H. Wei, W. Feng, L. Zhang, *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 6161.
- 12) E. Ruiz, C. de Graaf, P. Alemany, S. Alvarez, *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 4938; C. Desplanches, E. Ruiz, A. Rodriguez-Forte, S. Alvarez, *J. Am. Chem. Soc.* 2002, 124, 5197; A. Rodriguez-Forte, P. Alemany, S. Alvarez, E. Ruiz, *Inorg. Chem.* 2002, 41, 3769.
- 13) C. J. Calzado, J. Cabrero, J. P. Malrieu, R. Caballol, *J. Chem. Phys.* 2002, 116, 3985; J. Cabrero, C. J. Calzado, D. Maynau, R. Caballol, J. P. Malrieu, *J. Phys. Chem. A* 2002, 106, 8146.
- 14) C. van Wüllen, *J. Comput. Chem.* 2002, 23, 779.

Kraftfelder für biomolekulare Simulationen

◆ In der Moleküldynamik (MD) werden die Newtonschen Bewegungsgleichungen für das zu untersuchende System numerisch gelöst. In der Regel kommen molekulomechanische Kraftfelder zum Einsatz, welche bindende (Winkeldeformation, Torsion, zum Teil Bindungsdeformation) und nichtbindende Wechselwirkungen (Elektrostatik, van der Waals, selten auch Polarisation) beschreiben. Heute lassen sich 10 ns lange Trajektorien für mittlere bis große Systeme (einige 10 000 Atome) und 100 ns lange Trajektorien für kleinere Systeme (einige 1 000 Atome) berechnen. Vereinzelt stößt man bereits in den Mikrosekunden-Bereich vor. Die Entwicklung immer schnellerer Rechner hat es ermöglicht, komplexe biomolekulare Prozesse in „Echtzeit“ zu simulieren. Simmerling et al. berichteten etwa von der ersten erfolgreichen Protein-Strukturvorhersage allein anhand von MD-Simulationen.¹⁾ De Groot und Grubmüller sowie Tajkhorshid et al. simulierten den Wassertransport durch ein Aquaporin, ein Membrankanalkanalbildendes Protein [vgl. auch A. Skerra, *Nachr. Chem.* 2002, 50, 488] und beobachteten mehrere Permeationsereignisse, was eine statistische Auswertung



Markus Reiher (Jahrgang 1971) wechselte nach seiner Promotion in theoretischer Chemie an der Universität Bielefeld 1998 an die Universität Erlangen, wo er 2002 seine Habilitationsschrift anfertigte. Seine Arbeitsgebiete sind relativistische Quantenchemie, Schwingungsspektroskopie und bioorganische Chemie. Forschungsaufenthalte führten ihn an die Tel Aviv University (2000) sowie an das Central Research Institute of Physics der ungarischen Akademie der Wissenschaften (2001).