

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 molekulamechanische Kraftfelder zum Einsatz, welche bindende (Winkeldeformation, Torsion, zum Teil Bindungsdeformation) und nichtbindende Wechselwirkungen (Elektrostatik, van der Waals, selten auch Polarisierung) 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 bioanorganische Chemie. Forschungsaufenthalte führten ihn an die Tel Aviv University (2000) sowie an das Central Research Institute of Physics der ungarischen Akademie der Wissenschaften (2001).

$$\begin{aligned}
 E &= \sum_{A-B} E_{A-B} + \sum_{A-B-C} E_{A-B-C} + \sum_{A-B-C-D} E_{A-B-C-D} + \sum_{A,B} E_{A,B}^{\text{Coulomb}} + \sum_{A,B} E_{A,B}^{\text{vdW}} \\
 E_{A-B} &= \frac{1}{2} K_{A-B} (r_{A-B} - r_{A-B,0})^2 \\
 E_{A-B-C} &= \frac{1}{2} K_{A-B-C} (\theta_{A-B-C} - \theta_{A-B-C,0})^2 \\
 E_{A-B-C-D} &= \frac{1}{2} \sum_{[m]} V_{A-B-C-D,m} \cdot (1 + \cos[m \cdot \varphi_{ABCD} + \delta_m]) \\
 E_{A,B}^{\text{Coulomb}} &= \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_A q_B}{r_{AB}} \\
 E_{A,B}^{\text{vdW}} &= \frac{C_{12,AB}}{r_{AB}^{12}} - \frac{C_6,AB}{r_{AB}^6}
 \end{aligned}$$

Abb.1. Funktionelle Form eines typischen biomolekularen Kraftfeldes ohne Polarisation. Die Energie E ist die Summe bindender Beiträge (Bindungen A-B; Bindungswinkel A-B-C; Torsionen A-B-C-D) und nichtbindender Beiträge (Elektrostatik; van der Waals, vdW). Out-of-plane-Winkeldeformationen (nicht gezeigt) werden üblicherweise durch harmonische Potentiale ausgedrückt. Elektrostatik und vdW-Terme werden nur für Atome definiert, die durch mindestens drei Bindungen voneinander getrennt sind. Symbole: A, B,... Atomindices; Index 0, Referenzwert; K , harmonische Kraftkonstante; V , δ , Torsionsparameter; r , Abstand oder Bindungslänge; θ , Bindungswinkel; φ , Diederwinkel; q , Partialladung; ϵ_0 , Permittivität des Vakuums; C_6 und C_{12} , vdW-Parameter.

thermodynamischer Kenngrößen ermöglichen.^{2,3)} Marrink et al. berichteten von der ersten vollständig beobachteten Aggregation einer ungeordneten Wasser-Lipid-Mischung zur Membrandoppelschicht.⁴⁾ Diese und andere spektakuläre Erfolge bei der Simulation komplexer biomolekularer Vorgänge werden in einem späteren Beitrag [D. Bakowies, *Nachr. Chem.*, im Druck] näher beleuchtet. Im vorliegenden Trendbericht fassen wir einige neuere Arbeiten zur Entwicklung von Kraftfeldern zusammen, deren Qualität die Aussagekraft biomolekularer Simulationen entscheidend beeinflusst.

Klassische Kraftfelder: Paarpotentiale

◆ Die etablierten molekülmechanischen Kraftfelder AMBER, CHARMM, GROMOS und OPLS/AA sind effektive Paarpotentiale, die neben bindenden Wechselwirkungen nur Paarwechselwirkungen (Elektrostatik, Repulsion, Dispersion) berücksichtigen (Abbildung 1). Mehrkörpereffekte (Polarisation, ggf. Ladungstransfer) werden nicht explizit berechnet. Allerdings erfolgt die Kalibrierung üblicherweise an experimentellen Daten für ausgewählte Referenzsub-

stanzen in flüssiger Phase, so daß die Paarpotentiale Mehrkörpereffekte implizit, d. h. in gemittelter Form, enthalten. Teilweise werden auch quantenchemische Rechnungen als Referenz eingesetzt, nicht nur für die Parametrisierung der bindenden Terme, sondern auch zur Festlegung von Partialladungen. Dabei werden etwa zur Parametrisierung des AMBER-Kraftfeldes bewußt kleinere Basissätze (6–31G*) eingesetzt, die die Polarität von Referenzmolekülen überschätzen und so Polarisations-effekte der Umgebung imitieren. Für die Gasphase sind solche Kraftfelder deshalb nur bedingt geeignet; die Bindungsenergien polarer Dimere werden häufig über-, ihre Bindungslängen unterschätzt. Der Erfolg der genannten biomolekularen Kraftfelder bei der Simulation großer Systeme in Lösung ist hingegen in zahlreichen Anwendungsrechnungen dokumentiert. Dennoch werden die Parameter immer noch periodisch angepaßt, etwa um neue Anwendungsfelder zu erschließen (z. B. Membranen)⁵⁾ oder verbesserte quantenchemische Referenzdaten zu reproduzieren.⁶⁾ Die Verfügbarkeit von Beowulf-Clustern aus leistungsfähigen PCs ermöglicht es neuerdings auch, den Konfigurationsraum

von Peptiden in Lösung so gründlich zu durchsuchen, daß aus einer großen Anzahl repräsentativer Konformationen absolute Minima mit großer Zuversicht identifiziert werden können, um dann Torsionspotentiale anhand experimentell bekannter Präferenzen für bestimmte Sekundärstrukturelemente zu justieren.⁷⁾

Für das Lösungsmittel Wasser kommen in der Regel die in den 80er Jahren eingeführten effektiven Paarpotentiale SPC, SPC/E, TIP3P und TIP4P mit starrer Monomer-Geometrie zum Einsatz. Dennoch hat es nicht an Versuchen gemangelt, diese Modelle noch weiterzuentwickeln.⁸⁾ Kürzlich haben Glättli et al. Dreipunktmodelle auf SPC-Basis optimiert und die für die flüssige Phase berechneten Eigenschaften im Detail untersucht.⁹⁾ TIP5P ist ein neues effektives Paarpotential mit fünf Wechselwirkungszentren an den Atomen und den freien Elektronenpaaren des Sauerstoffs,¹⁰⁾ welches nicht nur die Dichte, die Verdampfungsenthalpie und die Dielektrizitätskonstante als Funktion der Temperatur akkurat reproduziert, sondern auch die Selbstdiffusion von Wasser.¹¹⁾

Polarisierbare Kraftfelder

◆ Eine weitere Annäherung an experimentelle Referenzdaten ist wohl nur mit in ihrer funktionellen Form verfeinerten Wassermodellen zu erreichen. So läßt sich die Struktur von Wasser über ein weites Druck-



Dirk Bakowies (Jahrgang 1965) studierte in Wuppertal Chemie und promovierte 1994 an der Universität Zürich bei Walter Thiel über die Entwicklung

von Hybridmodellen zur Kopplung quantenmechanischer und molekülmechanischer Verfahren. 1995 ging er als Postdoc an die University of California (San Francisco) zu Peter A. Kollman, seit 1998 ist er Habilitand an der ETH Zürich. Seine Forschungsinteressen konzentrieren sich auf biomolekulare Simulationen.

und Temperaturintervall reproduzieren, wenn man diffuse Ladungsverteilungen durch Gauß-Funktionen simuliert.¹²⁾ In einigen neu vorgestellten Modellen werden Polarisierungseffekte explizit berücksichtigt, entweder durch Punktpolarisierbarkeiten und induzierte Punktdipole an den Atomen,¹³⁾ durch Ausnutzung des Prinzips sich ausgleichender Elektronegativitäten („fluctuating charges“)^{13,14)} oder durch zusätzliche bewegliche Ladungen (Abbildung 2).¹⁵⁾ Diese Modelle reproduzieren in der Regel das Dipolmoment in der Gasphase (1,85 D) und beschreiben kleine Cluster von Wassermolekülen recht genau. Für die flüssige Phase liefern sie akzeptable, zum Teil auch recht gute Resultate,¹⁴⁾ doch blieb der erwartete Gewinn an Genauigkeit gegenüber effektiven Paarpotentialen bislang aus. Angesichts des größeren rechnerischen Aufwands werden sie daher in biomolekularen Simulationen bisher eher selten eingesetzt.

Polarisationseffekte spielen bei unpolaren Lösungsmitteln häufig eine größere Rolle als bei polaren. So wird die Stabilität der α -Helix von Polyalanin in Cyclohexan deutlich unterschätzt, wenn man die Polarisation des Solvens vernachlässigt.¹⁶⁾ Diese Beobachtung mahnt zur überlegten Wahl geeigneter Kraftfelder für die immer häufiger durchgeführten Simulationen von Peptiden und Proteinen in der Umgebung biologischer Membranen.

Kaminski et al. beschrieben kürzlich das wohl erste Protein-Kraftfeld mit expliziter Polarisation (PFF).¹⁷⁾ Für die Parametrisierung wurden Ab-initio-Rechnungen an den Diptiden aller 20 natürlich vorkommenden Aminosäuren verwendet. Die Genauigkeit der berechneten Konformationsenergien ist beeindruckend (RMS-Abweichung vs. ab initio: 0,43 kcal·mol⁻¹ für neutrale, 0,92 kcal·mol⁻¹ für geladene Aminosäuren), doch führte eine Reparametrisierung von OPLS/AA ohne explizite Beschreibung von Polarisierungseffekten zu einer ähnlich guten Übereinstimmung (0,47 bzw. 0,94 kcal·mol⁻¹).⁶⁾ In einem alternativen

Ansatz führen Ren und Ponder Ab-initio-DMA-Analysen (distributed multipole analysis) für N-Methylacetamid und Alanindipeptid durch und extrahieren aus den berechneten atomaren Dipolen permanente und induzierte Anteile.¹⁸⁾ In einem dritten Ansatz modifizieren Cieplak, Caldwell und Kollman die inzwischen viel verwendete RESP-Methode (restrained electrostatic potential fit) und kalibrieren in einem selbstkonsistenten Prozeß Punktladungen und durch sie induzierte Dipolmomente so, daß quantenchemisch berechnete elektrostatische Potentiale reproduziert werden.¹⁹⁾ Erste Anwendungen unter anderem zur Berechnung der Dissoziationsenergien von Nucleinsäure-Basenpaaren und Amid-Wasser-Komplexen zeigen erfreuliche Ergebnisse, allerdings besteht Spielraum (und Bedarf) für weitere Verbesserungen.

Ein zunehmendes Interesse an polarisierbaren Kraftfeldern ist unverkennbar. Dennoch wurde die überwiegende Mehrzahl biomolekularer Simulationen auch in jüngster Vergangenheit noch mit den klassischen Paarpotentialen durchgeführt. Angesichts des hohen rechnerischen Aufwandes zur expliziten Berechnung von Mehrkörpereffekten bedarf es des Nachweises signifikant verbesserter Resultate, bis die Polarisation Einzug in die Standard-Kraftfelder hält. Bis dahin dürfen wir weitere Detailverbesserungen in den Paarpotentialen für bestimmte Anwendungsfelder erwarten.

Dirk Bakowies,

Laboratorium für Physikalische Chemie

ETH Zürich

bakowies@chem-edu.ethz.ch

- 1) C. Simmerling, B. Strockbine, A. E. Roitberg, J. Am. Chem. Soc. 2002, 124, 11258–11259.
- 2) B. L. de Groot, H. Grubmüller, Science 2001, 294, 2353–2357.
- 3) E. Tajkhorshid, P. Nollert, M. Ø. Jensen, L. J. W. Miercke, J. O'Connell, R. M. Stroud, K. Schulten, Science 2002, 296, 525–530.
- 4) S. J. Marrink, E. Lindahl, O. Edholm, A. E. Mark, J. Am. Chem. Soc. 2001, 123, 8638–8639.
- 5) L. D. Schuler, X. Daura, W. F. van Gunsteren, J. Comput. Chem. 2001, 22, 1205–1218.

$$\begin{aligned}\mu_A^\alpha &= \alpha_A \left(F_{A,0}^\alpha - \sum_{B \neq A} \sum_{\beta} T_{AB}^{\alpha\beta} \mu_B^\beta \right) \\ T_{AB}^{\alpha\beta} &= \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \nabla_A^\alpha \nabla_B^\beta \left((r_{AB})^{-1} \right) \\ E^{\text{ind}} &= -\frac{1}{2} \sum_A \sum_{\alpha} \mu_A^\alpha F_{A,0}^\alpha\end{aligned}$$

Abb. 2. Modell zur Beschreibung von Polarisierungseffekten. Die Punktladungen q_B ($B \neq A$) generieren am Ort A ein elektrisches Feld $F_{A,0}$, welches entsprechend der Punktpolarisierbarkeit α_A ein atomares Dipolmoment der Größe μ_A^α induziert. Die induzierten Dipolmomente tragen ihrerseits zur Veränderung des elektrischen Feldes bei, und die Gleichungen werden bis zur Selbstkonsistenz gelöst. Die Induktionsenergie E^{ind} schließt die geleistete Polarisationsarbeit ein. Hochgestellte Indices bezeichnen die cartesischen Komponenten vektorieller und tensorieller Größen, ∇ den Gradientenoperator.

- 6) G. A. Kaminski, R. A. Friesner, J. Tirado-Rives, W. L. Jorgensen, J. Phys. Chem. B 2001, 105, 6474–6487.
- 7) A. Okur, B. Strockbine, V. Hornak, C. Simmerling, J. Comput. Chem. 2003, 24, 21–31.
- 8) B. Guillot, J. Mol. Liq. 2002, 101, 219–260.
- 9) A. Glättli, X. Daura, W. F. van Gunsteren, J. Chem. Phys. 2002, 116, 9811–9828.
- 10) M. W. Mahoney, W. L. Jorgensen, J. Chem. Phys. 2000, 112, 8910–8922.
- 11) M. W. Mahoney, W. L. Jorgensen, J. Chem. Phys. 2001, 114, 363–366.
- 12) B. Guillot, Y. Guissani, J. Chem. Phys. 2001, 114, 6720–6733.
- 13) H. A. Stern, F. Rittner, B. J. Berne, R. A. Friesner, J. Chem. Phys. 2001, 115, 2237–2251.
- 14) S. W. Rick, J. Chem. Phys. 2001, 114, 2276–2283.
- 15) P. J. van Maaren, D. van der Spoel, J. Phys. Chem. B 2001, 105, 2618–2626.
- 16) P. Soto, A. E. Mark, J. Phys. Chem. B 2002, 106, 12830–12833.
- 17) G. A. Kaminski, H. A. Stern, B. J. Berne, R. A. Friesner, Y. X. Cao, R. B. Murphy, R. Zhou, T. A. Halgren, J. Comput. Chem. 2002, 23, 1515–1531.
- 18) P. Ren, J. W. Ponder, J. Comput. Chem. 2002, 23, 1497–1506.
- 19) P. Cieplak, J. Caldwell, P. Kollman, J. Comput. Chem. 2001, 22, 1048–1057.