

H<sub>2</sub> kontrolliert.<sup>13)</sup> Diese sechsdimensionale Simulation berücksichtigt sowohl alle elektronischen und Schwingungsfreiheitsgrade als auch die Elektronenkorrelation. Weiterhin konnten Barth et. al. zeigen, dass sich durch die Übertragung der Chiralität von zirkular polarisierten Laserpulsen auf das Molekül unidirektionale Ringströme erzeugen lassen, die einige Größenordnungen stärker sind als solche, die durch permanente magnetische Felder hervorgerufen werden<sup>14)</sup> (Abbildung 2).

## Fazit

◆ Im Rahmen dieses Trendberichtes wurden ausschließlich theoretische Arbeiten vorgestellt. Trotzdem ist es offensichtlich, dass Experiment und Theorie Hand in Hand gehen, wenn man die Möglichkeiten, Licht als chemisches Reagens einzusetzen, erweitern möchte. Die meisten Konzepte der Quantenkontrolle sind universell verwendbar, so dass es nicht verwundert, dass sie in immer mehr Anwendungsgebieten zum Einsatz kommen. So wird OCT bei Problemen aus der Nanowissenschaft angewandt, wie Nanopartikel und Quantenringe.<sup>15)</sup> Auch offene Quantensysteme, wie die Antennenkomplexe der Photosynthesezentren von grünen Bakterien, lassen sich damit behandeln.<sup>16)</sup>

Darüber hinaus treiben immer kürzere Laserpulse das neue Gebiet der Kontrolle der Elektronendynamik weiter voran, das sich in absehbarer Zeit der Werkzeuge der Laserkontrollstrategien bedienen wird.

Leticia González

Institut für Chemie und Biochemie  
Freie Universität Berlin  
leti@chemie.fu-berlin.de

- 1) M. Shapiro, P. Brumer, Principles of the Quantum Control of Molecular Processes, Wiley, New York, 2003; S. A. Rice, M. Zhao, Optical Control of Molecular Dynamics, Wiley, New York, 2000; B. Lاسorne, G. A. Worth, Coherent Control of Molecules, CCP6, Daresbury Laboratory, 2006.
- 2) A. Assion et al., Science 1998, 282, 919; V. Lozoyoy, M. Dantus, Chem. Phys. Chem. 2003, 5, 1970; T. Brixner, G. Gerber, ChemPhysChem. 2003, 4, 418.

- 3) C. Daniel, J. Full, L. González, C. Lupulescu, J. Manz, A. Merli, S. Vajda, L. Wöste, Science 2003, 299, 536; K. Hoki, P. Brumer, Phys. Rev. Lett. 2005, 95, 168305.
- 4) N. Došlić, J. Phys. Chem. A. 2006, 110, 12400.
- 5) I. Thanopoulos, M. Shapiro, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 14434.
- 6) J. González-Vázquez, I. R. Sola, J. Santamaría, J. Phys. Chem. 2006, 110, 1586.
- 7) B. J. Sussman, D. Townsend, M. Y. Ivanov, A. Stolow, Science 2006, 314, 278.
- 8) D. Geppert, L. Seyfarth, R. de Vivie-Riedle, Appl. Phys. B 2004, 79, 987; V. Bonacic-Koutecký, R. Mitri, M. Hartmann, J. Pittner, Int. J. Quant. Chem. 2004, 99, 408; M. Sukharev, T. Seideman, Phys. Rev. Lett. 2004, 93, 093004; M. Abe, Y. Ohtsuki, Y. Fujimura, W. Domcke, J. Chem. Phys. 2005, 123, 144508.
- 9) M. Abe, Y. Ohtsuki, Y. Fujimura, Z. Lan, W. Domcke, J. Chem. Phys. 2006, 124, 224316.
- 10) L. Wang, H.-D. Meyer, V. May, J. Chem. Phys. 2006, 125, 014102; P. S. Christopher, M. Shapiro, P. Brumer, J. Chem. Phys. 2006, 125, 124310.
- 11) D. Geppert, R. de Vivie-Riedle, J. Photochem. Photobiol. 2006, 180, 282; D. Geppert, R. de Vivie-Riedle, Ultrafast Phenomena XV, Springer Series in Chemical Physics, 88 (Hrsg.: P. Corkum, D. Jonas, D. Miller, A. M. Weiner), Springer, Heidelberg 2006.
- 12) S. Gräfe, V. Engel, Chem. Phys. 2006, 329, 118.
- 13) A. Palacios, H. Bachau, F. Martín, Phys. Rev. Lett. 2006, 96, 143001.
- 14) I. Barth, J. Manz, Angew. Chem. 2006, 45, 2962; I. Barth et al., J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 7043.
- 15) M. Sukharev, T. Seideman, J. Chem. Phys. 2006, 124, 144707; A. Matos-Abiague, J. Berakdar, Phys. Rev. Lett. 2005, 94, 166801; E. Räsänen, A. Castro, J. Werschnik, A. Rubio, E. K. U. Gross, Phys. Rev. Lett. 2007, im Druck.
- 16) B. Brüggemann, T. Pullerits, V. May, J. Photochem. Photobiol. 2006, 180, 322.

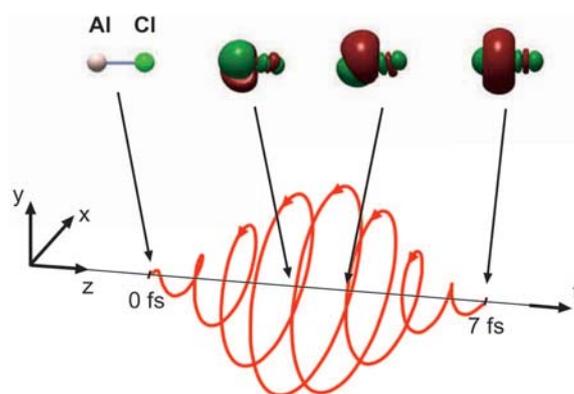


Abb. 2. Ein unidirektionaler toroidaler Ringstrom in Al-Cl kann durch einen ultrakurz, zirkular polarisierten Laserpuls induziert werden. Die Richtung des Ringstroms lässt sich über die Phase der Trägerfrequenz des Laserpulses steuern. (I. Barth, J. Manz, FU Berlin, und L. Serrano-Andrés, Universität de València, 2006).

## QM/MM-Simulationen biologischer Prozesse

◆ Empirische Kraftfeldmethoden (Molecular Mechanics, MM) sind wichtige Werkzeuge bei der Aufklärung von Struktur und Dynamik von Biomolekülen. Seit der ersten Molekulardynamik(MD)-Simulation eines kleinen Proteins (BPTI, Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor) mit 58 Aminosäuren über 9,2 ps<sup>1)</sup> haben Weiterentwicklungen der Hardware und neue Algorithmen zu einer gewaltigen Effizienzsteigerung geführt. Heute sind MD-Simulationen von Systemen mit zehn- bis hunderttausend Atomen im Nanosekunden-Bereich Routine. Dadurch werden die für viele biologische Fragen relevanten Längen- und Zeitskalen erreicht.<sup>2)</sup>

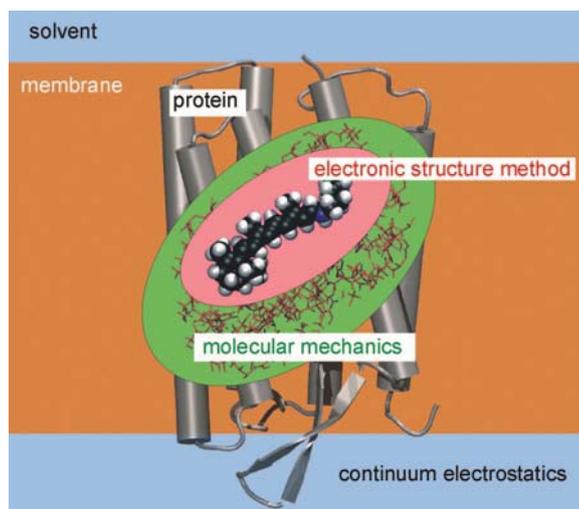
### Teile und herrsche: QM/MM-Methoden

◆ Quantenmechanische Phänomene wie Energie- und Ladungstransfer oder (photo)chemische Reaktionen sind den klassischen MM-Methoden nicht zugänglich. Mit ihnen lassen sich auch nicht alle spektroskopischen Daten berechnen. Quantenmechanische (QM)-Methoden hingegen erreichen aufgrund der benötigten Rechenzeit nicht ansatzweise



Leticia González

(Jahrgang 1971) studierte Chemie in Madrid. Nach einem Aufenthalt am King's College London promovierte sie 1998 an der Universidad Autónoma de Madrid. 1999 wechselte sie an die Freie Universität Berlin, wo sie sich 2004 in Theoretischer Chemie bei Jörn Manz habilitierte. Von 2005 bis 2006 war sie Gastprofessorin an der FU Berlin. Zur Zeit ist sie Heisenberg-Stipendiatin. Ihre Arbeitsgebiete umfassen Quantenchemie, Photochemie, Reaktionsdynamik und Laserkontrolle.



**QM/MM-Kopplung am Beispiel des Retinal-Proteins Bakteriorhodopsin, schematische Darstellung. Im QM-Bereich können semiempirische, DFT- oder Ab-initio-Methoden zum Einsatz kommen. Die Atome des Proteins werden durch ein MM-Kraftfeld beschrieben. Die weitere Umgebung, die Membran und das umgebende Wasser, kann durch eine kontinuumselektrostatische Methode repräsentiert werden.**

die biologisch interessanten Längen- und Zeitskalen. Als Ausweg wurden daher oft nur Teilstrukturen komplexer biologischer Moleküle betrachtet, wie beispielsweise aktive Zentren von Proteinen/Enzymen. Im Einzelfall erzielte man dabei plausible Ergebnisse. Es wird aber immer klarer, dass gerade die elektrostatische Wechselwirkung des aktiven Zentrums mit der Proteinumgebung der Schlüssel zum Verständnis der Wirkungsweise biologischer Moleküle ist.<sup>3)</sup> Die schon 1976 von Warshel und Levitt eingeführte Kombination von QM und MM zu QM/MM-Methoden<sup>4)</sup> ermöglicht es nun, große Moleküle mit mehr als zehntausend Atomen komplett zu behandeln und trotzdem Methoden der Quantenchemie für essentielle Teilbereiche einzusetzen, etwa zur Beschreibung chemischer Reaktionen in aktiven Zentren von Proteinen (Abbildung). Die Idee wurde jedoch erst Anfang der 1990er Jahre von anderen Gruppen aufgegriffen, wobei hauptsächlich semiempirische Methoden für den QM-Bereich eingesetzt wurden.

### Wie funktionieren Enzyme?

◆ Enzymatische Katalysevorgänge sind in zahlreichen QM/MM-Studien untersucht worden. Diese theoretischen Arbeiten haben wichtige Beiträge zum Verständnis der Wirkungsweise von Enzymen geleistet, insbesondere zur Erklärung ihrer Effizienz. So wurden die Hypothesen

zur Stabilisierung des Übergangszustandes und zur Formation des Michaelis-Menton-Komplexes präzisiert und differenziert.<sup>5)</sup> Die theoretische Analyse erlaubt eine detaillierte Untersuchung der möglichen Wirkungsmechanismen, wie sie experimentellen Methoden z.T. nicht zugänglich sind, beispielsweise die Analyse der Struktur und Energetik von Übergangszuständen. QM/MM-Simulationen aus der Arbeitsgruppe von Warshel betonen die Stabilisierung des Übergangszustandes durch spezifische elektrostatische Wechselwirkungen mit der Proteinumgebung.<sup>3)</sup>

Andere Arbeitsgruppen heben die Bedeutung weiterer Faktoren hervor. Dazu gehören der Einfluss von spezifischen Proteinschwingungsmoden, entropischen Effekten oder quantenmechanischen Phänomenen wie das Tunneln durch die Reaktionsbarriere. Seit einigen Jahren gibt es eine lebhaft diskutierte Relevanz der vorgeschlagenen Mechanismen,<sup>3,6)</sup> die von Verbesserungen der QM/MM-Verfahren sicher profitieren wird.

Die vielfach verwendeten semiempirischen Methoden sind wegen ihrer Rechenzeiteffizienz attraktiv. Allerdings haben sie eine eingeschränkte Genauigkeit, und der daraus resultierende Fehler in der absoluten Barrierenhöhe macht die Berechnung von absoluten Reaktionsraten in der Regel nicht sinnvoll. In qualitativer Hinsicht sind diese Methoden jedoch bei der Aufklärung von Reaktionsmechanismen sehr erfolgreich. Dazu werden beispielsweise Reaktionsenergien und Barrierenhöhen in verschiedenen Umgebungen verglichen, etwa im nativen Protein, in möglichen Mutanten oder in Lösung.

### Genauere QM-Methoden

◆ In den letzten Jahren ersetzen vermehrt Dichtefunktionaltheorie (DFT)-Methoden die semiempirischen. Dies führte meist zu einer größeren Vorhersagesicherheit. Trotz vieler erfolgreicher Anwendungen etwa bei der QM/MM-Berechnung

spektroskopischer Daten, wie IR- oder Raman-Banden, liefern DFT-Methoden oft auch nur qualitative Einsichten; vor allem für energetische Größen wird das Genauigkeitsbedürfnis nur partiell erfüllt, z.B. werden Barrierenhöhen von den gängigen DFT-Methoden notorisch unterschätzt. Die typische Größe der QM-Zonen verhinderte bisher den Einsatz hochgenauer Methoden. Die Verwendung lokaler Korrelationsmethoden [siehe Trendbericht von Schütz, *Nachr. Chem.* 2003, 51, 328] und schnellere Computer bieten neue Möglichkeiten für die genaue Bestimmung von Reaktionsbarrieren.<sup>7)</sup> Bei der Simulation von optisch angeregten Zuständen biologischer relevanter Chromophore lassen sich DFT-Methoden [siehe Trendbericht Dreuws, diese *Nachrichten*, S. 323] wegen der Probleme bei Ladungstransferanregungen nur eingeschränkt anwenden. Manchmal sind sie dafür sogar völlig unbrauchbar.<sup>8)</sup> Im Gegensatz dazu können Multi-Referenzmethoden Feinheiten wie die Modulation der Absorptionswellenlänge in Retinalproteinen (Abbildung), die für die Bioenergetik und den Sehprozess essentiell sind, quantitativ beschreiben.<sup>9,10)</sup>

### Und sie bewegen sich doch!

◆ Eine alleinige Fokussierung auf die Genauigkeit der QM-Methode unter Verwendung von energieminierten Molekülstrukturen läuft jedoch Gefahr, die Flexibilität und Dynamik biologischer Strukturen zu ignorieren. In der von Klähn et al.<sup>11)</sup> untersuchten Reaktion eines Phosphat-Ions finden sich Schwankungen in den Energien von Edukt und Produkt von  $30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  und in der Barrierenhöhe von  $6 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$ , wenn man verschiedene, durch eine MD-Simulation generierte Konformationen der Proteinumgebung zugrunde legt. Die Veränderung der Proteinumgebung durch die Dynamik des Moleküls kann also erheblichen Einfluss auf die zu berechnenden Größen haben. Deshalb liegt es nahe, bei der Berechnung auf Differenzen der freien Energie überzuge-

hen, andere Eigenschaften, wie etwa lokalisierte IR-aktive Schwingungsmoden<sup>12)</sup> oder optische Anregungsenergien<sup>10)</sup> können für verschiedene Proteinkonformationen entlang einer MD-Trajektorie „abgetastet“ werden.

Freie Energien lassen sich näherungsweise durch Berechnung harmonischer Frequenzen entlang von Reaktionspfaden (Pfade minimaler Energie) in Kombination mit auf den MM-Bereich begrenzten MD-Simulationen ermitteln.<sup>13)</sup> Dieses Vorgehen erlaubt den Einsatz von DFT- oder Ab-initio-Methoden im QM-Bereich, ist aber vermutlich auf Systeme beschränkt, bei denen die Reaktion „lokal“ ist. Beim langreichweitigen Protontransfer etwa oder bei Reaktionen, die an große Konformationsänderungen im Protein gekoppelt sind, wird die Bestimmung eines Pfades minimaler Energie problematisch.<sup>14)</sup> Generelle Methoden zur Berechnung von Differenzen freier Energien<sup>15)</sup> benötigen oft MD-Simulationen im Nanosekundenbereich. Dies überschreitet die Möglichkeiten von DFT- oder Ab-initio-Verfahren und lässt semiempirische Methoden wieder interessant werden. Die Entwicklung verbesserter semiempirischer Methoden wie PDDG-MNDO (Pairwise Distance Directed Gaussians-Modified Neglect of Differential Overlap),<sup>16)</sup> OM2 (Orthogonalization Model 2)<sup>17)</sup> und DFTB (Density Functional Tight Binding)<sup>18)</sup> ist ein wichtiger Schritt, aber auch diese

Methoden haben ihre Grenzen. Möglicherweise sind sie gute Kandidaten für „Dual-Level“-Verfahren. Dabei beschreibt eine semiempirische QM/MM-Methode die Dynamik. Die Qualität dieser Beschreibung wird dabei durch interpolierte Korrekturen<sup>19)</sup> oder durch Referenz auf eine Ab-initio/DFT-Methode<sup>14)</sup> verbessert.

### Vom Teil zum Ganzen: Multi-Skalen Methoden

◆ Bei sehr großen Molekülen limitiert die Rechenzeit selbst MM-Methoden. In komplexen Systemen kann aber gerade die explizite Einbeziehung großer Teile der Umgebung notwendig sein, besonders wenn die relevante Dynamik viele Atome einschließt oder langreichweitige Coulomb-Wechselwirkungen für den QM-Bereich wesentlich sind. Bei der Behandlung solcher großer Längenskalen kann mit einer „vergrößerten“ Beschreibung die atomare Auflösung verlassen werden. Zu diesem Zweck behandelt man komplette Aminosäuren oder DNA-Basen als „effektive“ Atome.<sup>20)</sup> Noch grobkörniger wird die Betrachtung bei Verwendung von kontinuierselektrostatischen Methoden, z.B. die Poisson-Boltzmann-Gleichung. Die Langreichweitigkeit der elektrostatischen Wechselwirkungen kann daher eine Multiskalen-Einbettung von QM/MM-Methoden in vergrößerte Beschreibungen notwendig machen, beispielsweise in der Form von QM/MM/Poisson-Boltzmann-Kopplungen (Abbildung).<sup>21)</sup>

### Ausblick

◆ Trotz des großen Erfolges der DFT-Methoden nimmt das Interesse an semiempirischen Modellen wieder zu. Das Gespür für die Bedeutung entropischer Beiträge wächst, und gerade die Einbeziehung dynamischer Effekte überschreitet oft die von den DFT-Methoden erreichbaren Zeitskalen. Gleichzeitig wachsen die Anforderungen an die Genauigkeit der QM-Methoden. In na-

her Zukunft wird man daher vermutlich keine Methoden ausmustern, sondern sie auf allen Ebenen weiterentwickeln und, soweit sinnvoll, in Multi-Skalen-Konzepten kombinieren.

Marcus Elstner  
Institut für Physikalische und  
Theoretische Chemie  
TU Braunschweig  
m.elstner@tu-bs.de

- 1) J. A. McCammon, B. Gelin, M. Karplus, *Nature* 1977, 267, 585.
- 2) M. Karplus, J. Kuryian, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2005, 102, 6679.
- 3) A. Warshel, P. K. Sharma, M. Kato, Y., H. Liu, M. Olsson, *Chem. Rev.* 2006, 106, 3210.
- 4) A. Warshel, M. Levitt, *J. Mol. Biol.* 1976, 103, 227.
- 5) S. Borman, *Chem. Eng. News* 2004, 82 (8), 35.
- 6) T. C. Bruice, *Chem. Rev.* 2006, 106, 3119. J. Pu, J. Gao, D. G. Truhlar, *Chem. Rev.* 2006, 106, 3140.
- 7) F. Claeysens et al., *Angew. Chem.* 2006, 118, 7010.
- 8) M. Wanko et al., *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 3606.
- 9) P. B. Coto et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2006, 103, 17154.
- 10) M. Hoffmann et al., *J. Am. Chem. Soc.* 2006, 128, 10808.
- 11) M. Klähn, S. Braun-Sand, E. Rosta, A. Warshel, *J. Phys. Chem. B* 2005, 109, 15645.
- 12) M. Klähn et al., *J. Phys. Chem. A* 2004, 108, 6186.
- 13) Y. Zhang, H. Liu, W. Yang, *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 3483. J. Kästner et al., *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 452.
- 14) E. Rosta, M. Klähn, A. Warshel, *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 2934.
- 15) P. Kollman, *Chem. Rev.* 1993, 93, 2395.
- 16) M. P. Repasky, J. Chandrasekhar, J. W. Jorgensen *J. Comput. Chem.* 2002, 23, 1601.
- 17) W. Weber, W. Thiel, *Theor. Chem. Acc.* 2000, 103, 495.
- 18) M. Elstner et al., *Phys. Rev. B* 1998, 58, 7260.
- 19) J. J. Ruiz-Pernia et al., *J. Phys. Chem. B* 2006, 110, 17663.
- 20) V. Tozzini, *Curr. Opin. Struct. Biol.* 2005, 15, 144.
- 21) P. Schaefer, D. Riccardi, Q., Cui, J. *Chem. Phys.*, 2005, 123, 014905. B. Gregersen, D. York, *J. Comput. Chem.* 2006, 27, 103.



**Marcus Elstner**, Jahrgang 1966, promovierte 1998 in theoretischer Physik in Paderborn. 1999 war er Postdoc an der Harvard Universität, Cambridge (MA), 2000 bis 2002 wissenschaftlicher Mitarbeiter und ab 2003 Juniorprofessor in Paderborn. Seit April 2006 ist er Professor für Theoretische Chemie an der TU Braunschweig. Schwerpunkte sind die

Entwicklung einer approximativen Dichtefunktionalmethode (DFTB), QM/MM-Rechnungen zu Protonentransfer-Reaktionen und optischen Eigenschaften von Biomolekülen.