

wendung anderer Methoden (dispersiv-korrigierte DFT oder explizit korrelierte Methoden) neu angegangen werden.<sup>11,12)</sup>

Der aktuelle Stand des Einsatzes theoretischer Methoden in der Homogenkatalyse lässt sich so beschreiben: Neben zahlreichen deskriptiven Studien zur Beschreibung mechanistischer Details und zur Rationalisierung experimenteller Beobachtungen stehen nur wenige prädiktive Studien, deren Ziel die quantitative Vorhersage verbesserter katalytischer Reaktivitäten oder Selektivitäten ist.

Hendrik Zipse  
LMU München  
zipse@cup.uni-muenchen.de

- 1) a) C. Allemann, R. Grodillo, F. R. Clemente, P. H.-Y. Cheong, *Acc. Chem. Res.* 2004, 37, 558 – 569;  
b) B. List, L. Hoang, H. J. Martin, *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 2004, 101, 5839 – 5842.
- 2) a) P. H.-Y. Cheong, K. N. Houk, *Synthesis* 2005, 9, 1533 – 1537;  
b) C. B. Shinisha, R. B. Sunoj, *Org. Biomol. Chem.* 2007, 5, 1287 – 1294.
- 3) a) N. Zotova, A. Franzke, A. Armstrong, D. G. Blackmond, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 129, 15100 – 15101;  
b) D. Seebach, A. K. Beck, D. M. Badine, M. Limbach, A. Eschenmoser, A. M. Treasurywala, R. Hobi, W. Prikozovich, B. Linder, *Helv. Chim. Acta* 2007, 90, 425 – 471.
- 4) P. R. Schreiner, *Chem. Soc. Rev.*, 2003, 32, 289 – 296.
- 5) T. Okino, Y. Hoashi, T. Furukawa, X. Xu, Y. Takemoto, *J. Am. Chem. Soc.* 2005, 127, 119 – 125.
- 6) a) A. Hamza, G. Schubert, I. Papai, *J. Am. Chem. Soc.* 2007, 128, 13151 – 13160;  
b) R. Zhu, D. Zhang, J. Wu, C. Liu, *Tet. Asym.* 2007, 18, 1655 – 1662.
- 7) S. Wei, D. A. Yalalov, S. B. Tsogoeva, S. Schmatz, *Cat. Today* 2007, 121, 151 – 157.
- 8) F. Claeysens, J. N. Harvey, F. R. Manby, R. A. Mata, A. J. Mulholland, K. E. Ranaghan, M. Schütz, S. Thiel, W. Thiel, H.-J. Werner, *Angew. Chem.* 2006, 118, 7010–7013.
- 9) P. Fristrup, G. Holm Jensen, M. L. Nygaard Andersen, D. Tanner, P.-O. Norrby, *J. Organomet. Chem.* 2006, 691, 2182 – 2198.
- 10) Y. Wei, I. Held, H. Zipse, *Org. Biomol. Chem.* 2006, 4, 4223 – 4230.
- 11) T. A. Rokob, A. Hamza, I. Papai, *Org. Lett.* 2007, 9, 4279 – 4282.
- 12) a) M. Piacenza, I. Hyla-Kryspin, S. Grimme, *J. Comp. Chem.* 2007, 28, 2275 – 2285;  
b) Y. Zhao, D. G. Truhlar, *Org. Lett.* 2007, 9, 1967 – 1970.

## Quantendynamik komplexer Systeme

◆ Lasereperimente mit ultrakurzen Pulsen haben gezeigt, dass elementare Photoreaktionen wie interne Konversion, Ladungs- und Energietransferprozesse oder Isomerisierungsreaktionen in komplexen molekularen Systemen in vielen Fällen auf einer Zeitskala von Subpikosekunden ablaufen. In diesen ultraschnellen dynamischen Prozessen spielen Quanteneffekte häufig eine erhebliche Rolle: Tunnelleffekte beeinflussen die Dynamik von Elektron- und Protontransferreaktionen, nichtadiabatische Übergänge an konischen Durchschneidungen von Potenzialenergieflächen bestimmen den Ausgang vieler photochemischer Reaktionen und quantenmechanische Kohärenzeffekte sind selbst in biologischen Systemen wie photosynthetischen Lichtsammelkomplexen zu beobachten.<sup>1)</sup>

Die theoretische Beschreibung ultraschneller dynamischer Prozesse in molekularen Systemen erfordert neben der Charakterisierung der Potenzialenergieflächen mit Elektronenstrukturmethoden (Quantenchemie) eine dynamische Behandlung der Bewegung der Atomkerne und der Elektronen (Quantendynamik). Während in kleineren Mole-

külen mit bis zu etwa vier Atomen eine akkurate Behandlung der Quantendynamik auf der Basis von hochgenauen Elektronenstrukturrechnungen heute in vielen Fällen möglich ist,<sup>2)</sup> ist dies für komplexe vielatomige Moleküle oder molekulare Systeme in der kondensierten Phase nach wie vor eine große Herausforderung. Im Folgenden stellen wir neue methodische Entwicklungen der Quantendynamik komplexer molekularer Systeme vor und diskutieren einige repräsentative Anwendungen.<sup>3)</sup>

### Quantenmechanische Verfahren

◆ Zwei verschiedene Ansätze zur Behandlung der Dynamik komplexer molekularer Systeme unter dem Einschluss von Quanteneffekten lassen sich unterscheiden: rein quantenmechanische Verfahren und Methoden, die klassische Näherungen verwenden. Quantenmechanische Verfahren lösen die zeitabhängige Schrödingergleichung für die Bewegung der Atomkerne und Elektronen. Grundlage ist eine Modellierung der Potenzialenergiefläche(n) auf der Basis von Elektronenstrukturrechnungen. Die Modellierung von Potenzialenergieflächen in vielatomigen molekularen Systemen ist ein eigenes Problem, auf das hier nicht eingegangen werden soll. Traditionelle Basissatz-

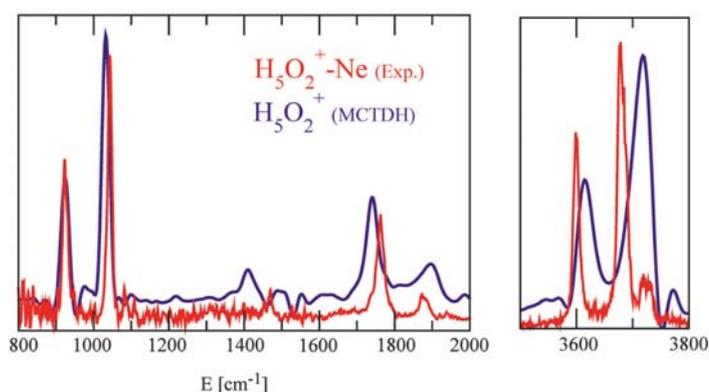


Abb. 1. Infrarotspektrum des Zundel-Kations ( $H_5O_2^+$ ) im Spektralbereich 800–2000 sowie 3500–3800  $cm^{-1}$ . Gezeigt sind experimentelle Spektren (rot)<sup>32)</sup> sowie Ergebnisse einer Simulation aus der mit der MCTDH-Methode unter Einschluss aller 15 Freiheitsgrade (blau).<sup>5e)</sup> Das charakteristische Dublett bei 1000  $cm^{-1}$  ließ sich durch die MCTDH-Simulation auf eine Fermi-Resonanz zwischen der Protontransfer-Mode und einer Kombination aus Wasser-Wasser-Streck- und Biegeschwingung zurückführen.

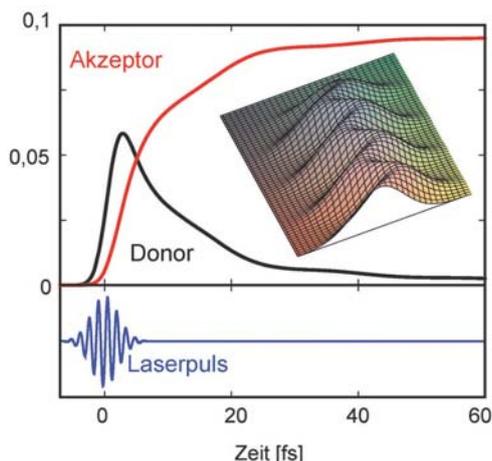


Abb. 2. Ultraschnelle photoinduzierte Elektrontransferdynamik von Cumarin 343 auf einem Titandioxidsubstrat.<sup>8)</sup> Die dynamische Rechnung beruht auf einem Modell, welches 140 Kernfreiheitsgrade zur Beschreibung der intramolekularen Moden von Cumarin und des umgebenden Lösungsmittels berücksichtigt. Gezeigt sind die Populationen der Donor- und Akzeptorzustände, das Wellenpaket einer C-C-Streckschwingung von Cumarin 343 sowie der Laserpuls.

methoden zur Lösung der zeitabhängigen Schrödingergleichung sind aufgrund der exponentiellen Zunahme des numerischen Aufwands mit der Systemgröße auf Moleküle mit wenigen Atomen beschränkt. Um dynamische Prozesse in größeren molekularen Systemen akkurat quantenmechanisch behandeln zu können, gibt es verschiedene Strategien.

Eine etablierte quantendynamische Methode ist das Multi-Configuration-Time-Dependent-Hartree(MCTDH)-Verfahren.<sup>4)</sup> Durch zeitabhängige Basisfunktionen auf der Grundlage des Variationsprinzips erlaubt es das Verfahren, die Quantendynamik von Molekülen mit bis zu etwa 30 Freiheitsgraden akkurat zu behandeln. Mehrere aktuelle Arbeiten belegen das Potenzial der Methode (Abbildung 1).<sup>5,6)</sup> Mit mehreren dynamischen Lagen im Multikonfigurationsansatz für die zeitabhängige Wellenfunktion (Multi-Layer-MCTDH) lässt sich die Größe der behandelbaren Systeme erheblich erweitern.<sup>7)</sup> Ein Beispiel ist die Simulation der photoinduzierten Elektrontransferreaktion von Cumarin 343 auf einem Titanoxidsubstrat (Abbildung 2).<sup>8)</sup> Die Berücksichtigung der Austauschsymmetrie identischer Teilchen in Multikonfigurationsver-

fahren erlaubt die direkte Behandlung elektronischer Dynamik im Multi-Configuration-Time-Dependent-Hartree-Fock-Verfahren.<sup>9)</sup> Die Verbindung dieser verschiedenen Multikonfigurationsverfahren könnte zukünftig die simultane Behandlung der Dynamik von Elektronen und Kernen ermöglichen.

Alternative Methoden verwenden lokalisierte Gaußsche Wellenpakete zur Darstellung der zeitabhängigen Wellenfunktion.<sup>10,11)</sup> Die Kombination einiger dieser Methoden mit einer On-the-fly-Berechnung der Elektronenstruktur erlaubt näherungsweise eine direkte Behandlung der Dynamik ohne die Potenzialenergiefläche vorher bestimmen zu müssen.<sup>10,12)</sup>

Eine andere Strategie bietet sich für Probleme an, bei denen nur die Dynamik eines Teilsystems von Interesse ist, etwa die Schwingung eines zweiatomigen Moleküls in Lösung. In solchen Situationen kann es vorteilhaft sein, nur die Dynamik des Teilsystems explizit zu betrachten und den Einfluss der Umgebung implizit zu behandeln.

Eine formal exakte System-Umgebung-Aufteilung ermöglicht die Pfadintegral-Einflussfunktional-Methode. Eine Neuentwicklung in dieser Richtung ist die simultane Behandlung der Elektronen- und Kern-dynamik für Modelle molekularer Kontakte bei der molekularen Elektronik.<sup>13)</sup> Approximativ lässt sich die Aufteilung zwischen System und

Umgebung mit Hilfe von Bewegungsgleichungen für die reduzierte Dichtematrix erreichen. Die populärste Methode ist die Redfield-Gleichung. Neuere Arbeiten auf diesem Gebiet umfassen

- Verfahren, welche die Markov-Näherung in der Redfield-Gleichung umgehen,<sup>14)</sup>
- nichtstörungstheoretische Erweiterungen,<sup>15)</sup>
- Methoden zur effizienten Simulation von zeit- und frequenz aufgelösten nichtlinearen Spektren,<sup>16)</sup>
- die Beschreibung kohärenter Laserkontrolle<sup>17)</sup> sowie
- State-of-the-art-Anwendungen zur Simulation von Spektren und Energietransfer in Lichtsammelkomplexen der Photosynthese,<sup>14,18)</sup> Dynamik von Wasserstoffbrückenbindungen<sup>6)</sup> (Abbildung 3) und lasergetriebener Schwingungsdynamik von Adsorbaten an Oberflächen.<sup>19)</sup>

### Gemischt quantenklassische und semiklassische Methoden

◆ Ein anderer Ansatz zur Beschreibung von Quanteneffekten in der Dynamik komplexer molekularer Systeme besteht darin, nur einen Teil des Gesamtsystems – typischerweise die Bewegung von Elektronen oder Protonen – rigoros quantenmechanisch zu behandeln und für die restlichen Freiheitsgrade klassische Näherungen zu verwenden. Dieser gemischt quantenklassische Ansatz ist attraktiv, da der numerische Aufwand zur Lösung der klassischen Newtonschen Bewegungsgleichungen nur linear mit der Größe des Systems zunimmt.

Wohletablierte gemischt quantenklassische Verfahren sind die Ehrenfest-Methode und das Surface-Hopping-Verfahren. Bei der Ehrenfest-Methode wird die Kraft auf die klassisch behandelten Freiheitsgrade durch ein über die quantenmechanischen Freiheitsgrade gemitteltes Mean-Field-Potenzial beschrieben; das Surface-Hopping-Verfahren simuliert Übergänge zwischen quantenmechanischen Zuständen durch das Hüpfen von Tra-



**Michael Thoss**, Jahrgang 1966, studierte Physik an der LMU München. Er promovierte 1994 in theoretischer Chemie bei Wolfgang

Domcke an der TU München, wo er 2004 auch habilitierte. Von 1998 bis 2000 war er als Feodor-Lynen-Stipendiat bei William H. Miller in Berkeley/USA. Seit 2004 ist er Privatdozent am Lehrstuhl für Theoretische Chemie der TU München. Sein Hauptarbeitsgebiet ist die Entwicklung quantendynamischer Methoden und deren Anwendung zum Studium ultraschneller Photoreaktionen in komplexen molekularen Systemen.

jektorien zwischen den entsprechenden Potenzialenergieflächen.

Beide Verfahren erlauben die näherungsweise Behandlung von Quanteneffekten wie der nichtadiabatischen Dynamik in relativ großen Systemen. Sie lassen sich auch mit einer direkten Elektronenstrukturrechnung entlang der Kerntrajektorien kombinieren.<sup>20,21)</sup> Aktuelle Anwendungen solcher nichtadiabatischer Ab-initio-Molekulardynamiksimulationen umfassen Elektroneninjektion an Farbstoff-Halbleiter-Grenzflächen,<sup>20)</sup> Photodynamik von DNA-Basenpaaren<sup>22)</sup> sowie die Photoisomerisierung von Azobenzol.<sup>23)</sup>

Die unterschiedliche dynamische Behandlung der verschiedenen Freiheitsgrade in gemischt quantenklassischen Verfahren wie der Ehrenfest-Methode und dem Surface-Hopping-Verfahren ist nicht unproblematisch.<sup>24,25)</sup> Eine konsistentere Behandlung der Kopplung von quantenmechanischen und klassischen Freiheitsgraden erlaubt die quantenklassische Liouville-Gleichung.<sup>26)</sup> Die Methode lässt sich bisher aber nur mit weiteren Näherungen auf größere Systeme anwenden.

Alternativen sind Methoden, welche die Dynamik aller Freiheitsgrade in semiklassischer Näherung behandeln. Insbesondere semiklassische Anfangswertverfahren besitzen das Potenzial, Quanteneffekte auf der Basis klassischer Trajektorien in Systemen mit bis zu etwa 100 Freiheitsgraden zu behandeln.<sup>27,28)</sup> Mit der Mapping-Methode<sup>24)</sup> oder durch die Benutzung kohärenter Zustände<sup>29)</sup> kann man auch elektronische Zustände konsistent in die semiklassische Behandlung einbinden. Neue Entwicklungen erlauben eine systematische Verbesserung der zugrundeliegenden semiklassischen Näherung.<sup>27,30)</sup> Der numerische Aufwand rigoros semiklassischer Verfahren ist jedoch immer noch sehr groß. Weitergehende Näherungen machen Anwendung auf komplexe Systeme wie Quantenflüssigkeiten möglich.<sup>31)</sup> In solchen quasiklassischen Rechnungen werden Quanteneffekte allerdings nur noch in der Kurzzeitdynamik erfasst.

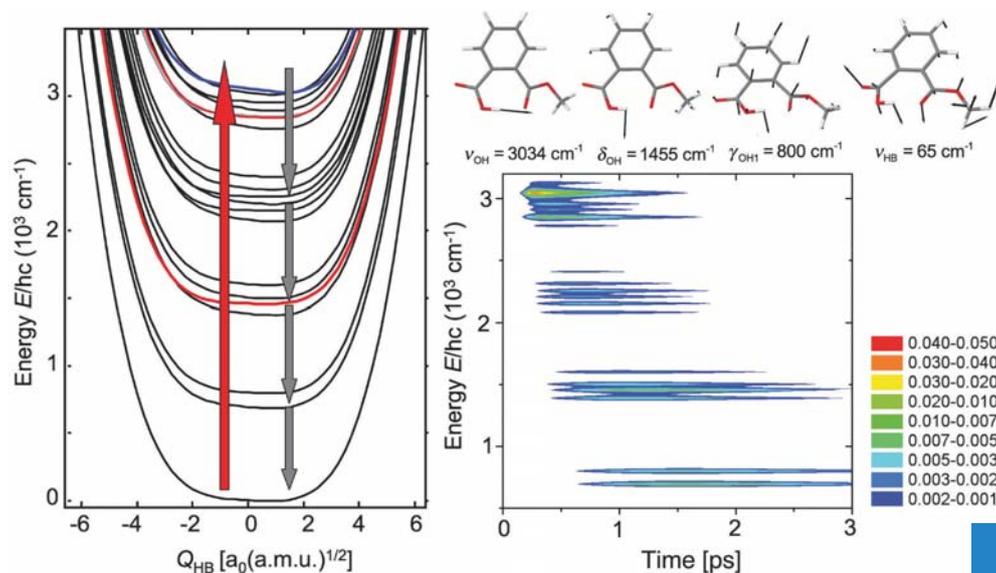


Abb. 3. Simulation der ultraschnellen Energierelaxation der intramolekularen Wasserstoffbrücke in Phthalsäuremonomethylester (in  $\text{CCl}_4$ ) mit Hilfe einer fünfdimensionalen dissipativen Dichtematrixpropagation. Das relevante System beinhaltet u.a. die rechts oben gezeigten Schwingungsmoden. Im linken Bild sind die diabatischen Potenzialenergiekurven für die Bewegung der niederfrequenten Mode  $\nu_{\text{HB}}$  in den verschiedenen Schwingungszuständen der höherfrequenten Moden gezeigt (blau:  $\nu_{\text{OH}}$ ; rot:  $\delta_{\text{OH}}$  und  $2\delta_{\text{OH}}$ ; schwarz:  $k\delta_{\text{OH}} + m\gamma_{\text{OH1}} + n\gamma_{\text{OH2}}$ ). Der rote Pfeil symbolisiert die Laseranregung, die grauen Pfeile den kaskadenartigen Zerfall der Anregung, welcher auch in der im rechten Teil gezeigten Populationsdynamik der diabatischen Zustände deutlich wird.<sup>6)</sup>

## Fazit und Ausblick

◆ Moderne quantendynamische Methoden erlauben die Untersuchung dynamischer Prozesse in komplexen molekularen Systemen. Dabei werden als Kompromiss aus der notwendigen Genauigkeit, der Komplexität des betrachteten Systems und dem erforderlichen numerischen Aufwand, sowohl sehr akkurate Multikonfigurationsmethoden verwendet als auch Methoden, mit unterschiedlich weitgehenden Näherungen wie Dichtematrixmethoden, semiklassische und gemischt quantenklassische Verfahren.

Die Kombination von gemischt quantenklassischen Verfahren mit Elektronenstrukturrechnungen erlaubt eine direkte Behandlung nichtadiabatischer Prozesse in photochemischen Reaktionen ohne die Potenzialflächen vorher bestimmen zu müssen. Die Verwendung akkurater quantendynamischer Methoden in diesen Verfahren könnte in Zukunft eine direkte Behandlung der Dynamik von größeren molekularen Systemen unter Einschluss von Quanteneffekten für die Bewe-

gung der Kerne ermöglichen und damit den Schritt von der klassischen Molekulardynamik zur Quantenmolekulardynamik.

Michael Thoss  
TU München  
thoss@ch.tum.de

- 1) G. S. Engel et al., Nature 2007, 446, 782.
- 2) S. Schmatz, Nachr. Chem. 2006, 54, 278.
- 3) a) F. Gatti, Theor. Chem. Acc. 2006, 116, 60;  
b) Quantum dynamics of complex molecular systems (Hrsg.: D. A. Micha, I. Burgardt), Springer, Berlin, 2007.
- 4) a) H.-D. Meyer, U. Manthe, L. S. Cederbaum, Chem. Phys. Lett. 1990, 165, 73;  
b) H.-D. Meyer, G. A. Worth, Theor. Chem. Acc. 2003, 109, 251.
- 5) a) M. D. Coutinho-Neto, A. Viel, U. Manthe, J. Chem. Phys. 2004, 121, 9207;  
b) T. Wu, H.-J. Werner, U. Manthe, Science 2004, 306, 2227;  
c) A. Markmann et al., J. Chem. Phys. 2005, 123, 204310;  
d) I. Adrianov, P. Saalfrank, Chem. Phys. Lett. 2006, 433, 91;  
e) O. Vendrell, F. Gatti, H.-D. Meyer, Angew. Chem. 2007, 119, 7043.
- 6) K. Giese et al., Phys. Rep. 2006, 430, 211.
- 7) H. Wang, M. Thoss, J. Chem. Phys. 2003, 119, 1289; 2006, 124, 034114.
- 8) M. Thoss, I. Kondov, H. Wang, Phys. Rev. B 2007, 76, 153313. →

- 9) a) J. Caillat et al., Phys. Rev. A 2005, 71, 012712;  
 b) O. E. Alon, A. I. Streltsov, L. S. Cederbaum, J. Chem. Phys. 2007, 127, 154103;  
 c) M. Nest, T. Klamroth, P. Saalfrank, J. Chem. Phys. 2005, 122, 124102.
- 10) M. Ben-Nun, T. J. Martinez, Adv. Chem. Phys. 2002, 121, 439.
- 11) a) G. A. Worth, I. Burghardt, Chem. Phys. Lett. 2003, 368, 502;  
 b) Y. Wu, V. S. Batista, J. Chem. Phys. 2006, 124, 224305;  
 c) D. V. Shalashilin, M. S. Child, J. Chem. Phys. 2004, 121, 3563.
- 12) B. Lasorne, M. Robb, G. A. Worth, Phys. Chem. Chem. Phys. 2007, 9, 3210.
- 13) L. Mühlbacher, E. Rabani, arXiv.org arXiv:0707.0956v1.
- 14) M. Schroeder, U. Kleinekathöfer, M. Schreiber, J. Chem. Phys. 2006, 124, 084903.
- 15) Y. Tanimura, J. Phys. Soc. Jpn. 2006, 75, 082001.
- 16) a) M. Gelin, D. Egorova, W. Domcke, J. Chem. Phys. 2005, 123, 164112;  
 b) B. Strodel, G. Stock, J. Chem. Phys. 2006, 124, 114105.
- 17) B. Brüggemann, T. Pulleritis, V. May, J. Photochem. Photobiol. A 2007, 190, 372.
- 18) a) T. Renger et al., J. Phys. Chem. C 2007, 111, 10487;  
 b) Y.-C. Cheng, H. Lee, G.R. Fleming, J. Phys. Chem. A 2007, 111, 9499.
- 19) G. Paramonov et al., Phys. Rev. B 2007, 75, 045405.
- 20) C. F. Craig, W. R. Duncan, O. V. Prezhdo, Phys. Rev. Lett. 2005, 95, 163001.
- 21) a) M. Barbatti et al., J. Photochem. Photobiol. A 2007, 190, 228;  
 b) E. Tapavica, I. Tavernelli, U. Rothlisberger, Phys. Rev. Lett. 2007, 98, 023001.
- 22) P. R. L. Marwick, N. Doltsinis, J. Chem. Phys. 2007, 126, 175102.
- 23) G. Granucci, M. Persico, Theor. Chem. Acc. 2007, 117, 1131.
- 24) G. Stock, M. Thoss, Adv. Chem. Phys. 2005, 131, 243.
- 25) P. V. Parandekar, J. C. Tully, J. Chem. Phys. 2005, 122, 094102.
- 26) R. Kapral, Annu. Rev. Phys. Chem. 2006, 57, 129.
- 27) K. G. Kay, Annu. Rev. Phys. Chem. 2005, 56, 255.
- 28) W. H. Miller, J. Chem. Phys. 2006, 125, 132305.
- 29) X.G. Song, T. Van Voorhis, J. Chem. Phys. 2006, 124, 134104.
- 30) E. Martin-Fierro, E. Pollak, J. Chem. Phys. 2006, 125, 164104.
- 31) a) A. Nakayama, N. Makri, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2005, 102, 4230;  
 b) J. Liu, W. H. Miller, J. Chem. Phys. 2007, 127, 114506.
- 32) N. I. Hammer, E. G. Diken, J. R. Roscioli, E. M. Myshakin, K. D. Jordan, A. B. McCoy, X. Huang, S. Carter, J. M. Bowman, M. A. Johnson, J. Chem. Phys. 2005, 122, 244301.

## Biomolekulare Simulationen

◆ Die Ende der 50er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelte Methode der Moleküldynamik- (MD)-simulation wurde erstmals 1977 für ein biomolekulares System eingesetzt. Ziel war es, die Dynamik des Proteins BPTI auf der Zeitskala von einigen Pikosekunden zu simulieren.

Begünstigt durch den Anstieg der Rechnerleistung sowie durch verbesserte empirische Kraftfelder und Simulationsalgorithmen haben sich MD-Simulationen seither als Standardwerkzeug etabliert – sowohl in der computergestützten Chemie als auch in der theoretischen Biophysik und der strukturellen Bioinformatik.<sup>1,2)</sup>

MD-Simulationen hatten einen besonderen Anteil daran, dass die Rolle der Proteindynamik heute allgemein anerkannt ist. Wichtige Beiträge liefern MD-Simulationen außerdem bei der Untersuchung der Proteinfaltung und von biomolekularen Interaktionen sowie, in Kombination mit quantenmechanischen Verfahren, bei der Untersuchung von enzymatischen Reaktionen, bei denen Bindungen aufgebrochen und gebildet werden (siehe *Nachr. Chem.* 2007, 55, 317).

### Proteindynamik

◆ Seit jeher ein Haupteinsatzgebiet von MD-Simulationen ist die Beschreibung der Dynamik biomolekularer Systeme (Eiweißmoleküle, DNA und RNA) auf schnellen Zeitskalen. Heute sind routinemäßig Simulationen von etwa 100 Nanosekunden Dauer für ein Proteinmolekül mittlerer Größe in einer Wasserbox möglich. Auf 32 Prozessoren eines parallelen PC-Clusters dauert eine solche Simulation ungefähr eine Woche. Auf der Nanosekundenzeitskala lässt sich etwa die Konformationsdynamik von Schleifen auf der Proteinoberfläche und Relativbewegungen von  $\alpha$ -Helices betrachten oder die Passage von Wassermolekülen durch die Membranpore Aqua-

porin.<sup>3)</sup> Eine Simulationsstudie zeigte zum Beispiel, dass mehrere Isoleucin- und Leucinseitenketten im Inneren des dicht gepackten menschlichen Ubiquitinproteins keineswegs, wie durch die Kristallstruktur vermittelt, in jeweils einen Rotamerzustand eingefroren sind, sondern durch koordinierte Rotationen benachbarter Aminosäurereste ständig zwischen mehreren energetisch erlaubten Zuständen hin und her wechseln.<sup>4)</sup> Proteine sind in ihrem Inneren also nicht fixiert.

Mit gewöhnlichen MD-Verfahren ist man auf solche Vorgänge beschränkt, die natürlich auf derart schnellen Zeitskalen ablaufen. In Simulationen lässt sich das System jedoch gezielt manipulieren, so dass zum Beispiel Konformationsübergänge schneller als natürlich erlaubt ablaufen. Dies zeigte 1995 Grubmüller in seiner Conformational-flooding-Methode.<sup>5)</sup> Kürzlich griff die Arbeitsgruppe von McCammon mit ihrer Accelerated-MD-Methode dieses Prinzip wieder auf.<sup>6)</sup> Hierbei wird die Potenzialfunktion  $V(r)$  modifiziert, sobald ihr Wert den einer Boost-Energie  $E_b$  unterschreitet:

$$V^*(r) = V(r) + \frac{(E_b - V(r))^2}{\alpha + (E_b - V(r))}$$

Andernfalls bleibt die Potenzialfunktion unverändert. Dieses Auffüllen der Energieminima bewirkt ein erheblich beschleunigtes Sampling der Konfigurationen. Man kann die so erhaltene Dynamik anschließend wieder auf die korrekte Dynamik zurück korrigieren. Durch einen Vergleich mit NMR-Daten zeigte sich für das Protein GB3, dass accelerated MD dynamische Prozesse beschreiben kann, die auf der Millisekundenzeitskala ablaufen.<sup>7)</sup> Die Methode ist offensichtlich besonders geeignet, Prozesse zu beschleunigen, bei denen Bindungen lokal umklappen.

### Protein-Ligand-Wechselwirkung

◆ Docking-Verfahren lassen sich noch erfolgreicher einsetzen, wenn verschiedene Konformationen des Proteins für das Docking verwendet