

- 9) M. Häser, J. Almlöf, *J. Chem. Phys.* 1992, 96, 489.
- 10) N. F. S. Beebe, J. Lindenberg, *Int. J. Quantum Chem.* 1977, 12, 683.
- 11) H. Koch, A. Sánchez de Merás, *J. Chem. Phys.* 2000, 113, 508.
- 12) F. Weigend, M. Kattanneck, R. Ahlrichs, *J. Chem. Phys.* 2009, 130, 164106.
- 13) H. Eshuis, J. Yarkony, F. Furche, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 234114.
- 14) T. Shiozaki, S. Hirata, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 151101.
- 15) J. J. Fernandez, C. Kollmar, M. Filatov, *Phys. Rev. A* 2010, 82, 022508.
- 16) T. S. Chwee, E. A. Carter, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 074104.
- 17) B. Doser, J. Zienau, L. Clin, D. S. Lambrecht, C. Ochsenfeld, *Z. Phys. Chem.* 2010, 224, 397.
- 18) J. Boström, M. G. Delcey, F. Aquilante, L. Serrano-Andrés, T. B. Pedersen, R. Lindh, *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6, 747.
- 19) A. M. Burow, M. Sierka, F. Mohamed, *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 214101.
- 20) E. G. Hohenstein, C. D. Sherrill, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 184111.
- 21) S. Kossmann, F. Neese, *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6, 2325.
- 22) Y. Okiyama, T. Nakano, K. Yamashita, Y. Mochizuki, N. Taguchi, S. Tanaka, *Chem. Phys. Lett.* 2010, 490, 84.
- 23) D. Ganyushin, N. Gilka, P. R. Taylor, C. M. Marian, F. Neese, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 144111.
- 24) R. Send, F. Furche, *J. Chem. Phys.* 2010, 132, 044107.
- 25) S. Loibl, F. R. Manby, M. Schütz, *Mol. Phys.* 2010, 108, 477.
- 26) F. Neese, A. Hansen, D. G. Liakos, *J. Chem. Phys.* 2009, 131, 064103.
- 27) P. Meoogrády, M. Pitoňák, M. Urban, *Mol. Phys.* 2005, 103, 2141.
- 28) T. Kinoshita, O. Hino, R. Bartlett, *J. Chem. Phys.* 2003, 119, 7756.
- 29) T. G. Kolda, B. W. Bader, *SIAM Review*, Siam Publications, 2009, 51, 455.
- 30) S. R. Chinnamsetty, M. Espig, B. N. Khoromskij, W. Hackbusch, H. J. Flad, *J. Chem. Phys.* 2007, 127, 084110.
- 31) M. Espig, L. Grasedyck, W. Hackbusch, *Constr. Approx.* 2009, 30, 557.
- 32) W. Hackbusch, S. Kuhn, *J. Fourier Anal. Appl.* Birkhauser Boston Inc, 2009, 15, 706.
- 33) W. Hackbusch, B. Khoromskij, *J. Complex.* 2007, 23, 697.
- 34) M. Espig, *Doktorarbeit*, 2008, Universität Leipzig.
- 35) U. Benedikt, A. A. Auer, M. Espig, W. Hackbusch, *J. Chem. Phys.* 2011, 134, 054118.
- 36) S. Rommer, S. Östlund, *Phys. Rev. B* 1997, 55, 2164.
- 37) G. K.-L. Chan, J. J. Dorando, D. Ghosch, J. Hachmann, E. Neuscamman, H. Wang, T. Yanai, *Prog. Theor. Chem. Phys.* 2008, 18, 49.

QM/MM: Quantenmechanik und empirische Kraftfelder

◆ Chemische Reaktionen sind oft auf einige wenige Atome und Bindungen beschränkt. In der kondensierten Phase beeinflusst die Umgebung aber die Reaktion, indem sie an spezifischen Positionen sterisch mehr oder weniger Raum zur Verfügung stellt oder die Reaktanden elektrostatisch polarisiert. Um diese Situation optimal zu nutzen, verwendet man Quantenmechanik, um den chemisch aktiven Teil, und empirische Kraftfelder, um die Umgebung zu beschreiben (Abbildung 1). Dieser QM/MM-Ansatz wurde bereits 1975 vorgeschlagen,¹⁾ aber erst ab Mitte der 1990er Jahre breit angewandt. Besonders vielversprechend ist die Methode in Systemen, für die genaue Kraftfelder verfügbar sind. Das sind vor allem Enzyme, deren 20 Aminosäuren in den letzten Jahrzehnten immer besser parametrisiert wurden. Aber auch für manche katalytisch aktive, anorganische Oberflächen gibt es verlässliche Kraftfelder.²⁾ Je nach geforderter Genauigkeit und verfügbarer Rechenkapazität eignen sich alle in der Quantenchemie verwendeten Methoden. Mehrere Übersichtsartikel fassten die Fortschritte des QM/MM-Verfahrens in den letzten Jahren zusammen.³⁻⁷⁾

Energieausdruck

◆ Die Kopplung der beiden Methoden, Quantenmechanik und Kraftfelder, und damit der verwendete Energieausdruck, sind mittlerweile ausgereift. In elektrostatischer Einbindung werden die Ladungen der Umgebungsatome in den Hamiltonoperator des quantenmechanischen Teils integriert; sie polarisieren somit die Elektronendichte. Dispersionswechselwirkungen zwischen den beiden Teilen werden üblicherweise konsistent mit der Umgebung auf Kraftfeldniveau beschrieben. Sind kovalente Bindungen zwischen

dem QM-Teil und dem MM-Teil zu trennen, dann werden sie auf der QM-Seite typischerweise mit zusätzlichen Wasserstoffatomen abgesättigt. Kovalente Bindungen zwischen den beiden Teilen und ihre Behandlung sind wohl die größte Näherung im QM/MM-Energieausdruck. Traditionell wird zwischen einem additiven und einem subtraktiven Kopplungsmodell unterschieden (letzteres ist auch unter dem Namen Oniom bekannt). Werden beide Methoden jedoch korrekt und mit elektrostatischer Einbindung verwendet, unterscheiden sich die Energieausdrücke (abgesehen von der Implementierung) nur in unwesentlichen Details der Wechselwirkung der Link-Atome untereinander.

Neue Entwicklungen

◆ Selbst mit QM/MM lassen sich nicht beliebig viele Atome im Modell berücksichtigen. Es kommt deshalb zu Randeffekten. Bei Enzymen in Lösung gilt die Verwendung periodischer Randbedingungen als die realistischste Methode. Die Elektrostatik des Gesamtsystems einschließlich der QM-Elektronendichte wird hier mit Gitter-Ewald-Summen beschrieben.⁸⁾ Alternativ können am äußeren Rand des Modells einige Atomlagen festgehalten werden; die inneren Atome sind bei der Strukturoptimierung oder Molekulardynamik beweglich. Da in solchen Ansätzen oft ein Großteil der Atome fixiert ist, diese aber wegen ihres elektrostatischen und sterischen Einflusses nicht einfach vernachlässigbar sind, wurde die Generalized-Solvent-Boundary-Potential(GSBP)-Methode entwickelt.^{9,10)} Den elektrostatischen Einfluss der festgehaltenen Atome beschreibt das Poisson-Boltzmann-Verfahren, das die Zahl der Punktladungen im MM-Teil und damit im QM/MM-Hamiltonoperator deutlich reduziert.

Um QM/MM-Simulationen zu beschleunigen, wird ausgenutzt, dass einige wenige Freiheitsgrade des Systems die meiste Rechenzeit benötigen. In mikroiterativer Struktur-

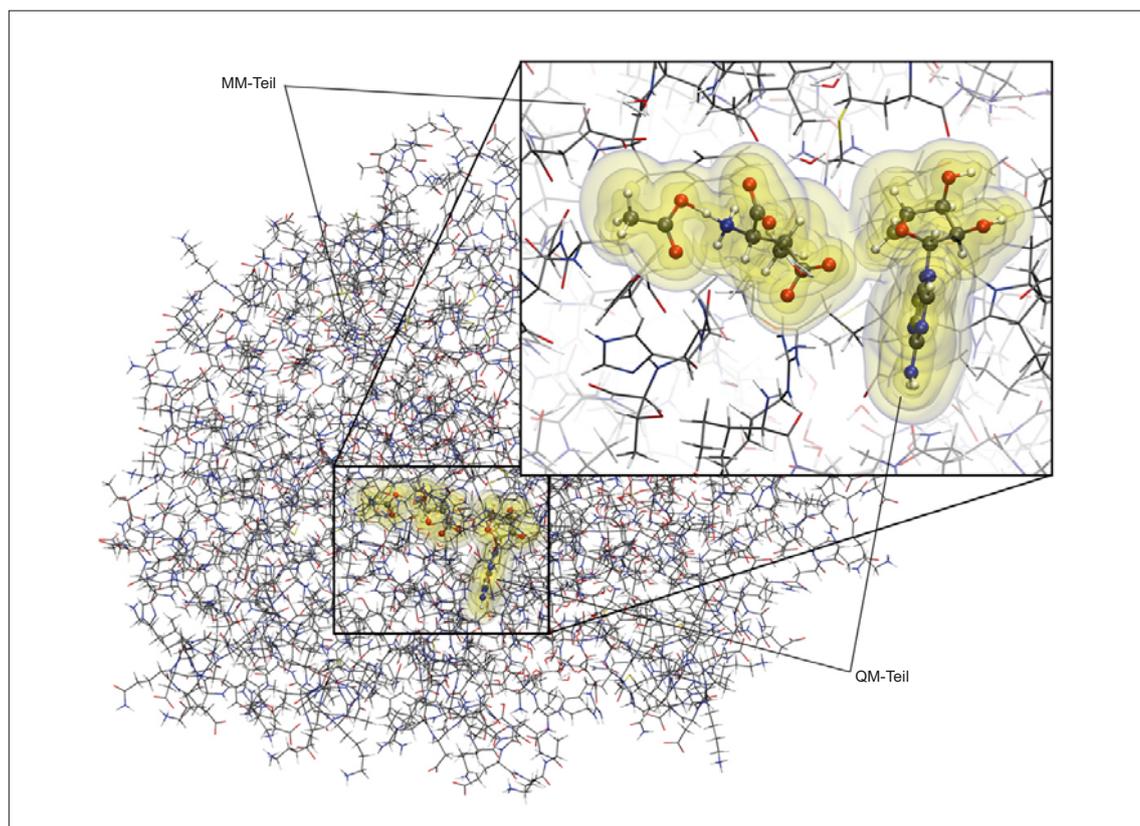


Abb. 1. Aufteilung eines Enzyms in einen QM-Teil und einen MM-Teil. In diesem Fall umfasst ersterer 55 Atome und letzterer 10167 Atome.

optimierung wird nach jedem Optimierungsschritt des QM-Teils der gesamte MM-Teil relaxiert. Letzteres benötigt wenig Rechenzeit, wenn man die Elektrostatik in diesem Teil nähert.^{11–14)} So lässt sich die Zahl der Energie- und Gradientenberechnungen des QM-Teils um eine Größenordnung verringern.¹⁴⁾

Da ein typisches QM/MM-Modell eines Enzyms viele Tausend Freiheitsgrade aufweist, reicht eine einfache Strukturoptimierung oft nicht aus, um Reaktionsenergien oder Barrieren zu berechnen, da die Energieminimierungen immer lokale Minima finden würden. Molekulardynamik deckt den Konfigurationsraum besser ab.¹⁵⁾ Allerdings werden dabei um Größenordnungen mehr Energie- und Gradientenrechnungen benötigt, was die Verwendung genauer quantenmechanischer Methoden einschränkt. Aber auch hier verschieben sich die Grenzen: In den letzten Jahren gab es bereits Molekulardynamiksimulationen mit mehreren Tausend quantenmechanisch beschriebenen Atomen.¹⁶⁾ Im QM/MM-Free-Energy-Perturbation-Ver-

fahren (QM/MM-FEP) sind quantenmechanische Rechnungen nur für Strukturoptimierungen nötig, die Entropiebeiträge der Umgebung stammen aus rein klassischen molekulardynamischen Rechnungen.^{13,17)}

Neben anderen Anwendungen^{18–21)} wurden auch elektronisch angeregte Zustände mit QM/MM berechnet, um die Photochemie in biologischen Systemen zu beschreiben.^{22,23)}

Herausforderungen

◆ Die Genauigkeit einer QM/MM-Simulation hängt im Allgemeinen von vier Faktoren ab: der Genauigkeit der quantenmechanischen Methode, der Genauigkeit des Kraftfeldes, einem realistischen Modell und der Abdeckung der relevanten Bereiche des Phasenraums. Jeder einzelne dieser Faktoren ist zu berücksichtigen. Der genaueste Energieausdruck ist nutzlos, wenn beispielsweise ein katalytisch aktives Wassermolekül (das nicht notwendigerweise in der Kristallstruktur vorhanden ist) im Modell fehlt.

Genauere quantenmechanische Methoden sind verfügbar, benötigen aber viel Rechenzeit, was vor allem die Abdeckung des Konfigurationsraums erschwert. Linear skalierende Methoden sind ein vielversprechender Weg und werden auch erfolgreich in QM/MM eingesetzt.^{16,24)}

Auch die Kraftfelder werden stetig weiter entwickelt. Für die nahe Zukunft kann man auf verlässliche polarisierbare Kraftfelder für Proteine hoffen. Diese beschreiben die Elektrostatik nicht mit einer fixen Punktladung pro Atom, sondern mit elektrostatisch polarisierbaren Atomen. In der QM/MM-Beschreibung anorganischer Oberflächen sind solche polarisierbaren Kraftfelder bereits erfolgreich.²⁵⁾

Beim Erstellen eines Strukturmodells wird von Kristallstrukturen ausgegangen, die meist keine Informationen über Wasserstoffatome enthalten. Daher ist der Protonierungszustand titrierbarer Aminosäuren nicht zugänglich und muss sorgfältig festgelegt werden. Anschließend stellt klassische Molekulardynamik sicher, dass Lücken und Lö-

cher in der Proteinstruktur mit Wassermolekülen gefüllt werden.

Mehrere Verfahren machen es möglich, den Konfigurationsraum abzudecken (sampling): Neben Molekulardynamik und QM/MM-FEP werden auch Strukturoptimierungen mehrerer Schnappschüsse der klassischen Molekulardynamik durchgeführt. Diese enden im Allgemeinen auch in lokalen Minima, für die jeweils unabhängig eine Barriere berechnet wird. Der exponentielle Mittelwert dieser Barrieren wird als Näherung der realen Energiebarriere herangezogen.^{26,27)}

Wie überall in der theoretischen Chemie ist eine Validierung der Ergebnisse durch experimentelle Daten essenziell. Diese ist in typischen QM/MM-Anwendungen aber schwierig. Reaktionsraten in biologischen Systemen sind experimentell oft nur ungenau zugänglich. Auch die Reinheit der Proben – und damit die Reproduzierbarkeit – ist teils geringer als in Gasphasenreaktionen, die in der traditionellen Quantenchemie als Referenz dienen. Alternative Validierungsgrößen, beispielsweise Spektren, könnten in Zukunft eine bedeutendere Rolle spielen.

Johannes Kästner, Jahrgang 1978, ist seit 2008 Juniorprofessor am Institut für Theoretische Chemie der Universität Stuttgart. Er studierte Technische Chemie an der TU Wien und promovierte 2004 in theoretischer Physik bei Peter E. Blöchl. Dann wechselte er in den Bereich der Quantenchemie und spezialisierte sich auf QM/MM: Auf einen Postdocaufenthalt bei Walter Thiel am MPI für Kohlenforschung folgte eine Stelle als Staff Scientist am Daresbury Laboratory (Großbritannien). Er entwickelt Methoden zu Geometrieoptimierung, MD-sampling und zur Berechnung von Tunnelraten und untersucht damit biochemische Systeme mit QM/MM-Verfahren.

kaestner@theochem.uni-stuttgart.de



Literatur:

- 1) A. Warshel, M. Levitt, *J. Mol. Biol.* 1976, 103, 227.
- 2) J. Sauer, M. Sierka, *J. Comput. Chem.* 2000, 21, 1470.
- 3) J. Garrec, P. Fleurat Lessard, M. Cascella, U. Röthlisberger, *J. Chem. Theory Comput.* 2010, 6, 1369.
- 4) C. Rusu, H. Lanig, T. Clark, C. Krysch, *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 2445.
- 5) M. Sundararajan, C. Riplinger, M. Orto, F. Wennmohs, F. Neese, *Encyc. Inorg. Chem.* 2009, im Druck.
- 6) M. Mladenovic, K. Junold, R. F. Fink, W. Thiel, T. Schirmeister, B. Engels, *J. Phys. Chem. B* 2008, 112, 5458.
- 7) H. M. Senn, W. Thiel, *Top. Curr. Chem.* 2007, 268, 173.
- 8) K. Nam, J. Gao, D.M. York, *J. Chem. Theory Comput.* 2005, 1, 2.
- 9) P. Schaefer, D. Riccardi, Q. Cui, *J. Chem. Phys.* 2005, 123, 014905.
- 10) T. Benighaus, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5, 3114.
- 11) V. Moliner, A.J. Turner, I. H. Williams, *Chem. Commun.* 1997, 14, 1271.
- 12) T. Vreven, K. Morokuma, Ö. Farkas, H. B. Schlegel, M. J. Frisch, *J. Comput. Chem.* 2003, 24, 24760.
- 13) Y. Zhang, H. Liu, W. Yang, *J. Chem. Phys.* 2000, 112, 3483.
- 14) J. Kästner, S. Thiel, H.-M. Senn, P. Sherwood, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* 2007, 3, 1064.
- 15) T.K. Woo, P. Margl, P.E. Blöchl, T. Ziegler, *J. Chem. Phys. A* 2002, 106, 1173.
- 16) M. Guidon, J. Hutter, J. VandeVondele, *J. Chem. Theory Comput.* 2009, 5, 3010.
- 17) J. Kästner, H.-M. Senn, S. Thiel, N. Otte, W. Thiel, *J. Chem. Theory Comput.* 2006, 2, 452.
- 18) C. V. Sumowski, B. B. T. Schmitt, S. Schweizer, C. Ochsenfeld, *Angew. Chem.* 2010, 122, 10147.
- 19) C. Pfisterer, A. Gruia, S. Fischer, *J. Biol. Chem.* 2009, 284, 13562.
- 20) K. Sadeghian, M. Bocola, T. Merz, M. Schütz, *J. Am. Chem. Soc.* 2010, 132, 16285.
- 21) R. Gutierrez, G. Cuniberti, R. Caetano, B. Woiczikowski, T. Kubar, M. Elstner, *New J. Phys.* 2010, 12, 023022.
- 22) S. Salzmann, M.R. Silva-Junior, W. Thiel, C. Marian, *J. Phys. Chem. B* 2009, 113, 15610.
- 23) T. Brakemann, G. Weber, M. Andresen, G. Groenhof, A. C. Stiel, S. Trowitzsch, C. Eggeling, H. Grubmüller, S. W. Hell, M. C. Wahl, S. Jakobs, *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 14603.
- 24) F. Claeysens, J.N. Harvey, F. R. Manby, R. A. Mata, A. J. Mulholland, K. E. Ranaghan, M. Schütz, S. Thiel, H.-J. Werner, *Angew. Chem.* 2006, 118, 7010.
- 25) T. P. M. Goumans, C. R. A. Catlow, W. A. Brown, *J. Chem. Phys.* 2008, 128, 134709.
- 26) R. Lonsdale, J.N. Harvey, A.J. Mulholland, *J. Phys. Chem. B* 2010, 114, 1156.
- 27) J. Kästner, P. Sherwood, *Mol. Phys.* 2010, 108, 293.

Aktuelles aus der Quantendynamik

◆ Seit den grundlegenden Arbeiten zur Gaußschen Wellenpaketdynamik in den 1970er Jahren¹⁾ und der Einführung gitterbasierter Verfahren in den 1980er Jahren²⁾ ist in der Quantendynamik ein vielfältiges Spektrum effizienter Methoden entwickelt worden. So lassen sich heute Reaktionsraten oder Tunnelaufspaltungen in vier- bis siebenatomigen Molekülen hochpräzise berechnen,³⁾ und typische System-Umgebungsmodelle lassen sogar Rechnungen für Hunderte von Freiheitsgraden zu.⁴⁾ Gleichzeitig werden eine Reihe semiklassischer und quanten-klassischer Verfahren auf große Systeme wie Molekül-Solvenskomplexe angewandt.

Aktuelle Herausforderungen betreffen neben der exakten Dynamik kleiner molekularer Systeme vor allem Quanteneffekte in komplexen molekularen Systemen wie biologischen Chromophoren und Aggregaten oder organischen Materialien aus der Photovoltaik. Nicht-adiabatische Kopplungsphänomene, Transfer (de)lokalisierter Anregungen (Exzitonen) und schließlich Dissipation und Dekohärenz infolge der Kopplung an die Umgebung beeinflussen die hier relevanten Energie- und Ladungstransferprozesse maßgeblich. Ultrakurzzeitspektroskopien im optischen und infraroten Bereich liefern vielfältige Informationen über kohärente Transfermechanismen. Zum Beispiel geben neuere Experimente einzigartigen Aufschluss über langlebige Quantenkohärenzen in Lichtsammelkomplexen⁵⁾ und halbleitenden Polymeren.⁶⁾

Maßgeschneiderte Basissatz-Methoden

◆ Konventionelle Basissatzmethoden sind infolge der exponentiellen Skalierung des numerischen Aufwands auf typischerweise vier bis sechs Freiheitsgrade beschränkt. Einen wesentlichen Fortschritt erziel-