

Moleküldynamik-Computersimulationen; Methodik, Anwendungen und Perspektiven in der Chemie

Von Wilfred F. van Gunsteren* und Herman J. C. Berendsen*

Während der letzten Jahrzehnte ist es möglich geworden, die Dynamik molekularer Systeme mit dem Computer zu simulieren. Bei Moleküldynamik(MD)-Simulationen löst man *Newton's* Bewegungsgleichungen für ein molekulares System, wobei die Trajektorien aller im System vorhandenen Atome erhalten werden. Aus diesen atomaren Trajektorien kann eine Vielzahl von Eigenschaften berechnet werden. Computersimulationen molekularer Systeme haben das Ziel, *makroskopisches* Verhalten aus *mikroskopischen* Wechselwirkungen zu errechnen. Die wesentlichen Beiträge, die eine mikroskopische Betrachtungsweise liefern kann, sind 1) das Verständnis, 2) die Interpretation experimenteller Ergebnisse, 3) halbquantitative Abschätzungen experimenteller Resultate und 4) die Fähigkeit, experimentelle Daten in Bereiche zu interpolieren oder zu extrapolieren, die im Labor nur schwer zugänglich sind. Eines der beiden grundlegenden Probleme auf dem Gebiet der Modellierung und Simulation molekularer Systeme besteht darin, den riesigen Konfigurationsraum, der von allen möglichen Molekülkonformationen aufgespannt wird, auf effiziente Weise nach jenen Bereichen global niedriger (freier) Enthalpie zu durchsuchen, die von einem molekularen System im thermischen Gleichgewicht besetzt sind. Das andere Grundproblem ist die Ableitung einer hinreichend exakten Energiefunktion oder eines Kraftfelds für Wechselwirkungen im zu untersuchenden molekularen System. Die Kunst der Computersimulation besteht auch darin, die unvermeidbaren Annahmen, Näherungen und Vereinfachungen für das molekulare Modell und den Rechenvorgang so zu treffen, daß ihre jeweiligen Beiträge zur Gesamtgenauigkeit von ähnlicher Größe sind, ohne dabei die interessierende Systemeigenschaft signifikant zu beeinflussen. Die Methodik und einige praktische Anwendungen der Computersimulation auf dem Gebiet der (Bio)chemie sind der Gegenstand dieser Übersicht.

1. Einleitung

Die Computerchemie ist ein Zweig der Chemie, der sich wachsenden Interesses bei experimentell arbeitenden Chemikern erfreut. In dieser Disziplin werden chemische Fragestellungen mit rechnerischen Methoden bearbeitet. Man konstruiert ein Modell der realen Welt und berechnet sowohl meßbare als auch nicht meßbare Systemeigenschaften; erste werden dann mit experimentell bestimmten Eigenschaften verglichen. Dieser Vergleich bestätigt oder entkräftet das verwendete Modell. Im ersten Fall kann das Modell dazu benutzt werden, Beziehungen zwischen den Modellparametern und bestimmten Annahmen zu untersuchen sowie unbekannte oder nicht meßbare Größen vorherzusagen.

Da sich die Chemie mit der Untersuchung der Eigenschaften von Substanzen und molekularen Systemen auf atomarer Ebene beschäftigt, sind die grundlegenden Problemstellungen der Computerchemie die Beschreibung oder sogar Vorhersage der

1. Struktur und Stabilität eines molekularen Systems,
2. (freien) Enthalpie seiner verschiedenen Zustände,
3. Reaktionsabläufe in molekularen Systemen

auf der Basis atomarer Wechselwirkungen. Diese drei grundsätzlichen Anforderungen sind nach steigendem Schwierigkeitsgrad geordnet. 1. betrifft die Vorhersage des energetisch niedrigsten Systemzustandes. 2. geht weiter und beinhaltet die Vorhersage der relativen (freien) Enthalpie von verschiedenen Zuständen. 3. erfordert die Vorhersage des dynamischen Ablaufs von Zustandsänderungen.

Chemische Systeme sind im allgemeinen zu inhomogen und komplex, um mit analytischen theoretischen Methoden behandelt werden zu können. Dies wird in Abbildung 1 verdeutlicht. Die Behandlung molekularer Systeme in der Gasphase mit Methoden der Quantenmechanik ist unproblematisch; wenn man Näherungen aus dem Bereich der klassischen statistischen Mechanik zuläßt, wird das Problem sogar trivial. Dies ist darauf zurückzuführen, daß man wegen der geringen Dichte eines Systems in der Gasphase das Vielteilchenproblem auf eines mit wenigen Teilchen reduzieren kann. Analoges gilt für den kristallinen Festkörper, bei dem aufgrund seiner Symmetrieeigenschaften die notwendige Reduktion des Vielteilchenproblems auf eines weniger (Quasi-)Teilchen möglich ist. Im Bereich zwischen diesen beiden Extremen, d. h. also bei Flüssigkeiten, Makromolekülen, Lösungen, amorphen Festkörpern usw., hat man es mit einem *essentiellen* Vielteilchensystem zu tun. Eine einfache Reduktion auf nur wenige Freiheitsgrade ist nicht möglich. Um also die Eigenschaften molekularer Systeme in fluid-ähnlichen Zuständen angemessen beschreiben zu können, ist eine vollständige Behandlung einer Vielzahl von Freiheitsgraden

[*] Prof. Dr. W. F. van Gunsteren [*]
Department of Physical Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 16, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)
Department of Physics and Astronomy
Free University
De Boelelaan 1081, NL-1081 HV Amsterdam (Niederlande)
Prof. Dr. H. J. C. Berendsen
Department of Physical Chemistry
University of Groningen
Nijenborgh 16, NL-9747 AG Groningen (Niederlande)

[†] Neue Adresse:
Eidgenössische Technische Hochschule
ETH-Zentrum
Universitätstrasse 6, CH-8092 Zürich (Schweiz)

nötig. Dies hat für die Behandlung fluid-ähnlicher Systeme zwei unmittelbare Konsequenzen.

1. Man muß auf die numerische *Simulation* des Verhaltens des molekularen Systems auf einem Computer zurückgreifen, welche
2. ein *statistisches Ensemble* der Konfigurationen hervorbringt, die den Systemzustand beschreiben.

Wenn man nur an statischen Gleichgewichtseigenschaften interessiert ist, genügt es, ein Ensemble von Gleichgewichtszuständen, die keine zeitlichen Korrelationen aufweisen müssen, zu erzeugen. Wenn man dynamische oder Nicht-gleichgewichtseigenschaften erhalten möchte, muß man dynamische Simulationsmethoden verwenden, die Trajektorien im Phasenraum erzeugen. Die Verknüpfung zwischen mikroskopischem Verhalten und makroskopischen Eigenschaften des molekularen Systems ist durch die Gesetze der *statistischen Mechanik* festgelegt.

Abbildung 1 zeigt auch die weite Anwendbarkeit der Computersimulation in der Chemie. Sie ist die Methode der Wahl für jedes fluid-ähnliche essentielle Vielteilchensystem.

	kristalliner Festkörper	Flüssigkeiten Makromoleküle	Gasphase
Quantenmechanik	möglich	noch unmöglich	möglich
klassische statistische Mechanik	einfach	Computer-simulation	trivial

↑
Reduktion auf wenige Freiheitsgrade durch Symmetrieeigenschaften ← essentielles Vielteilchensystem → Reduktion auf wenige Teilchen durch Verdünnung

Abb. 1. Klassifizierung von Molekülsystemen. Systeme im grau unterlegten Gebiet sind für eine Behandlung mit Computersimulation geeignet.

Rechnerische Verfahren in der Chemie haben durch die rasante und stetige Zunahme der Rechnerleistung in den letzten 40 Jahren (Abb. 2) enorm an Bedeutung gewonnen. Das Leistungs-Preis-Verhältnis hat alle fünf bis sieben Jahre um eine Größenordnung zugenommen, und dieser Trend hält unvermindert an. Der massive Einsatz von Rechnern

mit Parallel-Architektur wird die derzeitige Wachstumsrate mit Leichtigkeit aufrechterhalten. Dies bedeutet, daß komplexe molekulare Systeme über längere Zeitabschnitte simuliert werden können oder auch daß sich in den nächsten Jahrzehnten komplexere Wechselwirkungsfunktionen handhaben lassen werden.

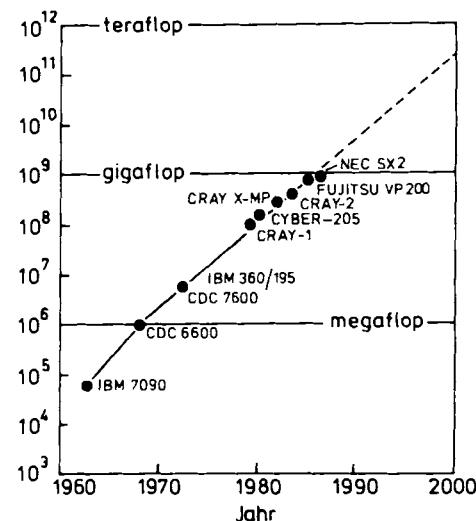
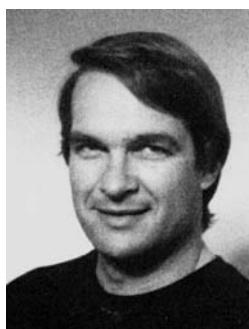


Abb. 2. Entwicklung der Rechnerleistung von Hochleistungscomputern. Flops = Floating point operations per second; die Rechnerleistung verzehnfacht sich etwa alle sechs Jahre.

Der vorliegende Beitrag beschäftigt sich mit der Computersimulation molekularer Systeme. In Abschnitt 2 werden die beiden grundlegenden Probleme formuliert, ein kurzer Abriß der Geschichte der Computersimulation dynamischer Prozesse gegeben, die Verlässlichkeit heutiger Simulationen diskutiert und Betrachtungen über deren Nutzen angestellt. Abschnitt 3 behandelt die Vorgehensweise bei Simulationen: die Wahl des rechnerischen Modells und der atomaren Wechselwirkungsfunktion (Abschnitt 3.1), Techniken zur Durchsuchung des Konfigurationsraums nach Konfigurationen niedriger Energie (Abschnitt 3.2), die Randbedingungen (Abschnitt 3.3), Typen von Methoden zur Simulation dynamischer Prozesse (Abschnitt 3.4), Algorithmen für die Integration der Bewegungsgleichungen (Abschnitt 3.5) und schließlich die Gleichgewichtseinstellung und die Analyse



Wilfred F. van Gunsteren wurde 1947 in Wassenaar (Niederlande) geboren. 1968 erhielt er von der Freien Universität Amsterdam einen B.Sc. in Physik, 1974 einen „Meester“ in Jura und 1976 einen Ph.D. in Kernphysik. Nach Postdoc-Jahren an der Universität Groningen (1976–1978) und der Harvard University (1978–1980) war er von 1980 bis 1987 Senior Lecturer und bis August 1990 Professor für Physikalische Chemie an der Universität Groningen. Seit September 1987 ist er auch Professor für Computerphysik an der Freien Universität Amsterdam. 1990 nahm er einen Ruf auf einen Lehrstuhl für Computerchemie an der ETH Zürich an. Er ist Inhaber einer Goldmedaille für Forschung der Koninklijke Nederlandse Chemische Vereniging; 1988 war er Degussa-Gastprofessor an der Universität Frankfurt. Sein Hauptinteresse gilt den physikalischen Grundlagen der Struktur und Funktion von Biomolekülen.

molekularer Systeme (Abschnitt 3.6). In Abschnitt 4 wird eine Anzahl von Anwendungen der Computersimulation in der Chemie diskutiert und anhand von Beispielen erläutert. Zum Abschluß werden in Abschnitt 5 zukünftige Entwicklungen eingehend betrachtet. Weitere neuere Monographien über Computersimulationen sind im Literaturverzeichnis aufgeführt^[1-9].

2. Computersimulationen molekularer Systeme

2.1. Zwei grundlegende Probleme

Bei der Computersimulation fluid-ähnlicher Molekülsysteme stößt man auf zwei grundlegende Probleme:

1. die *Größe des Konfigurationsraumes*, der dem Molekülsystem zur Verfügung steht, und
2. die *Genauigkeit des Moleküllmodells*, der atomaren Wechselwirkungsfunktion oder auch des Kraftfeldes, das zur Modellierung des Molekülsystems verwendet wird.

2.1.1. Die Größe des Konfigurationsraumes

Die Simulation von Molekülsystemen bei Temperaturen über dem absoluten Nullpunkt erfordert die Erzeugung eines statistisch repräsentativen Satzes von Konfigurationen, eines sogenannten *Ensembles*. Die Systemeigenschaften werden als Ensemblemittelwerte oder Integrale über den Konfigurationsraum (oder, allgemeiner ausgedrückt, den Phasenraum) definiert. Bei einem Vielteilchensystem wird die Mittelung oder Integration viele Freiheitsgrade beinhalten und kann folglich nur über einen Teil des Konfigurationsraumes durchgeführt werden. Je kleiner der Konfigurationsraum, desto besser lassen sich der Ensemblemittelwert oder das Integral approximieren. Wenn man ein Modell wählt, aus dem eine bestimmte Systemeigenschaft berechnet werden soll, dann möchte man ausdrücklich nur jene Freiheitsgrade berücksichtigen, von denen die gewünschte Eigenschaft abhängt.

Tabelle 1 gibt eine Modellhierarchie wieder, für die bestimmte Typen von Freiheitsgraden schrittweise entfernt wurden. Des weiteren werden Beispiele von Eigenschaften aufgeführt, die auf den verschiedenen Näherungsstufen berechnet werden können. Wenn man an chemischen Reaktionen interessiert ist, dann ist eine quantenmechanische Behandlung der elektronischen Freiheitsgrade mit den Kern-

koordinaten als Parametern unbedingt erforderlich. Die intranuklearen Freiheitsgrade (Nucleonenbewegung) werden in diesem Modell nicht berücksichtigt. Die für eine quantenmechanische Behandlung notwendige Rechnerleistung steigt mindestens mit der dritten Potenz der Zahl der berücksichtigten Elektronen N_e . Eine solche Behandlung ist nur für eine begrenzte Zahl von Freiheitsgraden möglich. Auf der nächsten Näherungsstufe werden die elektronischen Freiheitsgrade aus dem Modell entfernt und durch (Punkt-)Polarisierbarkeiten ersetzt. Ein derartiges Modell, das die Bewegungen polarisierbarer Atome berücksichtigt, könnte beispielsweise zur Berechnung von Bindungseigenschaften polarer oder geladener Liganden, die den Rezeptor polarisieren, verwendet werden. Auf dieser Simulationsstufe steigt der Rechenaufwand mit dem Quadrat der Zahl der Atome N_a . Bleiben die Polarisierbarkeiten von Atomen unberücksichtigt, so führt dies zur nächsten Näherungsstufe, in der nur die atomaren Ortsfreiheitsgrade berücksichtigt werden; die mittlere Polarisierung ist hier in der effektiven interatomaren Wechselwirkungsfunktion enthalten. Ein solches Modell ermöglicht die Untersuchung der Solvatationseigenschaften von Molekülen. Bei der Untersuchung von Lösungen erreicht man eine weitere Näherungsstufe, indem man die Solvensfreiheitsgrade im Modell nicht berücksichtigt und gleichzeitig die Wechselwirkungsfunktion des gelösten Stoffes so anpaßt, daß sie den mittleren Solvenseffekt enthält. Bei der Untersuchung von Proteinfaltstrukturen ist der Konfigurationsraum, der von allen Atomen des Proteins aufgespannt wird, immer noch viel zu groß, um ihn nach Konformationen niedriger Energie zu durchsuchen. In diesem Fall kann weiter reduziert werden, indem man ganze Atomgruppen, z. B. Aminosäurereste, als eine oder zwei Kugeln darstellt (drei bzw. sechs Freiheitsgrade).

Aus diesen Überlegungen wird deutlich, daß die Näherungsstufe des in der Simulation verwendeten Modells von der speziellen Systemeigenschaft abhängt, an der man interessiert ist. Die verschiedenen Kraftfelder, die zur Verfügung stehen, entsprechen hierbei unterschiedlichen Näherungsstufen, wie in der rechten Hälfte von Tabelle 1 verdeutlicht wird. Es gibt also eine Kraftfeldhierarchie.

Sobald die Näherungsstufe, d. h. die jeweiligen Freiheitsgrade des Modells gewählt wurden, muß man entscheiden, wie viele Freiheitsgrade (Elektronen, Atome usw.) berücksichtigt werden sollen. Die Frage ist also: Wie klein kann man das System wählen, ohne die richtige Beschreibung der interessierenden Systemeigenschaft ernsthaft zu beeinflussen? Je kleiner das System, desto besser können seine Frei-

Tabelle 1. Modelle auf verschiedenen Näherungsstufen.

Modell	Freiheitsgrade		Beispiele für vorhersagbare Eigenschaften		Kraftfelder
	belassen	entfernt			
quantenmechanisch	Atomkerne Elektronen	Nucleonen	Reaktionen	Coulomb	
alle Atome polarisierbar	Atome Dipole	Elektronen	Bindung geladener Liganden	Ionenmodelle [10]	
alle Atome	Atome von Solvens + gelöstem Stoff	Dipole	Hydratation	OPLS [11] GROMOS [12]	
alle Atome des gelösten Stoffes	Atome des gelösten Stoffes	Solvans	Gasphasenkonformation	MM2 [13]	
Atomgruppen als Kugeln	Atomgruppen	individuelle Atome	Faltungstopologie von Makromolekülen	LW [14]	
					zunehmend: Einfachheit Rechengeschwindigkeit Durchsuchungspotential Zeitskala
					abnehmend: Komplexität Genauigkeit der atomaren Eigenschaften

heitsgrade zur Berechnung ausgewählt werden oder, aus dynamischer Sicht formuliert, desto größer ist der zeitliche Maßstab für die Simulation.

Wir können das erste Grundproblem der Computersimulation molekularer Systeme wie folgt zusammenfassen: Die Näherungsstufe des Modells sollte so gewählt werden, daß jene Freiheitsgrade, die für eine exakte Berechnung der interessierenden Größe oder Systemeigenschaft unerlässlich sind, in ausreichendem Maß zur Berechnung herangezogen werden können. In der Praxis ist jede Wahl ein Kompromiß zwischen Art und Zahl der Freiheitsgrade, der Güte der Simulation und der verfügbaren Rechnerleistung.

2.1.2. Die Genauigkeit des Molekülmodells und des Kraftfeldes

Wenn die Freiheitsgrade unendlich dicht sind oder über lange Zeiträume durchmustert wurden, hängt die Genauigkeit, mit der verschiedene Größen durch eine Simulation vorhergesagt werden, nur von der Güte der Annahmen und Näherungen des Molekülmodells und des interatomaren Kraftfeldes ab. Auf der Stufe der quantenmechanischen Modellierung (Tabelle 1) ist die Grundannahme die Gültigkeit der Born-Oppenheimer-Näherung, die Elektronen- und Kernbewegung separiert. Die Wechselwirkung zwischen punktförmigen Atomen und Elektronen wird durch das Coulomb-Gesetz und das Pauli-Prinzip beschrieben. Wenn man chemische Reaktionen, tiefe Temperaturen und bestimmte Feinheiten der Bewegung von Wasserstoffatomen ausschließt, dann ist es verhältnismäßig unproblematisch, anzunehmen, daß in diesem System die Gesetze der klassischen Physik gelten. Man nennt die atomare Wechselwirkungsfunktion eine *effektive Wechselwirkungsfunktion*, da der durchschnittliche Einfluß der weggelassenen (elektronischen) Freiheitsgrade in die Wechselwirkung zwischen den (atomaren) Freiheitsgraden, die explizit Bestandteil des Modells sind, integriert ist. Jeder Näherungsstufe in Tabelle 1 entspricht ein Typ effektiver Wechselwirkung oder Kraftfeld. Ein Paarpotential mit erhöhtem Dipolmoment (erhöhten Atomladungen) kann beispielsweise als effektives Potential verwendet werden, welches den durchschnittlichen Einfluß der Polarisierbarkeit imitiert. Angesichts der verschiedenen Näherungsstufen für Molekülmodelle überrascht es nicht, daß in der Literatur eine Vielzahl von Kraftfeldern zu finden ist, die nach verschiedenen Kriterien geordnet sein können:

- die Klasse der Verbindung, die simuliert werden soll, z. B. Kohlenhydrate, Zucker, Polypeptide, Polynukleotide;
- die Art der Umgebung der interessierenden Verbindung, z. B. Gasphase, wäßrige oder unpolare Lösung;
- der Temperaturbereich, der durch die effektive Wechselwirkung abgedeckt wird;
- die Art der Wechselwirkungsterme im Kraftfeld, z. B. Bindungsdehnung, Deformation von Bindungswinkeln, Torsionsterme und nichtbindende Zwei-, Drei- oder Mehrkörpersterme;
- die funktionale Form der Wechselwirkungsterme, z. B. repulsive nichtbindende Wechselwirkungen in einer exponentiellen Form oder einer Form der zwölften Potenz;
- die Art der Parameteranpassung, d. h. die Frage, an welche Größen die Parameter angepaßt werden und ob expe-

rimentelle oder theoretische, aus ab-initio-Rechnungen erhaltenen Daten als Zielwerte verwendet werden.

Wir möchten an dieser Stelle anmerken, daß die Wahl eines bestimmten Kraftfeldes von den interessierenden Systemeigenschaften abhängen sollte. So erfordern manche Anwendungen kompliziertere Kraftfelder als andere. Außerdem sollte in den verschiedenen Teilen des Molekülmodells in etwa derselbe Grad an Genauigkeit und Verfeinerung vorliegen. Andernfalls könnte der Rechenaufwand, der in einen sehr detaillierten und genauen Teil der Berechnungen gesteckt wird, wegen des verzerrenden Einflusses der weniger exakten Bereiche des Modells leicht umsonst sein.

2.1.3. Annahmen, Näherungen und Beschränkungen

Wenn man ein bestimmtes Modell zur Vorhersage der Eigenschaften eines Molekülsystems verwendet, so sollte man sich der Annahmen, Vereinfachungen, Näherungen und Beschränkungen, mit denen das Modell behaftet ist, bewußt sein. Im folgenden erläutern wir die vier wichtigsten Näherungen und Beschränkungen klassischer rechnergestützter Simulationstechniken, die man bei deren Anwendung im Gedächtnis behalten sollte.

2.1.3.1. Die klassische Mechanik von Massenpunkten

Ein Molekülsystem wird als ein System von Massenpunkten beschrieben, das sich in einem effektiven Potentialfeld bewegt. Dieses Potentialfeld ist im allgemeinen ein konservatives Feld, d. h. es hängt nur von den momentanen Koordinaten der Massenpunkte ab. Die Bewegung von Massenpunkten wird mit hinreichender Genauigkeit von den Gesetzen der klassischen Mechanik beschrieben. Diese Annahmen bedingen für die Modellierung folgende Einschränkungen:

- die Molekülbewegung bei niedrigen Temperaturen (0–10 K) wird nicht richtig wiedergegeben;
- die detaillierte Bewegung leichter Atome wie des Wasserstoffatoms wird sogar bei Raumtemperatur nicht richtig beschrieben;
- die Beschreibung chemischer Reaktionen ist mit klassischen Simulationstechniken nicht möglich.

Abschnitt 5.1 enthält eine kurze Diskussion, wie der Einbau quantenmechanischer Korrekturen in die klassische Behandlung erfolgt, und erläutert die im Entwicklungsstadium befindlichen quantenmechanischen Simulationstechniken.

2.1.3.2. Die Systemgröße oder Zahl der zu berücksichtigenden Freiheitsgrade

Auf einem Computer kann nur eine sehr begrenzte Zahl von Atomen simuliert werden. Die Simulation von Flüssigkeiten erfordert typischerweise 10^2 – 10^3 Atome, die von Lösungen oder Makromolekülkristallen etwa 10^3 – 2×10^4 Atome. Im allgemeinen hält man die Systemgröße so klein wie möglich, um sicherzustellen, daß eine ausreichende Durchmusterung („sampling“) der in der Simulation verwendeten Freiheitsgrade erfolgt. Dies bedeutet, daß die Freiheitsgrade, die für die interessierende Systemeigenschaft unwichtig sind, aus dem System entfernt werden sollten. Einen Hinweis auf die minimale Anzahl von Freiheitsgraden, die man für eine

adäquate Simulation eines Systems benötigt, kann man aus der Abhängigkeit der interessierenden Eigenschaft von der Systemgröße erhalten. Je größer der Raum, der mit der Eigenschaft korreliert, desto mehr Atome muß die Simulation beinhalten.

2.1.3.3. Die Hinlänglichkeit der Durchmusterung des Konfigurationsraumes oder die Zeitskala der Prozesse

Eine Computersimulation erzeugt ein Ensemble von Systemkonfigurationen; ob dieses für den Systemzustand repräsentativ ist, hängt davon ab, wie gründlich die wichtigen Teile (im allgemeinen solche niedriger Energie) des Konfigurationsraumes (oder, allgemeiner formuliert, des Phasenraumes) durchmuster wurden. Dies wiederum ist vom verwendeten Durchmusterungsalgorithmus abhängig, der in der Lage sein sollte, die Vielzahl von Barrieren auf der multidimensionalen Energiehyperfläche des Systems zu überwinden. Bei Dynamik-Simulationen ist die Zeitskala der simulierbaren Prozesse begrenzt. Zur Zeit beschreiben Molekülsimulationen Prozesse über Zeitabschnitte von 100–1000 Pikosekunden. Im Falle aktiverter Prozesse kann man durch die Anwendung spezieller Tricks größere Zeitskalen erreichen^[15, 16]. Von Natur aus langsame Vorgänge, wie die Faltung eines Proteins, übersteigen immer noch weit die Möglichkeiten der Computersimulation. Hängt eine Eigenschaft nicht von der Dauer einer Simulation ab, so ist dies zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für eine angemessene Durchmusterung. Es könnte sein, daß das System lediglich über einen Zeitraum, der die Simulationsdauer übersteigt, in einem bestimmten Gebiet verweilt, ohne eine nahegelegene Region wesentlich niedrigerer Energie zu bemerken, von der es durch eine hohe Energiebarriere getrennt ist.

2.1.3.4. Die Genauigkeit des Moleküllmodells und des Kraftfeldes

Wie in Tabelle 1 veranschaulicht, existiert eine Vielfalt von Moleküllmodellen und Kraftfeldern, die sich in der Exaktheit, mit der sie physikalische Größen nachbilden, unterscheiden. Die Wahl eines bestimmten Kraftfeldes hängt von der interessierenden Systemeigenschaft und der gewünschten Genauigkeit ab.

Bei der Untersuchung von Molekülsystemen mit Computersimulationen sollte man drei Faktoren beachten (Abb. 3):

1. Die Eigenschaften des interessierenden Molekülsystems sollten aufgelistet und der Konfigurationsraum (oder die Zeitskala), der (die) nach relevanten Konfigurationen durchsucht werden soll, sollte abgeschätzt werden.
2. Die erforderliche Genauigkeit der benötigten Eigenschaften sollte festgelegt werden.
3. Die zur Verfügung stehende Rechenzeit sollte abgeschätzt werden.

Anhand dieser drei Kriterien sollte man das Moleküllmodell und das Kraftfeld auswählen. Wie in Tabelle 1 angedeutet, geht die Genauigkeit des Kraftfeldes auf Kosten der Gründlichkeit der Suche oder der erreichbaren Zeitskala. Es sei darauf hingewiesen, daß man in der Praxis in vielen Fällen die Idee, das gewünschte System simulieren zu wollen, besser aufgeben sollte, da die verfügbare Rechenzeit für eine hinreichend genaue Simulation nicht ausreicht.

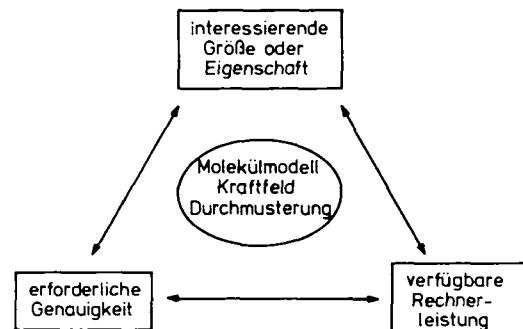


Abb. 3. Die Wahl des Moleküllmodells, des Kraftfeldes und der Probengröße hängt ab von 1) der interessierenden Systemeigenschaft (dem zu durchsuchenden Raum), 2) der erforderlichen Genauigkeit der Vorhersage, 3) der für die Erzeugung des Ensembles verfügbaren Rechnerleistung.

2.2. Die Geschichte der Computersimulation dynamischer Prozesse

Die wachsende Zahl von Anwendungen rechnergestützter Simulationsmethoden in Chemie und Physik ist auf den rasanten Anstieg der Rechnerleistung in den vergangenen vier Jahrzehnten zurückzuführen (Abb. 2). Tabelle 2 zeigt, wie

Tabelle 2. Die Geschichte der Moleküldynamik-Computersimulation.

Jahr	System	Simulationsdauer	erforderliche CPU-Zeit auf Hochleistungsrechner
		[s]	[h]
1957	harte zweidimensionale Scheiben [17]		
1964	monoatomare Flüssigkeiten [18]	10^{-11}	0.05
1971	molekulare Flüssigkeiten [19]	5×10^{-12}	1
1971	Salzschmelze [20]	10^{-11}	1
1975	einfaches kleines Polymer [21]	10^{-11}	1
1977	Protein im Vakuum [22]	2×10^{-11}	4
1982	einfache Membran [23]	2×10^{-10}	4
1983	Protein in wasserhaltigem Kristall [24]	2×10^{-11}	30
1986	DNA in wässriger Lösung [25]	10^{-10}	60
1989	Protein-DNA-Komplex in Lösung [26]	10^{-10}	300
	große Polymere	10^{-8}	10^3
	Reaktionen	10^{-4}	10^7
	makromolekulare Wechselwirkungen	10^{-3}	10^8
	Proteinfaltung	10^{-1}	10^9

sich die Anwendung dieser Methoden im Bereich der Moleküldynamik entwickelt hat. Pioniere der Methode waren *Alder* und *Wainwright* mit der Verwendung zweidimensionaler starrer Scheiben^[17]. *Rahman*, der wirklich als geistiger Vater des Forschungsgebietes angesehen werden kann, simulierte im Jahre 1964 flüssiges Argon, 1971 flüssiges Wasser und 1978 superionische Leiter^[27]. Er leistete auch viele Beiträge zur Methodik und regte die Verbreitung der Technik in der „scientific community“ an. In den siebziger Jahren vollzog sich der Übergang von atomaren zu molekularen Flüssigkeiten: von starren Molekülen wie Wasser (1971) über nichtstarre Alkane (1975) zu einem kleinen Protein, dem Trypsininhibitor (1977). Die Anwendung auf Salzschmelzen (1971) erforderte die Entwicklung von Methoden zur Behandlung weitreichender (long range) Coulomb-Wechselwirkungen. Die achtziger Jahre brachten als Neuerung Simulationen zunehmend größerer Biomoleküle in wässriger Lösung. Detailliertere Übersichten über die Geschichte und den gegenwärtigen Entwicklungsstand der Computersimula-

tion dynamischer Prozesse in Chemie und Physik finden sich in den Monographien von *McCammon* und *Harvey*^[5] und von *Allen* und *Tildesley*^[6].

Aus Tabelle 2 wird auch deutlich, daß ein Hochleistungsrechner immer noch um viele Größenordnungen langsamer ist als die Natur, selbst eine hochmoderne Simulation um etwa 15 Zehnerpotenzen. Viele interessante Systeme und Prozesse sind noch weit jenseits aller Möglichkeiten der Computersimulation. Geht man jedoch von einer Verzehnfachung der Rechnerleistung alle fünf bis sieben Jahre aus, so werden in etwa 100 Jahren simulierte und natürlich ablaufende Vorgänge gleich schnell sein.

2.3. Genauigkeit und Verlässlichkeit von Computersimulationen

Die Verlässlichkeit von Vorhersagen, die auf der Basis von Computersimulationen getroffen wurden, hängt grundsätzlich von zwei Faktoren ab: 1. Sind das Molekülmodell und das Kraftfeld hinreichend exakt? 2. Wurde der dem molekularen System zugängliche Konfigurationsraum hinreichend genau nach Konfigurationen niedriger Energie durchsucht? Obwohl die Genauigkeit einer Vorhersage durch Abwägen der Näherungen und Vereinfachungen des Modells und der Rechenprozedur abgeschätzt werden kann, ist der entscheidende Test doch der Vergleich der theoretisch vorhergesagten mit den experimentell bestimmten Eigenschaften. Um der methodischen Anwendung der Computersimulation ein festes Fundament zu verleihen, sollten die Resultate nach Möglichkeit mit experimentellen Daten verglichen werden.

In diesem Zusammenhang möchten wir betonen, daß eine gute Übereinstimmung zwischen berechneten und experimentell ermittelten Daten *nicht* notwendigerweise bedeutet, daß das der Berechnung zugrundeliegende Modell richtig ist. Eine gute Übereinstimmung kann mehrere Gründe haben:

1. Das Modell ist korrekt, d. h. jede abweichende Annahme bei der Ableitung des Modells und jede Änderung an den Parametern ergäbe eine schlechtere Übereinstimmung mit dem Experiment.
2. Die Annahmen und Modellparameter haben keinen wesentlichen Einfluß auf die zu vergleichende Systemeigenschaft, d. h. welche Parameter man auch für die Modellrechnung verwendet, die Übereinstimmung mit dem Experiment wird immer gut sein.
3. Die Fehler heben sich gegenseitig auf, entweder zufällig oder durch Anpassung der Modellparameter an die gewünschten Systemeigenschaften.

In der Literatur^[28] findet sich eine ganze Reihe von Beispielen für die gute Übereinstimmung aus dem falschen Grund. Wir möchten den Leser an dieser Stelle nur daran erinnern, daß es bei der Modellierung höherdimensionaler Systeme mit vielen Parametern relativ leicht möglich ist, Parameter so zu wählen oder anzupassen, daß eine gute Übereinstimmung für eine begrenzte Zahl beobachtbarer Größen erhalten wird. Eine schlechte Übereinstimmung von Simulation und Experiment kann ebenfalls unterschiedliche Ursachen haben: die Simulation ist *nicht* korrekt, wohl aber das Experiment, oder die Simulation ist korrekt, das Experiment hingegen *nicht*.

Wir wollen uns diese zur Vorsicht mahnenden Befunde merken und damit nun zu einer Bewertung der Genauigkeit von Simulationen durch den Vergleich von simulierten und experimentell bestimmten Größen kommen. Tabelle 3 ent-

Tabelle 3. Vergleichsmöglichkeiten zwischen simulierten und experimentellen Eigenschaften komplexer Moleküle.

Atomare Eigenschaften	Experimentelle Methode	Gas	Lösung	Membran	Phase Kristall
<i>Struktur</i>					
- Lagen	{Röntgenbeugung Neutronenbeugung				×
- Abstände	NMR		×		
- Orientierungen	NMR		×		
<i>Beweglichkeit</i>					
- B-Faktoren	{Röntgenbeugung Neutronenbeugung				×
- Besetzungs-faktoren	{Röntgenbeugung Neutronenbeugung				×
<i>Dynamische Eigenschaften</i>					
- Schwingungs-frequenzen	IR		×		
- Relaxationsge-schwindigkeiten	verschiedene NMR- und optische Ver-fahren			×	
- Diffusion	NO Spinmarkierung	×	×		
<i>Thermodynamische Eigenschaften</i>					
- Dichte			×		×
- Freie Energie			×		
- Viskosität, Leitfähigkeit			×		

hält eine Übersicht jener atomarer Größen von Molekülsystemen, für die ein Vergleich zwischen simulierten und experimentellen Werten möglich ist. Man unterscheidet vier Phasen. Die aus chemischer Sicht interessanteste Phase ist die des Moleküls in Lösung. Für diese Phase sind nur wenige genau bestimmte *atomare* Eigenschaften für einen Vergleich verfügbar; für den Test von Simulationsergebnissen bleiben lediglich thermodynamische Systemeigenschaften, z. B. die Solvatationsenergie. Wesentlich mehr atomare Daten stehen aus kristallographischen Untersuchungen zur Verfügung, nämlich Atomlagen und -beweglichkeiten, obwohl die Genauigkeit der letztgenannten Größen wegen der vereinfachenden Näherungen (harmonische isotrope Bewegung) in der kristallographischen Verfeinerung weitaus geringer ist als die der erstgenannten.

In den folgenden Unterabschnitten geben wir Beispiele für den Vergleich von Atom- und Systemeigenschaften in unterschiedlichen Verbindungen. Sämtliche Beispiele stammen aus eigenen Arbeiten; aus diesem Grund basieren alle auf dem GROMOS-Kraftfeld^[12]. Sie dienen lediglich als Indikator für das Maß der Genauigkeit, das für verschiedene Systemeigenschaften unter Einsatz moderner Modellierungsverfahren erreicht werden kann.

2.3.1. Atomare Eigenschaften: Lage und Beweglichkeit in Kristallen

Die mittlere Molekülstruktur kann leicht aus einer Simulation berechnet und mit dem Experiment verglichen werden. Tabelle 4 enthält die Abweichungen zwischen simulier-

Tabelle 4. Vergleich zeitlich gemittelter MD-Strukturen mit experimentellen, aus Röntgen- oder Neutronenbeugungsuntersuchungen erhaltenen Strukturen.

Molekül	Größe (Zahl) der Glu- coseeinheiten oder Amino- säurereste)	Standardabweichung der Atomlagen [Å] C _α - oder C _β - Atome	Standardabweichung der Atomlagen [Å] alle Atome (außer H)
Cyclodextrin (α/β) [29]	6	0.13/0.35	0.25/0.51
Cyclosporin A [30]	11	0.3	0.6
Trypsininhibitor [31]	58	1.0	1.5
Subtilisin [32]	275	1.0	1.2

ten und gemessenen Atomlagen für eine Anzahl kristalliner Verbindungen. Die Abweichungen in den Atomlagen hängen von der Größe des Moleküls ab und betragen zwischen 0.2 und 1.2 Å. Die Zahlenangaben sind Mittelwerte für einen Teil oder alle Atome im Molekül. Dies bedeutet, daß verschiedene Teile des Moleküls unterschiedlich stark von der experimentellen Struktur abweichen. Abbildung 4 zeigt die

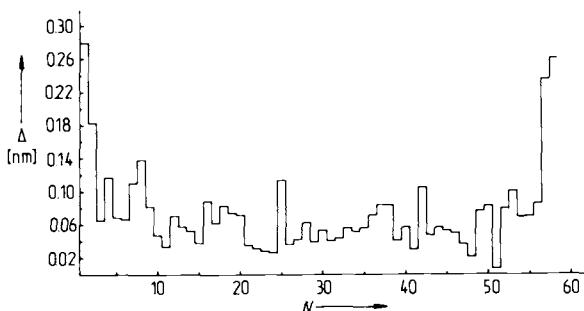


Abb. 4. Standardabweichung Δ der simulierten (zeitlich über alle Moleküle gemittelten) von den aus Röntgenbeugungsexperimenten erhaltenen [31] C_α-Atomlagen des Trypsininhibitors. N = Nummer der Aminosäurereste.

strukturelle Abweichung der Hauptketten-C_α-Atome des Rinderpankreas-Trypsininhibitors (BPTI) als Funktion der Zahl der Reste gemittelt über alle vier BPTI-Moleküle der Einheitszelle. Bei den meisten Atomen beträgt die Abweichung weniger als 1 Å. Abbildung 5 zeigt die aus MD-Simu-

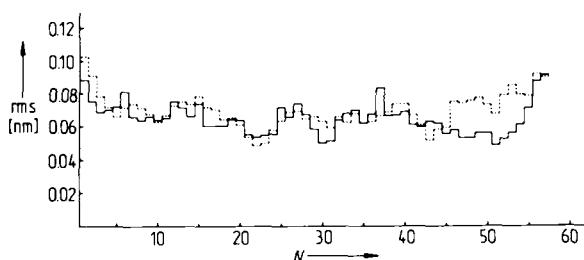


Abb. 5. Standardabweichung der Ortsfluktuationen (rms) der Atome des Trypsininhibitors, gemittelt über die Hauptkettenatome eines jeden Restes [31]. Durchgezogene Linie: Simulationsergebnisse. Gestrichelte Linie: aus einem Satz von Temperaturfaktoren aus Röntgenstrukturanalysen abgeleitete Schwankungen, N = Nummer der Aminosäurereste.

lationen und den kristallographischen B-Faktoren berechneten Standardabweichungen (rms) der Atomlagen. Die maximale Diskrepanz ist mit etwa 0.3 Å immer noch recht klein.

Ein stärkerer Test für die Simulation besteht darin, nachzuprüfen, ob nur teilweise besetzte Gitterplätze reproduziert

werden können. Wie Neutronenbeugungsmessungen an β -Cyclodextrin zeigen, besetzen 16 Wasserstoffatome zwei unterschiedliche Gitterplätze. In der Kristallsimulation wird bei 84 % der Wasserstoffgitterplätze ein von Null abweichender Besetzungsgrad beobachtet. Bei 62 % der Wasserstoffatome kann der relative Besetzungsgrad der beiden unterschiedlichen Gitterplätze qualitativ reproduziert werden^[29].

Die Molekülstruktur kann auch über Wasserstoffbrückenbindungen beschrieben werden, wobei im allgemeinen die Simulation auch die im Experiment beobachteten Wasserstoffbrückenbindungen zeigt. Wiederum sind Cyclodextrinkristalle ein empfindliches Testobjekt für die Simulationen, da an ihnen geometrische Eigenheiten wie Dreizentren-Wasserstoffbrückenbindungen und dynamische Vorgänge wie „umklappende“ (flip-flop) Wasserstoffbrückenbindungen beobachtet wurden. Fast alle beobachteten Dreizentren-Wasserstoffbrückenbindungen in α - und β -Cyclodextrinkristallen können in MD-Simulationen reproduziert werden; dies gilt sogar für deren genaue asymmetrische Anordnung^[33]. In einer umklappenden Wasserstoffbrückenbindung kehrt sich die Bindungsrichtung dynamisch um: In einer MD-Simulation von β -Cyclodextrin wurden 16 der 18 experimentell nachgewiesenen umklappenden Bindungen reproduziert^[34].

2.3.2. Atomare Eigenschaften: Abstände in Lösungen

Strukturdaten von Lösungen können mit zweidimensionaler NMR-Spektroskopie (2D-NMR) unter Ausnutzung des Kern-Overhauser-Effekts (NOE) erhalten werden^[35]. Die Daten haben die Form eines Satzes von Obergrenzen oder Beschränkungen auf bestimmte Proton-Proton-Abstände. Daraus ergibt sich die Möglichkeit, diese Proton-Proton-Abstände zu simulieren und mit den gemessenen NOE-Obergrenzen zu vergleichen. In der Literatur^[25] findet sich ein solcher Vergleich für einen Satz von 174 NOE-Signalen eines aus acht Basenpaaren bestehenden DNA-Fragments in wäßriger Lösung: 80 % der NOE-Abstände stimmen innerhalb der experimentellen Fehlertoleranz mit den Simulationsergebnissen überein, wobei die mittlere Abweichung 0.22 und die maximale Abweichung 2.9 Å betragen.

2.3.3. Atomare Eigenschaften: die Orientierung von Molekülfragmenten in Membranen

Das Maß an Ordnung in einer Membran oder Lipiddoppelschicht kann mit der Deuterium-NMR-Spektroskopie selektiv entlang der aliphatischen Kette bestimmt werden^[36]. Abbildung 6^[36] zeigt sowohl experimentell bestimmte als auch aus MD-Simulationen erhaltene Ordnungsparameter aller CH₂-Gruppen in einem Natrium-Ionen Wasser/Decanoat/Decanol-Doppelschichtsystem als Funktion der Stellung des Kohlenstoffatoms in der aliphatischen Kette. Das bei den Ordnungsparametern experimentell beobachtete Plateau ist gut reproduzierbar.

2.3.4. Atomare Eigenschaften: Diffusion in Lösungen und in Membranen

Die dynamischen Eigenschaften von Simulationen molekularer Systeme lassen sich nur schwierig durch den Ver-

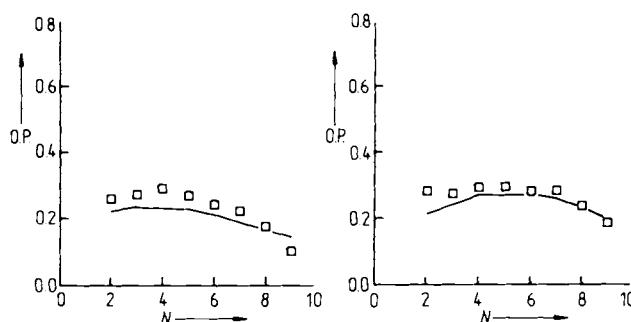


Abb. 6. Kohlenstoff-Deuterium-Ordnungsparameter O.P. als Funktion der Nummer N des Kohlenstoffatoms entlang der aliphatischen Kette von Decanol (links) und Decanoat (rechts) [37]. Die Kopfgruppe hat die Nummer Null. Durchgezogene Linie: Simulationsergebnisse. Quadrate: experimentelle Werte.

gleich mit dem Experiment prüfen. Eine Ausnahme ist hierbei die Diffusionskonstante, deren Berechnung und Vergleich mit dem Experiment ein Standardtest der Modelle für flüssiges Wasser ist. Die Diffusionskonstante aus Berechnungen mit dem einfachen Dreipunktladungsmodell („simple three-point charge“, SPC) beträgt 4.3×10^{-5} , der experimentelle Wert bei 305 K $2.7 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ [38]. Der Einbau eines Korrekturterms für die Selbstpolarisierung in das SPC-Modell führte zu einer Reparametrisierung, dem SPC/E-Modell („extended SPC model“), und einer wesentlich kleineren Diffusionskonstante von $2.5 \times 10^{-5} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ [39].

In dem oben erwähnten Natrium-Ionen/Wasser/Decanoat/Decanol-Doppelschichtsystem betragen die simulierten Diffusionskonstanten $2.7 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ (Decanoat) und $5.2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ (Decanol). Diese Ergebnisse müssen mit einem aus Nitroxid-Spinmarkierungsexperimenten erhaltenen Wert von $1.5 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$ verglichen werden.

2.3.5. Systemeigenschaften: thermodynamische Größen

Anstelle von atomaren Eigenschaften können thermodynamische Systemeigenschaften wie die Dichte oder die freie Solvatationsenthalpie aus einer Simulation berechnet und mit experimentellen Daten verglichen werden.

So wurden Daten aus Röntgenbeugung und MD-Simulation eines kristallinen Cytidinderivates bei zwei Temperaturen verglichen [40]: Die Simulation ergab, daß sich durch Erhöhung der Temperatur von 113 auf 289 K das Volumen der Einheitszelle bei konstantem Druck um 2.5% vergrößert. Der experimentell ermittelte Wert beträgt 3.7%. Bei 289 K war die simulierte Dichte lediglich 1.3% zu hoch. Eine etwas größere Diskrepanz fand man bei der MD-Simulation von kristallinem Cyclosporin A: die simulierte Dichte von 1.080 g cm^{-3} ist 3.6% größer als der experimentelle Wert von 1.042 g cm^{-3} [30]. Ähnlich große Abweichungen findet man auch bei anderen Systemen: das SPC/E-Modell liefert bei 306 K einen Wert von 0.998 g cm^{-3} verglichen mit dem experimentellen Resultat von 0.995 g cm^{-3} bei 305 K [39].

Abschließend möchten wir noch ein Beispiel für einen Vergleich von freien Hydratationsenthalpien vorstellen. Bei der Solvatation von Methanol in Wasser ergeben die GROMOS-Standardparameter eine freie Enthalpie von 7 kJ mol^{-1} , der experimentelle Wert beträgt 5 kJ mol^{-1} [28]. Die Genauigkeit, mit der die freie Solvatationsenthalpie bei Systemen mit geladenen Komponenten berechnet werden kann, ist jedoch nie besser als etwa $10-20 \text{ kJ mol}^{-1}$ [28, 41].

2.4. Sind Computersimulationen nützlich?

Die Vorhersage von Eigenschaften komplexer Molekülsysteme mit Computersimulationen ist sicher zu ungenau, um die Messung der Eigenschaften aufzugeben. Ist eine Messung nicht allzu schwierig, so ist sie stets einer mittels einer Simulation getroffenen Vorhersage vorzuziehen. Der praktische Nutzen von Computersimulationen liegt nicht in der (noch weit entfernten) Möglichkeit, Messungen zu ersetzen, sondern vielmehr in ihrer Fähigkeit, Experimente zu ergänzen. Dem Experiment nicht zugängliche Größen können mit Computersimulation verfolgt werden. Wir halten Computersimulationen komplexer Molekülsysteme aus den folgenden Gründen für nützlich:

1. Sie ermöglichen das Verständnis der Beziehung zwischen mikroskopischen Eigenschaften und makroskopischem Verhalten. Auf einem Computer können mikroskopisches Molekülmodell und Kraftfeld beliebig verändert und die Konsequenzen für das makroskopische Verhalten des Molekülsystems ermittelt werden.
2. In den letzten Jahren ist die Computersimulation zu einem Standardwerkzeug für die Bestimmung der räumlichen Molekülstruktur auf der Grundlage von Röntgenbeugungs- oder 2D-NMR-Daten geworden.
3. Unter günstigen Bedingungen können Computersimulationen dazu verwendet werden, quantitative Abschätzungen von Größen wie Bindungskonstanten von Ligand-Rezeptor-Bindungen zu erhalten. Dies ist besonders nützlich, wenn die Ligandsynthese oder die Messung der Bindungskonstanten teuer oder zeitaufwendig sind.
4. Abschließend sei noch erwähnt, daß es möglich ist, Simulationen von Systemen unter extremen (nicht beobachtbaren) Temperaturen und Drücken durchzuführen.

3. Methodik

Im folgenden möchten wir kurz die Methodik klassischer Computersimulationen, wie sie auf komplexe Molekülsysteme angewendet werden, beschreiben.

3.1. Die Wahl des Molekülmodells und des Kraftfeldes

3.1.1. Gebräuchliche Kraftfelder für Molekülsysteme

Ein typisches molekulares Kraftfeld oder effektives Potential eines Systems aus N Atomen mit den Massen m_i ($i = 1, 2, \dots, N$) und den kartesischen Ortsvektoren \mathbf{r}_i hat die Form (1).

$$\begin{aligned}
 V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N) = & \sum_{\text{Bind.}} \frac{1}{2} K_b [b - b_0]^2 + \sum_{\text{Winkel.}} \frac{1}{2} K_\theta [\theta - \theta_0]^2 \\
 & + \sum_{\substack{\text{ungeeign.} \\ \text{Diederw.}}} \frac{1}{2} K_\zeta [\zeta - \zeta_0]^2 \\
 & + \sum_{\text{Diederw.}} K_\phi [1 + \cos(n\varphi - \delta)] \\
 & + \sum_{\text{Paare } (i, j)} [C_{12}(i, j)/r_{ij}^{12} - C_6(i, j)/r_{ij}^6] \\
 & + q_i q_j / (4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij})
 \end{aligned} \quad (1)$$

Der erste Wechselwirkungsterm beschreibt die kovalente Bindungsdehnung entlang Bindung b . Es ist ein harmonisches Potential, in dem die Gleichgewichtsbindungslänge b_0 und die Kraftkonstante K_b vom Bindungstyp abhängen. Der zweite Term beschreibt auf ähnliche Weise die (Dreikörper-)Wechselwirkung, die zu einer Deformation der Bindungswinkel führt. Zwei Terme stehen für die (Vierkörper-)Wechselwirkungen, die Diederwinkel beeinflussen: ein harmonischer Term für diejenigen Diederwinkel ζ , bei denen Übergänge verboten sind, wie Diederwinkel innerhalb von aromatischen Ringen, und ein Sinusterm für die übrigen Diederwinkel φ , denen Drehungen um bis zu 360 Grad gestattet sind. Der letzte Term ist eine Summe über alle Atompaare und steht für die effektive nichtbindende Wechselwirkung, die sich aus den van-der-Waals- und den Coulomb-Wechselwirkungen zwischen den Atomen i und j mit den Ladungen q_i und q_j im Abstand r_{ij} zusammensetzt.

Es gibt eine große Zahl von Varianten von Gleichung (1)^[11–13, 42–53]. Einige Kraftfelder enthalten Mischterme wie $K_{b\theta}[b - b_0][\theta - \theta_0]$, die Streck- und Biegeschwingungen direkt koppeln^[42]. Andere verwenden komplexere Diederwechselwirkungsterme^[43, 44]. Die Wahl der relativen Dielektrizitätskonstanten ϵ_r ist ebenfalls umstritten. Werte von $\epsilon_r = 1$ ^[11, 12] bis $\epsilon_r = 8$ ^[45] sind bisher verwendet worden; andere variieren ϵ_r proportional zum Abstand r_{ij} ^[22, 46, 47]. Manchmal wird der Coulomb-Term vollständig weggelassen^[44]. Obwohl unter Verwendung von Gleichung (1) Wasserstoffbrückenbindungen angemessen modelliert werden können^[11, 12, 48, 49], werden in manchen Kraftfeldern spezielle Potentialterme für die Wasserstoffbrückenbindung verwendet, um ihre richtige Beschreibung zu garantieren^[43–47]. Ein weiterer Weg zur Verfeinerung von Gleichung (1) ist die Berücksichtigung von nichtatomaren Wechselwirkungszentren oder virtuellen Orten, d. h. Wechselwirkungen von Punkten (z. B. freien Elektronenpaaren), die nicht auf Atomen lokalisiert sind^[50]. Für Lösungsmittel, insbesondere für Wasser, ist eine Vielzahl von Molekülmodellen verfügbar^[19, 38, 51], von denen einige speziell für Mischsysteme aus Wasser und einem gelösten Stoff entwickelt wurden^[11, 49]. Modelle für unpolare Lösungsmittel wie Tetrachlorkohlenstoff sind ebenfalls verfügbar^[52].

Bei der Bestimmung der Parameter für die Wechselwirkungsfunktion (1) kann man im wesentlichen zwei Wege einschlagen. Die eleganteste Vorgehensweise ist die Anpassung an Resultate (Potentiale oder Felder) quantenmechanischer ab-initio-Rechnungen an kleinen Molekülclustern. Jedoch sind die resultierenden Kraftfelder aufgrund schwerwiegender Näherungen, die bei diesem Vorgehen unumgänglich sind, in der Regel nicht sehr zufriedenstellend. Eine andere Möglichkeit besteht in der Anpassung der Kraftfeldparameter an experimentelle Daten wie Kristallstrukturen, Energie- und Gitterdynamik, IR- und Röntgenbeugungsdaten kleiner Moleküle, Eigenschaften von Flüssigkeiten wie die Dichte und Verdampfungsenthalpie, freie Solvatationsenthalpien oder NMR-Daten. Unserer Ansicht nach wurden die besten Ergebnisse mit diesem semiempirischen Ansatz erhalten^[11, 53].

Wir möchten betonen, daß man Kraftfeldparameter an die Eigenschaften kleiner Moleküle, die man als Bausteine großer Moleküle wie der Proteine und der DNA betrachten kann, anpassen und sie daraufhin – als Test – auf diese größeren Molekülen anwenden sollte, ohne weitere Anglei-

chungen zur Verbesserung der Testergebnisse vorzunehmen.

Die Wahl eines bestimmten Kraftfeldes sollte von der Art des Systems, für das es entworfen wurde, abhängen. Das MM2-Kraftfeld^[13] basiert auf den Strukturen kleiner organischer Moleküle in der Gasphase. Das AMBER^[47] und das CHARMM-Kraftfeld^[46] sollen isolierte Polypeptide und Polynukleotide beschreiben, bei denen die Abwesenheit einer Lösungsmittelumgebung (Wasser) durch die Verwendung einer abstandsabhängigen Dielektrizitätskonstante ϵ , kompensiert wird. Das ECEPP^[43, 54] und das UNICEPP-Kraftfeld^[55] verwenden eine Dielektrizitätskonstante von 4, wohingegen ϵ_r im GROMOS-Kraftfeld^[12, 49], das für die Simulation von Biomolekülen in wäßriger Umgebung entwickelt wurde, 1 beträgt. Dies gilt ebenfalls für das OPLS-Kraftfeld^[11], das die richtige Beschreibung von Solvations-eigenschaften zum Ziel hat. Es gibt eine Vielzahl von Kraftfeldern, die sich auf speziellere Fälle wie Ionen^[56], flüssige Metalle^[57], Salze^[61] und Kohlenhydrate^[58] anwenden lassen. Die Qualität der verschiedenen Kraftfelder sollte aus Veröffentlichungen über ihre Anwendung auf Molekülsysteme beurteilt werden.

3.1.2. Die Berücksichtigung der Polarisierbarkeit

Der Term in der Wechselwirkungsfunktion (1), der die nichtbindenden Wechselwirkungen beschreibt, besteht nur aus einer Summation über alle Paarwechselwirkungen im System. Nichtbindende Vielkörperwechselwirkungen werden vernachlässigt. Dennoch ist die Berücksichtigung der Polarisierbarkeiten von Atomen und Bindungen unvermeidlich, wenn man beispielsweise die Bindung eines geladenen Liganden, der den Teil des Rezeptors polarisiert, an den er gebunden ist, simulieren möchte (Tabelle 1). Etwa 10% (4 kJ mol⁻¹) der Energie flüssigen Wassers ist Polarisierungsenergie. Die Dielektrizitätskonstante von Wasser bei unendlich hoher Frequenz ϵ_∞ beträgt 5.3, sein effektives Dipolmoment ändert sich von 1.85 D in der Gasphase auf 2.4 D in der Flüssigkeit. In der Literatur^[59] findet sich eine Analyse des Beitrags der Polarisierbarkeit zu lokalen Feldern.

Die Berücksichtigung der Polarisierbarkeit im Molekülmodell ist nicht allzu schwierig, wie man aus der folgenden einfachen Darstellung erkennen kann^[60]. Wir betrachten ein System von N punktförmigen Dipolen mit kartesischen Ortsvektoren \mathbf{r}_i , Dipolmomenten \mathbf{p}_i und Polarisierbarkeiten α_i (konstant, isotrop). Die induzierten Dipole $\Delta\mathbf{p}_i$ gehorchen der Feldgleichung (2), wobei \mathbf{E}_i das elektrische Feld am Ort \mathbf{r}_i bezeichnet. Der Feldtensor \mathbf{T}_{ij} ist gegeben durch Gleichung (3). Die Feldgleichung kann durch Inversion einer

$$\Delta\mathbf{p}_i = \alpha_i \mathbf{E}_i = \alpha_i \sum_{\substack{j=1 \\ *i}}^N \mathbf{T}_{ij} [\mathbf{p}_j + \Delta\mathbf{p}_j] \quad (2)$$

$$\mathbf{T}_{ij} = (4\pi\epsilon_0)^{-1} [3 \mathbf{r}_i \mathbf{r}_j / r_{ij}^2 - 1] r_{ij}^{-3} \quad (3)$$

Matrix der Größe $3N \times 3N$ oder iterativ nach $\Delta\mathbf{p}_i$ aufgelöst werden. Die erste Methode ist bei Molekülsystemen, die aus Tausenden von Atomen bestehen, nicht durchführbar. Die zweite Methode ist zur Verwendung bei MD-Simulationen

gut geeignet, denn die induzierten Dipole beim vorangegangenen zeitlichen MD-Integrationsschritt $\Delta p_1(t - \Delta t)$ sind eine ausgezeichnete Ausgangsposition für die iterative Lösung der Feldgleichung (2) zur Zeit t , die $\Delta p_i(t)$ ergibt. Auf diese Weise verlangsamt die Berücksichtigung der Polarisierbarkeit die Simulationen nur um etwa 20–100%.

Computersimulationen, die Polarisierbarkeiten berücksichtigen, sind nur für eine begrenzte Zahl von Molekülsystemen durchgeführt worden, so z. B. für aus Ionen aufgebaute Flüssigkeiten^[60, 61], für Wasser^[62] und für ein Protein^[63, 64]. Viele Aspekte der Behandlung der Polarisierbarkeit bei MD-Simulationen werden zur Zeit noch untersucht. Wie lässt sich die Polarisierbarkeit am zweckmäßigsten modellieren?

- 1) Durch induzierende punktförmige Dipole, wie oben ange deutet,
- 2) durch Veränderung der Größe von (Atom-)Ladungen,
- 3) durch Veränderung der Lage von (Atom-)Ladungen.

Wie soll die Größe der atomaren Polarisierbarkeit α_i gewählt werden usw.

3.1.3. Die Behandlung der weitreichenden Coulomb-Kräfte

Die Summation im letzten Term der Wechselwirkungsfunktion (1), der die nichtbindende Wechselwirkung beschreibt, läuft über alle Atompaares des Molekülsystems. Sie ist proportional zu N^2 , dem Quadrat der Zahl der Atome im System. Da die anderen Teile der Berechnung zu N proportional sind, kann man die Recheneffizienz durch eine Reduzierung dieser Summation wesentlich verbessern. Die einfachste Methode ist die Anwendung eines Abbruchkriteriums für die nichtbindende Wechselwirkung und die Verwendung einer nach einer bestimmten Zahl von Simulationsschritten zu erneuernden Liste der Nachbaratome, die sich innerhalb des Abbruchradius befinden. Der Abbruchradius R_c liegt gewöhnlich zwischen 6 und 9 Å; die Liste der Nachbarn wird alle 10 oder 20 Simulationsschritte erneuert. Dieses Vorgehen führt keine neuen Fehler ein, solange die Reichweite der nichtbindenden Wechselwirkung kleiner ist als R_c . Der Coulomb-Term in (1) ist jedoch proportional zu r^{-1} und daher weitreichend. Wenn das Molekülsmodell keine (partiellen) Grundladungen an Atomen beinhaltet, sondern lediglich Dipole oder höhere Multipole, dann wird der elektrostatische Wechselwirkungsterm proportional zu r^{-3} , d. h. er weist eine wesentlich geringere Reichweite auf. Wenn jedoch Dipole über größere Abstände korreliert sind, wie in Teilen von Sekundärstrukturen, z. B. bei α -Helices in Proteinen, dann werden ihre Wechselwirkungen wieder weitreichend^[65].

In den folgenden Unterabschnitten diskutieren wir kurz eine Anzahl von Methoden zur Behandlung weitreichender elektrostatischer Wechselwirkungen in Molekülsystemen^[66, 67].

3.1.3.1. Die abstandsabhängige Dielektrizitätskonstante

Ein einfacher Weg zur Reduzierung der Reichweite der Coulomb-Wechselwirkung ist die Einführung einer zu r proportionalen relativen Dielektrizitätskonstante, nämlich $\epsilon_r = r[\text{Å}]$. Die Wechselwirkung wird dadurch proportional zu

r^{-2} . Es ist schwierig, ein physikalisches Argument zu finden, das für diese Näherung spricht. Ihr Gesamteffekt ist die wirksame Reduzierung aller Arten weitreichender Wechselwirkungen. Wegen ihrer Einfachheit ist sie in eine Anzahl gebräuchlicher Kraftfelder eingebaut worden^[46, 47]. Dennoch betrachten wir diese Näherung als zu grob für praktische Anwendungen.

3.1.3.2. Der Abbruchradius und neutrale Atomgruppen

Wird in einer MD-Simulation ein Abbruchradius R_c verwendet, so verursacht die abrupte Änderung der Wechselwirkung bei $r = R_c$ ein Rauschen, das die kinetische Energie der Atome und somit die Temperatur künstlich erhöht. Ein gangbarer Weg zur Reduzierung des Rauschens ist die Multiplikation des nichtbindenden Wechselwirkungsterms in (1) mit einer „Schaltfunktion“ (4), die den Bedingungen $S(R_s) = 1$, $dS/dr(R_s) = 0$, $S(R_c) = 0$, $dS/dr(R_c) = 0$ genügt. Sie hat den Effekt, die Wechselwirkung im Intervall (R_s, R_c) zu glätten, aber es gibt kein physikalisches Argument für ihre Verwendung. Eine praktische Bewertung der Verwendung von Schaltfunktionen findet sich in der Literatur^[68].

$$S(r) = \begin{cases} 1 & r < R_s \\ (R_c - r)^2 (R_c + 2r - 3R_s)/(R_c - R_s)^3 & R_s < r < R_c \\ 0 & r > R_c \end{cases} \quad (4)$$

Wenn die Summe der (partiellen) Atomladungen einer Atomgruppe genau null ergibt, dann hat der Hauptterm der elektrostatischen Wechselwirkung zwischen zwei derartigen Gruppen Dipolcharakter, d. h. er ist proportional zu r^{-3} . Bei größeren Abständen r wird die Summe der zu r^{-1} proportionalen Monopolbeiträge der verschiedenen Atompaares zur Wechselwirkung zwischen den Gruppen null. Daher lässt sich die Reichweite der elektrostatischen Wechselwirkung erheblich reduzieren, wenn man die Atome in neutralen Gruppen, sogenannten *Ladungsgruppen*, zusammenfasst, die netto keine Ladung besitzen und bei denen die elektrostatische Wechselwirkung mit anderen (Gruppen von) Atomen entweder für alle Atome der Ladungsgruppe berechnet wird oder für keines^[12, 69]. Verwendet man das Konzept der Ladungsgruppe, so sollte das Abbruchkriterium auf den Abstand zwischen den Gruppen angewendet werden. Schaltfunktionen wie (4) dürfen *auf keinen Fall* verwendet werden, da sie im Intervall (R_s, R_c) die korrekte r^{-1} -Wichtung der atomaren Monopolwechselwirkungen verzerren.

3.1.3.3. Abbruchradius plus Multipolentwicklung

Die Technik der Verwendung neutraler Atomgruppen basiert auf der allgemeineren Tatsache, dass die Ladungsverteilung in einer endlich großen Gruppe von Atomen durch eine Multipolentwicklung (Monopol, Dipol, Quadrupol usw.) approximiert werden kann. Die elektrostatische Wechselwirkung zwischen zwei Atomgruppen kann also als das Produkt zweier Multipolentwicklungen formuliert werden. Die Terme des resultierenden Ausdrucks können entsprechend ihrer Abstandsabhängigkeit eingeordnet werden: Monopol-Monopol (r^{-1}), Monopol-Dipol (r^{-2}), Monopol-Quadrupol, Dipol-Dipol (r^{-3}) usw. Bei großen Abständen müssen nur die ersten Glieder der Reihe berücksichtigt werden. Die Anwendung dieser Näherung bei MD-Simulationen wurde von

Ladd^[70] vorgeschlagen. Es wird auch über eine Verwendung gemeinsam mit der oben diskutierten Technik der „Abbruchbedingung plus Atomaarliste“ berichtet^[46].

3.1.3.4. Die Doppelradienmethode

Die Doppelradienmethode (twin range)^[66] wird in Abbildung 7 verdeutlicht. Es werden zwei Abbruchradien verwendet. Die Atome j , die innerhalb des Abstandes R_c^1 vom Atom i liegen, werden in der „Nachbarliste“ des Atoms i aufgeführt. Die Wechselwirkung der Atome j , für die $R_c^1 < r_{ij} < R_c^2$, mit Atom i ist in Form einer weitreichenden Kraft \mathbf{F}_i^r auf Atom i gespeichert. Bei jedem MD-Simulationsschritt besteht die nichtbindende Wechselwirkung aus zwei Beiträgen: 1) der über kurze Entferungen wirksame Anteil, der mit Hilfe der „Nachbarliste“ aus den tatsächlichen Atomlagen berechnet wird, 2) der weitreichende Anteil \mathbf{F}_i^r , der während N_c^1 Simulationsschritten festgehalten wird. Die „Nachbarliste“ und die weitreichende Kraft \mathbf{F}_i^r werden regelmäßig nach N_c^1 (10–100) Simulationsschritten aktualisiert.

Die Doppelradienmethode basiert auf der Annahme, daß die hochfrequenten Komponenten der weitreichenden Kraft ohne Probleme vernachlässigt werden können. So werden beispielsweise die mittel- und niederfrequenten Felder der korrelierten Peptiddipole der langen α -Helix genauestens berücksichtigt, lediglich die schnellen Schwingungen ($\lesssim 0.2$ ps) werden vernachlässigt (Abb. 7). Die Doppelradienmethode

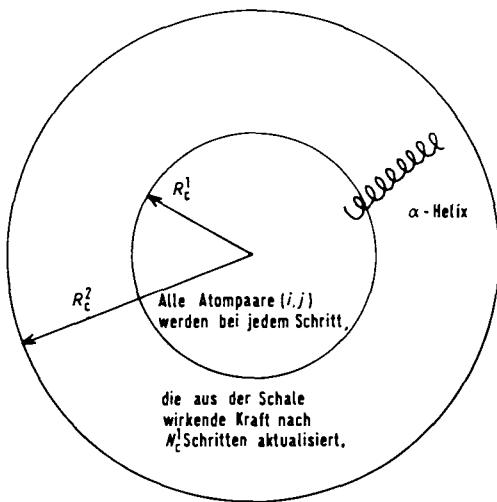


Abb. 7. Doppelradienmethode. Die hochfrequenten Komponenten der Kraft, die von den Atomen zwischen R_c^1 und R_c^2 auf das Zentralatom wirkt, werden vernachlässigt.

kann auch bei geladenen Gruppen an der Stelle von Atomen angewendet werden^[12].

3.1.3.5. Kontinuumnäherungen für das Reaktionsfeld

In den vorangegangenen Unterabschnitten wurden Näherungen für die weitreichende interatomare Wechselwirkung diskutiert, die explizit als Freiheitsgrade des simulierten Systems berücksichtigt werden. Falls Teile des Systems homogen sind, z. B. das Solvens, das den gelösten Stoff umgibt, kann die Zahl der Atome oder Freiheitsgrade beträchtlich

reduziert werden, indem man den homogenen Teil des Systems als Kontinuum, z. B. als kontinuierliches Dielektrikum, modelliert. Bei dieser Art von Näherung wird das System in zwei Teile geteilt: 1) eine innere Region, in der die Atomladungen q_i explizit behandelt werden (Dielektrizitätskonstante ϵ_1), und 2) eine äußere Region, die als Dielektrikum mit der Dielektrizitätskonstante ϵ_2 und der Ionenstärke I (Abb. 8) beschrieben wird. Das Potential der inneren Re-

Systemdefinition	Näherung über Bildladungen
$\nabla^2 \psi_1 = -\frac{1}{\epsilon_1} \sum_i q_i \cdot (\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i))$ innen ψ_1 ϵ_1 q_i (Ionenstärke)	$\nabla^2 \psi_2 = x^2 \psi_2$ außen ψ_2 ϵ_2 I $\epsilon_2 \gg \epsilon_1$ $q_i^{\text{im}} = \frac{\epsilon_2 - \epsilon_1}{\epsilon_2 + \epsilon_1} q_i \frac{R}{r_i}$ $r_i^{\text{im}} = \frac{(R)^2}{r_i} r_i$ $I = 0$
Reihenentwicklung des Reaktionsfeldes	Methoden der finiten Differenzen $\epsilon_1 \quad q_i$ $\epsilon_2 = \infty \quad I = 0$ $\psi_R(r, \theta, \varphi) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l C_l^m r^{-l} Y_m^l(\theta, \varphi)$ Löse $\psi(r)$ auf 3D-Gitter
Grenzelementverfahren	Langevin-Dipol-Verfahren ψ_2 ϵ_2 $x (I \neq 0)$ Löse $\psi(r)$ über 2D-Oberflächengitter Reaktionsfeld aus polarisierbaren Dipolen

Abb. 8. Nichtperiodische Verfahren zur Berechnung weitreichender Coulomb-Kräfte.

gion [Gl. (5)] besteht aus zwei Termen. Der erste Term beschreibt die direkte Coulomb-Wechselwirkung, die von den Ladungen der inneren Region verursacht wird. Gleichung (6) ist die Lösung der Poisson-Gleichung (7) der inneren Region.

$$\psi_1(\mathbf{r}) = \psi_C(\mathbf{r}) + \psi_R(\mathbf{r}) \quad (5)$$

$$\psi_C(\mathbf{r}) = (4\pi \epsilon_0 \epsilon_1)^{-1} \sum_{i=1}^N q_i / |\mathbf{r} - \mathbf{r}_i| \quad (6)$$

$$\nabla^2 \psi(r) = -\epsilon_1^{-1} \sum_{i=1}^N q_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \quad (7)$$

Der zweite Term beschreibt das Potential des Reaktionsfeldes $\psi_R(\mathbf{r})$, das einer Poisson-Gleichung, bei der die Quellensterme gleich null sind (keine Ladungen), genügt. Es gilt also die Laplace-Gleichung (8), was bedeutet, daß $\psi_1(\mathbf{r})$

$$\nabla^2 \psi(r) = 0 \quad (8)$$

ebenfalls eine Lösung von Gleichung (7) ist. Das Potential

der äußeren Region wird mit $\psi_2(\mathbf{r})$ bezeichnet. Weist das Kontinuum der äußeren Region die Ionenstärke I auf, muß das Potential $\psi_2(\mathbf{r})$ eine Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung (9) sein, mit einer inversen Debye-Länge

$$\vec{\nabla}^2 \psi(\mathbf{r}) = \kappa^2 \psi(\mathbf{r}) \quad (9)$$

$\kappa = 2 IF^2/(\varepsilon_2 RT)$. Hierbei ist F die Faraday-Konstante, R die allgemeine Gaskonstante und T die absolute Temperatur. Ist die Ionenstärke gleich null, so reduziert sich (9) auf (8). Für unendlich großen Abstand gilt als Randbedingung Gleichung (10).

$$\lim_{r \rightarrow \infty} \psi_2(\mathbf{r}) = 0 \quad (10)$$

An der Grenze zwischen der inneren und der äußeren Region müssen das Potential $\psi(\mathbf{r})$ [Gl. (11)] und die dielektrische Verschiebung $\varepsilon \nabla \psi(\mathbf{r})$ [Gl. (12)] stetig sein, wobei ∇_n die senkrecht auf der Grenze stehende Komponente des Gradienten bezeichnet.

$$\psi_1(\mathbf{r}) = \psi_2(\mathbf{r}) \quad \mathbf{r} = \text{Grenze} \quad (11)$$

$$\varepsilon_1 \nabla_n \psi_1(\mathbf{r}) = \varepsilon_2 \nabla_n \psi_2(\mathbf{r}) \quad \mathbf{r} = \text{Grenze} \quad (12)$$

Die exakte Form von $\psi_1(\mathbf{r})$ hängt von der Grenzform, von ε_2 und κ sowie von der Rechenmethode zur Lösung der Feldgleichungen (7)–(12) ab.

3.1.3.6. Kontinuummethoden: Bildladungen als Näherung für das Reaktionsfeld

Ist die Grenze eine Kugel mit Radius R , so kann man das Reaktionsfeld, das von einer Ladung q_i am Ort \mathbf{r}_i relativ zum Kugelmittelpunkt erzeugt wird, durch das Feld einer Bildladung (image charge) $q_i^{im} = -(\varepsilon_2 - \varepsilon_1)(\varepsilon_2 + \varepsilon_1)q_i R/r_i$, die sich am Ort $\mathbf{r}_i^{im} = (R/r_i)^2 \mathbf{r}_i$ befindet^[71], approximieren (vgl. Abb. 8). Der Name dieser Näherung läßt sich durch die Symmetrie der kugelförmigen Grenze erklären: nähert sich q_i der Grenze, so tut dies auch q_i^{im} und erzeugt dadurch einen Pol im Grenzpotential. Dies bedeutet, daß Bildladungen in der Nähe der Grenze nicht mehr verwendet werden können. Aus der sphärischen Grenzform ergeben sich als weitere Beschränkungen der Methode $I = 0$ und $\varepsilon_2 \gg \varepsilon_1$.

3.1.3.7. Kontinuummethoden: Reihenentwicklung des Reaktionsfeldes

Hat die Grenze eine unregelmäßige Form, so kann man das Potential des Reaktionsfeldes nicht in geschlossener Form angeben, sondern muß es numerisch approximieren. Wenn wir annehmen, daß $I = 0$ und $\varepsilon_2 = \infty$ ist, dann ist folgender Ansatz möglich: Da das Potential des Reaktionsfeldes $\psi_R(\mathbf{r})$ der Laplace-Gleichung (8) gehorchen muß, kann man es in Legendre-Polynomen, die ebenfalls Gleichung (8) genügen müssen, entwickeln [Gl. (13)]. Für

$$\psi_R(\mathbf{r}, \theta, \phi) = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^{+l} C_l^m r^{-l} Y_m^l(\theta, \phi) \quad (13)$$

$\varepsilon_2 = \infty$ gilt an der Grenze $\psi_2(\mathbf{r}) = 0$ oder unter Verwendung von (11) und (5) Gleichung (14), wobei $\psi_c(\mathbf{r})$ durch Gleichung (6) festgelegt ist. Die Entwicklungskoeffizienten C_l^m können durch eine Anpassung der $\psi_R(\mathbf{r})$ an die gegebenen $-\psi_c(\mathbf{r})$ an einer ausgewählten Zahl von Grenzpunkten nach der Methode der kleinsten Fehlerquadrate numerisch bestimmt werden.

$$\psi_R(\mathbf{r}) = -\psi_c(\mathbf{r}) \quad (14)$$

Die Methode funktioniert zwar (Berendsen und Zwinderman, persönliche Mitteilung); sie ist jedoch wegen der Matrixinversion in der oben genannten Anpassungsroutine sehr aufwendig. Die Näherung ist nahe der Grenze schlecht. Weitere Einschränkungen sind die Bedingungen $I = 0$ und $\varepsilon_2 = \infty$.

3.1.3.8. Kontinuummethoden: dreidimensionale Differenzenverfahren

Ein weiterer numerischer Ansatz ist die Berechnung des elektrischen Potentials auf einem dreidimensionalen (3D) Gitter mit Differenzenmethoden (siehe Abb. 8). Die Atomladungen q_i werden über die Gitterpunkte verteilt. Nun wird jedem Gitterpunkt eine ortsabhängige Dielektrizitätskonstante ε_1 zugeordnet; anschließend kann man die Feldgleichungen (7)–(12) numerisch lösen^[72]. Dabei wird ein lineares Gleichungssystem nach den Potentialen an den Gitterpunkten aufgelöst. Die Methode ist zur Verwendung bei MD-Simulationen zu aufwendig, da die Dichte der Gitterpunkte groß genug sein muß, um die Verteilung der Atomladungen richtig zu beschreiben. Die Verwendung einer ortsabhängigen Dielektrizitätskonstante führt ein willkürliches Element in die Methode ein.

3.1.3.9. Kontinuummethoden: zweidimensionale Grenzelementverfahren

Eine neuere Entwicklung ist die Anwendung von Green-Funktionen auf das Problem des elektrischen Feldes^[73]. Die Green-Funktion der inneren Region [Gl. (15)] gehorcht der Gleichung (16) (einer Poisson-Gleichung mit Ladung ε_0 bei \mathbf{r}_0). Die Green-Funktion der äußeren Region [Gl. (17)] genügt der Gleichung (18) (einer Poisson-Boltzmann-Gleichung mit Ladung ε_0 bei \mathbf{r}_0).

$$G_1(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0) = \frac{1}{4\pi |\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|} \quad (15)$$

$$\vec{\nabla}^2 G_1(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0) = -\delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \quad (16)$$

$$G_2(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0) = \frac{e^{-\kappa |\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|}}{4\pi |\mathbf{r} - \mathbf{r}_0|} \quad (17)$$

$$\vec{\nabla}^2 G(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0) = \kappa^2 G(\mathbf{r}|\mathbf{r}_0) - \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \quad (18)$$

Im nächsten Schritt wird (19) über die innere Region integriert und mit dem Greenschen Theorem in ein Integral über die Oberfläche der Grenzregion konvertiert. Dies ergibt Gleichung (20), einen Oberflächen- und einen Quellausdruck.

$[G_1 \times \text{Gleichung (7)} \text{ mit } \psi_1 - \psi_1 \times \text{Gleichung (16)} \text{ mit } G_1]$ (19)

$$\begin{aligned} \psi_1(\mathbf{r}) &= \int_{\text{Oberfl.}} [G_1(\mathbf{r}'|\mathbf{r}) \nabla_{\mathbf{r}'} \psi_1(\mathbf{r}') - \psi_1(\mathbf{r}') \nabla_{\mathbf{r}'} G_1(\mathbf{r}'|\mathbf{r})] d\sigma \\ &+ \sum_{i=1}^N \frac{q_i}{4\pi\epsilon_0 |\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|} \end{aligned} \quad (20)$$

Durch die Integration von (21) und anschließende Konvertierung erhalten wir Gleichung (22).

$[G_2 \times \text{Gleichung (9)} \text{ mit } \psi_2 - \psi_2 \times \text{Gleichung (18)} \text{ mit } G_2]$ (21)

$$\psi_2(\mathbf{r}) = \int_{\text{Oberfl.}} [G_2(\mathbf{r}'|\mathbf{r}) \nabla_{\mathbf{r}'} \psi_2(\mathbf{r}') - \psi_2(\mathbf{r}') \nabla_{\mathbf{r}'} G_2(\mathbf{r}'|\mathbf{r})] d\sigma \quad (22)$$

Die Anwendung der Randbedingungen (11) und (12) ergibt an der Grenzoberfläche zwei lineare Integralgleichungen in ψ_1 und $\nabla_{\mathbf{r}'} \psi_1$. Diese Gleichungen können durch Diskretisierung auf einem Oberflächennetz und anschließende Matrixinversion numerisch gelöst werden. Die (große) zu invertierende Matrix hängt nur von der Form und Lage der Grenzoberfläche ab, *nicht* von der Lage der Ladungen in der inneren Region. Dies bedeutet, daß man bei einer MD-Simulation die aufwendige Matrixinversion vermeiden kann, so lange die Grenze festgehalten wird.

Diese Methode ist vielversprechend, da sie ein dreidimensionales Problem auf ein zweidimensionales reduziert. Auf der Grenzoberfläche wird eine Ladungsdichte erzeugt, die ein geeignetes Reaktionsfeld hervorruft. Auch die Methoden von *Shaw*^[74] und von *Zauhar* und *Morgan*^[75] verwandeln das Problem von einem dreidimensionalen in ein zweidimensionales.

3.1.3.10. Das Langevin-Dipol-Verfahren

Das Langevin-Dipol-Modell von *Warshel* et al.^[63, 67] verwendet ein 3D-Gitter, aber es ist keine Kontinuumsmethode. Eine äußere Region wird durch polarisierbare punktförmige Dipole μ_i auf den Gitterpunkten i eines 3D-Gitters imitiert. Anschaulich formuliert repräsentieren diese Dipole die molekularen Dipole der Solvensmoleküle, die die äußere Region bilden; der räumliche Abstand der Gitterpunkte entspricht daher der Größe der Solvensmoleküle. Die Größe und Ausrichtung eines Dipols μ_i wird nach der Langevin-Formel durch das elektrische Feld \mathbf{E}_i am Gitterpunkt festgelegt [Gl. (23)].

$$\mu_i = \mu_0 \left[\frac{e^{+C\mu_0 E_i/kT} + e^{-C\mu_0 E_i/kT}}{e^{+C\mu_0 E_i/kT} - e^{-C\mu_0 E_i/kT}} - \frac{1}{C\mu_0 E_i/kT} \right] \mathbf{E}_i \quad (23)$$

Hierbei ist μ_0 der Betrag des Dipolmoments eines Solvensmoleküls und C ein Parameter, der den Widerstand beschreibt, den das Molekül einer Umorientierung entgegensetzt. Das Modell wurde bereits bei Proteinsimulationen angewendet^[64]. Fragwürdige Charakteristika des Modells sind die Beschreibung des Feldes in der äußeren Region und die Abtrenntheit der Grenzumgebung.

3.1.3.11. Summationsmethoden mit periodischen Gittern

Bei Computersimulationen von Flüssigkeiten und Lösungen werden häufig periodische Randbedingungen zur Minimierung der Grenzeffekte verwendet. Wie in Abbildung 9 angedeutet, ist der Berechnungskasten (computational box), der das Molekülsystem enthält, von einer unendlich großen Zahl von Abbildern umgeben. Auf diese Weise wird ein sich periodisch wiederholendes System simuliert.

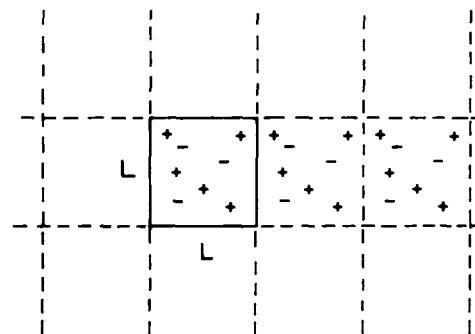


Abb. 9. Periodisches Würfelsystem. Der zentrale Berechnungskasten (durchgezogene Linie) mit zwei der unendlich großen Zahl von periodisch wiederkehrenden Abbildern.

Die elektrostatische Wechselwirkung in einem sich periodisch wiederholenden System erhält man durch Summation über alle Atompaare des innersten Kastens (Abb. 9) und über alle Atompaare, bei denen sich ein Atom im innersten Kasten befindet und das andere ein periodisch wiederkehrendes Abbild ist [Gl. (24)].

$$E = (4\pi\epsilon_0)^{-1} \frac{1}{2} \sum_{\mathbf{n}=0}^{\infty} \sum_{i=1}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}|} \quad (24)$$

Die Summe über alle \mathbf{n} ist eine Summation über die Gitterpunkte $\mathbf{n} = (n_x L, n_y L, n_z L)$ eines einfachen kubischen Gitters (n_x, n_y und n_z sind ganze Zahlen). Die unendliche Summe von Punktladungen muß in eine Form gebracht werden, die schneller konvergiert als Gleichung (24).

3.1.3.12. Periodische Verfahren: die Ewald-Summe

Die Ewald-Summe ist ein Verfahren zur Berechnung der Wechselwirkung zwischen einer Ladung und all ihren periodisch wiederkehrenden Abbildern^[6, 76–78]. Die Ladungsverteilung $\varrho(\mathbf{r})$ im System ist ein unendlicher Satz von Punktladungen, die mathematisch als Deltafunktionen dargestellt werden [Gl. (25)]. Jede Punktladung q_i ist nun von einer iso-

$$\varrho_i(\mathbf{r}) = q_i \delta(\mathbf{r} - \mathbf{r}_i) \quad (25)$$

tropen Gaußschen Ladungsverteilung gleicher Größe und umgekehrten Vorzeichens umgeben [Gl. (26)]. Diese „ver-

$$\varrho_i^G(\mathbf{r}) = -q_i (\alpha/\sqrt{\pi})^3 e^{-\alpha^2 |\mathbf{r} - \mathbf{r}_i|^2} \quad (26)$$

schmierte“ Ladung schirmt die Wechselwirkung zwischen den Punktladungen ab, so daß die aus der abgeschirmten Ladungsverteilung (27) berechnete Wechselwirkung eine kurze Reichweite aufweist [Gl. (28)]; der Grund dafür ist das Auftauchen der komplementären Fehlerfunktion (29).

$$\varrho_i^s(\mathbf{r}) \equiv \varrho_i(\mathbf{r}) + \varrho_i^G(\mathbf{r}) \quad (27)$$

$$E^s = (4\pi\epsilon_0)^{-1} \sum_{n=0}^{\infty} \sum_{\substack{i=1 \\ i \neq j \text{ falls } n=0}}^N \sum_{j=1}^N \frac{q_i q_j}{|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}|} \operatorname{erfc}(\alpha|\mathbf{r}_{ij} + \mathbf{n}|) \quad (28)$$

$$\operatorname{erfc}(x) = 2\pi^{-1/2} \int_x^{\infty} e^{-y^2} dy \quad (29)$$

Auf diese Weise kann E^s gut durch eine endliche Summation in Gleichung (28) approximiert werden. Selbstverständlich muß eine reine Gaußsche Ladungsverteilung – $\varrho_i^G(\mathbf{r})$ zu $\varrho_i^s(\mathbf{r})$ addiert werden, um wieder die ursprüngliche Ladungsverteilung $\varrho_i(\mathbf{r})$ zu erhalten. Die Wechselwirkung zwischen diesen Gauß-Verteilungen wird als Gittersumme im reziproken Gitter minus einen Selbstterm ausgedrückt [Gl. (30)].

$$E^G = (4\pi\epsilon_0)^{-1} 2\pi L^{-3} \sum_{k \neq 0}^{\infty} k^{-2} e^{-k^2/(4\alpha^2)} \left| \sum_{j=1}^N q_j e^{-ik \cdot \mathbf{r}_j} \right|^2 - (4\pi\epsilon_0)^{-1} \pi^{-1/2} \alpha \sum_{j=1}^N q_j^2 \quad (30)$$

Hierbei ist $\mathbf{k} = 2\pi L^{-1}(l_x, l_y, l_z)$; l_x, l_y, l_z sind ganze Zahlen. Wegen des Vorkommens eines exponentiellen Faktors kann die unendliche Gittersumme durch eine endliche gut approximiert werden. Man sollte den Parameter α so wählen, daß man die Konvergenzeigenschaften der Summen (28) und (30), die zu $E = E^s + E^G$ beitragen, optimiert.

Das Verfahren der Ewald-Summen wird routinemäßig bei Simulationen ionischer Systeme eingesetzt. Wenn es auf nichtkristalline Systeme wie Flüssigkeiten und Lösungen angewendet wird, hat es den Nachteil, daß es das Artefakt der Anwendung periodischer Randbedingungen verstärkt.

3.1.3.13. Periodische Verfahren: Fourier-Techniken

Die Poisson-Gleichung (31) für das Potential $\psi(\mathbf{r})$ ist eine partielle Differentialgleichung zweiter Ordnung im \mathbf{r} -Raum. Sie wird jedoch nach Transformation in den reziproken Raum (\mathbf{k} -Raum) zu der einfachen algebraischen Gleichung (32) mit der Lösung (33). Hierbei ist die 3D-Fourier-Transformation nach Gleichung (34) definiert. Analoges gilt für die Ladungsdichte $\varrho(\mathbf{r})$. Die inverse Transformation von Gleichung (33) ergibt (35).

$$\vec{\nabla}^2 \psi(\mathbf{r}) = -\epsilon_0^{-1} \varrho(\mathbf{r}) \quad (31)$$

$$-k^2 \hat{\psi}(\mathbf{k}) = -\epsilon_0^{-1} \hat{\varrho}(\mathbf{k}) \quad (32)$$

$$\hat{\psi}(\mathbf{k}) = (\epsilon_0 k^2)^{-1} \hat{\varrho}(\mathbf{k}) \quad (33)$$

$$\hat{\psi}(\mathbf{k}) \equiv F\{\psi(\mathbf{r})\} \equiv (2\pi)^{-3/2} \int \psi(\mathbf{r}) e^{-i\mathbf{k} \cdot \mathbf{r}} d\mathbf{r} \quad (34)$$

$$\psi(\mathbf{r}) = F^{-1}\{(\epsilon_0 k^2)^{-1} F\{\varrho(\mathbf{r})\}\} \quad (35)$$

Aufgrund der Verfügbarkeit schneller Fourier-Transformationstechniken ist Gleichung (35) eine schnelle Methode zur Lösung der Poisson-Gleichung für ein periodisches, dreidimensionales Gitter. Für Hinweise über eine praktische Anwendung der Methode wie die Simulation von Salzen verweisen wir auf^[11].

3.1.4. Zusammenfassung

Die Wahl des Molekülmodells und des Kraftfeldes ist für die richtige Vorhersage von Systemeigenschaften von großer Bedeutung. Daher ist es äußerst wichtig, sich der grundsätzlichen Annahmen, Vereinfachungen und Näherungen, die in den bekannten Modellen gemacht werden, bewußt zu sein. Beschreibt man Molekülsysteme, in denen Coulomb-Kräfte eine wichtige Rolle spielen, so sollte man sich über die Art der Behandlung dieser weitreichenden Kräfte im klaren sein. Da diese Kräfte in vielen Molekülsystemen eine beherrschende Rolle spielen, haben wir versucht, einen Überblick über die im Einsatz befindlichen Methoden – und damit auch über die verschiedenen Näherungen – zu geben.

Aus Tabelle 1 und den Erläuterungen in den vorangegangenen Abschnitten sollte klar sein, daß es *kein* „optimales“ Kraftfeld gibt. Die Methode der Wahl hängt von der Art des Molekülsystems und dem Typ der interessierenden Eigenschaft ab. Dies bedeutet, daß der „Modellierer“ eines Molekülsystems eine Vorstellung von den Stärken und Schwächen der Vielzahl von verfügbaren Kraftfeldern haben muß, um die richtige Wahl zu treffen.

3.2. Die Durchsuchung des Konfigurationsraumes und die Erzeugung eines Ensembles

Sobald das Molekülmodell und das Kraftfeld $V(\mathbf{r})$ festgelegt sind, muß ein Verfahren zur Durchsuchung des Konfigurationsraumes nach Konfigurationen niedriger Energie $V(\mathbf{r})$ gewählt werden. Es steht eine Vielzahl von Methoden zur Verfügung; jede hat ihre eigenen Vorteile und Schwächen. Diese hängen ab von

- Form und Art der Funktion für die Wechselwirkungsenergie $V(\mathbf{r})$,
- der Zahl der Freiheitsgrade (Systemgröße),
- der Art der Freiheitsgrade, d. h. kartesische oder andere Koordinaten (z. B. Bindungslängen, Bindungswinkel und Torsionswinkel zusammen mit den Koordinaten des Molekülschwerpunkts).

3.2.1. Systematische Durchsuchungsmethoden

Wenn das Molekülsystem nur eine kleine Zahl von Freiheitsgraden (Koordinaten) besitzt und $V(\mathbf{r})$ bei der Variation der Freiheitsgrade nicht allzu viele (relevante) Minima aufweist, ist es möglich, den gesamten Konfigurationsraum des Systems systematisch auszuloten. So kann man beispielsweise die Konformationen von *n*-Alkanen über die C-C-C-C-Torsionswinkel beschreiben. Bei diesen gibt es drei Konformationen, die Energieminima entsprechen: *trans* (0°), *gauche*⁺ (120°) und *gauche*⁻ (-120°). Um nun die energetisch günstigste Konformation von *n*-Decan (sieben Torsionswinkel) zu ermitteln, müßte man $V(\mathbf{r})$ für $3^7 = 2187$ Kombinationen von Torsionswinkel berechnen. Das relative Gewicht der verschiedenen Konformationen, die dieses Molekül bei einer Temperatur T beschreiben, ist durch den Boltzmann-Faktor (36) gegeben.

$$e^{-V(\mathbf{r})/k_B T} \quad (36)$$

Der für eine systematische Durchsuchung der Systemfreiheitsgrade notwendige Rechenaufwand steigt exponentiell mit deren Anzahl. Nur sehr kleine Molekülsysteme können mit systematischen Durchsuchungsmethoden behandelt werden^[79, 80]. Die Zahl der Freiheitsgrade, die noch innerhalb einer vernünftigen Rechenzeit handhabbar ist, hängt stark von der Komplexität der Funktion $V(\mathbf{r})$ ab, d. h. von der Zeit, die für die Berechnung von $V(\mathbf{r})$ für jede Konfiguration notwendig ist. Eine Möglichkeit zur Beschleunigung der Berechnung besteht darin, die Auswahl von Konfigurationen mit niedrigem $V(\mathbf{r})$ in mehrere Stadien zu unterteilen. In einem ersten Stadium wird eine vereinfachte, mit geringem Rechenaufwand behaftete Energiefunktion $V_{\text{einf.}}(\mathbf{r})$ zur schnellen Aussortierung von Konfigurationen mit hohem $V_{\text{einf.}}(\mathbf{r})$ verwendet. Im zweiten Stadium muß dann $V(\mathbf{r})$ nur für die restlichen Konfigurationen berechnet werden. Diese Filterprozedur wurde beispielsweise zur Vorhersage von Schlingenstrukturen in Proteinen^[81] und der stabilen Konformation kleiner Peptide (fünf Aminosäurereste) eingesetzt^[82]. Das Hauptproblem von Filterverfahren mit vereinfachten Versionen von $V(\mathbf{r})$ besteht darin, sicherzustellen, daß die vereinfachte Funktion $V_{\text{einf.}}(\mathbf{r})$ eine korrekte Projektion der vollständigen Funktion $V(\mathbf{r})$ darstellt: ist $V_{\text{einf.}}(\mathbf{r})$ groß, so sollte auch $V(\mathbf{r})$ groß sein. Andernfalls könnte eine Konfiguration mit kleinem $V(\mathbf{r})$ bereits im ersten Stadium wegen des hohen $V_{\text{einf.}}(\mathbf{r})$ ausgesondert werden.

3.2.2. Durchsuchungsmethoden nach dem Zufallsprinzip (random sampling)

Enthält ein System zu viele Freiheitsgrade, so ist ein einfaches Abtasten des gesamten Konfigurationsraumes unmöglich. In diesem Fall kann ein Konfigurationssatz durch „random sampling“ erzeugt werden. Ein solcher Satz wird zu einem Konfigurationsensemble, wenn jede darin enthaltene Konfiguration ihren entsprechenden Boltzmann-Faktor [vgl. Gl. (36)] als Wichtungsfaktor erhalten hat. Man unterscheidet zwei Arten von Durchsuchungsmethoden nach dem Zufallsprinzip:

- Monte-Carlo-Verfahren, bei denen eine Sequenz von Konfigurationen mit einem Algorithmus erzeugt wird, der sicherstellt, daß die Konfigurationen proportional zu ihrem Boltzmann-Faktor [Gl. (36)] vorkommen,
- andere Methoden, die willkürliche (d. h. nicht mit Boltzmann-Faktoren gewichtete) Konfigurationssätze erzeugen, die anschließend durch Anwendung der Wichtungsfaktoren aus Gleichung (36) in ein Boltzmann-Ensemble umgewandelt werden können.

3.2.2.1. Monte-Carlo-Simulationen

Das Monte-Carlo(MC)-Simulationsverfahren, bei dem ein (kanonisches) Ensemble erzeugt wird, besteht aus den folgenden Einzelschritten:

1. Bei gegebener Startkonfiguration \mathbf{r}_s wird eine neue Konfiguration $\mathbf{r}_{s+1} = \mathbf{r}_s + \Delta\mathbf{r}$ durch eine zufällige Verschiebung eines Atoms (oder mehrerer Atome) erzeugt. Die zufälligen Verschiebungen $\Delta\mathbf{r}$ sollten so geartet sein, daß im Grenzfall einer großen Zahl aufeinanderfolgender Verschiebungen der den Atomen zur Verfügung stehende kartesische Raum gleichmäßig durchmustert wird. Das bedeutet nicht,

daß die tatsächliche Durchmusterung im kartesischen Raum zu erfolgen hat. Sie könnte beispielsweise in internen Koordinaten (r, θ, φ) durchgeführt werden. Das entsprechende Volumenelement ist jedoch $r^2 \sin\theta dr d\theta d\varphi$; daher darf die Durchmusterung im internen Koordinatenraum nicht gleichmäßig erfolgen, um eine gleichmäßige Durchmusterung im kartesischen Raum zu garantieren.

2. Die neu erzeugte Konfiguration \mathbf{r}_{s+1} wird anhand eines Energiekriteriums, das die Änderung $\Delta E = V(\mathbf{r}_{s+1}) - V(\mathbf{r}_s)$ der potentiellen Energie bezüglich der vorhergehenden Konfiguration enthält, entweder angenommen oder abgelehnt. Die neue Konfiguration wird angenommen, wenn $\Delta E \leq 0$ oder $\Delta E > 0$, wenn gilt: $e^{-\Delta E/k_B T} > R$, wobei R eine Zufallszahl aus einer gleichförmigen Verteilung im Intervall $(0, 1)$ ist.

Mit ihrer Annahme wird eine neue Konfiguration gezählt und als Ausgangspunkt für die nächste zufällige Verschiebung verwendet. Werden die Kriterien nicht erfüllt, so wird die neue Konfiguration \mathbf{r}_{s+1} abgelehnt. Dies bedeutet, daß die vorhergehende Konfiguration \mathbf{r}_s erneut gezählt und als Ausgangspunkt für eine weitere willkürliche Verschiebung verwendet wird. Es ist relativ leicht einzusehen, daß dieses Verfahren ein Boltzmann-Ensemble erzeugt. Wir betrachten zwei Konfigurationen \mathbf{r}_1 und \mathbf{r}_2 mit den Energien $E_1 = V(\mathbf{r}_1) < V(\mathbf{r}_2) = E_2$. Die Wahrscheinlichkeit, von Konfiguration \mathbf{r}_2 zu Konfiguration \mathbf{r}_1 zu gelangen, ist 1, der umgekehrte Schritt hat eine Wahrscheinlichkeit von $e^{-(E_2 - E_1)/k_B T}$. Befinden sich die Populationen p_1 und p_2 der beiden Konfigurationen im Gleichgewicht, so gelten die „detailed balance“-Bedingungen (37) oder (38). Jede Konfigu-

$$p_2 \cdot 1 = p_1 \cdot e^{-(E_2 - E_1)/k_B T} \quad (37)$$

$$p_1/p_2 = e^{-E_1/k_B T}/e^{-E_2/k_B T} \quad (38)$$

ration tritt mit einer ihrem Boltzmann-Faktor [Gl. (36)] proportionalen Wahrscheinlichkeit auf.

Der Vorteil dieser (Metropolis-)Monte-Carlo- oder Boltzmann-Durchmusterung gegenüber dem „random sampling“ besteht darin, daß die meisten durchmusterten Konfigurationen relevant (d. h. niederenergetisch) sind, beim „random sampling“ dagegen mit großer Wahrscheinlichkeit viel Rechenaufwand in irrelevante (d. h. hochenergetische) Konfigurationen gesteckt wird. Um eine hohe Recheneffizienz zu erreichen, wäre es wünschenswert, eine große (Zufalls-)Schrittweite mit einem hohen Akzeptanzverhältnis zu verknüpfen. Dies ist möglich, wenn man MC-Verfahren zur Simulation einfacher atomarer oder molekularer Flüssigkeiten einsetzt^[6]. Bei komplexen Systemen mit einer großen Zahl kovalent gebundener Atome läßt sich jedoch ein vernünftiges Akzeptanzverhältnis nur bei sehr kleinen Schrittweiten erreichen^[83]. Dies liegt daran, daß eine zufällige Verschiebung zwangsläufig eine sehr hohe Bindungsenergie für die Bindungen des verschobenen Atoms erzeugt. MC-Verfahren sind daher bei (makro)molekularen Systemen recht ineffizient.

3.2.2.2. Das Verfahren der Distanzgeometrie

Das Verfahren der beschränkten Abstände („distance geometry“, DG) ist ein allgemeines Verfahren, um einen Satz von festgelegten interatomaren Abständen in Atomkonfigu-

rationen umzuwandeln, die mit diesen Vorgaben konsistent sind. Das Aufkommen von 2D-NMR-Techniken hat das Interesse an Verfahren, bei denen man dreidimensionale Molekülstrukturen aus interatomaren Abständen erhält, wiederbelebt^[84–86]. Die DG-Methode wird auch bei der Modellierung von Wirkstoffen^[87] und bei Untersuchungen zur Enzym-Substrat-Anlagerung (*J. M. Blaney*, persönliche Mitteilung) eingesetzt. Hierbei wird ein Satz von Ligandenstrukturen erzeugt, der mit einem Satz von beschränkten interatomaren Abständen kompatibel ist.

Beim DG-Verfahren wird eine Molekülstruktur über einen Satz interatomarer Abstände aller Atompaare beschrieben, den man in Form einer (symmetrischen) Abstandsmatrix darstellt. Indem man in der rechten oberen Hälfte der Abstandsmatrix die oberen und in der linken unteren Hälfte die unteren Grenzen der Abstände einträgt, macht man aus der Abstandsmatrix eine Matrix der festgelegten Abstände. Eine solche Matrix beschreibt den vollständigen Konfigurationsraum, der dem Molekül innerhalb der festgelegten Grenzen zur Verfügung steht. Bei der Berechnung der Abstandsgeometrie wird ein Satz zufälliger Konfigurationen durch die Wahl zufälliger interatomarer Abstände innerhalb der festgelegten Grenzen erzeugt. Anschließend wird die so erhaltene Abstandsmatrix mit einem Einbettungsalgorithmus (embedding algorithm) in eine Struktur im dreidimensionalen kartesischen Raum umgewandelt^[84–86].

Das DG-Verfahren ist eine leistungsfähige Methode zur Erzeugung eines Konfigurationssatzes, der mit einem Satz interatomarer Abstände kompatibel ist, aber man muß dabei auch eine Reihe von Einschränkungen in Kauf nehmen. Es ist nicht möglich, eine Energiefunktion $V(\mathbf{r})$ aus Gleichung (1) in einer DG-Berechnung zu verwenden. Die Energiefunktion muß erst in eine Funktion ausschließlich interatomarer Abstände umgewandelt werden. Diese ist anschließend zu einem Satz von Ober- und Untergrenzen für diese Abstände zu vereinfachen, wobei ein Großteil der in $V(\mathbf{r})$ enthaltenen Information verloren geht. Daraus folgt, daß die DG-Methode Lösungsmittelkonfigurationen nicht richtig behandeln kann, da die Beschreibung einer Flüssigkeit über limitierte Abstände bei der Zuordnung des richtigen statistischen Gewichts zur Vielzahl der möglichen Konfigurationen veragt. Ein weiteres Problem besteht in der Charakterisierung der Verteilung der erzeugten dreidimensionalen Konfigurationen. Da die Umwandlung des Abstandsraumes in den dreidimensionalen kartesischen Raum nichtlinear ist, erzeugt eine gleichmäßige Durchmusterung der Abstände innerhalb der Ober- und Untergrenzen sicherlich keinen Konfigurationssatz, der gleichmäßig im kartesischen Raum verteilt ist.

3.2.2.3. Weitere Durchsuchungsmethoden nach dem Zufallsprinzip

Es gibt eine unendlich große Zahl von Möglichkeiten, nach Zufallsprinzipien einen Satz von Molekülkonfigurationen zu erzeugen. Ob nun ein erzeugter Konfigurationssatz ein Ensemble darstellt, das zur statistisch-mechanischen Berechnung physikalischer Größen geeignet ist, hängt davon ab, wie gut sich die verwendete Methode zur Durchmusterung eignet. Sie sollte die wichtigen (niederenergetischen) Regionen durchmustern (importance sampling), und die

Konfigurationen sollten gemäß ihrem Boltzmann-Wichtungsfaktor auftreten. Andernfalls kann ein Konfigurationsatz nur für sich und nicht als ein für den Zustand des untersuchten Systems repräsentatives Ensemble betrachtet werden.

3.2.3. Methoden zur Simulation dynamischer Prozesse

Ein weiterer Weg zur Erzeugung von Konfigurationsensembles ist die Anwendung der natürlichen Bewegungsgesetze auf die Atome eines Molekülsystems. Dies hat den zusätzlichen Vorteil, daß auch dynamische Informationen über das System gewonnen werden. Die zwei wichtigsten Simulationsverfahren dieses Typs sind das Moleküldynamik(MD)-Verfahren, bei dem die Newtonschen Bewegungsgleichungen über die Zeit integriert werden, und das stochastisch-dynamische(SD) Verfahren, bei dem die Langevinschen Bewegungsgleichungen der Brownschen Bewegung über die Zeit integriert werden.

3.2.3.1. Die MD-Simulation

Bei der MD-Methode wird eine Trajektorie des Molekülsystems (Konfigurationen als Funktion der Zeit) durch die gleichzeitige Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen (39) und (40) aller Atome des Systems erzeugt. Die

$$d^2\mathbf{r}_i(t)/dt^2 = m_i^{-1} \mathbf{F}_i \quad (39)$$

$$\mathbf{F}_i = -\partial V(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)/\partial \mathbf{r}_i \quad (40)$$

auf Atom i wirkende Kraft wird mit \mathbf{F}_i und die Zeit mit t bezeichnet. MD-Simulationen erfordern die Berechnung des Gradienten der potentiellen Energie $V(\mathbf{r})$, die daher eine differenzierbare Funktion der Atomkoordinaten \mathbf{r}_i sein muß. Die Integration von Gleichung (39) wird über kleine Zeitintervalle Δt , typischerweise 1–10 fs bei Molekülsystemen, durchgeführt. Statische Gleichgewichtsgrößen können durch Mittelung über die Trajektorie erhalten werden. Diese sollte hinreichend lang sein, um ein für den Systemzustand repräsentatives Ensemble darzustellen. Zusätzlich können noch dynamische Informationen gewonnen werden. Ein weiterer Pluspunkt der MD-Simulation besteht darin, daß man Nichtgleichgewichtseigenschaften gut untersuchen kann, indem man das System in einem stationären Nichtgleichgewichtszustand hält, wie in Abschnitt 5.4 diskutiert wird. Beachtet man sie als Verfahren zur Durchsuchung des Konfigurationsraumes, so liegt die Stärke der MD-Methode darin, daß mit ihr wegen der im System vorhandenen kinetischen Energie Energiebarrieren der Größenordnung $k_b T$ pro Freiheitsgrad überwunden werden können. Durch Erhöhung der Temperatur kann ein größerer Teil des Konformationsraumes durchsucht werden, wie von *DiNola* et al.^[88] gezeigt wurde. Hierbei erzeugten sie bei $T = 600$ K und 1200 K mit der MD-Methode eine Reihe unterschiedlicher Konformationen des Hormons Somatostatin. Bei der höheren Temperatur wurden die Gesamtenergie und die potentielle Energie auf auffällige Fluktuationen hin beobachtet, die einen möglichen signifikanten Konformationswechsel signalisieren könnten. Traten Minima der Gesamtenergie auf,

wurde das System abgekühlt und bei „Raumtemperatur“ (300 K) ins Gleichgewicht gebracht. Auf diese Weise erhielt man unterschiedliche Konformationen vergleichbarer freier Enthalpie. Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die Durchsuchung bei erhöhten Temperaturen die Wahl von Konformationen mit höherem Entropiegehalt begünstigt.

Man darf erwarten, daß die Durchsuchung des Konformationsraumes mit MD-Methoden bei Molekülen mit bis zu 100 Atomen effizient ist. Bei größeren Molekülen, bei denen eine spezielle topologische Faltung möglich und auch wahrscheinlich ist, können MD-Verfahren größere topologische Umlagerungen nicht erzeugen. Selbst wenn die Barrieren, die zwei topologisch verschiedene niederenergetische Regionen des Konformationsraumes voneinander trennen, von der Größenordnung $k_B T$ sind, könnte die Zeit, die für das Überwinden der Barrieren notwendig ist, für eine MD-Simulation von 10–100 ps viel zu lang sein.

3.2.3.2. Stochastisch-dynamische Simulationen

Die Methode der stochastischen Dynamik (SD) ist eine Erweiterung des MD-Verfahrens. Man erzeugt eine Trajektorie eines Molekülsystems durch Integration der stochastischen Langevinschen Bewegungsgleichung (41). Zwei Terme

$$d^2\mathbf{r}_i(t)/dt^2 = m_i^{-1} \mathbf{F}_i + m_i^{-1} \mathbf{R}_i - \gamma_i d\mathbf{r}_i(t)/dt \quad (41)$$

wurden hier zu Gleichung (39) addiert, eine stochastische Kraft \mathbf{R}_i und eine zu einem Reibungskoeffizienten γ_i proportionale Reibungskraft. Der stochastische Term bringt Energie in das System ein, der Reibungsterm entfernt (kinetische) Energie aus dem System, wobei die Bedingung dafür, daß keine Energie verloren geht, Gleichung (42) zu entnehmen ist (T_{ref} ist hier die Referenztemperatur des Systems).

$$\langle \mathbf{R}_i^2 \rangle = 6m_i \gamma_i k_B T_{\text{ref}} \quad (42)$$

Das SD-Verfahren kann dazu verwendet werden, die Kopplung der individuellen Atombewegung mit einem Wärmereservoir herzustellen^[89] oder Lösungsmittelleffekte zu imitieren^[90, 91]. Im letzten Fall beschreibt der stochastische Term Stöße der Atome des gelösten Stoffes mit Solvensmolekülen; der Reibungsterm beschreibt den Widerstand, der der Bewegung der Atome des gelösten Stoffes durch das Lösungsmittel entgegengebracht wird. In der Literatur^[90, 92] findet sich eine Einführung in die SD-Simulationstechniken.

3.2.4. Andere Durchsuchungsmethoden

Es gibt eine Vielzahl anderer Methoden zur Durchsuchung des Konformationsraumes, die Varianten der in den vorangegangenen Unterabschnitten diskutierten Haupttypen sind: Das Verfahren der simulierten Kühlung^[93] ist eine MC- oder MD-Simulation, bei der die Temperatur schrittweise auf 0 K erniedrigt wird. Auf diese Weise endet das System in einem Zustand niedrigerer Energie als bei einem Energieminimierungsverfahren mit gewöhnlichem Gradienten.

Bei einer MD-Simulation sind die Atomgeschwindigkeiten hoch, wenn das System niederenergetische Regionen der

Funktion der potentiellen Energie $V(\mathbf{r})$ erforscht, und niedrig, wenn es Barrieren hoher Energie überschreitet. Um eine effiziente Durchsuchung des Konformationsraumes zu erhalten, möchte man dieses Verhalten eigentlich umkehren: die Atome sollten sich in den Tälern von $V(\mathbf{r})$ langsam bewegen. Ein nach diesem Prinzip entwickelter Durchsuchungsalgorithmus scheint bei gewissen Systemen gut zu funktionieren^[94]. Im Rahmen des MD-Verfahrens läßt sich die Fähigkeit von Atomen zur Überwindung von Barrieren beträchtlich steigern, wenn man ihre kinetische Energie durch enge Kopplung an ein Wärmereservoir beinahe konstant hält.

Eine andere Möglichkeit besteht in der Kombination mehrerer Techniken, Monte-Carlo-Simulation, Gradientenminimierung usw., in einem Rechenverfahren^[95, 96].

3.2.5. Zusammenfassung

Die verschiedenen Methoden zur Durchsuchung des Konformationsraumes können wie folgt klassifiziert werden:

- Systematische Durchsuchungsmethoden, die den gesamten Konformationsraum des Molekülsystems abtasten.
- Methoden, die darauf abzielen, einen repräsentativen Satz von Konfigurationen zu erzeugen. Man kann sie in zwei Typen einteilen.
 - Nicht schrittweise verlaufende Methoden, die eine (zumindest prinzipiell) unkorrelierte Folge zufälliger Konfigurationen erzeugt, z. B. die DG-Methode.
 - Schrittweise verlaufende Methoden, z. B. die MC-, MD- und SD-Verfahren, die eine neue Konfiguration aus der vorangegangenen erzeugen.

Die meisten Techniken fallen in die zweite Kategorie. Unterscheiden kann man sie über die Art, wie Schrittrichtung und -größe gewählt werden:

- über einen Gradienten $-\vec{\nabla}V(\mathbf{r})$,
- anhand des bisher verfolgten und gespeicherten Weges oder
- nach dem Zufallsprinzip.

So wird beispielsweise beim MC-Verfahren die Schrittrichtung zufällig gewählt; die tatsächliche Schrittgröße wird allerdings anhand der Änderung des Energiegehaltes ΔE (Gradient) und im Falle $\Delta E > R$ über ein Zufallselement festgelegt. Bei einer MD-Simulation werden sowohl die Schrittgröße als auch die Schrittrichtung durch die Kraft (Gradient) und die Geschwindigkeit (Speicher) bestimmt. Im allgemeinen macht der Durchsuchungsalgorithmus einen Schritt, der eine Linearkombination von Gradient, den vorausgegangenen Schritten (Speicher) und einem Zufallselement darstellt. Er hängt von der Energienoberfläche $V(\mathbf{r})$ ab, die eine ideale Linearkombination dieser drei Komponenten ist.

Man kann Algorithmen, die Konfigurationssätze erzeugen, auch danach klassifizieren, ob sie ein Ensemble produzieren oder nicht. Von den oben diskutierten Verfahren erzeugen lediglich die MC-, MD- und SD-Methode ein mit Boltzmann-Faktoren gewichtetes Ensemble.

3.3. Randbedingungen

Bei der Simulation eines Systems endlicher Größe muß man einige Überlegungen darüber anstellen, wie die Grenze des Systems zu behandeln ist. Die einfachste Wahl besteht in der Vakuumrandbedingung. Simuliert man eine Flüssigkeit, eine Lösung oder einen Festkörper, so ist es im Gegensatz zur Simulation von Molekülen in der Gasphase hierbei üblich, Rand- oder Wandungseffekte durch die Anwendung periodischer Randbedingungen zu minimieren. Ist die Unregelmäßigkeit des Systems mit der Periodizität nicht vereinbar, so kann man Rand- oder Wandungseffekte dadurch reduzieren, daß man Teile des Systems als erweiterte Wandregion behandelt, in der die Bewegung der Atome teilweise eingeschränkt ist.

3.3.1. Die Vakuumrandbedingung

Die Simulation eines Molekülsystems im Vakuum, d. h. ohne jede Wandung oder Grenze, entspricht der in der Gasphase bei Druck null. Verwendet man die Vakuumgrenze bei einem Festkörper oder einem Molekül in Lösung, so werden die Eigenschaften von Atomen an oder nahe der Systemoberfläche verzerrt^[97]. Die Vakuumrandbedingung kann auch die Form eines (nichtsphärischen) Moleküls verzerren, da sie im allgemeinen dazu tendiert, die Systemoberfläche zu minimieren. Außerdem fehlt im Vakuum der Abschirmeffekt auf die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Ladungen oder Dipolen in einem Molekül, den Lösungsmittel mit hoher Dielektrizitätskonstante, z. B. Wasser, aufweisen. Es sei darauf hingewiesen, daß sich die Wassermoleküle *nicht* zwischen den Ladungen oder Dipolen befinden müssen, um einen Abschirmeffekt auf die Wechselwirkung zwischen diesen auszuüben. Daher ist die Simulation eines größeren geladenen Moleküls wie der DNA im Vakuum ein recht heikles Unterfangen. Die Solvatation der DNA in einer Kugel aus Solvensmolekülen verlagert die Grenzeffekte von der Grenzfläche DNA-Vakuum auf die Grenzfläche Wasser-Vakuum und verbessert so die rechnerische Behandlung der DNA^[98]. Die besten Resultate im Vakuum werden für relativ große, kugelförmige Molekülsysteme erhalten.

3.3.2. Periodische Randbedingungen

Der klassische Weg zur Minimierung von Randeffekten in Systemen endlicher Größe ist die Verwendung periodischer Randbedingungen. Die Atome des zu simulierenden Systems werden in einen würfelförmigen Kasten (oder allgemeiner formuliert, in jede Art Kasten, der den Raum durch fortgesetzte Translation auszufüllen vermag) gegeben, der behandelt wird, als sei er von $26 (= 3^3 - 1^3)$ identischen, durch Translation (über Abstände von $\pm R_{\text{box}}$ in x -, y - und z -Richtung) verschobenen Abbildern von sich selbst umgeben. Die nächste Schicht benachbarter Abbilder des zentralen Berechnungskastens enthält $5^3 - 3^3 - 1^3 = 98$ Kästen usw. Muß eine Summation der atomaren Wechselwirkungen über ein unendliches Gitter durchgeführt werden (vgl. Abschnitte 3.1.3.11–3.1.3.13), so berechnet man die Wechselwirkungen eines Atoms des zentralen Berechnungskastens mit *allen* seinen periodischen Abbildern. In den meisten Fällen ist dies

nicht erwünscht. Dann werden nur Wechselwirkungen mit den nächsten Nachbarn berücksichtigt. Das schwarze Atom im zentralen Berechnungskasten in Abbildung 10 a tritt nur mit Atomen oder Abbildern von Atomen, die innerhalb der gestrichelten Linie liegen, in Wechselwirkung (eine sogenannte Nächstes-Abbild- oder Minimum-Abbild-Näherung (nearest image (NI) oder minimum image (MI))). Die Anisotropie der Wechselwirkung, die in der kubischen Form des NI-Kastens begründet liegt, kann durch Verwendung eines Abbruchradius R_c vermieden werden (der eine sphärische „Abbruchzone“ beschreibt). Die periodische Randbedingung beeinflußt nicht nur die Berechnung der Kräfte, sondern auch die Atomlagen. Es ist üblich (wenn auch nicht notwendig), die Atome im zentralen Berechnungskasten zusammenzuhalten: verläßt ein Atom auf einer Seite den zentralen Kasten, so tritt es mit unveränderter Geschwindigkeit auf der gegenüberliegenden Seite am Ort des „translatierten“ Abbilds wieder ein.

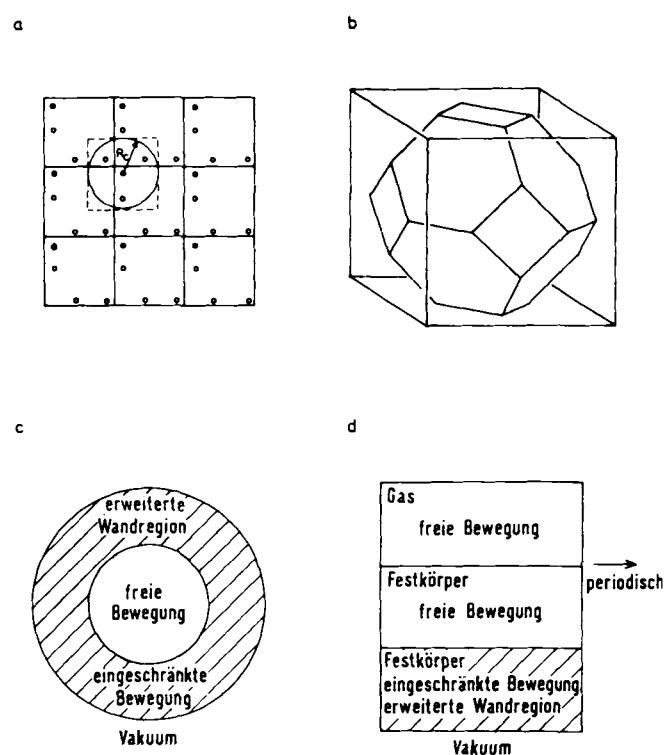


Abb. 10. Typen von Randbedingungen: a) kubisch periodisch, b) periodische, abgekappte Oktaeder, c) sphärische erweiterte Wandregion, d) flache erweiterte Wandregion zur Simulation eines Gas-Festkörper-Systems.

Tatsächlich entspricht die Anwendung von periodischen Randbedingungen der Simulation eines Kristalls. Bei einer Flüssigkeit oder einer Lösung ist die Periodizität ein Artefakt der Berechnung; die Effekte müssen daher minimiert werden. Ein Atom sollte nicht gleichzeitig mit einem anderen Atom und dessen periodisch wiederkehrendem Abbild wechselwirken. Folglich sollte die Kantenlänge R_{box} des periodisch auftretenden Kastens doppelt so groß sein wie der Abbruchradius R_c . Mögliche verzerrende Einflüsse der periodischen Randbedingung^[99–102] lassen sich durch die Simulation des Systems in verschiedenen großen, unterschiedlich geformten Kästen aufspüren (siehe unten).

Simuliert man einen kugelförmigen gelösten Stoff, so kann man durch den Einsatz eines mehr sphärischen statt

würfelförmigen Berechnungskastens die Zahl der Solvensmoleküle, die zur Auffüllung des (nach Einbringen des gelösten Stofses verbleibenden) leeren Kastenraumes nötig sind, drastisch reduzieren. Ein mehr sphärischer Kasten, der den Raum durch fortgesetzte Translation füllen kann, ist das abgekappte Oktaeder (Abb. 10b)^[103]. Man erhält es, indem man die Ecken eines Würfels so abschneidet, daß die Würfelsymmetrie erhalten bleibt und der Abstand zwischen den gegenüberliegenden sechseckigen Flächen das $\frac{1}{2}\sqrt{3}$ -fache des Abstandes zwischen den gegenüberliegenden quadratischen Flächen ist. Auf diese Weise wird die Hälfte des ursprünglichen Würfelfolumens weggeschnitten. Das Verhältnis des Volumens einer einbeschriebenen Kugel zum Gesamtvolumen des abgekappten Oktaeders beträgt 0.68, im Falle eines Würfels beläuft sich dieses Verhältnis dagegen auf 0.52. Ein abgekapptes Oktaeder anstelle eines rechteckigen Kastens kann zu einer beträchtlichen Reduzierung des zu simulierenden Systems führen. Zum Beispiel besteht der Rinderpankreas-Trypsininhibitor (BPTI), ein kleines Protein (58 Aminosäurereste), aus 568 Atomen (an Kohlenstoffatome gebundene Wasserstoffatome ausgenommen), bei einer Größe von etwa $28 \times 28 \times 40$ Å. Approximiert man ihn durch eine Kugel mit einem Radius von 16 Å und gibt diese in einen Würfel mit einer mindestens 6 Å dicken Lösungsmittelschicht zwischen Kugel und Wand, so benötigt man etwa 2300 Wassermoleküle (6900 Atome), um den nicht aus Protein bestehenden Teil des Würfels mit einer Größe von $[2 \times (16 + 6)]^3$ Å³ auszufüllen. Um den entsprechenden Teil eines abgekappten Oktaeders mit einer Größe von $\frac{1}{2}[4 \times (16 + 6)/\sqrt{3}]^3$ Å³ auszufüllen, benötigt man etwa 1600 Wassermoleküle (4800 Atome). Bezuglich der Zahl der Atome bedeutet dies eine Reduzierung der Systemgröße um mindestens ein Viertel.

3.3.3. Die Randbedingung der „erweiterten Wandregion“

Ist ein Molekülsystem unregelmäßig, d. h. auch nicht annähernd dazu geeignet, den Raum durch fortgesetzte Translation zu füllen, so können periodische Randbedingungen nicht angewendet werden. In diesem Fall kann man den verzerrenden Effekt des Vakuums außerhalb des Molekülsystems vermindern, indem man eine Atomlage des Systems zu einer erweiterten Wandregion erklärt, in der die Atombewegungen eingeschränkt sind, um den deformierenden Einfluß des nahegelegenen Vakuums zu vermeiden (Abb. 10c, d). Die Atome innerhalb der erweiterten Wandregion können festgehalten^[89] oder auf harmonische Bewegungen um stationäre Positionen beschränkt werden. Man kann die Bewegung, z. B. durch die Anwendung der stochastischen Dynamik^[89], an ein Wärmereservoir koppeln, um den Energieaustausch mit der Umgebung zu berücksichtigen. In jedem Fall sollte man die Art der auf die Atome wirkenden Kraft so wählen, daß ihre Bewegung in dem System endlicher Größe so weit wie möglich der wahren Bewegung in einem unendlich ausgedehnten System ähnelt. Die erweiterte Wandregion bildet einen Puffer zwischen dem völlig uneingeschränkten Teil des Systems und dem umgebenden (imaginären) Vakuum.

Die Technik der erweiterten Wandregion ist bei Simulationen von Festkörpern^[104], Flüssigkeiten^[105, 106] und Proteinen^[107, 108] angewendet worden. Obwohl die Technik sehr viel Rechenzeit einspart, sollte man sorgfältig analysie-

ren, inwieweit die Einschränkung der Atombewegung in der Wandregion die Bewegung der frei simulierten Atome des Systems beeinflußt.

3.4. Verschiedene Moleküldynamik-Verfahren

Bei der Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen (39) und (40) bleibt die Gesamtenergie erhalten (adiabatisches System), und die Simulation bei konstantem Volumen erzeugt ein mikrokanonisches Ensemble. Aus mehreren Gründen ist dies nicht sehr günstig, und so wurde eine Vielzahl von Ansätzen beschrieben, bei denen Temperatur und Druck unabhängige Variable statt abgeleiteter Größen sind. Wendet man MD-Verfahren in Nichtgleichgewichtssituatien zur Untersuchung irreversibler Prozesse, katalytischer Ereignisse oder von Transporteigenschaften an, so ist die Notwendigkeit, dem System äußere Be- und Einschränkungen aufzuerlegen, offensichtlich. In solchen Fällen muß auch die Temperatur überwacht werden, um die durch den irreversiblen Prozeß erzeugte dissipative Wärmemenge zu absorbieren. Aber auch in Gleichgewichtssituationen ist die automatische Kontrolle von Temperatur und Druck als unabhängige Variable eine bequeme Vorgehensweise. Langsame Temperaturverschiebungen, die das unvermeidliche Resultat von Kräfteabbruch-Fehlern sind, werden korrigiert, und schnelle Übergänge zu den neuen gewünschten Druck- und Temperaturbedingungen können leichter erreicht werden.

3.4.1. Moleküldynamik-Verfahren bei konstanter Temperatur

Es wurden mehrere Methoden zur Durchführung von MD-Verfahren bei konstanter Temperatur vorgeschlagen. Sie reichen von der ad hoc erfolgenden Neueinstellung der Atomgeschwindigkeiten zum Zwecke der Temperaturregelung bis zur konsequenten Formulierung über modifizierte Lagrangesche Bewegungsgleichungen, die die Dynamik dazu zwingen, in den gewünschten Temperaturschranken zu bleiben. Man unterscheidet folgende Verfahren.

1. *Verfahren mit Nebenbedingungen*: Hierbei ist die aktuelle Temperatur $T(t)$ zum Zeitpunkt t genau gleich der gewünschten Referenztemperatur T_0 . Dies kann man durch eine Nachjustierung der Geschwindigkeiten mit einem Faktor $[T_0/T(t)]^{1/2}$ bei jedem MD-Simulationsschritt erreichen, wobei die Temperatur $T(t)$ durch das Äquipartitionsprinzip über die kinetische Energie definiert ist [Gl. (43)]. Die Zahl der Freiheitsgrade im System ist mit N_{df} bezeichnet.

$$E_{\text{kin}}(t) = \sum_{i=1}^N \frac{1}{2} m_i v_i^2(t) = \frac{1}{2} N_{\text{df}} k_B T(t) \quad (43)$$

Das gleiche Resultat erhält man auf elegantere Weise durch eine Modifizierung der Bewegungsgleichungen (39)^[109–111], bei der die kinetische Energie anstelle der Gesamtenergie zu einer Bewegungskonstanten wird. Diese Methode hat zwei Nachteile. Erstens könnten numerische Ungenauigkeiten des Algorithmus eine nicht stabilisierte Temperaturverschiebung auslösen, da die Referenztemperatur T_0 nicht in den zu integrierenden Gleichungen erscheint. Der zweite Nachteil ist das Modellieren des Systems mit

einer Hamilton-Funktion, die kein System beschreibt, für das Fluktuationen der kinetischen Energie charakteristisch sind. Bei praktischen Anwendungen, die die realistische Simulation eines physikalischen Systems zum Ziel haben, ist der Einsatz einer nicht physikalischen Hamilton-Funktion fragwürdig, obwohl man mathematisch konsistente Bewegungsgleichungen erhält.

2. *Verfahren mit einem erweiterten System*^[112]: Hierbei wird ein weiterer Freiheitsgrad s , der ein Wärmereservoir repräsentiert, zu den atomaren Freiheitsgraden des Molekülsystems hinzugefügt. Sowohl ein Term für die kinetische als auch einer für die potentielle Energie werden zur Berücksichtigung dieses zusätzlichen Freiheitsgrades zur Hamilton-Funktion addiert. Die Simulation wird dann für die $N_{\text{df}} + 1$ Freiheitsgrade dieses erweiterten Systems durchgeführt. Aufgrund eines kinetischen Terms $\frac{1}{2} m_s (ds/dt)^2$ in der Hamilton-Funktion fließt Energie dynamisch vom Wärmereservoir ins System und zurück, wobei die Geschwindigkeit durch den Trägheitsparameter m_s bestimmt wird. Ein Nachteil einer derartigen Kopplung zweiter Ordnung an ein Wärmereservoir ist das Auftreten unerwünschter Energieoszillationen, deren Periode vom jeweiligen Wert des regelbaren Kopplungsparameters m_s abhängt.

3. *Verfahren mit schwacher Kopplung*^[113]: Hierbei werden die atomaren Bewegungsgleichungen so modifiziert, daß die Nettowirkung auf das System eine Temperaturrelaxation erster Ordnung auf den Referenzwert T_0 hin ist [Gl. (44)].

$$dT(t)/dt = \tau_T^{-1} [T_0 - T(t)] \quad (44)$$

Die kinetische Energie läßt sich während eines MD-Zeitintervalls um ΔE_{kin} ändern, wenn alle Atomgeschwindigkeiten v_i mit einem Faktor λ neu eingestellt werden. Mit (43) erhält man (45).

$$\Delta E_{\text{kin}} = (\lambda^2 - 1) \frac{1}{2} N_{\text{df}} k_B T(t) \quad (45)$$

Bezeichnet man die Wärmekapazität pro Systemfreiheitsgrad mit c_V^{df} , so führt die Energieänderung aus Gleichung (45) zu einer Temperaturänderung [Gl. (46)], die der Ände-

$$\Delta T = [N_{\text{df}} c_V^{\text{df}}]^{-1} \Delta E_{\text{kin}} \quad (46)$$

rung ΔT aus Gleichung (44) gleich sein sollte. Durch Auflösen der Gleichungen (44)–(46) nach λ erhält man Gleichung (47).

$$\lambda = [1 + c_V^{\text{df}} (k_B/2)^{-1} \Delta t \tau_T^{-1} (T_0/T(t) - 1)]^{1/2} \quad (47)$$

Die Wärmekapazität pro Freiheitsgrad c_V^{df} ist möglicherweise für das System nicht genau bekannt. Dies hat jedoch auf die Dynamik keine Auswirkungen, da die Relaxationszeit für die Temperatur, τ_T , ein regelbarer Parameter ist. Eine solche aperiodische Kopplung mit einem Wärmereservoir nach einem Prozeß erster Ordnung hat gegenüber den Verfahren mit einem erweiterten System den Vorteil, daß die Antwort auf Temperaturänderungen nicht oszilliert und daß dieses Verfahren problemlos über eine einfache Neueinstellung der Geschwindigkeit mit Gleichung (47) implementierbar ist. Man kann die Kopplung hinreichend schwach wählen (genügend großes τ_T), um Störungen des Systems zu

vermeiden, und hinreichend stark (kleines τ_T), um das gewünschte Resultat zu erzielen.

4. *Stochastische Verfahren*: Hierbei werden die individuellen Atomgeschwindigkeiten v_i stochastisch verändert. *Andersen*^[114] schlug einen Maxwellschen Temperaturausgleich durch stochastische Stöße vor, bei dem die mittlere Zeitdauer zwischen den Stößen die Rolle eines regelbaren Parameters übernimmt, mit dessen Hilfe man die Stärke der Kopplung mit dem Wärmereservoir bestimmt. *Heyes*^[115] schlug ein Monte-Carlo-ähnliches Verfahren zur Auswahl neuer Geschwindigkeiten vor. Andere Autoren^[116] verwendeten die Langevinsche Gleichung (41), um die Kopplung an ein Wärmereservoir zu erreichen, wobei die Stärke der Kopplung über die atomaren Reibungskoeffizienten γ_i bestimmt wird.

3.4.2. Moleküldynamik-Verfahren bei konstantem Druck

In einem isotropen System ist der Druck ein Skalar, der nach Gleichung (48) definiert ist, wobei V das Volumen des „Berechnungskastens“ bezeichnet. Für den Virial Ξ gilt Gleichung (49).

$$P = 2/(3V) [E_{\text{kin}} - \Xi] \quad (48)$$

$$\Xi = -\frac{1}{2} \sum_{\text{Paare } (i,j)}^N \mathbf{r}_{ij} \cdot \mathbf{F}_{ij} \quad (49)$$

Hier ist $\mathbf{r}_{ij} = \mathbf{r}_i - \mathbf{r}_j$, und \mathbf{F}_{ij} ist die Kraft, die von Atom j auf Atom i ausgeübt wird. Bei Molekülsystemen können die intramolekularen Kräfte sowie die Beiträge der intramolekularen Freiheitsgrade zur kinetischen Energie weggelassen werden. Der Druck läßt sich über eine Nachjustierung des Kastenvolumens und über eine Veränderung des Virials durch Neueinstellung der interatomaren Abstände variieren.

Die verschiedenen Methoden der Durchführung von MD-Simulationen bei konstantem Druck basieren auf den gleichen Prinzipien wie die Verfahren bei konstanter Temperatur. Der Druck übernimmt die Rolle der Temperatur und die Atomlagen die der Atomgeschwindigkeiten. Man unterscheidet die folgenden Methoden:

1. *Verfahren mit Nebenbedingungen*^[117]: Hierbei werden die Bewegungsgleichungen so modifiziert, daß der Druck anstelle des Volumens zur Bewegungskonstanten wird. Dieses Verfahren hat die gleichen Nachteile wie das analoge Verfahren bei konstanter Temperatur.

2. *Verfahren mit einem erweiterten System*^[114, 118–121]: Hierbei wird ein zusätzlicher Freiheitsgrad, das Kastenvolumen V , den atomaren Freiheitsgraden des Systems hinzugefügt. Zur Berücksichtigung des zusätzlichen Freiheitsgrades wird ein Ausdruck für die kinetische Energie, $\frac{1}{2} m_v (dV/dt)^2$, und einer für die potentielle Energie, $P V$, zur Hamilton-Funktion addiert. Anschließend führt man die Simulation für die $N_{\text{df}} + 1$ Freiheitsgrade des erweiterten Systems durch. Die Geschwindigkeit der Volumenänderung wird durch den Trägheitsparameter m_v bestimmt. Ein Nachteil dieser Kopplungsmethode zweiter Ordnung liegt im Auftreten unerwünschter Volumenoszillationen, deren Periode von der Größe des regelbaren Parameters m_v abhängt.

3. *Verfahren mit schwacher Kopplung*^[113]: Hierbei werden die atomaren Bewegungsgleichungen so modifiziert, daß die

Nettowirkung auf das System in einer Druckrelaxation erster Ordnung auf einen Referenzwert P_0 hin besteht [Gl. (50)].

$$dP(t)/dt = \tau_p^{-1} [P_0 - P(t)] \quad (50)$$

Die Justierung der Atomkoordinaten r_i und der Kantenlänge des Berechnungskastens mit einem Faktor μ führt zu einer Volumenänderung [Gl. (51)].

$$\Delta V = (\mu^3 - 1) V \quad (51)$$

Die Druckänderung ΔP aufgrund dieser Volumenänderung ist durch Gleichung (52) gegeben, wobei die isotherme

$$\Delta P = -(\beta_T V)^{-1} \Delta V \quad (52)$$

Kompressibilität des Systems mit β_T bezeichnet wird. Löst man die Gleichungen (50)–(52) nach μ auf, so erhält man Gleichung (53).

$$\mu = [1 - \beta_T \Delta t \tau_p^{-1} (P_0 - P(t))]^{1/3} \quad (53)$$

Da die Druckrelaxationszeit τ_p ein regelbarer Parameter ist, benötigt man keinen genauen Wert für die Kompressibilität des Systems. Die Vorteile dieser Druckkopplungsmethode erster Ordnung sind analog zu denen der schwachen Temperaturkopplung [vgl. Gl. (44)–(47)]. Die Ausdrücke (48)–(53) können problemlos für die Anwendung an einem allgemeinen, anisotropen, triklinen System modifiziert werden. Der Virial, die kinetische Energie, der Druck und der Justierungsfaktor μ werden dabei zu kartesischen Tensoren. Das Volumen V wird die Determinante der Matrix, die von den Vektoren a , b und c gebildet wird, die die Kanten des Berechnungskastens beschreiben.

4. *Stochastische Verfahren* sind für MD-Simulationen bei konstantem Druck bisher nicht vorgeschlagen worden. Sie würden zufällige Änderungen des Kastenvolumens beinhalten.

3.5. Algorithmen für die Molekül- und die stochastische Dynamik

3.5.1. Integrationsverfahren für die Moleküldynamik

Die Newtonsche Bewegungsgleichung (39), eine Differentialgleichung zweiter Ordnung, kann in Form der beiden Differentialgleichungen erster Ordnung (54) und (55) für die Teilchenorte $r_i(t)$ einerseits und die Teilchengeschwindigkeiten $v_i(t)$ andererseits formuliert werden. Die Kräfte F_i erhält man über Gleichung (40) aus der Funktion für die potentielle Energie; sie hängen daher von der Systemkonfiguration $\{r_i(t)\}$ ab. Ein einfacher Algorithmus für die Integration der Gleichungen (54) und (55) über kleine Zeitintervalle Δt kann wie nachstehend erläutert erhalten werden.

$$dv_i(t)/dt = m_i^{-1} F_i(\{r_i(t)\}) \quad (54)$$

$$dr_i(t)/dt = v_i(t) \quad (55)$$

keiten $v_i(t)$ andererseits formuliert werden. Die Kräfte F_i erhält man über Gleichung (40) aus der Funktion für die potentielle Energie; sie hängen daher von der Systemkonfiguration $\{r_i(t)\}$ ab. Ein einfacher Algorithmus für die Integration der Gleichungen (54) und (55) über kleine Zeitintervalle Δt kann wie nachstehend erläutert erhalten werden.

Eine Taylor-Entwicklung der $v_i(t)$ zum Zeitpunkt $t = t_n$ ergibt unter Verwendung von Gleichung (54) den Ausdruck (56).

$$\begin{aligned} v_i(t_n + \Delta t/2) &= v_i(t_n) + \frac{dv_i}{dt}|_{t_n} \Delta t/2 \\ &\quad + \frac{d^2 v_i}{dt^2}|_{t_n} (\Delta t/2)^2/2! + O(\Delta t^3) \\ v_i(t_n - \Delta t/2) &= v_i(t_n) - \frac{dv_i}{dt}|_{t_n} \Delta t/2 \\ &\quad + \frac{d^2 v_i}{dt^2}|_{t_n} (\Delta t/2)^2/2! + O(\Delta t^3) \\ v_i(t_n + \Delta t/2) &= v_i(t_n - \Delta t/2) + m_i^{-1} F_i(\{r_i(t_n)\}) \Delta t + O(\Delta t^3) \end{aligned} \quad (56)$$

Wendet man die gleiche Prozedur auf Taylor-Entwicklungen der $r_i(t)$ zum Zeitpunkt $t = t_n + \Delta t/2$ an, so erhält man mit (55) die Gleichung (57).

$$r_i(t_n + \Delta t) = r_i(t_n) + v_i(t_n + \Delta t/2) \Delta t + O(\Delta t^3) \quad (57)$$

Die Gleichungen (56) und (57) bilden zusammen den sogenannten Bocksprung (leap-frog)-Algorithmus. Sein Name wird in Abbildung 11 erläutert. Es ist einer der genauesten

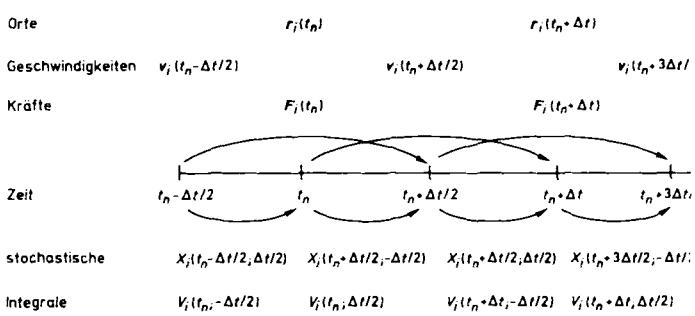


Abb. 11. Bocksprungverfahren zur Integration der Newtonschen und Langevinischen Bewegungsgleichungen.

und stabilsten und dabei doch einfachen und effizienten Algorithmen, die für MD-Simulationen fluid-ähnlicher Systeme zur Verfügung stehen. Unsere Vorliebe für das Bocksprungverfahren anstelle anderer Algorithmen, wie denen von *Runge-Kutta*^[122], *Gear*^[123], *Verlet*^[124] oder *Beebe*^[125], ist eine Folge von Leistungsbewertungen^[28, 69, 126, 127] und der folgenden Überlegungen.

1. *Die Zahl der Kraftberechnungen pro Zeitintervall.* Der bei weitem aufwendigste Teil einer MD-Simulation besteht in der Kräfteberechnung [vgl. Gl. (40)], die daher nicht häufiger als einmal pro Integrationszeitintervall Δt durchgeführt werden sollte. Dies schließt Algorithmen des Runge-Kutta-Typs aus.

2. *Die Ordnung des Algorithmus.* Man kann zeigen^[69, 127], daß der Bocksprung-, der Verlet- und der Beebe-Algorithmus exakt die gleiche Trajektorie erzeugen und daß ihre Genauigkeit bezüglich der Zeitintervalle Δt dritter Ordnung ist. Die Anwendung von genaueren Algorithmen höherer Ordnung, wie dem von *Gear*^[123], die höhere Ableitungen der zu integrierenden Funktion beinhalten, ist zwecklos, solange diese Funktion anharmonisch und verrauscht ist. So verhindert beispielsweise das durch den Abbruch der weitreichenden Coulomb-Kräfte hervorgerufene Rauschen bei der Simulation von polaren Flüssigkeiten oder Lösungen von Makromolekülen eine Steigerung der Genauigkeit über die dritte Ordnung hinaus^[126]. Jedoch kann die höhere

Ableitung der Integrandfunktion in Fällen, in denen die extrem hochfrequenten Bewegungen im Molekülsystem stark harmonischen Charakter haben, wie beispielsweise in Festkörpern, gewisse Vorhersagen ermöglichen, die zu einer verbesserten Genauigkeit beim Einsatz von Algorithmen höherer Ordnung führen können. Algorithmen geringerer als dritter Ordnung sind bei MD-Simulationen von Molekülsystemen nicht effizient^[127]. Dies liegt daran, daß die molekularen Funktionen der potentiellen Energie V im allgemeinen positive zweite Ableitungen aufweisen, was den Einsatz von Algorithmen dritter oder höherer Ordnung erforderlich macht.

3. Die Darstellung des Algorithmus. Der vielverwendete Verlet-Algorithmus kann aus dem Bocksprungschemata [(56), (57)] durch Eliminierung der Geschwindigkeiten $v_i(t_n + \Delta t/2)$ und $v_i(t_n - \Delta t/2)$ aus den Gleichungen (56) und (57) und durch Substitution von t_n durch $t_n - \Delta t$ in Gleichung (57) erhalten werden.

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) &= 2\mathbf{r}_i(t_n) - \mathbf{r}_i(t_n - \Delta t) \\ &+ m_i^{-1} \mathbf{F}_i(\{\mathbf{r}_i(t_n)\})(\Delta t)^2 + O(\Delta t^4) \end{aligned} \quad (58)$$

4. Speicher- und Rechenaufwand. In einigen Untersuchungen^[44] wird der Beeman-Algorithmus [Gl. (59) und (60)]

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) &= \mathbf{r}_i(t_n) + \mathbf{v}_i(t_n)\Delta t \\ &+ m_i^{-1} [4\mathbf{F}_i(t_n) - \mathbf{F}_i(t_n - \Delta t)](\Delta t)^2/6 \end{aligned} \quad (59)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i(t_n + \Delta t) &= \mathbf{v}_i(t_n) + m_i^{-1} [2\mathbf{F}_i(t_n + \Delta t) + 5\mathbf{F}_i(t_n) \\ &- \mathbf{F}_i(t_n - \Delta t)]\Delta t/6 \end{aligned} \quad (60)$$

empfohlen. Obwohl die Gleichungen (59) und (60) wesentlich komplizierter als Gleichung (58) sind, folgt diese direkt aus ihnen: man ersetzt in den Gleichungen (59) und (60) t_n durch $t_n - \Delta t$, multipliziert (60) mit Δt , subtrahiert (59) vom Ergebnis und addiert die resultierende Gleichung zu (59). Nach Umstellen erhält man Gleichung (58). Da die Beeman-, Verlet- und Bocksprung-Algorithmen identische Trajektorien erzeugen, ziehen wir den letztgenannten wegen seines minimalen Speicher- und Rechenaufwands vor.

3.5.2. Integrationsverfahren für die stochastische Dynamik

Die Langevinschen Bewegungsgleichungen (41) unterscheiden sich von den Newtonschen (54) durch das Vorkommen einer stochastischen Kraft $\mathbf{R}_i(t)$ und einer Reibungskraft $m_i \gamma_i \mathbf{v}_i(t)$ [Gl. (61)]. Die Lösung dieser Gleichung um $t = t_n$ ist in Gleichung (62) formuliert.

$$d\mathbf{v}_i(t)/dt = m_i^{-1} \mathbf{F}_i(\{\mathbf{r}_i(t)\}) + m_i^{-1} \mathbf{R}_i(t) - \gamma_i \mathbf{v}_i(t) \quad (61)$$

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i(t) &= \mathbf{v}_i(t_n) e^{-\gamma_i(t - t_n)} \\ &+ m_i^{-1} e^{-\gamma_i(t - t_n)} \int_{t_n}^t e^{-\gamma_i(t_n - t')} [\mathbf{F}_i(t') + \mathbf{R}_i(t')] dt' \end{aligned} \quad (62)$$

Da die stochastischen Eigenschaften von $\mathbf{R}_i(t')$ gegeben sind, kann man das Integral über $\mathbf{R}_i(t')$ direkt erhalten. Das Integral über die Systemkraft $\mathbf{F}_i(t')$ erhält man, analog zum vorhergehenden Abschnitt, durch Taylorentwicklung von $\mathbf{F}_i(t')$ um $t = t_n$ und Weglassen aller Terme, die bezüglich Δt

höher sind als dritter Ordnung bei den Atomlagen und zweiter Ordnung bei den Geschwindigkeiten und Kräften. Das Analogon der Geschwindigkeitsformel (56) des Bocksprung-Algorithmus ist in der stochastischen Dynamik (SD)^[128] Gleichung (63), wobei $V_i(t_n; \Delta t/2)$ nach Gleichung (64) festgelegt ist.

$$\begin{aligned} \mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2) &= \mathbf{v}_i(t_n - \Delta t/2) e^{-\gamma_i \Delta t} \\ &+ m_i^{-1} \mathbf{F}_i(t_n) [1 - e^{-\gamma_i \Delta t}] / (\gamma_i \Delta t) \\ &+ V_i(t_n; \Delta t/2) - e^{-\gamma_i \Delta t} V_i(t_n; -\Delta t/2) \end{aligned} \quad (63)$$

$$V_i(t_n; \Delta t/2) \equiv m_i^{-1} e^{-\gamma_i \Delta t/2} \int_{t_n}^{t_n + \Delta t/2} e^{-\gamma_i(t_n - t')} \mathbf{R}_i(t') dt' \quad (64)$$

Geht γ_i gegen null, so reduziert sich Gleichung (63) auf Gleichung (56). Das SD-Analogon der Ortsformel (57) des Bocksprung-Algorithmus erhält man durch Integration von Gleichung (55), wobei Gleichung (62) für die Geschwindigkeiten einzusetzen ist^[128] [Gl. (65), (66)]. Geht γ_i gegen null, so reduziert sich Gleichung (65) auf Gleichung (57).

$$\begin{aligned} \mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) &= \mathbf{r}_i(t_n) \\ &+ \mathbf{v}(t_n + \Delta t/2) \Delta t [e^{+\gamma_i \Delta t/2} - e^{-\gamma_i \Delta t/2}] / (\gamma_i \Delta t) \\ &+ \mathbf{X}_i(t_n + \Delta t/2; \Delta t/2) - \mathbf{X}_i(t_n + \Delta t/2; -\Delta t/2) \end{aligned} \quad (65)$$

$$\mathbf{X}_i(t_n; \Delta t/2) \equiv (m_i \gamma_i)^{-1} \int_{t_n}^{t_n + \Delta t/2} [1 - e^{-\gamma_i(t_n + \Delta t/2 - t')}] \mathbf{R}_i(t') dt' \quad (66)$$

Bei der Verwendung des SD-Bocksprung-Algorithmus (63)–(66) sollte man beachten, daß $V_i(t_n; -\Delta t/2)$ mit $\mathbf{X}_i(t_n - \Delta t/2; \Delta t/2)$ korreliert ist, da sie verschiedene Integrale von $\mathbf{R}_i(t)$ über das Zeitintervall $(t_n - \Delta t/2; t_n)$ sind (vgl. Abb. 8). Diese Feststellung gilt auch für $\mathbf{X}_i(t_n + \Delta t/2; -\Delta t/2)$ und $V_i(t_n; \Delta t/2)$ [vgl. Gl. (65) und (63)]. Diese sind nämlich verschiedene Integrale von $\mathbf{R}_i(t)$ über das Zeitintervall $(t_n; t_n + \Delta t/2)$. Das bedeutet, daß diese korrelierten Größen korreliert durchmustert werden müssen^[128], wodurch der SD-Bocksprung-Algorithmus komplizierter als sein MD-Analogon wird.

Integrationsverfahren für die verallgemeinerte Langevin-Gleichung mit zeitabhängigen Reibungskoeffizienten finden sich in der Literatur^[129, 130].

3.5.3. Moleküldynamik mit Abstandsfixierung

In Abschnitt 3.4 wurden kurz Methoden mit Rahmenbedingungen erwähnt, mit denen präzise Beschränkungen von Temperatur und Druck eines Molekülsystems möglich sind. In diesem Abschnitt werden nun Methoden zur Beschränkung molekulärer Bindungslängen und -winkel diskutiert. Mit ihnen läßt sich Rechenzeit einsparen. Die Länge des Zeitintervalls Δt einer MD- oder SD-Simulation ist durch die Bewegungen mit den höchsten im System vorkommenden Frequenzen (v_{\max}) begrenzt [Gl. (67)].

$$\Delta t \ll v_{\max}^{-1} \quad (67)$$

Durch Einfrieren von in der Regel uninteressanten hochfrequenten internen Schwingungen, wie Streck- oder möglicherweise Deformationsschwingungen, wird v_{\max}^{-1} größer, so daß längere Zeitintervalle Δt möglich werden. Die Anwen-

nung der Dynamik mit Abstandsfixierungen ist physikalisch und rechnerisch sinnvoll, wenn

1. die Frequenzen der eingefrorenen (eingeschränkten) Freiheitsgrade (beträchtlich) höher als die der übrigen sind, wodurch ein (deutlich) längeres Zeitintervall Δt möglich wird,
2. die eingefrorenen Freiheitsgrade nur schwach mit den übrigen gekoppelt sind, d. h. wenn die Molekülbewegung durch die Anwendung der Abstandsfixierungen nicht signifikant beeinflußt wird,
3. sogenannte metrische Tensoreffekte^[131] nur eine untergeordnete Rolle spielen,
4. der Algorithmus, mit dem die Abstandsfixierungen dem Molekülsystem auferlegt werden, keinen übermäßigen mathematischen oder rechnerischen Aufwand erfordert.

Bei Molekülsimulationen kann die Rechenzeit durch die Anwendung von Abstandsfixierungen im allgemeinen auf ein Drittel reduziert werden^[126]. Die Verwendung von Abstandsfixierungen bedeutet, daß sich die Atome auf einer Hyperfläche im Konfigurationsraum bewegen. Während im vollständigen kartesischen Konfigurationsraum jede Konfiguration dasselbe Gewicht in der Zustandssumme hat, hängt das Gewicht auf der Hyperfläche im allgemeinen von deren Form ab. Der metrische Tensor, der die Hyperfläche über kartesische Koordinaten beschreibt, bestimmt dieses Gewicht. Daher müssen bei Simulationen mit Abstandsfixierungen Korrekturen des metrischen Tensors berücksichtigt werden. Ihre Bedeutung hängt von der Art der Abstandsfixierungen ab. Eine Diskussion der Effekte des metrischen Tensors findet sich in^[131, 132] und den dort zitierten Arbeiten.

3.5.3.1. Klassifizierung der Methoden

Es existieren mehrere Methoden zur Integration der Bewegungsgleichungen eines Molekülsystems bei Anwesenheit von Abstandsfixierungen. Man kann sie wie folgt klassifizieren:

1. *Formulierung über verallgemeinerte Koordinaten.* In diesem Fall werden die eingeschränkten Freiheitsgrade (z. B. Bindungslängen, -winkel) als feste Parameter und nicht als Freiheitsgrade behandelt. So kann man beispielsweise ein Makromolekül lediglich über Freiheitsgrade der Torsionswinkel modellieren, wie es häufig bei statischen Modellierungen getan wird. Man unterscheidet zwei Fälle.
 - a. Hat man es mit *starren Molekülen* zu tun, so kann man die Koordinaten der Massenschwerpunkte und die Euler-Winkel als Freiheitsgrade verwenden. Diese führen dann zu den Newton-Euler-Gleichungen der Bewegung starrer Körper. Eine Vielzahl von Algorithmen zur Integration dieser Gleichungen wurde bisher vorgeschlagen^[19, 133 – 135].
 - b. Im allgemeineren Fall *nichtstarrer Moleküle* ist es eine mühsame Aufgabe, die passenden Bewegungsgleichungen mit verallgemeinerten Koordinaten explizit aufzuschreiben – besonders dann, wenn die Zahl der inneren Freiheitsgrade relativ groß wird und gewisse Terme nicht vernachlässigt werden^[136, 137]. Der Grund ist darin zu suchen, daß die Basisvektoren des Koordinatensystems zeitabhängig werden, was eine

Reihe unangenehmer Konsequenzen hat^[136]. Wir denken daher, daß die Verwendung verallgemeinerter Koordinaten, z. B. Torsionswinkel, für die Beschreibung der Dynamik von Makromolekülen höchst unzweckmäßig ist.

2. *Die Formulierung über kartesische Koordinaten.* Es gibt zwei Methoden zur Integration der kartesischen Bewegungsgleichungen nichtstarrer Moleküle, die holonom skleronomen Nebenbedingungen unterworfen sind, d. h. Nebenbedingungen, die nur von den Atomkoordinaten und nicht von der Zeit abhängen.
 - a. *Matrixmethoden*^[138] tragen ihren Namen, weil sie eine (aufwendige) Matrixinversion beinhalten. Die Dimension der Matrix entspricht der Zahl der Abstandsfixierungen. Diese Methoden sind folglich nicht gut zum Einsatz an makromolekularen Systemen geeignet.
 - b. *Iterative Methoden*, z. B. die SHAKE-Methode^[138], sind für Makromoleküle besonders gut geeignet, da sie die Abstandsfixierungen iterativ behandeln.

3.5.3.2. Algorithmen für dynamische Verfahren in kartesischen Koordinaten mit Abstandsfixierungen

Molekulare Abstandsfixierungen haben die Form (68), wobei diese Form für den Fall von N_c Nebenbedingungen

$$\sigma_k(\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N) = 0 \quad k = 1, \dots, N_c \quad (68)$$

bei einem Molekül aus N Atomen gilt. Fixierungen für Bindungslängen und -winkel können als Beschränkungen für den Abstand zwischen den Atomen k_1 und k_2 wie in (69) formuliert werden, wobei der beschränkende Abstand mit $d_{k_1 k_2}$ bezeichnet ist.

$$r_{k_1 k_2}^2 - d_{k_1 k_2}^2 = 0 \quad (69)$$

Wendet man Abstandsfixierungen bei MD- oder SD-Verfahren an, so müssen die $3N$ Bewegungsgleichungen (39) oder (41) integriert werden, ohne die N_c Nebenbedingungen zu verletzen. Dies erreicht man mit der Methode der Lagrangeschen Multiplikatoren^[122]. Ein Nullglied (68) wird zum Ausdruck für die potentielle Energie in Gleichung (40) addiert, wodurch man die Bewegungsgleichung (70) erhält.

$$m_i d^2 \mathbf{r}_i(t) / dt^2 = \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \left\{ V(\{\mathbf{r}_i(t)\}) + \sum_{k=1}^{N_c} \lambda_k(t) \sigma_k(\{\mathbf{r}_i(t)\}) \right\} \quad (70)$$

Die zeitabhängigen Multiplikatoren werden so festgelegt, daß die Nebenbedingungen σ_k erfüllt sind. Die physikalische Bedeutung von Gleichung (70) wird deutlich, wenn man sie über die Kräfte formuliert [Gl. (71)].

$$m_i d^2 \mathbf{r}_i(t) / dt^2 = \mathbf{F}_i(t) + \mathbf{G}_i(t) \quad (71)$$

Die gesamte unbeschränkte Kraft $\mathbf{F}_i(t)$, die man aus dem Ausdruck für die potentielle Energie erhält, ist das erste Glied in Gleichung (70); die beschränkende Kraft $\mathbf{G}_i(t)$, die die Komponenten von $\mathbf{F}_i(t)$ entlang der Richtung der Nebenbedingungen kompensiert, entspricht dem zweiten Glied in Gleichung (70).

Das Bocksprungschaema (56), (57) zur Integration von Gleichung (71) wird also zu den Gleichungen (72) und (73).

$$\mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2) = \mathbf{v}_i(t_n - \Delta t/2) + m_i^{-1} \{ \mathbf{F}_i(t_n) + \mathbf{G}_i(t_n) \} \Delta t \quad (72)$$

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}_i(t_n) + \mathbf{v}_i(t_n + \Delta t/2) \Delta t \quad (73)$$

Separiert man die Beiträge von $\mathbf{F}_i(t)$ und $\mathbf{G}_i(t)$, so erhält man Gleichung (74) mit der Bedingung (75).

$$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) = \mathbf{r}'_i + \delta \mathbf{r}_i \quad (74)$$

$$\delta \mathbf{r}_i = m_i^{-1} \mathbf{G}_i(t_n) (\Delta t)^2 \quad (75)$$

Hierbei sind die \mathbf{r}'_i die Positionen nach einem MD- oder SD-Simulationsschritt ohne Berücksichtigung von Nebenbedingungen und die $\delta \mathbf{r}_i$ die Ortskorrekturen, die aufgrund der Nebenbedingungen vorzunehmen sind. Mit der Definition von \mathbf{G}_i erhält man Gleichung (76) oder, unter Verwendung der expliziten Form (69) für σ_k , Gleichung (77). Die Sum-

$$\delta \mathbf{r}_i = - m_i^{-1} (\Delta t)^2 \sum_{k=1}^{N_c} \lambda_k(t_n) \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_i} \sigma_k(\{\mathbf{r}_i(t_n)\}) \quad (76)$$

$$\delta \mathbf{r}_i = - 2 m_i^{-1} (\Delta t)^2 \sum_{\substack{k=1 \\ (k_1, k_2) = (i, j)}}^{N_c} \lambda_k(t_n) \mathbf{r}_{ij}(t_n) \quad (77)$$

mation erstreckt sich hierbei nur über die Abstandsfixierungen des Atoms i . Dies bedeutet, daß Korrekturen aufgrund der Abstandsfixierung zwischen den Atomen i und j in Richtung des Vektors \mathbf{r}_{ij} zu erfolgen haben. Korrekturen an \mathbf{r}'_i und \mathbf{r}'_j verlaufen in entgegengesetzter Richtung und sind mit der inversen Masse der Atome i und j gewichtet, wie in Abbildung 12 verdeutlicht wird. Da die Atomlagen

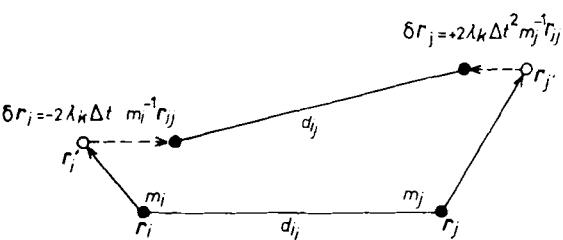


Abb. 12. Anwendung von Abstandsbetränkungen. Neubelegung der Atomkoordinaten mit Lagrangeschen Multiplikatoren λ_k .

$\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t)$ den Abstandsfixierungen (68) und (69) gehorchen müssen, erhalten wir für jede Abstandsfixierung mit Gleichung (74) die Gleichung (78).

$$[\mathbf{r}'_{k_1} + \delta \mathbf{r}_{k_1} - \mathbf{r}'_{k_2} - \delta \mathbf{r}_{k_2}]^2 = d_{k_1, k_2}^2 \quad (78)$$

Diese bilden ein System von N_c quadratischen Gleichungen, aus denen die N_c Lagrangeschen Multiplikatoren λ_k ermittelt werden können. Nach Linearisierung von Gleichung (78) durch Vernachlässigung der in λ_k quadratischen Terme erhält man ein lineares Gleichungssystem. Die erwähnten Matrixmethoden lösen dieses mit einer Matrixinversion^[138]. Die iterativen Verfahren lösen es, indem sie alle Nebenbedingungen nacheinander behandeln und die ge-

samte Prozedur iterativ wiederholen, bis alle Nebenbedingungen innerhalb eines spezifischen geometrischen Toleranzbereichs erfüllt sind.

Die vielverwendete SHAKE-Methode ist ein iteratives Verfahren^[138]. Ihre Anwendung in verschiedenen Algorithmen wird in Gleichung (79) angedeutet. Dies bedeutet, daß

$$\text{SHAKE}(\mathbf{r}_i(t_n), \mathbf{r}'_i(t_n + \Delta t), \mathbf{r}_i(t_n + \Delta t)) \quad (79)$$

die Atomlagen $\mathbf{r}'_i(t_n + \Delta t)$, die aus einem Simulationsschritt ohne Nebenbedingungen resultieren, mit dem Wert für die Atomlagen mit Nebenbedingungen $\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t)$ neu besetzt werden. Wenn nötig, kann man die Kräfte mit Nebenbedingungen aus Gleichung (80) und die entsprechenden Geschwindigkeiten aus Gleichung (81) berechnen.

$$\mathbf{G}_i(t_n) = m_i [\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t) - \mathbf{r}'_i(t_n + \Delta t)] / (\Delta t)^2 \quad (80)$$

$$\mathbf{v}_i(t_n + \Delta t) = [\mathbf{r}_i(t_n + \Delta t/2) - \mathbf{r}_i(t_n)] / \Delta t \quad (81)$$

3.5.3.3. Die Auswirkungen der Anwendung von Nebenbedingungen

Die Auswirkungen der Fixierung von Bindungslängen und -winkeln in Molekülsystemen wurden berechnet^[126, 139]. Dabei zeigt es sich, daß Fixierungen für Bindungslängen den Rechenaufwand auf die Hälfte reduzieren, wenn es sich um Bindungen zu Wasserstoffatomen handelt, und auf ein Drittel, wenn alle kovalenten Bindungen betroffen sind. Hinweise auf eine Verzerrung der physikalischen Eigenschaften durch die Starrheit der Bindungen wurden nicht gefunden^[139]. Variieren Bindungswinkel nur wenig, was im allgemeinen bei Molekülsystemen der Fall ist, so spielen Korrekturen des metrischen Tensors bei der Beschränkung von Bindungslängen nur eine untergeordnete Rolle^[132].

Die Verwendung von Fixierungen für Bindungswinkel ist nicht erlaubt, da sie die Molekülbewegung drastisch beeinflußt. Die Flexibilität und der Entropiegehalt von Makromolekülen wird auf die Hälfte, die Zahl der Torsionswinkelübergänge drastisch reduziert^[139]. Außerdem konnte gezeigt werden, daß bei Anwendung von Bindungswinkelbeschränkungen Korrekturen des metrischen Tensors, die außer für die kleinsten nichtstarren Moleküle fast nicht berechenbar sind, signifikante Werte annehmen und nicht vernachlässigt werden können^[132]. Dies bedeutet, daß SD- oder MD-Simulationen von Molekülsystemen nicht im Torsionsraum durchgeführt werden sollten, solange man Bindungslängen und -winkel als feststehende Größen behandelt.

3.5.3.4. Nachteile der Anwendung von Abstandsfixierungen

Der Vorteil von Vorgaben für die Bindungslängen liegt auf der Hand: mit einem Mehraufwand von etwa zehn Prozent zusätzlicher Rechenzeit können größere Zeitintervalle Δt gewählt werden. Bei der Simulation makromolekularer Systeme ohne Abstandsfixierungen ist ein Wert von $\Delta t = 0.5$ fs vernünftig, im Gegensatz zum Fall fixierter Bindungen zu Wasserstoffatomen mit $\Delta t = 1.0$ fs. Sind sämtliche Bindungen fixiert, ist $\Delta t = 2.0$ fs ein realistischer Wert. Auf diese Weise läßt sich die Rechenzeit auf die Hälfte bis ein Viertel reduzieren.

Und dennoch hat die Anwendung von Nebenbedingungen auch ihre Nachteile.

1. *Konvergenzprobleme bei großen planaren Gruppen.* In der Praxis sind Prozeduren wie die SHAKE-Methode manchmal nicht in der Lage, auf eine Molekülkonfiguration, die alle Abstandsfixierungen erfüllt, zu konvergieren. Häufig liegt dies an der Tatsache, daß die beschränkenden Kräfte entlang den Bindungsrichtungen im vorangegangenen MD-Simulationsschritt wirken (Abb. 12). Bei einer planaren Atomgruppe wirken die beschränkenden Kräfte in Richtung in der Ebene liegender Vektoren. Sind die anderen Kräfte, z. B. im Fall sich abstoßender Ladungen, senkrecht zur Ebene gerichtet, so können die beschränkenden Kräfte diesen beinahe nicht entgegenwirken, da sie senkrecht aufeinander stehen. In der Literatur wird eine Lösung dieses Problems vorgeschlagen^[140], bei der außerhalb der Ebene der planaren Gruppe liegende, virtuelle Atome dazu verwendet werden, beschränkende Kräfte mit großen Komponenten senkrecht zur Ebene der realen Atome zu erhalten. Der Einsatz dieses Verfahrens mit virtuellen Atomen würde die Definition solcher Atome für alle möglichen Arten ebener Gruppen erforderlich machen. Für die Anwendung auf Makromoleküle ist diese Technik daher nicht sehr attraktiv.

2. *Die freie Enthalpie der Erzeugung oder Vernichtung von Atomen.* Bei der Berechnung von Unterschieden in der freien Enthalpie mit dem Kopplungsparameteransatz ist die Anwendung von Rahmenbedingungen ein komplizierender Faktor. Die Hamilton-Funktion (d. h. die Funktion für die potentielle Energie) wird zu einer Funktion eines Kopplungsparameters λ , der sich im Lauf der Simulation kontinuierlich ändert, damit man die vom System während einer reversiblen Änderung von λ verrichtete Arbeit bestimmen kann. Das Problem besteht nun darin, daß man eine fixierte Bindungslänge nicht als stetige Funktion von λ aus dem System entfernen kann. Berechnet man beispielsweise die freie Enthalpie eines Bindungsbruchs, so wird man feststellen, daß die Entfernung einer Abstandsfixierung ein diskontinuierlicher Prozeß ist. Ändert man nur die Bindungslänge (ohne diese aus dem System zu entfernen) als Funktion von λ , so ist die Berechnung der Änderung der freien Enthalpie, die auf die von den beschränkenden Kräften verrichtete Arbeit zurückzuführen ist, durchaus nicht einfach^[141].

3. *Rahmenbedingungen: ein rechnerischer Flaschenhals bei der Parallelisierung von Algorithmen.* Die Berechnung der beschränkenden Kräfte erfolgt in der Regel nach der der anderen Kräfte und einem Integrationsschritt ohne Nebenbedingungen. Dies macht die Anwendung von Nebenbedingungen zu einem rechnerischen Flaschenhals: alle anderen Berechnungen müssen auf die Abarbeitung der Nebenbedingungsalgorithmen warten. Außerdem laufen die effizientesten Verfahren zur Anwendung von Nebenbedingungen, z. B. die SHAKE-Methode, iterativ ab und sind daher zur Parallelisierung ungeeignet.

4. *Das physikalische Modell der „eingefrorenen Bindungen“:* Obwohl bei Molekülsystemen im Gleichgewicht keine signifikanten, auf das „Einfrieren“ von Bindungen zurückzuführenden Effekte beobachtet worden sind, muß noch weiter untersucht werden, ob in Nichtgleichgewichtssituationen die endliche Flexibilität der Bindungen eine ge-

wisse Rolle in der Dynamik, beispielsweise als Energieservoir, spielen könnte.

3.5.4. Algorithmen mit mehrfachen Zeitintervallen

Eine Alternative zur Anwendung von Vorgaben für Bindungslängen bildet der Einsatz von Integrationsalgorithmen mit mehrfachen Zeitintervallen (multiple time step, MTS)^[6, 142]. Die Länge des Integrationszeitintervalls wird durch die Kraftoszillations- oder -relaxationszeit begrenzt [vgl. Gl. (67)]. Bei einem Molekülsystem lassen sich, wie in Tabelle 5 verdeutlicht wird, drei Frequenzbereiche unter-

Tabelle 5. Relaxationszeiten makromolekularer Systeme und Kraftkomponenten, die in Algorithmen mit mehrfachen Zeitintervallen zu verwenden sind.

Krafttyp	Oszillations- oder Relaxationszeit (Näherung) [fs]	Anwendung bei Intervall $n' = 0, 1, 2, \dots$	Aktualisierung bei Intervall	Größe der anzuwendenden Kraft
1. hochfrequent: \mathbf{F}^{hf} Dehnung kovalenter Bindungen	10	$t_n + n' \Delta t'$	$t_n + n' \Delta t'$	\mathbf{F}_i^{hf}
2. mittlere Frequenz: \mathbf{F}^{if} Bindungswinkeldeformation Diederwinkeltorsion van-der-Waals-Kräfte Coulomb-Kräfte über kurze Entfernung	40	$t_n + n'm \Delta t'$	$t_n + n'm \Delta t'$	$m \mathbf{F}_i^{\text{if}}$
3. niederfrequent: \mathbf{F}^{lf} weitreichende Coulomb-Kräfte	1000	$t_n + n'm \Delta t'$	$t_n + n'mk \Delta t'$	$m \mathbf{F}_i^{\text{lf}}$

scheiden. Hochfrequente Kräfte \mathbf{F}^{hf} , die Bindungen dehnen, niedrfrequente, weitreichende Coulomb-Kräfte \mathbf{F}^{lf} und alle anderen Kräfte \mathbf{F}^{if} mit den dazwischenliegenden Frequenzen. Der Beitrag der verschiedenen Kräfte zu den Atomtrajektorien läßt sich durch die Verwendung unterschiedlich langer Zeitintervalle integrieren. Ein Beispiel ist die Doppelradienmethode aus Abschnitt 3.1.3.4., bei der weitreichende Coulomb-Kräfte während k Zeitintervallen Δt konstant gehalten werden ($5 \leq k \leq 100$).

Ein Verfahren mit mehrfachen Zeitintervallen ließe sich auch auf Kräfte, die Bindungen dehnen, anwenden^[143]. Man teilt hierbei das übliche MD- oder SD-Zeitintervall in m ($m = \text{ungerade}$) kleinere Teilintervalle $\Delta t'$ auf, so daß gilt: $\Delta t = m \Delta t'$. Zu jedem Zeitintervall $t_n + n' \Delta t'$ ($n' = 0, 1, 2, \dots$) werden die entsprechenden kovalenten Bindungskräfte \mathbf{F}^{hf} berechnet. Immer dann, wenn n' ein Vielfaches von m ist, läßt man die anderen Kräfte $\mathbf{F}^{\text{if}} + \mathbf{F}^{\text{lf}}$ wirken, wobei man sie allerdings zuvor mit einem Faktor m multipliziert, um ihre Auslassung in den anderen Zeitintervallen zu kompensieren. Der Einsatz dieses MTS-Algorithmus an Makromolekülen hat gezeigt, daß bei $m = 3$ oder 5 die Berechnung genauso exakt war wie bei der Anwendung von Fixierungen für Bindungslängen. Da die Schwingungsfrequenzen der Bindungen etwa viermal so hoch sind wie bei den üblichen Verfahren, wäre ein Wert von $m = 4$ groß genug, um eine korrekte Integration der Bindungskräfte zu garantieren. Die interessierenden physikalischen Größen sollten nur mit den konventionellen Zeitintervallen Δt , nicht mit den Teilintervallen $\Delta t'$ ermittelt werden. Da die Bindungsdehnkräfte

leicht berechnet werden können, ist die Anwendung des MTS-Algorithmus so effizient wie der Gebrauch der SHAKE-Methode, umgeht jedoch ihre Nachteile.

3.5.5. Das Absuchen der Nachbaratome

Der größte Teil (etwa 90%) der Rechenzeit wird bei einer MD- oder SD-Simulation auf die Berechnung nichtbindender Wechselwirkungen verwendet, d. h. auf das Auffinden der nächstgelegenen Nachbaratome und die anschließende Berechnung der van-der-Waals- und Coulomb-Wechselwirkungsterme für die entsprechenden Atompaare. Es wurden mehrere Verfahren für eine möglichst effiziente Durchführung dieser Aufgabe vorgeschlagen^[6, 144].

1. *Verfahren mit Nachbarlisten*. Nachdem die Nachbarn entweder durch „Abtasten“ aller möglichen Atompaare (ein Vorgang proportional zu N^2) oder mit Gittersuchverfahren (proportional zu N) gefunden wurden, werden die Paare in einer Nachbarliste gespeichert, die regelmäßig, typischerweise nach 5 bis 100 Schritten, aktualisiert wird. In jedem Zeitintervall wird die Nachbarliste zur Berechnung der Wechselwirkungen herangezogen (proportional zu N).
2. *Gittersuchverfahren*. Hierbei wird der Berechnungskasten mit einem Gitter oder Netzwerk durchzogen, und bei jeder Gitterzelle wird festgestellt, welche Atome sich darin befinden. Dieser Vorgang ist proportional zu N . Die nächsten Nachbarn eines bestimmten Atoms sind dann leicht innerhalb der Gitterzellen zu finden, die die Gitterzelle mit diesem Atom umgeben.

In der Literatur findet sich eine Bewertung der verschiedenen Verfahren^[144]. Bei kleinen Systemen ($N \lesssim 1000$) macht das Auffinden der nächsten Nachbarn bei Verwendung von Nachbarlistenverfahren nur einen kleinen Teil der Berechnung aus. Bei großen Systemen ($N \gtrsim 1000$) ist der Einsatz von Gittersuchverfahren vorteilhaft.

3.6. Anfangsbedingungen, Äquilibrierung und die Analyse von Simulationen

Eine Simulation beginnt mit vorgewählten Atomlagen und -geschwindigkeiten. Die Ergebnisse sollten allerdings von diesen unabhängig sein. Die Startkonfiguration eines Molekülsystems ist aus mehreren Quellen erhältlich: aus der Röntgenstrukturanalyse, aus Modellen, aus Berechnungen der Abstände, aus Suchtechniken nach dem Zufallsprinzip usw. Die Anfangsgeschwindigkeiten erhält man entweder aus einer Maxwell-Verteilung oder man setzt sie gleich null. Von null verschiedene Geschwindigkeiten entstehen dann durch die Umwandlung von im Molekül vorhandenen Spannungen in kinetische Energie.

Die Zeitspanne bis zur Gleichgewichtseinstellung hängt von der Relaxationszeit der interessierenden Eigenschaft ab. Einige Systemeigenschaften, wie die kinetische Energie, benötigen kurze Equilibrierungszeiten (im ps-Bereich), andere, z. B. die dielektrischen Systemeigenschaften, benötigen längere Zeit zur Gleichgewichtseinstellung (10 ps und mehr). Im allgemeinen wird während der Simulation eine Anzahl von Größen, z. B. die potentielle und kinetische Energie oder das

„Abdiffundieren“ des Systems von der Startstruktur, ständig überwacht, um ein Bild von der Stabilität der Simulation zu erhalten.

Die Ergebnisse der Simulation werden in der Regel so analysiert, daß entweder ein zeitlicher Mittelwert oder einer über mehrere Simulationen mit unterschiedlichen Anfangswerten der interessierenden Größen gebildet wird. Fluktuationen und Korrelationsfunktionen zur Analyse der Mobilität und des dynamischen Verhaltens des Systems können ebenfalls berechnet werden^[6].

4. Die Anwendungen von Simulationen

4.1. Das Verständnis von Molekülsystemen über atomare Eigenschaften

Der offensichtliche Nutzen von Computersimulationen liegt in der Möglichkeit, molekulare Vorgänge auf atomarer Ebene zu analysieren. In der Literatur findet sich hierfür eine Vielzahl von Beispielen^[1-9]. An dieser Stelle seien zwei aktuellere genannt: die atomare Interpretation biochemischer Daten über die Repressor-DNA-Operator-Bindung^[26] und biophysikalischer Messungen von Membraneigenschaften^[37].

4.1.1. Die Interpretation biochemischer Daten über die Repressor-Operator-Bindung mit MD-Computersimulationen

In der Literatur^[26] wird über eine 125 ps dauernde MD-Simulation eines mit dem entsprechenden DNA-Operator (14 Basenpaare) in wässriger Lösung komplexierten Kopfstecks des Lac-Repressors (51 Aminosäurereste) berichtet. Die Startstruktur erhielt man aus einem Modell und einer Energieminimierung, basierend auf 169 Proton-Proton-Abständen des Kopfstecks des Repressors und 24 Proton-Proton-Abständen zwischen dem Kopfstück und der DNA, die mit 2D-NMR-Messungen bestimmt worden waren^[145]. Bei der Analyse des Repressor-Operator-Kontakts fand man keinen Hinweis darauf, daß der „direkte Ablesemechanismus“ („direct readout“)^[146] zur Erkennung auf Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Seitenketten des Repressors und bestimmten Basen des Operators basiert, entgegen der derzeit allgemein anerkannten Vorstellung vom Erkennungsmechanismus. Die Simulationsergebnisse deuten eher darauf hin, daß eine direkte Ablesung wahrscheinlich über nicht polare Kontaktwechselwirkungen und vom Wasser übertragene Wasserstoffbrückenbindungen verläuft. Die in der Simulation beobachteten Repressor-Operator-Kontakte stimmen mit dem verfügbaren biochemischen Datenmaterial über die Substitution von Basenpaaren oder Aminosäureresten überein^[147, 148], hingegen nicht mit der gängigen Interpretation über Wasserstoffbrücken von Basen zu Seitenketten. Dies unterstreicht den Nutzen von Computersimulationen für die Interpretation biochemischer Daten auf atomarer Ebene.

4.1.2. Die Interpretation biophysikalischer Daten über Membraneigenschaften mit MD-Computersimulationen

In der Literatur^[37] wird über eine 180 ps dauernde MD-Simulation eines Doppelschichtsystems aus 52 Natrium-Io-

nen, 52 Decanoat-Ionen, 76 Decanolmolekülen und 526 Wassermolekülen berichtet, bei der eine detaillierte Analyse der Lipid-Wasser-Grenzfläche durchgeführt wurde. Die geladenen Kopfgruppen (Decanoat) befanden sich deutlich innerhalb der Wasserschicht, die alkoholischen Gruppen waren dagegen mehr auf der Lipidseite der Grenzfläche lokalisiert, die äußerst diffus zu sein scheint und sich über beinahe 10 Å erstreckt. Die unerwartete Überlappung der Bereiche der Natrium-Ionen und Carboxylatgruppen deutet eher auf eine Ladungskompensation hin als auf die gängige Lehrbuchvorstellung einer elektrischen Doppelschicht. Die Wassermoleküle sind so orientiert, daß die restliche Ionenladung kompensiert wird.

Die aus der Simulation bestimmten Querdiffusionskonstanten der Lipidmoleküle ($3 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) stimmen gut mit den experimentellen Daten aus Nitroxid-Spinmarkierungsuntersuchungen ($2 \times 10^{-6} \text{ cm}^2 \text{ s}^{-1}$) überein^[149]. Eine genauere Analyse zeigt, daß die hydrodynamischen Wechselwirkungen der Kopfgruppen mit der wäßrigen Schicht und nicht die Wechselwirkungen innerhalb der Lipidschicht die Diffusionskonstante der Lipidmoleküle bestimmen. Dieses Beispiel verdeutlicht, wie nützlich Computersimulationen auch für die Interpretation biophysikalischer Daten auf atomarer Ebene sind.

4.2. Die Bestimmung räumlicher Molekülstrukturen auf der Basis von 2D-NMR-, Röntgenbeugungs- und Neutronenbeugungsdaten

In den vergangenen Jahren ist die Computersimulation zu einem Standardwerkzeug zur Strukturaufklärung aus 2D-NMR-, Röntgenbeugungs- und Neutronenbeugungsdaten geworden^[150]. Das Ziel der Strukturaufklärung aus experimentell ermittelten NMR- oder Beugungsdaten besteht darin, eine Molekülstruktur zu finden, die

1. den experimentellen Daten, wie – im Fall der NMR-Spektroskopie – einem Satz von interatomaren Abstands- $\{r_{ij}^0\}$ oder Torsionswinkelbeschränkungen $\{\varphi_{ij}^0\}$ oder – wie im Fall der Diffraktometrie – einem Satz von beobachteten Strukturfaktoren $F_{\text{obs}}(hkl)$ und, falls verfügbar, von Phasen $\alpha(hkl)$, entspricht *und*
2. eine niedrige Energie bezüglich der Funktion der potentiellen Energie des Moleküls $V_{\text{phys}}(\{r_i\})$ [vgl. Gl. (1)] aufweist.

Um eine Struktur gleichzeitig bezüglich beider Kriterien zu optimieren, formuliert man die experimentelle Information als „Penaltyfunktion“ oder einschränkendes Potential V_{restr} , dessen Wert mit zunehmender Abweichung der tatsächlichen Struktur von den experimentellen Daten ansteigt. Das einfachste Beispiel einer Funktion, die Maximalwerte für interatomare Abstände $\{r_{ij}^{\text{ub}}\}$ berücksichtigt, wäre Gleichung (82), wobei die Kraftkonstante mit K_{dr} bezeichnet ist.

$$V_{\text{restr}} = V_{\text{dr}} \equiv 1/2 K_{\text{dr}} \sum_{\text{alle Beschr. } (ij)} [\max(0, r_{ij} - r_{ij}^{\text{ub}})]^2 \quad (82)$$

Eine entsprechende Funktion, die die berechneten Strukturfaktoramplituden $F_{\text{calc}}(hkl)$ in Richtung auf die beobachteten Werte einschränkt, ist in (83) definiert.

$$V_{\text{restr}} = V_{\text{sf}} \equiv 1/2 K_{\text{sf}} \sum_{hkl} [F_{\text{calc}}(hkl) - F_{\text{obs}}(hkl)]^2 \quad (83)$$

Das Optimierungsproblem besteht darin, eine Molekülstruktur zu finden, für die die Energiefunktion (84) ein globales Minimum annimmt. Wie bereits in Abschnitt 3.2 diskutiert, ist das MD-Simulationsverfahren eine leistungsfähige Methode zur Durchsuchung des Konfigurationsraumes nach Konfigurationen niedriger Energie, da es in der Lage ist, Energiebarrieren in der Größenordnung von $k_B T$ pro Freiheitsgrad zu überwinden. Daher hat der Einsatz von MD-Computersimulationsverfahren zur Verfeinerung der aus 2D-NMR- oder Röntgenbeugungsuntersuchungen erhaltenen räumlichen Strukturen in den letzten Jahren weite Verbreitung gefunden.

4.2.1. Die Verfeinerung von Strukturen aus NMR-Daten

Seit ihrer Einführung ist die Methode der MD-Verfeinerung^[151] auf eine Vielzahl von Molekülen angewendet worden, wobei verschiedene Verfeinerungsprotokolle angewendet wurden^[150 – 154]. Die Wahl der Penaltyfunktion V_{restr} kann auf unterschiedlichen Wegen erfolgen^[154]. Man kann das relative Gewicht des Einschränkungsterms in Gleichung (84), d. h. den Wert von K_{dr} , so groß wählen, daß die Zahl der Überschreitungen der Maximalwerte reduziert wird, allerdings um den Preis einer Zunahme der intramolekularen Energie V_{phys} . Ein zu großer K_{dr} -Wert führt im allgemeinen zu einer gespannten (physikalisch sinnlosen) Molekülstruktur^[28]. Die Durchsuchung des Konfigurationsraumes kann bei höheren Temperaturen erfolgen, um die Überwindung von Energiebarrieren zu erleichtern.

Die Standardprozedur beginnt mit einer Anzahl von DG-Berechnungen zur Erzeugung eines Satzes von Startstrukturen, die dann durch die MD-Simulation verfeinert werden. Es konnte gezeigt werden^[153], daß die bezüglich der Einhaltung der Abstandsvorgaben beste DG-Struktur im allgemeinen nicht mit der besten Struktur nach der MD-Verfeinerung identisch ist. Dies liegt an der Grobheit der beim DG-Verfahren verwendeten Energiefunktion, die in Abständen umgewandelt werden muß und auf diese Weise Geometrien begünstigt, die von den subtileren Funktionen, die bei den Simulationen eingesetzt werden, nicht bevorzugt werden.

Enthalten die NMR-Daten Beiträge unterschiedlicher Molekülkonformationen, so ist es unmöglich, *genau eine* Konformation zu finden, die den experimentellen Daten entspricht^[155]. Diese Beobachtung führte zur Einführung zeitabhängiger Beschränkungen^[156], die das Molekül nicht dazu zwingen, die Abstandsvorgaben zu jedem Zeitpunkt der Simulation, sondern lediglich im Mittel einzuhalten. Daraus ergibt sich eine bessere Beschreibung der gemessenen Daten.

4.2.2. Die Strukturverfeinerung auf der Basis kristallographischer Röntgen- und Neutronenbeugungsdaten

Seit seiner Einführung ist das MD-Verfahren zur Verfeinerung kristallographischer Daten^[157] hauptsächlich in der Proteinkristallographie eingesetzt worden. Hierbei werden

wiederum unterschiedliche Penaltyfunktionen (83) und Verfeinerungsprotokolle verwendet. Bei der Anwendung auf Proteine lassen sich mit der Methode der MD-Verfeinerung im Vergleich zu konventionellen Verfahren üblicherweise einige Monate Arbeit einsparen. In der Literatur ist eine Übersicht^[158] über neuere Entwicklungen zu finden.

Wie im Fall der NMR-Daten verbessert auch hier die Verwendung zeitabhängiger Vorgaben der Strukturfaktoren die Beschreibung der experimentellen Information, die ja sowohl einen zeitlichen Mittelwert als auch eine Mittelung über viele Moleküle darstellt. Vorläufigen Ergebnissen (P. Gros, persönliche Mitteilung) zufolge lassen sich auf diese Weise niedrigere *R*-Werte und eine bessere Durchsuchung des Konformationsraumes erreichen.

4.3. Die Vorhersage von Strukturveränderungen mit der MD-Simulation

Es gibt noch keine verlässlichen Ansätze zur Vorhersage neuartiger (Makro-)Molekülstrukturen, und es gibt ebenso noch keine wirkliche Alternative zur experimentellen Strukturbestimmung. Ist Strukturinformation über homologe Moleküle erhältlich, so lässt sich eine Molekülstruktur vorhersagen, indem man vom homologen Molekül ausgeht und es anschließend so verändert, daß es die erforderliche Zusammensetzung aufweist. Dies erfolgt entweder über das Erstellen eines Modells auf einer Graphik-Workstation oder mit automatischer verlaufenden Simulationstechniken. Ist noch zusätzlich experimentelle Information aus der Röntgenbeugung oder der NMR-Spektroskopie verfügbar, so ist die Erfolgsschance beträchtlich erhöht. Ein Beispiel hierfür ist die Strukturbestimmung der Thermitase, einem aus 279 Aminosäuren bestehenden Protein. Ausgangspunkt der Simulation war die bereits bekannte Struktur von Subtilisin (275 Aminosäuren)^[158, 159]; die Homologie der beiden Proteine betrug lediglich 47%. Es mußten bei der „Umwandlung“ von Subtilisin in Thermitase Aminosäurereste ausgetauscht, entfernt und eingefügt werden. Bei der anschließenden MD-Verfeinerung mit kristallographischen Röntgenbeugungsdaten von Thermitase wurden zahlreiche Atome bis zu 4 Å verschoben. Einige Teile wiesen Strukturänderungen um mehr als 8 Å auf.

Werden nur eine (oder wenige) Aminosäureseitenketten eines Proteins verändert (mutiert), so lässt sich die Strukturänderung mit einer MD-Simulation ohne Zuhilfenahme von Röntgenbeugungsdaten vorhersagen. In Abbildung 13 wird die Konformation des Met-222 → Phe-„Mutanten“ des Subtilisins, die aus einer MD-Simulation, bei der Met-222 schrittweise in Phe-222 umgewandelt wurde^[32], erhalten wurde, mit der aus Röntgenbeugungsdaten dieses Subtilisin-„Mutanten“ gewonnenen Konformation^[160] verglichen. Die vorhergesagte Konformation ist korrekt, was jedoch nicht immer der Fall ist. Insbesondere dann, wenn Netzwerke aus Wasserstoffbrückenbindungen mit darin gebundenen Wassermolekülen umgelagert werden müssen, kann die Simulationsdauer im Vergleich zur Relaxationszeit des Wasserstoffbrücken-Netzwerks zu kurz sein^[32].

MD-Simulationen lassen sich auch dazu einsetzen, Molekülkonformationen als Funktion der Umgebung, d. h. im Kristall, in unpolaren Solventien oder in wässriger Lösung,

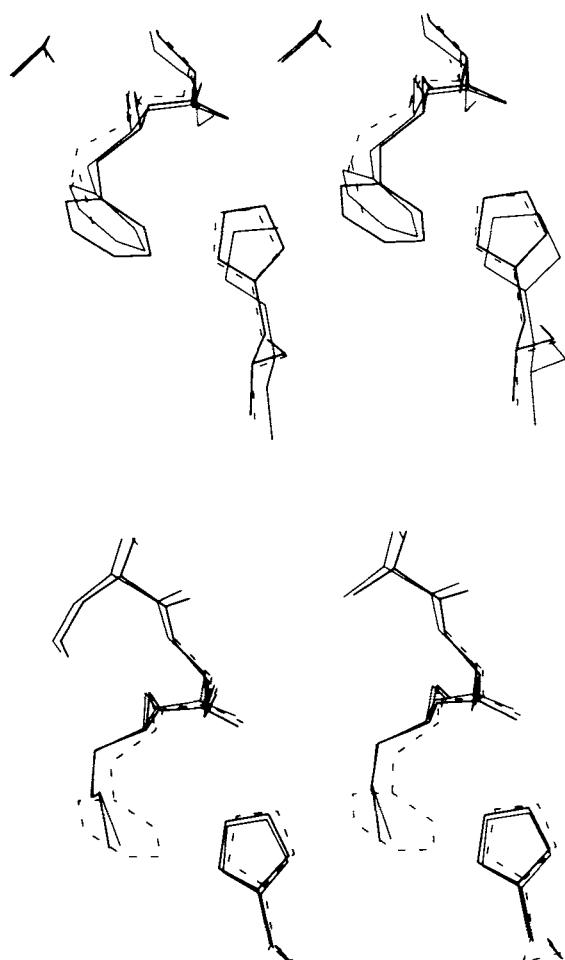


Abb. 13. Stereoansichten der hydrophoben Bindungstaschen von Subtilisin. Gestrichelte Linie: Met-222 (ursprüngliche Substanz), Anfangsstruktur; fettgedruckte durchgezogene Linie: Phe-222 (Mutant), vorhergesagte Struktur der MD-Simulation; dünne durchgezogene Linie: Phe-222 (Mutant), Struktur aus Röntgenbeugung.

zu ermitteln. Untersuchungen dieser Art wurden für mehrere Moleküle durchgeführt^[161–164]. Im Fall des Immunsystems-suppressors Cyclosporin A (CPA) konnten die Unterschiede zwischen den Konformationen im Kristall und in einer Chloroformlösung durch zwei MD-Simulationen in der jeweiligen Umgebung exakt reproduziert werden^[164] (Abb. 14).

Dieses Anwendungsbeispiel zeigt die Leistungsfähigkeit von MD-Simulationen bei der Untersuchung von Konformationseigenschaften nichtstarrer Moleküle oder „Mutanten“. Sind jedoch große Konformationsänderungen zu erwarten, so könnte die Zeitdauer einer MD-Simulation (typischerweise 10 bis 100 ps) zu kurz sein, um diese Veränderungen in der begrenzten Zeit, die zur Überwindung möglicher Energiebarrieren zur Verfügung steht, durchzuführen.

4.4. Die Vorhersage von Änderungen der freien Enthalpie mit MD-Simulationen

Aus einer MD-Trajektorie lassen sich für jede gewünschte Eigenschaft eines Molekülsystems, für die an jedem Punkt der Trajektorie ein Wert berechnet werden kann, die statistischen Gleichgewichtsmittel bestimmen. Beispiele für solche Eigenschaften sind die potentielle und kinetische Energie re-

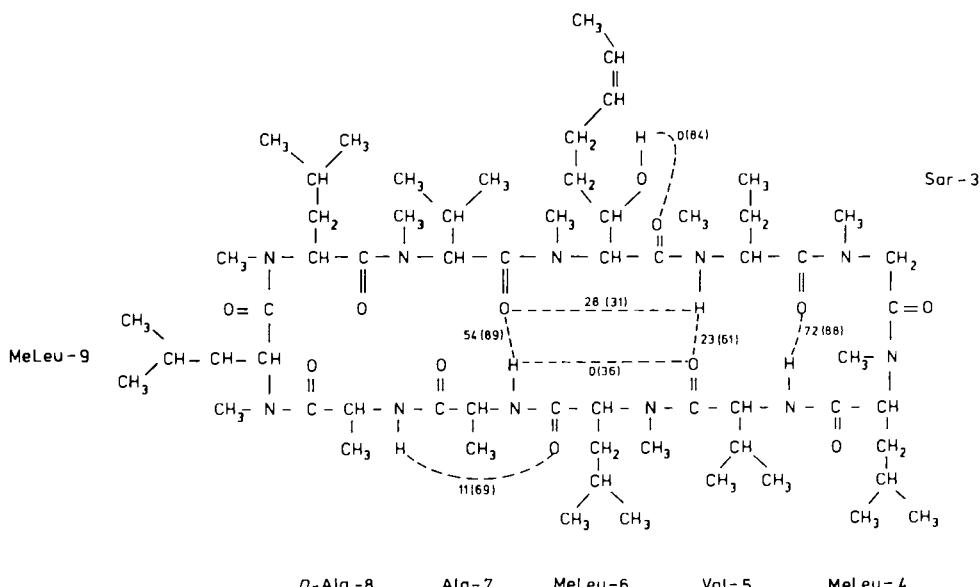


Abb. 14. Bei zwei MD-Simulationen von Cyclosporin A auftretende Wasserstoffbrückenbindungen (gestrichelte Linien). Für die Simulationen in wässriger Lösung und im Vakuum (in Klammern) sind die Häufigkeiten des Vorkommens (in Prozent) angegeben.

levanter Systemteile, Struktureigenschaften und -fluktuationen, elektrische Felder sowie Diffusionskonstanten. Auch eine Anzahl thermodynamischer Eigenschaften kann aus solchen Mittelungen erhalten werden. Zwei wichtige thermodynamische Größen, die Entropie und die (Gibbssche oder Helmholtzsche) freie Energie, lassen sich im allgemeinen jedoch nicht aus einem statistischen Mittel errechnen. Sie sind globale Eigenschaften, die von der Größe des Phasenraumes (oder Konfigurationsraumes) abhängen, der dem Molekülsystem zur Verfügung steht. Deshalb ist die Berechnung der absoluten freien Enthalpie eines Molekülsystems praktisch unmöglich. Und doch sind die wichtigsten chemischen Größen wie Bindungskonstanten, Assoziations- und Dissoziationskonstanten, Löslichkeiten, Adsorptionskoeffizienten und chemische Potentiale unmittelbar mit der freien Enthalpie verknüpft. Im letzten Jahrzehnt wurden statistisch-mechanische Verfahren entwickelt, mit denen sich *relative* Unterschiede in der freien Enthalpie ermitteln lassen. Das Literaturverzeichnis enthält einige neuere Übersichten über Methodik und Anwendungen dieser Verfahren^[8, 165].

Die leistungsfähigste Methode ist die Integration über thermodynamische Kreisprozesse. Der Unterschied der freien Enthalpie zwischen zwei Systemzuständen A und B wird mit einer MD-Simulation bestimmt, bei der die Funktion der potentiellen Energie $V(\{r_i\})$ [vgl. Gl. (1)] langsam so verändert wird, daß das System allmählich von Zustand A in Zustand B übergeht. Im Prinzip ist die so ermittelte Änderung der freien Enthalpie $\Delta G_{BA} = G(B) - G(A)$ die Arbeit, die notwendig ist, um das System reversibel von Zustand A in Zustand B zu überführen. Das Beispiel in Abbildung 15 soll das Prinzip verdeutlichen: die Berechnung der Änderung der freien Enthalpie bei der „Umwandlung“ eines Wassermoleküls (Zustand A) in einem Würfel mit 216 Wassermolekülen in ein Methanolmolekül (Zustand B). Die „Umwandlung“ erfolgte über einen Zeitraum von 20 ps; der ermittelte Wert für ΔG_{BA} beträgt 6.1 kJ mol^{-1} (experimenteller Wert: 5.2 kJ mol^{-1}).

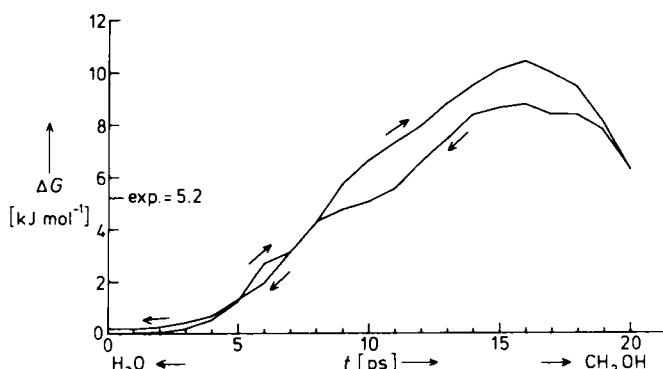


Abb. 15. Änderung der freien Enthalpie bei der „Umwandlung“ von H_2O in CH_3OH und zurück.

Der methodische Ansatz über thermodynamische Kreisprozesse beruht auf der Tatsache, daß die freie Enthalpie G eine thermodynamische Zustandsfunktion ist. Dies bedeutet, daß bei reversibler Prozeßführung die Änderung der freien Enthalpie ΔG stets unabhängig vom Weg ist. Daher gilt bei Zustandsänderungen entlang eines geschlossenen Wegs oder über einen Kreisprozeß $\Delta G = 0$. Es gibt folglich zwei Möglichkeiten zur Ermittlung der Änderung der freien Enthalpie ΔG bei einem bestimmten Prozeß. Zum einen kann man sie mit dem oben skizzierten Verfahren entlang einem dem Prozeß entsprechenden Weg direkt berechnen, oder man entwirft einen Kreisprozeß, bei dem der gewünschte Prozeß nur einen Teil ausmacht, und berechnet ΔG für den übrigen Teil des Kreisprozesses. Die Leistungsfähigkeit dieses Verfahrens beruht auf der Tatsache, daß man auf einem Computer auch nichtchemische Vorgänge, z. B. die Umwandlung eines Atoms in ein anderes oder in eine Atomgruppe (H in CH_3 , vgl. Abb. 15), durchführen kann.

Dieses Verfahren wird in Abbildung 16 am Beispiel des Bindungsprozesses zweier unterschiedlicher Inhibitoren, des Trimethoprim (TMP) und seines Triethyl-Analogons (TEP), an das Hühnerleberenzym Dihydrofolatreduktase in

Anwesenheit des Coenzyms NADPH und von Wasser verdeutlicht^[166, 167]. Abbildung 16 enthält den entsprechenden thermodynamischen Kreisprozeß. Für die relative Bin-

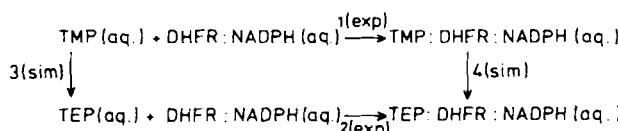
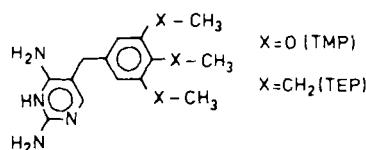


Abb. 16. Thermodynamischer Kreisprozeß bei der Berechnung der relativen freien Enthalpie der Bindung von zwei Inhibitoren, TMP und TEP, an das Enzym DHFR in Anwesenheit eines Coenzyms (NADPH) in wäßriger Lösung. Die Komplexierung wird mit : symbolisiert. sim = durch Simulation bestimmt.

dungskonstante der beiden Inhibitoren gilt: $K_2/K_1 = \exp[-(\Delta G_2 - \Delta G_1)/RT]$. Allerdings ist die Simulation der Prozesse 1 und 2 beinahe unmöglich, da viele Solvensmoleküle bei der Substitution durch den Inhibitor reversibel von der aktiven Bindungsstelle des Enzyms entfernt werden müßten. Da die Vorgänge in Abbildung 16 einen Kreisprozeß darstellen, gilt $\Delta G_2 - \Delta G_1 = \Delta G_4 - \Delta G_3$. Die Prozesse 3 und 4 können leicht simuliert werden, denn sie beinhalten die Umwandlung von drei Sauerstoffatomen (TMP) in drei CH_2 -Gruppen (TEP). Die MD-Simulationen der Prozesse 3 und 4 ergaben $\Delta G_3 = -61 \pm 0.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ und $\Delta G_4 = -65 \pm 10 \text{ kJ mol}^{-1}$. Der berechnete Unterschied der freien Bindungsenthalpien von TEP und TMP beträgt also $+4 \pm 10 \text{ kJ mol}^{-1}$ im Vergleich zum experimentellen Wert von $+7 \text{ kJ mol}^{-1}$.

Obwohl dieses Ergebnis vernünftig erscheint, kann man den berechneten Wert nur als Abschätzung der Größenordnung betrachten. Dies liegt an den Annahmen und Näherungen, die dieser Methode zur Berechnung der freien Enthalpie zugrundeliegen. Da diese bereits an anderer Stelle^[141] ausführlich diskutiert werden, sollen hier nur die bedeutendsten zusammengefaßt werden.

1. *Adäquate Durchmusterung oder die Relaxationszeit der Umgebung.* Die Änderung von Zustand A zu Zustand B muß reversibel ausgeführt werden, d.h. die Änderung muß wesentlich länger dauern, als die Relaxationszeit der Umgebung ist, die sich auf die Änderung einstellen muß. Die Korrelationszeit für die Rotation eines Wassermoleküls beträgt etwa 2 ps und die dielektrische Relaxationszeit des Wassers etwa 8 ps. Dies bedeutet, daß eine MD-Simulation der Änderung von A nach B mit einer Zeitdauer von 20 ps oder länger für die Ermittlung vernünftiger ΔG -Werte ausreicht (vgl. Abb. 15). Bei Prozeß 4 (Abb. 16) ist die Relaxationszeit der (Protein-)Umgebung des Inhibitors wesentlich länger, was die große Unsicherheit von 10 kJ mol^{-1} zur Folge hat.

2. *Auswirkungen weitreichender Coulomb-Wechselwirkungen.* Die Berechnung der freien Enthalpie mit gleichzeitiger Erzeugung oder Vernichtung von (ganzen) Atomladungen hängt in starkem Maße von der richtigen Be-

schreibung der Coulomb-Wechselwirkung ab (umgekehrt proportional zum Abstand r). Bei der Erzeugung eines Ions in wäßriger Lösung beispielsweise beträgt der Beitrag der Hydrathülle zur freien Solvationsenthalpie etwa 40 kJ mol^{-1} ^[141], in einem Abstand von 9 bis 12 Å. Man muß daher den Abbruchradius groß genug wählen, um exakte Werte für ΔG zu erhalten. Treten nur Änderungen bei den Dipolwechselwirkungen auf (Abb. 15 und 16), so ist die Verwendung großer Abbruchradien von weitaus geringerer Bedeutung, da diese Wechselwirkungen umgekehrt proportional zur dritten Potenz des Abstands sind.

3. *Die Empfindlichkeit gegenüber Kraftfeldparametern.* Erwartungsgemäß ist die freie Enthalpie eines Molekülsystems sehr empfindlich bezüglich der Form der in der Simulation verwendeten Wechselwirkungsfunktion (1). Beispielsweise ergibt die Verwendung von Kraftfeldparametern gängiger Kraftfelder im relativ einfachen Fall der Solvationsenergie von Methanol in Wasser (siehe Abb. 15) Werte zwischen 0 und 14 kJ mol^{-1} ^[28], was einer Schwankungsbreite von 2–3 kT um $G_{\text{exp}} = 5.2 \text{ kJ mol}^{-1}$ entspricht.

Die Verfahren zur Berechnung der (relativen) freien Enthalpie sind bei vielen Anwendungen noch nicht hinreichend exakt. Sie werden jedoch laufend verbessert und sind grundsätzlich bei der Untersuchung von Molekülsystemen vielleicht einsetzbar.

4.5. Vergleich von statischer und dynamischer Beschreibung eines Molekülsystems

Der übliche Ansatz bei der computergestützten Modellierung eines Molekülsystems ist statischer Natur. Das Ergebnis quantenmechanischer Berechnungen sind Gleichgewichtsladungsverteilungen, das molekülmechanische Berechnungen eine oder wenige Molekülkonformation(en) niedriger Energie; bei Simulationen auf Graphik-Workstations erfolgt die Untersuchung von Molekülen über feste Konformationen. Ein Molekülsystem bei Raumtemperatur ist jedoch bei weitem nicht statischer Natur. Es sollte vielmehr über eine multidimensionale Verteilungsfunktion aller Atomkoordinaten und deren zeitliche Entwicklung beschrieben werden. Tabelle 6 zeigt ein dynamisches Gleichgewicht zwischen verschiedenen Mustern von Wasserstoffbrückenbindungen am Beispiel des kristallinen Cyclodextrins. Das O₆₁-Atom ist an mehreren, sich gegenseitig ausschließenden Wasserstoffbrückenbindungen beteiligt. Diejenigen, die länger als 20% der MD-Simulationsdauer existieren, werden erwartungsgemäß auch bei Neutronenbeugungsuntersuchungen beobachtet^[168]. Je seltener eine Wasserstoffbrückenbindung in einer Simulation vorkommt, desto deformierter ist ihre Geometrie, wenn man sie, wie im Fall der Neutronenbeugungsdaten, über eine statische Wasserstoffbrückenbindung beschreibt (Tabelle 6).

4.6. Die Rolle des Lösungsmittels bei Molekülsimulationen

Viele (makro)molekulare Modellierungen behandeln ein isoliertes Molekül ohne umgebendes Lösungsmittel. Dies be-

Tabelle 6. Dynamisches Gleichgewicht zwischen verschiedenen Mustern von Wasserstoffbrückenbindungen mit Beteiligung des O61-Atoms in kristallinem α -Cyclodextrin.

Donor	Acceptor	MD-Simulation			Neutronenbeugung	
		Auftreten [%]	Abstand [Å]	Winkel [°]	Abstand [Å]	Winkel [°]
			D···A	D-H···A	D···A	D-H···A
O61-H61	O63	79	2.79	160	2.81	177
	O65	2	3.04	158		
	O56	1	2.99	158		
	OW3	6	3.04	146		
	OWA	+ 2	2.08	156		
		90				
O21-H21 O63-H63 OWA-H WA1 OWA-H WA2 OW3-H W31 OW3-H W32 OWB-H WB1	O61	14	3.06	156		
		3	2.84	161		
		36	2.97	156	2.97	173
		5	3.01	154		
		8	3.07	153	3.33	107
		11	3.04	153		
		+ 2	2.94	156		
		79				

deutet, daß Lösungsmittelleffekte völlig ignoriert werden. Die Moleküloberfläche wird durch die Vakuumrandbedingung verzerrt; daher können sicherlich keine vernünftigen Abschätzungen der freien Enthalpie erhalten werden. Bei der Aggregation von Molekülen können Solvensmoleküle eine verbrückende Funktion erfüllen, wie es beispielsweise bei Repressor-Operator-Komplexen beobachtet wird^[26, 169]. Wassermoleküle, die eine Substanz in wässriger Lösung umgeben, konkurrieren sogar mit intramolekularen Wasserstoffbrücken^[164]. Dabei ist offensichtlich, daß die Vernachlässigung des Lösungsmittels einen zu hohen Anteil intramolekularer Wasserstoffbrücken zur Folge hat (siehe auch Abb. 14). Die richtige Behandlung von Solvenceffekten ist eine notwendige Bedingung für eine verlässliche Simulation von Moleküleigenschaften.

4.7. Andere Anwendungen von Computersimulationen in Chemie und Physik

Das Gebiet der Computersimulation von Molekülsystemen ist so rasant angewachsen, daß eine Übersicht über alle möglichen Anwendungen nur sehr schwierig zu erstellen ist. In diesem Abschnitt möchten wir anhand von einigen ausgewählten Beispielen, die in den meisten Fällen aus eigenen Arbeiten stammen, spezielle Aspekte von Simulationsuntersuchungen verdeutlichen. Viele andere Anwendungen sind in einer Anzahl von Übersichten und Monographien über Computersimulationen in Physik und Chemie aufgeführt^[1-9]. Es sollen an dieser Stelle nur einige wenige neuere Untersuchungen genannt werden, die dem Leser den Zugang zu den hier nicht erwähnten Anwendungsbereichen ermöglichen. Computersimulationsstudien wurden an Elektrolyten^[170], Ionenleitern^[171], Ionenkristallen^[172], ionischen Salzen^[10], Adsorptionsvorgängen^[173] sowie an Sputter-^[174] und Schmelzprozessen^[175, 176] durchgeführt.

5. Zukünftige Entwicklungen auf dem Gebiet der Computersimulation

5.1. Quantenmechanische Simulationen

Die klassische Computersimulation beinhaltet, wie in Abschnitt 2.1.3 erwähnt, einige Einschränkungen, die auf der

Annahme basieren, daß Quanteneffekte eine untergeordnete Rolle spielen. Die exakte Beschreibung der Bewegung leichter Atome (Wasserstoffatom), der Atombewegung bei tiefen Temperaturen oder chemischer Reaktionen erfordert eine quantenmechanische Behandlung. Mehrere quantenmechanische Verfahren sind zur Anwendung bei Simulationen entwickelt worden; die Aktivitäten auf dem Gebiet der Quantensimulation wurden in den letzten Jahren verstärkt. An dieser Stelle sollen kurz einige Methoden vorgestellt werden, wie sich Quanteneffekte in Simulationen einbauen lassen.

- Quantenmechanische Korrekturen an den Ergebnissen klassischer Simulationen sind durchführbar. Die Entwicklung der Zustandssumme in Potenzen der Planckschen Konstante \hbar führt zu einer Korrekturformel für thermodynamische Größen wie die freie Enthalpie^[177] oder für Strukturgrößen wie die radiale Verteilungsfunktion $g(r)$ ^[178]. Berens et al. schlagen eine Korrekturformel vor, die auf einer harmonischen Näherung der Atombewegung basiert^[179]. Auch für zeitabhängige Gleichgewichtsgrößen sind quantenmechanische Korrekturformeln bekannt^[180].
- Die quantenmechanische Behandlung einiger weniger Freiheitsgrade in einer ansonsten klassischen Simulation kann auf mehrere Arten implementiert werden.
 - Die *Wegintegral-Simulationsmethode*^[181-183] erzeugt eine quantenmechanische Gleichgewichtsverteilung. Ihr Name entspringt ihrer ursprünglichen Ableitung über die Diskretisierung der Wegintegralform der Dichtematrix. Eine neuere Anwendung ist die Behandlung von Elektronentransferreaktionen^[184].
 - Das *Gaußsche Wellenpaketverfahren*^[185-187] ist ein früher Versuch, die zeitabhängige Schrödinger-Gleichung über Computersimulationen zu lösen. Ein Problem dieser Methode liegt in der richtigen Beschreibung der Wechselwirkung zwischen einem Wellenpaket und seiner klassischen Umgebung.
 - Bei der *dynamischen Dichtefunktionalmethode*^[188] wird ein Energiefunktional, wie es in der Theorie der Dichtefunktionale verwendet wird, zur Lagrange-Funktion des Molekülsystems addiert. Anschließend werden die Lagrangeschen Bewegungsgleichungen mit MD-Verfahren integriert. Statische und dynamische Eigenschaften kristallinen Siliciums konnten über ein selbstkonsistentes Pseudopotential erhalten werden^[188].
 - Bei der *adiabatischen quantenmechanischen MD-Methode*^[189] werden die zeitabhängige Schrödinger-Gleichung für die Überschuselektronen und die Newtonsche Bewegungsgleichung für den Atomkern und die innersten Elektronen unter Berücksichtigung der Born-Oppenheimer-Näherung integriert. Es wurden elektronische Zustände und dynamische Eigenschaften verdünnter, flüssiger K-KCl-Lösungen untersucht^[189].

Das Potential der verschiedenen Verfahren ist noch nicht vollständig ausgelotet, d. h. die beste Methodik hat sich noch nicht herauskristallisiert. Das Forschungsgebiet befindet sich in einer rasanten Entwicklung und zeigt vielversprechende Ansätze in Richtung einer korrekten dynamischen Behandlung quantenmechanischer Freiheitsgrade.

5.2. Systemgröße und Zeitskala der Simulationen

Die Teilchenzahl bei einer Computersimulation beträgt typischerweise zwischen 10^2 und 10^4 , obwohl heutzutage Simulationen mit mehr als 10^4 Atomen möglich sind^[173]. Relativ komplexe Systeme, z. B. ein in eine Membran eingebettetes Protein, enthalten etwa 10^5 Atome. Bei praktischen Anwendungen ist die begrenzte Systemgröße allerdings von weitaus geringerer Bedeutung als die endliche Zeitskala der Computersimulation. Aufgrund großer Energiebarrieren auf der Potentialfläche benötigt ein Molekülsystem häufig sehr viel Zeit zur Überwindung dieser Barrieren und somit auch für eine effiziente Durchmusterung des Konfigurationsraumes. Typisch für die Dauer einer Simulation sind $10-100$ ps, also ein Zeitraum, der für eine richtige Beschreibung von Eigenschaften mit wesentlich längeren Relaxationszeiten viel zu kurz ist. Aus diesem Grund werden Wege zur Verlängerung der Zeitskala von MD-Simulationen intensiv untersucht. An dieser Stelle seien einige Verfahren genannt.

1. *Einfrieren von Freiheitsgraden.* Das Hauptproblem bei der Entfernung von Freiheitsgraden ist die Definition einer passenden Wechselwirkungsfunktion für die übrigen Freiheitsgrade. Außerdem sollten die entfernten Freiheitsgrade bei den interessierenden Prozessen eine untergeordnete Rolle spielen. Die Anwendung von Vorgaben für Bindungslängen und die Doppelradienmethode zur Behandlung weitreichender Kräfte fallen in diese Kategorie. Eine Alternative zum Einfrieren von Freiheitsgraden ist die Anwendung von Integrationsverfahren mit mehrfachen Zeitintervallen.
2. *Stochastifizierung von Freiheitsgraden.* Die explizite Behandlung von Freiheitsgraden lässt sich durch die gemeinsame Anwendung einer mittleren Kraft und einer stochastischen Kraft ersetzen, die den gemittelten Einfluß der aus dem System entfernten oder stochastifizierten Freiheitsgrade auf die übrigen, explizit behandelten Freiheitsgrade beschreiben. Ein Beispiel ist die Anwendung der Langevinschen Gleichung bei der Modellierung der Lösungsmittel- oder Festkörperumgebung eines Moleküls.
3. *Justierung von Systemparametern.* Ist man an einer Größe Q interessiert, die eine Relaxationszeit τ aufweist, die länger ist als der durch die MD-Simulation abgedeckte Zeitraum, so lassen sich möglicherweise einer oder mehrere Systemparameter p identifizieren, für die τ eine sich (schnell) ändernde Funktion $\tau(p)$ von p ist. In diesem Fall lässt sich der (physikalisch) korrekte Wert von p_{phys} so in p_{short} umwandeln, daß $\tau(p_{\text{short}})$ kürzer wird als die Dauer der MD-Simulation, die anschließend zur Berechnung von $Q(p_{\text{short}})$ durchgeführt werden kann. Die Extrapolation von $Q(p)$ von p_{short} nach p_{phys} ergibt dann einen Schätzwert $Q(p_{\text{phys}})$. Das Risiko bei der Anwendung dieses Verfahrens liegt darin, daß die physikalischen Prozesse durch die Justierung der Systemparameter so verändert werden, daß ein Prozeß bei p_{short} mit einem Prozeß bei p_{phys} möglicherweise nichts mehr zu tun hat. So lässt sich beispielsweise bei der Untersuchung der Relaxation der Schwingungsenergie eines HCl-Moleküls in einem Ar-Gitter die Relaxationszeit von der μ s-Zeitskala durch Verkleinerung der Kraftkonstante der HCl-Bindung auf die ns-Zeitskala verkürzen. Dies beeinflußt jedoch

sicherlich das Gleichgewicht zwischen den verschiedenen Relaxationsmechanismen, die bei diesem Prozeß möglich sind.

4. *Aktivierte Überquerung von Energiebarrieren.* Liegt ein aktiverter Prozeß vor, so existieren Methoden, mit denen man eine vollständige Simulation des seltenen Falls der Überquerung von Energiebarrieren vermeiden kann^[15]. Das Verfahren besteht aus drei Teilschritten: 1) Die Lage der Barrieren muß festgestellt werden; 2) man berechnet unter Verwendung von „umbrella-sampling“-Verfahren die Wahrscheinlichkeit, daß sich das System auf dem höchsten Punkt der Barriere befindet; 3) man berechnet die Übergangswahrscheinlichkeit, indem man Trajektorien vom höchsten Punkt der Barriere aus verlaufen lässt. Dieses Verfahren wurde bei der Simulation von „Ring-flips“ (Umlappvorgängen) in Proteinen eingesetzt^[16].
5. *Massentensordynamik.* Bei der klassischen Zustandssumme kann die Integration über die Teilchenimpulse unabhängig von der über die Teilchenkoordinaten durchgeführt werden, solange man keine Nebenbedingungen verwendet. Die Atommassen erscheinen nicht im Konfigurationsintegral, d.h. die Gleichgewichtseigenschaften eines Systems sind unabhängig von den im System vorhandenen Massen. Das Verfahren der Massentensordynamik^[190] nutzt diese Freiheit aus, indem es die Atommassen so wählt, daß die hochfrequenten Bewegungen des Molekülsystems verlangsamt werden, wodurch längere Zeitintervalle für die Simulation möglich werden.

Keine der genannten Methoden zur Verlängerung der Zeitskala einer Simulation ist wirklich zufriedenstellend. Die größten Fortschritte in dieser Hinsicht sind vermutlich Folge der ständig zunehmenden Rechnerleistung. Dennoch kann eine Kombination der verschiedenen Verfahren in günstigen Fällen zu einer beträchtlichen Reduzierung der erforderlichen Rechnerleistung führen.

5.3. Die Genauigkeit des Molekülsmodells und des Kraftfeldes

Wie bereits in Abschnitt 3.1.1 diskutiert, gibt es kein optimales Molekülsmodell oder Kraftfeld für alle Arten von Anwendungen. Die Verlässlichkeit eines bestimmten Kraftfeldes hängt von der Art des Systems und der physikalischen Größe ab, auf die das Feld angewendet wird. Die aktuelle Forschung auf dem Gebiet der Computersimulation ist laufend um Verbesserung und Ausweitung der Anwendbarkeit der Simulationen bemüht. Dennoch ist die Optimierung eines Kraftfeldes aus den nachstehenden Gründen kein leichtes Unterfangen.

1. Bei der Anwendung komplizierter Kraftfelder wie (1) ist die genaue Beziehung zwischen einem *Kraftfeldparameter* und einer *Moleküleigenschaft* häufig nicht bekannt. Wie hängt beispielsweise die freie Solvationsenthalpie von Methanol in Wasser von der Geometrie und den Parametern der nichtbindenden Wechselwirkungen ab?
2. *Kraftfeldparameter können miteinander korreliert sein.* So hängt beispielsweise die tatsächliche Energiebarriere einer Torsionsrotation von einer Kombination zweier Einflüsse ab: der potentiellen Energie der Diederwinkel in Gleichung (1) und der nichtbindenden (third neighbour)

- Wechselwirkung zwischen dem ersten und dem letzten Atom, das den Torsionswinkel definiert.
3. Es kann vorkommen, daß erforderliche Maßnahmen zur Verbesserung der Simulation einander widersprechen. So dürfen beispielsweise die van-der-Waals-Radien der dritt-nächsten Nachbarn nicht zu groß gewählt werden, damit der Energieinhalt der *gauche*-Konformation einer Kohlenwasserstoffkette nicht zu groß wird. Um jedoch die korrekte Dichte für einen Kohlenwasserstoff zu erhalten, müssen die van-der-Waals-Radien größer gewählt werden. Man kann dieses Dilemma umgehen, indem man die van-der-Waals-Wechselwirkungen mit den dritt-nächsten Nachbarn und alle anderen derartigen Wechselwirkungen separat behandelt.
 4. Es besteht ein Konflikt zwischen dem Wunsch, an der konzeptionellen Einfachheit eines Kraftfeldes festzuhalten, und dem Versuch, die Anwendungsbreite und die Genauigkeit des Kraftfeldes zu verbessern, indem man es komplexer werden läßt.
 5. Die bestimmten Kraftfeldern innewohnenden Näherungen können eine signifikante Verbesserung der Simulation durch Veränderung der Parameter verhindern. Wendet man beispielsweise Abbruchradien auf weitreichende Coulomb-Kräfte an, so ist es unmöglich, eine richtige Beschreibung der elektrostatischen Effekte zu erhalten.

Die Berücksichtigung der Polarisierbarkeit ist von essentieller Bedeutung für eine genaue Modellierung von Prozessen wie der Bindung von geladenen Liganden. Die Polarisierbarkeit gestattet lediglich eine lokale Ladungsverschiebung und keinen Ladungstransfer. Man kann dies erreichen, indem man statische ab-initio-Methoden oder semiempirische quantenmechanische Verfahren zur adiabatischen Berechnung von Ladungsdichten mit klassischen MD-Simulationen kombiniert: die Quantenladungsdichte wird in Atomladungen umgewandelt, die in einer Reihe von klassischen Simulationsschritten verwendet werden. Anschließend werden die neuen Atomlagen zur Erzeugung einer neuen Quantenladungsverteilung eingesetzt usw.^[191] Diese Art der Behandlung ist nur dann eine Verbesserung gegenüber herkömmlichen Simulationsverfahren, wenn 1) der Hamilton-Operator das weitreichende elektrostatische Feld beinhaltet und 2) die klassische Hamilton-Funktion die sich ändernde Ladungsverteilung konsequent berücksichtigt.

Angesichts der derzeit erreichbaren Genauigkeit der verfügbaren Kraftfelder ist es möglicherweise ratsam, zu prüfen, ob die erhaltenen Resultate kraftfeldabhängig sind.

5.4. Nichtgleichgewichts-Moleküldynamik

In diesem Beitrag haben wir die Computersimulation von Systemen im Gleichgewicht berücksichtigt. Es ist auch möglich, die Bewegungsgleichungen und Randbedingungen so zu ändern, daß das System in einem Nichtgleichgewichtszustand gehalten wird. In einer solchen Nichtgleichgewichts-MD(NEMD)-Simulation wird ein Nichtgleichgewichtsensemble durchmustert. Die NEMD-Simulation ist ein effizientes Verfahren zur Bestimmung von Transportgrößen wie Viskosität, Wärmeleitfähigkeit und Beweglichkeit von Molekülsystemen. Ein Beispiel ist die Untersuchung der molekularen Viskosität von *n*-Alkanen als Funktion der inter-

molekularen Wechselwirkungsfunktion^[192]. In der Literatur finden sich Einführungen in die NEMD-Methoden und ihre Anwendungen^[6, 7]. Die NEMD-Simulation ist ein sich rasch entwickelndes, noch beinahe unerforschtes Gebiet mit vielversprechenden Ansätzen für die praktische Rheologie.

5.5. Die Fortentwicklung der Rechnerleistung

Die Ausweitung des Gebiets der Computersimulation fluidähnlicher Systeme ist durch die stetige und rasante Zunahme der Rechnerleistung in den letzten Jahrzehnten ermöglicht worden. Abbildung 2 deutet eine Zunahme um eine Größenordnung alle fünf bis sieben Jahre an. Dieser Trend wird zumindest bis in die nahe Zukunft anhalten, da die gegenwärtige Zunahme der Rechnerleistung auf dem Siegeszug von Rechnern mit Parallel-Architektur beruht. Die Möglichkeiten parallel arbeitender Prozessoren können bei MD-Simulationen leicht genutzt werden, da die zeitaufwendigste Komponente, die Kraftberechnung, parallel für alle Atome des Systems ausgeführt werden kann. Auch die Integriertionen können leicht parallel durchgeführt werden. Die für eine MD-Simulation erforderliche Rechenzeit hängt linear von der Simulationsdauer und (im Fall von Kräften endlicher Reichweite) der Zahl der Teilchen ab. Daher profitiert diese Art der Berechnung auf optimale Weise von der ständigen Zunahme der Rechnerleistung. Bei quantenmechanischen Berechnungen dagegen ist die benötigte Rechnerleistung annähernd proportional zu N_e^3 (semiempirische Berechnungen oder lokale Dichtefunktionalberechnungen), N_e^4 (Hartree-Fock-Rechnungen) oder sogar N_e^5 (CI-Rechnungen). Hierbei ist N_e die Zahl der elektronischen Freiheitsgrade. Bei klassischen Simulationen ist die erforderliche Rechnerleistung proportional zu N_a oder, bei Berücksichtigung weitreichender Kräfte oder der Polarisierbarkeit, maximal zu N_a^2 , wobei N_a die Zahl der atomaren Freiheitsgrade bezeichnet.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Die Computersimulation dynamischer Prozesse ist nur ein Zweig der Computerchemie und -physik, bei dem ein mathematisches Modell der realen Welt entworfen und seine Auswirkungen auf physikalische oder chemische Größen mit numerischen Methoden berechnet werden. Dies wird in Abbildung 17 verdeutlicht. In diesem Beitrag wurde der Methodik viel Aufmerksamkeit gewidmet, da das Herzstück eines jeden Modells die ihm zugrundeliegenden Näherungen, Annahmen und Vereinfachungen sind. Ein bestimmtes Modell

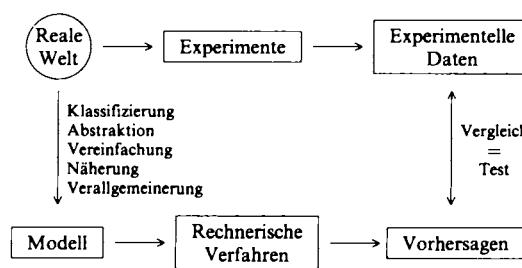


Abb. 17. Computerphysik und -chemie beinhalten den Entwurf und die Erprobung eines (mathematischen) *Modells der realen Welt*.

kann nur dann vernünftig angewendet und seine Leistungsfähigkeit verbessert werden, wenn man seine Grundlagen versteht. Weiter wurde das Hauptaugenmerk auf den Vergleich von Modellvorhersagen mit experimentellen Daten gerichtet, durch den Fehler im Modell (oder Experiment) gefunden werden können. Wegen der Komplexität der aus chemischer Sicht interessanten Systeme wurden theoretische Verfahren erst mit dem Aufkommen und der Weiterentwicklung des Computers praktisch von Interesse. Mit der ständigen Weiterentwicklung von Methodik und Rechnerleistung werden rechnerische Verfahren, insbesondere Computersimulationen, immer weiter in verschiedene Bereiche der Chemie vorstoßen.

In Tabelle 7 haben wir unsere Gedanken über mögliche Entwicklungen und einige Aspekte der Methodik der

Tabelle 7. Die Entwicklung einiger Aspekte von Moleküldynamik-Computersimulationen in der Chemie.

Aspekt	Vergangenheit (1980)	Gegenwart (1990)	Zukunft (2000)
Genauigkeit			
- Atomlagen	$\approx 3 \text{ \AA}$	$\approx 1 \text{ \AA}$	$\approx 0.5 \text{ \AA}$
- Freie Energie	-	$\approx 4 k_B T$	$\approx 2 k_B T$
Kraftfeld	Gruppen von Atomen	alle Atome	Polarisierbarkeit
Umgebung	Vakuum	Lösungsmittel	Membranen
Zeitskala	$\approx 10 \text{ ps}$	$\approx 100 \text{ ps}$	$\gtrsim 1 \text{ ns}$
Systemgröße	$\approx 1000 \text{ Atome}$	$\approx 10000 \text{ Atome}$	$\approx 100000 \text{ Atome}$
Quanten(MD)-Freiheitsgrade	-	einfache Modelle	Enzymreaktionen
Nichtgleichgewichtssimulationen	atomare fluide Systeme	einfache Polymere	Rheologie von molekularen Gemischen

(MD-)Computersimulation und ihrer Anwendung in der Chemie zusammengefaßt. Aus dem Inhalt dieses Beitrags wird deutlich, daß es immer noch eine Anzahl sehr schwieriger Probleme gibt, z.B. die Proteinfaltung oder -kristallisation, die weit jenseits der Möglichkeiten von Simulationsverfahren liegen. Gründe hierfür sind die Größe des zugehörigen Konfigurationsraumes, die Zeitskala des Vorgangs und die nur geringen Unterschiede in der freien Enthalpie des gefalteten und des ungefalteten bzw. des kristallinen und des flüssigen Zustands.

Allen Mitarbeitern und Kollegen danken wir für ihre Hilfe. Diese Arbeit wurde von der Niederländischen Stiftung für Chemische Forschung (SON) mit finanzieller Hilfe der Niederländischen Organisation für die Wissenschaftliche Forschung (NWO) gefördert. Die GROMOS (GROningen MOlecular Simulation)-Programmbibliothek, die zur Anwendung der diskutierten Methoden eingesetzt werden kann, ist für einen symbolischen Betrag bei den Autoren erhältlich.

Eingegangen am 10. Januar 1990 [A 776]
Übersetzt von Dipl.-Chem. Thomas Mager, Würzburg

- [1] R. W. Hockney, J. W. Eastwood: *Computer Simulation using Particles*, McGraw-Hill, New York 1981.
- [2] J. Hermans (Hrsg.): *Molekular Dynamics and Protein Structure*, Polycrystal Book Service, Western Springs, IL, USA 1985.
- [3] G. Ciccotti, W. G. Hoover (Hrsg.): *Molecular-Dynamics Simulation of Statistical-Mechanical Systems* (Proc. Int. School Phys. „Enrico Fermi“, Course 97), North-Holland, Amsterdam 1986.
- [4] D. L. Beveridge, W. L. Jorgensen (Hrsg.): *Computer Simulation of Chemical and Biomolecular Systems* (Ann. N.Y. Acad. Sci. 482 (1986)).

- [5] J. A. McCammon, S. C. Harvey: *Dynamics of Proteins and Nucleic Acids*, Cambridge University Press, London 1987.
- [6] M. P. Allen, D. J. Tildesley: *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon, Oxford 1987.
- [7] G. Ciccotti, D. Frenkel, I. R. McDonald (Hrsg.): *Simulation of Liquids and Solids*, North-Holland, Amsterdam 1987.
- [8] W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner (Hrsg.): *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, Ecom, Leiden 1989.
- [9] C. R. A. Catlow, S. C. Parker, M. P. Allen (Hrsg.): *Computer Modelling of Fluid Polymers and Solids* (NATO ASI Ser. C 293 (1990)).
- [10] M.-L. Saboungi, A. Rahman, J. W. Halley, M. Blander, *J. Chem. Phys.* 88 (1988) 5818.
- [11] W. L. Jorgensen, J. Tirado-Rives, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 1657.
- [12] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen: *Groningen Molecular Simulation (GROMOS) Library Manual*, Biomos, Groningen 1987.
- [13] N. L. Allinger, *J. Am. Chem. Soc.* 99 (1977) 1827; U. Burkert, N. L. Allinger: *Molecular Mechanics*, American Chemical Society, Washington, DC 1982.
- [14] M. Levitt, A. Warshel, *Nature (London)* 253 (1975) 694.
- [15] B. J. Berne in J. U. Brackbill, B. I. Cohen (Hrsg.): *Multiple Time Scales*, Academic Press, New York 1985, S. 419.
- [16] J. A. McCammon, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76 (1979) 3585; *Biopolymers* 19 (1980) 1375.
- [17] B. J. Alder, T. E. Wainwright, *J. Chem. Phys.* 27 (1957) 1208; *ibid.* 31 (1959) 459.
- [18] A. Rahman, *Phys. Rev.* 136 (1964) A 405.
- [19] A. Rahman, F. H. Stillinger, *J. Chem. Phys.* 55 (1971) 3336.
- [20] L. V. Woodcock, *Chem. Phys. Lett.* 10 (1971) 257.
- [21] J. P. Ryckaert, A. Bellermans, *Chem. Phys. Lett.* 30 (1975) 123.
- [22] J. A. McCammon, B. R. Gelin, M. Karplus, *Nature (London)* 267 (1977) 585.
- [23] P. van der Ploeg, H. J. C. Berendsen, *J. Chem. Phys.* 76 (1982) 3271.
- [24] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, J. Hermans, W. G. J. Hol, J. P. M. Postma, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 80 (1983) 4315.
- [25] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, R. G. Geurtsen, H. R. J. Zwinderman, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 482 (1986) 287.
- [26] J. de Vlieg, H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, *Proteins* 6 (1989) 104.
- [27] G. Jacucci, A. Rahman, *J. Chem. Phys.* 69 (1978) 4117.
- [28] W. F. van Gunsteren in C. Troyanowsky (Hrsg.): *Modelling of Molecular Structures and Properties*, Elsevier, Amsterdam 1990.
- [29] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 15 (1987) 197, 211.
- [30] J. Lautz, H. Kessler, R. Kaptein, W. F. van Gunsteren, *J. Comput. Aided Mol. Des.* 1 (1987) 219.
- [31] H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, H. R. J. Zwinderman, R. G. Geurtsen, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 482 (1986) 269.
- [32] A. P. Heiner, R. R. Bott, H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, unveröffentlicht.
- [33] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *J. Biomol. Struct. Dyn.* 6 (1988) 181.
- [34] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 16 (1988) 153.
- [35] R. R. Ernst, G. Bodenhausen, A. Wokaun: *Principles of Nuclear Magnetic Resonance in One and Two Dimensions*, Clarendon, Oxford 1987.
- [36] J. Seelig, *Q. Rev. Biophys.* 10 (1979) 353.
- [37] E. Egberts, H. J. C. Berendsen, *J. Chem. Phys.* 89 (1988) 3718.
- [38] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, J. Hermans in B. Pullman (Hrsg.): *Intermolecular Forces*, Reidel, Dordrecht 1981, S. 331.
- [39] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, T. P. Straatsma, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 6269.
- [40] a) J. Hermans (Hrsg.): *Molecular Dynamics and Protein Structure*, Polycrystal Book Service, Western Springs, IL, USA 1985; b) W. F. van Gunsteren in [40a], S. 5.
- [41] T. P. Straatsma, H. J. C. Berendsen, *J. Chem. Phys.* 89 (1988) 5876.
- [42] P. Dauber-Osguthorpe, V. A. Roberts, D. J. Osguthorpe, J. Wolff, M. Genest, A. T. Hagler, *Proteins* 4 (1988) 31.
- [43] F. A. Momany, R. F. McGuire, A. W. Burgess, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* 79 (1975) 2361.
- [44] M. Levitt, *J. Mol. Biol.* 168 (1983) 595.
- [45] Z. I. Hodes, G. Nemethy, H. A. Scheraga, *Biopolymers* 18 (1979) 1565.
- [46] B. R. Brooks, R. E. Brucolieri, B. D. Olafson, D. J. States, S. Swaminathan, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* 4 (1983) 187.
- [47] S. J. Weiner, P. A. Kollman, D. T. Nguyen, D. A. Case, *J. Comput. Chem.* 7 (1986) 230.
- [48] A. T. Hagler, E. Huler, S. Lifson, *J. Am. Chem. Soc.* 96 (1974) 5319.
- [49] J. Hermans, H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren, J. P. M. Postma, *Biopolymers* 23 (1984) 1513.
- [50] E. Platt, B. Robson, *J. Theor. Biol.* 96 (1982) 381.
- [51] W. L. Jorgensen, J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 962.
- [52] D. W. Rebertus, B. J. Berne, D. Chandler, *J. Chem. Phys.* 70 (1979) 3395.
- [53] S. Lifson, A. T. Hagler, P. Dauber, *J. Am. Chem. Soc.* 101 (1979) 5111.

- [54] G. Nemethy, M. S. Pottle, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* 87 (1983) 1883.
- [55] L. G. Dunfield, A. W. Burgess, H. A. Scheraga, *J. Phys. Chem.* 82 (1978) 2609.
- [56] K. Heinzinger in [9], S. 357.
- [57] A. Paskin, A. Rahman, *Phys. Rev. Lett.* 16 (1966) 300.
- [58] S. N. Ha, A. Giannonna, M. Field, J. W. Brady, *Carbohydr. Res.* 180 (1988) 207.
- [59] D. van Belle, I. Couplet, M. Prevost, S. Wodak, *J. Mol. Biol.* 198 (1987) 721.
- [60] F. J. Vesely, *J. Comput. Phys.* 24 (1977) 361.
- [61] B. J. Alder, E. L. Pollock, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 32 (1981) 311.
- [62] P. Barnes, J. L. Finney, J. P. Nicholas, J. E. Quinn, *Nature (London)* 282 (1979) 459.
- [63] A. Warshel, H. Levitt, *J. Mol. Biol.* 103 (1976) 227.
- [64] S. T. Russell, A. Warshel, *J. Mol. Biol.* 185 (1985) 389.
- [65] W. G. J. Hol, P. T. van Duynen, H. J. C. Berendsen, *Nature (London)* 273 (1978) 443.
- [66] H. J. C. Berendsen in [40a], S. 18.
- [67] A. Warshel, S. T. Russell, *Q. Rev. Biophys.* 17 (1984) 283.
- [68] B. R. Brooks in K. F. Jensen, D. G. Truhlar (Hrsg.): *Supercomputer Research in Chemistry and Chemical Engineering (ACS Symp. Ser. 353)* (1987) 123.
- [69] J. Aqvist, W. F. van Gunsteren, M. Leijonmarck, O. Tapia, *J. Mol. Biol.* 183 (1985) 461.
- [70] A. J. C. Ladd, *Mol. Phys.* 33 (1977) 1039; *ibid.* 36 (1978) 463.
- [71] H. L. Friedman, *Mol. Phys.* 29 (1975) 1533.
- [72] J. Warwick, H. C. Watson, *J. Mol. Biol.* 157 (1982) 671.
- [73] J. P. van Eerden in W. K. Olson (Hrsg.): *Nucleic Acid Conformation and Dynamics (Rep. NATO/CECAM Workshop)*, CECAM, Orsay 1983, S. 61.
- [74] P. B. Shaw, *Phys. Rev. A* 32 (1985) 2476.
- [75] R. J. Zauhar, R. S. Morgan, *J. Mol. Biol.* 186 (1985) 815; *J. Comput. Chem.* 9 (1988) 171.
- [76] P. Ewald, *Ann. Phys. (Leipzig)* 64 (1921) 253.
- [77] S. W. de Leeuw, J. W. Perram, E. R. Smith, *Proc. R. Soc. London A* 373 (1980) 27.
- [78] D. M. Heyes, *J. Chem. Phys.* 74 (1981) 1924.
- [79] K. B. Wiberg, R. H. Boyd, *J. Am. Chem. Soc.* 94 (1972) 8426.
- [80] M. Lipton, W. C. Still, *J. Comput. Chem.* 9 (1988) 343.
- [81] J. Moul, M. N. G. James, *Proteins* 1 (1986) 146.
- [82] K. D. Gibson, H. A. Scheraga, *J. Comput. Chem.* 8 (1987) 826.
- [83] S. H. Northrup, J. A. McCammon, *Biopolymers* 19 (1980) 1001.
- [84] G. M. Crippen in D. Bawden (Hrsg.): *Chemometric Research Studies Series*, Wiley, New York 1983.
- [85] T. Havel, I. D. Kuntz, G. M. Crippen, *Bull. Math. Biol.* 45 (1983) 665.
- [86] T. Havel, K. Wüthrich, *Bull. Math. Biol.* 46 (1984) 673.
- [87] R. P. Sheridan, R. Nilakantan, J. S. Dixon, R. Venkataraghavan, *J. Med. Chem.* 29 (1986) 899.
- [88] A. DiNola, H. J. C. Berendsen, O. Edholm, *Macromolecules* 17 (1984) 2044.
- [89] M. Berkowitz, J. A. McCammon, *Chem. Phys. Lett.* 90 (1982) 215.
- [90] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, J. A. C. Rullmann, *Mol. Phys.* 44 (1981) 69.
- [91] Shi Yun-yu, Wang Lu, W. F. van Gunsteren, *Mol. Simulation* 1 (1988) 369.
- [92] T. Akesson, B. Jönsson, *Mol. Phys.* 54 (1985) 369.
- [93] S. Kirkpatrick, C. D. Gelatti, Jr., M. P. Vecchi, *Science (Washington D.C.)* 220 (1983) 671.
- [94] R. A. Donnelly, J. W. Rogers, Jr., *Int. J. Quantum Chem. Quantum Chem. Symp.* 22 (1988) 507.
- [95] Z. Li, H. A. Scheraga, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 84 (1987) 6611.
- [96] W. Braun, N. Go, *J. Mol. Biol.* 186 (1985) 611.
- [97] W. F. van Gunsteren, M. Karplus, *Biochemistry* 21 (1982) 2259.
- [98] G. L. Seibel, U. C. Singh, P. A. Kollman, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 6537.
- [99] K. Remerie, W. F. van Gunsteren, J. B. F. N. Engberts, *Chem. Phys.* 101 (1986) 27.
- [100] M. J. Mandell, *J. Stat. Phys.* 15 (1976) 299.
- [101] L. R. Pratt, S. W. Haan, *J. Chem. Phys.* 74 (1981) 1864, 1873.
- [102] S. Gupta, J. M. Haile, *Chem. Phys.* 83 (1984) 481.
- [103] D. J. Adams, *Chem. Phys. Lett.* 62 (1979) 329.
- [104] J. B. Gibson, A. N. Goland, M. Milgram, G. H. Vineyard, *Phys. Rev.* 120 (1960) 1229.
- [105] C. L. Brooks III, M. Karplus, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 6312.
- [106] A. T. Brünger, C. L. Brooks III, M. Karplus, *Chem. Phys. Lett.* 105 (1984) 495.
- [107] C. L. Brooks III, A. T. Brünger, M. Karplus, *Biopolymers* 24 (1985) 843.
- [108] A. T. Brünger, C. L. Brooks III, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 82 (1985) 8458.
- [109] W. G. Hoover, D. J. Evans, R. B. Hickman, A. J. C. Ladd, W. T. Ashurst, B. Moran, *Phys. Rev. A* 22 (1980) 1690.
- [110] D. J. Evans, *J. Chem. Phys.* 78 (1983) 3297.
- [111] J. M. Haile, S. Gupta, *J. Chem. Phys.* 79 (1983) 3067.
- [112] S. Nosé, *Mol. Phys.* 52 (1984) 255.
- [113] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola, J. R. Haak, *J. Chem. Phys.* 81 (1984) 3684.
- [114] H. C. Andersen, *J. Chem. Phys.* 72 (1980) 2384.
- [115] D. M. Heyes, *Chem. Phys.* 82 (1983) 285.
- [116] T. Schneider, E. Stoll, *Phys. Rev. B* 17 (1978) 1302; *ibid. B* 18 (1978) 6468.
- [117] D. J. Evans, G. P. Morriss, *Chem. Phys.* 77 (1983) 63; *Comput. Phys. Rep.* 1 (1984) 297.
- [118] J. M. Haile, H. W. Graben, *J. Chem. Phys.* 73 (1980) 2421.
- [119] M. Parrinello, A. Rahman, *Phys. Rev. Lett.* 45 (1980) 1196; *J. Appl. Phys.* 52 (1981) 7182; *J. Chem. Phys.* 76 (1982) 2662.
- [120] M. Parrinello, A. Rahman, P. Vashishta, *Phys. Rev. Lett.* 50 (1983) 1073.
- [121] S. Nosé, M. L. Klein, *Mol. Phys.* 50 (1983) 1055.
- [122] W. H. Press, B. P. Flannery, S. A. Teukolsky, W. T. Vetterling: *Numerical Recipes*, Cambridge University Press, Cambridge, England 1986.
- [123] C. W. Gear: *Numerical Initial Value Problems in Ordinary Differential Equations*, Prentice-Hall, Englewood Cliffs, NJ, USA 1971.
- [124] L. Verlet, *Phys. Rev.* 159 (1967) 98.
- [125] D. Beeman, *J. Comput. Phys.* 20 (1976) 130.
- [126] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Mol. Phys.* 34 (1977) 1311.
- [127] H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren in [3], S. 43.
- [128] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *Mol. Simulation* 1 (1988) 173.
- [129] G. Ciccotti, M. Ferrario, J.-P. Ryckaert, *Mol. Phys.* 46 (1982) 875.
- [130] F. J. Vesely, *Mol. Phys.* 53 (1984) 505.
- [131] H. J. C. Berendsen, W. F. van Gunsteren in J. W. Perram (Hrsg.): *The Physics of Superionic Conductors and Electrode Materials (NATO ASI Ser. B92)* (1983) 221.
- [132] W. F. van Gunsteren, *Mol. Phys.* 40 (1980) 1015.
- [133] J. Barrocas, D. Levesque, B. Quentrec, *Phys. Rev. A* 7 (1973) 1092.
- [134] P. S. Y. Cheung, *Chem. Phys. Lett.* 40 (1976) 19.
- [135] D. J. Evans, S. Murad, *Mol. Phys.* 34 (1977) 327.
- [136] M. Fixman, *J. Chem. Phys.* 69 (1978) 1527.
- [137] J. Wittenburg: *Dynamics of Systems of Rigid Bodies*, Teubner, Stuttgart 1977.
- [138] J. P. Ryckaert, G. Ciccotti, H. J. C. Berendsen, *J. Comput. Phys.* 23 (1977) 327.
- [139] W. F. van Gunsteren, M. Karplus, *Macromolecules* 15 (1982) 1528.
- [140] G. Ciccotti, M. Ferrario, J. P. Ryckaert, *Mol. Phys.* 47 (1982) 1253.
- [141] W. F. van Gunsteren in W. F. van Gunsteren, P. K. Weiner (Hrsg.): *Computer Simulation of Biomolecular Systems*, Escam, Leiden 1989, S. 27.
- [142] W. B. Street, D. J. Tildesley, G. Saville, *Mol. Phys.* 35 (1978) 639.
- [143] O. Teleman, B. Jönsson, *J. Comput. Chem.* 7 (1986) 58.
- [144] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, F. Colonna, D. Perahia, J. P. Hollenberg, D. Lelloch, *J. Comput. Chem.* 5 (1984) 272.
- [145] R. Boelens, R. M. Scheek, J. H. van Boom, R. Kaptein, *J. Mol. Biol.* 193 (1987) 213.
- [146] B. W. Matthews, *Nature (London)* 335 (1988) 294.
- [147] M. H. Caruthers, *Acc. Chem. Res.* 13 (1980) 155.
- [148] J. H. Miller, *J. Mol. Biol.* 180 (1984) 205.
- [149] H. Schindler, J. Seelig, *J. Chem. Phys.* 59 (1973) 1841.
- [150] R. Kaptein, R. Boelens, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Biochemistry* 27 (1988) 5389.
- [151] W. F. van Gunsteren, R. Kaptein, E. R. P. Zuiderweg in W. K. Olson (Hrsg.): *Nucleic Acid Conformation and Dynamics (Rep. NATO/CECAM Workshop)*, CECAM, Orsay 1984, S. 70.
- [152] G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *Protein Eng.* 1 (1987) 275.
- [153] J. Lautz, H. Kessler, J. M. Blaney, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Int. J. Pept. Protein Res.* 33 (1989) 281.
- [154] M. Nilges, G. M. Clore, A. M. Gronenborn, *FEBS Lett.* 239 (1988) 29.
- [155] H. Kessler, C. Griesinger, J. Lautz, A. Müller, W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *J. Am. Chem. Soc.* 110 (1988) 3393.
- [156] A. E. Torda, R. M. Scheek, W. F. van Gunsteren, *Chem. Phys. Lett.* 157 (1989) 289.
- [157] A. T. Brünger, J. Kuriyan, M. Karplus, *Science (Washington D.C.)* 235 (1987) 458.
- [158] P. Gros, M. Fujinaga, A. Mattevi, F. M. D. Vellieux, W. F. van Gunsteren, W. G. J. Hol in J. Goodfellow, K. Henrick, R. Hubbard (Hrsg.): *Molecular Simulation and Protein Crystallography (Proc. Joint CCP4/CCP5 Study Weekend)*, SERC, Daresbury 1989, S. 1.
- [159] P. Gros, M. Fujinaga, B. W. Dijkstra, K. H. Kalk, W. G. J. Hol, *Acta Crystallogr. Sect. B* 45 (1989) 488.
- [160] R. R. Bott, *World Biotech. Rep.* 2 (1985) 51.
- [161] W. F. van Gunsteren, H. J. C. Berendsen, *J. Mol. Biol.* 176 (1984) 559.
- [162] P. Krüger, W. Strassburger, A. Wollmer, W. F. van Gunsteren, *Eur. Biophys. J.* 13 (1985) 77.
- [163] J. E. H. Koehler, W. Saenger, W. F. van Gunsteren, *J. Mol. Biol.* 203 (1988) 241.
- [164] J. Lautz, H. Kessler, W. F. van Gunsteren, H. P. Weber, R. M. Wenger, *Biopolymers* (1990), im Druck.
- [165] D. L. Beveridge, F. M. DiCapua, *Annu. Rev. Biophys. Biophys. Chem.* 18 (1989) 431.
- [166] D. A. Matthews, J. T. Bolin, J. M. Burridge, D. J. Filman, K. W. Volz, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* 260 (1985) 392.

- [167] D. A. Matthews, J. T. Bolin, J. M. Burridge, D. J. Filman, K. W. Volz, B. T. Kaufman, C. R. Bedell, J. N. Champness, D. K. Stammers, J. Kraut, *J. Biol. Chem.* **260** (1985) 381.
- [168] B. Klar, B. Hingerty, W. Saenger, *Acta Crystallogr. Sect. B36* (1980) 1154.
- [169] Z. Otwowski, R. W. Schevitz, R. G. Zhang, C. L. Lawson, A. Joachimiak, R. Q. Marmorstein, B. F. Luisi, P. B. Sigler, *Nature (London)* **335** (1988) 321.
- [170] V. Vlachy, D. J. Haymet, *J. Chem. Phys.* **84** (1986) 5874.
- [171] J. Tallon, *Phys. Rev. Lett.* **57** (1986) 2427.
- [172] R. W. Impey, M. Sprik, M. L. Klein, *J. Chem. Phys.* **83** (1985) 3638.
- [173] F. F. Abraham, W. E. Rudge, D. J. Auerbach, S. W. Koch, *Phys. Rev. Lett.* **52** (1984) 445.
- [174] D. M. Heyes, M. Barber, J. H. R. Clarke, *Surf. Sci.* **105** (1981) 225.
- [175] V. Rossato, G. Ciccotti, V. Pontikis, *Phys. Rev. B33* (1986) 1860.
- [176] U. Landman, W. D. Luedtke, R. N. Barnett, C. L. Cleveland, M. W. Ribarsky, E. Arnold, S. Ramesh, H. Baumgart, A. Martinez, B. Khan, *Phys. Rev. Lett.* **56** (1986) 155.
- [177] J. G. Powles, G. Rickayzen, *Mol. Phys.* **38** (1979) 1875.
- [178] W. G. Gibson, *Mol. Phys.* **28** (1974) 793.
- [179] P. H. Berens, D. H. J. Mackay, G. M. White, K. R. Wilson, *J. Chem. Phys.* **79** (1983) 2375.
- [180] B. J. Berne, G. D. Harp, *Adv. Chem. Phys.* **17** (1970) 63.
- [181] J. A. Barker, *J. Chem. Phys.* **70** (1979) 2914.
- [182] D. Chandler, P. G. Wolynes, *J. Chem. Phys.* **74** (1981) 4078.
- [183] B. de Raedt, M. Sprik, M. Klein, *J. Chem. Phys.* **80** (1984) 5719.
- [184] C. Zheng, J. A. McCammon, P. G. Wolynes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **86** (1989) 6441.
- [185] E. J. Heller, *J. Chem. Phys.* **62** (1975) 1544; *ibid.* **64** (1976) 63.
- [186] N. Corbin, K. Singer, *Mol. Phys.* **46** (1982) 671.
- [187] K. Singer, W. Smith, *Mol. Phys.* **57** (1986) 761.
- [188] R. Carr, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **55** (1985) 2471.
- [189] A. Selloni, P. Carnevali, R. Carr, M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* **59** (1987) 823.
- [190] C. H. Bennett, *J. Comput. Phys.* **19** (1975) 297.
- [191] P. A. Bash, M. J. Field, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **109** (1987) 8092.
- [192] J. H. R. Clarke, D. Brown, *J. Chem. Phys.* **86** (1987) 1542.