

# Quantenmechanische und molekülmechanische Rechnungen zur Lösung chemischer Probleme – der Chemie-Nobelpreis 2013\*\*

Gerrit Groenhof\*

Molekülmechanik · Nobel-Preis · Quantenchemie

Leben lässt sich laut Richard Feynman vollständig aus der Bewegung von Atomen verstehen.<sup>[1]</sup> Diese Bewegung der Atome kann allerdings nicht direkt beobachtet werden, da die dazu notwendige zeitliche und räumliche Auflösung in Experimenten nur schwer zu realisieren ist. Statt Experimenten könnten sich Computersimulationen nutzen lassen, da die physikalischen Gesetze zur mathematischen Behandlung der Chemie vollständig bekannt sind, wie schon Paul Dirac festgestellt hat.<sup>[2]</sup> Allerdings hat er auch erkannt, dass die genaue Anwendung dieser physikalischen Gesetze zu Gleichungen führt, die nicht exakt lösbar sind, und deshalb effiziente Näherungsverfahren zur Beschreibung der wichtigsten Eigenschaften komplexer atomarer Systeme nötig sind.<sup>[2]</sup>

Fünfundvierzig Jahre später wurde Diracs Traum Wirklichkeit. Der diesjährige Chemie-Nobelpreis geht an Martin Karplus, Michael Levitt und Arieh Warshel für ihre Beiträge zur Entwicklung von Näherungsverfahren für die Berechnung komplexer Systeme. Die Preisträger haben Mitte der 1970er Jahre Kraftfelder – eine Parametrisierung der elektronischen Energie mit analytischen Funktionen – eingeführt, um die rechenintensive Auswertung der elektronischen Wellenfunktion zur Bestimmung des Potentials zu vermeiden. Für große Systeme können sorgfältig parametrisierte Kraftfelder die Genauigkeit von quantenmechanischen Berechnungen in einem Bruchteil der Rechenzeit erreichen. Mit solchen Kraftfeldern konnten die Nobelpreisträger als Erste die Bewegung von Proteinen am Computer beobachten.<sup>[3,4]</sup>

Ihre Arbeit markiert den Beginn einer Ära, in der Proteine nicht mehr als statische Strukturen, sondern als höchst dynamische molekulare Nanomaschinen gesehen werden. Wenn schon das Bild einer Kristallstruktur mehr sagt als tausend Worte, wird der Film einer Moleküldynamik(MD)-Simulation noch viel mehr über die Funktion eines Proteins aussagen. Karplus, Levitt, Warshel und viele andere Theoretiker haben also Feynmans Idee, dass man die Bewegung von Atomen verstehen muss, um die Prozesse des Lebens – zunächst einmal die Funktion von Proteinen – zu begreifen, mit Leben erfüllt. Über die letzten vier Jahrzehnte haben das

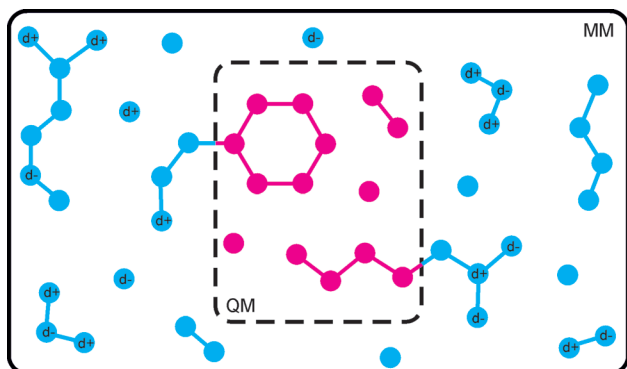
immense Wachstum der Rechenleistung, die Fortschritte in der Algorithmenentwicklung und die Verbesserungen bei den Kraftfeldern MD-Simulationen zu einer wichtigen und quantitativen Technik werden lassen, und drei ihrer Erfinder haben jetzt dafür die höchste wissenschaftliche Auszeichnung bekommen. Welche Höchstleistungen auf diesem Forschungsgebiet heute möglich sind, demonstriert eine Arbeit der Gruppe von David Shaw; ihr ist es 2011 gelungen, die Faltung von mehreren kleinen Proteinen de novo zu simulieren.<sup>[5]</sup> Sie haben damit gezeigt, dass es möglich ist, die Struktur von Proteinen allein aus deren Aminosäuresequenz (den Gesetzen der Biologie) und den Gesetzen der Physik zu berechnen.

Trotz ihres Erfolgs in der Beschreibung der Proteindynamik sind Kraftfelder nicht für die Simulation von beispielsweise chemischen Reaktionen geeignet, da diese eine Änderung der elektronischen Struktur mit sich bringen. Hier ist für die Simulation der Prozesse vielmehr eine explizite quantenmechanische (QM-) Beschreibung der Elektronen notwendig. Die Bestimmung der elektronischen Wellenfunktion in jedem Schritt einer MD-Simulation ist allerdings so rechenaufwendig, dass das ein Haupthindernis bei der Verwendung von Computern zum Verständnis der enzymatischen Katalyse in der Biochemie ist. Die Preisträger haben einen hybriden Ansatz entwickelt, der nur einen kleinen Teil des Systems quantenmechanisch berechnet, während der Rest weiterhin mit den weniger aufwendigen molekülmechanischen (MM-) Kraftfeldern berechnet wird (Abbildung 1).

Dieser hybride QM/MM-Multiskalenansatz hat sich, vor allem wegen der lokalen Natur chemischer Reaktionen, als sehr erfolgreich erwiesen. Oft kann zwischen einem Reaktionszentrum, dessen Atome direkt an der chemischen Reaktion beteiligt sind, und der Umgebung unterschieden werden. So sind an vielen chemischen Reaktionen in Lösung nur die Reaktanten und die ersten Solvathüllen beteiligt, während der Rest des Lösungsmittels nicht direkt beteiligt ist, aber durch seine sterische, elektrostatische oder entropische Kopplung mit dem Reaktionszentrum die Reaktion beeinflusst. Dasselbe gilt für die meisten Enzyme, deren Katalyse im aktiven Zentrum stattfindet. Das umgebende Protein ermöglicht die chemische Reaktion durch seinen sterischen und elektrostatischen Einfluss.

[\*] Dr. G. Groenhof  
Department of Chemistry & Nanoscience Center  
University of Jyväskylä (Finnland)

[\*\*] Der Autor dankt der Akademie von Finnland für finanzielle Unterstützung.

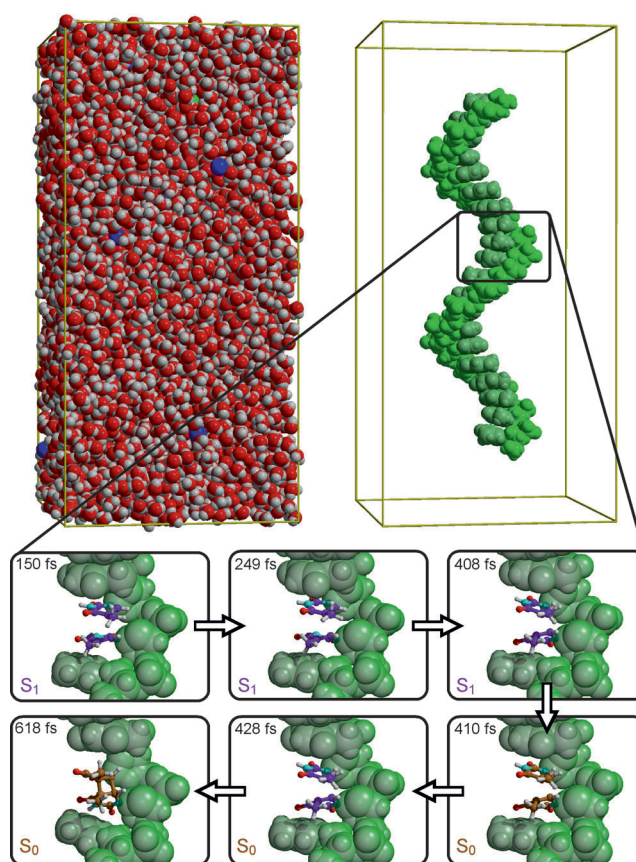


**Abbildung 1.** Der QM/MM-Ansatz. Die chemische Reaktion findet in einem kleinen Teil des Systems statt, der quantenmechanisch beschrieben wird. Der Rest des Systems wird mithilfe eines Kraftfeldes berechnet.

Diese Aufteilung des Systems spiegelt sich im QM/MM-Hamilton-Operator wider. Er umfasst drei Arten von Wechselwirkungen: die zwischen Atomen in der quantenmechanischen Region, die zwischen Atomen in der molekularmechanischen Region und schließlich die zwischen den beiden Subsystemen. In der QM-Region werden die Elektronen mit Ab-initio-, Dichtefunktional- oder semiempirischen Methoden beschrieben; in der MM-Region werden Kraftfelder verwendet. Die wirkliche Herausforderung ist es, die Kopplung der beiden Subsysteme richtig zu beschreiben. Die Energieterme für diese Kopplung wurden von Warshel und Levitt hergeleitet.<sup>[6]</sup> Mit dieser bahnbrechenden Veröffentlichung über den Katalysemechanismus von Lysozym hatten die beiden die Möglichkeiten des QM/MM-Ansatzes demonstriert. Dennoch machten erst Karplus und Kollegen die QM/MM-Methode in der wissenschaftlichen Gemeinschaft wirklich bekannt, indem sie eine Schnittstelle für semiempirische QM/MM-Berechnungen in ihr Softwarepaket CHARMM integrierten.<sup>[7]</sup>

Seitdem haben QM/MM-Berechnungen detaillierte Einsicht in eine große Bandbreite an Enzymreaktionen gewährt.<sup>[8]</sup> Mit QM/MM-Berechnungen lassen sich anders als mit Mutationsexperimenten der Einfluss von einzelnen Aminosäuren auf die Katalyse und alternative Reaktionsmechanismen untersuchen, ohne die Struktur des Proteins zu stören. Deshalb haben QM/MM-Methoden einen unschätzbaren Beitrag zum Verständnis der evolutionären Entwicklung der katalytischen Wirkung von Enzymen geliefert. Die Einblicke auf atomarer Ebene aus solchen Simulationen haben die Ansicht von Linus Pauling bestätigt,<sup>[9]</sup> dass Enzyme chemische Reaktionen katalysieren, indem sie die Übergangszustände in einer vororganisierten, polaren Umgebung stabilisieren. Abweichungen zwischen dem Ergebnis einer QM/MM-Berechnung und einer experimentell bestimmten Kinetik deuten oft eher auf ein zu geringes Sampling in den Simulationen als auf Mängel in der QM/MM-Methode selbst hin. Unter Sampling versteht man hier das Konformationsraum des Enzyms absuchen. Dies unterstreicht die Notwendigkeit, das Sampling von Konfigurationen zu verbessern, ein weiteres Gebiet, auf dem die Preisträger bahnbrechende Beiträge geleistet haben.

QM/MM-Berechnungen können nicht nur auf Enzyme, sondern auf chemische Reaktionen in jedem komplexen System angewendet werden, da es keine prinzipiellen Beschränkungen auf bestimmte quantenmechanische Methoden oder Kraftfelder gibt. Insbesondere ist der QM/MM-Ansatz nicht auf den elektronischen Grundzustand beschränkt. Warshel hat als Erster überhaupt die Photoisomerisierung des Retinalmoleküls in Rhodopsin untersucht,<sup>[10]</sup> indem er eine geschickte Darstellung der damals unbekannten Proteinstruktur mit einer Methode zur Berechnung der elektronischen Zustände von konjugierten Chromophoren kombinierte, die er und Karplus einige Jahre zuvor entwickelt hatten.<sup>[11]</sup> Heutzutage werden QM/MM-Methoden routinemäßig verwendet, um optische Eigenschaften und die Dynamik von angeregten Zuständen in biologischen System zu berechnen, wie in Abbildung 2 dargestellt ist. In photochemischen Reaktionen spielen Quanteneffekte der Atomkerne eine wich-



**Abbildung 2.** QM/MM-Simulation eines angeregten Thyminpaares in einem dT<sub>20</sub>-Einzelstrang-DNA-Molekül in Wasser. Die QM-Region ist in Kugel-Stab-Darstellung gezeigt, die MM-Region in der Kalottendarstellung. Die Momentaufnahmen zeigen, wie die Thyminbasen innerhalb von Femtosekunden nach Absorption eines UV-Photons bei  $t = 0$  fs dimerisieren. Die beiden Thyminbasen wurden mit der quantenchemischen Methode CASSCF(8,8)/6-31G beschrieben. Für den Rest der DNA sowie die Natrium- und Chloridionen wurde das Amber-Kraftfeld und für die Wassermoleküle das tip3p-Wassermodell verwendet. Ein Übergang vom ersten angeregten Zustand ( $S_1$ ) in den Grundzustand ( $S_0$ ) wird ausgelöst, wenn die Trajektorie den Saum eines konischen Schnittes der Potentialflächen der beiden elektronischen Zustände erreicht.

tige Rolle, allerdings ist eine geeignete Beschreibung dieser Effekte in größeren Systemen bisher nicht bekannt. Deshalb ist heute die Entwicklung von Methoden, die die Atomkerne zurück in das Reich der Quantenmechanik bringen, eine der großen Herausforderungen in der computergestützten Chemie.

Die Verleihung des Chemie-Nobelpreises 2013 an drei der wichtigsten Pioniere der computergestützten Chemie unterstreicht die Bedeutung von Computersimulationen in so unterschiedlichen Gebieten wie Chemie, Biophysik, Strukturbiologie und Materialwissenschaften. Computersimulationen werden heute vielfach verwendet, um experimentelle Ergebnisse zu interpretieren, um Hypothesen zu testen und um zu Experimenten zu inspirieren. Die diesjährigen Chemie-Nobelpreisträger haben ihre Karrieren der Entwicklung von Methoden gewidmet, mit denen die Grundlagen der Biologie am Computer studiert werden können.

Eingegangen am 21. Oktober 2013

Online veröffentlicht am 7. November 2013

- 
- [1] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. L. Sands, *The Feynman Lectures on Physics*, Addison-Wesley, Reading, **1963**; <http://www.feynmanlectures.info/>.
  - [2] P. A. M. Dirac, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1929**, 123, 714.
  - [3] M. Levitt, A. Warshel, *Nature* **1975**, 253, 694–698.
  - [4] J. A. McCammon, B. R. Gelin, M. Karplus, P. G. Wolynes, *Nature* **1976**, 262, 325–326.
  - [5] K. Lindorff-Larsen, S. Piana, R. O. Dror, D. E. Shaw, *Science* **2011**, 334, 517–520.
  - [6] A. Warshel, M. Levitt, *J. Mol. Biol.* **1976**, 103, 227–249.
  - [7] M. J. Field, P. A. Bash, M. Karplus, *J. Comput. Chem.* **1990**, 11, 700–733.
  - [8] H. M. Senn, W. Thiel, *Angew. Chem.* **2009**, 121, 1220–1254; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 1198–1229.
  - [9] L. Pauling, *Nature* **1948**, 161, 707–709.
  - [10] A. Warshel, *Nature* **1976**, 260, 679–683.
  - [11] A. Warshel, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5612–5625.