

## Kapitel 4

# Durchführung der Simulation

Die Computersimulationen werden mit der CHARMM22-Energiefunktion durchgeführt (MacKerell et al. 1998). Die Wassermoleküle werden dabei als SPC/E-Wassermodell parametrisiert (Berendsen et al. 1987). Die  $\beta$ -Cyclodextrine setzen sich aus sieben  $\alpha$ ,D-Glucosen zusammen, die mit einer  $\alpha(1 \rightarrow 4)$ -Bindung miteinander gebunden sind. Die Ladungsverteilung wird aus Spartanrechnungen mit dem 6-31G\* Datensatz nach einer Geometrieoptimierung mit einem bzw. drei  $\alpha$ ,D-Glucosen abgeleitet. Der Parametersatz (RTF-File) mit den Ladungen ist im Anhang B aufgeführt.

Ich führe insgesamt dreizehn Computersimulationen durch. Fünf Molekulardynamik(MD)-Simulationen werden für ein kleines System von vier  $\beta$ -Cyclodextrinen mit den fünf verschiedenen in Tabelle 2.2 aufgelisteten Feuchten, sieben weitere Simulationen werden mit großen Systemen von 24  $\beta$ -Cyclodextrinen durchgeführt. Fünf davon werden mit den gleichen fünf verschiedenen Feuchten wie oben simuliert, eine MD-Dynamik mit exakt symmetrischen Anfangsbedingungen, d. h. die Wassermoleküle, die jedem  $\beta$ -Cyclodextrin zugeordnet sind, befinden sich gemäß den Symmetrieeigenschaften des Kristalls an äquivalenten Positionen; und eine Rechnung wird bei 15 % Feuchte durchgeführt, bei der die Sauerstoffatome O(4) der  $\beta$ -Cyclodextrine mittels eines harmonischen Energieterms

$$E_{\text{harm. cons.}}(\vec{r}) = \frac{k}{2}(\vec{r} - \vec{r}_0)^2 \quad (4.1)$$

mit einer Kraftkonstante von  $k = 0.05 \text{ kcal mol}^{-1}$  bezüglich der Kristallstrukturkoordinaten  $\vec{r}_0$  festgehalten werden. Bei der dreizehnten Computersimulation wird die Dynamik eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser numerisch beschrieben, um eine Beispieldynamik ohne den Einfluß der Kristallstruktur zu haben.

Die Koordinaten der Schweratome eines  $\beta$ -Cyclodextrins und der Sauerstoffatome der Wassermoleküle werden aus der Kristallstrukturanalyse von Steiner & Koellner 1994 übernommen. Für die MD-Simulation eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser habe ich die Kristallstruktur eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls und zwölf Wassermolekülen, die dieses  $\beta$ -Cyclodextrin umgeben, bei 100 % Feuchte zugrundegelegt. Die Koordinaten der Wasserstoffatome werden mittels eines speziellen Algorithmus von CHARMM unter Berücksichtigung der bekannten Struktur ermittelt. Dabei werden – soweit möglich – van der Waals-Kontakte der Wasserstoffatome zu den schon in der Struktur vorhandenen Atomen durch Energieminimieren der Koordinaten der Wasserstoffatome bei festgehaltenen Schweratomen vermieden.

Nach diesem Schritt sind die Koordinaten für eine Symmetrieeinheit des  $\beta$ -Cyclodextrinkristalls vollständig. Entsprechend den Symmetrieeigenschaften des Kristalls werden die Koordinaten der beiden  $\beta$ -Cyclodextrine und der beiden Wassermolekülsätze in einer Einheitszelle bestimmt. Durch Anfügen einer zweiten Einheitszelle, die in y-Richtung um die Länge der Kristallachse b verschoben wird (die Kristallachsen a und c liegen in der Ebene, die von den Koordinatenachsen x und z aufgespannt werden),

ist das kleine System mit vier  $\beta$ -Cyclodextrinen, das die Maße von  $1a \times 2b \times 1c$  hat, vollständig. Analog habe ich die Koordinaten für das große System mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinen erhalten, das die Maße von  $2a \times 3b \times 2c$  besitzt.

Die Maße für das kleine System ergeben sich dabei aus der Minimalvoraussetzung für Computersimulationen von molekularen Systemen mit periodischen Randbedingungen, daß kein Atom mit sich selber wechselwirken darf, d. h. die Kantenlänge des Systems muß mindestens die Länge des Abschneideradius  $r_{off}$  haben. Damit werden dann also für Werte als Abschneideradius, die für die Simulation des  $\beta$ -Cyclodextrinkristalls mit 15 % Feuchte größer als die Kristallachse  $b = 10.158 \text{ \AA}$  sind, in dieser Kristallrichtung zwei Kristalleinheitszellen benötigt. Das große System genügt mit seinen Maßen den allgemeinen Anforderungen, daß kein Molekül über die periodischen Randbedingungen mit sich selber wechselwirken darf.

Die so entstandenen molekularen Systeme enthalten eine zu große Zahl von Wassermolekülen, da in den Röntgenkristallstrukturen auch die Positionen der Wassermoleküle aufgelöst wurden, die nur zum Teil besetzt sind. So stehen z. B. in einem Datensatz, in dem es – als Folge der für die Kristallstrukturanalyse eingestellten Feuchte – zwölf Wassermoleküle pro  $\beta$ -Cyclodextrin gibt, 15 Koordinaten für Sauerstoffatome von Wassermolekülen. Die Anzahl der Wassermoleküle habe ich unter angenäherter Beachtung der Besetzungswahrscheinlichkeiten entsprechend der Tabelle 2.2 verringert.

Um die Translationssymmetrie des Kristalls auch außerhalb des explizit modellierten Kristalls aufrecht zu erhalten, habe ich das molekulare System mit periodischen Randbedingungen ausgestattet. Hierauf erfolgt eine Minimierung der Energie mit festgehaltenen Koordinaten aller Schweratome. Der Abschneideradius  $r_{off}$  beträgt während der gesamten Energieminimierungen und MD-Simulationen  $13.0 \text{ \AA}$ . Dieser Wert entspricht einem Kompromiß zwischen der Notwendigkeit, die Rechenzeit bei der Energieminimierung und MD-Simulation zu minimieren und in der Nähe des optimalen Wertes  $r_{off} = 15.0 \text{ \AA}$  für die Diffusionskonstante von SPC/E-Wasser zu bleiben (Blumhagen et al. 1995). Danach werden bei dem kleinen molekularen System bei einer weiteren Energieminimierung die Schweratome der  $\beta$ -Cyclodextrine festgehalten und nur die Wassermoleküle und die Wasserstoffatome der  $\beta$ -Cyclodextrine energieminiert. Als letzter Schritt zur Vorbereitung des molekularen Systems für die Simulation der Dynamik von  $\beta$ -Cyclodextrinkristallen wird eine Energieminimierung angeschlossen, bei der sämtliche Atome entsprechend der Energiefunktion frei beweglich sind.

Das einzelne  $\beta$ -Cyclodextrinmolekül habe ich mit einem Würfel mit SPC/E Wassermolekülen mit einer Kantenlänge von  $40 \text{ \AA}$  umgeben. Dazu wurden aus dem Würfel alle die Wassermoleküle herausgeschnitten, deren Sauerstoffatome einen geringeren Abstand als  $2.5 \text{ \AA}$  zu einem Schweratom des  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls oder eines der zum  $\beta$ -Cyclodextrin gehörenden Wassermoleküle hat. Auch dieses molekulare System wurde mit periodischen Randbedingungen ausgestattet und mit demselben Abschneideradius von  $r_{off} = 13.0 \text{ \AA}$  eine Energieminimierung durchgeführt. Im ersten Teil wurden dabei die Koordinaten der Schweratome der Kristallstruktur fixiert und erst im zweiten Teil mit in die Energieminimierung der Koordinaten der Atome des Systems einbezogen.

## 4.1 MD-Simulationen der großen Systeme

Die Computersimulation der Molekulardynamik eines der großen Systeme mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinen erfolgt über ein Aufheizen des minimierten Systems über einen Zeitraum von 60 ps. Der Integrations-schritt beträgt 2 fs, alle 100 Zeitschritte, d. h. alle 0.2 ps, werden die Energiewerte, die Temperatur und die Koordinaten der Atome des simulierten Systems abgespeichert. Dieser große Integrationsschritt wird möglich, da ich die Bindungslänge der Bindungen der Wasserstoffatome zu ihren Bindungspartnern mittels des SHAKE-Algorithmus konstant halte und so die entsprechenden Streckschwingungen in der MD-Simulation zeitlich nicht aufgelöst werden müssen (Ryckaert et al. 1977). In der Phase des Aufheizens

wird mit jedem 0.2 ps langen Zeitintervall die Temperatur des Systems durch Reskalieren der Geschwindigkeiten der einzelnen Atome um 1 K erhöht. Dem schließt sich ein Zeitraum von 140 ps an, in dem das System equilibriert wird. Hierbei wird nach jeweils eintausend Integrationsschritten die Temperatur durch Reskalieren der Geschwindigkeiten auf den Sollwert von 300 K zurückgesetzt, falls die mittlere Temperatur des Systems innerhalb dieses Kontrollzeitraumes von 2 ps Länge aus dem Temperaturfenster von  $(300 \pm 10)$  K herausgelaufen ist.

In Abbildung 4.1 oben sind die Temperaturverläufe der Aufheizphase und des Zeitraumes zu sehen, in dem die Systeme equilibriert wurden. Um die wichtigen Strukturen besser zeigen zu können, sind die Daten für die Graphen leicht geglättet und ausgedünnt worden, dazu habe ich die Daten über jeweils zehn Stützstellen gemittelt und nur alle 1 ps einen Temperaturwert verwendet. Die Simulationen der unterschiedlichen Feuchten sind durch verschiedene Farben gekennzeichnet, deren Farbcodes in der Graphik erklärt sind.

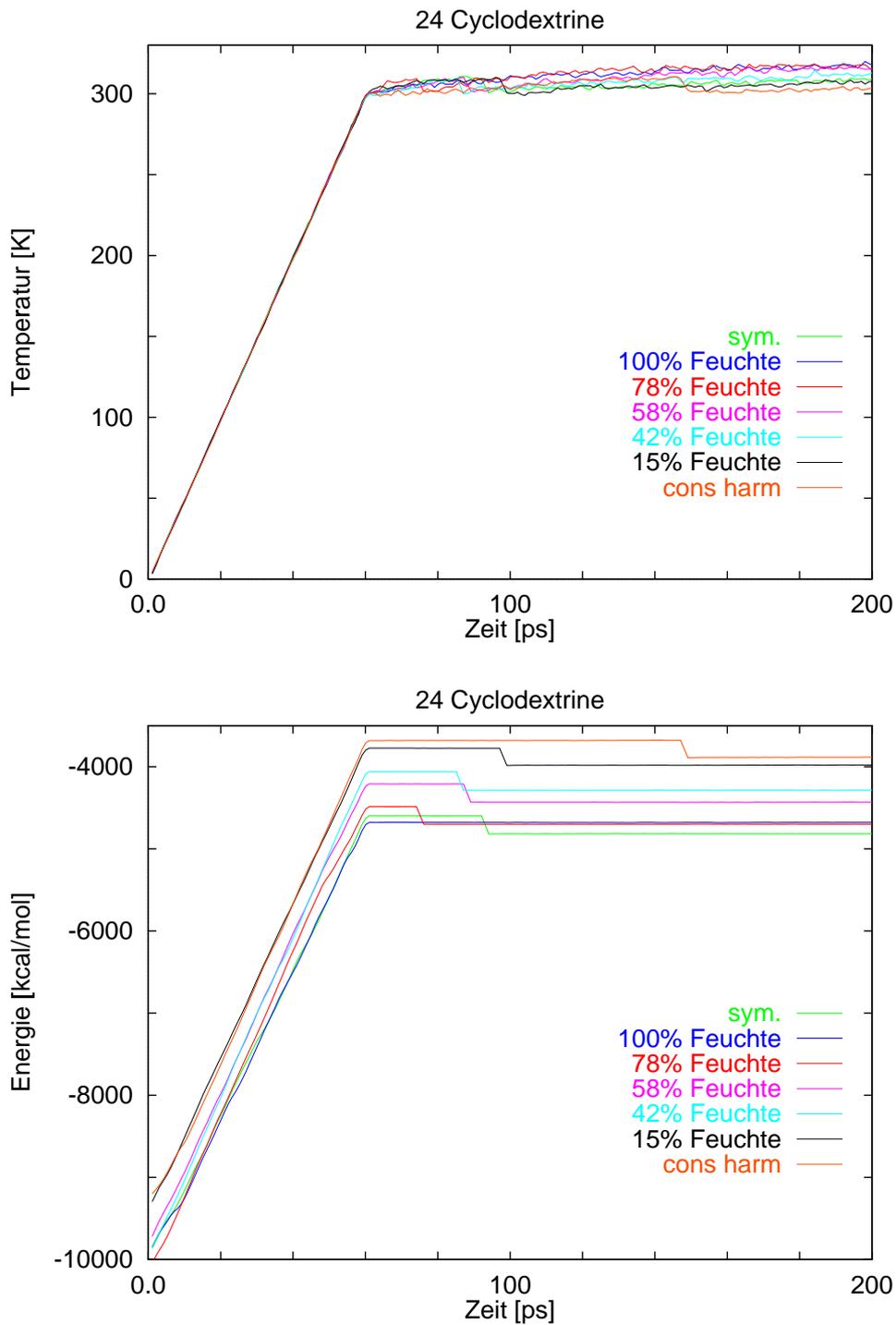
Es ist gut zu erkennen, wie die Temperatur innerhalb der ersten 60 ps linear von 0 K an auf 300 K ansteigt. In den folgenden 140 ps steigt die Temperatur leicht an und wird bei allen Simulationen bis auf die des Systems mit 100 % Feuchte einmal zurückgesetzt. Das letzte Zurücksetzen geschieht bei 150 ps der MD-Simulation des Systems mit 15 % Feuchte und *harmonic constraints*, d. h. es werden mindestens 50 ps kontrolliert, ohne daß die Temperatur des Systems aus dem Temperaturfenster herausgelaufen ist. Damit ist also ein Zeitraum von mindestens 50 ps abgedeckt, in dem die Temperatur des molekularen Systems das Temperaturfenster nicht verläßt, bevor das Equilibrieren des Systems mittels Zurücksetzen der Geschwindigkeiten der Atome abgeschaltet wird.

In Abbildung 4.1 unten sind die Energieverläufe im gleichen Zeitraum dargestellt. Auch hier habe ich die Daten, wie oben beschrieben, geglättet und ausgedünnt. In den Graphen für die Gesamtenergie ist klar der Knick bei 60 ps zu erkennen, bei dem die Systeme von der Aufheizphase in den Zeitraum zur Equilibrierung übergehen. In der Phase des Equilibrierens ist deutlich sichtbar, wie das Zurücksetzen der Temperatur eines Systems jeweils eine Stufe im Energieverlauf zur Folge hat, da dem System durch einen Eingriff von außen kinetische Energie entzogen wird. Außerhalb dieses Eingreifens in die Gesamtenergie des Systems sind keine Energiesprünge erkennbar. Da der bei diesen Computersimulationen verwendete Zeitpropagationsalgorithmus die Gesamtenergie konstant hält, sind die Verläufe der Gesamtenergie glatter als die Verläufe der Temperatur der Systeme. Dort hat ein Wechsel der Energie von kinetischer zu potentieller Energie und umgekehrt Einfluß auf den Verlauf des jeweiligen Graphen der Temperaturentwicklung.

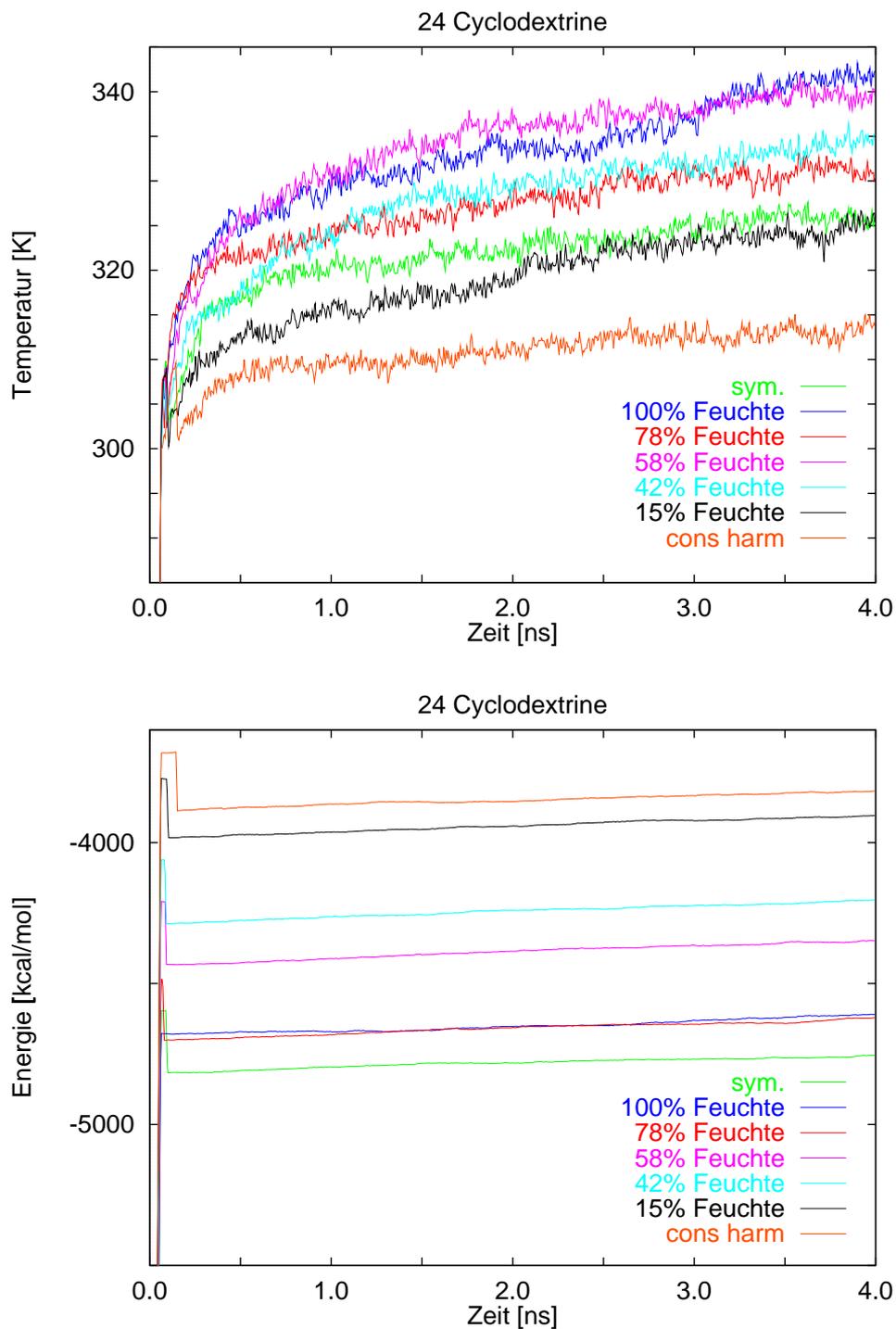
Aus dem Ansteigen der Temperaturverläufe in Abbildung 4.2 oben ist zu schließen, daß die Systeme auch nach 200 ps Gesamtsimulationszeit noch nicht vollständig equilibriert sind, sondern einen längeren Zeitraum benötigen, um einen equilibrierten Zustand zu erreichen. Die Mittelung erfolgt hier über vierzig Stützstellen und nur alle 4 ps wird ein Wert in die Darstellung übernommen. Diesen Simulationszeitraum nach 200 ps habe ich ohne nochmalige Kontrolle der Temperaturfenster weiterlaufen lassen, um erneute Energiesprünge zu vermeiden. Die Temperatur der molekularen Systeme steigt im Verlauf des nun folgenden Teils der insgesamt 4 ns langen Trajektorie um höchstens 20 K weiter an.

Die MD-Simulationen bei höherer Feuchte, d. h. mit einer größeren Anzahl von Wassermolekülen, erfolgen bei einer höheren mittleren Temperatur. Dies könnte an stärkeren Spannungen im System durch die größere Anzahl von Wassermolekülen liegen, da die Zahl der möglichen Wasserstoffbrücken hier größer ist und so auch der Einfluß von eventuell ungünstig angefügten Wasserstoffen, deren Koordinaten nicht durch die Kristallstruktur gegeben sind, hinzugewinnt.

Die Abbildung 4.2 zeigt unten die Verläufe der Gesamtenergie der sieben MD-Simulationen der großen Systeme während des gesamten Simulationszeitraumes von 4 ns Länge. Es sind auch hier wieder die Stufen am Anfang der Simulation gut zu erkennen, bei denen die Temperaturen zurückgesetzt werden. Das leichte Ansteigen der Energiewerte danach bis zum Ende der Simulation ist vergleichsweise minimal.



**Abb. 4.1:** Verläufe der Temperatur (oben) und Gesamtenergie (unten) der Aufheiz- und Equilibrierungsphase der MD-Simulationen der großen Systeme mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinen über einen Zeitraum von 200 ps bei einer Mittelung über jeweils zehn Datenpunkte und einer Stützstelle alle 1 ps; grün Verlauf der MD-Simulation mit exakt symmetrischen Anfangsbedingungen, dunkelblau 100 % Feuchte, rot 78 % Feuchte, magenta 58 % Feuchte, hellblau 42 % Feuchte, schwarz 15 % Feuchte und braun die MD-Simulation mit *harmonic constraints*



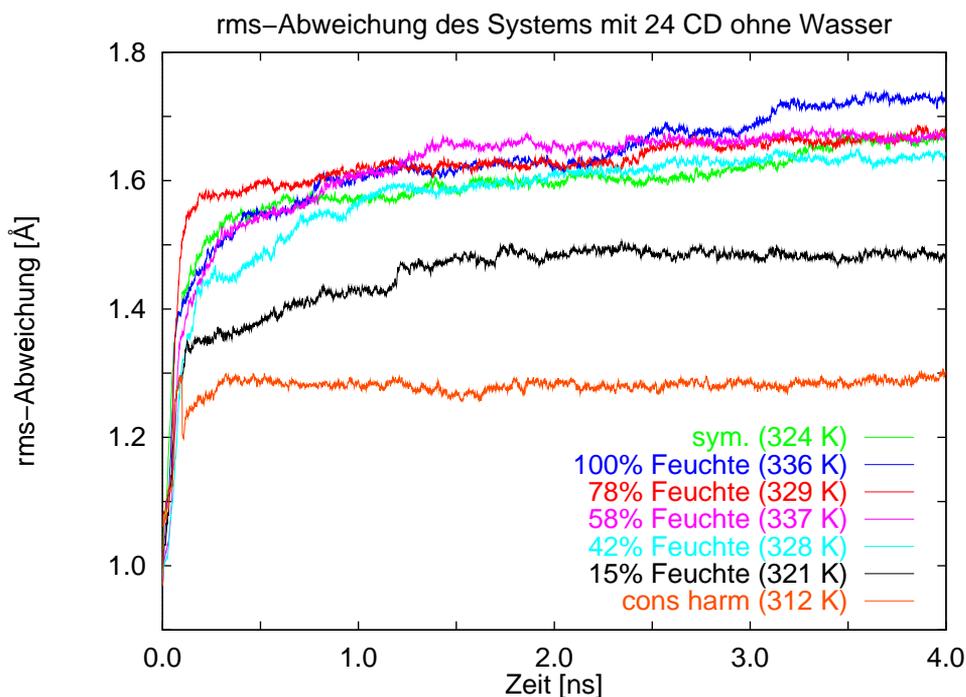
**Abb. 4.2:** Verläufe der Temperatur (oben) und Gesamtenergie (unten) der MD-Simulationen über die gesamte Zeit von 4 ns der Systeme mit 24  $\beta$ -Cyclodextrin von 4 ns mit dem gleichen Farbcode wie in Abbildung 4.1. Die Daten werden über jeweils vierzig Stützstellen gemittelt und nur alle 4 ps ein Wert verwendet.

Aus der Abbildung 4.2 läßt sich ableiten, daß die simulierten Systeme nach etwa 1 ns equilibriert sind. Die Temperatur- und Energieverläufe der sich anschließenden Zeiträume von 3 ns Länge sind ausreichend konstant, um diesen Zeitraum zum Vergleich mit den experimentellen Daten und für weitere Auswertungen, die darüber hinausführen, heranzuziehen. Die Temperatur der Simulation mit *harmonic constraints* zeigt den geringsten Anstieg, sie liegt bei der von mir gewählten Mittelung zwischen 309 K und 315 K. Die Simulation des Systems mit 100 % Feuchte hat den größten Temperaturanstieg während der 3 ns Simulationszeit, die ich zur Auswertung heranziehen werde, sie steigt von 329 K bis 343 K.

Eine weitere Möglichkeit als Entscheidungshilfe, ab wann ein System bei einer MD-Simulation equilibriert ist, ist eine Analyse des Verlaufs der rms-Abweichungen (*rmsd* für „root mean square deviations“) der Koordinaten des molekularen Systems bezüglich seiner Koordinaten aus der Kristallstrukturanalyse. Diese rms-Abweichungen haben die Form

$$rmsd(t) = [\langle msd(t) \rangle_{Atome}]^{\frac{1}{2}} = \left[ \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\vec{r}_{K,i} - \vec{r}_{MD,i}(t))^2 \right]^{\frac{1}{2}} . \quad (4.2)$$

Mit  $\vec{r}_{K,i}$  bezeichne ich die Koordinaten des *i*-ten Atoms aus der Kristallstrukturanalyse,  $\vec{r}_{MD,i}(t)$  steht für die zeitliche Entwicklung der Koordinaten des *i*-ten Atoms der MD-Simulation, und der Index *Atome* deutet eine Mittelung über die Schweratome der Cyclodextrinmoleküle an. Die Schwerpunkte der Systeme habe ich dabei jeweils in den Ursprung verschoben, um eine mögliche Drift des Schwerpunktes des molekularen Systems bei der MD-Simulation herauszufiltern. Die Summe läuft über alle Schweratome der  $\beta$ -Cyclodextrine.



**Abb. 4.3:** Die zeitlichen Entwicklungen der rms-Abweichung der Koordinaten der Schweratome der Cyclodextrine der MD-Simulation mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinen zu den entsprechenden Koordinaten der Kristallstruktur. In Klammern sind die jeweiligen mittleren Temperaturen für den Simulationszeitraum von 1 ns bis 4 ns angegeben.

In Abbildung 4.3 sind die zeitlichen Entwicklungen der mittleren rms-Abweichung der MD-Simulationen mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinen zur Röntgenkristallstruktur dargestellt. Es ist deutlich zu erkennen, wie die rms-Abweichung bei dem Graphen der MD-Simulation mit den *harmonic constraints* durch das leichte Festhalten der Koordinaten der Sauerstoffatome O(4) konstant auf einem niedrigen Niveau gehalten werden. Aber auch die Graphen der anderen Simulationen zeigen nach 1 ns nur noch ein leichtes Ansteigen, das für das Heranziehen der Daten der MD-Simulation in dem Zeitraum zwischen 1 ns und 4 ns akzeptiert werden kann. Die verschiedenen Niveaus der rms-Abweichungen hängen dabei vor allem von den verschiedenen Temperaturen der MD-Simulationen ab (siehe auch Abbildung 4.2).

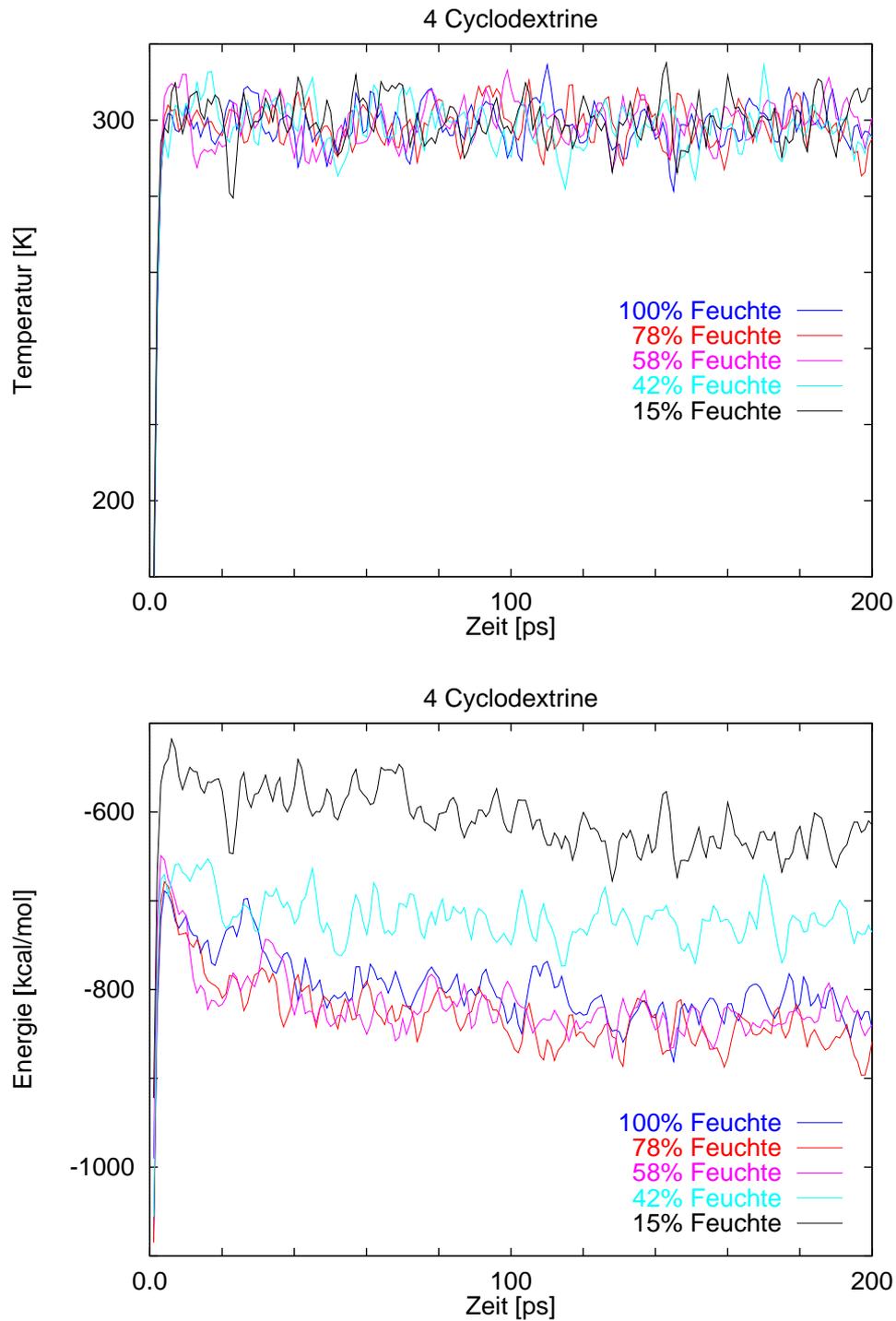
## 4.2 MD-Simulationen der kleinen Systeme

Für die Computersimulationen der Molekulardynamik der kleinen Systeme habe ich den Langevin-Algorithmus herangezogen und die Schweratome der  $\beta$ -Cyclodextrine mittels eines Reibungskoeffizienten von  $\beta = 2.0$  an ein Temperaturreervoir von 300 K angekoppelt, um über den gesamten Zeitraum der MD-Simulationen eine konstante Temperatur halten zu können, da es bei Systemen mit einer geringeren Anzahl von Atomen noch leichter zu Fluktuationen oder einer Drift in der Temperaturentwicklung kommen kann. Ich habe diesen kleinen Wert gewählt, um das *slowing down*-Verhalten der Atome, das zu einer starken Reduktion der Zeitentwicklung des molekularen Systems führt (Blumhagen et al. 1995), so gering wie möglich zu halten, da ansonsten kein sinnvoller Vergleich mit den experimentellen Daten mehr möglich ist.

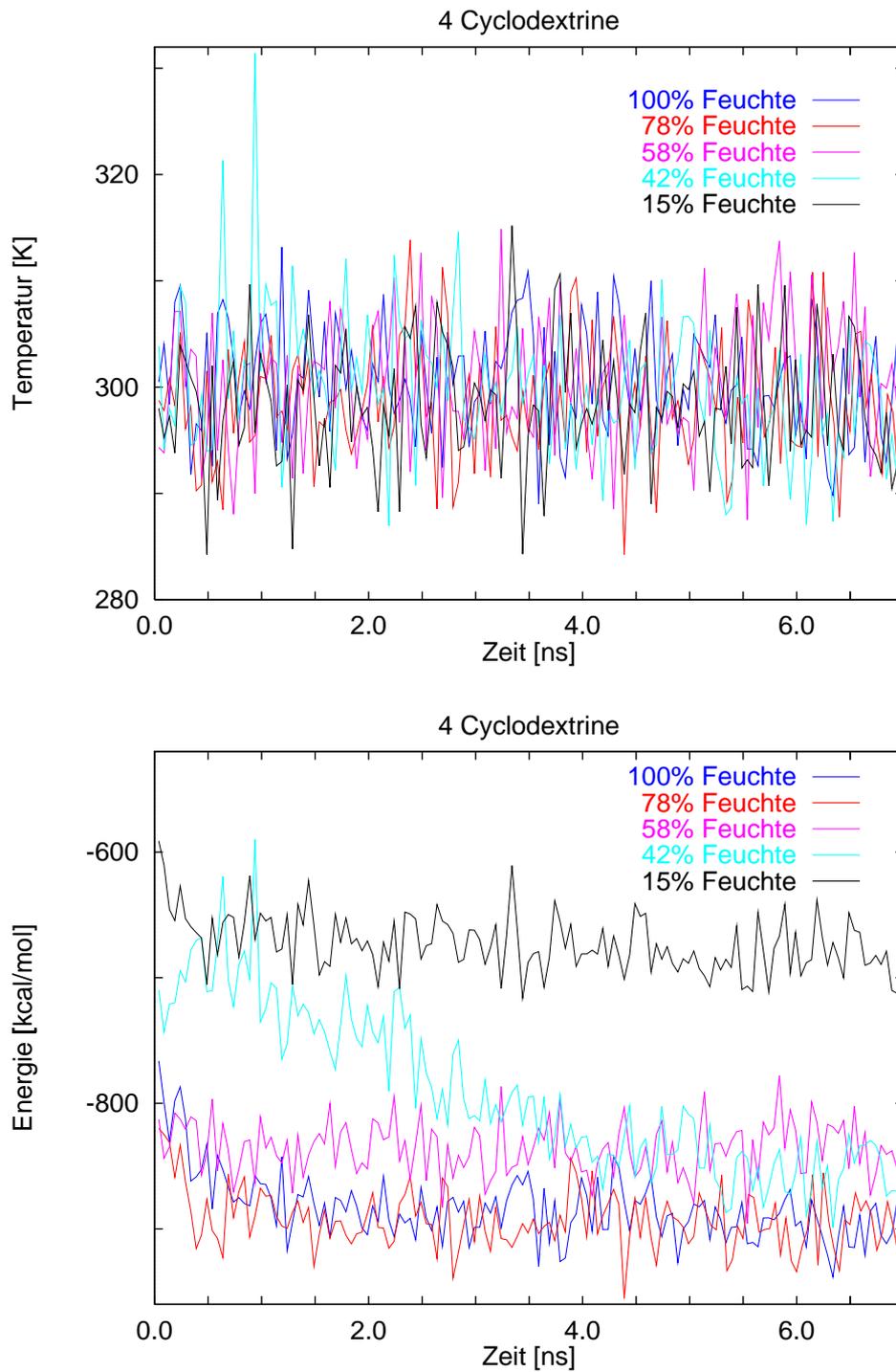
Den relativ großen Integrationszeitschritt von 2 fs habe ich für die MD-Simulation mit den kleinen Systemen beibehalten. Das Intervall zum Abspeichern der Koordinaten der Atome des Systems und der Energie- und Temperaturwerte habe ich auf 0.1 ps halbiert. Um die Abbildungen in diesem Unterkapitel zu glätten, habe ich über jeweils zwanzig Datenpunkte gemittelt und wie im vorherigen Unterkapitel nur alle 1 ps einen Funktionswert berechnet, bzw. für die Abbildungen der Temperatur- und Energieentwicklung über die gesamte Simulationslänge von 7 ns nur alle 50 ps einen Wert in die Darstellung aufgenommen.

In Abbildung 4.4 sind oben die Temperaturverläufe der ersten 200 ps der MD-Simulationen gezeigt. Den Farbcode für die Graphen in den folgenden Abbildungen in diesem Unterkapitel habe ich analog zu den Graphiken für die Simulationen mit den großen Systemen gewählt. Er geht aus den Abbildungen hervor. Das Aufheizen der Systeme auf 300 K geschieht in weniger als 5 ps. Da zu dem Ankoppeln an das Wärmereservoir noch ein Relaxieren interner Spannungen in der Struktur der Moleküle kommt, das sich in einem zusätzlichen Aufheizen auswirkt. Zu diesen Spannungen kann es durch ungünstig gesetzte Wasserstoffatome kommen oder durch Inkonsistenzen zwischen der Energiefunktion zur Beschreibung der Glucosen und den Koordinaten der Kristallstruktur. Nach der Aufheizphase von etwa 5 ps schwankt die Temperatur der Systeme bei der von mir gewählten Mittelung nur noch mit Abweichungen von  $\pm 20$  K um 300 K herum ohne eine Drift zu höheren Temperaturen.

In Abbildung 4.4 unten sind die Energieverläufe der ersten 200 ps der MD-Simulationen dargestellt. Durch das schnelle Aufheizen ergibt sich im Verlauf der Gesamtenergie ein Überschwingen. Da die Temperatur durch das Ankoppeln an das Temperaturreervoir im zeitlichen Mittel konstant gehalten wird, ist das Ende der Equilibrierungsphase am Beenden des Sinkens des Energieverlaufs zu erkennen, da dann keine Wärme mehr an das Temperaturreervoir abgegeben wird. Zwischen kinetischer und potentieller Energie hat sich nun ein Gleichgewicht eingestellt, das zu der Temperatur des Wärmereservoirs gehört, und die Spannungen im System haben sich gelöst.



**Abb. 4.4:** Verläufe der Temperatur und Gesamtenergie der Aufheiz- und Equilibrierungsphase der MD-Simulationen der kleinen Systeme mit 4  $\beta$ -Cyclodextrine über den Zeitraum der ersten 200 ps bei einer Mittelung über jeweils zwanzig Datenpunkte und einem Abstand der Stützstellen von 1 ps; zur Farbcodierung siehe Abbildung 4.1.



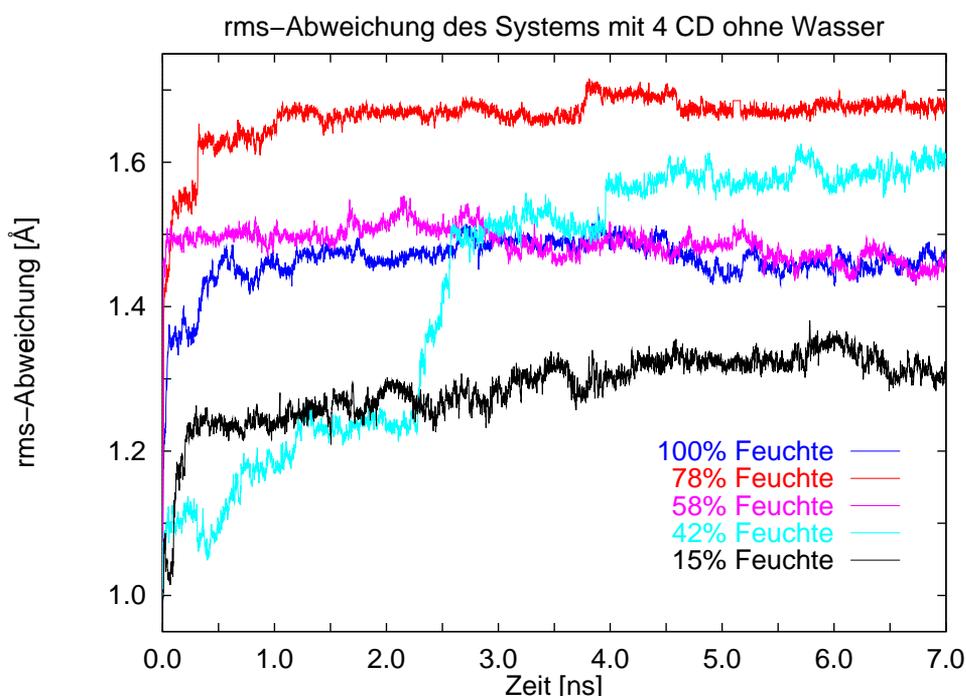
**Abb. 4.5:** Verläufe der Temperatur und Gesamtenergie über die gesamte Länge der MD-Simulation der Systeme mit 4  $\beta$ -Cyclodextrinen von 7 ns und einer Datendichte von einem Wert alle 50 ps; zur Farbcodierung siehe Abbildung 4.1.

In Abbildung 4.5 oben sind die Temperaturverläufe der MD-Simulationen für die kleinen Systeme über die gesamte Simulationszeit von 7 ns Länge dargestellt. Der Graph der Temperatur zu der Simulation mit 42 % Feuchte zeigt in dem Zeitraum zwischen 0.5 ns und 1 ns höhere Schwankungen, im restlichen Zeitraum sind bei der von mir gewählten Mittelung wie bei den anderen Graphen nur leichte Schwankungen in einem Bereich von  $\pm 15$  K um 300 K herum zu erkennen.

Abbildung 4.5 unten zeigt die Energieverläufe der MD-Simulationen mit vier  $\beta$ -Cyclodextrinen über den Simulationszeitraum von 7 ns. Auch hier ist im Verlauf des Graphen für die MD-Simulation von 42 % Feuchte eine erhöhte Schwankungen zwischen 0.5 ns und 1 ns zu erkennen. Bei 2.5 ns folgt dem eine Stufe im Verlauf der Energie. Die anderen molekularen Systeme zeigen nach einer Simulationszeit von 1 ns Schwankungen der Gesamtenergie, die im Verhältnis zur Größe des Systems als gering angesehen werden können.

Wie die großen Systeme so benötigen auch die kleinen einen Zeitraum von bis zu 1 ns zum Equilibrieren des Systems, wie in der Abbildungen 4.5 zu erkennen ist. Die verbleibenden 6 ns der Simulationsdaten habe ich dann in den folgenden Auswertungen zum Vergleich mit den Simulationsdaten der großen Systeme und den experimentellen Daten herangezogen.

Für die Bestimmung der zeitlichen Verläufe der rms-Abweichungen der Koordinaten der MD-Simulationen der Systeme mit vier  $\beta$ -Cyclodextrinen läuft die Summe in Gleichung (4.2) über die Schweratome der vier  $\beta$ -Cyclodextrine.



**Abb. 4.6:** Die zeitlichen Entwicklungen der rms-Abweichung der Koordinaten der Schweratome der Cyclodextrine der MD-Simulationen mit vier  $\beta$ -Cyclodextrinen zu den entsprechenden Koordinaten der Kristallstruktur.

In Abbildung 4.6 sind die zeitlichen Entwicklungen der mittleren rms-Abweichung der MD-Simulationen mit vier  $\beta$ -Cyclodextrinen zur Röntgenkristallstruktur dargestellt. Auch hier zeigt der Graph für die MD-Simulation von 42 % Feuchte wie schon im Energieverlauf in Abbildung 4.5 unten einen Sprung bei 2.5 ns, dessen Ursprung etwas später erklärt wird, bleibt dabei aber im Bereich der rms-Abweichungen der anderen MD-Simulationen. Außer für 42 % Feuchte sind die Graphen der rms-Abweichungen ab 1 ns ausreichend konstant, um die Daten des darauffolgenden Zeitraumes für die weiteren

Auswertungen heranzuziehen. Da der Graph für 42 % Feuchte im Bereich der rms-Abweichungen der übrigen MD-Simulationen liegt, wird auch diese Simulation gleich behandelt.

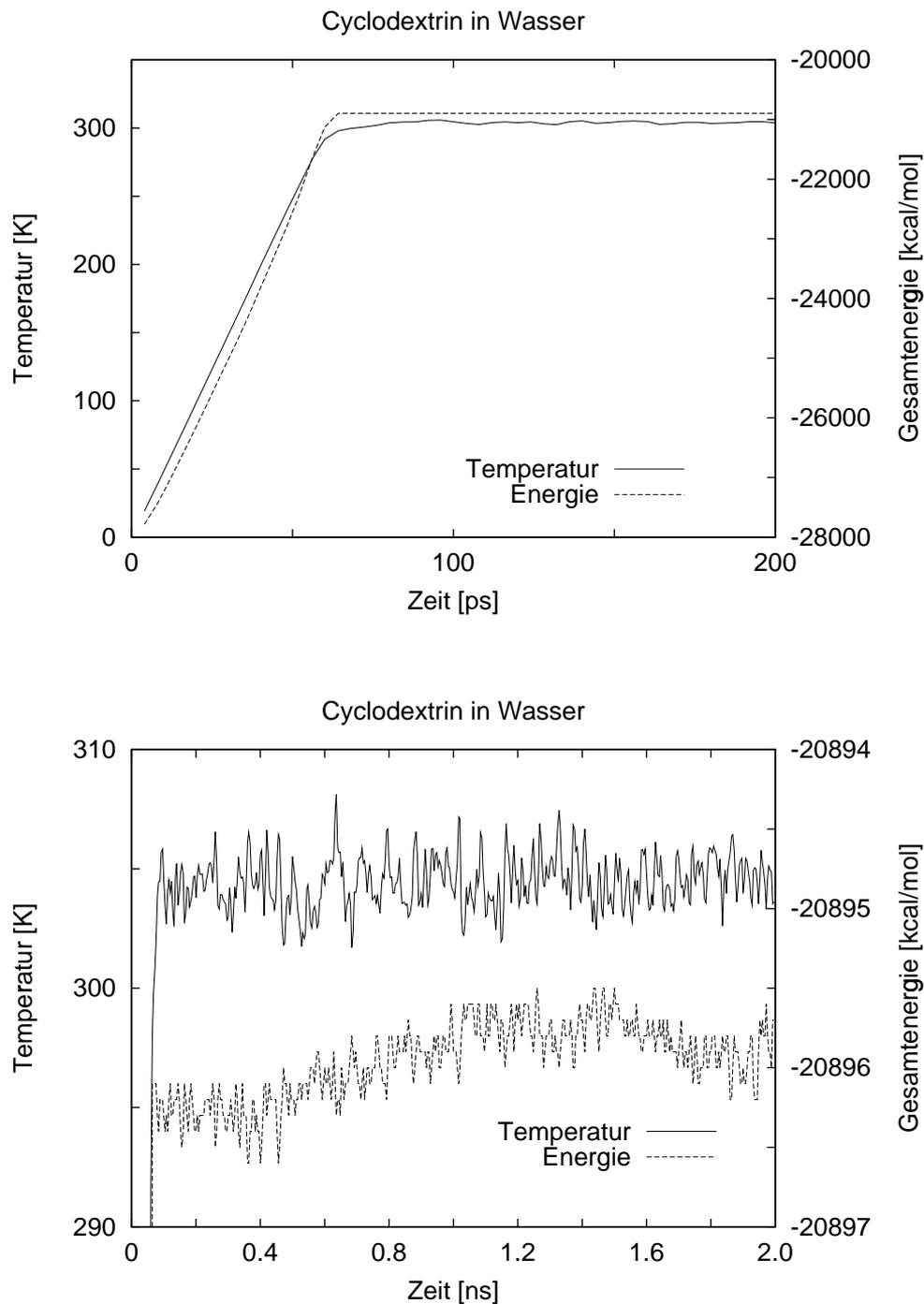
Da bei Computersimulationen mit dem Langevin-Algorithmus der Gesamtimpuls nicht erhalten bleibt, kommt es bei den MD-Simulationen mit den kleinen Systemen zum Driften des Kristallsystems, das durch die vier Cyclodextrine gebildet wird. Das Driften bewirkt ein Zurücksetzen einzelner Cyclodextrine durch die periodischen Randbedingungen, da die Moleküle sich aus dem Ur- oder Ausgangssystem in eines der Bildsysteme, die für die periodischen Randbedingungen das Ursystem umgeben, bewegen. Hat ein Molekül z. B. zum größten Teil entlang der Kristallachse  $a$  das Ausgangssystem zu höheren Koordinatenwerten hin verlassen, so werden die Koordinaten des gesamten Molekül um die Kantenlänge  $a$  des Systems in dieser Richtung verringert, so daß der größte Teil des Moleküls sich wiederum im Ursystem befindet. Vor dem Sprung im Verlauf der rms-Abweichung bei 2.5 ns der MD-Simulation mit 42 % Feuchte in Abbildung 4.6 ist ein Molekül sowohl entlang der Kristallachse  $a$  als auch entlang der Kristallachse  $c$  mehrmals hin und hergewechselt. Dabei sind einige Atome kurz aus dem Reservoir für die periodischen Randbedingungen herausgerutscht. Die Auswirkungen auf die Energiefunktion waren nicht so groß, daß es im Verlauf der Gesamtenergie in Abbildung 4.5 zu erkennen ist. Zur Bestimmung der rms-Abweichung wirkt es sich dagegen mehr oder weniger auf das gesamte Molekül aus und so ergibt sich hier eine Stufe im Verlauf der rms-Abweichung (Abbildung 4.6).

### 4.3 MD-Simulation eines $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser

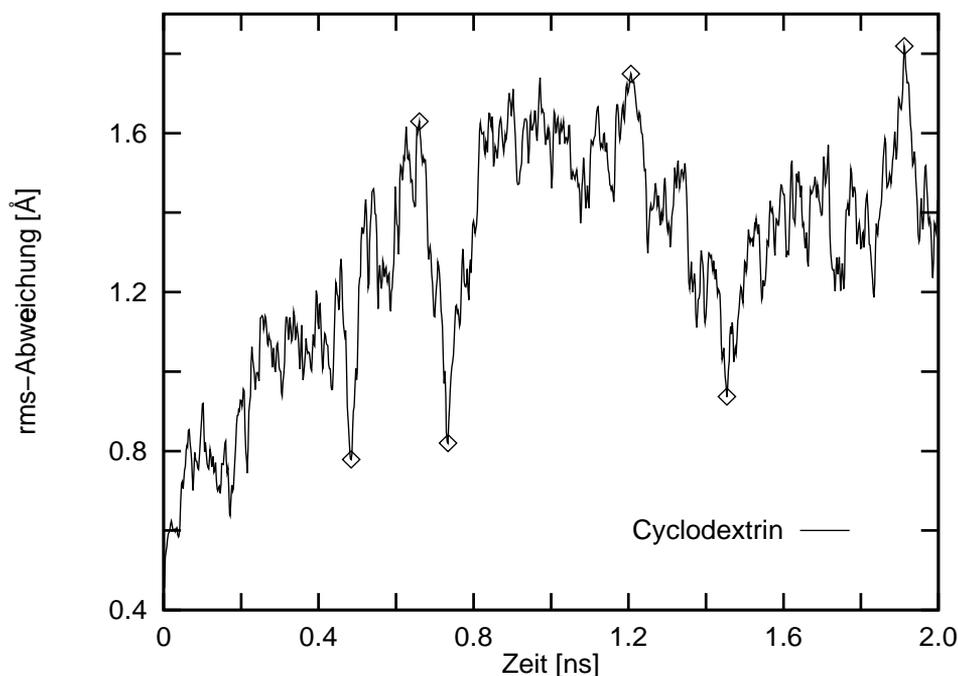
Die Computersimulation der Molekulardynamik eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser erfolgt über ein Aufheizen des energieminierten Systems über einen Zeitraum von 60 ps. Das Aufheizen erfolgt wie bei den MD-Simulationen der kristallinen Systeme mit 24  $\beta$ -Cyclodextrinmolekülen über ein Reskalieren der Geschwindigkeiten der Atome des Systems. Den Integrationsschritt von 2 fs habe ich auch für diese Computersimulation beibehalten. Das Intervall zum Abspeichern der Koordinaten der Atome des Systems, der Temperatur- und Energiewerte beträgt 0.2 ps. Nach dem Aufheizen des Systems wird analog zu den Computersimulationen der kristallinen Systeme ein Zeitraum von 140 ps zur Einstellung des Gleichgewichts verwendet. Als Kontrollfenster habe ich auch hier  $\pm 10$  K bei 300 K ausgewählt.

In Abbildung 4.7 ist oben der Temperaturverlauf und der zeitliche Verlauf der Gesamtenergie der Aufheizphase und des Zeitraumes zu sehen, in dem das System equilibriert wurde. Bei dieser MD-Simulation erfolgt während der Equilibrierungsphase kein Zurücksetzen der Geschwindigkeiten der Atome, da sich die Temperatur des Systems immer innerhalb des Temperaturfensters befindet. Der gegenüber der Temperatur steilere Anstieg beim zeitlichen Verlauf der Energie weist darauf hin, daß in der Aufheizphase der MD-Simulation Spannungen in der Cyclodextrin-Wasser-Konformation relaxiert sind.

Die Abbildung 4.7 zeigt unten die Verläufe der Temperatur und der Gesamtenergie über den Simulationszeitraum von 2 ns. Die zeitliche Entwicklung der Temperatur und der Gesamtenergie sind nach 300 ps ausreichend konstant, um die übrige Simulationszeit von 1.7 ns zur Auswertung der Dynamik eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser und den Vergleich zur Dynamik der  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküle im Kristall heranzuziehen.

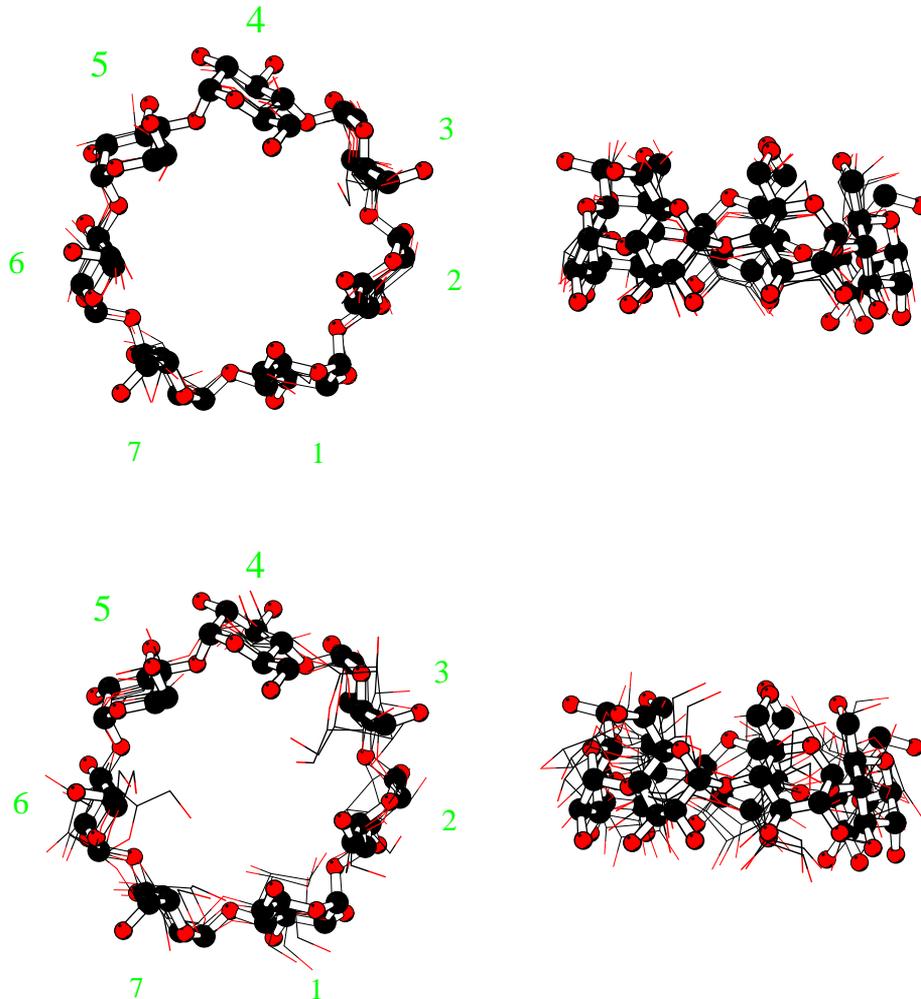


**Abb. 4.7:** Verlauf der Temperatur und der Gesamtenergie der Aufheiz- und Equilibrierungsphase der MD-Simulation des  $\beta$ -Cyclodextrins in Wasser oben über den Zeitraum der ersten 200 ps unten über den Zeitraum von 2 ns bei einer Mittelung über jeweils zwanzig Datenpunkte bei einem Abstand der Zeitpunkte von 0.2 ps und einem Abstand der Stützstellen von 1 ps. Der Temperaturverlauf wird von dem Graphen mit der durchgezogenen Linie repräsentiert und der Verlauf der Gesamtenergie durch die gestrichelte Linie. Die linke y-Achse zeigt die Temperatureinteilung und die rechte die Energiewerte.



**Abb. 4.8:** Die zeitliche Entwicklung der rms-Abweichung der Koordinaten der MD-Simulation des  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls zu den entsprechenden Koordinaten der Kristallstruktur über einen Zeitraum von 2 ns. Mit  $\diamond$  sind die Stellen minimaler bzw. maximaler rms-Abweichung gekennzeichnet, deren Strukturen in der Abbildung 4.9 dargestellt sind.

In Abbildung 4.8 ist der zeitliche Verlauf der rms-Abweichung der Koordinaten der MD-Simulation des  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls zu den entsprechenden Koordinaten der Kristallstruktur dargestellt. Die Summe aus Gleichung (4.2) läuft dabei über die Schweratome des  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls. Die Werte der rms-Abweichung umspannen die Werte bei den MD-Simulationen der Kristallsysteme. Die zeitliche Entwicklung zeigt große Fluktuationen mit drei markanten Einbrüchen im Wert der rms-Abweichung bei 0.48 ns, 0.73 ns und 1.46 ns, die dann noch unterhalb der Werte der MD-Simulationen des Kristallsystems mit *harmonic constraints* liegen. Wegen der hohen Anzahl der Wassermoleküle im System haben diese großen Konformationsänderungen des  $\beta$ -Cyclodextrins keine Auswirkungen auf den Verlauf der Temperatur oder Gesamtenergie. Da sich die Schwankungen über die gesamte Simulationszeit hinwegziehen, wird hier derselbe Zeitraum von 300 ps für die Equilibrierungsphase verwendet und der Zeitraum danach wird zur Untersuchung der Dynamik eines  $\beta$ -Cyclodextrinmoleküls in Wasser herangezogen. Abschließend zeigt die Abbildung 4.9 die Strukturen mit minimalen bzw. maximalen rms-Abweichungen (gemäß Abbildung 4.8 bei 0.48 ns, 0.73 ns und 1.46 ns bzw. bei 0.66 ns, 1.21 ns und 1.91 ns). Dabei treten die gravierendsten Abweichungen zur Kristallstrukturanalyse bei Glucose 3 auf direkt gefolgt von einem leichten Kippen des Glucoseringes 6. Wesentlich ist aber, daß selbst maximale rms-Abweichungen das Gesamtbild nicht zerstören und sich die rms-Abweichungen ansonsten auf das gesamte Molekül verteilen. In der Darstellung der Struktur mit minimalen rms-Abweichungen ist gut zu erkennen, daß das  $\beta$ -Cyclodextrinmolekül immer wieder in eine ähnliche Konformation, d. h. ohne gekippte Glucoseringe, zurückkehrt.



**Abb. 4.9:** Darstellung der Strukturen mit minimalen (oben) und maximalen (unten) rms-Abweichungen des Cyclodextrinmoleküls in Aufsicht (linke Bilder) und Seitenansicht (rechte Bilder). Es sind nur die Schweratome dargestellt. Die Kreisscheiben geben die Positionen der Sauerstoffatome (rot, schwarz umrandet) und der Kohlenstoffatome (schwarz) der Kristallstrukturanalyse wieder. Die Striche symbolisieren die Bindungen der Strukturen mit minimalen rms-Abweichungen, die von den Sauerstoff- bzw. Kohlenstoffatomen kommen; die zugehörigen Atome stehen dabei in den Knicken bzw. an den freien Enden der Bindungsstriche. Die Glucosen 1, 2, ... 7 sind durch die zugehörigen Zahlen in grün in der Aufsicht angegeben.