

3. Theoretische Methoden zur Simulation molekularer Strukturen

3.1. Molekulare Modelle

3.1.1. Physikalische Grundlagen

Quantenmechanik

Die quantenmechanische Beschreibung eines aus N Elektronen und K Atomkernen aufgebauten molekularen Systems erfolgt durch die Schrödinger-Gleichung:

$$\hat{H} |\psi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \dots, \vec{R}_K)\rangle = E |\psi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \dots, \vec{R}_K)\rangle \quad (3.1)$$

Der Hamilton-Operator dieses Systems

$$\hat{H} = \underbrace{\sum_{i=1}^N \frac{\vec{p}_i^2}{2m_i}}_{\hat{T}_e} + \underbrace{\sum_{\nu=1}^K \frac{\vec{P}_\nu^2}{2M_\nu}}_{\hat{T}_K} + \underbrace{\sum_{i<j}^N \frac{e^2}{|\vec{r}_i - \vec{r}_j|}}_{\hat{V}_{ee}} + \underbrace{\sum_{i=1}^N \sum_{\nu=1}^K \frac{-z_\nu e^2}{|\vec{r}_i - \vec{R}_\nu|}}_{\hat{V}_{eK}} + \underbrace{\sum_{\nu<\mu}^K \frac{z_\nu z_\mu e^2}{|\vec{R}_\nu - \vec{R}_\mu|}}_{\hat{V}_{KK}} \quad (3.2)$$

setzt sich aus der kinetischen Energie der Elektronen \hat{T}_e , der kinetischen Energie der Atomkerne \hat{T}_K , der abstoßenden Elektron-Elektron-Wechselwirkung \hat{V}_{ee} , der anziehenden Elektron-Kern-Wechselwirkung \hat{V}_{eK} und der abstoßenden Kern-Kern-Wechselwirkung \hat{V}_{KK} zusammen. Da das Verhältnis der Kernmassen M zu den Elektronenmassen m eine Größenordnung von 10^4 besitzt, kann die kinetische Energie der Kerne vernachlässigt werden. Damit kann die Wellenfunktion in einem als Born-Oppenheimer-Näherung bezeichneten Separationsansatz übergehen in:

$$|\psi_{BO}(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \dots, \vec{R}_K)\rangle = |\varphi(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{R}_1, \dots, \vec{R}_K)\rangle |\Phi(\vec{R}_1, \dots, \vec{R}_K)\rangle \quad (3.3)$$

Der Separationsansatz enthält eine Wellenfunktion $|\varphi\rangle$ der Elektronenbewegungen, in denen die Orte der Atomkerne Parameter sind, und eine Wellenfunktion $|\Phi\rangle$ der Kerne. Der Hamilton-Operator $\hat{H}_{BO} = \hat{H}_e + \hat{H}_K$ zerfällt durch diesen Separationsansatz in Beiträge für die Elektronen und die Kerne:

$$\hat{H}_e = \hat{T}_e + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{eK} \quad (3.4)$$

$$\hat{H}_K = \hat{T}_K + \hat{V}_{KK} + E_e \quad (3.5)$$

Die von den Kernkoordinaten parametrisch abhängigen, adiabatischen Energieeigenwerte E_e der Elektronenbewegungen lassen sich damit separat berechnen. Diese Elektronenenergien gehen dann in das Potential ein, in dem sich die Kerne bewegen.

Statistische Thermodynamik

Der Zustand eines N -Teilchensystems wird klassisch durch die Angabe aller $3N$ Orte q_ν und $3N$ Impulse p_ν zu einem Zeitpunkt t eindeutig festgelegt. Ein Mikrozustand (q_ν, p_ν) entspricht einem Punkt im $6N$ -dimensionalen Phasenraum und damit einer mikroskopischen Realisierung eines Makrozustandes. Dabei entspricht derjenige Makrozustand mit der größten Zahl mikroskopischer Realisierungen dem thermodynamischen Gleichgewichtszustand. Bei der Zerlegung des Phasenraums in Volumenelemente führt die Heisenbergsche Unschärferelation

$$d^{3N}q d^{3N}p \geq h^{3N} \quad (3.6)$$

zur Abzählbarkeit der möglichen Mikrozustände des Systems. Bei ununterscheidbaren Teilchen dürfen zwei Mikrozustände als verschieden gezählt werden, wenn sie nicht durch Ummummerierung der Teilchen auseinander hervorgehen. Ein System aus N identischen Teilchen gestattet $N!$ Ummummerierungen, so daß die Zahl der Mikrozustände um diesen Faktor reduziert werden muß. In einem abgeschlossenen System haben alle Mikrozustände auf der das N -Teilchensystem beschreibenden Energiefläche die gleiche Wahrscheinlichkeit. In nicht abgeschlossenen Systemen wird jedem Phasenraumpunkt (\vec{q}, \vec{p}) zum Zeitpunkt t eine Gewichtsfunktion $\rho(\vec{q}, \vec{p}, t)$ zugeordnet, die die Wahrscheinlichkeitsdichte dafür angibt, daß das makroskopische System diesen Phasenraumpunkt erreicht.

Die Gesamtheit der Mikrozustände eines Systems entspricht einer Schar von gedachten Systemen, die das statistische Ensemble bilden. Das Mittel über die Ensemblemitglieder bildet das Ensemble- oder Scharmittel. Die Dichteverteilungsfunktion $\rho(\vec{q}, \vec{p}, t)$ des statistischen Ensembles wird im Rahmen der Gleichgewichtsstatistik stationär. Die Mikrozustände eines makroskopischen Systems bilden in einem abgeschlossenen System eine mikrokanonische Gesamtheit, in einem geschlossenen System eine kanonische Gesamtheit und in einem offenen System eine großkanonische Gesamtheit.

Die Simulation molekularer Systeme erfolgt meist in einem geschlossenen System, das Energie aber keine Teilchen mit seiner Umgebung austauscht. Die entsprechende Dichteverteilungsfunktion ergibt sich für die kanonische Gesamtheit zu

$$\rho(\vec{q}, \vec{p}) = \frac{\exp(-\beta H(\vec{q}, \vec{p}))}{Z_N(T, V)} \quad (3.7)$$

mit der kanonischen Zustandssumme

$$Z_N(T, V) = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \int d^{3N}q d^{3N}p \exp(-\beta H) \quad (3.8)$$

und der Hamilton-Funktion des N -Teilchensystems

$$H(\vec{q}, \vec{p}) = \sum_{i=1}^N \frac{\vec{p}_i^2}{2m_i} + V(\vec{q}_1, \dots, \vec{q}_N), \quad (3.9)$$

wobei $Z_N(T, V)$ in der klassischen Statistik eigentlich ein Zustandsintegral ist, das nur für die diskreten Systeme in der Quantenstatistik zu einer Zustandssumme wird. Wohingegen die Entropie

$$S(E, V, N) = k_B \ln \Gamma_N(E, V) \quad (3.10)$$

mit der mikrokanonischen Zustandssumme

$$\Gamma_N(E, V) = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \int d^{3N}q d^{3N}p \quad (3.11)$$

ein thermodynamisches Potential der mikrokanonischen Variablen Energie E , Volumen V und Teilchenzahl N darstellt, ist die freie Energie

$$F(T, V, N) = -k_B T \ln Z_N(T, V) \quad (3.12)$$

ein thermodynamisches Potential der kanonischen Variablen Temperatur T , Volumen V und Teilchenzahl N , wodurch ihr eine zentrale Bedeutung bei der Beschreibung kanonischer Gesamtheiten zukommt.

Der klassische Mittelwert einer physikalischen Observablen O kann mit Hilfe der entsprechenden Dichteverteilungsfunktion berechnet werden:

$$\langle O \rangle = \frac{1}{h^{3N} N!} \int \int d^{3N}q d^{3N}p O(\vec{q}, \vec{p}) \rho(\vec{q}, \vec{p}) \quad (3.13)$$

Die Quasiergodenhypothese besagt, daß die Phasenraumtrajektorie nach hinreichend langer Zeit jedem Phasenraumpunkt beliebig nahe kommt. Bei Gültigkeit der Quasiergodenhypothese kann das Zeitmittel entlang der Phasenraumtrajektorie dem Ensemble- oder Scharmittel gleichgesetzt werden.

Elektrostatik

Bei der energetischen Bewertung der Konformation eines Moleküls kommt den langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkungen gerade bei der Beschreibung von Nucleinsäuren aufgrund ihrer polyanionischen Ladung eine besondere Bedeutung zu. Einerseits existieren paarweise elektrostatische Wechselwirkungen der intramolekularen Atome, und andererseits wechselwirken die Atome des zu beschreibenden Moleküls mit dem umgebenden Lösungsmittel, das neben den jeweiligen Lösungsmittelmolekülen in der Regel auch Ionen enthält.

Die elektrostatische Wechselwirkung wird zu einem festen Zeitpunkt t durch die folgende Maxwell-Gleichung beschrieben:

$$\operatorname{div} \vec{D}(\vec{r}) = \operatorname{div} [\varepsilon(\vec{r}) \vec{E}(\vec{r})] = -\vec{\nabla}_{\vec{r}} \cdot [\varepsilon(\vec{r}) \vec{\nabla}_{\vec{r}} \Phi(\vec{r})] = 4\pi \rho(\vec{r}) \quad (3.14)$$

Die Ladungsdichte $\rho(\vec{r})$ kann als Summe der Ladungsdichte der wahren Ladungen des in Lösung befindlichen Moleküls und dem mit Hilfe der Debye-Hückel-Onsager-Theorie [101] abgeleiteten, das Lösungsmittel beschreibenden Boltzmann-Term angesetzt werden, wodurch sich die linear approximierete Poisson-Boltzmann-Gleichung ergibt:

$$\vec{\nabla}_{\vec{r}} \cdot [\varepsilon(\vec{r}) \vec{\nabla}_{\vec{r}} \Phi(\vec{r})] = -4\pi \sum_{i=1}^N q_i \delta(\vec{r} - \vec{r}_i) + \varepsilon \kappa^2 \Phi(\vec{r}) \quad (3.15)$$

In der Debye-Hückel-Onsager-Theorie [101] wird von einer konstanten dielektrischen Permeabilität ε des Lösungsmittels ausgegangen. Über den Debye-Hückel-Parameter

$$\kappa^2 = \frac{8\pi N_A e^2 I}{\epsilon k_B T} \quad (3.16)$$

wird die Ionenstärke

$$I = \frac{1}{2} \sum_i z_i^2 c_i \quad (3.17)$$

in die Poisson-Boltzmann-Gleichung eingeführt. Die ortsabhängige dielektrische Permeabilität $\epsilon(\vec{r})$ wird in dem später verwendeten, in Kap. 3.1.3 näher beschriebenen Lösungsmittelmodell durch eine abstandsabhängige Dielektrizitätsfunktion $\epsilon(d)$ ersetzt. Da die dielektrische Permeabilität eine mikroskopische Größe ist, stellt die Substitution durch eine makroskopische Funktion eine grobe Näherung dar, die zwar zu mit experimentellen Daten gut vergleichbaren Resultaten führt, deren Problematik man sich allerdings bewußt sein sollte.

3.1.2. Potentialhyperfläche und Kraftfelder

Born-Oppenheimer-Näherung

Die Born-Oppenheimer-Näherung entkoppelt die Kern- und Elektronenbewegungen eines molekularen Systems aufgrund der großen Massedifferenz zwischen Kernen und Elektronen. Die Entkopplung beruht auf der Annahme, daß die Elektronen den Kernbewegungen unmittelbar folgen, wohingegen die Kerne aufgrund ihrer größeren Trägheit von den Elektronenbewegungen unbeeinflußt bleiben. Die Kerne können im Rahmen dieser Näherung als Materiepunkte und die Elektronen durch Wahrscheinlichkeitsverteilungen als Elektronendichten beschrieben werden. Die die Positionen der Kerne im Raum beschreibenden Variablen $\{q_\nu\}$ ermöglichen die Definition einer die Konformation des molekularen Systems energetisch beschreibenden Potentialhyperfläche $V(\{q_\nu\})$ als Funktion dieser Positionsvariablen. Die Born-Oppenheimer-Näherung führt somit dazu, daß die Konformation eines Moleküls zu einer Observablen wird und daß die totale Energie vollständig in Abhängigkeit der Kernkoordinaten dargestellt werden kann.

Beschreibung der Kernbewegungen

Die Konformation eines molekularen Systems und seine totale Energie spannen eine kontinuierliche Potentialhyperfläche im mehrdimensionalen Raum auf, dessen Dimension von der Wahl der Beschreibung der Kernbewegungen abhängig ist. Die Beschreibung durch kartesische Koordinaten führt bei einem N -atomigen System und somit $3N$ Kernkoordinaten q_ν zu einer $3N$ -dimensionalen Potentialhyperfläche $V(q_1, \dots, q_{3N})$.

Die Verwendung innerer Variablen ermöglicht die Reduktion der Freiheitsgrade des Systems und eine an der Topologie des Moleküls orientierte Definition der Potentialhyperfläche. Innere Variable benutzen charakteristische und einfach zu definierende Strukturparameter des molekularen Systems. Beispielsweise können die Abstände kovariant gebundener Atome als feste Bindungslängen behandelt und die innere Flexibilität des Moleküls durch Rotationsfreiheitsgrade beschrieben werden. Die Flexibilität des Phosphodiester-Rückgrats eines Nukleotids kann durch fünf, die Rotationen um Einfachbindungen beschreibende Torsionswinkel bei festen Bindungslängen und

Valenzwinkeln definiert werden [102]. Die Orientierung der Base relativ zur Furanose kann durch die Rotation der Base um den Glykosidwinkel charakterisiert werden, wohingegen zur Beschreibung der Flexibilität des Furanose-Ringes eine Erweiterung deshalb notwendig ist, weil die fünf endozyklischen Valenz- und fünf endozyklischen Torsionswinkel des Furanose-Ringes keine voneinander unabhängigen Variablen sind. Die Zucker-Konformation wird durch zwei Torsions- und drei Valenzwinkel beschrieben, wobei eine der Variablen den Ringschluß gewährleistet [102]. Somit erfordert die Beschreibung der Flexibilität des Nukleinsäure-Rückgrats lediglich 10 Freiheitsgrade je Nukleotid, nämlich neun Torsions- und zwei Valenzwinkel. Diese Reduktion der Freiheitsgrade des Systems führt zu einer deutlichen Reduktion der Dimension der Potentialhyperfläche und ermöglicht bei einer geeigneten Wahl der inneren Variablen auch eine einfachere analytische Beschreibung der Potentialhyperfläche [103].

Bei der Beschreibung der inneren Flexibilität eines Nukleotids durch Torsions- und Valenzwinkel wurde die Base insofern außer Betracht gelassen, als daß lediglich der Rotation der Base um die Glykosidbindung ein Freiheitsgrad zugeordnet wurde. Die Base hingegen wird aufgrund ihres konjugierten π -Elektronensystems als starre planare Ebene betrachtet, deren Atome sich in guter Näherung nur gemeinsam im festen Verbund bewegen können, weshalb diese Bewegungen durch kollektive Variablen beschrieben werden. Aufgrund der helikalen Symmetrie von Nukleinsäurestrukturen bieten sich für die Wahl kollektiver Variablen die in Kap. 2.2 eingeführten helikalen Variablen an, die die Positionierung und Orientierung der Basen im Raum als starre Körper relativ zu einer helikalen Achse charakterisieren [104].

Die Dynamik und innere Flexibilität von Nukleinsäuren läßt sich somit unter Annahme der genannten Näherungen durch eine Kombination von 6 kollektiven und 10 inneren Variablen pro Nukleotid vollständig beschreiben [102], wobei diese reduzierte Zahl der Freiheitsgrade eine deutliche Reduktion der Dimension der Potentialhyperfläche ermöglicht. Diese Beschreibung ist Grundlage des Energieminimierungs-Algorithmus Junction Minimisation of Nucleic Acids (JUMNA) [104].

Kraftfelder

Die Topologie der Potentialhyperfläche wird in Abhängigkeit von den gewählten Variablen durch Kraftfelder beschrieben, die sich additiv aus verschiedenen, den jeweiligen energetischen Wechselwirkungen zugeordneten, analytischen Ausdrücken zusammensetzen. Der einfache analytische funktionale Zusammenhang der Kraftfeldausdrücke muß dabei durch die Wahl einer Reihe von Parametern quasi erkauft werden. Diese Kraftfeldparameter müssen aus ab-initio-Rechnungen oder Experimenten bestimmt werden. Kraftfelder, die bei der Simulation der Struktur von Makromolekülen Anwendung finden, beschränken sich in der Regel auf die Verwendung möglichst einfacher und weniger Energieausdrücke, so daß sie im wesentlichen nur Ausdrücke für die Deformation von Bindungslängen, Valenz- und Torsionswinkeln sowie zusätzliche Terme für die van-der-Waals- und elektrostatischen Wechselwirkungen enthalten. Kreuz- oder Kopplungsterme, die die Wechselwirkung der Deformation benachbarter Bindungslängen, Valenz- oder Torsionswinkel beschreiben, werden hingegen vernachlässigt. Die für die Modellierung von Proteinen, Nukleinsäuren und anderen biologischen Makromolekülen häufig angewandten Kraftfelder AMBER [105, 106], CHARMM [107] und FLEX [103] vernachlässigen im Vergleich zum Kraftfeld CVFF [108] die Kreuz- und Kopplungsterme,

unterscheiden sich jedoch in der Wahl der Parameter und teilweise in der Struktur der einzelnen Energieterme. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit fanden die Kraftfelder FLEX und AMBER Anwendung, so daß auf diese beiden Kraftfelder etwas konkreter eingegangen werden soll.

Das in Gleichung 3.18 angegebene Kraftfeld FLEX von Lavery und Sklenar [103] wurde für die Energieminimierung mit dem auf inneren und kollektiven Variablen basierenden Algorithmus JUMNA [104] entwickelt und enthält somit aufgrund invarianter Bindungslängen keinen die Deformation von Bindungslängen beschreibenden Term.

$$\begin{aligned}
 V = & \underbrace{\sum_{\vartheta} H_{\vartheta}(\vartheta - \vartheta_0)^2}_{(1)} + \underbrace{\sum_{\varphi} \frac{H_n}{2}[1 \pm \cos(n\varphi)]}_{(2)} + \underbrace{\sum_{i>j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right]}_{(3)} \\
 & + \underbrace{\sum_{i>j} \left[\cos \sigma \frac{A_{ij}^{HB}}{r_{ij}^{12}} - \frac{A_{ij}^{HB}}{r_{ij}^6} + (1 - \cos \sigma) \frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{A_{ij}}{r_{ij}^6} \right]}_{(4)} + \underbrace{\sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}}}_{(5)}
 \end{aligned} \tag{3.18}$$

Die Deformation der Valenzwinkel ϑ wird durch einen harmonischen Energieterm (1) beschrieben, die Deformation der Torsionswinkel φ dagegen aufgrund multipler Minima durch eine Kosinus-Barriere (2). Die van-der-Waals-Wechselwirkungen werden durch Lennard-Jones-Terme (3) und (4) beschrieben, wobei der Term (4) die Wasserstoffbrücken-Bindungen unter Berücksichtigung des Bindungswinkels σ energetisch gesondert bewertet, wodurch sich auch das Kraftfeld FLEX gegenüber den anderen Kraftfeldern auszeichnet. Schließlich behandelt der Coulomb-Term (5) die paarweisen elektrostatischen Wechselwirkungen der atomaren Monopole q_i , die durch eine abstandsabhängige Dielektrizitätsfunktion $\varepsilon(r_{ij})$ gedämpft werden.

Beim Vergleich des Kraftfeldes FLEX mit dem in Gleichung 3.19 angegebenen Cornell et al. AMBER-Kraftfeld fällt neben der sehr ähnlichen funktionalen Struktur auf, daß das Kraftfeld AMBER nicht die Invarianz von Bindungslängen voraussetzt, da der Term (1) die Deformationsenergie der Bindungslängen b mit einem harmonischen Term beschreibt. Außerdem enthält das AMBER-Kraftfeld keinen gesonderten Term, der der energetischen Bewertung von Wasserstoffbrücken-Bindungen dient, wobei dieser Term im Weiner et al. AMBER-Kraftfeld [105] noch enthalten war, nun jedoch im Cornell et al. AMBER-Kraftfeld [106] im Interesse einer Reduktion der Zahl der Energieterme durch die verwendeten Ladungen und van-der-Waals-Parameter berücksichtigt wird.

$$\begin{aligned}
 V = & \underbrace{\sum_b H_b(b - b_0)^2}_{(1)} + \underbrace{\sum_{\vartheta} H_{\vartheta}(\vartheta - \vartheta_0)^2}_{(2)} + \underbrace{\sum_{\varphi} \frac{H_n}{2}[1 + \cos(n\varphi - \gamma)]}_{(3)} \\
 & + \underbrace{\sum_{i>j} \left[\frac{A_{ij}}{r_{ij}^{12}} - \frac{B_{ij}}{r_{ij}^6} \right]}_{(4)} + \underbrace{\sum_{i>j} \frac{q_i q_j}{\varepsilon(r_{ij}) r_{ij}}}_{(5)}
 \end{aligned} \tag{3.19}$$

Auch im Kraftfeld AMBER werden die Deformationen der Valenzwinkel ϑ durch einen harmonischen Term (2) und die Deformationen der Torsionswinkel φ durch eine Fourier-

Reihe, die mehrere Werte n pro Torsionswinkel zuläßt, in Term (3) beschrieben. Die van-der-Waals-Wechselwirkung wird durch ein Lennard-Jones-Potential (4) und die elektrostatische Wechselwirkung durch ein Coulomb-Potential (5) charakterisiert, wobei über alle paarweisen Wechselwirkungen der Atome des Moleküls summiert wird. Eine Ausnahme bilden die vernachlässigten Wechselwirkungen eines Atoms mit seinen direkten, kovalent gebundenen Nachbarn 1 – 2 und den nächsten Nachbarn 1 – 3 sowie die gedämpften Wechselwirkungen des Atoms mit seinen übernächsten Nachbarn 1 – 4 [106].

3.1.3. Beschreibung des Lösungsmittels

Aus theoretischen und experimentellen Studien ist bekannt, daß elektrostatische Lösungsmittelleffekte makromolekulare Strukturen entscheidend beeinflussen [53, 54, 100]. Dieses trifft auf Nukleinsäurestrukturen aufgrund ihres polyanionischen Phosphodiester-Rückgrats in besonderer Weise zu [72, 73, 76]. Computersimulationen erfordern eine möglichst einfache Beschreibung des zu modellierenden Systems, wobei allerdings das gewählte molekulare Modell eine weitestgehend realitätsgetreue Beschreibung der Eigenschaften des molekularen Systems gewährleisten sollte. Hintergrund dieser Überlegung ist die jeweils zu treffende Entscheidung, ob eine explizite oder implizite Beschreibung des das Molekül umgebenden Lösungsmittels die geeignete Wahl ist. Die implizite Beschreibung des Lösungsmittels charakterisiert das Lösungsmittel durch ein Kontinuum, das die Reduktion der Freiheitsgrade des Systems um die inter- und intramolekularen Freiheitsgrade des Lösungsmittels zuläßt. Die explizite Beschreibung hingegen ermöglicht die Untersuchung der Wechselwirkungen individueller Lösungsmittelmoleküle mit dem zu modellierenden Molekül, führt aber zu einem weitaus größeren Rechenaufwand aufgrund der großen Zahl der Lösungsmittel-Freiheitsgrade.

Abstandsabhängige Dielektrizitätsfunktion

Das Modell einer dielektrischen Grenze zwischen der DNA mit einer relativen dielektrischen Permeabilität im Inneren der DNA von $\varepsilon = 1-4$ und dem Lösungsmittel Wasser $\varepsilon \approx 80$ beeinflusst die elektrostatischen Potentiale in den Furchen der DNA [49, 109]. Obwohl das Modell der dielektrischen Grenze sich bei der Kontinuumsbehandlung von Lösungsmittelleffekten als erfolgreich erwiesen hat, wird bei der vereinfachten Beschreibung durch Kraftfelder für die Behandlung der Coulomb-Wechselwirkungen eine abstandsabhängige Dielektrizitätsfunktion als Modell bevorzugt. Dazu wurde die von Debye vorgeschlagene abstandsabhängige Dielektrizitätsfunktion $\varepsilon(r)$ von Hingerty et al. insofern erweitert, daß diese Funktion nun auch ein geeignetes Modell für größere interatomare Abstände darstellt [110]. Diese Dielektrizitätsfunktion gewährleistet eine hohe Sensibilität gegenüber der Coulomb-Wechselwirkung bei kleinen interatomaren Abständen und eine Dämpfung bei großen Abständen. Lavery et al. reparametrisierten die abstandsabhängige sigmoidale Dielektrizitätsfunktion [104]:

$$\varepsilon(r) = d - \frac{d-1}{2} [(rs)^2 + 2rs + 2] e^{-rs} \quad (3.20)$$

Außerdem enthält diese funktionale Form die Möglichkeit der Variation des Plateauwertes d der relativen dielektrischen Permeabilität fernab von der DNA und auch des

Anstiegs s des sigmoidalen Bereiches der Funktion [104]. Dieses dielektrische Modell erwies sich als erfolgreich bei der Modellierung makromolekularer Strukturen [50, 53, 111] einschließlich der Wechselwirkungen von Nukleinsäuren und Ionen [48]. Der Vorteil dieses Modells ist der einfache funktionale Zusammenhang, der gegenüber der expliziten und der Kontinuumsbeschreibung des Lösungsmittels eine deutliche Ersparnis an Rechenzeit bedeutet, wobei allerdings die Problematik dieser groben Näherung nicht außer acht gelassen werden sollte [112, 113].

Poisson-Boltzmann-Elektrostatik

Eine Kontinuumsbehandlung des Lösungsmittels erlaubt eine Beschreibung der elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen dem in Lösung befindlichen molekularen System und dem Lösungsmittel mit Methoden der klassischen Kontinuums-Elektrostatik. Die Polarisation des Lösungsmittels aufgrund der Ladungsverteilung des in Lösung befindlichen Moleküls wird durch ein Reaktionsfeld beschrieben, das zur elektrostatischen Energie des Systems beiträgt und damit entweder stabilisierend oder destabilisierend wirkt [53]. Diese elektrostatische Wechselwirkung in einer wässrigen Lösung beschreibt die Poisson-Boltzmann-Gleichung:

$$\vec{\nabla}_{\vec{r}} \cdot [\varepsilon(\vec{r}) \vec{\nabla}_{\vec{r}} \Phi(\vec{r})] = -4\pi \rho^{free}(\vec{r}) + \varepsilon(\vec{r}) \kappa^2(\vec{r}) \sinh[\Phi(\vec{r})] \quad (3.21)$$

Wenn das elektrostatische Potential Φ als klein gegenüber $k_B T$ angenommen werden kann, läßt sich die Poisson-Boltzmann-Gleichung durch $\sinh(\Phi) \approx \Phi$ linearisieren [114]. Dadurch wird der Übergang zu der mit der Debye-Hückel-Onsager-Theorie [101] abgeleiteten Gleichung 3.15 geschaffen, die Diskontinuitäten des dielektrischen Mediums ausschließt. Der $\sinh(\Phi)$ -Term der Gleichung 3.21 berücksichtigt Salzeffekte und verschwindet wegen $\kappa = 0$ bei Ionenstärken $I = 0$ nach Gleichung 3.16, wodurch die Poisson-Boltzmann- in die Poisson-Gleichung übergeht.

Da die DNA ein polyanionisches und von einer Ionenatmosphäre umgebenes Molekül ist [47, 49], erfordert dieses System eine Behandlung mit der nichtlinearen Poisson-Boltzmann-Gleichung 3.21. Da diese Gleichung analytisch nicht lösbar ist, müssen numerische Verfahren zur Lösung der nichtlinearen Poisson-Boltzmann-Gleichung angewandt werden. Im ersten Schritt einer numerischen Lösung wird das System durch die Abbildung physikalischer Größen auf ein Gitter diskretisiert, so daß im zweiten Schritt eine initiale Lösung sukzessiv durch die Verfeinerung des Gitters verbessert werden kann [114, 115].

Die Finite-Differenzen-Methode zur Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung

Die Finite-Differenzen-Methode (FDPB) transformiert dazu die Differentialgleichung 3.21 in einen Satz von Differenzgleichungen und zerlegt den Raum in ein kubisches Gitter, dessen Gitterpunkten i jeweils konstante Werte des elektrostatischen Potentials Φ_i und der Ladungsdichte ρ_i zugeordnet werden [115]. Die Differenzgleichungen ergeben sich aus den Differenzen dieser Werte mit den Werten der benachbarten Gitterpunkte unter Berücksichtigung der Gitterkonstanten [113, 116]. Das daraus berechnete Reaktionsfeldpotential, also der Teil des elektrostatischen Potentials, der durch die im Lösungsmittel induzierte Ladungsverteilung verursacht wird, ist stark von der Wahl des Gitters abhängig. Eine schrittweise Fokussierung des Gitters [115]

und ein kontinuierlicher Grenzübergang des Wertes der dielektrischen Permeabilität vom Inneren des Moleküls zum Lösungsmittel verringern diesen Effekt [113, 116].

Eine Möglichkeit, diesen intrinsischen Gittereinfluß zu umgehen, ist die Lösung der Poisson-Boltzmann-Gleichung mit der Finite-Elemente-Methode (FEPB), die durch die Benutzung eines nichtkubischen Gitters eine Zuordnung der Ladungen auf atomare Zentren erlaubt und die PB-Differentialgleichung mit einem Variationsansatz zu lösen versucht [117, 118]. Allerdings erfordert die FEPB- im Vergleich zur FDPB-Methode einen deutlich höheren Rechen- und Speicheraufwand [118].

In der vorliegenden Arbeit findet die im Algorithmus DelPhi [114, 115] implementierte FDPB-Methode Anwendung. Dabei wurde ein sehr feines Gitter mit 150 Gitterpunkten in jeder Dimension verwendet und jeweils fünf Fokussierungsschritte durchgeführt [53]. Zur Untersuchung von Salzeffekten [76] wurde die nichtlineare Poisson-Boltzmann-Gleichung mit der im Algorithmus UHBD [119] implementierten FDPB-Methode gelöst, wobei ein kontinuierlicher Übergang der beiden dielektrischen Medien gewählt und zusätzlich eine für die Wassermoleküle, nicht aber für die Ionen zugängliche Grenzschicht an der DNA-Oberfläche definiert wurde [120]. Die elektrostatische Freie Energie wird nach Sharp und Honig durch ein Volumenintegral berechnet [121]:

$$E_{elec} = \int d^3\vec{r} \left[\frac{1}{2} \rho^l(\vec{r}) \Phi(\vec{r}) - \frac{1}{2} \rho^f(\vec{r}) \Phi(\vec{r}) - \Delta \Pi(\vec{r}) \right] \quad (3.22)$$

Dabei sind $\rho^l(\vec{r})$ und $\rho^f(\vec{r})$ die Verteilungen der lokalisierten bzw. frei beweglichen Ladungen. Außerdem führt die freie Beweglichkeit der Ionen zu einem von der monovalenten Ionenkonzentration c abhängigen Term, der physikalisch als osmotischer Druck interpretiert werden kann [121]:

$$\Delta \Pi(\vec{r}) = k_B T c (2 \cosh(\Phi(\vec{r})) - 2) \quad (3.23)$$

Die FDPB-Methode hat sich in neben den im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten Studien [53, 76] in einer großen Zahl theoretischer Vorhersagen makromolekularer Strukturen einschließlich der polyanionischen Nukleinsäuren bewährt [48, 114, 122, 123]. Der Nachteil der FDPB-Methode besteht allerdings in dem hohen Rechenaufwand und der Beschränkung auf die Berechnung von Energien, so daß diese Methode in die unmittelbare Konformationssuche nicht einbezogen werden kann, sondern lediglich den Lösungsmiteleinfluß auf die Energie eines Systems in einer mit anderen Methoden generierten Konformation bewerten kann [53, 122, 123].

Kontinuumsbehandlung mit den Algorithmen FIESTA, GB und PBSA

Der mit der FDPB- und FEPB-Methode verbundene sehr hohe Rechenaufwand führte zur Entwicklung alternativer Verfahren zur Lösung der PB-Gleichung, die in dieser Arbeit nicht angewandt werden, aber der Vollständigkeit halber erwähnt seien.

Der Algorithmus Field Integrated Electrostatic Approach (FIESTA) von Sklenar et al. beschreibt die durch die Ladungsverteilung des in Lösung befindlichen Moleküls induzierte Polarisation des Lösungsmittels durch ein Reaktionsfeld, als dessen Quellen virtuelle Ladungen und Dipole innerhalb des Moleküls angenommen werden, so daß eine analytische Berechnung des Reaktionsfeld-Potentials möglich wird [124]. Dieser Algorithmus ermöglicht eine nahezu exakte Lösung der linearisierten PB-Gleichung und hat sich

bei der energetischen Bewertung von Nucleinsäurekonformationen bewährt [125]. Außerdem ermöglicht die analytische Behandlung prinzipiell eine Berechnung von Kräften als negative Gradienten der Energie, so daß eine Einbeziehung des Reaktionsfeld-Potentials in die Konformationssuche möglich wird. Eine analytische Kontinuumsbehandlung, wie durch FIESTA [124] oder auch Schaefer und Karplus [126] vorgeschlagen, reduziert den Rechenaufwand gegenüber numerischen Verfahren erheblich.

Der elektrostatische Beitrag der Lösungsmittelwechselwirkung zur Freien Energie kann mit der Generalized Born (GB)-Methode durch eine auf empirischen Parametern beruhende analytische Berechnung abgeschätzt werden [127, 128, 129]. Das GB-Modell behandelt ein Molekül in Lösung als eine diskrete Anordnung sich überlappender geladener Sphären, die von einem polarisierbaren dielektrischen Kontinuum umgeben sind. Die zur Energieberechnung benötigten empirischen Parameter müssen für das jeweilige Kraftfeld angepaßt werden [128]. Die Genauigkeit der GB-Methode ist darüberhinaus empfindlich von der Korrektheit der effektiven Born-Radien abhängig, die nach jeder Konformationsänderung neu berechnet werden müssen. Zusammenfassend läßt sich einschätzen, daß die GB-Methode zwar für bestimmte Systeme gute Übereinstimmungen mit FDPB-Resultaten zeigt [128, 129], die Modellbildung aber von einer Reihe empirischer Parameter abhängt, die eine universelle Anwendbarkeit ohne Parameteranpassungen für jedes einzelne molekulare System bezweifeln lassen.

Die Wechselwirkung eines Moleküls mit dem Lösungsmittel wird allerdings nicht nur durch den elektrostatischen oder polaren Beitrag dieser Wechselwirkung, sondern durch die Summe dieses Beitrags mit einem auf nichtpolaren bzw. auf hydrophoben Wechselwirkungen an der Grenzfläche zwischen dem Molekül und dem Lösungsmittel beruhenden Beitrag beschrieben. Die Poisson-Boltzmann Solvent Accessible Surface Area (PBSA)-Methode kombiniert daher zur Berechnung der Freien Solvatisierungsenergie die FDPB-Methode mit einer Abschätzung des hydrophoben Beitrags durch einen Term, der sich aus der Gesamtfläche A der dem Lösungsmittel zugänglichen Oberfläche des in Lösung befindlichen molekularen Systems und den experimentell bestimmten Parametern γ und b berechnet [130]:

$$\Delta G_{hydrophob} = \gamma A + b \quad (3.24)$$

Damit ergibt sich die Freie Energie der Solvatisierung als Summe der Beiträge aus polarer und nichtpolarer Wechselwirkung mit dem Lösungsmittel [130]:

$$\Delta G_{Solvatisierung} = \Delta G_{PB} + \Delta G_{hydrophob} \quad (3.25)$$

Die Abschätzung des hydrophoben Beitrags der Solvatisierungsenergie nach Gleichung 3.25 kann statt mit der FDPB- auch mit der GB-Methode kombiniert werden (GBSA-Methode), wobei dann allerdings auch hier der schlecht kalkulierbare empirische Fehler der GB-Methode mit eingeht. Die PBSA-Methode gewinnt ihre Bedeutung durch einen günstigen Rechenaufwand im Vergleich zu Berechnungen mit expliziten Lösungsmittelbeschreibungen [130]. So wurde diese Methode zur Berechnung totaler Freier Energien bei der Auswertung von MD-Trajektorien [131], Stabilitätsuntersuchungen konkurrierender Konformationen [132] und der Berechnung Freier Bindungsenergien [133, 134] erfolgreich angewandt.

Explizite Beschreibung des Lösungsmittels

Die explizite Behandlung des Lösungsmittels bedeutet die Erweiterung des Systems um eine Vielzahl von Lösungsmittelmolekülen, die das zu untersuchende makromolekulare System in ein für die Beschreibung der Wechselwirkungen hinreichend großes Bad tauchen. Die explizite Behandlung eines Wasserbades erhöht die Zahl der Freiheitsgrade des Gesamtsystems um neun kartesische Koordinaten oder sechs kollektive Variablen bei Annahme konstanter Bindungslängen und eines konstanten Valenzwinkels je Wassermolekül [135]. Für die explizite Beschreibung von Wasser sind verschiedene Potentialfunktionen entwickelt worden, von denen das TIP3P-Modell am häufigsten angewandt wird [136]. Die explizite Beschreibung ermöglicht die Analyse der Struktur und Dynamik des Arrangements der Lösungsmittelmoleküle und damit auch die Erklärung bestimmter Konformationen des in dem Lösungsmittelbad befindlichen Moleküls [55, 72]. Im Gegensatz zu den diskutierten impliziten Beschreibungen des Lösungsmittels erfordert die explizite Behandlung des Lösungsmittels allerdings immer einen deutlich höheren Rechenaufwand und erschwert zudem die Equilibrierung des Gesamtsystems.

3.2. Simulationstechniken

3.2.1. Energieminimierung

Jeder Konformation eines Moleküls kann ein bestimmter Wert der totalen Energie des Systems zugeordnet werden. Werden die in Kap 3.1.2 eingeführten Annahmen auf das zu beschreibende molekulare System angewandt, kann die totale Energie des Systems in einer bestimmten Konformation aus den jeweiligen Kernkoordinaten durch die Summe der das Kraftfeld bildenden Energieterme berechnet werden. Die totale Energie wird durch die kontinuierliche Potentialhyperfläche des Systems beschrieben, weshalb die Definition eines geeigneten Kraftfeldes Grundlage jeder Modellierung eines molekularen Systems ist.

Die Konformation eines Moleküls befindet sich im Gleichgewichtszustand, wenn die potentielle Energie des Moleküls für diese Kernanordnung ein Minimum aufweist. Findet in diesem lokalen Minimum mindestens ein vibratorisches Energieniveau Platz, die Nullpunktsschwingung also, entspricht diesem lokalen Minimum ein Isomer des Moleküls. Die Potentialhyperfläche eines mehratomigen Systems weist in der Regel viele lokale Minima auf, die den möglichen Isomeren des Moleküls entsprechen. Ziel der Energieminimierung bzw. Geometrieoptimierung ist einerseits das Auffinden der lokalen Minima und andererseits eine Wahrscheinlichkeitsaussage über das Auftreten der einzelnen Isomere, also ein Vergleich der den lokalen Minima zuzuordnenden relativen Energien des Systems.

Topologisch befinden sich die kritischen Punkte einer Potentialhyperfläche, also lokalen Minima, Maxima und Sattelpunkte, bei:

$$|\vec{\nabla}V(\{q_\nu\})| = 0 \quad (3.26)$$

Die lokalen Minima $\min V(\{q_\nu\})$ charakterisieren die Gleichgewichtsgeometrien eines Moleküls, und die Sattelpunkte deuten auf Reaktionswege zwischen verschiedenen Isomeren eines Moleküls hin. Ein lokales Minimum kann durch die Methode des Steilsten Abstiegs gefunden werden, wobei man sich dem Energieminimum iterativ in Richtung

des negativen Energiegradienten $-\vec{\nabla}V(\{q_\nu\})$ bis zur Erfüllung eines Abbruchkriteriums nähert:

$$|\vec{\nabla}V(\{q_\nu\})| \leq \varepsilon \quad \text{bei} \quad \varepsilon \rightarrow 0 \quad (3.27)$$

Dieses Kriterium versagt allerdings in sehr flachen Bereichen der Potentialhyperfläche, da es die Größe der Gradientennorm benutzt. Deshalb werden im Conjugate-Gradient- oder auch Quasi-Newton-Verfahren Gradienten aus mehreren Iterationsschritten benutzt:

$$\vec{h}_i = \vec{g}_i + \gamma_{i-1} \vec{h}_{i-1} \quad (3.28)$$

Dabei trägt zum Gradienten im jeweiligen Iterationsschritt \vec{g}_i der mit einer skalaren Konstanten gewichtete Gradient des vorherigen Iterationsschrittes \vec{h}_{i-1} bei. Im Newton-Verfahren wird explizit die 2. Ableitung der potentiellen Energie berechnet und somit die Krümmung der Potentialhyperfläche berücksichtigt. Der im Rahmen dieser Arbeit für die Energieminimierungen angewandte Algorithmus JUMNA benutzt das Quasi-Newton-Verfahren [104].

3.2.2. Molekulardynamik-Algorithmen

Molekulardynamik-Simulationen ermöglichen die Untersuchung thermodynamischer Gleichgewichtszustände und dynamischer Eigenschaften komplexer Systeme mit Methoden der statistischen Mechanik. Unter Benutzung der Born-Oppenheimer-Approximation werden dabei Elektronenbewegungen vernachlässigt, so daß die Kernbewegungen der molekularen Vielteilchensysteme Gegenstand der Molekulardynamik-Simulationen sind.

Gültigkeitsbereich der klassischen Newtonschen Mechanik

Quanteneffekte werden neben der impliziten Berücksichtigung in den Kraftfeldern in klassischen MD-Simulationen in der Regel vernachlässigt, weshalb MD-Simulationen bei tiefen Temperaturen, bei denen die Abstände zwischen den diskreten Energieniveaus groß im Vergleich zur thermischen Energie des Systems sind, versagen [59]. Bei höheren Temperaturen hingegen kann das System thermisch verschiedene Energieniveaus besiedeln. Die Gültigkeit der Newtonschen Mechanik kann am Beispiel des harmonischen Oszillators abgeschätzt werden, dessen Verhalten als klassisch beschrieben werden kann, wenn die Schwingungsfrequenz ν der folgenden Relation genügt:

$$h\nu \ll k_B T \quad (3.29)$$

Bei einer Raumtemperatur von $T = 300$ K beträgt $k_B T = 0,6$ kcal/mol, so daß Schwingungen und Bewegungen im ps-Zeitbereich und darüber ($\geq 10^{-12}$ s) durch die klassische Newtonsche Mechanik beschrieben werden können. Mit den auf der klassischen Mechanik beruhenden MD-Algorithmen können somit zwar keine Schwingungen von Bindungslängen und Valenzwinkeln ($\sim 10^{-14}$ s), dafür aber DNA-Twist- und -Stretch-Bewegungen ($\sim 10^{-12}$ s), Furanoseumfaltungen ($\sim 10^{-9}$ s), globale DNA-Krümmungen ($\sim 10^{-8}$ s), kollektive Bewegungen von Domänen ($\sim 10^{-6}$ s), Öffnungen von Basenpaarungen ($\sim 10^{-3}$ s) bis hin zu globalen Faltungen und Bewegungen ($\sim 10^{-3} - 10$ s) simuliert werden.

Newton'sche und Hamilton'sche Bewegungsgleichungen

MD-Simulationen beruhen auf dem einfachen Prinzip, daß sich die N Atome eines molekularen Systems unter dem Einfluß eines definierten Kraftfeldes zeitlich bewegen und daß diese Bewegungen der N Atome durch ein System Newton'scher Bewegungsgleichungen mit $i = 1, \dots, N$ exakt beschrieben wird [59]:

$$m_i \frac{d^2}{dt^2} \vec{r}_i = \vec{F}(\vec{r}_i) = -\vec{\nabla}_{\vec{r}_i} V(\vec{r}_i) \quad (3.30)$$

Die Resultate von MD-Simulationen sind somit abhängig von dem verwendeten Kraftfeld V . Allerdings können Umgebungseinflüsse wie beispielsweise die Reibung und stochastische Kräfte bereits durch eine Erweiterung der Newton'schen Bewegungsgleichungen berücksichtigt werden, wobei ξ_i den Reibungskoeffizienten und $\vec{f}_i(t)$ eine stochastische Kraft darstellen:

$$m_i \frac{d^2}{dt^2} \vec{r}_i + m_i \xi_i \frac{d}{dt} \vec{r}_i = -\vec{\nabla}_{\vec{r}_i} V(\vec{r}_i) + \vec{f}_i(t) \quad (3.31)$$

Wenn die Hamiltonfunktion $H(q_1, \dots, q_{3N}, p_1, \dots, p_{3N})$ des zu untersuchenden Systems bekannt ist und sich das System in generalisierten Koordinaten (\vec{q}_i, \vec{p}_i) ausdrücken läßt, können die Phasenraumtrajektorien $\vec{\pi}_i = (\vec{q}_i, \vec{p}_i)$ auch durch Integration der Hamilton'schen Bewegungsgleichungen gewonnen werden:

$$\dot{q}_\nu = \frac{\partial H}{\partial p_\nu}; \quad \dot{p}_\nu = -\frac{\partial H}{\partial q_\nu} \quad \text{mit } \nu = 1, \dots, 3N \quad (3.32)$$

Allerdings müssen im Fall der Behandlung eines Systems in generalisierten Koordinaten die die Transformation beschreibenden Jacobi-Faktoren bei der Simulation berücksichtigt werden. Die symplektische Integration bei Verwendung generalisierter Koordinaten stabilisiert in der Regel MD-Trajektorien und verhindert ein systematisches Driften der Energie.

In beiden Fällen ist eine numerische Integration der Bewegungsgleichungen notwendig, da analytische Lösungen nur für triviale Systeme möglich sind. Die numerische Integration dieser Differentialgleichungen berechnet intrinsische Bewegungen des Gesamtsystems unter dem Einfluß der berücksichtigten Kräfte [59].

Initialisierung und Equilibrierung

Die numerische Integration der Bewegungsgleichungen generiert Sequenzen von Orts- und Geschwindigkeitskomponenten $\{x^n(t), v^n(t)\}$ zu diskreten Zeiten $t = n\Delta t$. Die n Integrationschritte sind dabei jeweils durch die Zeitintervalle Δt getrennt. Hochfrequente Schwingungen wie die Schwingungen von Bindungslängen und Valenzwinkeln erfordern Zeitintervalle Δt , die hinreichend klein sind, um eine MD-Simulation durch hochfrequente Moden innerhalb dieser Zeitintervalle zwischen den Integrationschritten unbeeinflusst zu lassen. Daher werden meist Zeitintervalle von $\Delta t = 10^{-15}$ s gewählt, die eine Größenordnung unter den hochfrequenten Schwingungen ($\sim 10^{-14}$ s) liegen [59]. Die Zeitintervalle $\Delta t = 1$ fs erfordern bereits 10^{-6} Simulationsschritte, um eine MD-Simulation über nur 1 ns durchzuführen.

Zur Initialisierung des zu simulierenden Systems zählen neben der Wahl der Zeitintervalle für die numerische Integration auch die Wahl der Anfangsbedingungen, also

der Startkonformation des Moleküls, die Solvatisierung und die Platzierung von Ionen in dem Lösungsmittelbad. Außerdem müssen die Anfangsgeschwindigkeiten \vec{v}_i pseudozufällig gewählt werden, so daß die kinetische Anfangsenergie nach dem klassischen Gleichverteilungstheorem dem erwarteten Wert entspricht:

$$\langle E_{kin} \rangle = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^{3N} m_i v_i^2 = \frac{1}{2} N_F k_B T \quad (3.33)$$

Nach dem Gleichverteilungstheorem 3.33 entspricht jedem der N_F Freiheitsgrade des Systems im thermodynamischen Gleichgewicht eine mittlere kinetische Energie von $k_B T/2$. Die ausgewählten Geschwindigkeitskomponenten können zudem einer Gauß-Verteilung unterworfen werden.

Der Initialisierung einer MD-Simulation folgt eine Equilibrierung des Systems, deren Ziel darin besteht, einen Austausch zwischen potentieller und kinetischer Energie zu erzielen bis diese beiden Energiekomponenten und damit auch die totale Energie des Systems zu konvergieren beginnen, sich also die mittleren Werte dieser Energien nur noch durch Fluktuationen um einen stabilen Mittelwert ändern. Eine konstante totale Energie E kennzeichnet neben einer konstanten Teilchenzahl N und einem konstanten Volumen V ein mikrokanonisches Ensemble, wie es durch MD-Algorithmen generiert wird [59].

Der Verlet-Algorithmus

Zur numerischen Integration der Newtonschen Bewegungsgleichung wird ein Zeitintervall Δt gewählt und die Gleichung 3.30 so geschrieben, daß $\vec{a}(t)$ die Beschleunigung bzw. die massenskalierte Kraft darstellt:

$$\vec{a}_i(\vec{r}_i(t)) = \frac{d^2}{dt^2} \vec{r}_i(t) = -\frac{1}{m_i} \vec{\nabla}_{\vec{r}_i} V(\vec{r}_i(t)) \quad (3.34)$$

Die kontinuierlichen Variablen Ort $\vec{r}_i(t)$ und Geschwindigkeit $\vec{v}_i(t)$ werden zu den diskreten Zeiten $t = n\Delta t$ mit $n = 0, 1, 2, \dots$ approximiert und mit \vec{r}_i^n und \vec{v}_i^n bezeichnet. Die Beschleunigung $\vec{a}_i(\vec{r}_i(t))$ zum Zeitpunkt $t = n\Delta t$ wird in Analogie mit \vec{a}_i^n bezeichnet. Die Orte und Geschwindigkeiten werden dann rekursiv durch eine Iteration bestimmt:

$$\vec{v}_i^{n+1} = \vec{v}_i^n + \Delta t \vec{a}_i^n \quad (3.35)$$

Diese explizite Iteration bestimmt die Variablen des Iterationsschrittes $n + 1$ aus den Variablen des vorhergehenden Iterationsschrittes n . Die implizite Iteration erfordert einen höheren Speicheraufwand, führt aber zu stabileren Resultaten:

$$\vec{v}_i^{n+1} = \vec{v}_i^n + \Delta t \vec{a}_i^{n+1} \quad (3.36)$$

Der Verlet-Algorithmus [137] iteriert die Orte mit einer Genauigkeit 4. Ordnung und die Geschwindigkeiten mit einer Genauigkeit 2. Ordnung wie folgt:

$$\vec{r}_i^{n+1} = 2\vec{r}_i^n - \vec{r}_i^{n-1} + \Delta t^2 \vec{a}_i^n \quad (3.37)$$

$$\vec{v}_i^n = \frac{\vec{r}_i^{n+1} - \vec{r}_i^{n-1}}{2\Delta t} \quad (3.38)$$

Ausgehend vom Verlet-Algorithmus sind verschiedene Varianten entwickelt worden, die den jeweiligen Anforderungen angepaßt sind [59, 138]. Auch sind spezielle Algorithmen entwickelt worden, die MD-Simulationen in kanonischen, isobar-isoenthalpischen und isotherm-isobaren statistischen Ensembles ermöglichen [59]. Dazu werden verwendete Variablen entsprechend den thermodynamischen Bedingungen skaliert [139] bzw. zusätzliche Freiheitsgrade eingeführt [140].

Die Particle Mesh Ewald-Methode

Eine adäquate Beschreibung langreichweitiger elektrostatischer Wechselwirkungen hat sich gerade bei MD-Simulationen hoch geladener Nukleinsäurestrukturen als bedeutsam erwiesen, um stabile MD-Trajektorien dieser Systeme im solvatisierten Zustand zu erhalten. Die Particle Mesh Ewald (PME)-Methode hat sich bei der Berechnung elektrostatischer Energien und Kräfte ausgedehnter periodischer Systeme als geeignet erwiesen [141]. Mit der PME-Methode kann die elektrostatische Energie einer elektrisch neutralen, N Punktladungen q_i an den Orten \vec{r}_i enthaltenden Einheitszelle mit einer hohen relativen Genauigkeit ($\approx 5 \cdot 10^{-6}$) und einem vertretbaren zusätzlichen Rechenaufwand ($\approx 40\%$) berechnet werden [142].

Auf den Vergleich von Vor- und Nachteilen der Molekulardynamik-Algorithmen mit den im folgenden zu erläuternden Monte-Carlo-Algorithmen wird im Kap. 3.2.4 detailliert eingegangen.

3.2.3. Monte-Carlo-Algorithmen

Monte-Carlo (MC)-Algorithmen dienen der Lösung eines numerischen Problems mittels stochastischer Elemente, die nicht dem zu lösenden Problem selbst entlehnt sind. Die Benutzung stochastischer Elemente ist allen Monte-Carlo-Algorithmen gemeinsam. Der Ermittlung dieser stochastischen Elemente dienen Zufallszahlengeneratoren.

Reduktion des Phasenraums auf den Konfigurationsraum

Die MC-Methode wird benutzt, um Ensemble-Mittelwerte $\langle f \rangle$ der klassischen statistischen Mechanik im Phasenraum Ω zu berechnen [143, 144, 145]:

$$\langle f \rangle = \frac{\int_{\Omega} f(\vec{r}, \vec{p}) \rho(\vec{r}, \vec{p}) d^3r d^3p}{\int_{\Omega} \rho(\vec{r}, \vec{p}) d^3r d^3p} \quad (3.39)$$

Dabei sind $f(\vec{r}, \vec{p})$ eine beliebige Funktion, $\rho(\vec{r}, \vec{p})$ die Zustandsdichte und (\vec{r}, \vec{p}) ein Zustand im Phasenraum Ω . Beschreibt die Funktion $f(\vec{r}, \vec{p})$ ein N -Teilchensystem, so ist der Phasenraum $6N$ -dimensional und das Volumenelement in 3.39 wird zu $d^{3N}r d^{3N}p$. In einem kanonischen Ensemble kann die Zustandsdichte für ein N -Teilchensystem in einem konstanten Volumen V bei konstanter Temperatur T angegeben werden, die gegenüber 3.7 nicht normiert ist:

$$\rho(\vec{r}, \vec{p}) = \exp(-\beta H(\vec{r}, \vec{p})) \quad \text{mit} \quad \beta = \frac{1}{k_B T} \quad (3.40)$$

Für den Fall eines kanonischen Ensembles ändert sich der Integralausdruck 3.39 damit zu:

$$\langle f \rangle = \frac{\int_{\Omega} f(\vec{r}, \vec{p}) e^{-\beta H(\vec{r}, \vec{p})} d^{3N} r d^{3N} p}{\int_{\Omega} e^{-\beta H(\vec{r}, \vec{p})} d^{3N} r d^{3N} p} \quad (3.41)$$

Die Hamiltonfunktion 3.9 eines N -Teilchensystems setzt sich additiv aus der kinetischen Energie \hat{T} und der potentiellen Energie \hat{V} des Systems zusammen, wobei die kinetische Energie nur von den Impulsen \vec{p} und die potentielle Energie nur von den Orten \vec{r} abhängig ist:

$$H(\vec{r}, \vec{p}) = \hat{T}(\vec{p}) + \hat{V}(\vec{r}) \quad (3.42)$$

Da die zwischen den N Teilchen wirkenden Kräfte als negative Gradienten der potentiellen Energie $\hat{V}(\vec{r})$ nur von den Orten, nicht aber den Impulsen der Teilchen abhängig sind, reduziert sich in diesem Fall die Funktion $f(\vec{r}, \vec{p})$ zu $f(\vec{r})$ [143]. Mit diesen Annahmen läßt sich der Integralausdruck 3.41 in ein Integral über die Impulse und ein Konfigurationsintegral zerlegen:

$$\int_{P^N} \int_{V^N} f(\vec{r}) e^{-\beta(\hat{T}(\vec{p}) + \hat{V}(\vec{r}))} d^{3N} r d^{3N} p = \underbrace{\int_{P^N} e^{-\beta \hat{T}(\vec{p})} d^{3N} p}_{const(T)} \int_{V^N} f(\vec{r}) e^{-\beta \hat{V}(\vec{r})} d^{3N} r \quad (3.43)$$

Bei der Bildung des Ensemblemittels nach 3.41 kürzen sich die Integrale über die Impulse heraus, und das im $6N$ -dimensionalen Phasenraum definierte Problem reduziert sich auf den $3N$ -dimensionalen Konfigurationsraum [143, 145]:

$$\langle f \rangle = \frac{\int_{V^N} f(\vec{r}) e^{-\beta \hat{V}(\vec{r})} d^{3N} r}{\int_{V^N} e^{-\beta \hat{V}(\vec{r})} d^{3N} r} \quad (3.44)$$

Somit erfordern die MC-Algorithmen zur Berechnung statistischer Mittelwerte lediglich die Kenntnis der potentiellen Energie $\hat{V}(\vec{r})$, die durch ein in Kap. 3.1.2 beschriebenes Kraftfeld definiert werden kann.

Importance Sampling

In 3.44 wird der Ensemblemittelwert durch die Integration über alle Zustände $\{\vec{r}_i\}$ im Konfigurationsraum V^N berechnet. Der eigentliche Kern der MC-Methode besteht darin, die Integralausdrücke in 3.44 durch Summen über eine charakteristische Teilmenge von Konfigurationsraumpunkten $\{\vec{r}_1, \vec{r}_2, \dots, \vec{r}_m\}$ zu nähern [144]. Diese Näherung führt zu einer Diskretisierung des Konfigurationsraumes, so daß jedem der ausgewählten m Zustände \vec{r}_i ein N -dimensionales Volumenelement $\Delta \vec{r}_i$ des Konfigurationsraumes V^N zugeordnet werden kann. Für den Grenzfall genügend kleiner Volumenelemente $\Delta \vec{r}_i \rightarrow 0$ bzw. einer genügend großen Zahl charakteristischer Konfigurationsraumpunkte $m \rightarrow \infty$ können die Integrale in 3.44 durch Summen ersetzt werden [144]:

$$\langle f \rangle = \frac{\sum_{i=1}^m f(\vec{r}_i) e^{-\beta \hat{V}(\vec{r}_i)}}{\sum_{i=1}^m e^{-\beta \hat{V}(\vec{r}_i)}} \quad (3.45)$$

Die Näherung im Rahmen der MC-Methode besteht nun darin, eine endliche Zahl m von Konfigurationsraumpunkten als Stichprobe so auszuwählen, daß 3.45 für diese charakteristische Teilmenge approximativ gilt. Die einfachste MC-Methode wählt die Elemente einer charakteristischen Teilmenge $\{\vec{r}_i\}$ rein zufällig und gleichverteilt im Konfigurationsraum aus. Diese als Simple Sampling bezeichnete MC-Methode generiert somit eine charakteristische Stichprobe, bei der die Übergangswahrscheinlichkeit p_{ij} vom Zustand \vec{r}_i zum Zustand \vec{r}_j vollkommen unabhängig vom Zustand \vec{r}_i ist. Allerdings ist das Simple Sampling in der statistischen Mechanik weitgehend ungeeignet, weil diese Methode mit großer Wahrscheinlichkeit Zustände \vec{r}_i auswählt, deren Zustandsdichte $\rho(\vec{r}_i)$ sehr klein ist, so daß diese Zustände zu der Summe in 3.45 nur sehr wenig beitragen [144]. Dieses würde eine charakteristische Teilmenge von Zuständen erfordern, deren Zahl sehr groß ist, um die Gültigkeit von 3.45 zu gewährleisten.

Daher erfolgt die Auswahl der Zustände nicht rein zufällig und gleichverteilt, sondern mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit $P(\vec{r}_i)$. Die Erhaltung der kanonischen Zustandsdichte 3.40 erfordert damit den Übergang von 3.45 zu:

$$\langle f \rangle = \frac{\sum_{i=1}^m f(\vec{r}_i) \frac{e^{-\beta \hat{V}(\vec{r}_i)}}{P(\vec{r}_i)}}{\sum_{i=1}^m \frac{e^{-\beta \hat{V}(\vec{r}_i)}}{P(\vec{r}_i)}} \quad (3.46)$$

Diese als Importance Sampling bezeichnete MC-Methode wichtet somit die Zustände mit einer Wahrscheinlichkeit $P(\vec{r}_i)$. Metropolis et al. schlugen für die Auswahl der Zustände eine Boltzmann-Wahrscheinlichkeit vor [143, 145]:

$$P(\vec{r}_i) \propto e^{-\beta \hat{V}(\vec{r}_i)} \quad (3.47)$$

Werden die Zustände durch ein Importance Sampling mit einer Boltzmann-Wahrscheinlichkeit 3.47 ausgewählt, wird eine charakteristische Teilmenge generiert, die 3.46 in eine einfache arithmetische Mittelwertbildung übergehen läßt [143]:

$$\langle f \rangle = \frac{1}{m} \sum_{i=1}^m f(\vec{r}_i) \quad (3.48)$$

Allgemein gilt für die normierte Wahrscheinlichkeit u_i der Zustände \vec{r}_i :

$$\langle f \rangle = \sum_{i=1}^m f(\vec{r}_i) u_i \quad \text{mit} \quad u_i = \frac{P(\vec{r}_i)}{\sum_j P(\vec{r}_j)} \quad (3.49)$$

Allerdings erfordert die Äquivalenz des Ensemblemittelwertes 3.49 über eine charakteristische Teilmenge von m Zuständen des Systems mit dem arithmetischen Mittelwert über alle Zustände des Systems einige zusätzliche Bedingungen:

Ergodizität, detailliertes Gleichgewicht und Mikroreversibilität

Zur Ermittlung einer charakteristischen Teilmenge schlugen Metropolis et al. eine Methode vor, die der effektiven Auswahl der Zustände \vec{r}_i mit der Wahrscheinlichkeit 3.47 dient [143]. Die Auswahl der Konfigurationsraumpunkte generiert dabei eine Sequenz $\{\vec{r}_i\}$ eines Random Walk durch den Konfigurationsraum V^N . Dabei werden die aufeinanderfolgenden Zustände nicht unabhängig voneinander ausgewählt, sondern der Zustand \vec{r}_{i+1} wird mit einer Übergangswahrscheinlichkeit $p_{ii+1} = p(\vec{r}_i \rightarrow \vec{r}_{i+1})$ aus dem Zustand \vec{r}_i generiert. Diese so gebildete Sequenz $\{\vec{r}_i\}$ ausgewählter Zustände wird als Realisierung einer Markov-Kette bezeichnet [144, 145].

Die Übergangswahrscheinlichkeiten mögen dabei folgende Bedingung erfüllen:

$$\sum_{j=1}^m p_{ij} = 1 \quad \forall i \quad (3.50)$$

Damit lassen sich die notwendigen und hinreichenden Bedingungen für die statistische Konvergenz des arithmetischen Mittels für $m \rightarrow \infty$ gegen den Ensemblemittelwert 3.49 ableiten [144]:

1. Ergodizität: Für zwei realisierbare Zustände \vec{r}_i und \vec{r}_j und somit $P(\vec{r}_i) \neq 0$ sowie $P(\vec{r}_j) \neq 0$ sei für eine endliche Zahl n die Übergangswahrscheinlichkeit in n Schritten $p_{ij}^{(n)} \neq 0$.
2. Detailliertes Gleichgewicht:

$$\sum_{i=1}^m u_i p_{ij} = u_j \quad \forall j \quad (3.51)$$

Die geforderte statistische Konvergenz ist auch dann gewährleistet, wenn zusätzlich zur Normalisierungsbedingung 3.50 die Bedingung der Mikroreversibilität erfüllt ist [144]:

$$u_i p_{ij} = u_j p_{ji} \quad \forall i, j \quad (3.52)$$

Mit der Erfüllung der Bedingung 3.50 und gegebener Mikroreversibilität 3.52 wird schließlich auch der Forderung nach einem detaillierten Gleichgewicht 3.51 Genüge getan [144].

Die Metropolis-Funktion

In einem kanonischen Ensemble bei Verwendung der Boltzmann-Wahrscheinlichkeit 3.47 zeigt die Bedingung der Mikroreversibilität 3.52, daß das Verhältnis der Übergangswahrscheinlichkeiten p_{ij} und p_{ji} nur von der Differenz der potentiellen Energie $\Delta \hat{V} = \hat{V}(\vec{r}_j) - \hat{V}(\vec{r}_i)$ der beiden Zustände \vec{r}_i und \vec{r}_j abhängig ist:

$$\frac{p_{ij}}{p_{ji}} = e^{-\beta \Delta \hat{V}} \quad (3.53)$$

Die Elemente der die Übergangswahrscheinlichkeit beschreibenden Matrix (p_{ij}) sind somit durch die Erfüllung der Bedingung 3.50 und zudem einer der Bedingungen 3.51 und 3.52 nicht eindeutig festgelegt, so daß in der Wahl von (p_{ij}) eine Freiheit bestehen

bleibt, die zur Realisierung einer Markov-Kette ausgenutzt werden kann. Mehrere Prozeduren sind dazu geeignet. Der in der vorliegenden Arbeit verwendete MC-Algorithmus verwendet die Metropolis-Funktion [143]:

$$p_{ij} = \begin{cases} \frac{1}{z} e^{-\beta \Delta \hat{V}} & \text{für } \Delta \hat{V} > 0 \\ \frac{1}{z} & \text{für } \Delta \hat{V} \leq 0 \end{cases} \quad (3.54)$$

Schließlich soll gezeigt werden, daß die Festlegung der Übergangswahrscheinlichkeit p_{ij} mit der Metropolis-Funktion 3.54 die Verteilung der Zustände der damit realisierten Markov-Kette gegen die Boltzmann-Verteilung 3.47 konvergieren läßt: Bei der Betrachtung einer Schar von Markov-Ketten seien n_i Systeme im Zustand \vec{r}_i und n_j Systeme im Zustand \vec{r}_j mit $\hat{V}(\vec{r}_i) < \hat{V}(\vec{r}_j)$. Rein zufällige Zustandsänderungen seien von der Energiedifferenz unabhängig, sind aber symmetrisch:

$$\tilde{p}_{ij} = \tilde{p}_{ji} \quad (3.55)$$

Die Bewertung dieser Zustandsänderungen mit der Metropolis-Funktion 3.54 führt zu folgenden Übergangswahrscheinlichkeiten:

$$p_{ij} = \tilde{p}_{ij} e^{-\beta \Delta \hat{V}} \quad (3.56)$$

$$p_{ji} = \tilde{p}_{ji} = \tilde{p}_{ij} \quad (3.57)$$

Die Gesamtzahl der Übergänge Δn_{ij} ergibt sich aus der Differenz der n_{ij} Übergänge von \vec{r}_i nach \vec{r}_j und der n_{ji} inversen Übergänge:

$$\Delta n_{ij} = n_{ij} - n_{ji} = n_i p_{ij} - n_j p_{ji} = \tilde{p}_{ij} (n_i e^{-\beta \Delta \hat{V}} - n_j) \quad (3.58)$$

$$= n_i \tilde{p}_{ij} \left(e^{-\beta \Delta \hat{V}} - \frac{n_j}{n_i} \right) \quad (3.59)$$

Daraus wird ersichtlich, daß im Grenzfall unendlich langer, mit der Metropolis-Funktion 3.54 generierter Markov-Ketten die Verteilung der Zustände gegen die Boltzmann-Verteilung 3.47 konvergiert. Alternativ zur symmetrischen Metropolis-Funktion kann die Freiheit in der Wahl der Matrixelemente (p_{ij}) auch durch einen asymmetrischen Ansatz beseitigt werden [144].

Schrittweite und Akzeptanz-Kriterium

Sowohl die symmetrische Metropolis-Funktion 3.54 als auch ein asymmetrischer Ansatz enthalten einen anzupassenden Parameter δ , die maximale Schrittweite beim Übergang des Systems vom Zustand \vec{r}_i zum Zustand \vec{r}_j . Der Übergang $\vec{r}_i \rightarrow \vec{r}_j$ erfolgt für jedes Teilchen des N -Teilchensystems dann folgendermaßen [143]:

$$x_i \rightarrow x_i + \delta \xi_1 \quad (3.60)$$

$$y_i \rightarrow y_i + \delta \xi_2 \quad (3.61)$$

$$z_i \rightarrow z_i + \delta \xi_3 \quad (3.62)$$

Die mit der Schrittweite δ multiplizierten Parameter ξ_1 , ξ_2 und ξ_3 sind dabei Zufallszahlen im Intervall $[-1, 1]$. Nach einem Übergang wird die Energiedifferenz $\Delta\hat{V}$ dieses Überganges berechnet. Der erfolgte MC-Übergang wird dann akzeptiert, wenn $\Delta\hat{V} \leq 0$, oder bei $\Delta\hat{V} > 0$ mit einer Boltzmann-Wahrscheinlichkeit 3.47 akzeptiert, wenn eine Zufallszahl ξ_4 des Intervalls $[-1, 1]$ folgender Bedingung genügt [143]:

$$\xi_4 < e^{-\beta\Delta\hat{V}} \quad (3.63)$$

Die akzeptierten Übergänge werden zur Generierung einer Markov-Kette verwendet. Die Schrittweite δ kann bei der MC-Methode insoweit optimiert werden, daß die Konvergenz der Markov-Kette mit einer geringeren charakteristischen Teilmenge an Zuständen erfolgen kann. Als geeignet hat es sich dabei erwiesen, den Parameter δ so anzupassen, daß eine Akzeptanzrate von ca. 50% der durch den Metropolis-Algorithmus vorgeschlagenen MC-Übergänge erreicht wird [144].

Anwendung der MC-Methode auf thermodynamische Ensembles

Im kanonischen bzw. NVT -Ensemble wird die Freie Energie $F(T, V, N)$ nach 3.12 durch die kanonische Zustandssumme $Z_N(T, V)$ bestimmt, die wiederum durch 3.8 definiert wird. Beim Vergleich der kanonischen Gesamtheit 3.7 mit der Boltzmann-Wahrscheinlichkeit 3.47 wird ersichtlich, daß die Zustandssumme $Z_N(T, V)$ gerade als Normierungsfaktor der Wahrscheinlichkeit wirkt und somit in 3.41 bereits enthalten ist. Bei der Berechnung der kanonischen Zustandssumme läßt sich bei einer Hamiltonfunktion der Form 3.9 der Integralausdruck in 3.8 wie in 3.43 zerlegen und die Integration über die Impulse ausführen, so daß die Zustandssumme in ein Konfigurationsintegral übergeht [144]:

$$Z_N(T, V) = e^{-\beta F(T, V, N)} = \frac{1}{\lambda^{3N}(T)N!} \int_{V^N} e^{-\beta\hat{V}(\vec{r})} d^{3N}r \quad (3.64)$$

Die Ausführung der Integration über die Impulse führt zu einer temperaturabhängigen Konstanten, die mit einem Teil des Normierungsfaktors der Zustandssumme zur thermischen de-Broglie-Wellenlänge zusammengefaßt wird:

$$\lambda(T) = \frac{h}{\sqrt{2\pi m k_B T}} \quad (3.65)$$

Thermodynamische Eigenschaften eines Systems wie die innere Energie U , der Druck p und die Wärmekapazität C_V lassen sich mit Hilfe der Maxwell-Relationen aus der Freien Energie $F(T, V, N)$ berechnen [144, 145]:

$$U = \left(\frac{\partial(\beta F)}{\partial\beta} \right)_{V, N} = \frac{3}{2} N k_B T + \langle \hat{V} \rangle \quad (3.66)$$

$$p = - \left(\frac{\partial F}{\partial V} \right)_{T, N} = \frac{N k_B T}{V} - \frac{1}{3V} \left\langle \sum_{i>j} \vec{r}_{ij} \cdot \vec{\nabla} \hat{V}(\vec{r}_{ij}) \right\rangle \quad (3.67)$$

$$C_V = \left(\frac{\partial U}{\partial T} \right)_{V, N} = \frac{3}{2} N k_B + \frac{1}{k_B T^2} (\langle \hat{V}^2 \rangle - \langle \hat{V} \rangle^2) \quad (3.68)$$

In diesen thermodynamischen Relationen sind die jeweils ersten Terme das Resultat für ein ideales Gas, während die zweiten Terme das Potential \hat{V} berücksichtigen. Der Druck p unter dem Einfluß eines paarweisen Wechselwirkungspotentials ergibt sich aus der virialen Form 3.67 der thermischen Zustandsgleichung des NVT -Ensembles. Die Mittelwerte $\langle \hat{V} \rangle$ und $\langle \hat{V}^2 \rangle$ lassen sich mit Hilfe des Metropolis-Algorithmus durch Einsetzen in 3.44 als $f(\vec{r})$ berechnen.

Auch wenn die MC-Methode für die Untersuchung kanonischer Ensembles entwickelt worden ist und auch noch heute hauptsächlich auf der Basis kanonischer Ensembles angewandt wird, sind dennoch Erweiterungen der MC-Methode auf weitere statistische Ensembles wie das großkanonische bzw. μVT -Ensemble [146, 147] und das isotherm-isobare bzw. NpT -Ensemble [144, 145, 147] erfolgt. In Analogie zu 3.64 ergibt sich die Grundrelation des NpT -Ensembles [144]:

$$e^{-\beta G(N,p,T)} = \Lambda \int_0^\infty e^{-\beta pV} Z_N(T, V) dV \quad (3.69)$$

Dabei sind $G(N, p, T)$ die Freie Enthalpie und Λ ein Faktor mit der Dimension eines reziproken Volumens. Das Integral über das Volumen V soll als Integration über den das N -Teilchensystem einschließenden Raum verstanden werden. Die MC-Methode kann nun zur Berechnung des mittleren Volumens benutzt werden [144]:

$$\langle V \rangle = \frac{\int_0^\infty V e^{-\beta pV} Z_N(T, V) dV}{\int_0^\infty e^{-\beta pV} Z_N(T, V) dV} \quad (3.70)$$

Aus dem mit 3.70 berechneten mittleren Volumen $\langle V \rangle$ als Funktion des Drucks p und der Temperatur T ergibt sich die Zustandsgleichung des NpT -Ensembles.

3.2.4. Vergleich der Monte-Carlo- und Molekulardynamik-Methode

Beide Methoden werden dazu benutzt, das statistische Verhalten der Dynamik molekularer Systeme zu untersuchen. Der MC-Methode sind die Struktureigenschaften molekularer Systeme dabei nur statistisch zugänglich, wohingegen die MD-Methode das statistische und kinetische Verhalten untersucht. Somit besteht ein Vorteil der MD- gegenüber der MC-Methode darin, die Dynamik des untersuchten Systems auf einer realen Zeitskala auflösen zu können.

Asymptotisch exakte Resultate der MD-Methode sind Zeitmittel \bar{f} von Observablen im Phasenraum $\{\vec{q}_i, \vec{p}_i\}$, die durch zeitliche Mittelung entlang repräsentativer Phasenraum-Trajektorien erhalten werden. Die Phasenraum-Trajektorien werden durch die Integration der Bewegungsgleichung des Systems generiert. Im Gegensatz zur MD-Methode sind die asymptotisch exakten Resultate der MC-Methode Scharmittel $\langle f \rangle$ von Observablen im Konfigurationsraum $\{\vec{q}_i\}$, die durch Mittelung eines Ensembles von Konfigurationen erhalten werden. Dieses Ensemble wird durch einen random walk durch den Konfigurationsraum generiert. Prinzipiell ist die MC-Methode nicht nur im Konfigurationsraum $\{\vec{q}_i\}$ sondern auch im Impulsraum $\{\vec{p}_i\}$ anwendbar. Die Vergleichbarkeit der statistischen Resultate beider Methoden ist eng mit der Forderung nach Ergodizität und somit der Äquivalenz der Zeit- und Scharmittel $\bar{f} \approx \langle f \rangle$ verknüpft [144].

Sowohl die MC- als auch die MD-Methode ermöglichen Simulationen verschiedener thermodynamischer Ensembles. Die MD-Methode generiert zunächst ein mikrokanonisches Ensemble, da die Energie ein Integral der Bewegungsgleichungen und damit eine konservative Größe ist. Die MC-Methode hingegen generiert ein kanonisches Ensemble, worin ein Vorteil der MC-Methode besteht, da molekulare Systeme Energie mit ihrer Umgebung austauschen, wodurch meist erst Konformationsübergänge ermöglicht werden. In 3.2.2 und 3.2.3 wird auf Erweiterungen beider Methoden auf spezielle weitere thermodynamische Ensembles verwiesen [59, 144].

Als wesentlich kann zudem der für MD-Simulationen benötigte deutlich höhere Rechenaufwand gegenüber MC-Simulationen in generalisierten Variablen betrachtet werden, da in MC-Simulationen im Gegensatz zu MD-Simulationen die Verwendung angepaßter Variablen leichter realisierbar ist. Weil die MD-Methode die reale zeitliche Entwicklung des Systems simuliert, muß das Lösungsmittel explizit beschrieben werden, wodurch die Zahl der Systemfreiheitsgrade erheblich über der bei der MC-Methode verwendeten liegt, da diese eine implizite Lösungsmittelbeschreibung zuläßt. Im Rahmen dieser Arbeit findet eine MC-Methode Anwendung, die explizite Ionen und eine implizite Lösungsmittelbeschreibung verwendet. Es wird gezeigt, daß eine Equilibrierung der Systeme erreichbar ist, die in den heute zum Standard gewordenen MD-Simulationen über Zeiten > 15 ns nicht möglich scheint [66, 72]. Trotz offensichtlich nicht erreichter Equilibrierung benötigen MD-Simulationen über > 15 ns mehrere hundert Stunden Rechenzeit auf modernen Supercomputern [72]. Die in dieser Arbeit vorgestellten MC-Simulationen erreichten hingegen bereits nach einigen Stunden Rechenzeit auf herkömmlichen 2 GHz Linux PCs einen equilibrierten Zustand. Außerdem kann eine weitgehende Unabhängigkeit der MC-Trajektorien von der Startkonformation gezeigt werden, wohingegen MD-Simulationen einen ähnlichen Nachweis bisher schuldig blieben.

3.2.5. Jacobi-Faktoren kanonischer Transformationen

Sowohl MC- als auch MD-Simulationen können durch die Verwendung generalisierter Koordinaten bzw. dem System angepaßter Variablen an Effizienz gewinnen. Auch der im Verlauf dieser Arbeit entstandene MC-Algorithmus benutzt statt kartesischer Koordinaten ein Modell kollektiver und innerer Variablen. Transformationen von kartesischen Koordinaten $\{x_i, y_i, z_i\}$ in jedwede generalisierte Koordinaten $\{q_\nu\}$ müssen kanonisch sein. Dies ist gleichbedeutend mit der Forderung nach Erhaltung des Volumenelementes $d\Omega$ durch die Transformation eines N -Teilchensystems in einen Satz von $3N$ generalisierten Koordinaten:

$$d\Omega = \prod_{i=1}^N dx_i dy_i dz_i = J \prod_{\nu=1}^{3N} dq_\nu \quad (3.71)$$

Die Erhaltung des Volumenelementes bei der Transformation erfordert die Einführung eines das transformierte Volumenelement streckenden oder stauchenden Faktors J , des Jacobi-Faktors [148, 149]. Das differentielle Volumenelement in den generalisierten Koordinaten ergibt sich als differentielle n -Form aus den kartesischen Koordinaten [148]:

$$dq_1 \wedge \dots \wedge dq_{3N} = \frac{\partial(q_1, \dots, q_{3N})}{\partial(x_1, \dots, x_N, y_1, \dots, y_N, z_1, \dots, z_N)} dx_1 dy_1 dz_1 \wedge \dots \wedge dx_N dy_N dz_N \quad (3.72)$$

Die Beziehung 3.72 zwischen den differentiellen n -Formen kann verkürzt werden zu:

$$\prod_{\nu=1}^{3N} dq_{\nu} = J^{-1} \prod_{i=1}^N dx_i dy_i dz_i \quad (3.73)$$

Der hier eingeführte Jacobi-Faktor J^{-1} ist die Determinante der inversen Jacobi-Matrix:

$$J^{-1} = \left| \frac{\partial(q_1, \dots, q_{3N})}{\partial(x_1, \dots, x_N, y_1, \dots, y_N, z_1, \dots, z_N)} \right| \quad (3.74)$$

Die kanonische Transformation überführt die $3N$ kartesischen Koordinaten in einen Satz von $3N$ unabhängigen generalisierten Koordinaten. Die Zahl der $3N$ generalisierten Variablen kann durch die Einführung von K Zwangsbedingungen c_j reduziert werden. Da die Dimension der n -Form gegenüber der kanonischen Transformation invariant ist, geht 3.71 über in:

$$d\Omega = \prod_{i=1}^N dx_i dy_i dz_i = J \prod_{\nu=1}^{3N-K} dq_{\nu} \prod_{j=1}^K dc_j \quad (3.75)$$

Die Jacobi-Faktoren 3.74 werden demzufolge um die Zwangsbedingungen c_j erweitert:

$$J^{-1} = \left| \frac{\partial(q_1, \dots, q_{3N-K}, c_1, \dots, c_K)}{\partial(x_1, \dots, x_N, y_1, \dots, y_N, z_1, \dots, z_N)} \right| \quad (3.76)$$

Die inverse Jacobi-Matrix \hat{J}^{-1} besitzt mit $L = 3N - K$ die folgende Struktur:

$$\hat{J}^{-1} = \begin{pmatrix} \frac{\partial q_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial q_1}{\partial x_N} & \frac{\partial q_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial q_1}{\partial x_N} & \frac{\partial q_1}{\partial z_1} & \cdots & \frac{\partial q_1}{\partial z_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial q_L}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial q_L}{\partial x_N} & \frac{\partial q_L}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial q_L}{\partial x_N} & \frac{\partial q_L}{\partial z_1} & \cdots & \frac{\partial q_L}{\partial z_N} \\ \frac{\partial c_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial c_1}{\partial x_N} & \frac{\partial c_1}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial c_1}{\partial x_N} & \frac{\partial c_1}{\partial z_1} & \cdots & \frac{\partial c_1}{\partial z_N} \\ \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \frac{\partial c_K}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial c_K}{\partial x_N} & \frac{\partial c_K}{\partial x_1} & \cdots & \frac{\partial c_K}{\partial x_N} & \frac{\partial c_K}{\partial z_1} & \cdots & \frac{\partial c_K}{\partial z_N} \end{pmatrix} \quad (3.77)$$

Diese Form der Jacobi-Matrix findet zur Berechnung der im Rahmen dieser Arbeit benötigten Jacobi-Faktoren Anwendung. Die allgemeine Form der Jacobi-Matrix ist allerdings nicht nur wie hier im Konformationsraum $\{q_{\nu}\}$ sondern im Phasenraum $\{q_{\nu}, p_{\nu}\}$ definiert, so daß sich die Dimension der Jacobi-Matrix 3.77 außerdem um die Beiträge der Impulse erhöht [148]. MD-Simulationen erfordern bei Verwendung generalisierter Koordinaten die Berechnung von Jacobi-Faktoren als Determinanten von im Phasenraum definierten Jacobi-Matrizen, während MC-Simulationen mit im Konformationsraum definierten Jacobi-Matrizen auskommen [149].