
Das spektroskopische polarisierbare Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Christoph Wichmann



München 2018

Das spektroskopische polarisierbare Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Christoph Wichmann

Dissertation
an der Fakultät für Physik
der Ludwig-Maximilians-Universität
München

vorgelegt von
Christoph Wichmann
aus Köln

München, den 29. März 2018

Erstgutachter: Prof. Dr. Paul Tavan
Zweitgutachter: Prof. Dr. Martin Zacharias
Tag der mündlichen Prüfung: 17. Mai 2018

für meine Mine

Zusammenfassung

Das Infrarot (IR)-Spektrum von Proteinen wird von den sog. Amidbanden dominiert, deren Formen die strukturellen Eigenschaften dieser Funktionsmoleküle kodieren. Die IR-Spektroskopie stellt deshalb einen wichtigen experimentellen Zugang zur Untersuchung der Struktur- und Dynamik von Proteinen dar. Zur genauen Interpretation von IR-Spektren ist man auf computergestützte Methoden angewiesen. Bisherige theoretische Modelle sind jedoch entweder ungenau oder aufgrund des einzusetzenden Rechenaufwands nur sehr eingeschränkt anwendbar.

Aufbauend auf dem in der Arbeitsgruppe für theoretische molekulare Biophysik am Lehrstuhl für Biomolekulare Optik entwickelten polarisierbaren molekülmechanischen Kraftfeld-Modell vom Typ II (PMMII) [Schultheis et al. (2008), *J. Phys. Chem. B* **112**, 12217-30 und Schropp et al. (2010), *J. Phys. Chem. B* **114**, 6740-50] verfolgt diese Dissertation das Ziel, die IR-Spektren von Proteinen und Polypeptiden präzise mithilfe von schnellen Molekulardynamik (MD)-Simulationen zu bestimmen.

Hierzu wird zunächst das PMMII-Kraftfeld um einen bisher noch fehlenden Hamilton'schen Formalismus erweitert. Durch die Entwicklung eines Dipolfluss-Modells wird es anschließend möglich, die Beschreibung der spektralen Eigenschaften von Amidgruppen (AGn), dem wiederkehrenden chemischen Motiv im Protein-Rückgrat, derart zu verbessern, dass die relativen Intensitäten der Amidbanden korrekt vorhergesagt werden können. Durch die Entwicklung eines *fluctuating-charge*-Modells für AGn gelingt es ferner, deren elektrostatische Signatur und deren Polarisierungseffekte realistisch zu modellieren. Die Kombination dieser drei Modelle wird als spektroskopisches polarisierbares molekülmechanisches (sPMM) Kraftfeld für AGn bezeichnet. Am Beispiel des Modellmoleküls N-Methylacetamid wird demonstriert, dass sich hiermit die Amidbanden einzelner AGn sowohl im isolierten Fall als auch in wässriger Lösung genau vorhersagen lassen. Mithilfe eines Alanin-Dipeptid-Modells werden im Anschluss Potentialfunktionen zur Modellierung der Schnittstelle kovalent gebundener AGn entwickelt. In Schwingungsanalysen gelingt es anschließend, die Struktursensitivität der beiden wichtigsten Amidbanden durch das sPMM-Kraftfeld vorherzusagen. Zudem gelingt es, durch ein neuartiges polarisierbares Diederpotential, die Konformationseigenschaften des Alanin-Dipeptids in Lösung in MD-Simulationen stark zu verbessern. Abschließend wird gezeigt, dass sich aus MD-Simulationen eines sPMM-Modells des Alanin-Dipeptid recht realistische IR-Spektren, sowohl für die Gasphase als auch für den gelösten Fall, ableiten lassen.

Somit stellt das sPMM-Kraftfeld für das Protein-Rückgrat eine neue Methode zur präzisen und gleichzeitig effizienten Berechnung der Amidbanden von Proteinen dar, deren Implementierung in das freie Softwarepaket IPHIGENIE es der wissenschaftlichen Öffentlichkeit fortan erlaubt, sie zur Unterstützung experimenteller IR-Spektroskopischer Studien einzusetzen.

Verzeichnis der im Rahmen meiner Arbeit in der Arbeitsgruppe für theoretische molekulare Biophysik am Lehrstuhl für Biomolekulare Optik der Ludwig-Maximilians-Universität München entstandenen Publikationen und Publikationsentwürfe

B. Schropp, C. Wichmann and P. Tavan. Spectroscopic Polarizable Force Field for Amide Groups in Polypeptides. *J. Phys. Chem. B* **114**, 6740–6750 (2010).

K. Lorenzen, C. Wichmann and P. Tavan. Including the Dispersion Attraction into Structure-Adapted Fast Multipole Expansions for MD Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 3244–3259 (2014).

M. Schwörer, C. Wichmann and P. Tavan. A Polarizable QM/MM Approach to the Molecular Dynamics of Amide Groups Solvated in Water. *J. Chem. Phys.* **144**, 114504 (2016).

M. Schwörer, C. Wichmann, E. Gawehn and G. Mathias. Simulated Solute Tempering in Fully Polarizable Hybrid QM/MM Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **12**, 992-999 (2016).

C. Wichmann and P. Tavan. A Hamiltonian Spectroscopic Polarizable Force Field for Amide Groups in Polypeptides: I. The Monomer *In preparation*

C. Wichmann, M. Schwörer, M. Zimmer, M. Gerhards and P. Tavan. A Hamiltonian Spectroscopic Polarizable Force Field for Amide Groups in Polypeptides: II. Isolated Dimers *In preparation*

C. Wichmann, M. Schwörer and P. Tavan. A Hamiltonian Spectroscopic Polarizable Force Field for Amide Groups in Polypeptides: III. Dimers in water *In preparation*

Die durch Fettdruck hervorgehobenen Publikationsentwürfe entsprechen inhaltlich den Kapiteln 2 und 3 dieser Dissertation.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	vii
1. Einleitung	1
1.1. Proteine	1
1.2. Strukturaufklärung durch Infrarotspektroskopie	3
1.3. Berechnung von IR-Spektren	5
1.3.1. Verwendung intramolekularer Kraftfelder	6
1.3.2. Vereinfachte Methoden	8
1.4. Kraftfelder für Molekulardynamik-Simulationen	9
1.4.1. Molekülmechanische Kraftfelder	10
1.4.2. Spektroskopische Kraftfelder	11
1.5. Eigenschaften von Amidgruppen	15
1.5.1. Aufbau	15
1.5.2. Polarisierung der intramolekularen Wechselwirkungen	16
1.5.3. Polarisierung der elektrostatischen Signatur	18
1.6. Polarisierbare Kraftfelder	20
1.6.1. Polarisierbare Kraftfelder vom Typ I	20
1.6.2. Polarisierbare Kraftfelder vom Typ II	21
1.7. Ziel und Aufbau der Arbeit	24
2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Poly-peptiden	27
2.1. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld PMMII	28
2.1.1. Interne Koordinaten der Amidgruppe (AG)	28
2.1.2. Ein spektroskopisches Kraftfeld für eine AG	29
2.1.3. Modifikation des Kraftfeldes	31
2.1.4. Modifikation der Energiefunktion	31
2.2. Theorie	32
2.2.1. Dipolflüsse	33
2.2.2. Energie und Kräfte der Deformationsdipole	37
2.2.3. Ein <i>fluctuating-charge</i> (FQ)-Modell für AGn	40
2.2.4. Aufgaben zur Parametrisierung und zur Evaluation der neuen Modelle	43
2.3. Methoden	44
2.3.1. Allgemeine Einstellungen in PMM-MD-Simulationen	44
2.3.2. Eigenschaften einer isolierten AG	45
2.3.3. Eigenschaften der AG in Wasser	47
2.3.4. Energieerhaltung	49

2.3.5.	IR-Spektren von N-Methylacetamid (NMA) ^{FM}	50
2.4.	Resultate	51
2.4.1.	Das sPMM-Kraftfeld für AGn	51
2.4.2.	Energieerhaltung	56
2.4.3.	IR-Spektren von NMA ^{FM}	57
3.	Dipeptide	65
3.1.	Das spektroskopische polarisierbare Molekülmechanik (sPMM)-Kraftfeld für Dipeptide	66
3.1.1.	Beschreibung einzelner AGn	66
3.1.2.	Das sPMM-Kraftfeld für den AG-Dimer	69
3.2.	MT/BP-basierte Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für Alanin-Dipeptid (ALADI)	71
3.2.1.	Die (Φ, Ψ) -Ebene und die Konformationszustände	72
3.2.2.	Der Parametrisierungszyklus	72
3.2.3.	Beschränkte Gleichgewichts-Konformationen von ALADI	72
3.2.4.	Das Bindungswinkel-Potential $U_\gamma(\gamma)$	73
3.2.5.	Das spektroskopische Potential $U_{b,s}(\zeta^1, \zeta^F)$	74
3.2.6.	Das Torsionspotential $U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi)$	76
3.2.7.	Der Torsionsdipol $\mu_\Psi(\Psi)$	79
3.2.8.	Zusammenfassung der Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für Dimere	81
3.3.	Methoden	82
3.3.1.	Software	82
3.3.2.	DFT-Setup, sPMM-Parametrisierung und Testrechnungen	82
3.3.3.	Testrechnungen an einem isoliertem ALADI-Modell	85
3.3.4.	Test-Simulationen von ALADI ^{FM} in PMM Wasser	87
3.4.	Resultate	90
3.4.1.	Das sPMM-Kraftfeld für ALADI	90
3.4.2.	Die Konformationslandschaft von ALADI in Wasser	95
3.4.3.	Amidbanden von ALADI	98
4.	Diskussion und Ausblick	115
4.1.	Diskussion	115
4.1.1.	Ergebnisse	115
4.1.2.	Limitationen	118
4.1.3.	Diskussion Kraftfeld-Parametrisierung	119
4.1.4.	Implementierung	123
4.2.	Ausblick	124
4.2.1.	Weiterentwicklung des sPMM-Kraftfeldmodells	125
4.2.2.	Anwendungsbereiche	126
4.2.3.	Verbreitung des spektroskopischen Protein-Kraftfeldes	127
4.2.4.	Übertragung der Modellklasse auf weitere Moleküle	128
A.	Anhang zu Kapitel 2	129
A.1.	Dipolflüsse von AGn	129

A.2.	Parameter des spektroskopischen <i>in-plane</i> Kraftfeldes für AGn	129
A.3.	Ein lokales Koordinatensystem für AGn	130
A.4.	Das FQ-Modell für AGn	130
A.4.1.	Herleitung des FQ-Modells für den Kern von AGn	132
A.4.2.	Unabhängige Parameter für das FQ-Modell für AGn	136
A.5.	Testsystem der Energieerhaltung	138
A.6.	Gegenbeispiel zur Energieerhaltung	138
A.7.	Frequenzen der Amidbanden	139
B.	Anhang zu Kapitel 3	141
B.1.	Parametrisierung des Torsionsdipols μ_Ψ	141
B.2.	Das gebundene Potential U_b für GLYDI	142
B.2.1.	Das Bindungswinkel-Potential U_γ	142
B.2.2.	Das "spektroskopische" Potential $U_{b,s}$	142
B.2.3.	Das Torsionspotential $U_{\Phi,\Psi}$	144
B.3.	Die freie Energie (FE)-Landschaft von ALADI bei T_0	145
B.4.	Normalmodenanalysen von isoliertem GLYDI	145
B.5.	Amidbanden bei Raumtemperatur: NMA und ALADI	147
B.5.1.	Konformationsanalyse	148
B.5.2.	H_α -Biegeschwingungen in ALADI ^{FM}	150
B.5.3.	Konformationsaufgelöste sPMM-Spektren von ALADI ^{FM}	152
B.5.4.	Solvatisierungseffekte der Amidbanden	155
B.5.5.	Selektive Reduktion der AII Blauverschiebungen	155
B.5.6.	Deuterierungseffekte der Amidbanden	157
B.6.	Energie-Korrekturkarten	161
C.	Ein spektroskopisches polarisierbares Wassermodell	167
C.1.	Spektroskopische Eigenschaften von Wasser	167
C.2.	Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe	168
C.3.	Polarisierbares Morse-Potential	171
D.	Bisherige Versuche der Kraftfelderweiterung	175
D.1.	Intensität der Amidmoden AI und AII	176
D.1.1.	Spektroskopische Konsequenzen korrekter Energieerhaltung	176
D.1.2.	Unterschiede zum Dipolfluss-Modell	178
D.2.	PMMII $_\Phi$ und Energieerhaltung	179
D.2.1.	Potentialabhängige Antwortfunktionen	179
D.2.2.	Energiefunktion	180
D.2.3.	Unterschiede zum PMMII-Modell	180
D.2.4.	Weitere Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe	181
	Literaturverzeichnis	183
	Abkürzungsverzeichnis	203
	Abbildungsverzeichnis	205

Tabellenverzeichnis

211

1. Einleitung

Proteine sind die Grundbausteine des Lebens und in ihrer Rolle als molekulare Maschinen innerhalb der Zellen von Lebewesen an nahezu allen funktionellen biologischen Prozessen beteiligt [1]. So ermöglichen sie den Transport von Sauerstoff im Blut [2], wandeln in der Retina des Auges einfallendes Licht in chemische Signale um [3], oder sorgen als Membranproteine für den Transport von Botenstoffen [4]. Im menschlichen Erbgut befinden sich die Baupläne für etwa zwanzigtausend verschiedene Proteine, denen allen eine spezifische Aufgabe zukommt [5].

Aufgrund der dominanten Rolle von Proteinen in den biologischen Prozessen von Lebewesen stellt die Proteinforschung ein großes Teilgebiet der Biochemie dar [1]. Auch in der Medizin spielt sie eine wichtige Rolle. Hier sei beispielhaft erwähnt, dass Fehlfaltungen dieser Makromoleküle ursächlich für eine Vielzahl von Krankheiten sind [6]. Dadurch kann es nicht nur zum Funktionsverlust von Proteinen, sondern auch zu Protein-Verklumpungen kommen, die letztlich den Zelltod hervorrufen [7]. In manchen Fällen führen Fehlfaltungen, wie im Falle des Prion-Proteins, sogar dazu, dass Proteine „infektiös“ werden und andere Proteine mit ihrem Fehlverhalten „anstecken“ [8].

Um die Funktionsweise von Proteinen und die Ursachen von derartigem Fehlverhalten verstehen zu können, ist es neben der Kenntnis der molekularen Strukturen, für deren Bestimmung eine Reihe von experimentellen Techniken entwickelt wurden [9], auch von zentraler Bedeutung, mithilfe von Computersimulationen die dynamischen Prozesse nachvollziehen zu können. Erst durch das Zusammenspiel von Theorie und Experiment können diese so vielfältigen und komplexen Moleküle in ihrer Gänze verstanden werden.

1.1. Proteine

Proteine sind Biopolymere, die aus Aminosäuren bestehen. Bei ihrer Synthese im Ribosom werden sie nach dem in der Basensequenz der DNA kodierten Bauplan aus proteinogenen Aminosäuren zusammengesetzt, von denen es 20 verschiedene Typen gibt [1]. Die in Abb. 1.1a dargestellten Aminosäuren bestehen jeweils aus einer Aminogruppe NH_3 , einer Carboxylgruppe COO , sowie einer charakteristischen Seitenkette R, welche über ein zentrales Kohlenstoffatom C_α miteinander verbunden sind [10]. Im Rahmen der Translation reagieren die beiden Aminosäuren, wie Abb. 1.1b zeigt, miteinander und gehen unter Abscheidung eines Wasser-Moleküls eine sog. Peptidbindung ein. Innerhalb des dabei neu entstandenen Moleküls ist das sog. Rückgrat als graues Band eingezeichnet, welches an der Aminogruppe beginnt und entlang der zentralen Amidgruppe (AG) (gestricheltes Kästchen) zur Carboxylgruppe verläuft [11]. AG_n sind stark polar und haben dementsprechend ein großes Dipolmoment,

1. Einleitung

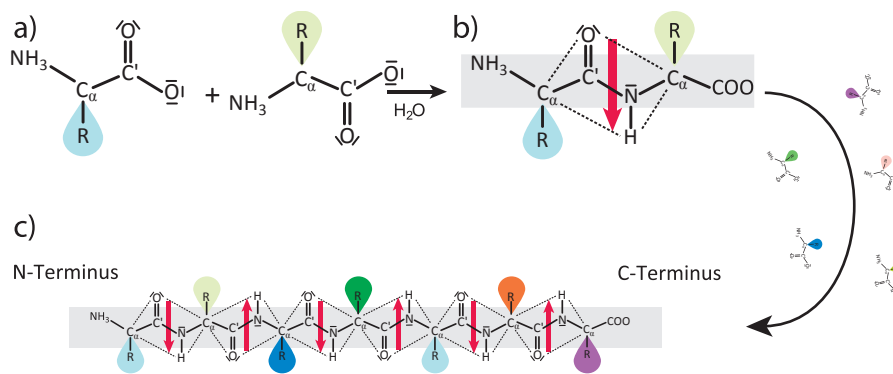


Abb. 1.1.: Aminosäuren und Polypeptide. Zwei Aminosäuren (a) können im Rahmen der Peptidsynthese unter Abspaltung von Wasser eine Verbindung (b) eingehen. Die dabei entstehende Amidgruppe (AG) (gestricheltes Kästchen) hat eine planare Struktur und ein starkes Dipolmoment (roter Pfeil). Durch Ansynthese weiterer AGn (c) verlängert sich das Peptid-Rückgrat (graues Band) und es entsteht ein Polypeptid.

welches durch den roten Pfeil in der Abbildung symbolisiert wird. Ferner sind sie planare Strukturen, weshalb AGn auch als *Peptidplättchen* bezeichnet werden [1].

Die beiden terminalen Gruppen können anschließend mit weiteren Aminosäuren Peptidbindungen eingehen, wodurch sich das Rückgrat des so entstehenden Polypeptids stetig verlängert [12]. Abb. 1.1 (c) zeigt das Ergebnis einer solchen Verlängerung. N-Terminus bezeichnet dabei die Aminogruppe NH_3 und C-Terminus die Carboxylgruppe COO an den Enden des Rückgrats. Die Abfolge der Seitengruppen R (farbige Symbole) wird hierbei als Primärstruktur des Polypeptids bezeichnet [11]. Natürlich vorkommende Polypeptide setzen sich aus circa 50 bis 2000 Aminosäuren zusammen [1]. Im Rahmen des sog. Faltungsprozesses nehmen diese langen Polymere schließlich eine bestimmte dreidimensionale Struktur ein, welche sich innerhalb des physiologischen Milieus der Zelle eindeutig aus deren Primärstruktur ergibt [13]. Erst durch seine dreidimensionale Struktur, die als „Tertiärstruktur“ bezeichnet wird, erhält das Polypeptid eine biologische Funktionalität und wird als Protein bezeichnet [1]. In verschiedenen Protein-Datenbanken [14–17] sind die Tertiärstrukturen tausender Proteine abgelegt, die mithilfe verschiedener experimenteller Techniken [9] bestimmt wurden. In diesen Datensätzen kann man erkennen, dass sich die Tertiärstruktur eines Polypeptids einerseits aus rigiden, wiederkehrenden Teilstrukturen, welche als Sekundärstruktur-Motive (SMe) bezeichnet werden, und andererseits aus flexiblen Verbindungen, den sog. *random coils* und *loops*, zusammensetzt [1, 12].

In Abb. 1.2 sind die beiden wichtigsten SMe, die α -Helix (a) und das β -Faltblatt (b), schematisch anhand des Verlaufs des Protein-Rückgrats dargestellt. In der α -Helix verläuft das Rückgrat spiralförmig und das Polypeptid bildet innerhalb dieses SM eine zylindrische Form aus. Im β -Faltblatt hingegen stapeln sich Abschnitte des Rückgrates übereinander, wodurch sich eine planare, blattartige Form ergibt [1]. Ihre Stabilität erhalten die beiden genannten Strukturen jeweils durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen, d.h. der elektrostatischen Wechselwirkung der, in der Abbildung als rote Pfeile dargestellten, Dipolmomente

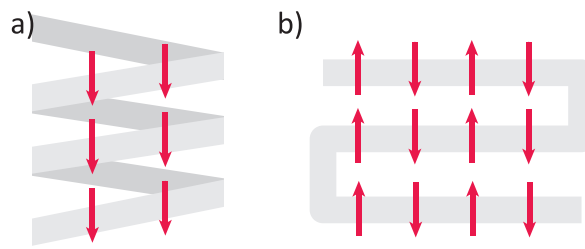


Abb. 1.2.: Das flexible Protein-Rückgrat (grau hinterlegt) kann α -helikale (a) und β -Faltblatt- (b) Strukturen annehmen. Diese rigiden Strukturen werden durch Wasserstoffbrückenbindungen gegenüberliegender AGn stabilisiert. Während in der α -Helix alle Dipole der AGn in die gleiche Richtung zeigen, beobachtet man im β -Faltblatt alternierende Ausrichtungen.

gegenüberliegender AGn [1]. In der α -Helix zeigen die Dipolmomente aller AGn in die gleiche Richtung entlang der Helixachse und bilden dadurch ein starkes Gesamt-Dipolmoment aus. Im Fall des β -Faltblatts sind die Dipolmomente benachbarter AGn hingegen alternierend ausgerichtet. Das Gesamt-Dipolmoment verschwindet in diesem Fall [10].

Kommt es bei einem Protein zu einer Fehlfaltung, so kann es seine vorgesehene dreidimensionale Struktur nicht annehmen und es ist somit funktionsuntüchtig [6]. Solche fehlgefalteten Proteine sind ursächlich für eine ganze Reihe von Proteinfaltungs-Krankheiten wie z.B. Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson [6, 18]. Da die Proteinfaltung bisher nicht vollständig verstanden ist, sind auch die molekularen Ursachen für das pathologische Fehlfalten mancher Proteine nur teilweise bekannt. Um die Proteinfaltung besser verstehen zu können, ist es daher wichtig, neben der statischen Tertiärstruktur auch die Dynamik der Proteine mithilfe experimenteller Methoden sichtbar zu machen.

1.2. Strukturaufklärung durch Infrarotspektroskopie

Die Röntgenkristallographie ist die älteste und noch am weitesten verbreitete Technik zur Aufklärung der molekularen Strukturen von Proteinen in atomarer Auflösung [19]. Da die Proteine hierbei zunächst in eine Kristallstruktur überführt werden müssen, ist es jedoch mit diesem Verfahren nicht möglich, dynamische Prozesse zu beobachten. Ferner kann die native Struktur der Proteine durch die mit der Probenpräparation einhergehende Denaturierung verloren gehen [19, 20]. Diese Nachteile können beim Einsatz mehrdimensionaler Kernspinresonanz (NMR)-Spektroskopie [21–23], einer anderen etablierten Methode zur Strukturaufklärung, zwar vermieden werden, jedoch werden hier hochkonzentrierte Proteinlösungen benötigt. Die Infrarot (IR)-Spektroskopie hingegen erlaubt eine nicht-invasive Analyse von Proteinstrukturen und deren Dynamik unter nativen Bedingungen, wie z.B. in lebenden Zellen [24, 25]. Allerdings reicht die Auflösung dieser Technik in struktureller Hinsicht bei weitem nicht an jene der beiden oben vorgestellten Techniken heran, und kann lediglich auf empirischem Wege quantitative Aussagen über das Vorkommen verschiedener SME in Proteinen liefern [26, 27].

1. Einleitung

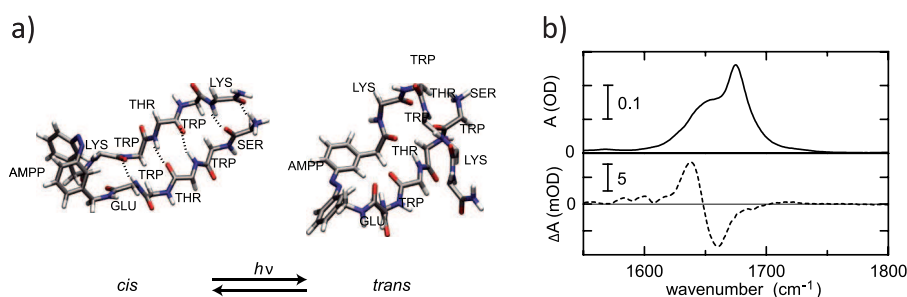


Abb. 1.3.: Ein lichtschaltbares β -Hairpin-Peptid (a) lässt sich durch ultrakurze Pulse aus einer gefalteten in eine ungefaltete Struktur und zurück transformieren [28]. Durch den Konformationsübergang verändert sich das IR-Absorptionsspektrum (b) des ungefalteten Peptids (durchgezogene Linie) im betrachteten Frequenzbereich. Die gestrichelte Linie zeigt die spektralen Veränderungen beim Übergang in den gefalteten Zustand anhand des Differenzspektrums [29].

Abb. 1.3 veranschaulicht den Unterschied zwischen einer hochauflösenden Messtechnik wie der NMR-Spektroskopie einerseits und der schlecht auflösenden IR-Spektroskopie andererseits am Beispiel eines kleinen β -Hairpin Peptids TrpZip2 [30]. Die Darstellung der NMR-Messdaten in (a) zeigt das Peptid in atomarer Auflösung in seinem gefalteten (links) als auch in seinem entfalteten (rechts) Zustand [28]. Der Azobenzol-Schalter (AMPP) am linken Ende des Peptids lässt sich mithilfe ultrakurzer Lichtpulse vom *cis*- in den *trans*-Zustand „umschalten“, wodurch das Peptid vom gefalteten, mit einem β -Faltblatt assoziierten, Zustand in die ungefaltete Konformation überführt wird [28, 29, 31].

Im IR-Absorptionsspektrum des entfalteten Zustandes [durchgezogene Linie in (b)] erkennt man hingegen lediglich eine breite Bande, die sich über einen Spektralbereich von fast 100 Wellenzahlen erstreckt. Obwohl durch die sehr grobe Auflösung eine Strukturbestimmung auf atomarer Ebene unmöglich ist, reicht der Informationsgehalt eines solchen Spektrums jedoch dazu aus, Faltungs- und Entfaltungsprozesse sichtbar zu machen [32], wie man anhand des Differenzspektrums [gestrichelte Linie in (b)] von ge- und entfaltetem Zustand erkennen kann. Durch die Abnahme an Intensität bei einer Frequenz von 1660 cm^{-1} und der gleichzeitigen Zunahme bei 1640 cm^{-1} kann gefolgert werden, dass die Ausbildung der rigiden Haarnadel-Struktur zu leichten Rot-Verschiebungen innerhalb der IR-Spektrums führt [29]. Die IR-Spektroskopie erlaubt die Beobachtung solcher dynamischer Prozesse auf der Nanosekunden-Zeitskala [33] und ermöglicht so prinzipiell eine detaillierte Einsicht in die Faltungs- und Entfaltungsprozesse von Proteinen [24, 29, 34].

Amidmoden AI-III Die im Beispiel des β -Hairpin (vgl. Abb. 1.3) betrachtete Schwingungsbande ist die sog. AI-Bande, welche aufgrund ihrer starken Intensität und Struktursensitivität im Fokus der IR-Spektroskopie von Proteinen steht. Diese Bande befindet sich bei gelösten Proteinen im Spektralbereich von $1600\text{--}1700\text{ cm}^{-1}$ und hat ihren Ursprung in den gekoppelten Normalmoden der einzelnen AGn, den sog. Amidmoden [35, 36].

Abb. 1.4 veranschaulicht die Molekülschwingungen der AI-Mode sowie der beiden niederfrequenten Amidmoden AII und AIII innerhalb einer AG anhand grüner Pfeile. Alle drei Moden

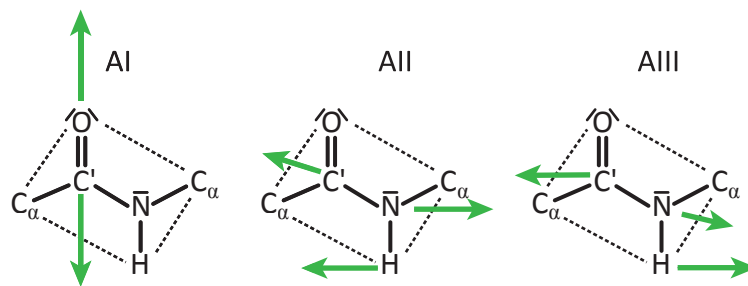


Abb. 1.4.: Darstellung der Amidmoden AI-AIII einer AG aus dem Protein-Rückgrat [37]. Alle drei Moden beschreiben Molekülschwingungen innerhalb der Ebene der planaren AG.

beschreiben Molekülschwingungen innerhalb der Ebene der planaren AG, und werden daher als sog. *in-plane* Moden bezeichnet. Während die AI-Mode durch eine $C'=O$ Streckerschwingung dominiert wird, sind die beiden anderen Moden jeweils eine Kombination von $C'-N$ Streck- und $C'-N-H$ Biegeschwingung. Im Fall der AII verlaufen diese Schwingungen in Phase und im Fall der AIII gegenphasig [37]. Obwohl die Moden AII und AIII weniger intensiv und struktursensitiv sind, finden auch sie gelegentlich Berücksichtigung bei der Analyse von Protein-Spektren [38–40]. Im IR-Spektrum befinden sie sich mit typischen Schwingungsfrequenzen von $1400\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$ (AII) und $1200\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$ (AIII) etwas unterhalb der AI-Mode [41].

Die breiten Amidbanden eines Polypeptids [siehe Abb. 1.3b] bestehen folglich aus den Amidmoden aller im Rückgrat enthaltenen AG_n , die aufgrund von elektrostatischen Dipol-Dipol Wechselwirkungen stark gekoppelt sind [42, 43]. Wegen der Orientierungs- und Entfernungsabhängigkeit dieser Wechselwirkungen kodieren die Amidbanden letztlich die räumliche Anordnung der AG_n im Rückgrat, und somit die dreidimensionale Struktur von Proteinen [44].

Für eine genaue Dekodierung dieser Spektren werden Verfahren benötigt, welche es gestatten, aus den beobachteten Spektren verlässlich strukturelle Informationen zu extrahieren. Wie im Folgenden erläutert werden soll, stellt diese Aufgabe für große gelöste Moleküle wie Proteine jedoch eine enorme Herausforderung dar [37].

1.3. Berechnung von IR-Spektren

Die zuverlässige Dekodierung der IR-Spektren von Proteinen in Bezug auf die zugrunde liegende Sekundärstruktur durch theoretische Methoden ist seit langem das Ziel vieler wissenschaftlicher Arbeiten [24, 32, 35, 37, 45–72]. Es soll im Folgenden dargelegt werden, wie man im Allgemeinen IR-Spektren von beliebigen Molekülen aus ihrer intramolekularen Energiefunktion berechnen kann. Im Anschluss daran werden vereinfachte Methoden vorgestellt, welche speziell zur Beschreibung der Spektren von Proteinen entwickelt wurden.

1.3.1. Verwendung intramolekularer Kraftfelder

Zur genauen Berechnung der IR-Spektren von stabilen Molekülen, also insbesondere auch von Polypeptiden, im elektronischen Grundzustand werden hochgenaue intramolekulare Kraftfelder benötigt [73]. Hierbei muss unter Verwendung der Born-Oppenheimer-Näherung [74, 75] die stationäre elektronische Schrödingergleichung des jeweiligen Moleküls für vorgegebene Konfigurationen $\mathbf{R} \equiv (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)^T \in \mathbb{R}^{3N}$ der N Atomkerne des Moleküls gelöst werden [76]. Man erhält aus solchen Beschreibungen die Grundzustandspotentialfläche $E_0(\mathbf{R})$, deren lokale Minima stabile oder metastabile Molekülkonfigurationen darstellen.

In harmonischer Näherung kann man für kleine Auslenkungen $\boldsymbol{\rho} \equiv \mathbf{R} - \mathbf{R}^0$ um eine molekulare Gleichgewichtskonfiguration \mathbf{R}^0 aus der $3N \times 3N$ Hessematrix

$$K_{i\alpha,j\beta} = \left. \frac{\partial^2 E_0(\mathbf{R})}{\partial \rho_{i\alpha} \partial \rho_{j\beta}} \right|_{\mathbf{R}=\mathbf{R}^0}, \quad i, j \in \{1, \dots, N\}, \alpha, \beta \in \{x, y, z\} \quad (1.1)$$

und der $3N \times 3N$ -Massenmatrix \mathbf{M} nach dem, aus der Theorie der kleinen Schwingungen bekannten Verfahren der sog. Normalmodenanalyse, das zugehörige IR-Linienspektrum durch die Lösung des Eigenwertproblems

$$(\mathbf{K} - \omega_k^2 \mathbf{M}) \mathbf{a}_k = 0, \quad (1.2)$$

berechnen [77]. Zur Bestimmung der Einträge $K_{i\alpha,j\beta}$ der Hessematrix \mathbf{K} wurden in Glg. (1.1) die atomaren kartesischen Auslenkungs koordinaten $\boldsymbol{\rho}_u \equiv \mathbf{r}_u - \mathbf{r}_u^0$ verwendet. Vernachlässigt man Translation und Rotation des Moleküls, so ergeben sich als Lösungen des Eigenwertproblems aus Glg. (1.2) $f \equiv 3N - 6$ Frequenzen $\omega_k > 0, k = 1, \dots, f$ und die zugehörigen f Eigenmoden $\mathbf{a}_k \in \mathbb{R}^{3N}$.

Unter Verwendung der Beiträge $\mathbf{a}_{k,u} \in \mathbb{R}^3$ von Atom u zur k -ten molekularen Eigenmode $\mathbf{a}_k \in \mathbb{R}^{3N}$ können die kartesischen atomaren Auslenkungs koordinaten $\boldsymbol{\rho}_u$ auch als Linearkombination

$$\boldsymbol{\rho}_u = \sum_{k=1}^f n_k \mathbf{a}_{u,k} \quad (1.3)$$

der sog. Normalkoordinaten n_k geschrieben, und die atomaren Beiträge

$$\mathbf{a}_{u,k} = \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_u}{\partial n_k} \quad (1.4)$$

durch die partiellen Ableitung der atomaren Auslenkungen $\boldsymbol{\rho}_u$ nach den sog. Normalkoordinaten n_k ausgedrückt werden. Sind die Normalkoordinaten bekannt, so ergibt sich die Intensität I_k der k -ten Mode anschließend aus der partiellen Ableitung

$$I_k = A \left(\left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\boldsymbol{\rho}=0} \right)^2 \quad (1.5)$$

des molekularen Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}$ nach der entsprechenden Normalkoordinate n_k [78, 79], wobei die Größe A ein konstanter Vorfaktor ist. Auf diese Weise lässt sich das harmonische

Linienpektrum, bestehend aus den Frequenzen ω_k und Intensitäten I_k , schnell und einfach aus der Grundzustandsenergie E_0 und dem molekularen Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ ableiten.

Befindet sich das betrachtete Molekül in einem Lösungsmittel, so hängt die lokale intramolekulare Potentialfläche $E_0(\mathbf{R})$ im Allgemeinen stark von Abstand und Orientierung der umgebenden Lösungsmittelmoleküle ab. Da diese sog. Solvatstruktur bei nicht-verschwindender Temperatur T jedoch fluktuiert und sich lediglich mittels statistischer Größen charakterisieren lässt, haben auch die Linienpektren des gelösten Moleküls nur als statistische Größen eine Aussagekraft. Um dies zu gewährleisten, wird in diesem Fall durch eine instantane Normalmodenanalyse (INMA) [80] eine Vielzahl von Schwingungsanalysen für unabhängige Solvatstrukturen durchgeführt. Die Gesamtheit der so generierten Linienpektren ergibt schließlich das gesuchte IR-Spektrum des Moleküls in Lösung [73, 80, 81].

Alternativ zum INMA-Verfahren können die Schwingungsspektren auch direkt aus der Dynamik der Atome auf der Potentialfläche $E_0(\mathbf{R})$ bei endlicher Temperatur T gewonnen werden. Deren Dynamik kann als zeitdiskrete Trajektorie $\mathbf{R}(t)$ im Rahmen einer Molekulardynamik (MD)-Simulation durch die numerische Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen [77]

$$m_u \frac{d^2}{dt^2} \mathbf{r}_u(t) = - \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_u} E_0(\mathbf{R}) \quad u = 1, \dots, N \quad (1.6)$$

aus der Potentialfläche $E_0(\mathbf{R})$ bestimmt werden. Hierbei bezeichnen m_u die Masse und $\mathbf{r}_u(t)$ die räumliche Position des u -ten Atoms des Moleküls zum Zeitpunkt t . Unter Verwendung der sog. FTTCF-Methode folgt dann das IR-Spektrum aus der Fouriertransformation der Autokorrelationsfunktion

$$C(t') = \sum_{t=1}^L \boldsymbol{\mu}(t) \boldsymbol{\mu}(t+t') \quad (1.7)$$

der Trajektorie $\boldsymbol{\mu}(t)$ des resultierenden molekularen Dipolmoments [81]. Hierbei ist L die Länge der Trajektorie und t' eine zeitliche Schrittweite.

Die Frequenzen ω_k als auch die Intensitäten I_k der molekularen Schwingungsmoden lassen sich anschließend aus den Maxima innerhalb des resultierenden Spektrums extrahieren. Deren Qualität hängt dabei sowohl vom für die Integration von Glg. (1.6) verwendeten Zeitschritt, als auch von der Länge L der Trajektorie ab. Zudem müssen die Intensitäten mit dem harmonischen Quantenkorrekturfaktor (QCF) [82] skaliert werden, um die in der Born-Oppenheimer Näherung vernachlässigten Kern-Quanteneffekte näherungsweise zu berücksichtigen [83]. Durch die Methode der generalisierten Normalkoordinaten (GNC) von Mathias et al. [84] ist es ferner möglich, auch die entsprechenden Eigenmoden \mathbf{a}_k aus MD-Simulationen zu extrahieren, um die Maxima innerhalb des IR-Spektrums molekularen Schwingungsmoden zuordnen zu können. Wird die MD-Simulation mit hinreichend hoher Temperatur T durchgeführt, dann können mit dieser Methode auch anharmonische Beiträge in den Schwingungsspektren erfasst werden [85].

Da die aufgezählten Methoden zur Berechnung von IR-Spektren auf der Beschreibung der Grundzustandsenergie $E_0(\mathbf{R})$ und des molekularen Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}$ durch ein entsprechendes Kraftfeld beruhen, ist deren Qualität maßgeblich davon abhängig, inwieweit das verwendete Kraftfeld ein realistisches Modell der physikalischen Eigenschaften des betrachteten Moleküls

darstellt. Bevor näher auf die verschiedenen Arten von Kraftfeldern und deren Vor- und Nachteile eingegangen wird, sollen zunächst noch vereinfachte Methoden zur Berechnung der IR-Spektren von Polypeptiden vorgestellt werden.

1.3.2. Vereinfachte Methoden

Im Gegensatz zu Kraftfeldern, in denen Polypeptide auf atomarer Ebene beschrieben werden, beschränkt sich deren Beschreibung beim sog. *Transition Dipole Coupling* (TDC) auf die lokalen C=O Dipole der AGn des Rückgrats. In Abb. 1.5 ist dieses Prinzip anhand des

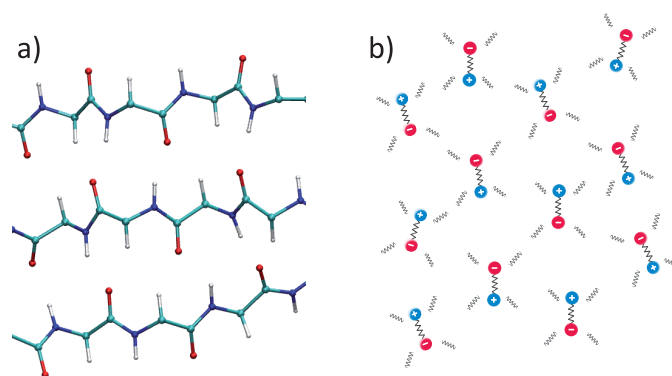


Abb. 1.5.: Beim *Transition Dipole Coupling* (TDC) werden zur Berechnung des IR-Spektrums eines Proteins die C=O Bindungen als wechselwirkende oszillierende Dipole betrachtet. In (a) sieht man das Protein-Rückgrat in einer β -Faltblatt Struktur in atomarer Auflösung und in (b) die reduzierte Darstellung derselben Struktur durch Dipole.

Beispiels einer β -Faltblatt Struktur anschaulich erklärt. So zeigt die Abbildung in (a) das Rückgrat eines Proteins (vgl. Abb. 1.1) innerhalb eines rigiden β -Faltblatts auf atomarer Ebene und in (b) dieselbe Struktur in der reduzierten Darstellung der TDC-Modelle durch Dipole, die entlang der C=O Bindungen orientiert sind. Unter der Annahme, dass all diese Dipole harmonische, durch Dipol-Dipol-Wechselwirkungen aneinander gekoppelte Oszillatoren mit der gleichen Grundfrequenz sind, lässt sich die Form der AI-Banden vermittels einer einfachen Störungsrechnung bestimmen [35, 45, 46].

Neben der Beschränkung auf die AI-Bande wurden in den frühen Arbeiten [35, 45, 46] zudem (i) die Wechselwirkungen von Multipolmomenten höherer Ordnung [86] und kovalenten Bindungen [47] als auch (ii) die elektrostatische Kopplung mit den ebenfalls oszillierenden Lösungsmittelmolekülen vernachlässigt. Aufgrund dieser starken Vereinfachungen ist es mit TDC-Modellen nicht möglich, experimentelle Schwingungsspektren oder quantenchemische Schwingungsanalysen an β -Hairpin Peptiden [87] quantitativ richtig zu beschreiben.

Folglich wurde in späteren TDC-Modellen zusätzlich die Abhängigkeit der lokalen AI-Frequenzen vom externen elektrostatischen Potential [47–53, 86] oder Feld [54–64] berücksichtigt. Zudem wurden auch gelegentlich die durch kovalente Bindungen zweier benachbarter AGn übertragene Schwingungskopplungen, die sog. *through bond* Kopplungen, einbezogen [65–71].

In diesen Beschreibungen wurden die Feldabhängigkeiten der lokalen AI-Frequenzen und die *through-bond* Kopplungen mithilfe quantenmechanischer Rechnungen an kleinen Modellpeptiden parametrisiert, welche in manchen Studien [49, 51] auch in kleine Wassercluster eingebettet waren.

Einige wenige dieser Arbeiten haben zudem die AII-Mode behandelt [69, 86]. Beispielsweise haben Moran und Mukamel [86] anhand von Rechnungen mit Dichtefunktionaltheorie (DFT) für Tetrapeptide in unterschiedlichen Konformationen gezeigt, dass ein elektrostatisches Kopplungsmodell aus Dipolen (d.h. TDC) zur Beschreibung der Amidmoden AI und AII unzulänglich ist. Erst durch die Einbeziehung höherer Momente wird die Beschreibung der AI-Mode, nicht jedoch jene der AII-Mode, deutlich besser.

1.4. Kraftfelder für Molekulardynamik-Simulationen

Für die Berechnung der harmonischen Potentialfläche $E_0(\mathbf{R})$ von kleinen Molekülen, die deutlich kleiner als Proteine sind, stehen heutzutage in Form verschiedener Programmpakete (z.B. [88–90]) eine Vielzahl von Rechenverfahren zur Verfügung, die jeweils unterschiedliche Kompromisse zwischen Genauigkeit und Effizienz bieten. Zur Berechnung von $E_0(\mathbf{R})$ für relativ große Moleküle stellt die Verwendung von Dichtefunktionaltheorie (DFT) [91–93] den wohl besten Kompromiss dar [73, 94, 95].

Aufgrund des, absolut betrachtet, immer noch großen Rechenaufwandes der DFT sind sowohl präzise Schwingungsanalysen von statischen molekularen Strukturen als auch MD-Simulationen von gelösten Molekülen auf kleine Systeme begrenzt. Simulationssysteme, die Peptide und Proteine in Wasser durch ein physikalisch sinnvolles, atombasiertes Modell beschreiben, sollten jedoch mindestens einige tausend Atome umfassen [96]. Zudem müssen MD-Simulationen, die den Konformationsraum der flexiblen Polypeptide statistisch abtasten sollen, schon für kleine α -helikale und β -Hairpin Peptide Zeitskalen von Nano- bis Mikrosekunden umfassen [31, 97]. Für sehr kleine Modell-Peptide konnten die IR-Spektren in Wasser aus kurzen MD-Simulationen mit DFT bestimmt werden [98, 99].

Deutlich effizienter ist es, bei der Betrachtung gelöster Moleküle auf sog. Hybridmethoden [100–105] zurückzugreifen, bei denen eine DFT Beschreibung des Moleküls mit einem vereinfachten Molekülmechanik (MM)-Modell seiner Umgebung kombiniert wird. Durch diese Kombination wird der Rechenaufwand enorm gesenkt, während Solvatochromie-Effekte in den Schwingungsspektren von Molekülen weiterhin erfasst werden können [29, 37, 106].

Ein Beispiel für eine erfolgreiche Anwendung solcher sog. DFT/MM-Methoden zur Berechnung des Absorptionsspektrums eines Polypeptids stellt das oben genannte, in Abb. 1.3 dargestellte, lichtsichtbare β -Hairpin dar. In der genannten Studie konnte gezeigt werden, dass die Spektren aus derartigen Hybridmethoden sehr gut mit den gemessenen IR-Absorptionsspektren in Einklang zu bringen waren. Da der Rechenaufwand schon für dieses kleine Peptid enorm groß war, konnten lediglich einige Schnappschüsse der Strukturen betrachtet werden. Möchte man jedoch die Spektren größerer Proteine mit ausreichend guter Statistik bestimmen, sind auch DFT/MM-Methoden nicht mehr anwendbar.

1.4.1. Molekülmechanische Kraftfelder

Zur effizienten Beschreibung der Konformationsdynamik von Proteinen in Lösung haben sich MD-Simulationen mithilfe von MM-Kraftfeldern als Standardmethode etabliert [96, 107–110]. Die für solche Systeme verfügbaren biomolekularen MM-Kraftfelder wie CHARMM 22 (C22) [111], AMBER [112] oder GROMOS [113] beschreiben die Grundzustands-Potentialfläche $E_0(\mathbf{R})$ durch eine empirische analytische Energiefunktion

$$U(\mathbf{R}) = U_b(\mathbf{R}) + U_{nb}(\mathbf{R}), \quad (1.8)$$

die in eine Summe von Wechselwirkungen kovalent gebundener Atome $U_b(\mathbf{R})$ und nicht aneinander gebundener Atome $U_{nb}(\mathbf{R})$ zerlegt wird [114–116]. Der erste Term $U_b(\mathbf{R})$ in Glg. (1.8), der auch als bindender Beitrag zur potentiellen Energie $U(\mathbf{R})$ bezeichnet wird, beschreibt die elastischen und Torsionseigenschaften der verschiedenen chemischen Bindungsmotive in einem N -atomigen molekularen Simulationssystem.

Beschränkt sich das Simulationssystem auf einzelnes N -atomiges Molekül, so lässt sich die Konfiguration \mathbf{R} der N Atome durch $f \equiv 3N - 6$ nicht-redundante interne Koordinaten (IKn) ϑ_k ausdrücken. Der Satz $\boldsymbol{\vartheta} \equiv (\boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\xi})^T$ aller f IKn des Moleküls setzt sich wiederum aus der Menge $\boldsymbol{\eta} \equiv (\eta_1, \dots, \eta_M)^T$ der M harmonischen IKn η_i , wie Bindungslängen, Bindungswinkel oder *improper*-Diederwinkel [117], und der Menge $\boldsymbol{\xi} \equiv (\xi_{M+1}, \dots, \xi_f)^T$ der $f - M$ *proper*-Diederwinkel ξ_l zusammen. Für verschwindenden Gesamtimpuls und Gesamtdrehimpuls ergibt sich die atomare Konfiguration $\mathbf{R} \equiv \mathbf{R}(\boldsymbol{\vartheta}) \equiv \mathbf{R}(\boldsymbol{\eta}, \boldsymbol{\xi})$ eindeutig aus den IKn.

Der Beitrag der M harmonischen IKn η_i , welche in den biologisch relevanten Temperaturbereichen lediglich um ihren Gleichgewichtswert η_i^0 fluktuieren, zum bindenden Potential $U_b(\mathbf{R})$ wird als Summe

$$U_{\boldsymbol{\eta}}(\boldsymbol{\eta}) = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^M k_i \zeta_i^2 \quad (1.9)$$

einfacher harmonischer Potentiale modelliert, deren Bindungsstärke durch die jeweilige Kraftkonstante k_i gegeben ist. Die Auslenkungen der IKn ϑ_i werden in Glg. (1.9) durch sog. interne Auslenkungskoordinaten

$$\zeta_i \equiv \vartheta_i - \vartheta_i^0 \quad (1.10)$$

ausgedrückt, deren Gesamtheit die Moleküldeformation $\boldsymbol{\zeta} \equiv (\zeta_1, \dots, \zeta_f)^T \in \mathbb{R}^f$ um die Gleichgewichtslage $\boldsymbol{\vartheta}^0$ angibt.

Sog. *proper*-Diederwinkel ξ_l hingegen, welche Rotationen um chemische Bindungen beschreiben, werden in der MM jeweils durch endliche, n_{\max} -gliedrige Fourierentwicklungen

$$U_{\boldsymbol{\xi}}(\boldsymbol{\xi}_l) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^{n_{\max}} U_{n,l} (1 + \cos(n\xi_l - \xi_{n,l}^0)) \quad (1.11)$$

angegeben, die zu $U_b(\mathbf{R})$ beitragen. Das Umklappen solcher Winkel durch thermische Anregung bedeutet das Überwinden der Torsionsbarrieren, die sich in Glg. (1.11) aus den Energiebeiträgen $U_{n,l}$ und Phasenverschiebungen $\xi_{n,l}^0$ jedes Entwicklungsterms n ergeben, und führt verschiedene Gleichgewichts-Konformationen eines Proteins ineinander über. Die Rotationen

um *proper*-Diederwinkel sind dementsprechend maßgeblich für die Konformationsdynamik von Proteinen verantwortlich [118].

Der zweite Term in Glg. (1.8), der nicht-gebundene Beitrag $U_{\text{nb}}(\mathbf{R})$, beschreibt die elektrostatischen sowie die van-der-Waals (vdW)-Wechselwirkungen all jener Atome, die weder direkt noch indirekt (d.h. über ein Bindungsatom) kovalent aneinander gebunden sind. Fasst man diese, für ein gegebenes Atom u , in der Menge \mathbf{B}_u zusammen, dann modelliert der erste Term in

$$U_{\text{nb}}(\mathbf{R}) = \sum_{u=1}^N \left[\sum_{\substack{v=1 \\ v \notin \mathbf{B}_u}}^N \frac{q_u q_v}{\epsilon |\mathbf{r}_u - \mathbf{r}_v|} + \sum_{\substack{v=1 \\ v \notin \mathbf{B}_u}}^N \left(\frac{a_{uv}}{|\mathbf{r}_u - \mathbf{r}_v|^{12}} - \frac{b_{uv}}{|\mathbf{r}_u - \mathbf{r}_v|^6} \right) \right] \quad (1.12)$$

die elektrostatischen Wechselwirkungen aller nicht-gebundenen Atome durch Coulomb-Beiträge von statischen Partialladungen q_u , welche an den Atomen lokalisiert sind. Der zweite Term beschreibt die vdW-Wechselwirkungen durch sog. 12-6 Lennard-Jones (LJ)-Potentiale, welche durch die Atompaar-Parameter a_{uv} und b_{uv} spezifiziert sind [111–113]. Befinden sich in einem Simulationssystem mehrere Moleküle, so beschreibt der Term $U_{\text{nb}}(\mathbf{R})$ aus Glg. (1.12) auch deren intermolekulare Wechselwirkungen.

Zur Berechnung von Schwingungsspektren im Rahmen einer Normalmodenanalyse oder mithilfe der FTTCF-Methode sind MM-Kraftfelder jedoch ungeeignet [103, 119, 120]. Deshalb werden sie häufig lediglich zum effizienten Abtasten der Konformationslandschaft von Proteinen verwendet, und die IR-Spektren in den so gewonnenen Strukturen anschließend mit TDC-Methoden berechnet [64].

1.4.2. Spektroskopische Kraftfelder

Zur korrekten Berechnung von IR-Spektren mithilfe von MM-Methoden muss man ein sog. konsistentes Kraftfeld (CFF) verwenden, wie es von Lifson und anderen [121, 122] vorgeschlagen wurde. Jedoch wurde der Ansatz von Lifson und Warshel [121], die Konformations- und die Schwingungsanalyse selbstkonsistent zu vereinigen, von den meisten Entwicklern von Energiefunktionen und zugehörigen Parametern nicht verfolgt [123]. Die Ausnahme bilden Krimm, Palmö, Mannfors und andere [79, 123, 124], welche auf dem Gebiet der mit den CFF verwandten spektroskopisch bestimmten Kraftfelder (SDFF) Pionierarbeit geleistet haben.

Energiefunktion

Die Energiefunktion $U(\mathbf{R})$ eines SDFF setzt sich analog zu jener der Standard-MM-Kraftfelder nach Glg. (1.8) aus einem bindenden Beitrag $U_{\text{b}}(\mathbf{R})$ und einem nicht-gebundenen Beitrag $U_{\text{nb}}(\mathbf{R})$ zusammen. Der Hauptunterschied zwischen herkömmlichen MM-Kraftfeldern und SDFF [123, 124] bzw. CFF [122, 125], die auch als „spektroskopische“ Kraftfelder bezeichnet werden [72, 79, 123–125], ist die mathematische Form des bindenden Beitrages $U_{\text{b}}(\mathbf{R})$ zur Energiefunktion aus Glg. (1.8). Statt der in MM-Kraftfeldern rein harmonischen Form (1.9)

wird bei spektroskopischen Kraftfeldern die vollkommen quadratische Form

$$U_{\boldsymbol{\eta}}(\boldsymbol{\eta}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^M k_{ij} \zeta_i \zeta_j \quad (1.13)$$

für den ersten Energiebeitrag $U_b(\mathbf{R})$ verwendet [72, 79, 122–125], der die lokale Steifheit der verschiedenen chemischen Bindungsmotive erfasst. In manchen Arbeiten werden darüber hinaus Entwicklungsterme höherer Ordnung zur Beschreibung der Deformationsenergien der IKn η_i verwendet, wodurch zusätzlich noch anharmonische Effekte erfasst werden können [123]. Die Form (1.13) ist durch die (im Allgemeinen nicht diagonale) Hessematrix der Kraftkonstanten $k_{ij} \equiv (\partial^2 U_b / \partial \eta_i \partial \eta_j)_{\mathbf{R}^0}$ sowie durch die Gleichgewichtswerte $\boldsymbol{\eta}^0$ der IKn festgelegt. Herkömmliche MM-Kraftfelder vernachlässigen die Kopplungsterme k_{ij} zwischen unterschiedlichen IKn η_i und η_j , wie man anhand der Form von $U_{\boldsymbol{\eta}}$ in Glg. (1.9) erkennen kann.

Für isolierte Moleküle mit nur einer Gleichgewichtslage $\mathbf{R}^0 \equiv \mathbf{R}(\boldsymbol{\vartheta}^0)$ kann $U_{\boldsymbol{\eta}}(\boldsymbol{\eta})$ durch die quantenchemische Berechnung der Hessematrix bestimmt werden [72, 79, 124], was im Rahmen der harmonischen Schwingungsanalyse durchgeführt wird. Ließen sich alle IKn des Moleküls durch ein quadratisches Potential der Form (1.13) hinreichend gut beschreiben, dann würden sich die Vorhersagen von Schwingungsfrequenzen und Normalmoden für die Konfiguration \mathbf{R}^0 aus der quantenchemischen Rechnung und jene aus dem Kraftfeld $U_b(\mathbf{R})$ nicht unterscheiden. Diese Tatsache rechtfertigt die Bezeichnung „spektroskopisch“ für Kraftfelder der Form (1.13).

Für die Torsionspotentiale $U_{\boldsymbol{\xi}}(\boldsymbol{\xi})$ würde die quadratische Form aus Glg. (1.13) jedoch keine Konformationsübergänge erlauben, und dementsprechend ist eine Beschreibung durch Fourierreihen der Form (1.11) für diese Freiheitsgrade zwingend notwendig. Da Konformationsübergänge nicht ausschließlich durch das Überwinden von Torsionsbarrieren gesteuert werden, sondern auch durch nicht-gebundene Wechselwirkungen $U_{nb}(\mathbf{R})$ zwischen weiter entfernten Molekülteilen, müssen die Torsionspotentiale $U_{\boldsymbol{\xi}}(\boldsymbol{\xi})$ in Einklang mit den Parametern von $U_{nb}(\mathbf{R})$ an die Ergebnisse von quantenchemischen Referenzrechnungen an Modellverbindungen angepasst werden.

Während durch solch eine Wahl von $U_{\boldsymbol{\xi}}(\boldsymbol{\xi})$ eine sinnvolle Beschreibung der Konformationsdynamik in MD-Simulationen ermöglicht wird, geht jedoch der spektroskopische Charakter des Kraftfeldes für die Torsionsfreiheitsgrade verloren. Glücklicherweise besteht in Proteinspektren eine große spektrale Lücke zwischen den niederfrequenten Torsionsmoden und den höherfrequenten Streck- und Biegeschwingungen von Bindungslängen und Bindungswinkeln innerhalb der steifen und planaren AGn, sodass die relevanten Amidbanden aus dem mittleren IR-Bereich von über $\approx 800 \text{ cm}^{-1}$ nicht von der Wahl des Torsionspotentials beeinflusst werden [72].

Folglich scheint das von Lifson und Warshel [121] gesetzte Ziel eines konsistenten Kraftfeldes für IR-Amidspektren erreichbar, wenn es zusätzlich gelingt, neben den Frequenzen der Amidbanden auch deren Intensitäten adäquat zu beschreiben.

Intensitäten

Wie bereits in Unterabschnitt 1.4.1 erklärt, wird die elektrostatische Signatur der molekularen Komponenten eines Proteins in herkömmlichen MM-Kraftfeldern [111–113] durch statische Punktladungen q_u^0 an den Orten \mathbf{r}_u der Atome u modelliert [Glg. (1.12)]. Dies stellt jedoch eine grobe Vereinfachung dar, da bekannt ist [78, 126], dass sich die atomaren Partialladungen bei Deformationen eines Moleküls im Allgemeinen verschieben. Diese Verschiebungen liefern jedoch einen wichtigen Beitrag zu den IR-Intensitäten, wie im Folgenden gezeigt wird.

Für kleine Deformationen $\boldsymbol{\rho} = (\rho_1, \dots, \rho_n)^T$ eines Moleküls, wobei die sog. kartesische Auslenkungsordinate $\rho_u = \mathbf{r}_u - \mathbf{r}_u^0$ die Auslenkung des u -ten Atoms aus seiner Gleichgewichtslage bezeichnet, können die Verschiebungen der Partialladungen im Rahmen der Taylorentwicklung

$$q_u(\mathbf{R}^0 + \boldsymbol{\rho}) = q_u^0 + \sum_{v=1}^N \mathbf{c}_{u,v}^T \boldsymbol{\rho}_v + O(\boldsymbol{\rho}^2) \quad (1.14)$$

durch die statischen Beiträge $q_u^0 = q_u(\mathbf{R}^0)$ und die sog. Ladungsflüsse [78]

$$\mathbf{c}_{u,v} \equiv \left. \frac{\partial q_u}{\partial \rho_v} \right|_{\rho_v=0} \in \mathbb{R}^3 \quad (1.15)$$

ausgedrückt werden. Hierbei bezeichnet der Ausdruck $\partial/\partial \rho_v$ in Glg. (1.15) den Gradienten bezüglich der Auslenkung ρ_v des Atoms v . Die Abhängigkeiten der Partialladungen von der molekularen Konfiguration (1.14) müssen konsequenterweise auch bei der Berechnung des molekularen Dipolmoments

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R}) = \sum_{u=1}^N q_u(\mathbf{R}) \mathbf{r}_u \quad (1.16)$$

berücksichtigt werden, und führen durch Einsetzen in Glg. (1.16) auf die Form

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R}) = \boldsymbol{\mu}^0 + \sum_{u=1}^N \left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \rho_u} \right|_{\rho_u=0} \rho_u + O(\boldsymbol{\rho}^2). \quad (1.17)$$

Der erste Term

$$\boldsymbol{\mu}^0 \equiv \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{r}_u^0 \quad (1.18)$$

bezeichnet hierbei das statische Dipolmoment in der Gleichgewichtslage \mathbf{R}^0 , und die Gradienten

$$\left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \rho_u} \right|_{\rho_u=0} = q_u^0 \mathbf{I} + \sum_{v=1}^N \mathbf{r}_v^0 \mathbf{c}_{v,u}^T \in \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3, \quad (1.19)$$

aus dem zweiten Term von Glg. (1.17) entsprechen der linearen Abhängigkeit des Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}$ von den Auslenkungen ρ_u der Atome u . Zur Formulierung des Beitrages der statischen Partialladungen q_u^0 zu $\partial \boldsymbol{\mu} / \partial \rho_u$ in Glg. (1.19) wurde dabei die Einheitsmatrix $\mathbf{I} \in \mathbb{R}^3 \times \mathbb{R}^3$ verwendet.

Mit dem Ausdruck (1.17) für das molekulare Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ können nun die IR-Intensitäten $I_k, k = 1, \dots, f$, der Normalmoden des Moleküls betrachtet werden, welche nach Glg. (1.5) proportional zum Quadrat des Gradienten $\partial\boldsymbol{\mu}/\partial n_k$ von $\boldsymbol{\mu}$ nach der Normalkoordinate n_k sind. Durch Einsetzen der Gln. (1.4) und (1.19) in den Ausdruck

$$\left. \frac{\partial\boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\rho=0} = \sum_{u=1}^N \left(\frac{\partial\boldsymbol{\mu}}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_u}{\partial n_k} \right)_{\rho=0} \quad (1.20)$$

ergibt sich für diesen Gradienten schließlich die Form

$$\left. \frac{\partial\boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\rho=0} = \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{a}_{u,k} + \sum_{u,v=1}^N \mathbf{r}_v^0 (\mathbf{c}_{u,v}^T \mathbf{a}_{u,k}). \quad (1.21)$$

Der erste Term in Glg. (1.21) resultiert aus den statischen Partialladungen q_u^0 und der Zweite aus den Ladungsflüssen $\mathbf{c}_{u,v}$. Folglich werden auch die Intensitäten I_k von den deformationsinduzierten intramolekularen Ladungsflüssen $\mathbf{c}_{u,v}$ beeinflusst. Bei der Konstruktion eines Kraftfeldes zur korrekten Bestimmung von IR-Spektren ist es somit zwingend erforderlich, die Ladungsflüsse im Elektrostatikmodell zu erfassen.

Hierzu wurden in der Vergangenheit mehrere Ansätze sowohl zur Bestimmung der Ladungsflüsse $\mathbf{c}_{u,v}$ durch das Anpassen an quantenchemische Referenzrechnungen als auch deren Integration in spektroskopische Kraftfelder vorgeschlagen [123, 127–130]. Palmö und Krimm [128] verwenden neben den Ladungsflüssen zusätzlich noch sog. Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ zur Beschreibung der molekularen elektrostatischen Signatur.

Auch die Auswirkungen derartiger Modelle auf die Intensitäten der Amidbanden AI und AII wurden in der Vergangenheit untersucht. So wurde 1993 von Torii [130] die Implementierung von Ladungsflüssen für die Berechnung der IR-Intensitäten von Polypeptiden mittels Kraftfeldern vorgeschlagen und gezeigt, dass Schwingungsanalysen kleiner Peptide das Intensitätsverhältnis der AI- und AII-Bande bei der Verwendung von statischer Partialladungen unkorrekt, bei Berücksichtigung von Ladungsflüssen hingegen korrekt vorhersagen. Hervorzuheben ist auch die Dissertation [127] von Bernhard Schropp aus dem Jahr 2010, in deren Anhang ein einfaches Ladungsfluss-Modell für AGn vorgestellt wird. Er schlägt vor, das bisherige Elektrostatikmodell um Ladungsflüsse in Form von geometrieabhängigen Ladungen zu erweitern, und zeigt anhand von MD-Simulationen von N-Methylacetamid (NMA) in einem nicht-polarisierbaren Vierpunkt-Wassermodell [131] auf, dass die Inklusion von Ladungsflüssen bei der Berechnung des molekularen Dipolmoments das Intensitätsverhältnis von AI- und AII-Bande verbessert (siehe Abb. C.1 in [127]).

Zu diesem vorläufigen Ergebnis bemerkt Schropp aber auch, dass in seiner Implementierung die notwendigen Energie- und Kraftbeiträge der Ladungsflüsse nicht berücksichtigt wurden und seine Simulationen daher keine physikalisch sinnvolle Dynamik liefern [127]. Anhand des Beispiels der C'=O-Bindung zeige ich nun in Anhang D, dass diese Kraftbeiträge zusätzliche ungewollte Polarisierungseffekte der Kraftkonstanten bewirken, welche die Verwendung eines Ladungsflussmodells ausschließen, durch die Verwendung eines Dipolflussmodell hingegen umgangen werden können.

Im Rahmen dieser Dissertation wird folglich ein Kraftfeld entwickelt, welches statt der Ladungsflüsse lediglich die, im Hinblick auf IR-Intensitäten äquivalenten, Dipolflüsse verwendet, welche direkt und ohne Optimierung aus DFT-Rechnungen bestimmt werden können.

Die effiziente und genaue Berechnung der Amidspektren auch großer Proteine scheint somit grundsätzlich möglich, wenn man ein spektroskopisches Kraftfeld verwendet und ein entsprechender Satz an Parametern für Kraftkonstanten, Dipolflüsse etc. vorliegt. Dies ist jedoch leider nicht der Fall, da die verfügbaren spektroskopischen Kraftfelder die Polarisierbarkeiten von AGn nicht ausreichend berücksichtigen, welche bei der Entstehung von Proteinspektren von entscheidender Wichtigkeit ist.

1.5. Eigenschaften von Amidgruppen

Um die Unzulänglichkeiten der in Unterabschnitt 1.4.2 beschriebenen spektroskopischen Kraftfelder bei der Berechnung der IR-Spektren von Proteinen besser verstehen zu können, ist es nun zunächst nötig, die spektroskopischen Eigenschaften der AGn, aus deren Schwingungen sich die Amidbanden der Proteine bekanntermaßen zusammensetzen, genauer zu betrachten.

1.5.1. Aufbau

Die im Rahmen der Peptidsynthese [vgl. Abb. 1.1 (b)] entstehenden AGn sind, wie in Abschnitt 1.1 geschildert, planare und stark polare chemische Verbindungen.

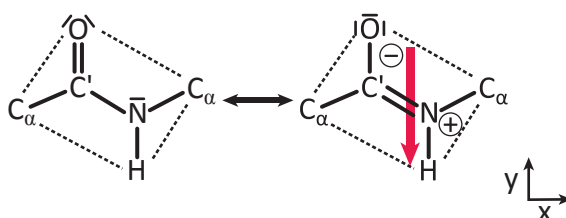


Abb. 1.6.: Schematische Darstellung der beiden π -Resonanzstrukturen einer AG. Im Gegensatz zur neutralen (links) weist die zwitterionische (rechts) Struktur ein stärkeres Dipolmoment (roter Pfeil) und eine C'-N Doppelbindung auf.

Abb. 1.6 erklärt den Grund für die Planarität der AG mittels einer einfachen Valenzbindungs-Überlegung [12, 37]. Sie zeigt die beiden möglichen Anordnungen der Valenzelektronenpaare, die zu einer neutralen (links) und einer zwitterionischen (rechts) Elektronenverteilung innerhalb der AG führen. Die tatsächliche elektronische Wellenfunktion ergibt sich näherungsweise als kohärente Überlagerung dieser beiden resonanten Valenzstrukturen [1].

Da das zentrale C'-Atom in beiden Strukturen sp^2 -hybridisiert ist, liegt es mit seinen drei Liganden in einer Ebene [132]. In der zwitterionischen Struktur ist zudem das Stickstoffatom

1. Einleitung

ein sp^2 -Hybrid und bildet wiederum mit seinen Liganden eine gemeinsame Ebene aus. Aufgrund des Doppelbindungscharakters der $C'-N$ Bindung ist zudem eine Verdrehung der beiden lokalen Ebenen entlang dieser Achse bei Raumtemperatur nur schwer möglich, wodurch sich der planare Charakter der gesamten AG ergibt [12].

Der zwitterionische Anteil zur Valenzstruktur erklärt zudem, warum AGn starke elektrische Dipolmomente μ haben, also sehr polar sind, und außerdem leicht polarisierbar sind. Wird eine AG einem äußeren elektrostatischen Feld ausgesetzt, das antiparallel zur in Abb. 1.6 eingezeichneten y -Achse ausgerichtet ist, so nimmt der zwitterionische Anteil zur Gesamt-Wellenfunktion zu. Die damit einhergehende Verschiebung der Elektronenverteilung führt zu einer Verstärkung des Dipolmoments der AG, welches als roter Pfeil in der Abbildung dargestellt ist [37, 55]. Die AG verändert somit unter Einfluss eines externen Feldes ihre elektrostatische Signatur im Vergleich zum feldfreien Fall. Da ferner die kovalenten $C'=O$ und $C'-N$ Bindungen in den beiden Valenzstrukturen unterschiedlich ausgeprägt sind, erwartet man durch die feldinduzierte Verschiebung der Gesamt-Wellenfunktion aber auch Auswirkungen auf das intramolekulare Kraftfeld der AG.

Mithilfe des Moleküls NMA sollen im Folgenden die Polarisierungseffekte der AGn illustriert und für realistische Feldstärkebereiche quantifiziert werden. Das in Abb. 1.7 (in seiner *trans*-Isomerisierung) dargestellte NMA hat sich als chemisch stabiles Minimalmodell für AGn etabliert, an dessen Beispiel die physikalischen Eigenschaften von AGn sowohl experimentell als auch durch theoretische Betrachtungen studiert werden können [37, 46, 133].

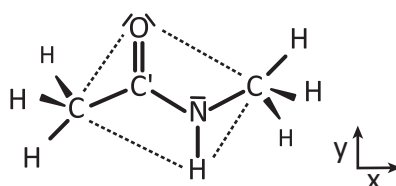


Abb. 1.7.: Das Molekül N-Methylacetamid (NMA) in seiner *trans*-Isomerisierung. Aufgrund seiner starken Ähnlichkeit zu AGn in Polypeptiden (die C_α Atome sind durch CH_3 Gruppen ersetzt) eignet es sich als Minimalmodell zum Studium ihrer physikalischen Eigenschaften.

Wie der Vergleich von NMA mit der in Abb. 1.6 dargestellten AG zeigt, befinden sich im NMA Methylgruppen anstelle der beiden C_α -Atome, der chemische Aufbau ist ansonsten jedoch identisch. Daher ist zu erwarten, dass die physikalischen Eigenschaften der im NMA enthaltenen AGn, bis auf kleine Einflüsse der beiden Methylgruppen, sehr ähnlich zu jenen sein sollten, die AGn innerhalb des Protein-Rückgrats aufweisen.

1.5.2. Polarisierung der intramolekularen Wechselwirkungen

Aufgrund der Resonanzüberlegung aus Abb. 1.6 ist bei der Polarisierung einer AG durch ein externes elektrostatisches Feld E_y in y -Richtung eine Zunahme des Doppelbindungscharakters der $C'-N$ Bindung bei gleichzeitiger Abschwächung der $C'=O$ -Bindung zu erwarten. In der quadratischen Darstellung der Bindungsmotive aus Glg. (1.13), wie sie in spektroskopischen

Kraftfeldern verwendet wird, entspricht dies feldinduzierten Veränderungen der Kraftkonstanten $k_{C'=O}$ und $k_{C'-N}$. Die Polarisation dieser theoretischen Hilfsgrößen durch ein derartiges Feld kann durch quantenchemische Rechnungen an NMA bestimmt werden.

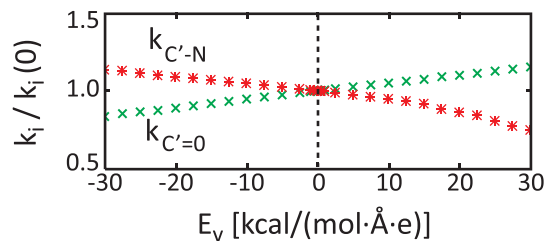


Abb. 1.8.: Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten $k_{C'=O}$ und $k_{C'-N}$ von NMA [37]. Das homogene elektrische Feld zeigt in y -Richtung (vgl. Abb. 1.7).

Abb. 1.8 bestätigt anhand von Ergebnissen aus DFT Rechnungen an NMA in homogenen elektrischen Feldern [37], dass sich die Beträge der Kraftkonstanten $k_{C'=O}$ und $k_{C'-N}$ wie erwartet durch Polarisierungseffekte innerhalb der AG verändern. Konkret kann man eine nahezu lineare Abhängigkeit der beiden, in der Abbildung auf den Nullfeldfall $E_y = 0$ normierten, Kraftkonstanten von der Stärke E_y des anliegenden Feldes beobachten.

Der in der genannten Studie [37] betrachtete Feldstärkebereich und die Orientierung des Feldes wurden derart gewählt, dass sie in etwa jenen Feldern entsprechen, die in kondensierter Phase innerhalb von AGn zu erwarten sind. Mittels MD-Simulationen von NMA in Wasser bestimmten Schultheis et al. [37] ein mittleres polarisierendes Feld von $E_y = -30$ kcal/(mol e Å). Für diese Feldstärke ergeben sich aus Abb. 1.8 relative Veränderungen von -20% für die Kraftkonstante $k_{C'=O}$ bzw. +15% für $k_{C'-N}$.

Diese starken Polarisierungseffekte der Kraftkonstanten müssen sich folglich auch auf die Normalmoden des NMA und deren Frequenzen auswirken, welche sich aus der Lösung des Eigenwertproblems aus Glg. (1.2) ergeben. Entsprechend erwartet man beim Transfer des NMA aus der Gasphase in polare Lösungsmittel große solvatochrome Verschiebungen der zu den $C'=O$ und $C'-N$ Streckschwingungen gehörigen Amidbanden. Abb. 1.9 veranschaulicht die spektralen Auswirkungen der Solvatisierung anhand experimenteller IR-Spektren [41] von NMA in Lösungsmitteln unterschiedlich starker Polarität.

Man kann im gezeigten mittleren Bereich des IR-Spektrums von NMA die drei Amidmoden AI, AII und AIII erkennen, wie sie auch in den Spektren von Proteinen vorkommen. Die zu diesen Banden gehörigen Schwingungsmoden der AG bestehen nach Abb. 1.4 hauptsächlich aus Schwingungen entlang der $C'=O$ und $C'-N$ Bindungen. Die weniger intensiven Banden im Bereich von $1400-1500$ cm^{-1} , die im Fall des NMA in der Gasphase (a) sogar mit der AII-Mode koppeln, resultieren aus Biegeschwingungen der terminalen Methylgruppen (vgl. Abb. 1.7) [41, 106].

Neben dem Spektrum von NMA in der Gasphase (a) zeigt die Abbildung ferner das Spektrum von NMA im Lösungsmittel Acetonitril (b) und in Wasser (c). Der Pfeil am rechten Rand deutet in die Richtung der Zunahme der Dielektrizitätskonstante, die im direkten Zusammenhang mit

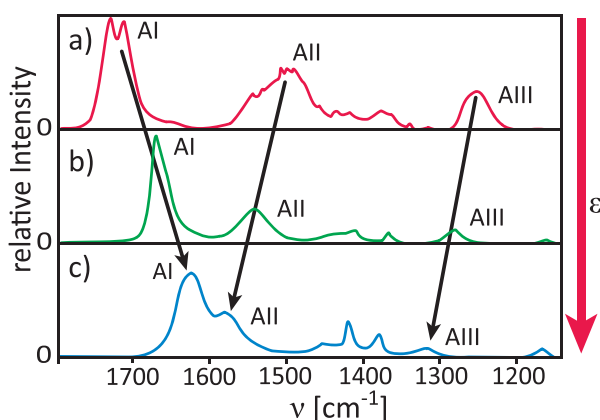


Abb. 1.9.: IR-Absorptionsspektrum von NMA in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (a) Vakuum ($\epsilon=1$); (b) Acetonitril ($\epsilon=37$); (c) Wasser ($\epsilon=78$); Der rote Pfeil am Rand gibt die Richtung der Zunahme der Dielektrizitätskonstante ϵ an. Daten entnommen aus Literaturzitat [41].

der Polarität des Lösungsmittels steht. Sie hat in der Gasphase den Wert $\epsilon = 1$ und ist im Fall von Acetonitril mit $\epsilon = 37$ in etwa halb so groß ist wie in Wasser mit $\epsilon = 78$.

Betrachtet man nun die Lagen der Banden AI-III als Funktionen der Polarität des Lösungsmittels, so erkennt man die erwarteten, durch schwarze Pfeile hervorgehobenen, solvatochromen Verschiebungen der drei Amidbanden. Die hauptsächlich durch die Kraftkonstante $k_{C=O}$ beschriebene AI Bande (vgl. Abb. 1.4) weist beim Übergang von der Gasphase in das hoch polare Wasser eine Rot-Verschiebung um etwa 100 cm^{-1} auf. Für die beiden folgenden Amidmoden AII und AIII, zu denen nach Abb. 1.4 die $C'-N$ Streckschwingung beiträgt zeigen sich entsprechend Blau-Verschiebungen von ca. 100 cm^{-1} (AII) bzw. 50 cm^{-1} (AIII). Somit zeigt das Beispiel des NMA in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität, dass die feldinduzierte Verschiebung der elektronischen Wellenfunktion (vgl. Abb. 1.6) sehr starke Auswirkungen auf die intramolekularen Kraftkonstanten und letztlich auf das IR-Spektrum einer AG hat.

1.5.3. Polarisation der elektrostatischen Signatur

Das Dipolmoment von NMA in der Gasphase hat einen experimentell bestimmten Wert von etwa 3.5-3.8 D [134, 135] und ist somit mehr als doppelt so groß wie das Dipolmoment von Wassermolekülen [136]. Beim Transfer von der Gasphase in wässrige Lösung vergrößert sich der Betrag des molekularen Dipolmoments von NMA um etwa 75 %, wie DFT-Simulationen [98] zeigen. Die Polarisation des NMA durch das Reaktionsfeld des Wassers wirkt sich also auch stark auf dessen elektrostatische Signatur aus, und liefert somit auch einen großen Beitrag zur elektrostatischen Wechselwirkung mit den umgebenden Wassermolekülen. Die spezifische Solvatstruktur, d.h. die Anordnung der Lösungsmittelmoleküle um das NMA, ist folglich auch ein Resultat der starken Polarisierbarkeit der AGn.

Aufgrund der in Unterabschnitt 1.5.2 beschriebenen Feldabhängigkeiten der Kraftkonstanten kodiert das IR-Spektrum des NMA die Struktur des umgebenden Lösungsmittels. Möchte man

ein derartiges Spektrum vermittels der FTTCF-Methode aus MD-Simulationen bestimmen, so muss folglich sichergestellt sein, dass nicht nur das intramolekulare Kraftfeld in Form der Kraftkonstanten des NMA korrekt beschrieben ist, sondern auch die elektrostatische Signatur der AG sowie des Lösungsmittels, damit sich eine realistische Solvatstruktur in den Computersimulationen ausbilden kann. Mein Kollege Magnus Schwörer und ich konnten in diesem Zusammenhang, am Beispiel von DFT-Hybridrechnungen von NMA in Wasser, zeigen, dass die Amidbanden sehr sensitiv auf die Solvatstruktur des Wasser reagieren [106].

Überträgt man diese Erkenntnisse nun auf den in Abb. 1.10 beispielhaft dargestellten Ausschnitt eines Protein-Rückgrats in verschiedenen Umgebungen, dann gewinnen die erwähnten Polarisierungseffekte noch weiter an Bedeutung.

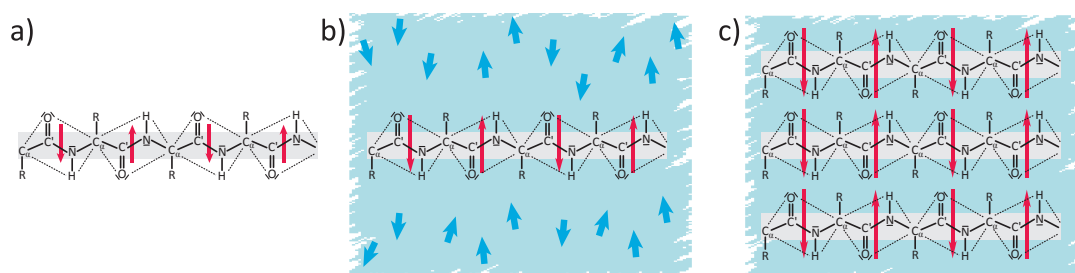


Abb. 1.10.: Erwartete Veränderungen der lokalen Dipolmomente von AGn (rote Pfeile) am Beispiel des gestreckten Protein-Rückgrats beim Übergang vom Vakuum (a) zu Wasser (b), und innerhalb der β -Faltblatt-Struktur eines Proteins (c).

Betrachtet man den hypothetischen Transfer des Protein-Rückgrats vom isolierten Fall Abb. 1.10a in Wasser Abb. 1.10b, so sind in etwa dieselben Solvatisierungseffekte zu erwarten, wie sie auch im Fall des NMA in Abb. 1.9 zu beobachten sind. Die AGn werden durch die umgebenden Wassermoleküle (blaue Pfeile) polarisiert und dementsprechend sind die AG-Dipolmomente (rote Pfeile) deutlich stärker ausgeprägt als im Vakuum.

Da das mittlere Dipolmoment [137] von gelösten Wassermolekülen nur in etwa halb so groß ist wie jenes [98] des gelösten NMA¹, erwartet man beim anschließenden Transfer des Rückgrat-Abschnitts vom Wasser in das rigide β -Faltblatt eines Proteins (Abb. 1.10c) noch stärkere Polarisierungseffekte. Die AGn der verschiedenen Rückgrat-Abschnitte polarisieren sich dort gegenseitig und bilden sehr starke Wasserstoffbrückenbindungen aus. Die im Vergleich zum Wasser veränderte Solvatstruktur um die einzelnen AGn spiegelt sich letztlich im IR-Spektrum wider und bildet ist ein Grund für die Struktursensitivität der IR-Spektren von Proteinen.

Damit sich in MD-Simulationen sinnvolle Solvatstrukturen und SMe des Proteins ergeben können, muss das Elektrostatikmodell eines Kraftfeldes für AGn somit in der Lage sein, flexibel auf seine Umgebung zu reagieren. Mit den statischen Punktladungen, wie sie in etablierten MM-Kraftfeldern Verwendung finden, ist dies jedoch nicht möglich.

¹Mangels experimenteller Ergebnisse werden hier Resultate aus DFT-Rechnungen zitiert.

1.6. Polarisierbare Kraftfelder

Im Folgenden soll ein Überblick über polarisierbare Molekülmechanik (PMM)-Kraftfelder gegeben werden, deren Ziel es ist, die molekularen Polarisierungseffekte durch entsprechende Erweiterungen von MM-Kraftfeldern zu erfassen. Die in Abschnitt 1.5 dargestellten Polarisierungseffekte von AGn lassen sich, analog zur Aufteilung der Energiefunktion in MM-Kraftfeldern, in solche unterteilen, welche die elektrostatische Signatur und somit die nicht-gebundenen Wechselwirkungen, betreffen und solche, die sich auf die Kraftkonstanten, also die bindenden Wechselwirkungen auswirken. Der Notation von Schultheis et al. [37] folgend, werden die PMM-Kraftfelder, welche die erstgenannten Effekte erfassen als Typ I und jene, welche die zweitgenannten Effekte erfassen, als Typ II klassifiziert.

1.6.1. Polarisierbare Kraftfelder vom Typ I

In Standard-MM-Kraftfeldern, deren Aufbau in Unterabschnitt 1.4.1 beschrieben wurde, ergibt sich die elektrostatische Signatur eines N -Atomigen Moleküls aus der räumlichen Verteilung der statischen Partialladungen q_u an den Positionen \mathbf{r}_u der Atome $u = 1, \dots, N$. Auch das molekulare Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ ist nach Glg. (1.16) lediglich eine Funktion der molekularen Konfiguration \mathbf{R} und der atomaren Partialladungen q_u . Folglich sind die in Unterabschnitt 1.5.3 diskutierten, feldinduzierten Änderungen des Dipolmoments nicht durch ein derartiges Modell reproduzierbar. Um diesen Mangel zu beseitigen wurden in der Vergangenheit eine ganze Reihe von Elektrostatikmodellen für biomolekulare Kraftfelder [138–148] entwickelt, von denen im Folgenden die zwei für diese Arbeit relevanten vorgestellt werden sollen. Für einen umfassenden Überblick über polarisierbare Kraftfelder vom Typ I sei auf die Übersichtsartikel [115, 149–152] verwiesen.

Fluctuating-Charge Modell

Die Grundidee des *fluctuating-charge* (FQ)-Modells basiert darauf, die atomaren Partialladungen nicht als statische Objekte, sondern als dynamische Variablen zu behandeln, welche flexibel auf Änderungen der elektrostatischen Umgebung eines Moleküls reagieren können [153]. Dem zugrunde liegt das Elektronegativitäts-Equilibrierungs-Konzept², nach welchem Ladungen zum Ausgleich der Elektronegativitäts-Differenzen zwischen Atomen hin und her fließen können [93, 155]. In der Formulierung als *linear-response* (LR)-Modell [143] setzt sich jede Partialladung

$$q_u = q_u^0 + p_u, \quad u = 1, \dots, N \quad (1.22)$$

der Atome u eines Moleküls aus einem statischen Anteil q_u^0 und einem dynamischen Beitrag p_u zusammen. Die statischen Anteile entsprechen der Partialladungsverteilung, die sich im ungestörten Molekül ohne Einwirkung externer elektrostatischer Felder einstellt. Folglich

²Der Begriff Elektronegativität beschreibt die Fähigkeit eines Atomes innerhalb eines Moleküls Elektronen anzuziehen [154].

stehen die dynamischen Beiträge p_u für die Änderungen der Partiaalladungen q_u , welche aus den durch ein externes elektrostatisches Potential induzierten Ladungsflüssen resultieren [141, 156].

Mithilfe eines FQ-Modells können die in Unterabschnitt 1.5.3 beschriebenen Polarisations-effekte des Dipolmoments von NMA auf relativ einfache Art und Weise reproduziert werden [139, 156]. Das FQ-Modell hat den Vorteil, dass das MM-Elektrostatikmodell nicht um zusätzliche komplexe elektrostatische Objekte, wie beispielsweise induzierbare Punktdipole, erweitert werden muss, sondern mit den ohnehin vorhandenen atomaren Partiaalladungen auskommt.

Induzierbare Dipole

Bei dieser Art von PMM-Kraftfeldern tragen die Atome eines Moleküls neben den Partiaalladungen noch zusätzlich induzierbare Punktdipole. Die Partiaalladungen q_u werden dabei in der Regel als statische Objekte behandelt und die Polarisierbarkeit des Moleküls durch die isotrop induzierbaren Dipole

$$\boldsymbol{\mu}_u^{\text{ind}} \equiv \alpha_u \mathbf{E}(\mathbf{r}_u) \quad (1.23)$$

an den Atomorten \mathbf{r}_u beschrieben [151]. Diese Dipole $\boldsymbol{\mu}_u^{\text{ind}}$ sind nach Glg. (1.23) lineare Antwortfunktionen auf das elektrostatische Feld $\mathbf{E}(\mathbf{r}_u)$ am Ort \mathbf{r}_u , welches von den Partiaalladungen und induzierten Dipolen in der Umgebung erzeugt wird [157]. Der skalare Parameter α_u gibt dabei die Stärke der isotropen Polarisierbarkeit an.

Es gibt eine Reihe von Wassermodellen, die induzierbare Dipole verwenden um die Polarisierbarkeit von Wasser zu beschreiben [106, 158–164]. Diese Modelle unterscheiden sich untereinander in Anzahl und Positionierung der induzierbaren Dipole. Zudem werden in den meisten Kraftfeldern gaußverbreiterte Dipole [165] oder andere Dämpfungsterme [166] verwendet, um einer Polarisationskatastrophe³ vorzubeugen.

Ein von Magnus Schwörer und mir entwickeltes Gaußsches polarisierbares 6-Punkt Potential (GP6P) [106] zur Beschreibung von Wasser trägt beispielsweise einen gaußverbreiteteren Dipol sowie fünf statische Gaußladungen zur Modellierung der elektrostatischen Eigenschaften eines Wassermoleküls. Neben der sehr realitätsgetreuen Vorhersage vieler thermodynamischer Eigenschaften flüssigen Wassers kann dieses Modell die Polarisations-effekte auf darin gelöstes NMA korrekt erfassen.⁴

1.6.2. Polarisierbare Kraftfelder vom Typ II

Die in Abb. 1.8 gezeigten Polarisations-effekte der Kraftkonstanten wirken sich, wie bereits diskutiert wurde, stark auf die Lagen der Amidbanden im IR-Spektrum aus. Für die Konformationsdynamik von Polypeptiden sind sie jedoch nicht relevant, da diese hauptsächlich durch das

³Als Polarisationskatastrophe wird das Divergieren zweier sich annähernder induzierbarer Dipole bezeichnet.

⁴Voraussetzung hierfür ist eine realistische Solvatstruktur, die durch geeignete Wahl der vdW-Potentialparameter in Glg. (1.8) einzustellen ist.

1. Einleitung

Umklappen von *proper*-Diederwinkeln bestimmt wird [118]. Dementsprechend sind die Polarisierungseffekte der AG-Kraftkonstanten in erster Linie für spektroskopische Kraftfelder relevant. Die in Unterabschnitt 1.4.2 genannten spektroskopischen Kraftfelder vernachlässigen derartige Effekte jedoch allesamt [79, 123–125] und beziehen lediglich teilweise Polarisierungseffekte vom Typ I ein [123].

Die Ausnahme bildet das in der Arbeitsgruppe Tavan [37, 72] entwickelte PMMII-Kraftfeld, welches fähig ist, die Polarisierungseffekte der Kraftkonstanten $k_{ij} \equiv k_{ij}(\mathbf{E})$ zu erfassen. Im Rahmen seiner Entwicklung wurde anhand von DFT-Studien [37, 72] demonstriert, dass die Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten $k_{ij}(\mathbf{E})$ (für in kondensierter Phase auftretende Feldstärkebereiche $|\mathbf{E}|$) durch eine lineare Antwortfunktion

$$k_{ij}(\mathbf{E}) = k_{ij}(0) + \mathbf{E}^T \boldsymbol{\alpha}_{ij} \quad (1.24)$$

beschrieben werden können (vgl. Abb. 1.8) [37]. Nach einer aufwendigen Bestimmung der Nullfeld-Kraftkonstanten $k_{ij}(0)$ und den entsprechenden linearen Antwortparametern $\boldsymbol{\alpha}_{ij}$ aus Glg. (1.24), konnten mit einer ersten Implementierung des PMMII-Kraftfeldes die IR-Spektren von NMA sowohl in der Gasphase als auch in kondensierter Phase mit deutlich verbesserter Genauigkeit aus MD-Simulationen bestimmt werden.

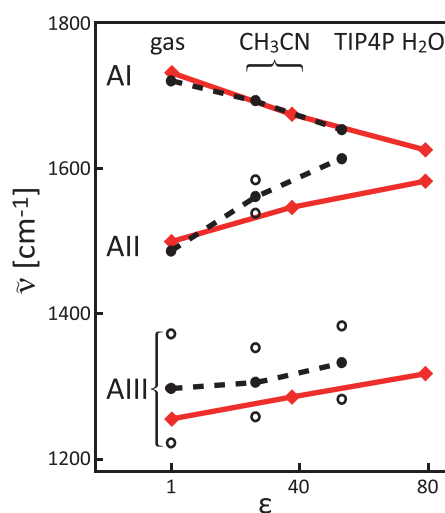


Abb. 1.11.: Abhängigkeit der Amidbanden AI-AIII des NMA von der Dielektrizitätskonstante ϵ des umgebenden Lösungsmittels. Rote Rauten und Linien: experimentelle Daten [41]; Punkte und gestrichelte Linien: PMMII Ergebnisse; Die Frequenzen von aufgespaltenen Amidbanden (Kringel) werden durch ihren Mittelwert dargestellt. Abbildung entnommen aus [72].

Abb. 1.11 zeigt das wichtigste Ergebnis dieser Studie [72] anhand des Vergleichs der theoretisch bestimmten Amid-Bandenlagen mit experimentellen Werten von NMA in verschiedenen Lösungsmitteln. Die roten Rauten und Linien zeigen die bereits aus Abb. 1.9 bekannten Verschiebungen der Banden AI-III beim Übergang von der Gasphase, über das mäßig polare Lösungsmittel Acetonitril, in das stark polare Wasser. Als x -Achse wurde in der Abbildung die Dielektrizitätskonstante des Lösungsmittels ϵ gewählt, welche als Maß für die Stärke des auf

das NMA wirkende Reaktionsfeld dienen soll. Die schwarzen Punkte und gestrichelten Linien zeigen nun die entsprechenden Verschiebungen der Amidbanden aus MD-Simulationen, in welchen die AG innerhalb des NMA durch das PMMII-Kraftfeld beschrieben wurde. Für die Lösungsmittelmoleküle des Acetonitril [167] (CH_3CN) und des Wassers [131] (TIP4P) wurden entsprechende MM-Modelle aus der Literatur verwendet, deren Dielektrizitätskonstanten jedoch kleiner sind als jene der realen Flüssigkeiten.

Man kann erkennen, dass die lösungsmittel-induzierten Rot-Verschiebungen der AI-Frequenz aus den Experimenten durch das PMMII-Kraftfeld nahezu perfekt reproduziert werden. Auch die Blau-Verschiebungen der Amidbanden AII und AIII werden durch das neue Kraftfeld zumindest qualitativ richtig vorhergesagt. In diesen Studien konnte somit gezeigt werden, dass durch die Erweiterung eines spektroskopischen Kraftfeldes um polarisierbare Kraftkonstanten die solvatochromen Verschiebungen der Amidbanden innerhalb des IR-Spektrums einer einzelnen AG erfasst werden können. Die Autoren von Literaturzitat [72] heben jedoch auch hervor, dass noch einige offene Fragen zu beantworten sind, bevor das PMMII-Kraftfeld zur akkuraten Beschreibung der IR-Spektren von Polypeptiden verwendet werden kann.

- Das PMMII-Kraftfeld liefert in seiner bisherigen Implementierung keine hamiltonsche Dynamik und verletzt daher den Energieerhaltungssatz [77]. Im nächsten Schritt der Entwicklung des Kraftfeldes gilt es deshalb zu zeigen, wie eine energieerhaltende Formulierung auszusehen hat, und ob diese auch die bisherigen spektroskopischen Eigenschaften des PMMII-Kraftfeldes erhält.
- Die Intensitäten der Amidbanden werden im PMMII-Kraftfeld konsequent falsch wiedergegeben. So ist in den Spektren aus MD-Simulationen von NMA in Wasser die AII-Bande stets intensiver als die AI, was im Widerspruch zu experimentellen und DFT/MM-Ergebnissen steht. Der Grund dafür ist, dass ein einfaches Elektrostatikmodell mit statischen Punktladungen an den Atomorten verwendet wurde. Wie jedoch in Abschnitt 1.4.2 bereits gezeigt wurde, sind solche Modelle für derartige Zwecke ungeeignet. Um die Intensitäten genauer zu beschreiben ist es vielmehr nötig, ein Ladungs- oder Dipolflussmodell zu implementieren.
- Die Verwendung von statischen Partialladungen hat weiterhin die Konsequenz, dass die in Unterabschnitt 1.5.3 diskutierten starken Polarisierungseffekte der elektrostatischen Signatur von AGn nicht erfasst werden können. Wie jedoch anhand von Abb. 1.10 dargestellt wurde, sind diese Polarisierungseffekte von entscheidender Wichtigkeit für die Ausbildung der Solvatstruktur um gelöste AGn, sowie bei der Ausbildung und Stabilisierung der rigiden SMe in Polypeptiden. Dementsprechend ist es notwendig, die elektrostatische Signatur durch ein polarisierbares Kraftfeld von Typ I zu beschreiben.
- In der bisherigen Implementierung des PMMII-Kraftfeldes wird das polarisierende Feld \mathbf{E} aus Glg. (1.24) als Mittelwert $\mathbf{E} = \mathbf{E}_O + \mathbf{E}_{C'} + \mathbf{E}_N$ über die lokalen Felder der drei AG-Atome O, C' und N bestimmt. Es ist jedoch nicht geklärt ob diese Art der Feldbestimmung die Inhomogenitäten der in kondensierter Phase vorkommenden Felder sinnvoll erfasst.
- Da das PMMII-Kraftfeld bisher lediglich zur Beschreibung einzelner AGn verwendet wurde, gilt es ferner zu klären, ob das Kraftfeld im Fall von kovalent gebundenen AGn

1. Einleitung

noch angepasst oder erweitert werden muss. Dazu gilt es unter Anderem die Frage zu beantworten, ob die Wechselwirkungslogik der nicht-gebundenen Wechselwirkungen, also jene Regeln die festlegen, welche Atome über Glg. (1.12) miteinander wechselwirken dürfen, der Standard-MM-Kraftfelder beibehalten werden kann, oder ob diese an das neuartige Kraftfeld angepasst werden muss.

All diese Fragestellungen sollen im Rahmen dieser Dissertation beantwortet werden, deren Ziele und Aufbau im Folgenden erläutert werden.

1.7. Ziel und Aufbau der Arbeit

Diese Dissertation entstand im Rahmen des DFG Projektes TA116/8–1 „Beschreibung der Amid-Schwingungsbanden von Polypeptiden: Weiterentwicklung und Validierung eines neuen Rechenverfahrens“ und wurde anschließend innerhalb des Sonderforschungsbereichs 749 zur Erforschung der Dynamik und Intermediate molekularer Transformationen weitergeführt. Das Ziel des Forschungsvorhabens war die Entwicklung einer Methode, welche es ermöglicht, die IR-Spektren von Proteinen in ihrer nativen Umgebung akkurat mithilfe von MD-Simulationen zu beschreiben. Im Rahmen von zwei Vorgängerarbeiten [37, 72] wurde am Lehrstuhl für Biomolekulare Optik der Ludwig-Maximilians-Universität München zu diesem Zweck das polarisierbare spektroskopische PMMII-Kraftfeld entwickelt, welches die solvatochromen Verschiebungen der Amidbanden einzelner AGn korrekt beschreiben kann.

Diese Arbeit knüpft nahtlos an die genannten Vorarbeiten [37, 72] an und verfolgt das Ziel, das vorhandene Kraftfeld für einzelne AGn derart weiterzuentwickeln, dass letztlich auch die IR-Spektren von Proteinen und Polypeptiden akkurat bestimmt werden können. In Abb. 1.12 ist die Gliederung dieser Arbeit anhand der betrachteten Beispielsysteme dargestellt.

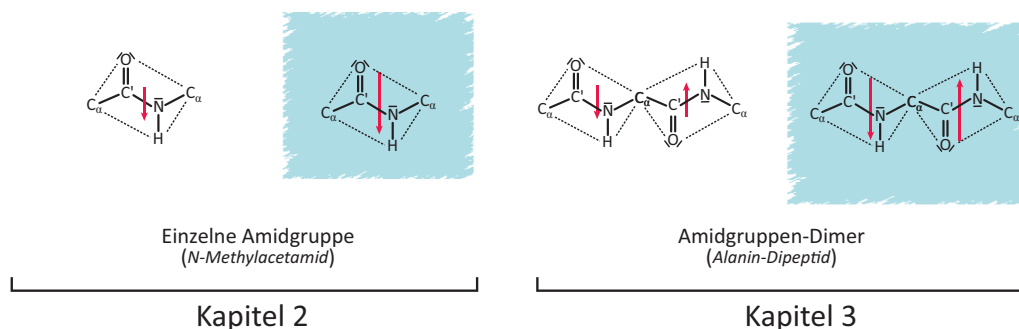


Abb. 1.12.: Die Dissertation beschreibt in zwei Kapiteln die Entwicklung des sPMM-Kraftfeldes. Kapitel 2 beschäftigt sich mit der einzelnen AG, deren Eigenschaften am Beispiel von NMA sowohl im Vakuum als auch im Wasser studiert werden. Im Kapitel 3 werden zwei kovalent gebundene AGn am Beispiel des Modellmoleküls Alanin-Dipeptid, ebenfalls im Vakuum und in Wasser, betrachtet.

Wie die Abbildung zeigt, konzentriert sich Kapitel 2 auf einzelne AGn. Der Großteil der in Unterabschnitt 1.6.2 aufgeführten offenen Fragen zum AGn-Kraftfeld wird hier anhand von

Betrachtungen des isolierten, sowie des in Wasser gelösten Minimalmodells NMA beantwortet. Zunächst wird die Frage der Energieerhaltung des PMMII-Kraftfeldes aufgegriffen und demonstriert, dass eine Hamilton'sche Dynamik möglich ist, wenn sämtliche atomare Kräfte korrekt aus der potentiellen Energie abgeleitet, und bei der Integration der Bewegungsgleichungen berücksichtigt werden. Im Anschluss daran wird ein Dipolfluss-Modell entwickelt und mithilfe von DFT-Rechnungen parametrisiert. Danach wird ein FQ-Modell für AGn formuliert, mit welchem die, in Unterabschnitt 1.5.3 dargestellten, Polarisierungseffekte der elektrostatischen Signatur von AGn erfasst werden können. Im letzten Schritt werden die Partialladungen der AG-Atome derart gaussverbreitert, dass die Solvatstruktur von NMA in Wasser möglichst realistisch wiedergegeben wird. Das finale, aus den genannten Teilmodellen bestehende Kraftfeld für AGn wird als sPMM bezeichnet. Anhand von MD-Simulationen des isolierten und des gelösten NMA werden die spektralen und elektrostatischen Eigenschaften von, durch das sPMM-Kraftfeld modellierten, AGn bestimmt, und durch den Vergleich mit Referenzsimulationen und experimentellen Daten bewertet.

Kapitel 3 beschäftigt sich mit der Kopplung zweier kovalent gebundener AGn. Die offenen Fragen zu diesem Thema werden dort mithilfe des Modellmoleküls und Alanin-Dipeptid beantwortet. Anhand von Normalmodenanalysen der isolierten Dipeptide wird dargelegt, dass das sPMM-Kraftfeld die Amidbanden verschiedener Dipeptid-Konformere aus DFT-Simulationen reproduzieren kann, wenn die Schnittstelle der benachbarten AGn mit Bedacht modelliert und parametrisiert wird. Um ferner eine sinnvolle Dynamik der Dipeptide im Rahmen der Kraftfeld-Beschreibung zu ermöglichen, folgt eine aufwendige Modellierung der Bindungspotentiale der beiden Diederwinkel, welche für die Konformationsdynamik von Dipeptide und Polypeptiden von entscheidender Bedeutung sind. Hierbei kommt neben einer Korrekturkarte ein neuartiges Polarisationsmodell zum Einsatz. Die freie Energie des gelösten Dipeptids und dessen konformationsabhängige IR-Spektren werden schließlich aus ausgedehnten MD-Simulationen bestimmt.

Kapitel 4 fasst die wesentlichen Ergebnisse der Arbeit zusammen und gibt einen Ausblick auf die Weiterentwicklung und mögliche Anwendungen des sPMM-Kraftfeldes auf Polypeptide bzw. Proteine.

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Wie in der Einleitung betont wurde, ist es bei der Konstruktion eines spektroskopischen Kraftfeldes für Polypeptide zunächst wichtig, die spektralen und elektrostatischen Eigenschaften der einzelnen Bausteine des Rückgrats, der AGn, möglichst realistisch zu beschreiben. Solch eine Beschreibung wird in diesem Kapitel, basierend auf dem in zwei Vorgängerarbeiten entwickelten PMMII-Kraftfeld [37, 72], weiterentwickelt und evaluiert. Dabei gilt die Aufmerksamkeit alleine der einzelnen AG, deren Eigenschaften am Beispiel des Modellmoleküls NMA sowohl im isolierten als auch im gelöseten Zustand studiert werden.

In Abschnitt 2.1 wird die Konstruktion des PMMII-Kraftfeldes [37, 72] rekapituliert und dargelegt, in welchem Umfang die Modellbeschreibungen und Parameter aus den vorhergegangenen Arbeiten übernommen wurden, und bei welchen Aspekten im Rahmen dieser Arbeit davon abgewichen wurde. Ferner werden die Energiebeiträge der polarisierbaren Kraftkonstanten derart umformuliert, dass sie sich als die Energie sog. Deformationsdipolen zweiter Ordnung im externen Feld darstellen lassen

Danach wird in Unterabschnitt 2.1.4 eine Theorie entwickelt, wie deformations-induzierte Ladungsflüsse zu sog. Deformationsdipolen erster Ordnung umformuliert werden können. Des Weiteren wird gezeigt, dass sich die freien Parameter für die Dipolflüsse in AGn direkt aus einfachen quantenchemischen Rechnungen ergeben. In Unterabschnitt 2.2.2 wird die Energiefunktion vorgestellt, welche nun die Beiträge der Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung umfasst, und daraus Ausdrücke für die entsprechenden energieerhaltenden Kräfte abgeleitet. Anschließend wird in Unterabschnitt 2.2.3 ein einfaches und übertragbares FQ-Modell für AGn entwickelt. Zudem wird aufgezeigt, wie dieses FQ-Modell mithilfe von DFT/PMM MD-Simulationen [106] von NMA (als DFT-Fragment) in Wasser (als PMM-Fragment) parametrisiert werden kann. Die Kombination der drei polarisierbaren Teilmodelle wird als sPMM-Kraftfeld für AGn bezeichnet.

Der darauf folgende Methodenteil in Abschnitt 2.3 beschreibt die eingesetzten Simulationssysteme und Auswertungsverfahren, um die Deformationsdipole erster Ordnung und das FQ-Modell für AGn zu parametrisieren und ferner zu überprüfen, ob die in Unterabschnitt 2.2.2 hergeleiteten Kraftbeiträge tatsächlich zu einer hamiltonschen Dynamik führen. Zudem werden auch die verwendeten Methoden zur Erzeugung von IR-Spektren von NMA in der Gas- und flüssigen Phase erläutert.

In Abschnitt 2.4 werden dann zunächst die Ergebnisse der Parametrisierung der beiden neuen Modellbeschreibungen präsentiert und die Qualität des FQ-Modells anhand der elektrostatischen Signatur einer AG und der sie umgebenden Solvatstruktur in Wasser bewertet. Im Anschluss daran folgt die Darstellung und Diskussion der IR-Spektren von NMA in ver-

schiedenen Umgebungen. Dabei wird der Einfluss der verschiedenen Teilmodelle auf die spektralen Positionen und Intensitäten der Amidbanden aufgezeigt. Zur qualitativen Einordnung der IR-Spektren aus den MD-Simulationen mit dem neuen Kraftfeld werden diese mit Ergebnissen aus DFT bzw. DFT/PMM-MD-Simulationen verglichen. Außerdem werden die Simulationsergebnisse experimentellen IR-spektroskopischen Beobachtungen aus der Literatur gegenübergestellt.

Hilfen bei der Formulierung der vorliegenden Arbeit Kapitel 2 und Kapitel 3 dieser Arbeit entsprechen den auf Seite vii in Fettdruck hervorgehobenen englischsprachigen Publikationsentwürfen, welche in Zusammenarbeit mit meinem Betreuer Paul Tavan entstanden sind. Bei der Formulierung dieser Publikationsentwürfe hat Herr Tavan großen Anteil gehabt. In einem, mehrere Jahre andauernden, Prozess hat Herr Tavan meine ursprünglichen Entwürfe sowohl strukturell, sprachlich und mathematisch formal stark überarbeitet als auch kritisch in Hinblick auf eine klare und konsistente Darstellung der Daten, die verwendeten Methoden sowie das korrekte Zitieren der relevanten Literatur hin überprüft. Die Formulierung der beiden Hauptkapitel meiner Dissertation sind weitestgehend Übersetzungen der aus diesem Prozess hervorgegangenen Publikationsentwürfe.

2.1. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld PMMII

In diesem Abschnitt wird zunächst die Konstruktion des PMMII-Kraftfeldes für AGn vorgestellt, wie sie von Schultheis et al. [37] und später von Schropp [72, 127] vorgenommen wurde. Dazu wird knapp skizziert, auf welche Weise in den Vorgängerarbeiten die IKn für eine AG gewählt, wie die gebundenen Wechselwirkungen in diesem neuartigen Kraftfeld modelliert, und wie die freien Parameter bestimmt wurden. Anschließend wird beschrieben, bis zu welchem Grad das Vorgänger-Kraftfeld im Rahmen dieser Arbeit übernommen, und an welchen Stellen davon abgewichen wurde. Zudem wird noch der ursprüngliche Energieausdruck [72] umformuliert um die Ableitung der atomaren Kräfte knapp darstellen zu können.

2.1.1. Interne Koordinaten der AG

Im ersten Schritt der Konstruktion des PMMII-Kraftfeldes [37, 72] wurde der in Abb. 2.1 skizzierte Satz von $f = 12$ nicht-redundanten IKn ϑ zur eindeutigen Beschreibung der AG-Geometrie gewählt. Wie in Abschnitt 1.4.2 erläutert, besteht ein Satz von IKn ϑ , der zur Konstruktion eines spektroskopischen Kraftfeldes benötigt wird, aus einer Teilmenge η der harmonischen IKn η_i und einer zweiten Teilmenge ξ der *proper*-Diederwinkel ξ_i .

Aus Abb. 2.1 geht hervor, dass die in (c) gezeigten Bindungslängen $l_i, i \in \{1, \dots, 5\}$ allesamt in den Satz η aufzunehmen sind, d.h. $\eta_i \equiv l_i$. Zur Bildung des nicht-redundanten Satzes von IKn müssen ferner vier der sechs Bindungswinkel in η aufgenommen werden. Ausgewählt wurden dazu die vier in (d) mit durchgezogenen Linien gekennzeichneten Winkel

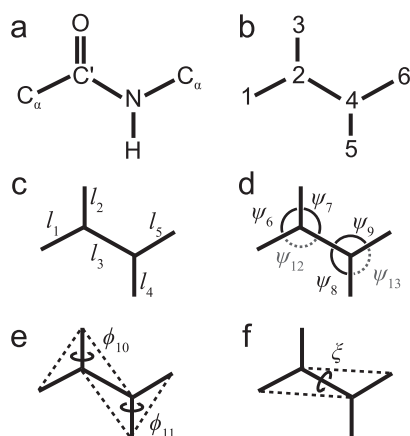


Abb. 2.1.: Interne Koordinaten ϑ_i für ein AGn-Kraftfeld. Atome (a) und ihre Nummerierung (b). Die AG-Geometrie ist durch die nicht-redundanten IKn gegeben, die als schwarze Symbole dargestellt sind. Sie bestehen aus fünf Bindungslängen l_i (c), den ersten vier der sechs Bindungswinkel ψ_i (d), den zwei *improper*-Winkeln ϕ_i (e) und einem *proper*-Winkel ξ . Abbildung entnommen aus [72].

$\eta_i \equiv \Psi_i, i \in \{6, \dots, 9\}$. Es stellte sich im Laufe der Kraftfeld-Entwicklung als vorteilhaft heraus [72], auch die zwei übrigen Bindungswinkel in die, von nun an redundante, Menge η der harmonischen IKn aufzunehmen, d.h. $\eta_{12} \equiv \Psi_{12}$ und $\eta_{13} \equiv \Psi_{13}$. Ferner wurden die beiden sog. *improper* Diederwinkel $\eta_{10} \equiv \phi_{10}$ und $\eta_{11} \equiv \phi_{11}$ aus (e) der Menge η hinzugefügt. Mithilfe dieser Winkel können die lokal planaren Bindungsmuster beschrieben werden, welche zu den sp^2 -Hybridisierungen der beiden zentralen Atome C' und N gehören. Dabei drücken die Winkelkonfigurationen $\phi_i = 0, i \in \{10, 11\}$ die Koplanarität der jeweiligen Liganden aus. Abschließend wurde der in (f) gezeigte sog. *proper*-Diederwinkel ξ , welcher Drehungen um die zentrale C'-N-Bindung beschreibt, der entsprechenden Menge von IKn hinzugefügt, d.h. $\xi \equiv \{\xi\}$. Mit dieser, die Struktur der AG eindeutig beschreibenden und redundanten, Wahl von IKn konnte dann das Kraftfeld zur Beschreibung der gebundenen Wechselwirkungen innerhalb der AG formuliert werden.

2.1.2. Ein spektroskopisches Kraftfeld für eine AG

Dem in Abschnitt 1.4.2 skizzierten Aufbau von spektroskopischen Kraftfeldern entsprechend, setzt sich die gebundene Energiefunktion $U_b(\mathbf{R})$ aus dem spektroskopischen Beitrag $U_\eta(\boldsymbol{\eta})$ sowie dem nicht-spektroskopischen Beitrag $U_\xi(\boldsymbol{\xi})$ der *proper*-Diederwinkel zusammen. Zur Modellierung des Diederwinkels ξ wurde von Schultheis et al. [37] eine Fourier-Reihe der Form (1.11) verwendet, welche nach dem zweiten Entwicklungsterm $n_{\max} = 2$ abgebrochen wurde. Die Energiebeiträge $U_{n,1}$ und Phasenverschiebungen $\xi_{n,1}^0$, die das Potential $U_\xi(\boldsymbol{\xi})$ des *proper*-Diederwinkels [vgl. Glg. (2) in Literaturzitat 37] bestimmen, wurden dabei aus DFT-Rechnungen an einem isolierten NMA abgeleitet.

Für die Modellierung der harmonischen und nicht-redundanten IKn $\eta_i, i = 1, \dots, 9$, wurde entsprechend ein Energiebeitrag $U_\eta(\boldsymbol{\eta})$ der Form (1.13) eingesetzt. Die freien Parameter dieser

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Potentialbeschreibung, also die Ruhelagen η_i^0 und die Kraftkonstanten k_{ij} , wurden ebenfalls durch DFT-Rechnungen an NMA bestimmt [37, 72]. Mithilfe weitergehender DFT-Analysen, in denen ein externes Feld an das genannte Modellmolekül angelegt wurde, haben die genannten Studien [37, 72] zudem demonstriert, dass die Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten $k_{ij}(\mathbf{E})$, welche zu den quadratischen Potentialen der $P = 9$ nicht-redundanten sog. *in-plane* IKn [vgl. Abb. 2.1 (c) und (d)] gehören, für die in kondensierter Phase auftretenden Feldstärkebereiche $|\mathbf{E}|$ durch eine lineare Antwortfunktion der Form (1.24) beschrieben werden können. Die nicht-redundanten *in-plane* IKn wurden in der Indexmenge $\mathcal{N} \equiv \{1, \dots, P\}$ zusammengefasst.

Ferner wurde gezeigt [72], dass der Kopplungsterm $k_{10,11}$ zwischen den beiden *improper*-Diederwinkeln ϕ_j , $j = 10, 11$, die aufgrund von Symmetrieüberlegungen zudem nicht mit den neun *in-plane* IKn η_i ($i \in \mathcal{N}$) koppeln ($k_{ij} = 0$), ohne weiteres vernachlässigt werden kann, also $k_{10,11} = 0$. Die verbleibenden beiden diagonalen Kraftkonstanten k_{jj} wurden von Schropp et al. [72] im Rahmen einer *mean-field* Näherung als nicht polarisierbare Parameter behandelt.

Von Schropp et al. [72] wurden alle Nullfeld-Kraftkonstanten $k_{ij}(0)$ der *in-plane*-IKn und die, zur Auswertung von Glg. (1.24) ebenfalls benötigten, lineare Antwortparameter $\alpha_{ij} \in \mathbb{R}^3$ bestimmt und anschließend sorgfältig optimiert. Bei dieser Optimierung konnten viele der Nullfeld-Kraftkonstanten $k_{ij}(0)$ und ihre vektoriellen Antwortparameter α_{ij} mit $i \neq j$ nullgesetzt werden, ohne die Qualität des spektroskopischen AG-Kraftfeldes zu mindern. Dadurch verringerte sich die Anzahl der Parameter, die aus DFT-Rechnungen abgeleitet werden müssen, drastisch von ursprünglich 264 auf nunmehr 110 [72].

An anderer Stelle [72] konnte für die Winkel ψ_i , $i \in \{6, 8\}$ gezeigt werden, dass sich die Kopplung $k_{i,i+1}$ mit dem jeweils angrenzenden Winkel ψ_i [vgl. (d) in Abb. 2.1] vernachlässigen lässt, wenn man

- (i) ein diagonales harmonisches Potential für die beiden redundanten Winkel $\psi_{m(i)}$ mit den Kraftkonstanten $\tilde{k}_{m(i),m(i)} \equiv k_{i,i+1}$, mit $m(6) \equiv 12$ und $m(8) \equiv 13$ (als graue Symbole in Abb. 2.1), verwendet.
- (ii) für die ursprünglichen diagonalen Kraftkonstanten $k_{i,i}$ und $k_{i+1,i+1}$ die modifizierten Werte $\tilde{k}_{i,i} \equiv k_{i,i} - k_{i,i+1}$ und $\tilde{k}_{i+1,i+1} \equiv k_{i+1,i+1} - k_{i,i+1}$ verwendet.

Bezeichnet man die Indexmenge der nun elf redundanten *in-plane* IKn als $\mathcal{R} \equiv \mathcal{N} \cup \{12, 13\}$, dann ist das harmonische Schwingungsspektrum der AG vom Wechsel zu den redundanten IKn η_i mit $i \in \mathcal{R}$ unberührt, insofern alle übrigen Kraftkonstanten beim Übergang $k_{i,j} \rightarrow \tilde{k}_{i,j}$ unverändert bleiben.

Die Verwendung dieser äquivalenten Formulierung war deshalb von Vorteil [72], weil die diagonalen Kraftkonstanten $\{\tilde{k}_{ii}(\mathbf{E}) \mid i \in \mathcal{R}\}$ der redundanten IKn η_i für die Bindungswinkel ψ_i eine klareres lineare Antwortverhalten aufwiesen, und die Parameter α_{ii} folglich deutlich besser aus den DFT-Resultaten $k_{ii}(\mathbf{E})$ bestimmt werden konnten. Die Tabellen 2 und 3 in Literaturzitat [72] zeigen die aus DFT-Rechnungen bestimmten Werte für die nicht verschwindenden Parameter $[\tilde{k}_{ii}(0), \alpha_{ii}]$ mit $i \in \mathcal{R}$ und $[\tilde{k}_{ij}(0), \alpha_{ij}]$ mit $i \neq j$ und $i, j \in \mathcal{N}$, wobei gilt $(i, j) \neq (l, l+1)$ für $l = 6, 8$. Diese Parameter legen das feldabhängige spektroskopische und

harmonische Kraftfeld [Glg. (13) in Literaturzitat [72]] der *in-plane* IKn von AGn eindeutig fest.

2.1.3. Modifikation des Kraftfeldes

In dieser Arbeit werden die polarisierbare Energiefunktion und die zusätzlichen, nicht-polarisierbaren Potentiale der *out-of-plane* IKn ϕ_{10} , ϕ_{11} und ξ [Gln. (9) und (1) in Literaturzitat [72]] aus dem PMMII-Kraftfeld übernommen. Dementsprechend wird für die redundanten *in-plane* IKn η_i , $i \in \mathcal{R}$, die spektroskopische Potentialfunktion $U_\eta(\zeta)$ aus Glg. (1.13) und die lineare Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten aus Glg. (1.24) verwendet. Dabei ersetzen die redundanten Winkel ψ_{12} und ψ_{13} die Kopplungsterme zwischen den beiden jeweils angrenzenden Winkeln und koppeln somit auch mit allen anderen *in-plane* IKn η_i , $i \in \mathcal{N}$.

Es wird im Rahmen dieser Arbeit jedoch auch in einigen Punkten von den früheren Kraftfeld-Varianten [37, 72] abgewichen. So wird anstelle der feldabhängigen [37] oder der *mean-field* [72]-Geometrie für AGn, welche durch die Gleichgewichtslagen ϑ_i^0 der IKn ϑ_i festgelegt ist, im Folgenden die Nullfeld-Geometrie [also die Werte $\vartheta_i^0(0)$] verwendet, die sich in DFT-Rechnungen an isoliertem NMA ergibt (siehe Tabelle 3 in Ref. [37]). Auch die *mean-field*-Näherung für die Kraftkonstanten der beiden *improper*-Winkel von Schropp et al. [72] wird nicht übernommen, sondern stattdessen stets die Nullfeld-Werte $k_{10,10}(0) = 7.11 \text{ kcal/mol (10 deg)}^2$ und $k_{11,11}(0) = 1.16 \text{ kcal/mol (10 deg)}^2$ von Schultheis et al. [37] verwendet.

Schließlich werden die genannte Kraftkonstanten-Parameter $[\tilde{k}_{ij}(0), \alpha_{ij}]$ der *in-plane* IKn zwar von Schropp et al. [72] übernommen, jedoch global mit einem methodenspezifischen Faktor κ^2 skaliert, sodass die mithilfe des sPMM-Kraftfeld erzeugten IR-Spektren optimal mit experimentellen Referenzen vergleichbar sind. Die modifizierten Parameter sowie eine ausführliche Beschreibung, wie der Skalierungsfaktor bestimmt wurde, sind in Abschnitt A.2 zu finden.

2.1.4. Modifikation der Energiefunktion

Neben der Modifikation einiger Kraftfeld-Parameter, wurde auch die das Kraftfeld definierende Energiefunktion umgeschrieben. Nach den Gln. (1.13) und (1.24) wird eine harmonische *in-plane* Deformation $\zeta \in \mathbb{R}^{P+2}$ einer AG um ihre Gleichgewichts-Konfiguration ϑ^0 durch den Energieterm

$$U_\eta(\zeta) = U_{\eta,0}(\zeta) + U_{\eta,s}(\zeta, \mathbf{E}), \quad (2.1)$$

beschrieben, welcher aus dem Nullfeld-Beitrag

$$U_{\eta,0}(\zeta) \equiv \frac{1}{2} \sum_{i,j \in \mathcal{R}} \tilde{k}_{ij}(0) \zeta_i \zeta_j \quad (2.2)$$

und dem Polarisationssterm

$$U_{\eta,s}(\zeta, \mathbf{E}) \equiv -\mathbf{E}^T \boldsymbol{\mu}_s(\zeta) \quad (2.3)$$

besteht, der wiederum den Deformations-Vektor

$$\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta}) \equiv -\frac{1}{2} \sum_{i,j \in \mathcal{R}} \alpha_{ij} \zeta_i \zeta_j \quad (2.4)$$

enthält. Weil der feldabhängige Beitrag aus Glg. (2.3) zur harmonischen Deformations-Energie aus Glg. (2.1) formal wie die Energie eines elektrostatischen Dipols $\boldsymbol{\mu}_s$ im externen Feld \mathbf{E} aussieht [168], und weil $\boldsymbol{\mu}_s$ nach Glg. (2.4) quadratisch von den *in-plane* Auslenkungen $\boldsymbol{\zeta}$ der AG abhängt, wird $\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta})$ als Deformationsdipol zweiter Ordnung bezeichnet.

Das polarisierende elektrostatische Feld \mathbf{E} , mit welchem der Deformationsdipol zweiter Ordnung $\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta})$ wechselwirkt, kann (dies ist weitere Modifikation gegenüber Literaturzitat [72]) aus den lokalen Felder $\mathbf{E}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R})$, die an den Positionen \mathbf{r}_v der zentralen AG-Atome $v \in I \equiv \{\text{O}, \text{C}', \text{N}, \text{H}\}$ (siehe Abb. 2.1) wirken, über den Mittelwert

$$\mathbf{E} = \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \mathbf{E}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R}) \quad (2.5)$$

berechnet werden. Die explizite Abhängigkeit des polarisierenden Feldes $\mathbf{E}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R})$ an der Stelle \mathbf{r}_v von der atomaren Konfiguration \mathbf{R} des gesamten Simulationssystems erinnert daran, dass dieses von allen anderen Atomen in der Umgebung einer gegebenen AG erzeugt wird. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass das polarisierende Feld \mathbf{E} , die Deformationsdipole zweiter Ordnung $\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta})$ und anderen verwendeten vektoriellen Größen, kartesische Vektoren im lokalen Koordinatensystem Λ_m der AG (vgl. Abb. 1.7 in Abschnitt 1.5) sind.

Ein erster Versuch, die für eine energieerhaltende Dynamik des PMMII-Kraftfeldes notwendigen Kraftbeiträge herzuleiten wurde von Schropp im Anhang seiner Dissertation [127] unternommen. Hierzu wurde die Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten im ersten Schritt in eine Potentialabhängigkeit überführt und durch die Einführung von Deformationsladungen zweiter Ordnung (Schropp nennt sie *virtuellen Ladungen*) eine energieerhaltende Formulierung für dieses neue Kraftfeld notiert. Da das von Schropp hergeleitete Kraftfeld, wie in Abschnitt D.2 dargelegt wird, u.a. eine andere Potentialform der C'=O-Bindungslänge aufweist wurde dessen Formalismus in dieser Dissertation nicht weiter verfolgt.

In dieser Arbeit wird hingegen für das ursprüngliche feld-polarisierbare Kraftfeld in Unterabschnitt 2.2.2 eine im Ansatz verschiedene energieerhaltende Formulierung ausgearbeitet, welche, wie ebenfalls in Abschnitt D.2 dargelegt wird, den spektroskopischen Charakter des Kraftfeldes bewahrt, und sich elegant zusammen mit den Kraftbeiträgen der Deformationsdipole erster Ordnung (siehe Abschnitt 2.2.1) ausdrücken lässt.

2.2. Theorie

Zur Beschreibung einzelner AGn in kondensierter Phase enthält das neue sPMM Kraftfeld für das Rückgrat von Polypeptiden drei neue Bestandteile. Der erste neue Bestandteil ist die Inklusion von deformations-induzierten Dipolflüssen d_i^ζ , die direkt mit DFT berechnet werden können und das Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ von AGn modifizieren. Der Zweite ist die energieerhaltende

Formulierung des PMMII-Kraftfeldes und der neuen Dipolflüsse. Der dritte neue Bestandteil des Kraftfeldes für AGn ist schließlich ein neuartiges FQ-Modell für AGn.

2.2.1. Dipolflüsse

Die Entwicklung eines molekularen Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R})$ um \mathbf{R}^0 aus Glg. (1.17) kann äquivalent durch interne Auslenkungs koordinaten ζ_i als

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R}) = \boldsymbol{\mu}^0 + \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i \zeta_i + O(\zeta^2) \quad (2.6)$$

mit den Entwicklungskoeffizienten

$$\mathbf{d}_i = \left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \zeta_i} \right|_{\zeta_i=0}, \quad (2.7)$$

formuliert werden. Die Koeffizienten lassen sich ihrerseits in der Form

$$\mathbf{d}_i = \sum_{u=1}^N \left(\frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_u}{\partial \zeta_i} \right)_{\zeta_i=0} \quad (2.8)$$

durch die kartesischen, atomaren Auslenkungen $\boldsymbol{\rho}_u$ ausdrücken. Durch Einsetzen der Koeffizienten

$$\mathbf{b}_{u,i}^{-1} \equiv \left. \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_u}{\partial \zeta_i} \right|_{\zeta_i=0}, \quad (2.9)$$

welche in der Taylor-Entwicklung

$$\boldsymbol{\rho}_u(\boldsymbol{\zeta}) = \sum_{i=1}^f \mathbf{b}_{u,i}^{-1} \zeta_i + O(\zeta^2) \quad (2.10)$$

der kartesischen Auslenkungs koordinaten $\boldsymbol{\rho}_u(\boldsymbol{\zeta})$ nach den internen Auslenkungs koordinaten ζ_i (um die Stelle $\boldsymbol{\rho} = 0$) verwendet werden, in Glg. (2.8) können die Koeffizienten-Vektoren \mathbf{d}_i schließlich in der Form

$$\mathbf{d}_i = \sum_{u=1}^N \left(\frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \right)_{\boldsymbol{\rho}_u=0} \mathbf{b}_{u,i}^{-1} \quad (2.11)$$

durch die $3N \times f$ -dimensionale Koordinaten-Transformationsmatrix $\mathbf{b}_{u,i}^{-1}$ und die kartesischen Dipolgradienten $(\partial \boldsymbol{\mu} / \partial \boldsymbol{\rho}_u)$ ausgedrückt werden. Im nächsten Abschnitt wird gezeigt, wie diese Darstellung dazu verwendet werden kann, um die Koeffizienten-Vektoren \mathbf{d}_i mit einfachen quantenchemischen Rechnungen zu bestimmen.

Wenn sich das molekulare Dipolmoment, wie in Standard-MM-Kraftfeldern üblich, aus atomaren Partialladungen zusammensetzt, dann erhält man durch Einsetzen der Entwicklungskoeffizienten $(\partial \boldsymbol{\mu} / \partial \boldsymbol{\rho}_u)$ aus Glg. (1.19) in Glg. (2.11) den Ausdruck

$$\mathbf{d}_i = \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{b}_{u,i}^{-1} + \sum_{u=1}^N \mathbf{r}_u^0 \sum_{v=1}^N \mathbf{c}_{u,v}^T \mathbf{b}_{v,i}^{-1} \quad (2.12)$$

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

für die Koeffizienten der Taylor-Entwicklung des Dipolmoments aus Glg. (2.6). Hierbei bezieht der erste Beitrag

$$\mathbf{d}_i^0 \equiv \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{b}_{u,i}^{-1} \quad (2.13)$$

jene Änderungen von $\boldsymbol{\mu}$, die für ein molekulares Modell aus statischen Partialladungen q_u^0 folgen, wenn eine einzelne interne Koordinate ϑ_i um den Wert ζ_i aus ϑ_i^0 ausgelenkt wird.

Solche Änderungen von $\boldsymbol{\mu}$, die aus deformations-induzierten Verschiebungen $\partial q_u / \partial \boldsymbol{\rho}_u$ der atomaren Partialladungen [vgl. Glg. (1.14)] folgen, werden für eine gegebene interne Auslenkungsordinate ζ_i durch den zweiten Beitrag

$$\mathbf{d}_i^\zeta \equiv \sum_{u=1}^N \mathbf{r}_u^0 \sum_{v=1}^N \mathbf{c}_{u,v}^T \mathbf{b}_{v,i}^{-1} \quad (2.14)$$

zu den Entwicklungskoeffizienten $\mathbf{d}_i = \mathbf{d}_i^0 + \mathbf{d}_i^\zeta$ in Glg. (2.12) erfasst. Palmö et al. [128] bezeichnen die Vektoren \mathbf{d}_i^ζ als sog. "Dipolflüsse". Weil die Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ durch die in Glg. (1.15) definierten Entwicklungskoeffizienten $\mathbf{c}_{u,v}$, welche die Änderungen der Ladungen q_u bei kartesischen Auslenkungen $\boldsymbol{\rho}_v$ messen, gegeben sind, sind die Konzepte der deformations-induzierten Ladungsflüsse $\mathbf{c}_{u,v}$ und der Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ prinzipiell äquivalent anwendbar.

Die resultierenden Kraftbeiträge entlang der Bindungslängen sind jedoch in externen Feldern unterschiedlich und wirken sich auf das molekulare Schwingungsverhalten aus, wie in Abschnitt D.1 anhand des von Schropp [127] entwickelten Ladungsfluss-Modells für AGn dargelegt wird.

Berechnung der Dipolfluss-Parameter

Die kartesischen Dipolgradienten $(\partial \boldsymbol{\mu} / \partial \boldsymbol{\rho}_u)$ aus Glg. (2.11) können aus $6N$ quantenchemischen Rechnungen an einem N -atomigen Molekül bestimmt werden. In jeder Rechnung wird dabei eine einzelne kartesische, atomare Koordinate $r_{u,\beta}$, mit $\beta \in \{x, y, z\}$, leicht um den Betrag $\pm \rho_{u,\beta} / 2 \in \mathbb{R}$ aus seiner Gleichgewichtslage $r_{u,\beta}^0$ ausgelenkt. Die resultierenden Dipolmomente $\boldsymbol{\mu}^{\text{QM}}(\pm \rho_{u,\beta} / 2)$ für die Auslenkungen ergeben dann mit der finite-Differenzen-Methode die Näherungen

$$\left(\frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \rho_{u,\beta}} \right)_{\rho_{u,\beta}=0} \approx [\boldsymbol{\mu}^{\text{QM}}(\rho_{u,\beta} / 2) - \boldsymbol{\mu}^{\text{QM}}(-\rho_{u,\beta} / 2)] / \rho_{u,\beta} \quad (2.15)$$

der kartesischen Komponenten des Dipolgradienten.

Zur Berechnung der Transformationsmatrix $\mathbf{b}_{u,i}^{-1}$, welche zur Bestimmung der Koeffizientenvektoren \mathbf{d}_i in Glg. (2.11) benötigt wird, wird die Transformation der kartesischen Auslenkungen $\boldsymbol{\rho}_u$ in interne Auslenkungskoordinaten ζ_i , und die zugehörige Taylor-Entwicklung um die Gleichgewichtslage $\boldsymbol{\zeta}(\mathbf{R}_0) = 0$ als durch die Form

$$\zeta_i(\mathbf{R}) = \sum_{u=1}^N \mathbf{b}_{i,u}^T \boldsymbol{\rho}_u + O(\boldsymbol{\rho}^2) \quad (2.16)$$

gegeben angesehen. Die Entwicklungskoeffizienten

$$\mathbf{b}_{i,u} \equiv \left. \frac{\partial \zeta_i}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \right|_{\zeta_i=0} \quad (2.17)$$

definieren offensichtlich die Inverse der Transformation (2.10), welche die $3N \times f$ Matrix $\mathbf{b}_{v,i}^{-1}$ aus Glg. (2.9) verwendet. Weil die Funktionen $\zeta_i(\mathbf{R})$ durch einfache analytische Ausdrücke der Gleichgewichtslagen $\boldsymbol{\vartheta}^0$ gegeben sind, sind die Gradienten $(\partial \zeta_i / \partial \boldsymbol{\rho}_u)_{\zeta_i=0}$, und nach Definition (2.17) folglich auch die $f \times 3N$ Transformation-Matrix $\mathbf{b}_{i,u}$ berechenbar.

Die inverse Transformationsmatrix $\mathbf{b}_{i,u}^{-1}$ folgt aus einer dreistufigen Prozedur [117, 169, 170]. Als Erstes werden sechs neue Zeilen $\mathbf{b}_{p,u}^T$, $p = f, \dots, 3N$, welche [171] aus den Eckart-Bedingungen [172] folgen, und sechs IKn $\zeta_p \equiv 0$, die zu den drei Translations- und Rotations-Freiheitsgraden des gesamten Moleküls gehören, an die $f = 3N - 6$ Zeilen der Matrix $\mathbf{b}_{i,u}^T$ angehängt. Die so erzeugte $3N \times 3N$ -Matrix \mathbf{B} wird dann invertiert, und die resultierende inverse Matrix \mathbf{B}^{-1} auf die ersten f Spalten beschränkt, woraus sich die Matrix $\mathbf{b}_{v,i}^{-1}$ ergibt.

Für einen gegebenen Satz von atomaren Partialladungen q_u^0 und eine gegebene Gleichgewichts-Struktur \mathbf{R}_0 ergeben sich nach Glg. (2.13) die f Vektoren \mathbf{d}_i^0 unmittelbar aus der Matrix $\mathbf{b}_{u,i}^{-1} \in \mathbb{R}^3$. Mit den Gln. (2.11) und (2.15) ergibt sich für die Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ der Ausdruck

$$\mathbf{d}_i^\zeta \approx \sum_{u=1}^N \left(\frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \right)_{\boldsymbol{\rho}_u=0} \mathbf{b}_{u,i}^{-1} - \mathbf{d}_i^0. \quad (2.18)$$

Somit lassen die Parameter $(\mathbf{d}_i^0, \mathbf{d}_i^\zeta)$, welche benötigt werden um die Geometrie-Abhängigkeit

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R}) = \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{r}_u^0 + \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i^0 \zeta_i + \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i^\zeta \zeta_i + O(\zeta^2) \quad (2.19)$$

eines molekularen Dipolmoments bei kleinen Auslenkungen ζ_i um \mathbf{R}_0 zu bestimmen, einfach und akkurat durch simple quantenchemische Berechnungen der molekularen Dipolmomente erzeugen. Es sei angemerkt, dass die Darstellung der Taylor-Entwicklung (2.6), bei Verwendung der Definition (1.18) des Gleichgewichts-Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}^0$, aus den Gln. (2.12)-(2.14) folgt.

Deformationsdipole erster Ordnung

Der Dipol-Ausdruck (2.19) ist äquivalent zu der Form

$$\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R}) = \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{r}_u^0 + \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i^\zeta \zeta_i + O(\zeta^2), \quad (2.20)$$

wenn man für \mathbf{d}_i^0 die entsprechende Definition aus Glg. (2.13) einsetzt, die Taylor-Entwicklung (2.10) der kartesischen Auslenkungen $\boldsymbol{\rho}_u(\boldsymbol{\zeta})$ anwendet und sich daran erinnert, dass die

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Ortskoordinate eines Atoms u durch $\mathbf{r}_u = \mathbf{r}_u^0 + \boldsymbol{\rho}_u$ gegeben ist. In Glg. (2.20) besteht das Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}(\mathbf{R})$ eines Moleküls aus zwei Beiträgen. Der erste Beitrag ist das Dipolmoment

$$\boldsymbol{\mu}_q(\mathbf{R}) \equiv \sum_{u=1}^N q_u^0 \mathbf{r}_u \quad (2.21)$$

der statischen Partialladungen. In Standard-MM-Kraftfeldern, die deformations-induzierte Ladungs- oder Dipolflüsse vernachlässigen, ist dies der einzige Beitrag zum molekularen Dipolmoment. Der zweite Beitrag resultiert ausschließlich aus ebendiesen Effekten, und ist nach Glg. (2.20) durch

$$\boldsymbol{\mu}_f(\boldsymbol{\zeta}) \equiv \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i^\zeta \zeta_i. \quad (2.22)$$

gegeben. Da er linear von den Deformationen ζ_i abhängt, wird er im Folgenden als sog. Deformationsdipol erster Ordnung eines Moleküls bezeichnet. Es sei hierbei daran erinnert, dass die durch Glg. (2.4) definierten Deformationsdipole zweiter Ordnung $\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta})$ eingeführt wurden, um die Feldabhängigkeit der chemischen Bindungskräfte zu erfassen.

Beiträge zur Energie

In MD-Simulationen wird die Energetik der konventionellen Dipolmomente $\boldsymbol{\mu}_q(\mathbf{R})$ automatisch durch die Coulomb-Wechselwirkung der atomaren Partialladungen q_u erfasst. Zur Beschreibung der Energetik der Deformationsdipole erster Ordnung im Rückgrat von Polypeptiden, muss, analog zum Energieausdruck (2.3) für die Deformationsdipole zweiter Ordnung $\boldsymbol{\mu}_f(\boldsymbol{\zeta})$, ein Term

$$U_{n,f}(\boldsymbol{\zeta}, \mathbf{E}) \equiv -\mathbf{E}^T \boldsymbol{\mu}_f(\boldsymbol{\zeta}), \quad (2.23)$$

hinzugefügt werden, in dem \mathbf{E} das lokale, polarisierende Feld aus Glg. (2.5) darstellt. Für nicht-verschwindende Felder $\mathbf{E} \neq 0$ erzeugen die Deformationsdipole zusätzliche atomare Kräfte, welche in Unterabschnitt 2.2.2 hergeleitet werden.

Prinzipiell lassen sich die Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung auch durch entsprechende Ladungsflüsse ausdrücken, wie es Schropp in seiner Dissertation [127] gemacht hat. In Anhang D wird auf die Unterschiede der beiden Ansätze eingegangen.

IR Intensitäten von Normalmoden

Wir widmen uns nun der Intensität I_k , die sich bei einer Normalmodenanalyse für die k -te Normalmode ergibt (vgl. Abschnitt 1.4.2). Nach Glg. (1.5) ist I_k proportional zum Quadrat der partiellen Ableitung

$$\left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\boldsymbol{\zeta}=0} = \sum_{i=1}^f \left(\frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial \zeta_i} \frac{\partial \zeta_i}{\partial n_k} \right)_{\boldsymbol{\zeta}_i=0} \quad (2.24)$$

des Dipolmoments nach der Normalkoordinate n_k . Die hierbei auftretenden, partiellen Ableitungen $(\partial\boldsymbol{\mu}/\partial\zeta_i)_{\zeta_i=0}$ entsprechen nach den Gln. (2.12)-(2.14) den Entwicklungskoeffizienten $\mathbf{d}_i = \mathbf{d}_i^0 + \mathbf{d}_i^\zeta$ des Dipolmoments. Zur Auswertung der übrigen partiellen Ableitungen $(\partial\zeta_i/\partial n_k)_{\zeta_i=0}$ wird die Identität

$$\left. \frac{\partial\zeta_i}{\partial n_k} \right|_{\zeta_i=0} = \sum_{u=1}^N \left[\left(\frac{\partial\zeta_i}{\partial \boldsymbol{\rho}_u} \right)^T \frac{\partial \boldsymbol{\rho}_u}{\partial n_k} \right]_{\zeta_i=0} \quad (2.25)$$

verwendet. Da Glg. (2.17) die Transformationsmatrix $\mathbf{b}_{i,u}$ als die Gradienten $(\partial\zeta_i/\partial \boldsymbol{\rho}_u)_{\boldsymbol{\rho}_u=0}$ definiert, und weil ferner Glg. (1.4) die partiellen Ableitungen $\partial \boldsymbol{\rho}_u / \partial n_k$ mit den atomaren Beiträgen $\mathbf{a}_{u,k}$ zu den k -ten Normalmoden identifiziert, ergibt sich der Ausdruck

$$\left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\zeta=0} = \sum_{i=1}^f (\mathbf{d}_i^0 + \mathbf{d}_i^\zeta) \sum_{u=1}^N \mathbf{b}_{i,u}^T \mathbf{a}_{u,k}. \quad (2.26)$$

Mit der Definition (2.13) der Koeffizienten-Vektoren \mathbf{d}_i^0 und der trivialen Identität

$$\sum_{i=1}^f \mathbf{b}_{v,i}^{-1} \mathbf{b}_{i,u}^T = \delta_{vu} \mathbf{I} \quad (2.27)$$

kann Glg. (2.26) alternativ als

$$\left. \frac{\partial \boldsymbol{\mu}}{\partial n_k} \right|_{\zeta=0} = \sum_{v=1}^N q_v^0 \mathbf{a}_{v,k} + \sum_{i=1}^f \mathbf{d}_i^\zeta \sum_{u=1}^N \mathbf{b}_{i,u}^T \mathbf{a}_{u,k} \quad (2.28)$$

geschrieben werden.

In Glg. (2.28) ist der erste Term, wie leicht gezeigt werden kann, die partielle Ableitung $(\partial \boldsymbol{\mu}_q / \partial n_k)_{\boldsymbol{\rho}=0}$ des Dipolmoments aus Glg. (2.21), welche durch die statischen Partialladungen erzeugt wird. Analog ist der zweite Term in Glg. (2.28) die partielle Ableitung $(\partial \boldsymbol{\mu}_f / \partial n_k)_{\boldsymbol{\rho}=0}$ des Deformationsdipols erster Ordnung aus Glg. (2.22). Daraus ergibt sich, dass die IR-Intensitäten nicht nur aus den statischen Partialladungen q_u^0 resultieren, sondern auch aus den Dipolflüssen \mathbf{d}_i^ζ , welche die Deformationsdipole $\boldsymbol{\mu}_f(\zeta)$ erster Ordnung erzeugen.

2.2.2. Energie und Kräfte der Deformationsdipole

Die Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung, $\boldsymbol{\mu}_f(\zeta)$ und $\boldsymbol{\mu}_s(\zeta)$, die durch die Gln. (2.22) und (2.4) für die harmonischen *in-plane* IKn jeder AG eines Polypeptids definiert sind, erzeugen den gesamten Deformationsdipol

$$\boldsymbol{\mu}_\zeta(\zeta) \equiv \boldsymbol{\mu}_f(\zeta) + \boldsymbol{\mu}_s(\zeta), \quad (2.29)$$

der sich aufgrund seiner Aufpunkts-Unabhängigkeit direkt zum molekularen Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}$ hinzuaddieren lässt.

Die Energie des Deformationsdipols

In einem externen, polarisierenden Feld \mathbf{E} hat jeder Dipol $\boldsymbol{\mu}_\zeta(\zeta)$ die Energie [168]

$$U_\zeta(\zeta, \mathbf{E}) \equiv -\mathbf{E}^T \boldsymbol{\mu}_\zeta(\zeta), \quad (2.30)$$

welche durch Einsetzen von Glg. (2.29) die Summe

$$U_\zeta(\zeta, \mathbf{E}) = -\mathbf{E}^T [\boldsymbol{\mu}_f(\zeta) + \boldsymbol{\mu}_s(\zeta)],$$

der Energiebeiträge der Deformationsdipole erster Ordnung aus Glg. (2.23) und zweiter Ordnung aus Glg. (2.3) ergibt. Setzt man darin wiederum die Definitionen (2.22) und (2.4) der Deformationsdipol-Beiträge ein, so erhält man

$$U_\zeta(\zeta, \mathbf{E}) = - \sum_{i \in \mathcal{N}} \left(\mathbf{E}^T \mathbf{d}_i^\zeta \right) \zeta_i + \frac{1}{2} \sum_{i,j \in \mathcal{R}} \left(\mathbf{E}^T \boldsymbol{\alpha}_{ij} \right) \zeta_i \zeta_j. \quad (2.31)$$

Der Vergleich mit Glg. (2.2), welche den Nullfeld-Energiebeitrag $U_{\eta,0}(\zeta)$ der harmonischen *in-plane* IKn η_i einer AG zu gesamten potentiellen Energie darstellt, zeigt nun, dass die ursprünglich rein quadratische Energiefunktion dieser IKn in Anwesenheit eines polarisierenden Feldes einen zusätzlichen linearen Term erhält. Dieser lineare Beitrag folgt aus den Deformationsdipolen erster Ordnung $\boldsymbol{\mu}_f(\zeta)$.

Das Hinzuaddieren eines solchen linearen Terms verschiebt lediglich die Gleichgewichtslagen η_i^0 der IKn η hin zu neuen Werten $\eta_i^0(\mathbf{E})$, ohne jedoch die lokale Krümmung der Potentialoberfläche zu modifizieren. Man kann deshalb erwarten, dass sich die mittleren Bindungs-Längen und -Winkel einer AG durch ein externes Feld ändern, wenn neben den polarisierbaren Kraftkonstanten auch die deformations-induzierten Dipolflüsse in die Beschreibung einbezogen werden.

Im Verlauf dieses Kapitels wird deshalb auch untersucht, wie sich die Abweichungen der mittleren, harmonischen *in-plane* IKn $\langle \eta_i(\mathbf{E}) \rangle - \eta_i^0$ von ihrem Nullfeld-Wert η_i^0 , die in sPMM MD-Simulationen von NMA in flüssigem PMM-Wasser beobachtet werden, mit jenen aus analogen DFT/PMM-MD-Simulationen (NMA als DFT-Fragment in PMM-Wasser) vergleichen.

Energieerhaltende Kräfte

Die Deformationsdipole $\boldsymbol{\mu}_\zeta[\zeta(\mathbf{R}_A)]$ aus Glg. (2.29) einer AG hängen von der Konfiguration $\mathbf{R}_A \in \mathbb{R}^{18}$ der sechs AG-Atome ab und werden innerhalb des lokalen AG-Koordinatensystems Λ_m ausgedrückt. Λ_m kann nun durch die Ortsvektoren \mathbf{r}_v dreier nicht kollinearere Atome $v = 1, 2, 3$ definiert werden, wozu in diesem Fall die zentralen Atome C', O und N verwendet werden. Die Konfiguration der drei Atome sei im Folgenden als $\mathbf{R}_C \in \mathbb{R}^9$ bezeichnet. Eine detaillierte Diskussion über die die Konstruktion des lokalen AG-Koordinatensystems befindet sich in Abschnitt A.3. Daraus ergeben sich die Einheitsvektoren $\mathbf{e}_\alpha(\mathbf{R}_C)$, $\alpha \in \{x, y, z\}$, welche das lokale, in Abb. 1.7 dargestellte, AG-Koordinatensystem Λ_m aufspannen, und durch Glg. (A.1) im Abschnitt A.3 definiert sind.

In MD-Simulationen ist das elektrostatische Feld $\tilde{\mathbf{E}} \in \mathbb{R}^3$ jedoch im globalen kartesischen Koordinatensystem Λ_s des Simulationssystems gegeben. Die Λ_s -Darstellung $\tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta$ des Deformationsdipols ergibt sich durch die Rotation

$$\tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta(\mathbf{R}_A) = \mathbf{D}(\mathbf{R}_C) \boldsymbol{\mu}_\zeta [\zeta(\mathbf{R}_A)] \quad (2.32)$$

aus seiner Λ_m -Darstellung $\boldsymbol{\mu}_\zeta$ im lokalen AG-Koordinatensystem. Hierbei ist die Rotationsmatrix $\mathbf{D}(\mathbf{R}_C)$ durch die Einheitsvektoren $\mathbf{e}_\alpha(\mathbf{R}_C)$ von Λ_m gegeben, deren kartesische Komponenten durch die Einheitsvektoren $\tilde{\mathbf{e}}_\alpha$ von Λ_s ausgedrückt sind.

Somit ist die potentielle Energie (2.30) des Deformationsdipols $\boldsymbol{\mu}_\zeta [\zeta(\mathbf{R}_A)]$ im externen Feld $\tilde{\mathbf{E}}$ [definiert. in Glg. (2.5)] nach der Rotation in Λ_s durch

$$U_\zeta(\mathbf{R}) = -\frac{1}{4} \sum_{v \in I} \tilde{\mathbf{E}}(\mathbf{r}_v | \mathbf{R})^T \tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta(\mathbf{R}_A) \quad (2.33)$$

gegeben. Für die resultierende Kraft

$$\mathbf{f}_u(\mathbf{R}) \equiv -\frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_u} U_\zeta(\mathbf{R}) \quad (2.34)$$

auf ein Atom u , welche in Λ_s ausgedrückt wird, ergibt sich durch Einsetzen der Gln. (2.33) und (2.32) der Gradient

$$\mathbf{f}_u(\mathbf{R}) = \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_u} \left\{ \tilde{\mathbf{E}}(\mathbf{r}_v | \mathbf{R})^T \mathbf{D}(\mathbf{R}_C) \boldsymbol{\mu}_\zeta [\zeta(\mathbf{R}_A)] \right\} \quad (2.35)$$

nach dem Ort \mathbf{r}_u des Atoms u . Durch Anwendung der Kettenregel auf Glg. (2.35) erhält man für die AG-Atome drei Terme

$$\mathbf{f}_u(\mathbf{R}) = \mathbf{f}_{u,\mathbf{E}}(\mathbf{R}) + \mathbf{f}_{u,\mathbf{D}}(\mathbf{R}) + \mathbf{f}_{u,\boldsymbol{\mu}}(\mathbf{R}). \quad (2.36)$$

Der erste dieser Kraftbeiträge

$$\mathbf{f}_{u,\mathbf{E}}(\mathbf{R}) \equiv \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \delta_{uv} \tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta^T(\mathbf{R}_A) \frac{\partial \tilde{\mathbf{E}}(\mathbf{r}_v | \mathbf{R})}{\partial \mathbf{r}_v} \quad (2.37)$$

wirkt auf jedes der vier AG-Atome v , an denen gemäß Glg. (2.5) das Feld gemessen wird. Sie wird von der Wechselwirkung der AG-Deformationsdipole $\tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta(\mathbf{R}_A)$ mit dem externen Feldgradienten am Ort \mathbf{r}_v erzeugt. Die kartesischen Komponenten $f_{u,\mathbf{D},\alpha}$ des zweiten Terms

$$f_{u,\mathbf{D},\alpha}(\mathbf{R}) \equiv \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \sum_{w=1}^3 \delta_{uv} \tilde{\mathbf{E}}^T(\mathbf{r}_v | \mathbf{R}) \left\{ \frac{\partial \mathbf{D}(\mathbf{R}_C)}{\partial r_{w,\alpha}} \right\} \boldsymbol{\mu}_\zeta [\zeta(\mathbf{R}_A)] \quad (2.38)$$

resultieren aus der Abhängigkeit der Rotationsmatrix \mathbf{D} von der Konfiguration \mathbf{R}_C der zentralen AG-Atome und beschreiben Kräfte auf jene drei Bezugsatome v , die das Koordinatensystem Λ_m definieren. Der letzte Term

$$\mathbf{f}_{u,\boldsymbol{\mu}}(\mathbf{R}) \equiv \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \mathbf{E}^T(\mathbf{r}_v | \mathbf{R}) \frac{\partial}{\partial \mathbf{r}_u} \boldsymbol{\mu}_\zeta [\zeta(\mathbf{R}_A)] \quad (2.39)$$

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

folgt schließlich aus der Wechselwirkung der, im lokalen Koordinatensystem Λ_m ausgedrückten, elektrostatischen Felder $\mathbf{E}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R}) \equiv \mathbf{D}^{-1}(\mathbf{R}_C) \tilde{\mathbf{E}}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R})$, mit dem Gradienten des Deformationsdipols $\boldsymbol{\mu}_\zeta[\zeta(\mathbf{R}_A)]$. Diese Kräfte wirken auf alle sechs AG-Atome. Der ausführliche Ausdruck für $\mathbf{f}_{u,\mu}$ ergibt sich schließlich, wenn man die Definitionen der Deformationsdipole aus den Gln. (2.29), (2.22) und (2.4) in Glg. (2.39) einsetzt, und anschließend noch die Konfigurations-Abhängigkeit der IKn $\zeta_i(\mathbf{R}_A)$ aus Glg. (2.16) verwendet.

Aus der Konfigurations-Abhängigkeit des externen Feldes folgen selbstverständlich auch noch Kräfte

$$\mathbf{f}_{u,E}(\mathbf{R}) \equiv \frac{1}{4} \sum_{v \in I} \tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta^T(\mathbf{R}_A) \frac{\partial \tilde{\mathbf{E}}(\mathbf{r}_v|\mathbf{R})}{\partial \mathbf{r}_u}, \quad (2.40)$$

die auf alle Atome außerhalb der gegebenen AG ($u \notin I$, $\mathbf{r}_u \notin \mathbf{R}_A$) wirken. Man kann zeigen, dass diese Kräfte äquivalent durch die gemeinsame elektrostatische Wirkung von vier atomaren Dipolen $(1/4)\tilde{\boldsymbol{\mu}}_\zeta(\mathbf{R}_A)$, die an den Positionen \mathbf{r}_v jener vier AG-Atome $v \in I$, an denen das Feld gemessen wird, dargestellt werden können. Diese atomaren Dipole erzeugen elektrostatische Felder und üben dadurch Kräfte auf die Ladungen und Dipole jener Atome aus, die sich außerhalb der AG befinden. Diese Kräfte sind somit einfach die Reaktionskräfte zu den elektrostatischen Kräften aus Glg. (2.37).

Als Resultat lässt sich festhalten, dass die Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung von AGn, $\boldsymbol{\mu}_f(\zeta)$ und $\boldsymbol{\mu}_s(\zeta)$, in Anwesenheit externer Felder versteckte Kraftbeiträge liefern, deren korrekte Einbeziehung für eine hamiltonsche Dynamik zwingend erforderlich ist. In bisherigen Modellen, welche Dipolflüsse erster Ordnung verwenden, werden diese Kraftbeiträge entweder garnicht [123, 128] oder unvollständig [129] implementiert. Um das Problem der Energieerhaltung bei der Verwendung polarisierbarer Kraftkonstanten anders zu lösen, wurde von Schropp [127] vorgeschlagen, die Feldabhängigkeit aus Glg. (1.24) durch eine Potentialabhängigkeit zu ersetzen. Anstelle von Deformationsdipolen zweiter Ordnung (siehe Glg. (2.4)) ergeben sich in seiner Formulierung sog. virtuelle Ladungen, welche mit dem elektrostatischen Potential wechselwirken. Bei genauerer Betrachtung stellte sich jedoch heraus, dass die aus diesem Ansatz resultierenden Energie- und Kraftbeiträge sich von den hier vorgestellten Beiträgen unterscheiden. In Abschnitt D.2 werden diese Unterschiede diskutiert und deren Konsequenzen auf das Schwingungsverhalten der C'=O-Bindung, und somit die spektrale Position der AI-Bande, bei nicht-verschwindenden externen Feldern dargelegt.

2.2.3. Ein FQ-Modell für AGn

Im diesem Abschnitt sollen die Typ I-Polarisationseffekte (vgl. Abschnitt 1.6) von AGn im Polypeptid-Rückgrat durch identische lokale FQ-Modelle [138–141, 156] (siehe Abschnitt 1.6.1) beschrieben werden. Das Modell soll dabei derart konstruiert werden, dass sich es lediglich auf die vier zentralen Atome C', O,H und N (den sog. Kern) von AGn beschränkt, während alle übrigen Partialladungen durch das nicht-polarisierbare C22-Kraftfeld beschrieben werden. Es sollen an dieser Stelle lediglich die wichtigsten Eigenschaften dieses Modells vorgestellt werden, während sich die ausführliche Herleitung im Abschnitt A.4 befindet.

Die Formulierung der folgenden Ableitung des FQ-Modells ist in enger Zusammenarbeit mit meinem Betreuer erfolgt, welchem an dieser Stelle mein Dank für seine Unterstützung gilt.

Das FQ-Konzept

Im Folgenden wird ein Polypeptid betrachtet, welches aus M Peptidbindungen besteht. Wie in Unterabschnitt 1.6.1 beschrieben wurde, bestehen bei FQ-Modellen die Partialladungen

$$q_{m,u} \equiv q_{m,u}^0 + p_{m,u} \quad (2.41)$$

der vier zentralen Atome $u \in I \equiv \{\text{O}, \text{C}', \text{N}, \text{H}\}$ der m -ten AG $m \in \{1, \dots, M\}$ zu einem Teil aus einer statischen Partialladung $q_{m,u}^0$, die in allen AGn gleich sind, d.h. $q_{m,u}^0 = q_u^0$, und sich in jeder AG zu der nicht-verschwindenden Gesamtladung

$$Q^{\text{AG}} = \sum_{u \in I} q_{m,u}^0 \quad (2.42)$$

aufsummieren. Wie im C22-Kraftfeld wird diese auf den Wert $Q_{\text{AG}} = -0.16 e$ gesetzt, wobei e die Elementarladung ist. Der zweite Teil der fluktuierenden Partialladungen $q_{m,u}$ aus Glg. (2.41) sind die Polarisationsladungen $p_{m,u}$, welche durch die Randbedingung

$$\sum_{u \in I} p_{m,u} = 0 \quad (2.43)$$

die Ladungserhaltung innerhalb jeder AG garantieren. Daraus folgt ferner, dass Glg. (2.42) ebenfalls für die fluktuierenden Partialladungen $q_{m,u}$ gilt, und damit die Größen

$$\Delta q_{m,u} \equiv q_{m,u} - Q^{\text{AG}}/|I| \quad (2.44)$$

die Abweichungen der fluktuierenden Partialladungen $q_{m,u}$ von der statischen mittleren Ladung $Q^{\text{AG}}/|I|$ in der m -ten AG sind.

In der LR-Darstellung [143] sind die Polarisationsladungen

$$p_{m,u} = - \sum_{v \in I} J_{uv}^{-1} \varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P) \quad (2.45)$$

Linearkombinationen der externen Potentiale $\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P)$ an den Orten $\mathbf{r}_{m,v}$ der zentralen Atome $v \in I$ der m -ten AG. Diese Potentiale werden durch elektrostatische Quellen (Ladungen, Dipole etc.) an den Positionen \mathbf{r}_i all jener Atome $i \in \{1, \dots, N\}$ des N -atomigen Simulationssystems erzeugt, die nicht zur m -ten AG gehören (die Ortsvektoren \mathbf{r}_i werden zum Konfigurationsvektor $\mathbf{R} \in \mathbb{R}^{3N}$ zusammengefasst). Somit ist auch insbesondere die Menge $P = \{p_{n,w}\}$ jener Polarisationsladungen $p_{n,w}$, $w \in I$, die sich innerhalb anderer AGn $n \neq m$ befinden, eine der Quellen des externen Potentials $\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P)$. Die LR-Relation aus Glg. (2.45) muss deshalb iterativ ausgewertet werden, bis alle Polarisationsladungen im System selbstkonsistent bestimmt sind.

Aus der lokalen Ladungserhaltung aus Glg. (2.43), welche für die Polarisationsladungen $p_{m,u}$ jeder AG gilt, folgen bestimmte Zwangsbedingungen für die 4×4 -Matrix der LR-Koeffizienten

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

J_{uv}^{-1} . Wie in Unterabschnitt A.4.1 gezeigt wird, können diese Bedingungen zur Konstruktion der inversen Matrix J_{uv} verwendet werden, mit der dann aus den Polarisationsladungen $p_{m,v}$ auf die Werte des externen Potentials

$$\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) = - \sum_{v \in I} J_{uv} p_{m,v} \quad (2.46)$$

an den Atomorten $\mathbf{r}_{m,u}$ innerhalb der m -ten AG zurückgerechnet werden kann. Folglich ist Glg. (2.46) die Inverse der LR-Relation aus Glg. (2.45).

In Abwesenheit eines externen Potentials, d.h. für verschwindende Polarisationsladungen $p_{m,u}$ vereinfacht sich Glg. (2.44) zu $\Delta q_{m,u}^0 = q_{m,u}^0 - Q_{AG}/|I|$. Die Abweichungen $\Delta q_{m,u}^0$ der statischen Partialladungen $q_{m,u}^0$ von ihrem Mittelwert ergeben sich aus den Differenzen der sog. Elektronegativitäten $\chi_{m,u}$ (vgl. Unterabschnitt A.4.1) der AG-Atome. Aus der inversen LR-Relation aus Glg. (2.46) ergibt sich für diese

$$\chi_{m,u} = - \sum_{v \in I} J_{uv} \Delta q_{m,v}^0. \quad (2.47)$$

Folglich resultieren die Elektronegativitäten innerhalb einer AG aus den statischen Partialladungen $q_{m,v}^0$ und, wegen Verwendung der Inversen J_{uv} , auch aus der Matrix J_{uv}^{-1} der LR-Koeffizienten. Die vollständige elektrostatische Energie des AG-Kerns ist

$$U_P(\mathbf{R}, P) = \frac{1}{2} \sum_m \sum_{u \in I} \left\{ q_{m,u} [\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) + \chi_{m,u}] + \Delta q_{m,u} \sum_{v \in I} J_{uv} p_{m,v} \right\}. \quad (2.48)$$

Ersetzt man die Ladungs-Abweichungen $\Delta q_{m,u}$ durch die Gesamtladungen $q_{m,u}$, was nach Glg. (2.44) der Ladungs-Neutralität ($Q_{AG} = 0$) der AGn entspricht, dann vereinfacht sich Glg. (2.48) auf den aus der Literatur [140] bekannten Ausdruck für die elektrostatische Energie eines FQ-Modells. Somit beziehen sich solche Modelle auf vollständige Moleküle, während sich unser Modell auf eine Menge miteinander wechselwirkender FQ-Modelle bezieht, die sich im Kern der AGn eines Polypeptids befinden. Da AGn Teile eines großen Moleküls sind, tragen sie eine nicht-verschwindende Gesamtladung $Q_{AG} \neq 0$.

Die elektrostatischen Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ auf die Atome einer AG m , die durch die anderen AGn $n \neq m$ erzeugt werden, sind die negativen Gradienten $-\partial U_P / \partial \mathbf{r}_{m,u}$ der elektrostatischen Energie. Angewendet auf den Energieausdruck aus Glg. (2.48) ergibt sich für diese Kräfte

$$\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P) = -q_{m,u} \frac{\partial \varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)}{\partial \mathbf{r}_{m,u}}. \quad (2.49)$$

Es sei darauf verwiesen, dass das externe Potential $\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)$ in einer gegebenen Konfiguration \mathbf{R} nicht nur von den Ladungen $q_{n,u}$ der anderen AGn $n \neq m$ generiert wird, sondern auch von den Ladungen auf den Atomen der Seitengruppen des Proteins sowie den Lösungsmittel-Molekülen.

Im hier vorgestellten Ansatz wurden die Ladungen für die Seitengruppen vom C22-Kraftfeld [111] für biomolekulare Simulationen übernommen. Zudem sei angemerkt, dass in unserem polarisierbaren Kraftfeld für das Protein-Rückgrat die statischen Partialladungen der C_α -Atome und der daran gebundenen Wasserstoffe von der Wechselwirkung mit den angrenzenden AGn ausgenommen sind.

Parametrisierung des FQ-Modells

In Unterabschnitt A.4.1 und A.4.2 wird gezeigt, dass die Parameter dieses FQ-Modells aus lediglich drei unabhängigen statischen Partialladungen q_u^0 und den Einträgen einer 3×3 -Matrix $\Lambda_{uv}^{-1} \equiv J_{uv}^{-1}$ bestehen. Die Indizes u und v stammen aus der reduzierten Indexmenge $\tilde{I} \equiv \{O, C', N\} \subset I$ der AG. Die vierte statische Partialladung q_H^0 des Wasserstoffs folgt dann direkt aus der Summe in Glg. (2.42). Auch der verbleibende Eintrag J_{Hu}^{-1} der symmetrischen 4×4 Antwortmatrix J_{uv}^{-1} , $u, v \in I$ lässt sich aus den Summen in den Gln. (A.7) und (A.29) bestimmen, die in Unterabschnitt A.4.2 hergeleitet werden. In Abschnitt 2.3.2 und 2.3.3 wird die Bestimmung der Partialladungen q_u^0 und der LR-Koeffizientenmatrix J_{uv}^{-1} für den Kern von AGn mittels DFT-Rechnungen von isoliertem bzw. DFT/PMM-MD-Simulationen [105] von NMA in flüssigem PMM-Wasser beschrieben.

Gaußsche Ladungsverteilungen

Aus Gründen der Einfachheit wurden die Partialladungen q_u der zentralen AG-Atome in der bisherigen Diskussion als punktförmige Objekte behandelt. Da die Nahfeld-Wechselwirkung benachbarter, kovalent über ein C_α -Atom aneinander gebundener, AGn innerhalb eines Polypeptid-Rückgrats durch Punktladung jedoch suboptimal beschrieben ist, werden diese im Folgenden als gaußsche Ladungsverteilungen modelliert. Dieses Vorgehen dämpft die Ladungswchsewirkungen auf kurzen Distanzen. Durch Beschreibung wird jedoch eine zusätzliche Parametermenge $\mathcal{G} \equiv \{\sigma_u \mid u \in I\}$ der Gaußbreiten σ_u der atomaren Partialladungsverteilungen eingeführt, deren Einträge zusätzlich bestimmt werden müssen.

Um die Gaußbreiten $\sigma_u \in \mathcal{G}$ der AG zu bestimmen, wurde das Modellmolekül NMA in Wasser betrachtet. Da die Solvatstruktur um die AG, die sich sehr gut durch die radialen Verteilungsfunktionen (RDFn) von Wasser um die polaren $C'=O$ und $C'-N$ Gruppen der AG charakterisieren lässt, von der Wahl der Gaußbreiten bestimmt wird, wurden deren Werte genau so gewählt, dass die genannten RDFn in MD-Simulationen möglichst realistisch beschrieben werden. Als Referenzen wurden hierbei die RDFn von Schwörer et al. [106] verwendet, welche mithilfe von DFT-MD-Simulationen von NMA in Wasser berechnet wurden. Hierbei sei angemerkt, dass die Parameter des LJ-Potentials der zentralen AG-Atome aus der zitierten Arbeit [106] direkt übernommen wurden.

Die Entscheidung, gaußverbreiterte Partialladungen zu verwenden, wirkt sich nur minimal auf die in 2.3.2 und 2.3.3 beschriebene Parametrisierungsstrategie für das FQ-Modell von AGn auf. Sie bedingt lediglich, dass die FQ-Parameter q_u^0 , J_{uv}^{-1} und die Gaußbreiten σ_u gemeinsam und iterativ bestimmt werden müssen.

2.2.4. Aufgaben zur Parametrisierung und zur Evaluation der neuen Modelle

Nachdem nun die theoretischen Grundlagen der Konstruktion und Parametrisierung der beiden neuen Modelle, d.h. des Dipolfluss-Modells als auch des FQ-Modells für AGn, bekannt sind,

und ferner die Frage der Energieerhaltung bei Verwendung von polarisierbaren Kraftkonstanten beantwortet wurde, sollen im folgenden Methodenteil die rechnergestützten Verfahren erläutert werden, mit welchen die freien Parameter bestimmt und die Modelle evaluiert wurden.

Einerseits werden hierzu einige Vorgehensweisen übernommen, die schon in den Vorgängerarbeiten [37, 72] erfolgreich Anwendung fanden. Andererseits wird aber auch ausgenutzt, dass DFT/PMM-MD-Simulationen durch den technischen Fortschritt der letzten Jahre deutlich schneller geworden sind [104–106, 173–175].

2.3. Methoden

Die sPMM/PMM- und DFT/PMM-MD-Simulationen von NMA in flüssigem Wasser wurden bei Standardbedingungen (Druck $p_0 = 1$ bar, Temperatur $T_0 = 300$ K) mit dem Hybridprogramm IPHIGENIE/CPMD durchgeführt. Neben einer vollständigen Implementierung aller Modelle des sPMM-Kraftfeldes für AGn enthält dieses MD-Programm auch das parallele, gitterbasierte DFT-Programm CPMD [90], welches die Kohn-Sham [92]-Orbitale nach ebenen Wellen entwickelt [104, 105, 173–177]. In den MD-Simulationen wurde das Wasser durch das GP6P-Modell [106] beschrieben, welches speziell für die Benutzung in DFT/PMM-Simulationen von Molekülen in wässriger Lösung entworfen wurde, und welches flüssiges Wasser nicht nur bei den Standardbedingungen (p_0, T_0) sondern auch darüber hinaus [106] sehr realistisch modelliert. Trotz der Komplexität von GP6P (ein induzierbarer Dipol und fünf statische, als Gaußverteilungen modellierte, Partialladungen) sind dank der in IPHIGENIE implementierten schnellen Multipolmethode [173–175] effiziente Simulationen von Wasserboxen [105] möglich.

2.3.1. Allgemeine Einstellungen in PMM-MD-Simulationen

Für die sPMM/PMM- und DFT/PMM-MD-Simulationen von NMA in GP6P-Wasser wurden periodische, kubische Boxen mit verschiedenen Kantenlängen L verwendet. Die Bewegungsgleichungen wurden mithilfe des *velocity-Verlet*-Algorithmus [178] mit einem Zeitschritt von $\Delta t = \Delta t_0 \equiv 0.5$ fs integriert. Die interne Geometrie der GP6P-Wassermoleküle wurde durch Anwendung des M-SHAKE- [179] und des RATTLE- [180] Algorithmus mit einer relativen Toleranz von 10^{-10} festgehalten. Die Selbstkonsistenz der induzierten Dipole und der FQ-Ladungen wurde durch die Schwellwerte von $\chi_{\text{PMM}} = 5 \times 10^{-5}$ D bzw. $\chi_{\text{FQ}} = 6 \times 10^{-5} e$ definiert. Der Druck wurde aus der Virialentwicklung berechnet [181].

Langreichweitige Elektrostatik

Die langreichweitigen Kräfte wurden mithilfe der aktuellsten, energieerhaltenden Version der strukturadaptierten Multipolmethode (SAMM) [105, 173–175] behandelt, welche in unseren Simulationen die elektrostatischen Wechselwirkungen bis zur vierten, und den Dispersions-Anteil der vdW-Wechselwirkung bis zur dritten Ordnung symmetrisch Taylor-entwickelt.

Der Parameter Θ , der den Übergang von direkter Wechselwirkung zu SAMM-Näherung einstellt [174], hatte im sPMM/PMM-Fall den Wert $\Theta_m = 0.20$ (mittlere Genauigkeit) und im DFT/PMM-Fall den Wert $\Theta_a = 0.17$ (hohe Genauigkeit). Die SAMM-Entwicklungen wurden bis zu einem maximalen Abstand $d_{\text{MIC}} = L/2$, der sich aus der sog. *minimum image convention* (MIC) der periodischen Randbedingungen ergibt [181], angewendet. Für die elektrostatischen Wechselwirkungen über Distanzen von mehr als d_{MIC} wurde ein *moving-boundary*-Reaktionsfeld [182] benutzt, welches ein dielektrisches Kontinuum mit einer Dielektrizitätskonstante von $\epsilon_w = 78$ beschreibt. Für die entsprechenden Kräfte der Dispersion-Attraktion der vdW-Wechselwirkungen wurde eine Kontinuums-Korrektur verwendet [181]

DFT-Einstellungen für NMA im Vakuum und in GP6P-Wasser

Der Vorgängerarbeit [37] folgend wurde für die gitterbasierte DFT-Beschreibung von NMA das Austauschfunktional von Becke [183] in Verbindung mit dem Korrelations-Funktional von Perdew [184] (BP) und die normerhaltenden Pseudopotentiale von Martins und Troulier [106, 185] (MT) verwendet. Die Basis der ebenen Wellen wurde bei einem *cutoff* von 80 Ry abgeschnitten. Diese DFT-Konfiguration wird als MT/BP bezeichnet. Sie beschreibt die IR-Spektren von NMA in der Gasphase und in wässriger Lösung, wenn sie aus DFT bzw. DFT/PMM MD-Simulationen berechnet werden, recht genau [106]. In allen derartigen Simulationen befand sich das NMA zentriert in einer kubischen DFT-Box mit einem Volumen von $(11 \text{ \AA})^3$. Das Kriterium für die DFT-Selbstkonsistenz [104] lag bei $\chi_{\text{DFT}} = 10^{-6}$.

2.3.2. Eigenschaften einer isolierten AG

MT/BP-Rechnungen von NMA im Vakuum dienen zur Bestimmung der drei Nullfeld-Partialladungen q_u^0 , $u \in \tilde{I}$ der zentralen AG-Atome (vgl. Abschnitt 2.2.3) und der Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ (vgl. Abschnitt 2.2.1) der gesamten AG, die aus Deformationen der in den Abbn. 2.1c und 2.1d dargestellten, nicht-redundanten *in-plane* IKn η_i resultieren. In diesen MT/BP-Rechnungen wurde die AG des NMA planar gehalten und einer der Methylwasserstoffe entweder in *cis*-(c) oder in *trans*-Orientierung (t) in der AG-Ebene platziert. Dann wurden die MT/BP-Energien E_X der rotatorischen Gleichgewichts-Konfigurationen $\mathbf{R}_0(X)$ mit $X \in \{tt, tc, ct, tt\}$ berechnet. Die zu untersuchenden Eigenschaften der AG von NMA ergaben sich schließlich als Boltzmann-gewichtete Mittelwerte [72] für die Temperatur T_0 über die Konformere X .

Die Nullfeld-Partialladungen q_u^0

Die ESP-Ladungen $q_u^0(X)$ der zentralen AG-Atome $u \in \tilde{I}$ von NMA wurden durch die Minimierung der quadratischen Abweichung

$$\min_{\{q_2^0, q_3^0, q_4^0\}} \varepsilon(X) \equiv \sum_k \left\{ \Phi[\mathbf{r}_k | \rho(X)] - \Phi(\mathbf{r}_k | q_1^0, \dots, q_{12}^0, X) \right\}^2, \quad (2.50)$$

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

zwischen dem elektrostatischen Potential $\Phi[\mathbf{r}_k | \rho(X)]$, welches durch die DFT-Ladungsverteilung $\rho(\mathbf{r} | X)$ generiert wird, und dem Potential $\Phi(\mathbf{r}_k | q_1^0, \dots, q_{12}^0, X)$, das aus den Partialladungen q_v^0 aller $N = 12$ NMA-Atome folgt, in Bezug auf die drei zentralen Ladungen $q_u^0(X)$ bestimmt. Die 740 Punkte k , an denen die Potentiale ausgewertet wurden, befanden sich an den Positionen \mathbf{r}_k gleichverteilt auf einer Oberfläche rund um die Konfiguration X des NMA. Die Oberfläche wurde so gewählt, dass sie stets einen Abstand von 2.5 \AA zum nächsten NMA-Atom hatte.

Die Werte der Partialladungen q_v^0 der acht übrigen NMA-Atome, die nicht im Kern der AG liegen, wurden vom C22-Kraftfeld übernommen [111], und hatten eine Nettoladung von $-Q_{AG} = 0.16 e$. Die verbliebene Partialladung $q_H^0(X)$ des zentralen Amid-Wasserstoffs ergab sich aus der Zwangsbedingung (2.42). Die Optimierung von Glg. (2.50) erfolgte mithilfe des Levenberg-Marquart-Algorithmus [186]. Aus dem Boltzmann-Mittel über die NMA-Konformere X bei T_0 ergaben sich schließlich die Nullfeld-Partialladungen q_u^0 , $u \in I$ der vier zentralen AG-Atome.

Die Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ

Um das in Abschnitt 2.2.1 beschriebene Parametrisierungskonzept auf die *in-plane*-Bewegungen der sechs AG-Atome $u \in I$ des NMA anzuwenden, wurden für jede Konfiguration 4×6 MT/BP-Punktrechnungen durchgeführt. In jeder dieser Rechnungen wurde ein einzelnes Atom u symmetrisch um den Wert $\rho_{u,x}/2 = \rho_{u,y}/2 = 0.05 \text{ \AA}$ aus seiner Gleichgewichtslage \mathbf{r}_u^0 ausgelenkt. Die Auslenkungen erfolgten innerhalb der molekularen (x, y) -Ebene. Aus den resultierenden MT/BP-Dipolmomenten $\boldsymbol{\mu}^{\text{DFT}}(\pm\rho_{u,\beta}/2)$, $\beta \in \{x, y\}$ ergaben sich dann nach Glg. (2.15) die entsprechenden *in-plane*-Komponenten $(\partial\boldsymbol{\mu}/\partial\rho_{u,x}, \partial\boldsymbol{\mu}/\partial\rho_{u,y})^T(X)$ der kartesischen Dipolgradienten $\partial\boldsymbol{\mu}/\partial\rho_u(X)$.

Zudem wurde für jede Konfiguration X die zugehörige $2N \times P$ -dimensionale inverse Transformationsmatrix $\mathbf{b}_{u,i}^{-1}(X) \in \mathbb{R}^2$ bestimmt, die zur Auswertung der Gln. (2.13) und (2.18) gebraucht wird, um die Dipolflüsse $\mathbf{d}_i^\zeta(X)$ der P internen Auslenkungs koordinaten ζ_i aus den Komponenten der Dipolgradienten $\partial\boldsymbol{\mu}/\partial\rho_u(X)$ zu berechnen. Die Prozedur aus Abschnitt 2.2.1 wurde dabei auf die *in-plane* Freiheitsgrade sowie die *in-plane*-Komponenten der Dipolflüsse der AG des NMA beschränkt. Durch Boltzmann-Mittelung über die vier Konfigurationen X ergaben sich schließlich die *in-plane*-Komponenten der P Dipolfluss-Vektoren \mathbf{d}_i^ζ , die zu den nicht-redundanten internen Auslenkungs koordinaten ζ_i innerhalb AG-Ebene gehören.

Ein partiell spektroskopisches Kraftfeld für NMA

Weil sich das sPMM-Kraftfeld auf die sechs AG-Atome des NMA beschränkt, wurden zusätzliche Kraftfeld-Terme zur Beschreibung der gebundenen Methylgruppen benötigt. Hierzu wurde das C22-Kraftfeld verwendet und für die Kraftkonstanten der harmonischen Potentiale der Bindungswinkel $\text{H-C}_\alpha\text{-C}'$ und $\text{N-C}_\alpha\text{-H}$ zwischen den Methylwasserstoffen an der linken (l) und der rechten (r) Seite des Moleküls die Werte $k^l = 3.65 \text{ kcal/mol (10 deg)}^2$ bzw. $k^r =$

4.26 kcal/[mol (10 deg)²] gewählt, welche als Mittelwerte über die Methylwasserstoffe und als Boltzmann-Mittelwerte aus den MT/BP-Hessematrizen [187] der NMA-Konfigurationen X folgen. Des Weiteren wurden die LJ-Parameter der vier zentralen AG-Atome aus Literaturzitat [106] übernommen (siehe Abschnitt 2.2.3).

NMA^{FM}: Ein molekulares Modell für die AGn von NMA

Mit dem Ziel, die Amidbanden des NMA von den Schwingungen der Methylmoden zu entkoppeln, wurden die C–H Bindungslängen und die H–C–H Bindungswinkel innerhalb der Methylgruppen durch Anwendung des M-SHAKE [180]- und des RATTLE [180]-Algorithmus mit einer relativen Toleranz von 10^{-10} auf ihre Gleichgewichtswerte fixiert. Diese Prozedur, welche die internen Deformationen der Methylgruppen vollständig unterdrückt, wurde als “methyl freezing” bezeichnet. Durch dieses Einfrieren der terminalen Methylgruppen werden vibronische Kopplungen von Methyl- und Amid-Moden ausgeschlossen. Das derart modifizierte NMA wird im Folgenden als “NMA^{FM}” bezeichnet. Die einzigen verbleibenden internen Freiheitsgrade des NMA^{FM} sind, neben den AG-Vibrationen, die Rotationen der steifen Methylgruppen.

2.3.3. Eigenschaften der AG in Wasser

Unter Verwendung der Referenzdaten aus ausgedehnten DFT/PMM-MD Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ von NMA in GP6P-Wasser von Schwörer et al. [106], die ebenfalls mit dem in Unterabschnitt 2.3.1 skizzierten Einstellungen gearbeitet haben, wurde zunächst die Parametrisierung des sPMM-Modells für AGn fertiggestellt.

Antworteigenschaften des FQ-Modells für AGn

Nach Unterabschnitt 2.2.3 können die zitierten [106] Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$, in denen das NMA durch den MT/BP-Ansatz und das umgebende Lösungsmittel durch 4494 GP6P-Wassermodelle beschrieben war, dazu verwendet werden, die LR Koeffizienten-Matrix J_{uv}^{-1} der AG zu bestimmen. Das Simulationssystem für diese Trajektorien bestand aus einer periodischen kubischen Box mit der Kantenlänge $V_{\text{DFT}}^{1/3} \equiv 51.5 \text{ \AA}$ deren Konfiguration aus einer Equilibrierungs-Rechnung im Np_0T_0 -Ensemble stammte. Die 24×50 ps langen DFT/PMM-MD Simulationen in $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ wurden im $NV_{\text{DFT}}T_0$ -Ensemble durchgeführt [106]. Dabei wurde die Temperatur durch einen Bussi-Thermostaten [188] kontrolliert, der lediglich an das GP6P-Lösungsmittel gekoppelt war und eine Kopplungszeit von 1 ps hatte. Aus den letzten 45 ps der Trajektorien aus $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ wurden jeweils 30 Phasenraum-Schnappschüsse in zeitlichen Abständen von 1.5 ps gemacht und in einer Menge $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$, bestehend aus $S_{\text{DFT/PMM}} \equiv 720$ Schnappschüssen $i = 1, \dots, S_{\text{DFT/PMM}}$ von NMA im GP6P-Lösungsmittelkäfig zusammengefasst. Jeder Schnappschuss i ergab eine DFT-Ladungsverteilung $\rho(\mathbf{r} | i)$ und die elektrostatischen Potentiale $\varphi(\mathbf{r}_u | \mathcal{G}, i)$, die auf eine gaußsche Ladungsverteilung der Breite σ_u an der Orten der zentralen

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

AG-Atome u des NMA wirken. Für jedes $\rho(\mathbf{r} | i)$ wurden die zugehörigen ESP-Ladungen $q_u(i)$ nach dem Vorgehen aus Abschnitt 2.3.2 berechnet, um daraus die $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ Polarisationsladungen

$$p_u(i) = q_u(i) - q_u^0 \quad (2.51)$$

zu bestimmen. Die $p_u(i)$ und $\varphi(\mathbf{r}_u | \mathcal{G}, i)$ wurden anschließend dazu benutzt, um die LR-Matrix Λ^{-1} , welche die reduzierten LR-Bedingungen aus Glg. (A.11) für alle i optimal nähert, durch die Minimierung des Fehlerfunktional

$$\lambda(\Lambda^{-1} | \mathcal{G}) \equiv \sum_{i=1}^{\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}} \sum_{u \in \tilde{I}} \left[p_u(i) + \sum_{v \in \tilde{I}} \Lambda_{uv}^{-1} \Delta\varphi(\mathbf{r}_v | \mathcal{G}, i) \right]^2 \quad (2.52)$$

in Bezug auf die sechs unabhängigen Elemente Λ_{uv}^{-1} , $1 \leq u \leq v \leq 3$ der symmetrischen 3×3 Untermatrix $\Lambda^{-1} \subset \mathbf{J}^{-1}$ zu bestimmen. Hierzu wurde der Levenberg-Marquardt Algorithmus [186] angewendet. Wie in Unterabschnitt A.4.2 erklärt, folgen die verbleibenden Matrixelemente der vollständigen LR-Matrix J_{uv}^{-1} , $u, v \in I$ dann gemäß den Gln. (A.7), (A.29) und (A.28) aus Λ_{uv}^{-1} , $u, v \in \tilde{I}$.

Gaußbreiten σ_u der Ladungen zentralen AG-Atome

Zu Beginn wurden die Ladungsverteilungen der zentralen AG-Atome durch $\sigma_u^0 \equiv 0$ punktförmig gewählt. Ein Simulationssystem, bestehend aus einem solchen sPMM-Modell von NMA und 1000 GP6P-Wassermolekülen wurde durch eine 1 ns lange MD-Simulation bei Standard-Druck p_0 und Temperatur T_0 ($\Delta t = 2\Delta t_0$, Bussi-Thermostat [188] mit einer Kopplungszeit von 0.1 ps, Berendsen-Barostat [189] mit einer Kopplungszeit von 10 ps) vorequibriert. Daraus ergab sich eine Simulationsbox mit einer Kantenlänge von $V_{\text{sPMM}}^{1/3} = 31.1 \text{ \AA}$.

Vom Ende einer anschließenden 1 ns MD-Simulation im $NV_{\text{sPMM}}T_0$ -Ensemble wurden $I_{\text{sPMM/PMM}} \equiv 16$ Phasenraum-Schnappschüsse i im zeitlichen Abstand von 10 ps gezogen. Die zugehörige Menge $\mathcal{I}_{\text{sPMM/PMM}}$ von Schnappschüssen enthielt somit $I_{\text{sPMM/PMM}}$ statistisch unabhängige Startpunkte für die darauf folgenden sPMM/PMM-MD-Simulationen, welche zur anschließenden Optimierung der Gaußbreiten σ_u dienen.

Für einen Satz $\mathcal{G}^{(n)}$ von Gaußbreiten $\sigma_u^{(n)}$, der aus der n -ten Iteration gewonnen wurde und noch nicht das Konvergenzkriterium $\sum_{v \in I} [\sigma_u^{(n)} - \sigma_u^{(n-1)}]^2 < 0.0016 \text{ \AA}$ erfüllt, wurden, durch Minimierung des Funktional $\lambda(\Lambda^{-1} | \mathcal{G}^{(n)})$ aus Glg. (2.52), zunächst die Parameter $J_{u,v}^{-1}$ des zugehörigen FQ-Modells bestimmt. Dann wurden für das dadurch bestimmte sPMM-Modell $I_{\text{sPMM/PMM}}$ Simulationen $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{(n)}$ von 150 ps Länge mit einem Zeitschritt von $\Delta t = 2\Delta t_0$ im $NV_{\text{sPMM}}T_0$ -Ensemble ausgeführt.

Aus Stichproben, die aus den letzten 100 ps der Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{(n)}$ stammen und zeitliche Abstände von 1 ps haben, wurden die RDFn $g_{\text{OH}_w}^{(n)}(r)$ der GP6P-Wasserstoffatome H_w um den Carbonyl-Sauerstoff und der GP6P-Sauerstoffatome O_w um den Amid-Wasserstoff bestimmt. Hierbei wurde der Radius-Bereich $r \in [1.4, 3.0] \text{ \AA}$, in welchem sich die ersten Maxima der beiden RDFn befinden, mit einer Bin-Größe von 0.05 \AA abgetastet. Als Referenz-RDFn

$g_{\text{OH}_w}^{\text{ref}}(r)$ und $g_{\text{HO}_w}^{\text{ref}}(r)$ für die folgende Optimierung der Gaußbreiten wurden entsprechende RDFn $g^{\text{ref}}(r)$ verwendet, die von Schwörer et al. [106] durch DFT-MD-Simulationen von NMA in Wasser erzeugt wurden.

Als Zielgröße der Optimierung wurde die Wurzel $\mathcal{D}[\mathcal{G}^{(n)}]$ der Summe der quadratischen Abweichungen der RDFn $g^{(n)}(r)$ von ihren Referenzen $g^{\text{ref}}(r)$ im Bereich von $r \in [1.5, 2.5]$ Å, welcher deren erstes Maximum enthält, gewählt. Die Parameter $\mathcal{G}^{(n+1)}$ für den nächsten Schritt der Minimierung $D(\mathcal{G})$ wurden dann durch einen Simplex-Algorithmus [190] ermittelt. Nach mehreren Iteration ergab sich ein Satz optimaler Gaußbreiten \mathcal{G}_{opt} und die dazugehörigen FQ-Parameter.

Nach der Konvergenz der Optimierung wurden zusätzliche $I_{\text{sPMM/PM}}^{\text{opt}}$ Simulationen $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PM}}^{\text{opt}}$ mit einer Länge von 250 ps durchgeführt, aus denen jede Pikosekunde Schnappschüsse gezogen wurden, um aus der erzeugten Menge $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PM}}^{\text{opt}}$ von Schnappschüssen die finalen RDFn $g^{\text{opt}}(r)$ und andere statistische Observablen zu berechnen.

2.3.4. Energieerhaltung

In MD-Simulationen von konservativen Systemen, deren Dynamik mithilfe des *velocity-Verlet*-Algorithmus [178] integriert werden, ist die Energie nicht streng erhalten, sondern schwankt schwach in Abhängigkeit vom verwendeten Zeitschritt Δt . Dieser zusätzliche Beitrag wird als *shadow-Hamiltonian* bezeichnet [191]. Dieses numerische Erhaltungsgesetz kann durch die Betrachtung der Fluktuationen

$$F(t | \Delta t, \Delta t_0) \equiv [E(t | \Delta t) - \langle E(t | \Delta t) \rangle] / (\Delta t / \Delta t_0)^2 \quad (2.53)$$

der, mit dem Quadrat des Zeitschritts Δt skalierten, Gesamtenergie $E(t | \Delta t)$ (in Einheiten des Referenz-Zeitschritts $\Delta t_0 = 0.5$ fs) als Funktion der Simulationszeit t verifiziert werden. Diese sind durch

$$F(t | \Delta t, \Delta t_0) = f(t) \Delta t_0^2 + \mathcal{O}(\Delta t^2) \quad (2.54)$$

gegeben [191], d.h. sie sind, bis auf vernachlässigbare Beiträge der Ordnung Δt^2 , durch eine allgemeine oszillierende Funktion $f(t) \Delta t_0^2$ der Zeit t beschrieben. Legt man die Graphen von $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ aus zwei Simulationen mit gleichen Startbedingungen und unterschiedlichen Zeitschritten Δt übereinander, so sollten diese folglich ununterscheidbar sein.

Um zu demonstrieren, dass die in Abschnitt 2.2.2 abgeleiteten sPMM-Kräfte und deren Implementierung in IPHIGENIE [177] tatsächlich energieerhaltend sind, wurden 0.5 ps lange MD-Simulationen eines isolierten *Clusters* aus zwei sPMM-Modellen von NMA und zwei GP6P-Wassermodellen bei niedriger Temperatur durchgeführt. Abb. A.2 in Abschnitt A.5 zeigt einen Schnappschuss dieses sPMM/PM-Testsystems, welches als $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ bezeichnet wird. Die Simulationen starteten bei identischen Bedingungen und verwendeten die Zeitschritte Δt_0 und $\Delta t_0/2$. Die resultierenden Trajektorien wurden in der Menge $\mathcal{H}_{\text{check}}$ zusammengefasst. Während der Test-Simulationen war die mittlere Temperatur des *Clusters* mit $\bar{T} = 2.5$ K ausreichend niedrig, um dessen Stabilität über den betrachteten Zeitraum zu gewährleisten.

2.3.5. IR-Spektren von NMA^{FM}

Es wurden ausgedehnte MD-Simulationen von NMA^{FM} (siehe. Abschnitt 2.3.2), sowohl im Vakuum als auch in wässriger Lösung durchgeführt. Aus den resultierenden Trajektorien $\mu(t)$ des molekularen Dipolmoments wurden dann die IR-Spektren von NMA^{FM} berechnet.

300 K MD-Simulationen von isoliertem NMA^{FM}

Ein einzelnes sPMM-Modell von isoliertem NMA^{FM} wurde bei der Standard-Temperatur T_0 durch eine 50 ps Langevin-Dynamiksimulation equilibriert. Zur Bestimmung der Dynamik des Moleküls wurde dabei ein Integrations-Algorithmus zweiter Ordnung [192] mit dem Zeitschritt $\Delta t = 2\Delta t_0$ verwendet, und die Temperatur des Moleküls mit einer Zerfallszeit von 1 ps kontrolliert. Eine anschließende 500 ps lange Fortsetzung dieser stochastischen Dynamiksimulation wurde dann dazu verwendet, um einen Satz $\mathcal{I}_{\text{sPMM}}$ von $I_{\text{sPMM}} \equiv 500$ statistisch unabhängigen Phasenraum-Strukturen (Abstand 1 ps) zu erzeugen. Diese Schnappschüsse dienen als Startbedingungen für die folgenden sPMM-MD-Simulationen von isoliertem NMA^{FM}.

Nach einem Wechsel des Kraftfeldes auf MT/BP wurden ein Satz \mathcal{I}_{DFT} von $I_{\text{DFT}} \equiv 12$ NMA^{FM} Schnappschüssen für weitere 10 ps durch Langevin-Dynamik-Simulationen mit einem Zeitschritt von $\Delta t = \Delta t_0$ equilibriert. Die resultierenden I_{DFT} Phasenraum-Strukturen stellen die Startbedingungen für die folgenden Referenz-DFT-MD-Simulationen von NMA^{FM} dar.

Die Datensätze zur Berechnung der IR-Spektren von isoliertem NMA^{FM} bei T_0 , $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{DFT}}^{\text{FM}}$, wurden durch $I_{\text{sPMM}} \times 25$ ps lange sPMM-MD und $I_{\text{DFT}} \times 50$ ps lange DFT-MD-Simulationen erzeugt. In diesen Simulationen wurden Translationen und Rotationen des NMA^{FM} algorithmisch verboten. Dieser Schritt war im Fall der DFT-MD Referenz-Simulationen nötig, weil das DFT-Gitter von CPMD [90] die Isotropie des Simulationssystems zerstört und folglich die Drehimpulserhaltung verletzt [106]. Obwohl das sPMM-Kraftfeld den Drehimpuls erhält, wurden zur besseren Vergleichbarkeit mit den DFT-Simulationen auch in den sPMM MD-Simulationen die molekularen Rotationen verboten.

Schließlich wurden noch zwei weitere Arten von sPMM-MD-Simulationen durchgeführt, in denen die Startbedingungen und Simulationsdauern gegenüber den Trajektorien aus $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$ unverändert waren. Als Erstes sollten die Auswirkungen der Dipolflüsse d_i^{ζ} (vgl. Abschnitt 2.2.1) auf die Intensitäten der Amidbanden im mittleren IR-Spektrum von NMA^{FM} bestimmt werden. Deshalb wurden im Trajektoriensatz $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*}^{\text{FM}}$ die Dipolflüsse auf Null gesetzt. Als Zweites sollten die Auswirkungen der Vibrations-Rotations-Kopplung auf die Gasphasen-IR-Spektren von NMA^{FM} bei T_0 ermittelt werden. Zu diesem Zweck durfte das NMA^{FM}-Molekül in den Trajektorien aus der Menge $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^f}^{\text{FM}}$ frei rotieren.

MD-Simulationen von NMA^{FM} in GP6P Wasser

Durch das Einfrieren der Methylgruppen konnten die DFT/PMM- und sPMM/PMM-Schnappschuss-Mengen von NMA in GP6P-Wasser, $\mathcal{I}_{\text{DFT/PMM}}$ und $\mathcal{I}_{\text{sPMM/PMM}}$, als Startbedingungen für

MD-Simulationen von NMA^{FM} im $NV_{\text{sPMM}}T_0$ -Ensemble verwendet werden. Hierbei war der Bussi-Thermostat [188] ausschließlich an das Lösungsmittel gekoppelt. Während jede der 24 Referenz-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}^{\text{FM}}$ nur einen Zeitraum von 50 ps überspannte, wurden die $I_{\text{sPMM/PMM}} = 16$ Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{FM}}$ auf 250 ps ausgedehnt. An dieser Stelle möchte ich meinem Kollegen Magnus Schwörer danken, welcher die DFT/PMM-MD-Simulationen durchgeführt hat.

Es wurde ein zusätzlicher Satz von Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*/\text{PMM}}^{\text{FM}}$ mit gleichen Startbedingungen und gleicher Länge erzeugt, in dem die Dipolflüsse ($\mathbf{d}_i^{\zeta} \equiv 0$) vernachlässigt wurden. Diese Simulationen dienen hauptsächlich dazu, den erwarteten Einfluss der Deformationsdipole erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ auf die mittlere Geometrie des NMA^{FM} (vgl. Abschnitt 2.2.2) zu ermitteln.

Berechnung der IR-Spektren aus den MD-Trajektorien

Durch die Anwendung der FTTCF-Methode [73, 81] auf jede Trajektorie des Dipolmoments $\mu(t)$ von NMA^{FM} , die Skalierung der daraus resultierenden IR-Spektren mit dem harmonischen Quantenkorrekturfaktor [82] und einer Glättung mit einem Gaußkern [37] der Breite 1 cm^{-1} (bei den Trajektorien $\mathcal{T}_x^{\text{FM}}$ mit $x \in \{\text{sPMM}, \text{sPMM}^*, \text{sPMM}^{\text{r}}\}$) bzw. 3 cm^{-1} ($\mathcal{T}_x^{\text{FM}}$ mit $x \in \{\text{DFT}, \text{DFT/PMM}, \text{sPMM/PMM}, \text{sPMM}^*/\text{PMM}\}$) ergab sich schließlich für jede Kraftfeldbeschreibung I_x das zugehörige IR-Spektrum.

Die aus den DFT und DFT/PMM MD-Simulationen abgeleiteten IR-Spektren wurden zusätzlich mit dem Faktor $\kappa = 1.03345$ skaliert, der die AI-Frequenz von isoliertem NMA aus (MT/BP)-MD-Simulationen auf den experimentellen Wert [41] aus Gasphasen-Spektroskopie setzt [106]. Die finalen Spektren wurden durch die Mittelung über alle Einzelspektren der zugehörigen Mengen $\mathcal{T}_x^{\text{FM}}$ von MD-Trajektorien bestimmt. Somit dienen die Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT}}^{\text{FM}}$, $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$, $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*}^{\text{FM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^{\text{r}}}^{\text{FM}}$ zur Vorhersage der Gasphasen-Spektren von NMA^{FM} , und die Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}^{\text{FM}}$, $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{FM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*/\text{PMM}}^{\text{FM}}$ als Datenbasis zur Berechnung der Spektren von NMA^{FM} in Wasser.

2.4. Resultate

Die Darstellung der Resultate erfolgt in drei Schritten: Zuerst werden die Ergebnisse der Parametrisierung vorgestellt und kurz diskutiert. Danach wird bewiesen, dass die Dynamik, die aus dem sPMM-Kraftfeld folgt, vollständig energieerhaltend ist. Abschließend wird die Qualität des sPMM-Kraftfeldes durch den Vergleich der IR-Spektren aus den sPMM- und DFT-Beschreibungen des AG-Modellmoleküls NMA^{FM} (vgl. Abschnitt 2.3.2) in der Gasphase und in GP6P-Wasser bewertet.

2.4.1. Das sPMM-Kraftfeld für AGn

Einige Parameter der beiden Teilmodelle des sPMM-Kraftfeldes für AGn leiten sich aus den, in Unterabschnitt 2.3.2 beschriebenen, DFT-Rechnungen am Ensemble der vier isolierten und

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

streng planaren NMA-Konfigurationen X ab. Dies umfasst die Nullfeld-Werte q_u^0 der gaußschen Ladungsverteilungen an den vier zentralen Atomen der AG einerseits (vgl. Abschnitt 2.3.2), und andererseits die *in-plane*-Komponenten der Dipolflüsse d_i^ζ , die zu den P nicht-redundanten internen *in-plane* Auslenkungs koordinaten ζ_i (2.3.2) gehören. Die resultierenden Nullfeld-Partialladungen q_u^0 stehen in der ersten Zeile von Tab. 2.1 und die Dipolfluss-Parameter d_i^ζ befinden sich in Tab. A.1 in Anhang A.

Tab. 2.1.: Nullfeldladungen q_u^0/e der zentralen AG-Ladungen.

u	O	C'	N	H
sPMM	-0.478	0.458	-0.387	0.247
C22 [111]	-0.51	0.51	-0.47	0.31

Tab. 2.1 vergleicht zudem die Ladungen q_u^0 der zentralen AG-Atome mit den statischen Partialladungen des C22-Kraftfeldes [111], die sich in der zweiten Zeile befinden. Es sei darauf hingewiesen, dass die Ladungen der zentralen AG-Atome in beiden Fällen eine Gesamtladung von $Q^{\text{AG}} = -0.16 e$ haben. Trotzdem ist der Kern der isolierten AG im C22-Modell um etwa 15 % polarer als im FQ-Modell. Dieses Ergebnis ist wenig überraschend, weil Standard-Kraftfelder wie das C22 mit dem Ziel entwickelt wurden, die chemischen Bindungsmotive in kondensierter Phase zu modellieren. Da dort, wie in Unterabschnitt 1.5.3 gezeigt wurde, die elektrostatische Signatur von AGn durch das mittlere Reaktionsfeld stark polarisiert ist, verwenden nicht-polarisierbare Kraftfelder entsprechend angepasste Partialladungen um diese Effekte zu kompensieren.

Die zwei verbleibenden Parametersätze zur Vervollständigung des sPMM-Kraftfeldes für AGn, also die Gaußbreiten σ_u der zentralen Ladungsverteilungen sowie die Elemente J_{uv}^{-1} der symmetrischen Antwortmatrix [vgl. Glg. (2.45)], wurden aus der Menge $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ von Schnappschüssen [106] nach den in Unterabschnitt 2.3.3 beschriebenen Verfahren berechnet. Die Ergebnisse der gemeinsamen Optimierung der Parameter σ_u und J_{uv}^{-1} sind in Tab. 2.2 und Tab. A.4 in Abschnitt A.4 aufgeführt.

Die Gaußbreiten σ_u

Die Werte $\sigma_u \leq 0.86 \text{ \AA}$ der berechneten Gaußbreiten aus Tab. 2.2 zeigen, dass sich die Ladungsverteilung der zentralen AG-Ladungen fast vollständig innerhalb jener geschlossenen Oberfläche befindet, die zur Berechnung der ESP-Ladungen verwendet wurde und das Molekül im Abstand von 2.5 \AA umgibt.

Tab. 2.2.: Gaußbreiten σ_u der zentralen AG-Atome

u	O	C'	N	H
$\sigma_u/\text{\AA}$	0.689	0.588	0.859	0.520

Abb. 2.2 zeigt anhand der Ähnlichkeiten der, aus den MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{opt}}$ abgeleiteten, RDFn $g_{\text{OH}_w}(r)$ und $g_{\text{HO}_w}(r)$ (schwarze Linien) mit den DFT-MD-Referenzen [106] (graue

Linien), dass die Optimierung der Gaußbreiten σ_u ihr Ziel, nämlich die Minimierung der Abweichungen zwischen den beiden Beschreibungen, weitestgehend erreicht hat.

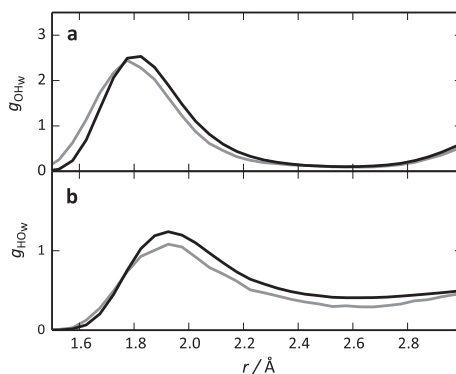


Abb. 2.2.: RDFn (a) $g_{\text{OH}_w}(r)$ und (b) $g_{\text{HO}_w}(r)$ der Lösungsmittel-Wasserstoffe H_w in der Umgebung des Carbonyl-Sauerstoffs bzw. der Lösungsmittel-Sauerstoffe O_w in der Umgebung des Amid-Wasserstoffs. Die gezeigten Daten sind aus den Schnappschüssen $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{opt}}$ (schwarz) berechnet worden und werden mit Referenz-Daten [106] DFT-MD-Simulationen (grau) verglichen.

Nach Schwörer et al. [106] sind auch die entsprechenden RDFn aus den Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ sehr nah an der DFT-MD-Referenz. Somit ähneln sich die lokalen Strukturen von Wasserstoffbrückenbindungen um die lösungsmittel-exponierten $\text{C}'=\text{O}$ und $\text{C}'-\text{N}$ Gruppen des NMA in allen drei Beschreibungen (DFT, DFT/PMM und sPMM/PMM).

Polarisationseffekte im Kern von AGn

Die symmetrische Antwortmatrix J_{uv}^{-1} aus Tab. A.4 in Unterabschnitt A.4.2, welche die externen elektrostatischen Potentiale $\varphi(\mathbf{r}_v | \mathcal{G})$ innerhalb einer AG in die Polarisationsladung p_u eines zentralen AG-Atoms u [vgl. Glg. (2.45)] überführt, wurde durch die Minimierung der mittleren quadratischen Abweichung zwischen ESP- und FQ-Ladungen für die Schnappschüsse aus $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ bestimmt (vgl. Abschnitt 2.3.3).

Da die Solvatstrukturen in DFT/PMM- und sPMM/PMM-Simulationen, wie anhand von Abb. 2.2 gezeigt wurde, einander sehr ähnlich sind, und ferner die Parameter des FQ-Modells aus DFT bzw. DFT/PMM-Rechnungen abgeleitet wurden, kann erwartet werden, dass die DFT und die sPMM-Beschreibung auch ähnliche elektrostatische Polarisierungseffekte für das NMA in Wasser vorhersagen. Um diese Erwartung zu überprüfen, wurden die mittleren Ladungen $\langle q_u \rangle$ der zentralen AG-Atome für die Schnappschuss-Mengen $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ und $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{opt}}$, die aus den entsprechenden MD-Trajektorien entnommen wurden (siehe Abschnitt 2.3.3), berechnet. Tab. 2.3 zeigt die Ergebnisse und vergleicht sie mit den statischen Partialladungen des C22-Kraftfeldes [111].

Durch den Vergleich der mittleren Partialladungen $\langle q_u \rangle$ der zentralen AG-Atome, deren Standardfehler des Mittelwerts stets unter 1 % liegt, aus den sPMM/PMM-MD-Simulationen mit jenen aus den DFT/PMM-MD-Referenzen sieht man, dass diese um weniger als 10 %

Tab. 2.3.: Mittlere Ladungen $\langle q_u \rangle / e$ von NMA in Wasser.

Quelle \ u	O	C'	N	H
DFT/PMM-MD	-0.791	0.618	-0.318	0.331
sPMM/PMM-MD	-0.802	0.617	-0.310	0.335
C22 [111]	-0.51	0.51	-0.47	0.31

voneinander abweichen. Diese Ähnlichkeit zeigt, dass das FQ-Modell für den AG-Kern von NMA nicht nur zu einer korrekten Solvatstruktur (vgl. Abb. 2.2) in Wasser führt, sondern dass auch die Polarisierungseffekte der elektrostatischen Signatur denen seines DFT-Vorbildes sehr nahe kommen. Ferner zeigen alle MD-Resultate, dass das Reaktionsfeld des Wassers (durch elektronische Polarisierung) die mittlere Polarität des AG-Kerns im Vergleich zum isolierten Fall aus Tab. 2.1 merklich erhöht. Diese ist sowohl in der DFT als auch in der FQ-Beschreibung deutlich größer beim C22-Modell. Obwohl in allen drei Beschreibungen die mittleren Ladungen $\langle q_u \rangle$ in der Summe den Wert $Q_{AG} = -0.16 e$ haben, unterscheiden sich deren interne Verteilung teils stark. So weist C22-Kraftfeld die überschüssige Ladung Q_{AG} vollständig der N-H-Gruppe zu, während sich Q_{AG} durch die Polarisierung in den beiden anderen Modellen in erster Linie auf die C'=O-Gruppe verschiebt.

Elektronegativitäten χ_u der zentralen AG-Atome

Nach dem in Unterabschnitt A.4.1 beschriebenen Vorgehen wurde aus der LR-Matrix aus Tab. A.4 deren Inverse J_{uv} [definiert in Glg. (A.13)] konstruiert. Gemäß Glg. (2.47) sind die Elektronegativitäten χ_u der zentralen AG-Atome u dann Linearkombinationen der Abweichungen $\Delta q_v^0 = q_v^0 - Q_{AG}^0 / |I|$ der Nullfeld-Partialladungen q_v^0 von der mittleren Ladung $Q_{AG}^0 / |I|$. Hierbei sei angemerkt, dass die so erhaltenen Werte von χ_u relativ zur Referenzelektronegativität $\chi_H \equiv 0$ [Glg. (A.25)] definiert sind. Die erste Zeile von Tab. 2.4 zeigt nun die Werte, welche sich in der Parametrisierung ergaben.

Tab. 2.4.: Elektronegativitäten χ_u der zentralen AG-Atome relativ zu χ_H .

Quelle \ u	Einheit	O	C'	N	H
diese Arbeit	kcal/(mol e)	150.55	95.25	76.24	0
Patel [156]	kcal/(mol e)	191.45	97.48	78.12	0
Rick [139]	kcal/(mol e)	166.03	83.02	124.52	0

Tab. 2.4 vergleicht ferner die berechneten χ_u dieses FQ-Modells mit den Werten älterer FQ-Modelle [139, 156], die hier zur besseren Vergleichbarkeit ebenfalls relativ zu χ_H angegeben wurden. Während jene χ_u , die im Rahmen dieser Arbeit aus den DFT/PMM-MD Simulations-Schnappschüssen [106] $S_{\text{DFT/PMM}}$ berechnet wurden, denen Patel et al. [156] mit einer mittleren Abweichung von nur 9 % stark ähneln, gibt es zu den älteren Werten von Rick et al. [139] deutlich größere Abweichungen von etwa 30 %. Somit stützen sich die Ergebnisse dieser Arbeit und jene von Patel et al. [156] gegenseitig.

Die Parameter q_u^0 , σ_u , χ_u und J_{uv}^{-1} in den Tabellen 2.1, 2.2, 2.4 und A.4 komplettieren die Beschreibung des FQ-Modells für AGn von Polypeptiden. Sie sorgen dafür, dass die sPMM/PMM-Beschreibung von NMA in Wasser eine sehr gute Näherung der DFT/PMM-Beschreibung ist, und gewährleisten, dass sich die ähnliche Wasserstoffbrücken-Motive und intramolekulare Ladungsverteilungen wie in der Referenz einstellen. Ferner kann man auch erwarten, dass das Dipolmoment von NMA in Wasser durch das sPMM-Kraftfeld mit, mit DFT vergleichbarer, Qualität beschrieben wird.

Dipolmoment von NMA

Um dies zu überprüfen wurde für jeden Schnappschuss i aus der Menge $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ das Dipolmoment μ^{DFT} des DFT-Fragments des NMA berechnet. Dann wurde für jeden dieser Schnappschüsse i das DFT-Fragment durch ein sPMM-Modell ersetzt, dessen Dipolmoment μ_i^{sPMM} bestimmt, und somit der Tupel $\{(\mu_i^{\text{DFT}}, \mu_i^{\text{sPMM}}) \mid i \in \mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}\}$ korrespondierender Dipolmomente erzeugt. Da das molekulare Dipolmoment von NMA in flüssiger Phase hauptsächlich in negativer y -Richtung des molekularen Koordinatensystems aus Abb. 1.7 orientiert ist, kann die Korrelation der beiden Beschreibungen am besten anhand der y -Komponenten der μ_i verglichen werden.

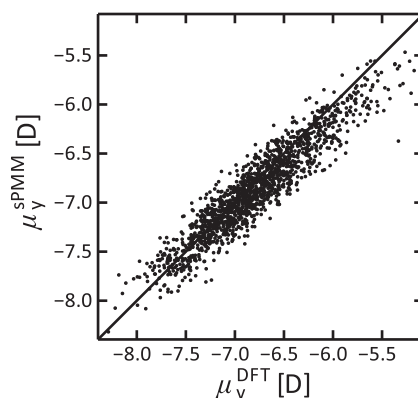


Abb. 2.3.: Korrelation der Komponente μ_y des DFT-Dipolmoments des sPMM- und DFT-Modells von NMA in GP6P-Wasser, orientiert im molekülfesten Koordinatensystem (vgl. Abb. 1.7).

Abb. 2.3 zeigt die resultierende Dipolkorrelation als Punkte und deutet eine perfekte Korrelation durch die diagonale Linie an. Man kann erkennen, dass die sPMM und die DFT-Beschreibung der y -Komponente des NMA-Dipolmoments sehr ähnliche Ergebnisse liefern, was durch den Wert von 0.18 D für die Standardabweichung von der idealen Korrelation bestätigt wird.

Der Großteil der Dipolmomente wird durch die starken elektrostatischen Felder innerhalb des Lösungsmittel-Käfigs induziert. Tab. 2.5 veranschaulicht diese Tatsache durch den Vergleich verschiedener Beschreibungen des Dipolmoments μ^g in der Gasphase mit dessen Dipolmoment μ^{aq} in flüssiger Phase. Für μ^g liegt glücklicherweise der experimentelle Wert von 3.8 D vor [156].

Tab. 2.5.: Beschreibungen des Dipolmoments μ von NMA.

Methode	DFT	sPMM	FQ _{Patel} [156]	FQ _{Rick} [139]
μ^g/D	3.8	3.8	3.6	3.9
μ^{aq}/D	6.9	7.3	7.2	5.8

Bei Betrachtung der ersten Zeile aus Tab. 2.5 sieht man sofort, dass die DFT- und die sPMM-Beschreibungen des isolierten NMA aus dieser Arbeit den experimentellen Gasphasenwert reproduzieren. Aber auch die beiden älteren FQ-Modell von Patel et al. [156] und Rick et al. [139] liefern recht genaue Beschreibungen von μ^g . In der zweiten Zeile von Tab. 2.5 sind die mittleren Dipolmomente μ^{aq} von NMA in GP6P-Wasser aufgeführt, die sich aus der DFT- und sPMM-Beschreibung des NMA mit den entsprechenden Schnappschuss-Ensembles $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ und $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{opt}}$ ergeben. Sie sind um 82 % bzw. um 92 % größer als μ^g .

Eines [156] der beiden zitierten FQ-Modelle, welches das sog. TIP4P-FQ Potential [153] als Wassermmodell verwendet, sagt mit einer Zunahme des Dipolmoments von 100% einen ähnlich starken Solvatisierungs-Effekt voraus. Beim älteren Modell [139] ergibt sich lediglich eine Zunahme von 49 %. Es zeigen jedoch alle Beschreibungen, dass die AG in NMA stark polarisierbar ist und bestätigen die einfache Valenzbindungs-Überlegung aus Abb. 1.6. Dieser Effekt wird im nicht-polarisierbaren C22-Kraftfeld, welches dem Dipolmoment von NMA stets den recht kleinen Wert von $\mu = 4.2$ D zuweist, selbstverständlich nicht berücksichtigt.

2.4.2. Energieerhaltung

Um die Energieerhaltung sPMM/PMM-MD-Simulationen einem sensiblen Test [175, 176] zu unterziehen, wurde der in Abb. A.2 (Abschnitt A.5) dargestellte, kleine *Cluster* $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ aus zwei sPMM-Modellen von NMA sowie zwei GP6P-Wassermmodellen verwendet. Diese Zusammensetzung gewährleistet nicht nur elektrostatische Wechselwirkungen zwischen den Deformationsdipolen erster und zweiter Ordnung sowie den FQ-Ladungen, die sich jeweils in den beiden NMA-Molekülen befinden, sondern auch Wechselwirkungen dieser elektrostatischen Objekte mit den statischen Gaußladungen und den induzierten gaußschen PMM-Dipolen der GP6P-Wassermmodelle.

Die skalierten Energiefluktuationen $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ aus Glg. (2.53) wurden aus den zwei 0.5 ps MD-Trajektorien von $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ extrahiert und in der Menge $\mathcal{H}_{\text{check}}$ zusammengefasst (vgl. Unterabschnitt 2.3.4). Sie sind nun in Abb. 2.4 übereinander (graue Linie: $\Delta t_0 = 0.5$ fs; schwarze gestrichelte Linie: $\Delta t_0/2$) als Funktionen der Simulationszeit t eingezeichnet.

Abb. 2.4 demonstriert anhand der nahezu perfekten Übereinstimmung der beiden Linien, dass die Energiefluktuationen $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ der beiden sPMM/PMM-MD-Simulationen unabhängig vom Zeitschritt Δt die gleiche Funktion $f(t)\Delta t_0^2$ ergeben. Somit erfüllen sie jene Bedingung, die nach Glg. (2.54) an ein hamiltonsches System gestellt wird, dessen Dynamik mithilfe des *velocity-Verlet*-Algorithmus [178] numerisch integriert wird. Dieses Resultat beweist die energieerhaltende Wirkung der sPMM-Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ auf die Atome u in der

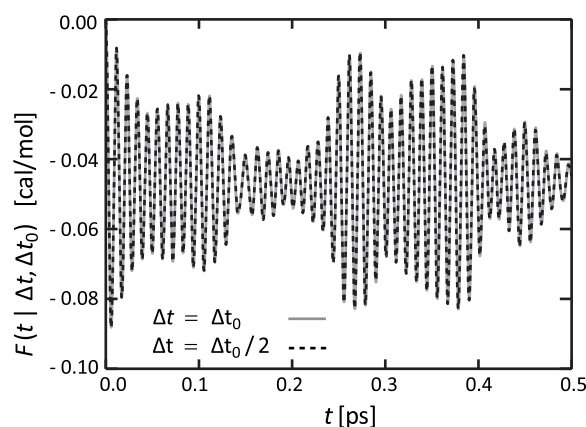


Abb. 2.4.: Skalierte Energiefluktuationen $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ in den beiden sPMM/PMM-MD-Simulationen des $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ -Clusters mit den Zeitschritten Δt_0 (graue durchgezogene Linie) und $\Delta t_0/2$ (schwarze gestrichelte Linie). In den Simulationen wurden die energieerhaltenden Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ aus den Gln. (2.34) und (2.49) zur Integration der Bewegungsgleichungen verwendet. Die Startbedingungen waren identisch.

m -ten AG, welche von den Deformationsdipolen $\boldsymbol{\mu}_\zeta(\zeta)$ und den Polarisationsladungen $p_{m,u}$ hervorgerufen werden.

Abschließend kann man festhalten, dass die analytische Ableitung der sPMM-Kräfte aus Abschnitt 2.2.2 ebenso korrekt ist wie deren Implementierung in IPHIGENIE [177]. In Abb. A.3 in Abschnitt A.6 ist ein Gegenbeispiel dargestellt, welches die Sensitivität des obigen Tests demonstriert.

2.4.3. IR-Spektren von NMA^{FM}

Nachdem nun das sPMM-Kraftfeld für einzelne AGn eingeführt und sein hamiltonscher Charakter nachgewiesen wurde, folgt nun das eigentliche Ziel dieses Kapitels, nämlich die Beschreibung der Amidbanden einzelner AGn unter Verwendung des molekularen Modells NMA^{FM} (siehe Abschnitt 2.3.2).

Isoliertes NMA^{FM}

Im Folgenden werden die IR-Spektren eines bei 300 K vibrierenden, isolierten NMA^{FM} betrachtet, die aus den MD-Simulationen abgeleitet wurden. Durch den Vergleich mit den Ergebnissen aus den DFT-MD-Referenz-Simulationen soll die Qualität des sPMM-Kraftfeldes bewertet werden. Dabei wurden die Referenz-Simulationen mit dem bewährten MT/BP-Ansatz durchgeführt und die resultierenden Spektren mit einem geeigneten Faktor skaliert. Mit diesem Vorgehen, so haben es Schwörer et al. [106] gezeigt, lässt sich das experimentelle [41] Gasphasen-IR-Spektrum von NMA sehr genau reproduzieren.

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

Abb. 2.5 vergleicht das IR-Spektrum des isolierten und nicht rotierenden NMA^{FM} , das aus den Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$ (schwarze gestrichelte Linie) bestimmt wurde, mit dem entsprechenden Referenzspektrum (graue Linie) aus $\mathcal{T}_{\text{DFT}}^{\text{FM}}$ (vgl. Abschnitt 2.3.5).

Es sei zunächst angemerkt, dass das NMA^{FM} Referenzspektrum in der betrachteten spektralen Region deutlich weniger Banden aufweist als das DFT-MD Spektrum des normalen NMA [106], in dem sich die Methylgruppen deformieren dürfen. Die verschiedenen Banden der Methyl-Schwingungsmoden fallen aufgrund des *methyl-freezing* (vgl. Abschnitt 2.3.2) weg, und das resultierende Spektrum des NMA^{FM} enthält ausschließlich die Amidbanden AI-III.

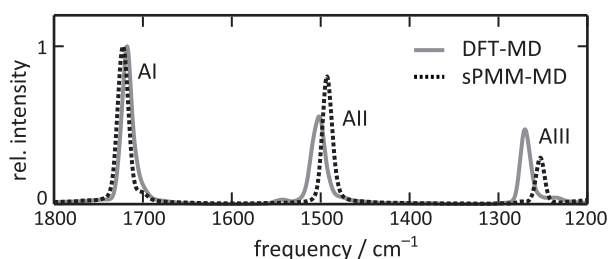


Abb. 2.5.: IR-Spektren des isolierten und nicht-rotierenden NMA^{FM} aus den 300 K MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT}}^{\text{FM}}$ (grau) und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$ (schwarz gestrichelt). Die Intensität der Spektren wurde jeweils auf die Höhe der AI-Bande normiert. Diese Normierung wurde auch auf allen weiteren gezeigten Spektren angewendet.

Der Vergleich der beiden Spektren in Abb. 2.5 zeigt, dass die sPMM-Beschreibung der DFT-Referenz sehr ähnlich ist, obwohl es sich hierbei um ein klassisches Kraftfeld handelt. Vergleicht man hingegen den Rechenaufwand der beiden Methoden miteinander, so kann man deutlich größere Unterschiede beobachten. Für einen einzelnen Integrationsschritt ist die sPMM-MD im Vergleich zur DFT-MD um den Faktor 10^6 schneller (gemessen auf einem Kern eines Arbeitsplatzrechners).

Trotzdem zeigen sich in Abb. 2.5 aber auch gewisse Unterschiede. So überschätzt die sPMM-die DFT-MD Referenz-Frequenz der AI-Bande von $\nu_{\text{AI}}^{\text{DFT}} = 1718 \text{ cm}^{-1}$ um 4 cm^{-1} , und unterschätzt die Frequenzen $\nu_{\text{AII}}^{\text{DFT}} = 1502$ und $\nu_{\text{AIII}}^{\text{DFT}} = 1271$ um 9 cm^{-1} bzw. um 17 cm^{-1} . Hierbei sei angemerkt, dass die Unterschätzung der AII-Frequenz durch die Vergrößerung der Nullfeld-Kraftkonstanten $\hat{k}_{8,8}(0)$ und $\hat{k}_{13,13}(0)$, welche die Steifheit des relevanten N-H-Biegepotentials bestimmen, um etwa 1.2 % korrigiert werden könnte (eine Definition der IKn befindet sich in Abb. 2.1; die Amidmoden sind in Abb. 1.4 dargestellt). Von einer solchen Korrektur wurde jedoch abgesehen und weiterhin die ursprünglichen, in Tab. A.2 aufgeführten Parameter verwendet.

Ferner überschätzt das klassische sPMM-Modell die relative Intensität I_{AII} der AII-Bande um 30 %, während es I_{AIII} um 40 % unterschätzt. Jedoch liefert die sPMM-MD die (auch experimentell beobachtete [41]) richtige Reihenfolge der Intensitäten $I_{\text{AI}} > I_{\text{AII}} > I_{\text{AIII}}$, was einem zu dem Schluss führt, dass das aus sPMM-MD abgeleitete IR-Spektrum eine sehr gute Näherung des (deutlich rechenintensiveren) Referenz-Spektrums DFT-MD ist.

Spektrale Auswirkungen der Dipolflüsse Die Ähnlichkeit der Intensitäten der IR-Banden in den Spektren der verschiedenen Beschreibungen ist eine Folge der Einbeziehung der Dipolflüsse d_i^ζ und der daraus folgenden Deformationsdipole erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ in das sPMM-Kraftfeld. [vgl. Gln. (2.22), (2.30) und (2.29)].

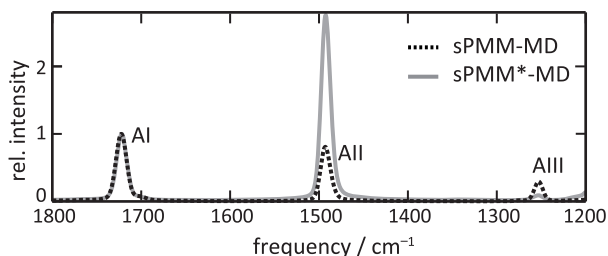


Abb. 2.6.: IR-Spektren des nicht-rotierenden und isolierten NMA^{FM} aus den 300 K MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{PMM}^*}^{\text{FM}}$ (grau), welche die Dipolflüsse d_i^ζ vernachlässigen, und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$, in denen die Dipolflüsse berücksichtigt werden (schwarz gestrichelt, bereits in Abb. 2.5 mit einer anderen Intensitäts-Skala gezeigt).

Diese Behauptung wird nun durch Abb. 2.6 belegt, in der die Auswirkungen des Abschaltens der Dipolflüsse illustriert werden. Hierzu zeigt die schwarz gestrichelte Linie zunächst das IR-Spektrum von isoliertem NMA^{FM} aus den Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$, welches schon in Abb. 2.5 abgebildet wurde. Die graue Linie zeigt nun das entsprechende IR-Spektrum aus den Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*}^{\text{FM}}$ (grau), in denen sämtliche Deformationsdipole erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ vollständig vernachlässigt wurden (vgl. Abschnitt 2.3.5). Diese Vernachlässigung lässt die spektralen Positionen der drei gezeigten Amidbanden invariant, während sie deren relative Intensitäten drastisch verändert. Es zeigt sich, dass die AII-Bande mehr als doppelt so intensiv wird wie die AI-Bande, während andererseits die AIII stark an Intensität verliert. Letztlich ergibt sich die Intensitäts-Reihenfolge $I_{\text{AII}} > I_{\text{AI}} > I_{\text{AIII}}$, welche im Widerspruch zu den experimentellen Beobachtungen [41] von NMA, als auch zu den DFT-MD Ergebnissen von NMA^{FM} an Abb. 2.5 steht.

Die Beobachtung, dass die Nicht-Berücksichtigung von Dipolflüssen zu qualitativ falschen Intensitäten der Amidbanden führt, wurde auch schon in der Vorgängerarbeit von Schultheis et al. [37] gemacht. Dabei zeigte sich im IR-Spektrum von isoliertem NMA aus MD-Simulationen, in denen die AG durch eine frühe Version des PMMII-Kraftfeldes beschrieben wurde, ein ganz ähnliches Bild. In der entsprechende Abb. 10 D aus Literaturzitat [37] sieht man, dass auch diese Kraftfeld-Version, welche lediglich statische Partialladungen verwendete und keine Dipolflüsse d_i^ζ einbezog, den Amidbanden falsche Intensitäten zuwies. Da sich dort die Methylgruppen in den entsprechenden MD-Simulationen deformieren durften, befinden sich in diesem Spektrum (im Gegensatz zu Abb. 2.6) zudem noch die Banden der Methylmoden. Durch den Vergleich mit dem entsprechenden Spektrum des NMA^{FM} (graue Linie in Abb. 2.6) kann man schlussfolgern, dass die Methylmoden keinen Einfluss auf die Intensitäten der Amidbanden haben.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass ein klassisches Kraftfeld für eine einfache AG anscheinend nur dann die richtige Intensitäts-Reihenfolge $I_{\text{AI}} > I_{\text{AII}} > I_{\text{AIII}}$ aus MD-Simulationen vorhersagen kann, wenn die Dipolflüsse d_i^ζ korrekt einbezogen werden. Dies steht

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

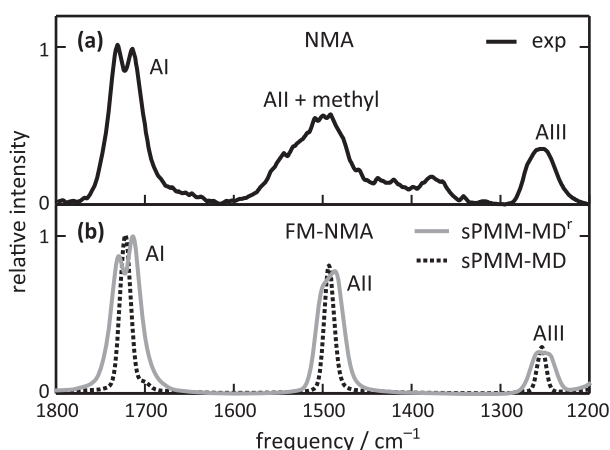


Abb. 2.7.: (a) IR-Spektrum von NMA in der Gasphase [41] (Zuordnungen von Literaturzitat 106 übernommen). (b) sPMM-MD Vorhersage für das IR-Spektrum von NMA^{FM} , dass entweder frei bei 300 K rotiert und vibriert (grau durchgezogen), oder nur vibriert (schwarz gestrichelt, siehe ebenfalls Abb. 2.5 und 2.6).

in Einklang mit früheren Beobachtungen von Schropp [127], welcher in vorläufigen (siehe Anhang D) Ergebnissen aus MD-Simulationen von NMA in einem nicht-polarisierbaren Vierpunkt-Wassermodell [131] aufzeigte, dass die Inklusion von Ladungsflüssen bei der Berechnung des molekularen Dipolmoments das Intensitätsverhältnis von AI- zu AII-Bande verbessert.

Rotations-Vibrationskopplung In den MD-Simulationen, welche den IR-Spektren in den Abb. 2.5 und 2.6 zugrunde liegen, durfte das sPMM-Modell des NMA^{FM} keine Translations- oder Rotationsbewegungen ausführen. Ein Molekül in der Gasphase würde beim Raumtemperatur hingegen rotieren und die angeregten Rotationsmoden würden dann mit den Vibrationsmoden koppeln. Daraus ergibt sich die typische Rotations-Feinstruktur der Vibrationsbanden, welche für kleine Moleküle im Allgemeinen gut aufgelöst werden kann [193].

Im Fall des Gasphasen-IR-Spektrums [41] des recht großen Moleküls NMA, führt diese Vibrations-Rotations-Kopplung bei den meisten Banden lediglich zu einer Verbreiterung. Nur im Fall der AI-Bande verursacht sie eine ausgeprägte Doppelpeak-Struktur [194].

Das graue durchgezogene Spektrum in Abb. 2.7 b zeigt ein klassisches Modell der Vibrations-Rotations-Kopplung der Modellverbindung NMA^{FM} , welches aus den MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^{\text{r}}}^{\text{FM}}$ berechnet wurde. In diesen MD-Simulationen durfte das NMA^{FM} nicht nur vibrieren, so wie in den bereits diskutierten Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$, deren Ergebnisse nochmals als schwarz gestricheltes Spektrum in Abb. 2.7 b dargestellt sind, sondern auch frei im Raum rotieren. Beim Vergleich der beiden Spektren erkennt man, dass die klassisch modellierte Vibrations-Rotations-Kopplung zu einer Aufspaltung der AI-Bande und einer Verbreiterung der Banden AII und AIII führt. Die spektralen Lagen sind jedoch von diesen Verbreiterungen nicht berührt.

Als Folge dieser Aufspaltung und den Verbreiterungen ähnelt das graue Spektrum in (b) dem experimentellen Spektrum aus (a) deutlich stärker, als es das schwarz gestrichelte Spektrum

in (b) tut, in welchem die Vibrations-Rotations-Kopplung ausgeschlossen ist. Obwohl die Methylmoden des NMA, die im experimentellen Gasphasen-Spektrum offensichtlich stark mit der AII-Mode koppeln, in den beiden sPMM-Beschreibungen des NMA^{FM} nicht vorhanden sind, vergleichen sich die Lagen der Maxima der Amidbanden, insbesondere im grauen Spektrum, sehr gut mit den experimentellen Daten. Die beiden AI-Maxima liegen beispielsweise bei 1729 cm^{-1} und 1713 cm^{-1} , und sind somit fast identisch mit den experimentellen Lagen von 1731 cm^{-1} bzw. 1714 cm^{-1} [41]. Die vorhergesagten Frequenzen der beiden verbleibenden Amidbanden weichen von den experimentellen Werte um lediglich -7 cm^{-1} (AII) bzw. -3 cm^{-1} (AIII) ab.

Die oben exemplarisch am (bei Raumtemperatur) rotierenden und vibrierenden NMA^{FM} Modellmolekül gezeigte, klassische sPMM-MD Beschreibung der Vibrations-Rotations-Kopplung beruht auf dem hamiltonschen Charakter der simulierten Dynamik, welcher die Drehimpulserhaltung beinhaltet.¹ Im Gegensatz dazu verletzen DFT-MD-Simulationen dieses Erhaltungsgesetz, wenn ein gitterbasiertes Programm wie CPMD [90] verwendet wird. Da das Gitter die räumliche Isotropie zerstört, kann der Vibrations-Rotations-Doppelpeak der AI-Bande von NMA nicht mit im Rahmen einer DFT-MD-Simulation aufgelöst werden. Neben der deutlich erhöhten Rechengeschwindigkeit sind die sPMM-MD den DFT-MD-Simulationen in diesem Punkt somit überlegen.

NMA^{FM} in wässriger Lösung

Bisher wurde die Qualität der sPMM-Kraftfeldes für AGn lediglich in Abwesenheit externer Felder untersucht. Beim Transfer in eine polare, kondensierte Umgebung erfahren die IR-Spektren von AGn hingegen starke solvatochrome Verschiebungen, wie Unterabschnitt 1.5.2 dargestellt wurde. Beispielsweise verschiebt sich die AI-Bande beim Transfer von NMA in wässrige Lösung um -98 cm^{-1} ins Rote und die AII- und AIII-Banden um 83 cm^{-1} bzw. 62 cm^{-1} ins Blaue [41, 106]. In den geeignet skalierten DFT/PMM-Resultaten von Schwörer et al. [106], bei denen ebenfalls der MT/BP-Ansatz für das NMA sowie das GP6P-Wassermodell verwendet wurde, wird die Rotverschiebung der AI-Bande um 10 cm^{-1} unterschätzt, und die Blauverschiebungen der AII und AIII exakt getroffen bzw. um 9 cm^{-1} unterschätzt (jeweils im Vergleich mit [41]).

Qualität des sPMM-Kraftfeldes Das graue Spektrum in Abb. 2.8 wurde mithilfe der FTTCF-Methode aus den hybriden MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}^{\text{FM}}$ (vgl. Abschnitt 2.3.5) berechnet, die unsere Referenz für die Dynamik von NMA^{FM} in Wasser bei 300 K darstellen. Trotz des Einfrierens der Methylgruppen werden die solvatochromen Verschiebungen, welche experimentell [41] für die Amidbanden von NMA in Wasser beobachtet werden, sehr gut beschrieben (mit absoluten Abweichungen von 6 cm^{-1} für AI-III). In Tab. A.5 in Anhang A sind die Frequenzen aller der Amidbanden AI-III von NMA und NMA^{FM} aufgelistet, welche sowohl experimentell [41] als auch aus MD-Simulationen bestimmt wurden.

¹Die in Unterabschnitt 2.4.2 hergeleiteten Kräfte tragen hierzu im isolierten Fall jedoch nicht bei, da sie in Abwesenheit eines externen Feldes verschwinden.

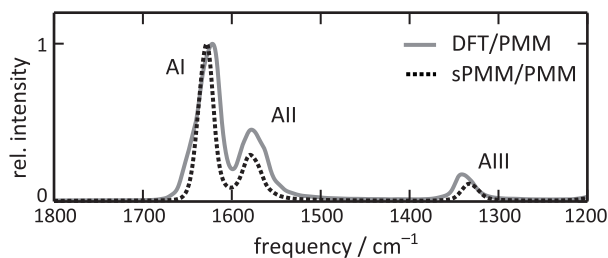


Abb. 2.8.: IR-Spektren von NMA^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen bei 300 K: Geeignet skalierte DFT/PMM-Referenz (grau), sPMM (schwarz gestrichelt).

Die deutlich weniger rechenintensiven und rein klassischen MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{FM}}$ ergeben nun das schwarz gestrichelte IR-Spektrum in Abb. 2.8. Die vorhergesagten Frequenzen weichen von den DFT/PMM-Referenzen um weniger als 6 cm^{-1} ab. Interessanterweise liegt die AII-Bande in der sPMM/PMM-Beschreibung mit einer Frequenz von 1579 cm^{-1} eine Wellenzahl über der entsprechenden DFT/PMM-Vorhersage, obwohl die Ergebnisse der MD-Simulationen im Vakuum ergeben hatten, dass das relevante N–H-Biegepotential zu weich ist. Diese Beobachtung legt nahe, dass die Polarisations-Parameter $\hat{\alpha}_{ii}$ der Bindungswinkel ψ_i , $i \in \{8, 13\}$, welche die feldinduzierte Steifheit des N–H-Biegepotentials in kondensierter Phase bestimmen (siehe Abb. 2.1 und Tab. A.2), zu groß sind. Diese Überschätzung kompensiert somit die ursprüngliche Unterschätzung im feldfreien Fall (siehe Unterabschnitt 2.4.3) und führt zu der sehr genauen Beschreibung der AII-Bande von NMA^{FM} in Wasser.

Im Einklang mit den Ergebnissen aus IR-Spektroskopie [41], sowie dem grauen DFT/PMM-Referenzspektrum, sagt auch die rein klassische MD-Simulation die Intensitäts-Reihenfolge $I_{\text{AI}} > I_{\text{AII}} > I_{\text{AIII}}$ voraus. Als Resultat lässt sich festhalten, dass die Vorhersage des IR-Spektrums von NMA^{FM} in Wasser von vergleichbarer Qualität ist, wie jene des deutlich rechenintensiveren DFT/PMM-MD Ansatzes. Das betrachtete Simulationssystem von NMA in 1000 GP6P-Wassermolekülen war in der sPMM/PMM MD-Simulation um den Faktor 200 schneller als eine entsprechende DFT/PMM MD-Simulation (auf einem Kern eines Arbeitsplatzrechners). Für größere DFT-Fragmente wie Polypeptide ist der Geschwindigkeitsvorteil des sPMM-Kraftfeldes gegenüber der DFT sogar noch deutlich größer.

Spektrale Auswirkungen der Dipolflüsse Die Qualität der sPMM-Beschreibung des grauen Referenz-Spektrums von NMA^{FM} in GP6P-Wasser verschlechtert sich, wenn die Dipolflüsse d_i^{ζ} vernachlässigt werden, d.h. wenn das sPMM-Kraftfeld durch sPMM* ersetzt wird. Diese Behauptung wird durch Abb. 2.9 bewiesen, in der das DFT/PMM-Referenzspektrum (grau) mit jenem IR-Spektrum (schwarz gestrichelt) verglichen wird, welches aus den MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}^*/\text{PMM}}^{\text{FM}}$ abgeleitet wurde.

Wie schon zuvor im isolierten Fall (vgl. Abb. 2.6), bewirkt die Vernachlässigung der Dipolflüsse d_i^{ζ} auch in Wasser eine Zunahme der relativen Intensität der AII-Bande. Sie ist jedoch deutlich kleiner als in Abb. 2.6. Ganz anders verhält es sich hingegen bei den spektralen Positionen der Amidbanden. Während diese im Fall des isolierten NMA^{FM} durch die Abschaltung der

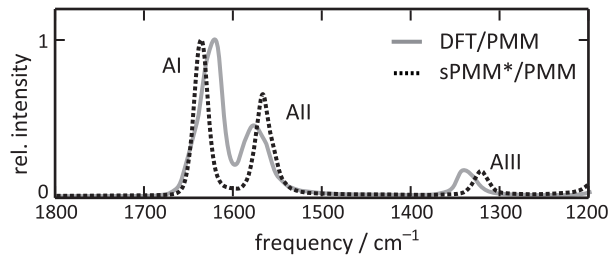


Abb. 2.9.: IR-Spektren von NMA^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen bei 300 K: sPMM*/PMM Kraftfeld (schwarz gestrichelt), welches die Dipolflüsse d_i^ζ vernachlässigt; DFT/PMM-Referenz (grau).

Dipolflüsse nicht beeinflusst wurden, ist im gelösten Fall nun zu beobachten, dass AI-Bande um 10 cm^{-1} blau-verschoben wird, während die AII und die AIII Bande um etwa 10 cm^{-1} bzw. 11 cm^{-1} rot-verschoben werden. Die mittlere quadratische Abweichung der sPMM/PMM-Vorhersage der Frequenzen ν_{AI} , ν_{AII} und ν_{AIII} von den DFT/PMM-Referenzwerten vergrößert sich von 6 cm^{-1} auf 16 cm^{-1} . Das gestrichelte Spektrum in Abb. 2.9 weicht somit insgesamt deutlich stärker vom grauen Referenzspektrum ab, als jenes in Abb. 2.8.

Die Frequenzverschiebungen stammen indirekt aus dem zusätzlichen Energiebeitrag aus Glg. (2.23), der sich für einen Deformationsdipol erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ in Anwesenheit eines externen Feldes ergibt, welches in den sPMM/PMM-MD-Simulationen des gelösten NMA durch die umgebenden GP6P-Wassermoleküle erzeugt wird. Auf die genauen Auswirkungen der Kräfte, die aus diesem Energiebeitrag resultieren, soll im Folgenden eingegangen werden.

Geometrische Effekte der Dipolflüsse Wie bereits in der Diskussion des Energieausdrucks aus Glg. (2.31) für die feldexponierten Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung angemerkt wurde, sollte ein externes Feld auch die Gleichgewichtslage einer AG verändern. Um dies zu überprüfen wurden die mittleren Längen $\langle l_2 \rangle$ und $\langle l_3 \rangle$ der Bindungen C'=O bzw. C'-N aus den Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{FM}}$, $\mathcal{T}_{\text{sPMM*/PMM}}^{\text{FM}}$ sowie der Referenz $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}^{\text{FM}}$ bestimmt. Deren Werte sind in den Spalten x/PMM , $x \in \{\text{DFT, sPMM, sPMM*}\}$, von Abb. 2.10 dargestellt.

Ferner sind in der ersten Spalte (DFT) die Nullfeld-Werte ϑ_i^0 der IK ϑ_i einer AG eingezeichnet. Diese wurden von Schultheis et al. [37] aus der MT/BP-Gleichgewichtsgeometrie von NMA bestimmt (siehe Tabelle 3 in Literaturzitat [37]), und gehen als Gleichgewichts-Bindungslängen l_i^0 parametrisch auch in das sPMM-Kraftfeld ein.

Spalte 3 in Abb. 2.10 zeigt nun die, durch das sPMM-Kraftfeld vorhergesagten, mittleren Bindungslängen $\langle l_2 \rangle$ und $\langle l_3 \rangle$ für NMA^{FM} in GP6P-Wasser. Wie man sehen kann, sind sie nur unwesentlich (d.h. maximal 0.4 %) länger als die Referenz-Bindungslängen $\langle l_i \rangle$ in Spalte 2, welche aus den DFT/PMM-MD-Simulationen für NMA^{FM} in GP6P-Wasser stammen. Ein anderes Bild zeigt sich, wenn die Deformationsdipole erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ (sPMM*/PMM), und damit auch die zugehörigen Kraftbeiträge entlang der Bindungslängen, vernachlässigt werden. Hier verschieben sich die mittleren Bindungslängen deutlich, wie der Vergleich von Spalte 3 mit Spalte 4 zeigt. Konkret zeigt sich, dass durch das Weglassen der $\mu_f(\zeta)$ die mittlere

2. Das polarisierbare spektroskopische Kraftfeld für Amidgruppen in Polypeptiden

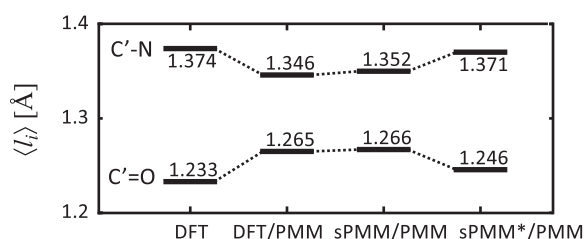


Abb. 2.10.: Mittlere Bindungslängen $\langle l_i \rangle$ innerhalb der AG von NMA^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen mit unterschiedlichen Kraftfeldern. Die MT/BP-Gleichgewichtswerte l_i^0 des sPMM-Kraftfeldes [37] heißen "DFT".

C'=O- Bindungslänge $\langle l_2 \rangle$ um 1.6 % kürzer, und die mittlere C'-N Bindungslänge $\langle l_3 \rangle$ um 1.4 % länger wird. Die beiden mittleren sPMM*/PMM-MD Bindungslängen $\langle l_i \rangle$ (Spalte 4) entsprechen somit fast wieder den Nullfeld-Gleichgewichtswerten l_i^0 des sPMM-Kraftfeldes, welche sich durch eine kurze C'=O und eine lange C'-N Bindung auszeichnen (Spalte 1).

Dieses Ergebnis zeigt, dass die Polarisierungseffekte auf die mittlere Molekülgeometrie, welche aus der Verwendung von Deformationsdipolen erster Ordnung $\mu_f(\zeta)$ im sPMM-Kraftfeldes folgen, recht stark sind und den Beobachtung aus hochgenauen DFT- und DFT/PMM-Referenzrechnungen (Übergang von Spalte 1 zu Spalte 2) sehr ähnlich sind. Diese Referenzen zeigen, dass sich die C'=O-Bindungslänge bei der Solvatisierung von NMA in Wasser um 2.5 % verlängern, und die C'-N-Bindungslänge um 2.1 % verkürzen sollte. Dies stimmt auch mit älteren Beobachtungen [vgl. Literaturzitate [37, 72]] übereinstimmt.

Somit wurde gezeigt, die Polarisierungseffekte der Bindungslängen durch das Dipolfluss-Modell sehr gut beschrieben, und, durch die Verwendung der Nullfeld-Werte [37] ϑ_i^0 für die Ruhelagen der IKn im sPMM-Kraftfeld (vgl. Unterabschnitt 2.1.3), auch deren Absolutwerte in den verschiedenen Umgebungen recht genau vorhergesagt werden. Es sei ferner angemerkt, dass sich die drei verbleibenden Bindungslängen der AG um weniger als 1 % verändern (Daten nicht gezeigt).

Insgesamt lässt sich feststellen, dass die Einbeziehung der Deformationsdipole erster Ordnung nicht nur die relativen Intensitäten, wenn sie aus sPMM-MD-Simulationen von NMA^{FM} in der Gasphase oder in wässriger Umgebung berechnet werden, hin zu den entsprechenden DFT- bzw. DFT/PMM-Referenzwerten verschiebt, sondern zudem Solvatisierungseffekte der Amidbanden-Frequenzen und der mittleren AG-Geometrie beim Transfer des NMA^{FM} in wässrige Lösung vorhersagt. Diese Polarisierungseffekte führen zu einer deutlich verbesserten Beschreibung der spektroskopischen und geometrischen Eigenschaften von gelösten AGn durch das sPMM-Kraftfeld. Die Einbeziehung von Deformationsdipolen erster Ordnung ist folglich für ein polarisierbares spektroskopisches Kraftfeld in mehrfacher Hinsicht von entscheidender Wichtigkeit. Abschließend sei noch erwähnt, dass ein Abschalten des FQ-Modells keinerlei Auswirkungen auf das Schwingungsspektrum von NMA^{FM} in Wasser hat, wenn die FQ-Ladungen $q_u(t)$ durch deren entsprechenden Mittelwerte $\langle q_u \rangle$ aus Tab. 2.3 ersetzt werden (Daten nicht gezeigt).

3. Dipeptide

Das Rückgrat eines Polypeptids ist eine Kette kovalent an den C_α -Atomen aneinander gebundener AGn, deren lokale Amidschwingungen miteinander interferieren (siehe Abb. 1.1 und Abb. 1.5). Diese vibronischen Kopplungen resultieren einerseits aus gebundenen *through-bond* Wechselwirkungen benachbarter [47], und andererseits aus elektrostatischen *through-space* Wechselwirkungen auch weit voneinander entfernter AGn [35, 45, 46, 86]. Letztere sind der Hauptgrund für die Struktursensitivität der Amidbanden im IR-Spektrum von Proteinen (vgl. Abschnitt 1.2).

In Kapitel 2 wurde das sPMM-Kraftfeld entwickelt, welches einzelne AGn mit spektroskopischer Genauigkeit beschreibt und hierbei Polarisierungseffekte von Typ I und Typ II berücksichtigt (siehe Abschnitt 1.6). Es modelliert somit all jene physikalischen Eigenschaften von AGn, die für die Entstehung der IR-Spektren von Polypeptiden und deren Struktursensitivität verantwortlich sind mit sehr hoher Qualität. Würde man die einzelnen AG eines Polypeptids nun jeweils durch ein lokales sPMM-Kraftfeld beschreiben, so würden die Schwingungsmoden der AGn deshalb auch *through-space* aneinander koppeln. Offen ist allerdings die Frage, wie die Wechselwirkungen benachbarter AGn modelliert werden müssen, damit auch die *through-bond* Kopplungen spektroskopisch genau beschrieben werden. Erst wenn diese Frage geklärt ist, kann das sPMM-Kraftfeld zur Berechnung der IR-Spektren von Polypeptiden eingesetzt werden. In diesem Kapitel soll deshalb aufgezeigt werden, wie die kovalente Bindung von zwei AGn mithilfe des sPMM-Kraftfeldes korrekt modelliert werden kann. Dabei wird nicht nur auf spektroskopische Aspekte wie die *through-bond* Kopplungen der Amidmoden eingegangen, sondern auch auf die energetisch korrekte Modellierung der AG-Schnittstelle, welche einen starken Einfluss auf die Konformationsdynamik von Polypeptiden hat.

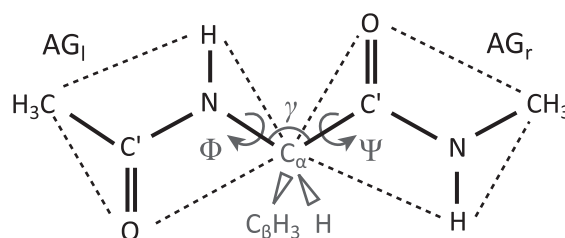


Abb. 3.1.: Die chemische Struktur des Modellmoleküls ALADI, dessen steife und planare AGn durch gestrichelte Vierecke angedeutet sind. Die Hauptfreiheitsgrade des ALADI sind Torsionen um die $N-C_\alpha$ und $C_\alpha-C'$ Bindungen [195], welche die beiden AGn (als AG_1 und AG_r bezeichnet) kovalent über das zentrale C_α -Atom (grau) verbinden und dabei den Bindungswinkel γ einschließen. Die angedeuteten Diederwinkel Φ und Ψ messen Rotationen um die Achsen.

Ein wichtiges molekulares Modell für zwei kovalent gebundene AGn ist das Dipeptid AC-Ala-NHMe, dessen chemische Struktur in Abb. 3.1 dargestellt ist. Dieses Molekül, das auch häufig als Alanin-Dipeptid (ALADI) bezeichnet wird, ist das Standard-Modell für ein Dipeptid von Aminosäuren mit größeren Seitengruppen am C_α -Atom [196]. Ersetzt man in diesem Modell die CH_3 -Gruppe am zentralen C_α -Atom durch ein einzelnes Wasserstoffatom, so erhält man das AC-Gly-NHMe, welches auch als Glyzin-Dipeptid (GLYDI) bezeichnet wird. Die Ersetzung der ausgedehnten Methylgruppe durch ein kleines Wasserstoffatom macht das GLYDI deutlich flexibler für Rotationen um die beiden in Abb. 3.1 skizzierten Diederwinkel Φ und Ψ .

Im Gegensatz zum steifen Molekül NMA, das als Modellmolekül für einzelne AGn dient und dessen einzigen Konformations-Freiheitsgrade die Rotationen der beiden terminalen Methylgruppen sind, bieten Dipeptide eine interessante Dynamik innerhalb des zweidimensionalen Konformationsraumes, der durch die beiden Hauptfreiheitsgrade Φ und Ψ aufgespannt wird. Um diese Konformationsdynamik zu erforschen, wurden in der Vergangenheit deren freie Energie (FE)-Landschaften $F(\Phi, \Psi)$ ausführlich mithilfe von computergestützten Methoden studiert [196–200].

3.1. Das sPMM-Kraftfeld für Dipeptide

Es soll nun aufgezeigt werden, wie das sPMM-Kraftfeld, welches in Kapitel 2 für eine einzelne AG anhand des Modellmoleküls NMA hergeleitet und parametrisiert wurde, zu einem Kraftfeld für das gesamte Rückgrat eines Polypeptids, welches eine lange Kette aneinander gebundener AGn ist, weiterentwickelt werden kann. Obwohl sowohl das ALADI als auch das GLYDI wichtige Beispiele für AG-Dimere sind, wird zur kompakteren Darstellung die Betrachtung des GLYDI vollständig in Anhang B verschoben. Somit konzentriert sich dieses Kapitel auf das ALADI als molekulares Modell für einen kovalent gebundenen AG-Dimer. Die daraus resultierende Beschreibung der Schnittstelle benachbarter AGn lässt sich anschließend auf ein, aus vielen AGn aufgebautes, Polypeptid-Rückgrat übertragen.

3.1.1. Beschreibung einzelner AGn

Das bisherige sPMM-Kraftfeld zur Beschreibung einer einzelnen AG in NMA wird im Folgenden auf die beiden AGn des ALADI übertragen. Dabei zeigt sich, dass viele von dessen Komponenten ohne Änderungen übernommen werden können, an anderen Stellen jedoch Anpassungen notwendig sind. Möchte man das in Abb. 3.1 dargestellte Dipeptid durch das sPMM-Kraftfeld der einzelnen AG aus dem NMA beschreiben, so werden die chemischen Bindungskräfte innerhalb jeder AG_m , $m \in \{1, r\}$, durch die gebundenen Potentiale $U_b^m(\vartheta^m)$ modelliert, welche Funktionen der f IKn $\vartheta^m \equiv (\vartheta_1^m, \dots, \vartheta_f^m)^T$ von AG_m sind. Die Sätze ϑ^m von IKn geben die räumliche Struktur von AG_m an, und sind für $f = 12$ eine nicht-redundante Beschreibung [37]. Für jede AG_m werden im Falle eines Dipeptids wie ALADI ferner noch neun weitere IKn benötigt, um die Positionen der drei gebundenen Methyl-Wasserstoffe festzulegen.

Im Fall des NMA wurden die Beschreibungen der Methylgruppen und aller vdW-Wechselwirkungen weitestgehend vom C22-Kraftfeld [111] übernommen. Das sPMM-Kraftfeld der eingebetteten AG wurde Kapitel 2 aus DFT-Rechnungen an isoliertem und feldexponiertem NMA abgeleitet. Dieses soll nun in geeigneter Weise auf die AGn des ALADI übertragen werden.

Zunächst werden die gebundenen Potentiale $U_{\xi}(\xi^m)$ unverändert in das sPMM-Kraftfeld für ALADI übernommen. Sie gehören zu den drei *out-of-plane* IKn $\xi^m \equiv (\vartheta_{f-2}^m, \vartheta_{f-1}^m, \vartheta_f^m)^T$ der AGn und bewirken niederfrequente, teilweise nicht-harmonische Bewegungen der AG-Atome senkrecht zur AG-Ebene.

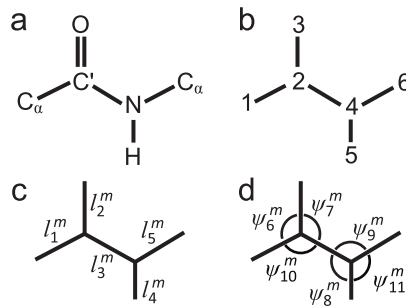


Abb. 3.2.: Die gebundenen *in-plane* Beiträge zum sPMM-Kraftfeld von AG_m , $m \in \{1, r\}$ werden durch die gezeigten $R \equiv 11$ IKn η_i^m , $i = 1, \dots, R$ angegeben (vgl. Kapitel 2): (a) Atome, (b) deren Nummerierung, (c) fünf Bindungslängen l_i^m und (d) sechs Bindungswinkel ψ_i^m .

Die gebundenen Potentiale [72] $U_{\eta}^m(\eta^m)$, die zu den $R \equiv 11$ *in-plane* IKn η_i^m , $i = 1, \dots, R$ der AG_m gehören, und die in Abb. 3.2 dargestellt sind, werden nicht alle unverändert in das sPMM-Kraftfeld für ALADI übernommen. Zunächst werden die Gleichgewichtswerte η_i^0 dieser IKn (siehe Tabelle 3 von Literaturzitat [37]), welche die die planare Gleichgewichtskonfiguration $\eta^0 \equiv (\eta_1^0, \dots, \eta_R^0)^T \in \mathbb{R}^R$ jeder AG_m definieren, in das Dimer-Kraftfeld übernommen (d.h. $\eta_i^{m,0} \equiv \eta_i^0$). Hierbei sei angemerkt, dass die Nummerierung der IKn in Abb. 3.2 etwas von jener aus Abb. 2.1 in Kapitel 2 abweicht.

Drückt man die Auslenkungen der *in-plane* IKn η_i^m um ihre Gleichgewichtslagen η_i^0 durch die internen Auslenkungskoordinaten

$$\zeta_i^m \equiv \eta_i^m - \eta_i^0 \quad (3.1)$$

aus, welche gemeinsam die *in-plane* Deformation $\zeta^m \equiv (\zeta_1^m, \dots, \zeta_R^m)^T \in \mathbb{R}^R$ der AG_m um die Gleichgewichtslage η^0 definieren, so verwendet das sPMM-Kraftfeld in Abwesenheit eines polarisierenden Feldes die quadratische Form

$$U_{\eta}^m(\zeta^m) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^R k_{ij}^{m,0} \zeta_i^m \zeta_j^m \quad (3.2)$$

für deren Beiträge zur gebundenen Wechselwirkung einer AG m .

Für den AG-Monomer wurde die Nullfeld-Hessematrix k_{ij}^0 in der Gleichgewichtskonfiguration η^0 mithilfe von DFT-Rechnungen am isoliertem Modellmolekül NMA in seinen verschiedenen

rotamerischen Zuständen bestimmt [37, 72]. Die Werte von k_{ij}^0 ergaben sich dabei durch eine Boltzmann-gewichtete Mittelung der entsprechenden Matrixelemente. In Glg. (3.3) wurde den Nullfeld-Werten $k_{ij}^{m,0}$ der Kraftkonstanten von AG_m des ALADI nun bewusst ein Index m hinzugefügt, um anzudeuten, dass einige dieser Matrixelemente beim Übergang zum Dipeptid angepasst werden müssen.

Die quadratische Form (3.2) wird abermals durch die Einführung einer feldabhängigen Hessematrix $k_{ij}^m(\mathbf{E}_m)$, deren Elemente sich aus der linearen Antwortfunktion [37, 72]

$$k_{ij}^m(\mathbf{E}_m) = k_{ij}^{m,0} + \mathbf{E}_m^T \boldsymbol{\alpha}_{ij}, \quad i, j = 1, \dots, R \quad (3.3)$$

für gegebene Nullfeld-Werte $k_{ij}^{m,0}$ und Antwort-Vektoren $\boldsymbol{\alpha}_{ij} \in \mathbb{R}^3$ aus dem polarisierenden Feld \mathbf{E}_m innerhalb von AG_m ergeben [72], feldabhängig gewählt. Das polarisierende Feld definiert sich, wie auch schon zuvor in Unterabschnitt 2.1.3, durch die externen elektrostatischen Felder an Positionen der zentralen Atome O, C', N und H im Kern von AG_m . Die linearen Antwort-Vektoren $\boldsymbol{\alpha}_{ij}$ stammen aus DFT-Rechnungen an NMA in homogenen externen elektrischen Feldern unterschiedlicher Stärke [72]. So wie auch im Fall von $\boldsymbol{\eta}^0$ deutet der fehlende Index m an den Symbolen $\boldsymbol{\alpha}_{ij}$ an, dass diese Ergebnisse für alle AG_n eines Dimers oder Polymers übernommen werden (d.h. $\boldsymbol{\alpha}_{ij}^m \equiv \boldsymbol{\alpha}_{ij}$).

Durch Einsetzen der feldabhängigen Beiträge $\mathbf{E}_m^T \boldsymbol{\alpha}_{ij}$ zur Hessematrix aus Glg. (3.3) in den Energieterm Glg. (3.2) folgt nun, dass diese eine Polarisationsenergie

$$U_{\eta,s}(\boldsymbol{\zeta}, \mathbf{E}) \equiv -\mathbf{E}^T \boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta}) \quad (3.4)$$

haben, welche der elektrostatischen Energie der sog. Deformationsdipole zweiter Ordnung (vgl. Unterabschnitt 2.1.4)

$$\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta}^m) \equiv -\frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^R \boldsymbol{\alpha}_{ij} \zeta_i^m \zeta_j^m \quad (3.5)$$

im externen Feld \mathbf{E}_m entspricht. Somit kann man, anstatt wie in Glg. (3.3) von feldabhängigen Kraftkonstanten, auch gleichbedeutend von Deformationsdipolen zweiter Ordnung $\boldsymbol{\mu}_s(\boldsymbol{\zeta}^m)$ sprechen, welche nach Glg. (3.5) aus den Polarisierbarkeiten $\boldsymbol{\alpha}_{ij}$ konstruiert werden und mit dem elektrostatischen Feld innerhalb des Kerns von AG_m wechselwirken. Es sei daran erinnert, dass der Kern der AG_m innerhalb unseres sPMM-Ansatzes noch einen anderen Deformationsdipol, nämlich jenen erster Ordnung (siehe Unterabschnitt 2.2.1) der Form

$$\boldsymbol{\mu}_f(\boldsymbol{\zeta}^m) \equiv \sum_{i=1}^{R-2} \mathbf{d}_i^\zeta \zeta_i^m \quad (3.6)$$

trägt, der ebenfalls einen Beitrag $-\mathbf{E}_m^T \boldsymbol{\mu}_f(\boldsymbol{\zeta}^m)$ zur elektrostatischen Polarisationsenergie der AG_m leistet.

Die Vektoren \mathbf{d}_i^ζ in Glg. (3.6) sind deformations-induzierte Dipolflüsse [128], deren Werte in Kapitel 2 durch Normalmodenanalysen von isoliertem NMA bestimmt wurden. Auch sie können einfach in das Dipeptid-Kraftfeld übernommen werden. Beide Typen von Deformationsdipolen befinden sich zu gleichen Teilen an den Positionen der vier zentralen Atome von

AG_m , da das polarisierende Feld E_m als arithmetisches Mittel der Felder an der genannten Atompositionen gemessen wird [vgl. Glg. (3.6)].

Die elektrostatische Signatur des Kerns von AGn ist im sPMM-Ansatz, neben den eben skizzierten Deformationsdipolen erster und zweiter Ordnung, außerdem durch gaußverbreiterte Ladungsverteilungen gegeben. Diese werden durch das in Kapitel 2 entwickelte FQ-Modell beschrieben und fluktuieren in Abhängigkeit vom externen Potential. Dieses FQ-Modell wird ebenfalls ohne Änderungen vom Monomer-Fall für die AGn eines Polypeptids übernommen.

Das heißt, das der Kern einer AG sowohl Polarisierungseffekte vom Typ I in Form des FQ-Modells, als auch vom Typ II in Form der Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung berücksichtigt. Im Vergleich dazu ist die Beschreibung der übrigen Atome im Dipeptid recht einfach. Sie besteht im Fall des NMA aus zwei gebundenen Methylgruppen, deren elektrostatische Signatur durch punktförmige Partialladungen aus dem C22-Kraftfeld [111] modelliert wird.

3.1.2. Das sPMM-Kraftfeld für den AG-Dimer

Die Energie des ALADI hängt von seiner räumlichen Konfiguration $\mathbf{R} = (\mathbf{r}_1, \dots, \mathbf{r}_N)^T \in \mathbb{R}^{3N}$ ab, welche durch die kartesischen Ortsvektoren \mathbf{r}_u , $u = 1, \dots, N$ seiner $N = 22$ Atome u gegeben ist. Wie üblich in biomolekularen Kraftfeldern (vgl. Unterabschnitt 1.4.1) besteht auch die sPMM-Energiefunktion des ALADI

$$U(\mathbf{R}) = U_b(\mathbf{R}) + U_{nb}(\mathbf{R}) \quad (3.7)$$

aus einem gebundenen Beitrag $U_b(\mathbf{R})$, der die elastischen und Torsionseigenschaften der verschiedenen chemischen Bindungsmotive innerhalb des Moleküls modelliert, und einem nicht-gebundenen Beitrag $U_{nb}(\mathbf{R})$, der die elektrostatische und die vdW-Wechselwirkungen zwischen entfernten Atomen beinhaltet.

Nicht-gebundene Wechselwirkungen

Die Parameter der LJ-Potentiale, welche die vdW-Wechselwirkung der AG-Atome innerhalb den ALADI beschreiben, werden aus dem C22-Kraftfeld übernommen. Auch für die Partialladungen aller Atome außerhalb des Kerns (O, C', N, H) einer AG m werden jene Parameter verwendet, die das C22-Kraftfeld bereithält.

In diesem konventionellen MM-Kraftfeld gelten zwei Atome als voneinander entfernt, wenn weniger als drei kovalente Bindungen zwischen ihnen liegen. Somit üben Atompaare, die gemäß dieser sog. *1-3 Exclusion*, zu nah beieinander liegen, keine nicht-gebundenen Wechselwirkungen aufeinander aus. Dieses Schema wird im sPMM-Kraftfeld wie folgt modifiziert: Innerhalb der einzelnen AGn sind sämtliche nicht-gebundenen Wechselwirkungen zwischen den Atomen verboten. Zusätzlich werden die elektrostatischen Wechselwirkungen der C_α und H_α -Atome mit den Atomen der angrenzenden AG-Kerne ausgeschlossen. Die elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen allen Atomen in den Kernen unterschiedlicher AGn, sowie die Wechselwirkung der C_β -Atome mit allen AG-Kernen sind dagegen erlaubt (siehe Abb. 3.1).

Bei Verwendung von Punktladungen würde eine solche Außerkräftsetzung der *1-3 Exclusion*, d.h. das Erlauben der elektrostatische Wechselwirkung über eine kurze Distanz, zu sehr großen Kräften zwischen den Atomen N der AG_l und C' der AG_r führen. Im sPMM-Kraftfeld verhindern jedoch die gaußverbreitereten Ladungsverteilungen der FQ-Modelle in den AG-Kernen divergierende Kräfte auf kurzen Distanzen und gewährleisten damit die algorithmische Stabilität.

Daraus folgt, dass im sPMM-Fall alle elektrostatischen Objekte, die sich auf den zentralen Atomen in den Kernen der beiden gegenüberliegenden AGn von ALADI befinden (dies sind die gaußverbreitereten statischen und FQ-Polarisationsladungen sowie die Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung), vollständig und selbstkonsistent miteinander wechselwirken dürfen. Insofern sind in Bezug auf die Beschreibung der Elektrostatik beim Übergang vom AG-Monomer-Modell NMA zum ALADI keine Veränderungen des sPMM-Kraftfeldes notwendig. Während im Fall des NMA jedoch die elektrostatischen Polarisierungseffekte erst bei dessen Solvatisierung in PMM-Wasser relevant werden, so zeigen sich derartige Effekte bereits beim isolierten ALADI.

Diese kurze Betrachtung der nicht-gebundenen Beiträge $U_{nb}(\mathbf{R})$ zur sPMM-Energiefunktion (3.7) zusammenfassend, kann man festhalten, dass dieses Thema bis auf die Frage, wann zwei Atome elektrostatisch miteinander Wechselwirken dürfen, bereits vollständig in Kapitel 2 ausgearbeitet wurde.

Gebundene Wechselwirkungen

Zur Spezifikation einer sPMM-Energiefunktion für einen AG-Dimer wie ALADI nach Glg. (3.7) fehlt noch die Konstruktion einer geeigneten Funktion $U_b(\mathbf{R})$ für die gebundene Energie. Wie in Unterabschnitt 1.4.1 dargelegt wurde, wird solch eine Funktion üblicherweise in IKn $\boldsymbol{\vartheta} \equiv (\vartheta_1, \dots, \vartheta_f)^T$ ausgedrückt, welche mit $f = 3N - 6$ eine nicht-redundante Auswahl sind. Betrachtet man Abb. 3.1, in der die IKn γ , Φ und Ψ definiert werden, welche die relative Anordnung von AG_l und AG_r zueinander festlegen, so kann man das gebundene Potential als

$$U_b[\mathbf{R}(\boldsymbol{\vartheta})] = \sum_{m \in \{l,r\}} [U_{\eta}^m(\boldsymbol{\zeta}^m) + U_{\xi}(\boldsymbol{\xi}^m)] + U_{tb}(\boldsymbol{\zeta}^l, \boldsymbol{\zeta}^r) + U_{\Phi, \Psi}(\Phi, \Psi) + U_{\gamma}(\gamma) + U_{C22}(\boldsymbol{\vartheta}) \quad (3.8)$$

schreiben. Hierbei summiert der erste Term die beiden lokalen AG-Kraftfelder auf, die in Unterabschnitt 3.1.1 für ALADI eingeführt wurden. Die *in-plane*-Potentiale $U_{\eta}^m(\boldsymbol{\zeta}^m)$ dieser Kraftfelder sind durch Glg. (3.2) gegeben und die *out-of-plane*-Potentiale $U_{\xi}(\boldsymbol{\xi}^m)$ werden direkt von NMA übernommen. Der zweite Term ist das sog. *through-bond* Kopplungspotential der IKn $\boldsymbol{\zeta}^l$ und $\boldsymbol{\zeta}^r$ innerhalb der beiden AGn, dessen allgemeine Form

$$U_{tb}(\boldsymbol{\zeta}^l, \boldsymbol{\zeta}^r) = \sum_{i,j=1}^R k_{ij}^{lr} \zeta_i^l \zeta_j^r \quad (3.9)$$

so konstruiert ist, dass es den spektroskopischen Charakter des Kraftfeldes für die *in-plane* Amidschwingungen der AGn des Dimers bestmöglich erhält. Der dritte Term $U_{\Phi, \Psi}(\Phi, \Psi)$ in Glg. (3.8) soll eine realistische FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ in der Ramachandran-Ebene [195, 196],

und eine entsprechend sinnvolle Konformationsdynamik für ALADI in der Gasphase und wässriger Lösung garantieren. Der vierte Term $U_\gamma(\gamma)$ modelliert die Elastizität des Bindungswinkels γ am C_α -Atom zwischen den beiden AGn, steuert somit deren Gleichgewichtsabstand und letztlich auch die Stärke der nicht-gebundenen Wechselwirkungen zwischen AG_1 und AG_r . Der letzte Term $U_{C22}(\vartheta)$ in Glg. (3.8) beinhaltet schließlich das C22-Modell der Elastizität und Stereochemie der chemischen Bindungen, mit denen die drei Methylgruppen und die H_α -Atome an die AGn des ALADI gebunden sind. Hierbei wurden für die terminalen Methylgruppen die bereits in Kapitel 2 auf das NMA angewendeten Modifikationen übernommen.

In diesem Abschnitt wurden einige Schlüsselaspekte des sPMM-Kraftfeldes aus Kapitel 2 zusammengefasst und teilweise auf den AG-Dimer ALADI angewendet. Es wurde angedeutet, dass zur Vervollständigung des sPMM-Kraftfeldes für ALADI [Glg. (3.7)] einerseits Korrekturen $U_\eta^m(\zeta^m)$ der *in-plane* Energiefunktion $U_\eta(\zeta)$ (d.h. der Nullfeld-Hessematrix k_{ij}^0) nötig sind, um die Amidbanden von AGn auch im Dimer genau vorherzusagen zu können, und andererseits noch weitere Beiträge $U_\gamma(\gamma)$, $U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi)$ und $U_{tb}(\zeta^l, \zeta^r)$ zum gebundenen Potential $U_b[\mathbf{R}(\vartheta)]$ einbezogen werden müssen.

Im nun folgenden Abschnitt 3.2 werden die notwendigen Korrekturen des AG-Kraftfeldes, die neuen Potentialfunktionen sowie auch die Methoden zu deren computergestützter Optimierung erläutert. Anschließend werden in Abschnitt 3.3 die Methoden vorgestellt, welche im Rahmen der Parametrisierung von $U_b[\mathbf{R}(\vartheta)]$ und in einer Reihe von Testrechnungen Anwendung fanden. Sie dienen in erster Linie dazu, die Qualität der sPMM-Kraftfeldbeschreibung des ALADI durch den Vergleich mit DFT und DFT/PMM-Rechnungen abzuschätzen. Der letzte Abschnitt dieses Kapitels demonstriert die Leistungsfähigkeit des somit eingeführten sPMM-Kraftfeldes anhand der IR-Spektren und FE-Landschaften $F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in der Gasphase und in wässriger Lösung.

3.2. MT/BP-basierte Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für ALADI

Sowohl die Dimer-Korrekturen $U_\eta^m(\zeta^m)$ der *in-plane* Energiefunktion $U_\eta(\zeta)$ der AGn, als auch die Kopplungsfunktion $U_{tb}(\zeta^l, \zeta^r)$ und das Bindungswinkel-Potential $U_\gamma(\gamma)$ müssen vernünftige Beschreibungen für eine Vielzahl von Konformationszuständen bereithalten, welche das ALADI durch thermische Bewegungen in der Gas- und flüssigen Phase einnehmen kann. Somit muss bei Optimierung der unbekannt Parameter zur Festlegung der Modellpotentiale eine geeignete Mittelung über die Konformationszustände vorgenommen werden. Wie aus der, in der Diskussion von Abb. 3.1 zitierten, Literatur [195, 196] hervorgeht, sind diese Konformations-Zustände lokale Regionen in der Nähe repräsentativer Punkte in der (Φ, Ψ) -Ebene.

3.2.1. Die (Φ, Ψ) -Ebene und die Konformationszustände

Zur Beschreibung der (Φ, Ψ) -Ebene wird die grobe Diskretisierung

$$(\Phi_a, \Psi_b) \equiv (-180^\circ + ah, -180^\circ + bh), \quad a, b = 0, \dots, 23 \quad (3.10)$$

vorgenommen, die sich durch eine Winkel-Schrittweite von $h \equiv 15$ und die Periodizitätsbedingungen $a = a + 24$ und $b = b + 24$ auszeichnet. Dieses, die (Φ, Ψ) -Ebene überdeckende, Gitter wird als

$$\mathcal{L} \equiv \{(\Phi_a, \Psi_b) \mid a, b = 0, \dots, 23\} \quad (3.11)$$

bezeichnet. Es wird im Folgenden immer dann verwendet, wenn eine Abrasterung der gesamten (Φ, Ψ) -Ebene benötigt wird. Die repräsentativen Punkte der Konformationszustände [196] von ALADI können dann näherungsweise als die kleine Untermenge

$$\mathcal{I} \equiv \{(\Phi_{a(c)}, \Psi_{b(c)}) \mid c = 1, \dots, 8\} \subset \mathcal{L} \quad (3.12)$$

des Gitters \mathcal{L} angesehen werden. Diese Menge \mathcal{I} der repräsentativen Konformationen ist in Tab. 3.1 aufgeführt.

3.2.2. Der Parametrisierungszyklus

Der spektroskopische Beitrag zum Potential (3.8) der gebundenen Wechselwirkungen wird als

$$U_{b,s}(\zeta^l, \zeta^r) \equiv \sum_{m \in \{l,r\}} U_n^m(\zeta^m) + U_{tb}(\zeta^l, \zeta^r) \quad (3.13)$$

definiert. Zur Parametrisierung (i) des Winkelpotentials $U_\gamma(\gamma)$, sowie (ii) des neu definierten Beitrages $U_{b,s}(\zeta^l, \zeta^r)$ aus Glg. (3.13) werden die Mittelwerte über die repräsentativen Konformationen aus \mathcal{I} verwendet. Bei der Parametrisierung des (iii) Torsionspotentials $U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi)$ kommt wiederum das gesamte Gitter \mathcal{L} zum Einsatz.

Jeder Schritt in der notwendigerweise iterativen Parametrisierung kann durch den Doppelindex (ν, μ) bezeichnet werden, wobei $\nu = 0, 1, \dots$ den Iterationsschritt markiert und $\mu \in 0, 1, 2$ die zugehörigen Zwischenschritte i,ii und iii innerhalb eines Zyklus ν .

3.2.3. Beschränkte Gleichgewichts-Konformationen von ALADI

Zur Parametrisierung der oben aufgeführten Modellpotentiale werden zuverlässige Referenzdaten von ALADI für seine repräsentativen Konformationszustände $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ und auch für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ benötigt. Um diese Daten zu erzeugen werden DFT-Strukturoptimierungen durchgeführt, in denen die Freiheitsgrade (Φ, Ψ) festgehalten werden, während die übrige Molekülstruktur von ALADI in die Konfiguration $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ mit minimaler Energie relaxiert. In dieser beschränkten Gleichgewichts-Konfiguration werden dann Eigenschaften wie u.a. die Hessematrizen bestimmt.

Tab. 3.1.: Die Auswahl \mathcal{I} von acht repräsentativen [196] ALADI-Konformationen $c = 1, \dots, 8$, definiert durch die Torsionswinkel $\Phi_{a(c)}$ und $\Psi_{b(c)}$ in der grob diskretisierten Darstellung der (Φ, Ψ) -Ebene aus Glg. (3.10).

c	Name	$\Phi_{a(c)}$	$\Psi_{b(c)}$	$a(c)$	$b(c)$
1	β_{ext}	-180°	180°	0	24
2	C5	-150°	150°	2	22
3	PPII	-75°	150°	7	22
4	α'	-105°	0°	5	12
5	α_r	-60°	-45°	8	9
6	α_l	60°	45°	16	15
7	C7 _{eq}	-90°	75°	6	17
8	C7 _{ax}	90°	-75°	18	7

Die Optimierung der fehlenden Bestandteile (i)-(iii) des sPMM-Kraftfeldes für ALADI beginnt ($\nu = 0$) mit einigen Annahmen nullter Ordnung, die vom C22 [111]- oder dem sPMM-Kraftfeld für einzelne AGn (vgl. Kapitel 2) übernommen werden. In jedem Optimierungsschritt (ν, μ) wird für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ die beschränkte Gleichgewichts-Konfiguration $\mathbf{R}_{\nu, \mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ bei festen Winkeln Φ und Ψ berechnet. Die Selbstkonsistenz der sequentiellen und iterativen Parametrisierung kann als gesichert angesehen werden, sobald die quadratische Abweichung

$$d_{\nu, \mu}^{\mathbf{R}} \equiv \left\langle [\mathbf{R}_{\nu+1, \mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi) - \mathbf{R}_{\nu, \mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)]^2 \right\rangle_{\mathcal{I}} \quad (3.14)$$

der beschränkten ALADI-Gleichgewichts-Konfigurationen aus den Schritten $(\nu + 1, \mu)$ und (ν, μ) kleiner als ein vordefinierter Schwellwert $\theta_{\text{SCF}} > 0$ wird. Hierbei bezeichnet $\langle \dots \rangle_{\mathcal{I}}$ den Mittelwert $(1/8) \sum_{(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}} \dots$ über die repräsentativen ALADI-Konformere aus der Menge \mathcal{I} . Der finale Schritt wird als (ν_f, μ_f) bezeichnet. Das Ergebnis der selbstkonsistenten Iteration definiert dann das sPMM-Kraftfeld, und für $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ die Menge $\mathbf{R}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi) \equiv \mathbf{R}_{\nu_f, \mu_f}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ von dessen beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen. Mithilfe der obigen Definitionen kann im Folgenden die Parametrisierungsstrategie für die gebundenen Potentiale des sPMM-Kraftfeldes für ALADI formuliert werden.

3.2.4. Das Bindungswinkel-Potential $U_\gamma(\gamma)$

In Parametrisierungsschritt (i) werden für das harmonische Potential

$$U_\gamma(\gamma) \equiv \frac{1}{2} k_\gamma (\gamma - \gamma_0)^2 \quad (3.15)$$

des Bindungswinkels die Kraftkonstante k_γ und die Gleichgewichtslage γ_0 bestimmt. Im initialen Zwischenschritt $(\nu, 0)$ des ν -ten Parametrisierungszyklus werden die Parameter $\mathcal{P}_{\gamma, \nu, 0} \equiv \{k_\gamma, \gamma_0\}_{\nu, 0}$ derart verändert, dass die Winkel $\gamma_{\nu, 0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ und $\gamma^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$, welche in den ALADI-Gleichgewichtslagen $\mathbf{R}_{\nu, 0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ bzw. $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ der wichtigsten

Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ auftreten, optimal übereinstimmen. Hierzu werden die Parameter $\mathcal{P}_{\gamma,\nu,1}$ genau so gewählt, dass die mittlere quadratische Abweichung

$$d_{\nu,0}^{\gamma}(k_{\gamma}, \gamma_0) \equiv \left\langle \left[\gamma_{\nu,0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi | k_{\gamma}, \gamma_0) - \gamma^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi) \right]^2 \right\rangle_{\mathcal{I}} \quad (3.16)$$

der sPMM-Bindungswinkel $\gamma_{\nu,0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ von den DFT-Referenzwinkeln $\gamma^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ minimal wird. Die resultierenden Parameter $\mathcal{P}_{\gamma,\nu,1}$ werden anschließend dazu verwendet, mithilfe des aktualisierten Potentials $U_{\gamma,\nu,1}(\gamma)$ einen neuen Satz von Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,1}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ zu berechnen. Das finale Ergebnis \mathcal{P}_{γ} sind die Parameter $\mathcal{P}_{\gamma,\nu_f,1}$ aus der letzten Iteration ν_f .

3.2.5. Das spektroskopische Potential $U_{\text{b,s}}(\zeta^{\text{l}}, \zeta^{\text{r}})$

Im Folgenden wird die Optimierung des, formal spektroskopischen, gebundenen Potentials $U_{\text{b,s}}(\zeta^{\text{l}}, \zeta^{\text{r}})$ aus Glg. (3.13) beschrieben, dessen zwei Beiträge in Glg. (3.2) bzw. Glg. (3.9) definiert sind. Die Parametersätze $\mathcal{P}_{\eta}^m \equiv \{k_{ij}^{m,0} | i, j = 1, \dots, R\}$ des ersten Beitrags enthalten die Kraftkonstanten für die spektroskopischen *intra*-AG-Potentialfunktionen der beiden AGn $m \in \{\text{l}, \text{r}\}$, welche zunächst aus dem AG-Kraftfeld des Monomers übernommen werden, für die Verwendung im Dimer jedoch noch angepasst werden müssen. Der Parametersatz $\mathcal{P}_{\text{tb}} \equiv \{k_{ij}^{\text{lr}} | i, j = 1, \dots, R\}$ des zweiten Beitrags enthält die Kopplungs-Kraftkonstanten zwischen den IKn von AG_l und AG_r. Bei der Bestimmung dieser drei Parametersätze ist es wichtig, dass sich die iterativen Korrekturen auf die Beiträge der IKn in der Umgebung der AG-Schnittstelle beschränken. Nur so kann das Kraftfeld später ohne weitere Modifikationen auf Polypeptide übertragen werden.

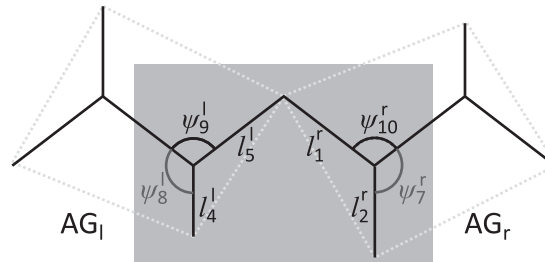


Abb. 3.3.: Beim Übergang vom Monomer- zu einem Dimer-sPMM-Kraftfeld dürfen nur jene Kraftkonstanten $k_{ij}^{m,0}$, $m \in \{\text{l}, \text{r}\}$ modifiziert, und jene Kopplungen k_{ij}^{lr} eingeführt werden, die zu IKn in der Umgebung der AG-Schnittstelle (graue Fläche) gehören. Dann können die Korrekturen auf jede Schnittstelle benachbarter AGn entlang eines Polypeptid-Rückgrats angewendet werden.

Abb. 3.3 illustriert das Vorgehen für die beiden AGn des ALADI. Durch die Wahl nullter Ordnung $k_{ij,0,0}^{m,0} \equiv k_{ij}^0$, wobei k_{ij}^0 die *in-plane* sPMM-Kraftkonstanten der einzelnen AG des NMA sind, liegen initiale *intra*-AG Potentiale $U_{\eta,0,0}^m(\zeta^m)$ für die beiden AGn als Startpunkte für die Parametrisierung in Schritt $(\nu, \mu) = (0, 0)$ vor. Die *through-bond*-Kopplungen zwischen den beiden AGn werden durch die Wahl nullter Ordnung $k_{ij,0,0}^{\text{lr}} \equiv 0$ zu Beginn vernachlässigt, d.h. $U_{\text{tb},0,0}(\zeta^{\text{l}}, \zeta^{\text{r}}) \equiv 0$.

3.2. MT/BP-basierte Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für ALADI

Im Parametrisierungs-Zwischenschritt $\mu = 2$ der ersten Iteration $\nu = 0$ verändern sich die *intra*-AG-Kraftkonstanten konformationsabhängig, da durch die kovalente Bindung der beiden AGn am C_α -Atom zusätzliche Kraftbeiträge auf die IKn an der AG-Schnittstelle wirken, welche aus den nicht-gebundenen Wechselwirkungen und dem Bindungswinkel-Potential stammen. D.h. für jede betrachtete ALADI-Konformation (Φ, Ψ) ergeben sich neue diederwinkel-abhängige Kraftkonstanten $k_{ij,0,2}^{m,0}(\Phi, \Psi) \neq k_{ij}^0$. Aus dem gleichen Grund entstehen auch neue, ebenfalls diederwinkel-abhängige, *inter*-AG Kopplungen $k_{ij,0,2}^{lr}(\Phi, \Psi) \neq 0$. Um den spektroskopischen Charakter des Monomer-sPMM-Kraftfeldes [72] zu bewahren, müssen die *intra*-AG-Kraftkonstanten im nächsten Schritt korrigiert werden.

Die zu korrigierenden Größen sind hierbei die Mittelwerte der konformationsabhängigen ALADI-Kraftkonstanten über die repräsentativen Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$. Zudem beschränken sich die Modifikationen der initialen Kraftkonstanten $k_{ij,0,0}^{m,0}$ und $k_{ij,0,0}^{lr}$ auf die IKn in der Umgebung der AGn-Schnittstelle, welche durch die graue Fläche in Abb. 3.3 dargestellt ist. Somit ist die Übertragbarkeit der Kraftfeld-Korrekturen auf Polypeptide gewährleistet. Die minimalen Indexmengen

$$\mathcal{N}_l \equiv \{4, 5, 9\} \quad \text{und} \quad \mathcal{N}_r \equiv \{1, 2, 10\} \quad (3.17)$$

kennzeichnen die nicht-redundanten internen Auslenkungskoordinaten ζ_i^l bzw. ζ_j^r , welche in der Schnittstellen-Region liegen. Die Kraftkonstanten-Korrekturen

$$\begin{aligned} k_{ij}^{c,m} &\equiv k_{ij}^{m,0} - k_{ij}^0, & i, j \in \mathcal{N}_m, \quad m \in \{l, r\} \quad \text{und} \\ k_{ij}^{c,lr} &\equiv k_{ij}^{lr}, & i \in \mathcal{N}_l, \quad j \in \mathcal{N}_r, \end{aligned} \quad (3.18)$$

welche auf das sPMM-Kraftfeld nullter Ordnung angewendet werden müssen, um die Amidbanden von ALADI mithilfe der (bisher unbekannt) Parameter $k_{ij}^{m,0}$ und k_{ij}^{lr} optimal zu beschreiben [vgl. Gl. (3.2) und (3.9)], sind direkt auf Polypeptide anwendbar.

Da in den Amidmoden [37] die *in-plane* Biegeschwingungen der Atome H_l und O_r stark mit den Bewegungen der Atome O_l bzw. H_r koppeln, würde eine Modifikation der Winkel-Kraftkonstanten ψ_8^l und ψ_7^r , ohne eine gleichzeitige Anpassung der Kraftkonstanten der Winkel ψ_7^l und ψ_8^r , die nicht in der Umgebung der AG-Schnittstelle liegen (vgl. Abb. 3.2), die *intra*-AG-Kopplungen verfälschen. Aus diesem Grund werden ψ_7^l und ψ_8^r nicht in die Indexmengen \mathcal{N}_l und \mathcal{N}_r aufgenommen.

Während der iterativen Parametrisierung behalten alle anderen Kraftkonstanten $k_{ij}^{m,0}$ und k_{ij}^{lr} , deren Indizes nicht in den Mengen \mathcal{N}_l und \mathcal{N}_r [vgl. Gl. (3.18)] enthalten sind, ihre initialen Werte bei. D.h. $k_{ij}^{m,0} = k_{ij}^0$ wenn $i \notin \mathcal{N}_m$ oder $j \notin \mathcal{N}_m$, und $k_{ij}^{lr} = 0$ wenn $i \notin \mathcal{N}_l$ oder $j \notin \mathcal{N}_r$. Dadurch reduziert sich Gl. (3.9) auf den vereinfachten Ausdruck

$$U_{tb}(\zeta^l, \zeta^r) = \sum_{i \in \mathcal{N}_l} \sum_{j \in \mathcal{N}_r} k_{ij}^{lr} \zeta_i^l \zeta_j^r. \quad (3.19)$$

Nachdem nun klar ist, welche Kraftkonstanten angepasst werden müssen, gilt es zu klären, wie die Korrekturen $k_{ij}^{c,m}$ und $k_{ij}^{c,lr}$ der Kraftkonstanten nullter Ordnung $k_{ij,0,0}^{m,0} = k_{ij}^0$ bzw. $k_{ij,0,0}^{lr} = 0$, bestimmt werden können. Zuerst berechnet man mithilfe von DFT für die *in-plane*

IKn η_i^m ($i \in \mathcal{N}_m, m \in \{1,r\}$) von ALADI die Referenz-Matrixelemente $\partial^2 U^{\text{DFT}} / \partial \eta_i^m \partial \eta_j^m$ der Hessematrix. Aufgrund deren Diederwinkel-Abhängigkeit muss dies für die Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ aller Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ gemacht werden. Anschließend berechnet man in jedem Parametrisierungsschritt $(\nu, 2)$ aus der sPMM-Energiefunktion $U_{\nu,1}$, welche die aktuellsten Potentiale $U_{\gamma,\nu,1}(\gamma)$ enthält, die Matrixelemente $\partial^2 U_{\nu,1} / \partial \eta_i^m \partial \eta_j^m$ für die sPMM-Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,1}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$. Die Korrekturen ergeben sich dann als Mittelwerte der Differenzen

$$k_{ij,\nu,1}^{\text{c},m} \equiv \left\langle \frac{\partial^2 U^{\text{DFT}}}{\partial \eta_i^m \partial \eta_j^m} \Big|_{\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Psi, \Phi)} - \frac{\partial^2 U_{\nu,1}}{\partial \eta_i^m \partial \eta_j^m} \Big|_{\mathbf{R}_{\nu,1}^{\text{sPMM}}(\Psi, \Phi)} \right\rangle_{\mathcal{I}} \quad (3.20)$$

für $i, j \in \mathcal{N}_m$, bzw.

$$k_{ij,\nu,1}^{\text{c},\text{lr}} \equiv \left\langle \frac{\partial^2 U^{\text{DFT}}}{\partial \eta_i^{\text{l}} \partial \eta_j^{\text{r}}} \Big|_{\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Psi, \Phi)} - \frac{\partial^2 U_{\nu,1}}{\partial \eta_i^{\text{l}} \partial \eta_j^{\text{r}}} \Big|_{\mathbf{R}_{\nu,1}^{\text{sPMM}}(\Psi, \Phi)} \right\rangle_{\mathcal{I}} \quad (3.21)$$

für $i \in \mathcal{N}_l$ und $j \in \mathcal{N}_r$.

Da die zweiten sPMM-Ableitungen aus den Gln. (3.20) und (3.21) stark von den Potentialen $U_{\eta,\nu,1}^m(\zeta^m)$ bzw. $U_{\text{tb},\nu,1}(\zeta^{\text{l}}, \zeta^{\text{r}})$ abhängen, werden die steuernden Kraftkonstanten $k_{ij,\nu,1}^{m,0} \equiv k_{ij,\nu,0}^{m,0}$ und $k_{ij,\nu,1}^{\text{lr}} \equiv k_{ij,\nu,0}^{\text{lr}}$ während der Optimierung durch die Wahl

$$k_{ij,\nu,2}^{m,0} \equiv k_{ij,\nu,1}^{m,0} + k_{ij,\nu,2}^{\text{c},m} \quad \text{und} \quad k_{ij,\nu,2}^{\text{lr}} \equiv k_{ij,\nu,1}^{\text{lr}} + k_{ij,\nu,2}^{\text{c},\text{lr}} \quad (3.22)$$

iterativ aktualisiert. Die finalen Parameter $k_{ij}^{m,0}$ und k_{ij}^{lr} lassen sich durch Glg. (3.18) aus den Anfangswerten $k_{ij,0,0}^{m,0} = k_{ij}^{m,0}$ bzw. $k_{ij,0,0}^{\text{lr}} = 0$, und den absoluten Korrekturen

$$k_{ij}^{\text{c},m} \equiv \sum_{\nu=0}^{\nu_f} k_{ij,\nu,2}^{\text{c},m} \quad \text{bzw.} \quad k_{ij}^{\text{c},\text{lr}} \equiv \sum_{\nu=0}^{\nu_f} k_{ij,\nu,2}^{\text{c},\text{lr}} \quad (3.23)$$

berechnen. Die Korrekturen sollten schon nach dem ersten Schritt sehr klein werden.

3.2.6. Das Torsionspotential $U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi)$

Wie in der Diskussion der gebundenen Energiefunktion $U_{\text{b}}[\mathbf{R}(\vartheta)]$ [vgl. Glg. (3.8)] erklärt wurde, muss ein Torsionspotential $U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi)$ für die beiden Diederwinkel Φ und Ψ an der Schnittstelle von zwei AGn (vgl. Abb. 3.1) eingeführt werden. Es hat die Aufgabe, realistische FE-Landschaften $F(\Phi, \Psi)$ für ALADI sowohl in der Gasphase, als auch in wässriger Lösung zu erzeugen. Dem Vorgehen [201] des C22-Kraftfeldes folgend, wird dieses Potential

$$U_{\Phi,\Psi}(\Phi, \Psi) \equiv U_{\Phi}(\Phi) + U_{\Psi}(\Psi) + U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi) \quad (3.24)$$

aus zwei lokalen Diederpotentialen $U_{\xi}(\xi)$, $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$ und einer sog. *Correction Map* (CMAP) $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$, die auf der (Φ, Ψ) -Ebene definiert ist, konstruiert.

Zur Optimierung des gebundenen Potentials $U_b[\mathbf{R}(\boldsymbol{\vartheta})]$ von ALADI werden die lokalen Torsionspotentiale durch die Form

$$U_{\xi,\nu,\mu}(\xi) = \sum_{i=1}^2 E_{\xi,i,\nu,\mu} [1 + \cos(i\xi + 180^\circ)] / 2 \quad (3.25)$$

als Fourierreihen zweiter Ordnung modelliert. Sie sind durch die Parametersätze $\mathcal{P}_{\xi,\nu,\mu} \equiv \{E_{\xi,i,\nu,\mu} \mid i = 1, 2\}$ festgelegt, für die sich nach Konvergenz $\mathcal{P}_\xi \equiv \{E_{\xi,i} \mid i = 1, 2\} = \mathcal{P}_{\xi,\nu_f,\mu_f}$ ergibt. Die initialen Diederpotentiale $U_{\xi,0,\mu}(\xi)$ mit $\mu < 3$ werden null gesetzt.

Für positive Werte von $E_{\xi,i} > 0$ ist hat jedes der Potentiale aus Glg. (3.25) sein globales Minimum $U_\xi(0^\circ) = 0$ bei $\xi = 0^\circ$, und ein lokales Minimum $U_\xi(-180^\circ) = E_{\xi,1}$ bei $\xi = -180^\circ$. Somit ist $E_{\xi,1}$ die Energiedifferenz zwischen diesen Minima, und $E_{\xi,2}$ bestimmt die Lage und Höhe der Energiebarriere.

In der Gasphase stimmt die FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ des ALADI im Wesentlichen mit seiner potentiellen Energielandschaft überein, was die Formulierung der Optimierungsstrategie der Diederpotentiale und die anschließende Wahl der CMAP vereinfacht. Durch DFT oder andere quantenchemische Methoden kann Letztere durch eine Abrasterung der (Φ, Ψ) -Ebene, entlang des in Glg. (3.10) definierten Gitters \mathcal{L} , berechnet werden. Als diskretisierte Referenz für die potentielle Energielandschaft werden daher mit DFT die Energien

$$\Delta U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)] \equiv U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)] - U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(0^\circ, 0^\circ)] \quad (3.26)$$

an allen Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ der entsprechenden Gitterpunkte $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ bestimmt. Hierbei wurde der Referenzpunkt $(\Phi, \Psi) = (0^\circ, 0^\circ)$, an welchen die Energiedifferenz $\Delta U^{\text{DFT}} = 0$ verschwindet, beliebig gewählt.

Der Schritt $(\nu, 2)$ der Parameteroptimierung ist durch die Energiefunktion $U_{\nu,2}(\mathbf{R})$ gegeben, welche die aktualisierten [vgl. Glg. (3.22)] spektroskopischen gebundenen Potentiale $U_{b,s,\nu,2}(\zeta^1, \zeta^f)$ enthält. Daraus wird für alle Gitterpunkte $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ die potentielle sPMM-Energielandschaft

$$\Delta \tilde{U}[\mathbf{R}_{\nu,2}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)] \equiv \tilde{U}_{\nu,2}[\mathbf{R}_{\nu,2}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)] - \tilde{U}_{\nu,2}[\mathbf{R}_{\nu,2}^{\text{sPMM}}(0^\circ, 0^\circ)], \quad (3.27)$$

berechnet, die nun den gleichen Energie-Nullpunkt hat wie $\Delta \tilde{U}[\mathbf{R}_{\nu,2}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)]$, und ohne CMAP-Beiträge, d.h. aus der modifizierten sPMM-Energiefunktion

$$\tilde{U}(\mathbf{R}) \equiv U(\mathbf{R}) - U^{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi) \quad (3.28)$$

abgeleitet wurde, da die Potentiale $U_{\nu+1,0}^{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi) \equiv U_{\nu,3}^{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ erst nach diesem Optimierungsschritt bestimmt werden können.

Die neuen Parameter $E_{\xi,i,\nu+1,0} \equiv E_{\xi,i,\nu,3}$ der beiden Diederpotentiale aus Glg. (3.25) werden dann so gewählt, dass die mittlere quadratische Abweichung

$$d_{\nu,2}^{\Phi,\Psi} \equiv \left\langle \left\{ \Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi) - \Delta \tilde{U}_{\nu,2}(\Phi, \Psi) \right\}^2 \right\rangle_{\mathcal{L}} \quad (3.29)$$

zwischen den aktuellen sPMM-Energien $\Delta\tilde{U}$ und den DFT-Referenzen ΔU^{DFT} über das gesamte Gitter \mathcal{L} hinweg minimal wird. Hierbei bezeichnet $\langle \dots \rangle_{\mathcal{L}}$ den Mittelwert $(1/576) \sum_{(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}} \dots$ über alle Gitterpunkte aus \mathcal{L} .

Sobald die Parameter $\mathcal{P}_{\xi, \nu+1, 0}$ der Diederpotentiale $U_{\xi, \nu+1, 0}(\xi)$ festgelegt sind, ist auch die entsprechende CMAP an allen Gitterpunkten $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ durch

$$U_{\text{CMAP}, \nu+1, 0}(\Phi, \Psi) \equiv \Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi) - \Delta\tilde{U}_{\nu, 2}(\Phi, \Psi) \quad (3.30)$$

als die verbleibende Differenz zwischen der DFT-Referenz ΔU^{DFT} und der sPMM-Landschaft $\Delta\tilde{U}$ ohne CMAP gegeben.

Wird jetzt die neue CMAP zu $\tilde{U}_{\nu, 2}$ hinzu-addiert, so ergibt sich nach Glg. (3.28) für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ die neue diskretisierte Energielandschaft

$$\Delta U_{\nu+1, 0}(\Phi, \Psi) \equiv U_{\nu+1, 0}[\mathbf{R}_{\nu, 2}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)] - U_{\nu+1, 0}[\mathbf{R}_{\nu, 2}^{\text{sPMM}}(0^\circ, 0^\circ)], \quad (3.31)$$

die in allen Gitterpunkten $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ identisch zur DFT-Referenz $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ ist. An Punkten $(\Phi, \Psi) \notin \mathcal{L}$ außerhalb des Gitters werden die Werte $U_{\text{CMAP}, \nu+1}(\Phi, \Psi)$ des CMAP-Potentials durch eine zweidimensionale bikubische Spline-Interpolation (vgl. Glg. 2 in Literaturzitat [201]) berechnet. Da diese potentielle Energielandschaft des ALADI eine glatte Funktion der Diederwinkel Φ und Ψ ist, reproduziert das sPMM-Modell $\Delta U_{\nu+1, 0}(\Phi, \Psi)$ annähernd die DFT-Referenz $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ an allen Punkten der (Φ, Ψ) -Ebene. Auch die FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in der Gasphase hat folglich die gleiche Qualität wie jene aus DFT.

Nach Parametrisierungsschritt $(\nu, 2)$ liegen die Parameter $\mathcal{P}_{\text{CMAP}, \nu+1, 0} \equiv \{c_{a, b, \nu+1, 0} \mid a, b = 0, \dots, 23\}$ mit den Werten

$$c_{a, b, \nu+1, 0} \equiv U_{\text{CMAP}, \nu+1, 0}(\Phi_a, \Psi_b) \quad (3.32)$$

an den Gitterpunkten $(\Phi_a, \Psi_b) \in \mathcal{L}$ [vgl. Glg. (3.30)] vor. Mit der Bestimmung der CMAP durch Glg. (3.32) ist der Parametrisierungsschritt ν vollständig und seine Ergebnisse können als Startbedingungen für den nächsten Zyklus verwendet werden, d.h.

$$U_{\gamma, \nu+1, 0}(\gamma) \equiv U_{\gamma, \nu, 1}(\gamma), \quad U_{\eta, \nu+1, 0}^m(\zeta^m) \equiv U_{\eta, \nu, 2}^m(\zeta^m), \quad U_{\text{tb}, \nu+1, 0}(\zeta^l, \zeta^r) \equiv U_{\text{tb}, \nu, 2}(\zeta^l, \zeta^r).$$

Ferner definiert das so gewonnene sPMM-Kraftfeld $U_{\nu+1, 0}(\mathbf{R})$ auch die initialen beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu+1, 0}(\Phi, \Psi)$ des nächsten Schritts $\nu + 1$.

Unglücklicherweise liefert der nicht-polarisierbare CMAP-Ansatz aus Glg. (3.24), der zwar an die Gasphase perfekt angepasst ist, für gewöhnliche nicht-polarisierbare Diederpotentiale $U_\Phi(\Phi)$ und $U_\Psi(\Psi)$ [so wie die in Glg. (3.25) gewählten] eine suboptimale Beschreibung der FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in wässriger Lösung. Daraus ergibt sich ein fehlerhaftes Gleichgewicht von (rechtshändigen) α -helikalen und β -Faltblatt-Konformationen [201]. Wie Tab. 3.1 zeigt, unterscheiden sich die α_r und β_{ext} -Konformationen hauptsächlich durch den Ψ -Winkel (um 120°). Deswegen wurde das Torsionspotential $U_\Psi(\Psi)$ um ein einfaches elektrostatisches Modell für seine Polarisierbarkeit ergänzt, das sich durch einen sog. Torsionsdipol $\mu_\Psi(\Psi)$ ausdrücken lässt. Diese elektrostatische Modellierung erfolgt analog zur Feldabhängigkeit der harmonischen *in-plane* Kraftkonstanten k_{ij}^m für AGn aus Glg. (3.3), deren Energetik durch die Interaktion von Deformationsdipolen zweiter Ordnung [vgl. Glg. (3.5)] mit dem, die AG_m polarisierenden, Feld \mathbf{E}_m ausgedrückt wurden.

3.2.7. Der Torsionsdipol $\mu_{\Psi}(\Psi)$

Nach Abb. 3.1 ist die C_{α} - C' Bindung der AG_r die Drehachse des Ψ -Diederwinkels. Zudem ist sie benachbart zu der stark polarisierbaren [37] $C'=O$ Bindung von AG_r . Um die Polarisierbarkeit von $U_{\Psi}(\Psi)$ zu beschreiben wurde zunächst ein molekulares Koordinatensystem gewählt, dessen (x, y) -Ebene sich mit jener von AG_r deckt, und dessen Einheitsvektor e_y parallel zur $C'=O$ Bindung dieser AG orientiert ist. Es wurde angenommen, dass eine Torsion um Ψ das Molekül polarisiert und dabei den elektrostatischen Torsionsdipol

$$\mu_{\Psi}(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2) \equiv -e_y \sum_{i=1}^2 \tilde{\alpha}_i \{1 - \cos [i(\Psi + \pi)]\} / 2 \quad (3.33)$$

erzeugt. Dieser Dipol ist für positive Parameter $\tilde{\alpha}_i$ parallel zum starken Dipolmoment der $C'=O$ Gruppe orientiert, welche auch die Hauptrichtung des AG-Dipolmoments ist. Ein externes Feld $\tilde{\mathbf{E}}$, das am Ort $\mathbf{r}_{C'}$ des Atoms $C' \in AG_r$ gemessen wird [d.h. $\tilde{\mathbf{E}} \equiv \mathbf{E}(\mathbf{r}_{C'})$], erzeugt dann den Dipolbeitrag

$$U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \tilde{\mathbf{E}} | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2) \equiv -\mathbf{E}^T(\mathbf{r}_{C'}) \mu_{\Psi}(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2) \quad (3.34)$$

zur elektrostatischen Energie, d.h. zur nicht-gebundenen Wechselwirkung $U_{nb}(\mathbf{R})$ aus Glg. (3.7). Nach Glg. (3.34) befindet sich der Dipol μ_{Ψ} auf dem C' -Atom von AG_r , und ist dort Ziel und Quelle elektrostatischer Kräfte (siehe Unterabschnitt 2.2.2).

Setzt man die Definition des Torsionsdipols μ_{Ψ} aus Glg. (3.33) in den Energieausdruck aus Glg. (3.34) ein, so erkennt man durch den Vergleich mit Glg. (3.25), dass dieser zusätzliche Beitrag das nicht-polarisierbare Torsionspotential $U_{\Psi}(\Psi)$ nun zu einem polarisierbaren macht, im dem die ursprünglich konstanten Parameter $E_{\psi,i}$ zusätzliche lineare Antwortparameter $(\tilde{\mathbf{E}}^T e_y) \tilde{\alpha}_i$ erhalten.

In Glg. (3.33) treten die beiden linearen Antwort-Koeffizienten $\tilde{\alpha}_i$, $i = 1, 2$ auf, welche die Stärke des Torsionsdipols $\mu_{\Psi}(\Psi)$ für einen gegebenen Ψ -Winkel bestimmen. Unter Verwendung von DFT werden diese linearen Antwortparameter durch die Betrachtung der Potentialverläufe $U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ der, in Abb. 3.4 dargestellten, Modellverbindung H-Gly-NHMe (GLM) bestimmt. In diesen Rechnungen wird das GLM homogenen elektrostatischen Feldern \mathbf{E} aus der Menge

$$\mathcal{E} \equiv \{\mathbf{E}_s \equiv -s\Delta E e_y | s = 1, 2, \dots, 6, \Delta E = 5 \text{ kcal}/(\text{mol } e \text{ \AA})\} \quad (3.35)$$

ausgesetzt. Die Felder \mathbf{E}_s sind antiparallel zur gezeigten y -Achse des Koordinatensystems orientiert, dessen (x, y) -Ebene mit der AG-Ebene innerhalb des GLM übereinstimmt. Die Feldstärken $s\Delta E$ variieren, wie in polaren Lösungsmitteln typischerweise zu erwarten [37], im Bereich von $[0, 30]$ kcal/(mol $e \text{ \AA}$). Ferner entspricht auch die gewählte Richtung $\mathbf{E}_s || e_y$ der Vorzugsrichtung jener Reaktionsfelder, die auf gelöste AGn wirken.

Die Konfiguration des GLM aus Abb. 3.4 zeichnet sich durch die koplanare Anordnung der NH_2 -Gruppe zur Ebene seiner AG, welche der AG_r des ALADI (siehe Abb. 3.1) entspricht, aus. Diese gezeigte GLM-Geometrie ist äquivalent zur gestreckten Konformation β_{ext} des ALADI (vgl. Tab. 3.1) und lässt sich durch die Diederwinkel $(\Phi_0, \Psi_0) = (-180^\circ, -180^\circ)$ charakterisieren, wobei hier die Nomenklatur aus Glg. (3.10) verwendet wurde.

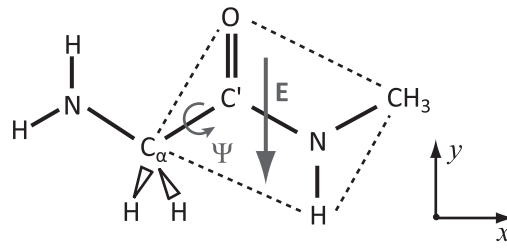


Abb. 3.4.: Die DFT-Potentialverläufe $U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ von H-Gly-NHMe (GLM) in homogenen elektrostatischen Feldern \mathbf{E} unterschiedlicher Stärke werden dazu verwendet, den Torsionsdipol $\mu_{\Psi}(\Psi)$ [Glg. (3.33)], durch den Vergleich mit seinen Energien $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E} | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$, [Glg. (3.34)] zu parametrisieren.

Unter Beibehaltung dieser Nomenklatur und die Fixierung des Φ -Winkel auf Φ_0 , werden die DFT-Potentialkurven $U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}_s)$ des GLM für Feldstärken $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ und Ψ -Werte aus der Menge

$$\mathcal{A} \equiv \{\Psi_a = ah - 180^\circ \mid a = 0, \dots, 23, h = 15^\circ\} \quad (3.36)$$

abgetastet.

Zur Konstruktion von $U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}_s)$ werden zunächst im feldfreien Fall für alle $\Psi \in \mathcal{A}$ die beschränkten DFT-Gleichgewichtsgeometrien $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi)$ gemeinsam mit dem Nullfeld-Potentialverlauf

$$\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi) \equiv U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi)] - U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi_0)] \quad (3.37)$$

berechnet. Unter Verwendung der Nullfeld-Geometrien $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi)$ wird dann der feldabhängige Potentialverlauf durch die Form

$$\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}) \equiv U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi), \mathbf{E}] - U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi_0), \mathbf{E}] \quad (3.38)$$

als Funktion der Diederwinkel $\Psi \in \mathcal{A}$ und der nicht-verschwindenden Felder $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ ausgedrückt.

Die Polarisationsbeiträge zu diesen Verläufen sind dann durch die Differenzen

$$\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}) \equiv \tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}) - \tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi) \quad (3.39)$$

zwischen dem Potentialverlauf $\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}_s)$ des polarisierten Modellmoleküls GLM und der Nullfeld-Referenzkurve $\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi)$ gegeben.

Diese Polarisationsbeiträge sollen durch die in Glg. (3.34) definierten Energien $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E} | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ der Torsionsdipole $\mu_{\Psi}(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ [eingeführt in Glg. (3.33)] modelliert werden, welche im Nullfeldfall $\mathbf{E}_0 = 0$ verschwinden. Die zwei linearen Antwortparameter $\tilde{\alpha}_i$, $i = 1, 2$ des Torsionsdipols $\mu_{\Psi}(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ werden durch die Minimierung der mittleren quadratischen Abweichungen

$$d^{\mu_{\Psi}}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2) \equiv \left\langle [U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E}) | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2] - \Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E}) \right\rangle_{\mathcal{A}, \mathcal{E}}^2 \quad (3.40)$$

zwischen den Energien $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E})$ und den Polarisations-Beiträgen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ des DFT-Potentialverlaufs für alle Diederwinkel $\Psi \in \mathcal{A}$ und Felder $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ optimiert. Hierbei bezeichnet $\langle \dots \rangle_{\mathcal{A}, \mathcal{E}}$ einmal mehr das arithmetische Mittel über die Mengen der Ψ -Winkel \mathcal{A} und der Feldstärken \mathcal{E} . Die Polarisierbarkeiten $\tilde{\alpha}_1$ und $\tilde{\alpha}_2$, welche den Torsionsdipol $\mu_{\Psi}(\Psi)$ spezifizieren, werden nur einmal mithilfe von DFT aus der Feldabhängigkeit des GLM-Potentialverlaufs bestimmt und anschließend für alle AGn eines Polypeptids übernommen.

3.2.8. Zusammenfassung der Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für Dimere

Obwohl die Einführung des Polarisationsbeitrages $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E} | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ zum Diederpotential $U_{\Psi}(\Psi)$ der letzte Punkt bei der Vorstellung des sPMM-Kraftfeldes für ALADI war, ist die Parametrisierung des dazugehörigen Torsionsdipols $\mu_{\Psi}(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ mithilfe einer DFT-Analyse der Modellverbindung GLM in externen homogenen Feldern $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ der erste Schritt bei der Konstruktion des Dimer-Kraftfeldes. Diese DFT-Ergebnisse werden, so wie auch viele Parameter des Kraftfeldes für einzelne AGn, direkt in das sPMM-Kraftfeld für AG-Dimere übernommen.

Wie wir zuvor in Unterabschnitt 3.1.2 gesehen haben, beinhalten die Kraftfeldparameter für AGn, welche aus Kapitel 2 übernommen werden, sowohl das FQ-Modell als auch die Deformationsdipole erster und zweiter Ordnung [vgl. Glg. (3.5) und (3.6)]. Zudem umfassten sie ferner, wie in Unterabschnitt 3.2.5 dargelegt wurde, viele der Nullfeld-Kraftkonstanten [72] k_{ij}^0 mit Ausnahme jener Kraftkonstanten k_{ij}^m , $i, j \in \mathcal{N}_m$, die sich an der Schnittstelle von AG_l und AG_r befinden (vgl. Abb. 3.3).

Im Fall eines Polypeptids müssen Schnittstellen-Korrekturen $k_{ij}^{c,m}$ aus Glg. (3.18) auf die Nullfeld-Kraftkonstanten k_{ij}^0 in der Umgebung aller C_{α} -Atome angewendet werden. Ferner muss das reduzierte *through-bond* Kopplungspotential aus Glg. (3.19) für jedes Paar von aufeinander folgenden AGn zur gebundenen sPMM-Potentialfunktion eines Polypeptids hinzugefügt werden.

Die oben skizzierte Strategie zur DFT-basierten Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für ALADI sieht nun wie folgt aus: Zu Beginn $(\nu, 0)$ eines Parametrisierungs-Zyklus $\nu > 0$ müssen die beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ mit dem aktuellen Dipeptid-Kraftfeld bestimmt werden. Im Anschluss daran werden alle noch freien Parameter des gebundenen Potentials aus Glg. (3.8) nach der oben diskutierten Reihenfolge bestimmt. Wenn die Parametrisierung nicht stationär ist, weil die mittlere quadratische Abweichung $d_{\nu,0}^{\text{R}}$ der beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen zwischen zwei Zyklen aus Glg. (3.14) den Schwellwert θ_{SCF} noch nicht unterschritten hat, dann muss der dreiteilige Zyklus nochmal durchlaufen werden, bis Konvergenz erreicht wird.

3.3. Methoden

Für die geschilderte Parametrisierung des sPMM-Kraftfeldes für Dipeptide bedarf es DFT-Rechnungen an der Modellverbindung GLM im homogenen elektrostatischen Feldern und am isolierten Modell-Dipeptid ALADI in verschiedenen Konfigurationen. Die anschließende Evaluation erfordert zusätzlich DFT- und sPMM-MD-Simulationen von isoliertem ALADI bei der Standardtemperatur $T_0 = 300$ K zur Berechnung seiner Gasphasen IR-Spektren, sowie hybride DFT/PMM- und sPMM/PMM-MD-Simulationen bei Standardbedingungen (T_0 , Druck $p_0 = 1$ bar), welche dazu dienen, Solvatisierungseffekte in den IR-Spektren zu bestimmen, die beim Transfer von der Gasphase in Wasser auftreten. In den Hybridrechnungen sollte das Wasser durch das moderne GP6P-Wassermodell beschrieben werden, weil dafür bereits die in Kapitel 2 erzeugten DFT/PMM- und sPMM/PMM-Referenzdaten der spektroskopischen Solvatisierungseffekte von NMA vorliegen.

Da viele Methoden bereits identisch in Kapitel 2 auf das NMA angewendet wurden, wird im Folgenden häufig darauf verwiesen.

3.3.1. Software

Wie schon in Kapitel 2 wurde für die Simulationen die aktuellste Version des Hybridprogramms IPHIGENIE/CPMD [177] verwendet, welches neben dem parallelen, gitterbasierten DFT-Programm CPMD [90] auch die vollständig energieerhaltende Implementierung des sPMM-Kraftfeldes für AGn enthält (siehe auch Abschnitt 2.3).

3.3.2. DFT-Setup, sPMM-Parametrisierung und Testrechnungen

Für die gitterbasierte DFT-Beschreibung von GLM und ALADI wurde abermals der MT/BP-Ansatz von Schultheis et al. [37] verwendet, der in Unterabschnitt 2.3.1 beschrieben ist. Die kubischen Boxen, welche das DFT-Gitter beinhalten, wurde in diesem Fall jedoch etwas größer (Kantenlänge 15 \AA) gewählt, und die Moleküle jeweils zentriert darin plaziert [104].

Gleichgewichtskonfigurationen von ALADI

Zu jeder im Rahmen der Parametrisierung betrachteten Kombination $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ von Diederwinkeln [vgl. Glg. (3.11) in Unterabschnitt 3.2.1] wurde mithilfe von MOLDEN [202] eine initiale Konfiguration $\mathbf{R}^{\text{ini}}(\Phi, \Psi)$ erzeugt. Mithilfe des M-SHAKE [180] und des RATTLE [180] Algorithmus wurden die Diederwinkel (Φ, Ψ) festgehalten, während die restlichen Freiheitsgrade relaxieren durften, um die MT/BP-Energie zu minimieren. Daraus ergaben sich die DFT-Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ und die entsprechenden DFT-Referenzenergien $U^{\text{DFT}}[\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)]$ von ALADI für die jeweiligen (Φ, Ψ) -Konformationen.

Parametrisierung des Torsionsdipols μ_Ψ

Zur Parametrisierung von $\mu_\Psi(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ [siehe Def. (3.33)] wurde die in Unterabschnitt 3.2.7 vorgestellte Strategie umgesetzt. Folglich wurden für die in Abb. 3.4 gezeigte Modellverbindung GLM die Diederwinkel $\Phi_0 = -180^\circ$ und $\Psi \in \mathcal{A}$ gewählt, wobei \mathcal{A} durch Glg. (3.36) definiert ist. Durch Anwendung der oben beschriebenen Minimierungs-Methode auf das GLM wurden die MT/BP-Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi)$ und entsprechende Potentialverläufe $\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi)$ [vgl. Glg. (3.37)] für den Nullfeldfall erzeugt. Für die Nullfeld-Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi_0, \Psi)$ wurden zusätzlich die feldabhängigen Potentialverläufe $\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ [Glg. (3.38)] dadurch generiert, dass das GLM homogenen Feldern $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ [vgl. Glg. (3.35)] ausgesetzt wurde. Die Methode zum einfachen Import homogener elektrostatischer Felder auf das Gitter innerhalb der DFT-Box von CPMD [90] ist in Literaturzitat [187] ausgearbeitet. Zur Anwendung auf das GLM wurde die (x, y) -Ebene des molekularen Koordinatensystems (vgl. Abb. 3.4) in die (x, y) -Ebene des DFT-Gitters verschoben und für jede Feldstärke $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ ein Potential importiert [104], welches in entsprechender Weise linear in y -Richtung variiert wurde.

Durch Differenzenbildung nach Glg. (3.39) ergaben sich die Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ zu den feldabhängigen Potentialverläufen $\tilde{U}^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$. Ein abschließendes Minimieren der mittleren quadratischen Abweichung $d^{\mu_\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ [Glg. (3.40)] zwischen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ und der feldinduzierten Energie $U_{\mu_\Psi}(\Psi, \mathbf{E}, | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ [Glg. (3.34)] der Polarisationsdipole $\mu_\Psi(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ für alle $\Psi \in \mathcal{A}$ und $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ ergab dann die optimalen Parameter $(\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}, \tilde{\alpha}_2^{\text{opt}})$. Zum Auffinden des Minimums wurde die zweidimensionale $(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ -Ebene abgerastert (siehe Abb. B.1). Es sei nochmals darauf hingewiesen (vgl. Unterabschnitt 3.2.8), dass der zusätzliche Torsionsdipol zu Beginn der Parametrisierung bestimmt wurde, bevor die gebundenen Anteile des sPMM-Kraftfeldes für ALADI iterativ parametrisiert wurden.

Iterative Optimierung des gebundenen Potentials U_b

Die drei fehlenden Beiträge U_γ , $U_{b,s}$ und $U_{\Phi,\Psi}$ zu dem in Glg. (3.8) definierten, gebundenen Potential U_b wurden gemeinsam durch den in Unterabschnitt 3.2.2 beschriebenen Parametrisierungszyklus optimiert.

sPMM-Gleichgewichtskonfigurationen. Aus der aktuellsten sPMM-Energiefunktion $U_{\nu,\mu}(\mathbf{R})$ wurden in jedem Schritt (ν, μ) des Parametrisierungszyklus die beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,\mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ und die Energien $U_{\nu,\mu}[\mathbf{R}_{\nu,\mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)]$ für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ berechnet. Das Vorgehen bei der beschränkten Energieoptimierung war hierbei identisch zur oben beschriebenen DFT-Prozedur. Die Konvergenz der Parametrisierungszyklus wurde anhand der Änderung der Gleichgewichtskonformationen zwischen zwei aufeinander folgenden Schritten festgelegt. D.h. der Zyklus galt als konvergiert, sobald die mittlere quadratische Abweichung $d_{\nu,\mu}^{\mathbf{R}}$ [Glg. (3.14)] unter den Schwellwert $\theta_{\text{SCF}} \equiv 2 \times 10^{-4} \text{ \AA}$ fiel, und die beschränkten Gleichgewichts-Konfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,\mu}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ für alle $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ bei ihren finalen Werten $\mathbf{R}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ stationär wurden.

Parametrisierung von $U_\gamma(\gamma)$. Während der iterativen Optimierung des sPMM-Potentials wurde die mittlere quadratische Abweichung $d_{\nu,0}^\gamma(k_\gamma, \gamma_0)$ [Glg. (3.16)] zwischen den aktuellen Gleichgewichtslagen $\gamma_{\nu,0}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi | k_\gamma, \gamma_0)$ und den DFT-Referenzen $\gamma^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ durch das wiederholte Abrastern der (k_γ, γ_0) -Ebene in der Umgebung der C22 [111]-Startwerte $(k_\gamma^{\text{C22}}, \gamma_0^{\text{C22}}) = (3.05 \text{ kcal}/[\text{mol}(10^\circ)]^2, 107^\circ)$ mit den Schrittweiten $(\Delta k_\gamma, \Delta \gamma_0) \equiv (0.06 \text{ kcal}/[\text{mol}(10^\circ)]^2, 1^\circ)$ minimiert. Die finalen sPMM-Parameter von $U_\gamma(\gamma)$ [Glg. (3.15)], welche sich nach Konvergenz des iterativen Prozesses ergaben, wurden als k_γ^{opt} und γ_0^{opt} bezeichnet.

Parametrisierung von $U_{\text{b,s}}$. Die Strategie zur Optimierung der Korrekturen $k_{ij}^{c,m}$, $m \in \{l, r\}$ und $k_{ij}^{c,lr}$, welche gemeinsam mit den Anfangswerten $k_{ij,0,0}^{m,0} = k_{ij}^0$ und $k_{ij,0,0}^{lr} = 0$ die Parameter $k_{ij}^{m,0}$ und $k_{ij}^{lr} = 0$ des "spektroskopischen" Potentials $U_{\text{b,s}}(\zeta^l, \zeta^r)$ [Glg. (3.13)] ergeben, wurde in Unterabschnitt 3.2.5 dargestellt.

Unter Verwendung kartesischer Koordinaten wurden die Hessematrizen von ALADI in den beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$, $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$, einmalig mit dem MT/BP-Ansatz berechnet. Hierbei wurde die ersten Ableitungen der Kräfte durch die symmetrische Auslenkung jedes ALADI-Atoms um 0.05 \AA aus seiner Gleichgewichtslage in die drei Raumrichtungen bestimmt. Für die kleinen Mengen $\{l_4^l, l_5^l, \psi_9^l\}$ und $\{l_1^r, l_2^r, \psi_{10}^r\}$ von *in-plane*-IKn η_i^m mit $i \in \mathcal{N}_m$ und $m \in \{l, r\}$, die zur Schnittstelle der beiden AGn von ALADI (vgl. Abb. 3.3) gehören und nicht stark mit den *in-plane*-IKn außerhalb dieses Bereichs koppeln, wurde die vollständige kartesische Hessematrix dann in die entsprechende Darstellung in reduzierten IKn konvertiert [117]. Dieses Vorgehen wurde mit dem sPMM-Kraftfeld in jedem Parametrisierungsschritt $(\nu, 1)$ für alle Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}_{\nu,1}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ wiederholt. Durch Einsetzen dieser reduzierten MT/BP und sPMM-Hessematrizen in die Gln. (3.20) und (3.21) wurden die finalen Korrekturen $k_{ij}^{c,m}$ und $k_{ij}^{c,lr}$ der Startwerte $k_{ij,0,0}^{m,0} = k_{ij}^0$ und $k_{ij,0,0}^{lr} = 0$ durch Glg. (3.18) berechnet.

Zur graphischen Analyse der so gewonnenen 6×6 Korrekturmatrix k_{ij}^c der AG-Schnittstellen-Kraftkonstanten k_{ij} mit $i, j \in \mathcal{N}_l \cup \mathcal{N}_r$ wurden die Elemente durch

$$\hat{k}_{ij}^c \equiv k_{ij}^c / \sqrt{k_{ii}^0 k_{jj}^0} \quad (3.41)$$

auf das geometrische Mittel der initialen Diagonalelemente k_{ii}^0 und k_{jj}^0 normiert (bekannt aus NMA). Große Absolutwerte deuten in dieser Darstellung an, dass die resultierenden Änderungen der Schwingungsspektren, die aus einer entsprechend modifizierten Hessematrix berechnet werden, ebenfalls groß sind.

Parametrisierung von $U_{\Phi, \Psi}$. Die Strategie zur Parametrisierung des Diederpotentials $U_{\Phi, \Psi}$ wurde in Unterabschnitt 3.2.6 beschrieben. Nach Glg. (3.24) besteht $U_{\Phi, \Psi}$ aus der Summe $U_\Phi(\Phi) + U_\Psi(\Psi)$ von zwei Diederpotentialen, welche durch Glg. (3.25) definiert sind, und durch die vier Parameter $E_{\xi,i}$, mit $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$ und $i \in \{1, 2\}$, sowie die CMAP-Korrektur $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ [Glg. (3.30)] festgelegt werden.

Mithilfe des Levenberg-Marquardt Algorithmus [186, 203] wurden die Parameter $E_{\xi,i}$ der Diederpotentiale (3.25) so optimiert, dass die mittlere quadratische Abweichung $d_{\nu,2}^{\Phi, \Psi}$ [Glg. (3.29)]

der sPMM-Energien $\Delta\tilde{U}(\Phi, \Psi)$ [Glg. (3.27)] von den DFT-Referenzen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ über das gesamte Gitter \mathcal{L} minimal wurde. Die zugehörige CMAP folgte dann direkt aus Glg. (3.30). Somit wurde sichergestellt, dass die potentielle sPMM-Energielandschaft $\Delta U(\Phi, \Psi)$, die nach Glg. (3.31) für die sPMM-Gleichgewichtslagen $\mathbf{R}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ gegeben ist, überall mit der MT/BP-Referenz $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ aus Glg. (3.26) übereinstimmt.

3.3.3. Testrechnungen an einem isoliertem ALADI-Modell

In den ersten Tests des sPMM-Kraftfeldes wird dessen spektroskopische Leistungsfähigkeit im Bereich der wichtigen Amidbanden durch den Vergleich mit genaueren DFT-Beschreibungen und experimentellen IR-Spektren betrachtet. Aufgrund der verwendeten CMAP-Korrektur ist sichergestellt, dass die potentielle sPMM-Energielandschaft $\Delta U(\Phi, \Psi)$ identisch zur DFT-Referenz ist. Zum Vergleich mit experimentellen Daten sollten Spektren idealerweise aus freien MD-Simulationen abgeleitet werden [106]. Hierbei ist es jedoch nötig, jene Störeffekte, die durch die qualitativ schlechte C22-Beschreibung der Methylgruppen und des H_α -Atoms des ALADI hervorgerufen werden [37, 72], mithilfe eines Tricks zu beseitigen.

Im Fall der Normalmodenanalysen besteht dieser aus der Reduktion des Massen der Methylwasserstoffe und des H_α -Atoms um den Faktor $10e^{-6}$, wie es von Schultheis et al. [37] vorgeschlagen wird. Die zugehörige Modellverbindung, deren mittleres IR-Spektrum fast ausschließlich aus Amidmoden besteht, wird als ALADI^{LH} bezeichnet.

Im Fall von MD-Simulationen wird die aus Abschnitt 2.3.2 bekannte Methode des *methyl-freezing* verwendet, gemäß der die Bindungs-Längen und Winkel innerhalb der Methylgruppen durch den M-SHAKE [180] und den RATTLE [180] Algorithmus im Rahmen einer relativen Toleranz von 10^{-10} auf ihre Gleichgewichtswerte fixiert werden. Diese so definierte Modellverbindung, deren mittlere IR-Vibrationen innerhalb der beiden AGn lokalisiert sind, wird als ALADI^{FM} bezeichnet.

Normalmodenanalysen von isoliertem ALADI

Nach der Konvergenz der iterativen Optimierung lagen die finalen beschränkten Gleichgewichtskonfigurationen $\mathbf{R}^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ und die entsprechenden kartesischen Hessematrizen für alle Konformationszustände $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ als Gegenstücke zu den MT/BP-Referenzdaten vor. Somit konnten für beide Methoden konformationsaufgelöste Schwingungsspektren mit den bekannten Techniken zur Normalmodenanalyse [77] berechnet werden.

MD-Simulationen von isoliertem ALADI^{FM} bei 300 K

In allen MD-Simulationen wurden die Bewegungsgleichungen mithilfe des *velocity Verlet* Algorithmus [178] mit einem Zeitschritt von $\Delta t = \Delta t_0 \equiv 0.5$ fs integriert. Rotationen und Translationen des Moleküls waren während der Simulationen nicht möglich. Im Fall von sPMM-MD wurde die Selbstkonsistenz der FQ-Ladungen durch den Schwellwert von $\chi_{\text{FQ}} = 6 \times 10^{-5} e$ festgelegt.

sPMM-MD. Mit dem Ziel, einen Satz von korrekt Boltzmann gewichteten ALADI^{FM} Phasenraum-Strukturen zu erzeugen, die bei 300 K thermisch zugänglich sind, wurden eine 25 ns Replica-Exchange (RE)-Simulation [204–206] durchgeführt, in welcher vier Replikate parallel bei den Temperaturen 300 K, 350 K, 400 K und 500 K mit sPMM-MD beschrieben wurden. Hierbei wurden die Temperaturen durch einen schwach gekoppelten Bussi-Thermostaten [188] (0.1 ps) kontrolliert und alle 10 ps Austauschversuche nach dem deterministischen *even-odd* Schema [207] durchgeführt.

Vom Ende der Trajektorie $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{RE}}$, welche die Dynamik für das Replikate bei 300 K enthält, wurden insgesamt $S_{\text{sPMM}} \equiv 1000$ unabhängige Phasenraum-Schnappschüsse mit zeitlichen Abständen von 10 ps entnommen, die als Anfangsbedingungen für anschließende MD-Simulationen im *NE*-Ensemble mit einer jeweiligen Länge von $\tau_{\text{sPMM}} \equiv 25$ ps verwendet wurden. Aus dem Dipolmoment $\boldsymbol{\mu}(t)$ des ALADI^{FM} in jedem Integrationsschritt t der Simulationen ergaben sich dann S_{sPMM} Trajektorien, die in der Menge $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ zusammengefasst wurden. Diese Menge bildete die Grundlage für die Berechnung des Gasphasen-Spektrums von ALADI^{FM} mithilfe der FTTCF-Methode [83, 84] (vgl. Unterabschnitt 1.3.1).

DFT-MD. Als vorläufige Anfangsbedingungen für DFT-MD-Simulationen von ALADI^{FM} wurden aus der Menge S_{sPMM} fünf Schnappschüsse entnommen, in denen sich das ALADI^{FM} in der $C7_{\text{eq}}$ -Konformation befand, sowie fünf weitere, in denen das Molekül die $C5$ -Konformation einnahm. Diese Schnappschüsse wurden im Anschluss als Startbedingungen für 5 ps lange Langevin-Dynamik-Simulationen des MT/BP-DFT-Modells von ALADI^{FM} benutzt, in denen ein Integrations-Algorithmus zweiter Ordnung [192] verwendet wurde, welcher die Temperatur des Moleküls mit einer Zerfallszeit von 1 ps kontrollierte. Die so erzeugten Phasenraum-Schnappschüsse des isolierten ALADI^{FM} dienten anschließend als Startwerte für 10 DFT-MD-Simulationen von 50 ps Länge im *NE*-Ensemble. An dieser Stelle möchte ich meinem Kollegen Magnus Schwörer danken, welcher diese DFT-MD-Simulationen durchgeführt hat. Die resultierenden S_{DFT} Trajektorien wurden in der Menge \mathcal{T}_{DFT} zusammengefasst und dienen mir später zur Berechnung der IR-Spektren von ALADI^{FM}.

IR-Spektren aus MD-Trajektorien

Die IR-Spektren I_x wurden für die beiden genannten Gasphasen-Betrachtungen $x \in \{\text{DFT}, \text{sPMM}\}$ in mehreren Schritten bestimmt. Zuerst wurde die FTTCF-Methode [73, 81] auf jede MD-Trajektorie des Dipolmoments $\boldsymbol{\mu}(t)$ von ALADI^{FM} aus den Mengen S_x angewendet. Anschließend wurden die resultierenden Spektren mit dem harmonischen Quantenkorrekturfaktor [82] skaliert und mit einem Gaußkern [37] der Breite 3 cm^{-1} geglättet. Die Mittelung über die S_x Spektren $I_{x,\kappa}, \kappa = 1, \dots, S_x$, der Trajektorien ergaben für jedes Kraftfeld x das Spektrum I_x . Zur graphischen Darstellung wurden die relativen Intensitäten \hat{I}_x verwendet, welche sich durch die Normierung von I_x auf die Höhe I_{AI} der dominanten AI-Bande, d.h. $\hat{I}_x \equiv I_x/I_{\text{AI}}$, ergaben.

Im DFT-Fall wurden alle Frequenzen zusätzlich mit dem Faktor $f_{\text{MT/BP}} = 1.03345$ skaliert, der die spektrale Position der AI-Bande des isolierten NMA aus (MT/BP) MD-Simulationen

auf den experimentellen Wert aus Gasphase-Spektroskopie setzt [106]. Für die isolierte Modellverbindung ALADI^{FM} sollte diese Skalierung die spektralen Lagen der Amidbanden aus DFT- und DFT/PMM-MD (vgl. Unterabschnitt 3.3.4) in die Nähe der Frequenzen jener Maxima verschieben, die in der Gasphase [208] bzw. in wässriger Umgebung [40] für ALADI beobachtet werden.

3.3.4. Test-Simulationen von ALADI^{FM} in PMM Wasser

Beim Übergang von ALADI^{FM} in PMM-Wasser verändert sich nicht nur dessen IR-Spektrum, sondern auch seine Konformationsdynamik, die sich durch FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ charakterisieren lässt. Durch den Vergleich der FE-Landschaften aus sPMM/PMM- und DFT/PMM-Referenz-Simulationen kann man somit bewerten, wie realistisch die Konformationsdynamik von Di- und Polypeptiden durch das sPMM-Kraftfeldes modelliert wird.

Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass zwar die sPMM/PMM-Technik effizient genug ist, um RE-MD-Simulationen durchzuführen, aus denen sich eine 300 K FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ von ALADI^{FM} in flüssigem Wasser ableiten lässt, dies jedoch im Fall der DFT/PMM-Technik nicht der Fall ist. Hier sind die benötigten Rechenkapazitäten zur Bestimmung einer entsprechenden Landschaft um mehrere Größenordnungen größer.

Glücklicherweise wurde von Schwörer et al. [200] die generalisierte Ensemble-Abtasttechnik *simulated solute tempering* [209] auf DFT/PMM-Hybridsimulationen übertragen und erfolgreich dazu verwendet, eine Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ für ein DFT-Modell von ALADI in GP6P-Wasser zu generieren. Hierbei wurde, anstelle des MT/BP-Ansatzes, das BLYP [210, 211]-Funktional in Verbindung mit den MT [106, 185]-Pseudopotentialen zur Beschreibung des ALADI eingesetzt. Erste Testrechnungen (M. Schwörer, bisher unveröffentlicht) zeigen dass die Verwendung von MT/BLYP anstelle von MT/BP die berechnete FE-Landschaft nicht signifikant verändert. Auch das Einfrieren der Methylgruppen ist in diesem Zusammenhang irrelevant. Somit kann die bereits veröffentlichte Landschaft [200] $F(\Phi, \Psi)$ eines MT/BLYP-Modells von ALADI in GP6P-Wasser als DFT/PMM-Referenz für eine sPMM/PMM FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ von ALADI^{FM} in diesem Lösungsmittelmodell herangezogen werden.

Allgemeine Einstellungen für hybride MD-Simulationen

Für die sPMM/PMM- und DFT/PMM-MD-Simulationen von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser wurden periodische, kubische Boxen verwendet, die mit 712 bzw. 4487 GP6P-Wassermodellen [106] gefüllt waren und in denen sich ein ALADI^{FM}-Molekül befand, welches durch das sPMM-Kraftfeld bzw. DFT beschrieben war. In den DFT/PMM-MD-Simulationen wurde das ALADI^{FM} DFT-Fragment durch den MT/BP-Ansatz modelliert (vgl. Unterabschnitt 3.3.2) und die LJ-Parameter zur Beschreibung der vdW-Wechselwirkungen zwischen den AGn des ALADI^{FM} und den GP6P-Wassermolekülen aus Literaturzitat [106] übernommen. Im sPMM/PMM-Fall wurde die vdW-Wechselwirkungen identisch behandelt (siehe Kapitel 2 und Literaturzitat [106]).

Die Bewegungsgleichungen wurden auf die gleiche Weise integriert und die FQ-Ladungen so konvergiert, wie es in Unterabschnitt 3.3.3 beschrieben ist. Die Geometrie der GP6P-Wassermoleküle wurde mithilfe des M-SHAKE [179] und des RATTLE[180] Algorithmus in Rahmen einer relativen Toleranz von 10^{-10} festgehalten. Die induzierbaren Dipole der GP6P-Modelle wurden als selbstkonsistent betrachtet, sobald sie den Grenzwert von $\chi_{\text{PMM}} = 5 \times 10^{-5}$ D unterschritten hatten. Der Druck wurde aus der Virialentwicklung [181] berechnet.

Equilibrierungen

Zur Equilibrierung auf die Standardbedingungen (p_0, T_0) wurde das DFT-Modell von ALADI im großen DFT/PMM-System anfangs durch ein C22-Modell ersetzt, welches deutlich schnellere Simulationen ermöglichte. Mit dem Zeitschritt $\Delta t = 2\Delta t_0$ wurden die beiden Systeme durch jeweils 1 ns lange sPMM/PMM- und DFT/PMM-MD-Simulationen im Np_0T_0 -Ensemble equilibriert, wobei N die Anzahl der Atome in der jeweiligen Simulationsbox angibt. Hierbei wurden ein Bussi [188]-Thermostat (0.1 ps Kopplungszeit) und ein Berendsen [189]-Barostat (10 ps Kopplungszeit, 0.46 GPa^{-1} Kompressibilität) verwendet. Wie auch in allen anderen MD-Simulationen in Lösungsmitteln wurde der Thermostat ausschließlich an das Lösungsmittel gekoppelt. Als finale Box-Volumina ergaben sich die Werte $V_{\text{sPMM}} = (27.8 \text{ \AA})^3$ und $V_{\text{DFT}} = (51.3 \text{ \AA})^3$, was Dichten von 1.003 g/cm^3 bzw. 0.998 g/cm^3 entspricht.

Die beiden Simulationssysteme wurden für weitere 2 ns im $NV_{\text{sPMM}}T_0$ und $NV_{\text{DFT}}T_0$ -Ensemble equilibriert. Aus dem hinteren Teil der sPMM/PMM-MD-Simulation wurden 160 Schnappschüsse in zeitlichen Abständen von 10 ps entnommen und in der Menge $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ zusammengefasst. Aus dem hinteren Teil der DFT/PMM-MD-Simulation wurden fünf Phasenraum-Schnappschüsse gezogen, in denen das ALADI^{FM} eine PPII-Konformation aufwies, und fünf weitere, in denen sich das ALADI^{FM} in der α -Region befand. Die zeitlichen Abstände zwischen den \mathcal{S}_{DFT} Schnappschüssen (vgl. Abschnitt 3.3.3) betrug hierbei mindestens 40 ps. Jeder dieser Schnappschüsse diente als Startpunkt für weitere kurze (5 ps) DFT/PMM-Equilibrierungen im $NV_{\text{DFT}}T_0$ -Ensemble, in denen die Kopplungszeit des Thermostaten um eine Größenordnung angehoben wurde. Die Phasenraumstrukturen am Ende dieser Simulationen wurden in der Menge $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ zusammengefasst. An dieser Stelle möchte ich meinem Kollegen Magnus Schwörer danken, welcher die DFT/PMM-MD-Simulationen durchgeführt hat.

Berechnung von $F(\Phi, \Psi)$ für sPMM/PMM

Ausgehend von den 160 Schnappschüssen aus $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ wurden fünf unabhängige sPMM/PMM-RE-MD-Simulationen durchgeführt, von denen jede 32 Replikate enthielt und für $\tau_{\text{RE}} = 5 \text{ ns}$ im $NV_{\text{sPMM}}T_i$ -Ensemble durchgeführt wurde. Hierbei wurden die Replikate auf einer Temperaturleiter verteilt, welche den Bereich von $[T_0, T_{31}] = [300 \text{ K}, 500 \text{ K}]$ überdeckte und deren Abstände zwischen den Leiterstufen entsprechend dem Schema von Okamoto et al. [212] gewählt wurden. Alle 25 ps wurden Austauschversuche nach dem *even-odd* Schema [207] durchgeführt. Jene fünf Trajektorien, die in den sPMM/PMM-Simulationen die unterste Leiterstufe bei T_0 mit einer zeitlichen Auflösung von 1 ps enthielten, wurden in der Menge $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ zusammengefasst.

Um aus diesen Daten die FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ zu berechnen, wurde die (Φ, Ψ) -Ebene in 24^2 quadratische Kästchen mit einer Kantenlänge von 15° um die Gitterpunkte $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{L}$ [vgl. Glg. (3.11)] eingeteilt. Anschließend wurde aus den (Φ, Ψ) -Werten der 300 K Trajektorien in $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ das Histogramm $p(\Phi, \Psi)$ der relativen Häufigkeiten bestimmt, aus welchem sich wiederum nach der Formel [176]

$$\Delta F(\Phi, \Psi) = -k_B T_0 \ln p(\Phi, \Psi) - F_0 \quad (3.42)$$

die FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi) \equiv F(\Phi, \Psi) - F_0$ auf dem Gitter \mathcal{L} ergab. Hierbei ist k_B die Boltzmann-Konstante und die Konstante F_0 dient lediglich dazu, das Minimum von $\Delta F(\Phi, \Psi)$ auf Null zu setzen. Damit die wichtigen niedrigen Energiewerte besser erkennbar sind wurden für die graphische Darstellung all jene FE-Werte abgeschnitten, die größer als $\Delta F_{\text{max}} = 5$ kcal/mol sind.

IR-Spektrum von ALADI^{FM} in GP6P Wasser

Aus den 300 K Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ wurden im zeitlichen 25 ps-Abstand S_{sPMM} (vgl. Abschnitt 3.3.3) unabhängige Phasenraum-Schnappschüsse $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMM}}$ gezogen, die als Anfangsbedingungen für ebenso viele MD-Simulationen im $NV_{\text{sPMM}}T_0$ -Ensemble von τ_{sPMM} Länge dienten. Die resultierenden Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ wurden zur Berechnung der IR-Spektren mit den in Abschnitt 3.3.3 dargelegten Methoden verwendet, wobei der Gaußkern zur Glättung der Spektren auf $\sigma_{\text{liq}} = 6 \text{ cm}^{-1}$ vergrößert wurde.

Die Referenzspektren für ALADI^{FM} in GP6P-Wasser wurden nach dem gleichen Vorgehen aus $\tau_{\text{DFT}} = 50$ ps langen MD-Trajektorien erzeugt, welche in den S_{DFT} Phasenraumstrukturen $\mathcal{S}_{\text{DFT/PMM}}$ (vgl. Abschnitt 3.3.3) starteten und schließlich in $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ zusammengefasst wurden. Auch an dieser Stelle möchte ich meinem Kollegen Magnus Schwörer danken, welcher die DFT/PMM-MD-Simulationen durchgeführt hat.

Analyse der Konformationsdynamik von ALADI^{FM}

Um die Konformationsdynamiken innerhalb der, zur Bestimmung der IR-Spektren erzeugten, Trajektorien \mathcal{T}_x , $x \in \{\text{DFT, sPMM, DFT/PMM, sPMM/PMM}\}$ zu charakterisieren, wurden sie durch diskrete Markovketten beschrieben, deren Zustände die typischen Konformationen des ALADI^{FM} repräsentieren [213]. Die Auswahl der Zustände erfolgte in zwei Schritten. Zunächst wurde der Zustandsraum der acht typischen Konformationen $c \in \mathcal{I}$ aus Tab. 3.1 verwendet, und die Konformationsdynamik innerhalb der Trajektorien entsprechend klassifiziert. Hierzu wurde jeder Punkt (Φ, Ψ) einer repräsentativen Konformation $(\Phi_{a(c)}, \Psi_{b(c)})$ zugeordnet, zu der er in der (Φ, Ψ) -Ebene den geringsten Abstand hatte. Durch Zählen der Übergänge von Zustand c nach c' in den Trajektorien \mathcal{T}_x (mit einer zeitlichen Auflösung von 1 ps) ergaben sich, nach Normierung der Spalten, die 8×8 Markov-Matrizen $\mathbf{M}_x^{\text{ini}}$.

Eine hierarchische Analyse [213] dieser Matrizen (Daten nicht gezeigt) ergab, dass sich in den Trajektorien \mathcal{T}_x zwischen manchen benachbarten Zuständen so schnelle und häufige Übergänge zeigten, dass eine Unterscheidung zwischen diesen Zuständen nicht sinnvoll ist.

Tab. 3.2.: Die ALADI-Konformationen aus Tab. 3.1 werden in den vier Klassen $C = 1, \dots, 4$ zusammengefasst.

C	Name	Element
1	β_R	$\beta_{\text{ext}}, C5, \text{PPII}, C7_{\text{eq}}$
2	α_R	α_r, α'
4	β_L	$C7_{\text{ax}}$
3	α_L	α_l

Deshalb wurden letztlich Vier-Zustands-Markovketten für die Analyse der simulierten Konformationsdynamik verwendet, in welchen die ursprünglich acht Zustände den vier größeren Zustandsklassen C aus Tab. 3.2 zugeordnet wurden, und die in den Trajektorien \mathcal{T}_x beobachtete Konformationsdynamik auf 4×4 Markov-Matrizen \mathbf{M}_x reduziert. Die groben Klassen entsprechen im Wesentlichen den Haupt-Konformationszuständen, die von Hu et al. [197] bei der Analyse der Konformationsdynamiken von ALADI und GLYDI in Wasser mithilfe verschiedener Kraftfelder identifiziert wurden.

3.4. Resultate

Im Folgenden wird zunächst auf die Ergebnisse der DFT-basierten Parametrisierung des sPMM-Kraftfeldes für ALADI eingegangen (vgl. Unterabschnitt 3.3.2). Im Anschluss wird das sPMM-Kraftfeld für Polypeptide dann mithilfe von MD-Simulationen des isolierten, als auch des in Wasser gelösten ALADI^{FM}, evaluiert.

3.4.1. Das sPMM-Kraftfeld für ALADI

Zunächst wurden die optimalen Parameter $\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}$ und $\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$ des Torsionsdipols μ_Ψ durch die Minimierung von Glg. (3.40) bestimmt, und im nächsten Schritt die gebundenen Beiträge zu $U_b, U_\gamma, U_{b,s}$ und $U_{\Phi,\Psi}$ iterativ optimiert.

Der Torsionsdipol μ_Ψ

Abb. 3.5 vergleicht, für eine Teilmenge der homogenen Felder $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ [Glg. (3.35)], die Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ aus DFT [Punkte, Glg. (3.39)] der Modellverbindung GLM [siehe Abb. 3.4] mit der feldinduzierten Energie $U_{\mu_\Psi}(\Psi, \mathbf{E})$ [Linien, Glg. (3.34)] des optimalen Torsionsdipols $\mu_\Psi(\Psi, |\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}, \tilde{\alpha}_2^{\text{opt}})$. Die Parameter von μ_Ψ sind in Tab. 3.3 aufgelistet.

Die Abbildung zeigt auf, dass der Verlauf der sPMM-Energie $U_{\mu_\Psi}(\Psi, \mathbf{E})$ des Torsionsdipols dem Verlauf der DFT-Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ für alle Feldstärken $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ stark ähnelt. Sieht man von der leichten Streuung der DFT-Ergebnisse um die glatte sPMM-Kurve ab, so kann man feststellen, dass der gewählte Ansatz aus Glg. (3.33) für den Polarisationsdipol

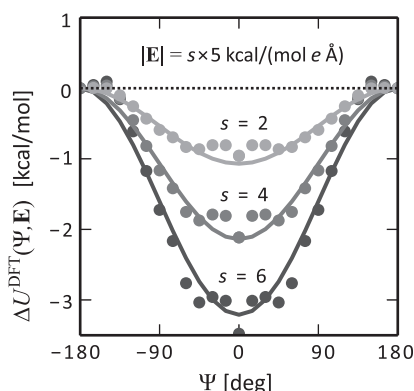


Abb. 3.5.: Die Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ (Punkte) zu den Potentialverläufen von GLM in externen Feldern [Glg. (3.35)] werden mit dem optimalen sPMM-Modell $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E})$ (Linien) verglichen.

$\mu_{\Psi}(\Psi)$ sehr gut zu den DFT-Polarisationsbeiträgen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ passt. Eine Betrachtung von Tab. 3.3 zeigt ferner, dass sich dieser Ansatz zu

$$\mu_{\Psi}^{\text{opt}}(\Psi) = -e_y \tilde{\alpha}_1^{\text{opt}} [1 + \cos(\Psi)] / 2, \quad (3.43)$$

vereinfacht, da $\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}} > 0$ und weil $\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$ verschwindet. Der simple Polarisationsdipol der Form (3.43) ermöglicht es somit, die DFT-Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ mithilfe von nur einem freien Parameter zu modellieren.

Tab. 3.3.: Optimale Parameter von $\mu_{\Psi}(\Psi)$ (siehe Abb. B.1)

$\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}$	$\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$
0.1085 eÅ	0

Betrachtet man abermals Abb. 3.5, so erkennt man zudem, dass die feldinduzierte sPMM-Energie $U_{\mu_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E})$ des Torsionsdipols für die Feldstärke $|\mathbf{E}| = 30 \text{ kcal}/(\text{mol } e \text{ \AA})$, die einer typischen Reaktionsfeldstärke für AGn in wässriger Lösung entspricht [37], mit einem Wert von -3 kcal/mol bei $\Psi = 0^\circ$ sehr stark abgesenkt wird. Man kann deshalb erwarten, dass der Torsionsdipol $\mu_{\Psi}(\Psi)$ einen merklichen Beitrag zu dem, bisher noch unbestimmten, Diederpotential $U_{\Psi}(\Psi)$ [Glg. (3.25)] liefert.

Das gebundene Potential U_b

Die iterative Parametrisierung der in Unterabschnitt 3.2.2 eingeführten und anschließend in Unterabschnitt 3.3.2 beschriebenen Potentiale U_{γ} , $U_{b,s}$ und $U_{\Phi,\Psi}$ zeigte eine sehr schnelle Konvergenz. Bereits nach dem ersten Schritt ($\mu = 1$) des ersten vollständigen Zyklus ($\nu = 1$) erfüllte die mittlere quadratische Abweichung $d_{\nu,\mu}^{\text{R}}$ [Glg. (3.14)] das Konvergenzkriterium.

Das Bindungswinkel-Potential U_γ . Tab. 3.4 zeigt in der ersten Zeile die Ergebnisse für die sPMM-Parameter k_γ^{opt} und γ_0^{opt} des Potentials U_γ [Glg. (3.15)], und in der zweiten Zeile die entsprechenden C22-Parameter. Der Vergleich zeigt, dass das sPMM-Potential U_γ um etwa 40 % steifer ist als jenes des C22-Kraftfeldes, und dass der Gleichgewichtswinkel γ_0 um 3° weiter ist. Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die Ergebnisse einer analogen Parametrisierung von GLYDI in Unterabschnitt B.2.1 aufgeführt werden.

Tab. 3.4.: Parameter für das Bindungswinkel-Potential U_γ

Kraftfeld	k_γ	γ^0
sPMM	4.26 ^a	110°
C22 [111]	3.05 ^a	107°

^akcal/[mol (10 deg)²]

Vergleicht man die in Abb. 3.6 dargestellten sPMM-Gleichgewichtslagen $\gamma^{\text{sPMM}}(\Phi, \Psi)$ (schwarz) des Bindungswinkels mit den DFT-Referenzen $\gamma^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ (grau) für die verschiedenen Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$, so erkennt man eine sehr gute Übereinstimmung zwischen den beiden Beschreibungen. Nach der Minimierung beträgt die mittlere quadratische Abweichung d^γ [Glg. (3.16)] zwischen den beiden Datensätzen lediglich 1.5° .

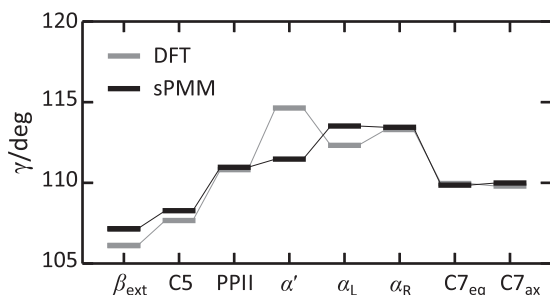


Abb. 3.6.: Gleichgewichtslagen $\gamma(\Phi, \Psi)$ des Bindungswinkels γ für das optimierte Potential $U_\gamma(\gamma)$ in den repräsentativen Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$; grau: DFT-Referenz; schwarz: sPMM.

Die korrekte Beschreibung des Bindungswinkels durch das sPMM-Kraftfeld ist sehr wichtig, da dieser (siehe Abb. 3.1) bei festen (Φ, Ψ) -Diederwinkeln die relative Orientierung der beiden kovalent gebundenen AGn zueinander festlegt. Da die räumliche Orientierung der beiden AGn zueinander deren gegenseitige Polarisation bestimmt, ist die Übereinstimmung des Gleichgewichts-Bindungswinkels von DFT und sPMM in allen ALADI-Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche Konstruktion des polarisierbaren spektroskopischen Kraftfeldes.

Das spektroskopische Potential $U_{b,s}$. Mithilfe des in Abschnitt 3.3.2 beschriebenen DFT-basierten Vorgehens wurde für die Kraftkonstanten k_{ij}^m ($m \in \{1,r\}$) und k_{ij}^r , die das spektroskopische Potential $U_{b,s}$ von ALADI definieren [Glg. (3.13)], die benötigte 6×6

Korrekturmatri x k_{ij}^c bestimmt. Diese dient zur Korrektur der Kraftkonstanten k_{ij} , $i, j \in \mathcal{N}_l \cup \mathcal{N}_r$, an der Schnittstelle zwischen den beiden AGn. Es sei darauf hingewiesen, dass die Indextmengen \mathcal{N}_m , welche die Auswahl der *in-plane* IKn η_i^m an der Schnittstelle zweier kovalent gebundener AGn (vgl. Abb. 3.3) enthalten, in Glg. (3.17) angegeben sind.

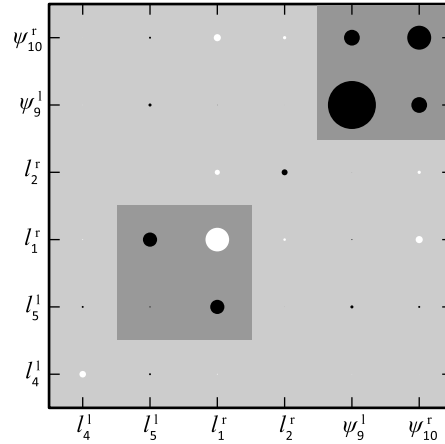


Abb. 3.7.: Normierte Korrekturen \hat{k}_{ij}^c der AGn-Kraftkonstanten von ALADI, die zu den *in-plane* IKn η_i^m , mit $i \in \mathcal{N}_m$ und $m \in \{l, r\}$, im Bereich der Schnittstelle (vgl. Abb. 3.3) gehören. Die Größe der Kreise gibt die Absolutbetrag von \hat{k}_{ij}^c und die Farbe deren Vorzeichen (weiß < 0 ; schwarz > 0) an.

Abb. 3.7 zeigt die normierten Werte \hat{k}_{ij}^c [vgl. Glg. (3.41)] der 6×6 Korrekturmatri x k_{ij}^c der spektroskopischen Kraftkonstanten. Die wenigen Matricelemente \hat{k}_{ij}^c mit großen Absolutbeträgen wurden durch zwei graue Rechtecke markiert. Alle anderen Werte $|k_{ij}^c|$ sind deutlich kleiner. Hierbei sei daran erinnert, dass alle normierten Korrekturen \hat{k}_{ij}^c als Prozentwerte des geometrischen Mittels der zugehörigen Diagonalelemente k_{ii}^0 und k_{jj}^0 aus dem sPMM-Kraftfeld für NMA gegeben sind.

Ferner zeigt Abb. 3.7 auf, dass all die vielen kleinen Korrekturterme vernachlässigt werden können. So wurde auch schon bei der Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes für NMA von Schropp et al. [72] vorgegangen, welche mithilfe einer ähnlichen Abbildung (Abb. 4 in Literaturzitat [72]) vernachlässigbare Kraftkonstanten-Parameter identifiziert wurden. Durch die Beschränkung auf die relevanten Kraftkonstanten verkleinert sich die ursprüngliche 6×6 Korrekturmatri x k_{ij}^c auf eine 4×4 Matrix, welche durch die Indextmengen

$$\mathcal{N}_l^f \equiv \{5, 9\} \quad \text{und} \quad \mathcal{N}_r^f \equiv \{1, 10\} \quad (3.44)$$

anstelle der ursprünglichen Indextmengen \mathcal{N}_m aus Glg. (3.17) definiert ist. Somit behalten alle Kraftkonstanten, die mit einer der beiden Bindungslängen l_4^l und l_2^r in Verbindung stehen, ihre ursprünglichen Werte nullter Ordnung bei und Korrekturen der Kopplungsterme zwischen den verbleibenden Bindungslängen (l_5^l, l_1^r) und den Winkeln (ψ_9^l, ψ_{10}^r) werden ausgeschlossen.

Die 2×2 Untermatri x en k_{ij}^c (dunkle Flächen in Abb. 3.7), die im sPMM-Kraftfeld fortan für Alanin und andere Aminosäuren mit ausgedehnten Residuen gelten, sind in Tab. 3.5 aufgeführt. Die entsprechenden sPMM-Parameter für Glyzin-Residuen sind in Tab. B.2 zu finden.

Tab. 3.5.: Korrekturen k_{ij}^c zu den Kraftkonstanten nullter Ordnung von $U_{b,s}$

	l_5^l	l_1^r		ψ_9^l	ψ_{10}^r
l_5^l	5.74 ^a	18.20 ^a	ψ_9^l	1.85 ^b	0.86 ^b
l_1^r	18.20 ^a	-53.27 ^a	ψ_{10}^r	0.86 ^b	1.5139 ^b

^ain [kcal/(mol Å²)]; ^bin [kcal/{mol (10 deg)²}].

Das Potential $U_{\Phi,\Psi}$. Nach dem Unterabschnitt 3.3.2 beschriebenen Vorgehen wurden die Parameter $E_{\xi,i}$, $i = 1, 2$ für die beiden Diederpotentiale U_ξ , $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$ [Glg. (3.25)] bestimmt. Hierbei wurde die mittlere quadratische Abweichung $d^{\Phi,\Psi}$ [Glg. (3.29)] zwischen der DFT-Referenzlandschaft der potentiellen Energie $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ und jener des sPMM-Modells $\Delta \tilde{U}(\Phi, \Psi)$, welche ohne CMAP-Korrektur erzeugt wurde [Glg. (3.28)], minimiert. Die resultierenden Parameter sind in Tab. 3.6 aufgelistet.

Tab. 3.6.: Optimale sPMM-Parameter für U_ξ mit $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$.

ξ	$E_{\xi,1}/(\text{kcal/mol})$	$E_{\xi,2}/(\text{kcal/mol})$
Φ	3.642	3.214
Ψ	2.744	4.320

Alle Parameter $E_{\xi,i}$ sind positiv, was gemäß der Definition der Diederpotentiale U_ξ aus Glg. (3.25) impliziert, dass beide das gemeinsame globale Minimum $U_\xi(0^\circ) = 0$ und das lokale Minimum $U_\xi(-180^\circ) = E_{\xi,1}$ haben. $E_{\xi,1}$ ist die Energiedifferenz zwischen den beiden Minima, und $E_{\xi,2}$ steuert die Lage und Höhe der Energiebarriere.

Es sei an dieser Stelle daran erinnert, dass der optimierte Torsionsdipol μ_Ψ^{opt} aus Glg. (3.43) gemäß Glg. (3.34) einen Polarisationsbeitrag zu U_Ψ [Glg. (3.25)] liefert und die Energiedifferenz $E_{\Psi,1}$ zwischen Konfigurationen mit $\Phi \approx 0^\circ$ und jenen mit $\Phi \approx \pm 180^\circ$ um bis zu -3 kcal/mol absenkt. Folglich ist der Betrag der Polarisationskorrektur, die beim Übergang eines Peptids von der Gas- in die gelöste Phase erwartet wird, in etwa so groß ist, wie die Nullfeld-Energiedifferenz $E_{\Psi,1}$ des Diederpotentials U_Ψ zwischen gestreckter ($\Phi \approx \pm 180^\circ$) und gefalteter ($\Phi \approx 0^\circ$) Konfiguration. Im Fall von ALADI sollte ein solcher Übergang folglich die Ausprägung α -helikaler Konformationen α_R (siehe Tab. 3.1 und Tab. 3.2) verstärken.

Somit ist zu erwarten, dass die Polarisierbarkeit des Diederpotentials U_Ψ , welche durch den Torsionsdipol μ_Ψ^{opt} de facto eingeführt wurde, ein altbekanntes Problem [201] von MM-Kraftfeldern löst. Etablierte Kraftfelder [201, 214, 215] sind nicht dazu in der Lage, sowohl in der Gasphase als auch in der gelösten Fall eine ausgeglichene Beschreibung von α_R -helikalen und β_R -Faltblatt-Strukturen vorherzusagen (vgl. Unterabschnitt 3.2.6). Der Grund hierfür liegt offensichtlich in der Vernachlässigung der starken Polarisierungseffekte in der Beschreibung des Ψ -Diederwinkels. Da das sPMM-Kraftfeld diese Effekte hingegen berücksichtigt, ist zu erwarten, dass dadurch die Konformationsdynamik in der Gasphase und in wässriger Lösung gleichermaßen korrekt vorhergesagt wird.

Abb. 3.8 zeigt die potentiellen Energielandschaften (a) ΔU^{DFT} [Glg. (3.26)] und (b) $\Delta \tilde{U}$

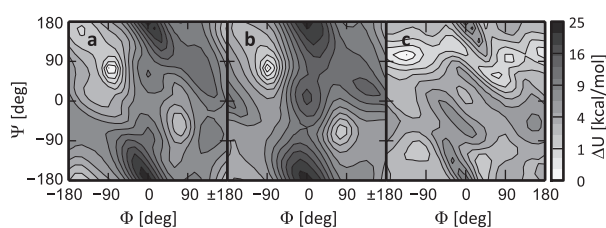


Abb. 3.8.: Potentielle Energielandschaft von ALADI in der (Φ, Ψ) -Ebene: (a) DFT Referenz ΔU^{DFT} , (b) sPMM $\Delta \tilde{U}$ ohne CMAP, (c) U_{CMAP} [Glg. (3.30)]. Die Landschaften sind relativ zu deren entsprechenden Minima bei [(a) und (b)] $(-90^\circ, 75^\circ) = \text{C7}_{\text{eq}}$ und bei (c) $(-135^\circ, 105^\circ)$ dargestellt.

[Glg. (3.27)]. Die in (b) dargestellte Energielandschaft stellt das Resultat der Optimierung der in Glg. (3.29) definierten mittleren quadratischen Abweichung dar, für die sich der Wert $d^{\Phi, \Psi} = 1.74$ kcal/mol ergab. Die entsprechenden Parameterwerte wurden bereits in Tab. 3.6 gezeigt. Die in Teilabbildung (c) dargestellte CMAP ist lediglich die Differenz der beiden Landschaften (a) und (b). Folglich entspricht ihr zweites Moment der minimalen mittleren quadratischen Abweichung $d^{\Phi, \Psi}$. Die zugehörigen Parameter $\mathcal{P}_{\text{CMAP}}$ (vgl. Glg. 3.32) sind sowohl für ALADI als auch für GLYDI in Abschnitt B.6 aufgelistet.

Die MT/BP-Referenzlandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ in Abb. 3.8 a ähnelt den Ergebnissen aus älteren quantenchemischen Untersuchungen [201]. Sie ist per Definition identisch zum sPMM-Modell $\Delta U(\Phi, \Psi) = \Delta \tilde{U}(\Phi, \Psi) + U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ und weist für Winkel $\Phi \leq 0$ ein einzelnes Minimum in der C7_{eq} -Konformation auf. Da die Diederwinkel Φ and Ψ , abgesehen von den Rotationen der drei Methylgruppen, bei Raumtemperatur T_0 die einzigen Freiheitsgrade von ALADI sind, stellt die potentielle Energielandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ zugleich die MT/BP- und sPMM-Vorhersagen für die FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in der Gasphase bei T_0 dar. Um dies zu Veranschaulichen wurde die sPMM-Vorhersage für $\Delta F(\Phi, \Psi)$ in Abschnitt B.3 durch RE-MD-Simulationen bestimmt und mit $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ verglichen.

Der kleine Wert (1.74 kcal/mol) des zweiten Moments der CMAP deutet darauf hin, dass das sPMM-Kraftfeld $\tilde{U}(\mathbf{R})$ [Glg. (3.28)] auch ohne CMAP dazu fähig sein sollte, die wichtigsten Eigenschaften der Referenzlandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$ zu reproduzieren. Diese Vermutung wird sowohl durch den Vergleich der Teilabbildungen Abb. 3.8 a und (b), als auch durch die Tatsache bestätigt, dass die Landschaft $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ in Abb. 3.8 c vergleichsweise flach ist.

3.4.2. Die Konformationslandschaft von ALADI in Wasser

Die FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in wässriger Lösung wurde in der Vergangenheit von vielen Autoren mithilfe verschiedener MM-Kraftfelder oder QM/MM-Methoden untersucht [196–201, 216, 217]. Die daraus hervorgegangenen Vorhersagen über deren Struktur variieren zwar je nach verwendeter Methode, jedoch deutet sich in der Mehrheit dieser Studien an, dass es mindestens zwei Hauptkonformationen gibt, welche in Tab. 3.1 als PPII und α_r bezeichnet werden. Es gibt jedoch keine übereinstimmende Aussagen darüber, welcher dieser beiden Konformationen das globale Minimum von $\Delta F(\Phi, \Psi)$ darstellt [198]. Abb. 3.9a

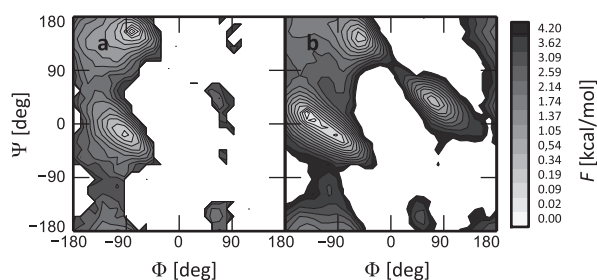


Abb. 3.9.: FE-Landschaften $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in GP6P-Wasser bei Raumtemperatur T_0 : (a) DFT/PMM-Referenz aus Literaturzitat [200], (b) sPMM/PMM für ALADI^{FM}.

zeigt eine FE-Landschaft, die jüngst für T_0 mithilfe einer DFT/PMM-Methode berechnet wurde [200]. Wie bereits in Unterabschnitt 3.3.4 ausgeführt wurde, stellt diese sehr rechenaufwändige Landschaft von ALADI eine geeignete Referenz für die in Abb. 3.9 b gezeigte sPMM-Landschaft von ALADI^{FM} dar. Diese wurde ihrerseits nach Glg. (3.42) aus der deutlich längeren RE-MD-Trajektorie $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}^{\text{RE}}$ abgeleitet, in der das Simulationssystem durch das sPMM/PMM-Hybridkraftfeld beschrieben war.

Die DFT/PMM-Referenzlandschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ hat ihr absolutes Minimum bei $(-81^\circ, 155^\circ)$ in der PPII-Konformation. Dies wurde auch in anderen Arbeiten [40, 218] beobachtet. Ein lokales Minimum bei $(-92^\circ, -18^\circ)$ liegt etwa 0.2 kcal/mol höher und entspricht einer α_r -Konformation des Dipeptids. Für die beiden anderen lokalen Minima, die sich für Winkel $\Phi > 0$ bei $(60^\circ, 42^\circ) = \alpha_l$ und $(60^\circ, -150^\circ) \approx C7_{\text{ax}}$ befinden, lassen sich aufgrund der, trotz des enormen Rechenaufwandes immer noch, geringen Statistik der DFT/PMM-Trajektorie keine präzisen Vorhersagen ableiten.

Die in Abb. 3.9 b dargestellte FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ des sPMM/PMM-Modells weist zwei lokale Minima an den etwa gleichen PPII- und α_r -Positionen auf, wie sie in der Referenz beobachtet wurden. Jedoch liegt die Energie des α_r -Minimums hier um ca. 0.07 kcal/mol unter jener von PPII, und ist auch nicht das globale Minimum der sPMM/PMM-Landschaft. Dieses befindet sich an der Position $(-135^\circ, 7^\circ) \approx \alpha'$, ist somit in unmittelbarer Nähe von α_r und liegt auch energetisch lediglich 0.02 kcal/mol tiefer. Weiter zeigt sich, dass die Barriere, welche die PPII- und α_r -Konformationen voneinander separiert, in den beiden Teilabbildungen (a) und (b) etwa die gleiche Höhe von $(\approx 3 k_B T_0)$ hat.

Das lokale α' -Minimum und dessen flache Verbindung hin zum α_r -Minimum sind in der DFT/PMM-Referenz nicht zu sehen. Dies deutet darauf hin, dass diese beiden Merkmale der FE-Landschaft, genauso wie das sehr ausgeprägte α_l -Minimum, welches lediglich 0.2 kcal/mol über dem globalen Minimum liegt, Artefakte des sPMM-Kraftfeldes sind. Trotz der leichten Überrepräsentation der α' - und α_l -Konformationen innerhalb der sPMM/PMM-Trajektorien von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser, ist dessen Konformationsdynamik vergleichsweise realistisch [196]. Ein Übergewicht von α_l -Konformationen in $NV_{\text{sPMM}}T_0$ MD-Simulationen lässt sich durch eine geeignete Wahl der Anfangsbedingungen verhindern, da die Barriere zwischen den (PPII, α_r)- und α_l -Regionen so hoch ist $(\approx 7 k_B T_0)$, dass in sPMM/PMM-MD-Simulationen von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser, welche in den Konformationen β_R und α_R (vgl.

Tab. 3.2) starten, bei Raumtemperatur nur wenige Übergänge zu erwarten sind. Ausserdem sollte die Konformationsdynamik zwischen den Energietälern β_R und α_R der FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ in DFT/PMM- und sPMM/PMM-Simulationen recht ähnlich sein.

Es soll nun durch ein einfaches Experiment gezeigt werden, dass die Polarisierbarkeit des Diederpotentials U_Ψ , welche indirekt durch den Torsionsdipol μ_Ψ eingeführt wurde, für diese erfolgreiche Beschreibung der Konformationsdynamik verantwortlich ist. Für dieses Experiment wurde der Torsionsdipol μ_Ψ vernachlässigt und das Diederpotential somit nicht-polarisierbar gemacht, wie es auch in normalen MM-Kraftfeldern üblich ist. Da sich diese Vernachlässigung natürlich auch auf die potentielle Energielandschaft in Abb. 3.8 b auswirkt, wurde eine neue CMAP erzeugt, sodass das modifizierte Kraftfeld für isoliertes ALADI die gleiche Konformationsdynamik liefert, wie das nicht-modifizierte sPMM-Kraftfeld bzw. DFT. Mit diesem modifizierten Kraftfeld wurden dann die RE MD-Simulationen von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser wiederholt.

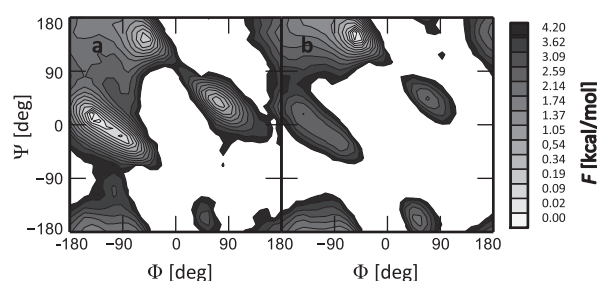


Abb. 3.10.: FE-Landschaften $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser bei T_0 : (a) sPMM, (b) sPMM Kraftfeld mit $\mu_\Psi \equiv 0$.

Abb. 3.10 vergleicht die FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ aus dem mod. sPMM-Kraftfeld aus (b) mit dem bereits bekannten sPMM/PMM-Ergebnis aus (a). Der Hauptunterschied zwischen den beiden FE-Landschaften ist die Erhöhung aller Minima von α -Typ (α_r und α_l) um etwa 2.2 kcal/mol, wodurch im Fall des mod. sPMM-Kraftfeldes die PPII-Konformation korrekterweise (nach der DFT/PMM-MD Referenz) zum dominanten globalen Minimum von $\Delta F(\Phi, \Psi)$ wird. Der Torsionsdipol μ_Ψ kann somit, wie es Abb. 3.5 nahelegt und in der Diskussion von Tab. 3.6 vermutet wurde, das Gleichgewicht zwischen den β_R und α_R Konformationen derart zugunsten von α_R verschieben, dass beide Konformationen in sPMM/PMM-Simulationen bei T_0 , die in der linken Hälfte der Ramachandran-Ebene starten, in etwa gleich besetzt sind, so wie es auch in der DFT/PMM-Referenz (siehe Abb. 3.9 a) zu beobachten ist.

Somit wurde gezeigt, dass es durch die korrekte Modellierung der Torsionswinkel-Polarisationseffekte in μ_Ψ möglich ist, dass ein Kraftfeld nicht nur die Konformationslandschaft von ALADI im Vakuum perfekt, sondern auch jene im gelösten Fall recht genau vorhersagt. Insbesondere stimmt hier das α/β -Gleichgewicht der Konformationszustände, welches in Faltungs- bzw. Entfaltungs-Simulationen von α -helikalen Polypeptiden wichtig ist. An dieser Aufgabe scheitern etablierte MM-Kraftfelder, d.h. Kraftfelder ohne Torsionsdipole, bisher [201, 214, 215].

Da nun bekannt ist, dass sich der Polarisationsdipol μ_Ψ stark auf die Konformationsdynamik

von Dipeptiden auswirkt, soll nochmals auf die Differenzen in den FE-Landschaften aus Abb. 3.9 eingegangen werden. Wie in Diskussion von Abb. 3.9 festgestellt wurde, sind in der sPMM/PMM-Beschreibung α -helikalen Strukturen (d.h. α' , α_r und α_l) gegenüber der PPII-Konformation etwas zu stark besetzt. Betrachtet man die Reihenfolge

$$\Phi(\alpha') = -135^\circ < \Phi(\alpha_r) = -90^\circ < \Phi(\text{PPII}) = -55^\circ < \Phi(\alpha_l) = 60^\circ \quad (3.45)$$

der Φ -Winkel in den genannten Konformationen, so kann man daraus folgern, dass ein zusätzlicher Torsionsdipol

$$\boldsymbol{\mu}_\Phi \equiv -\mathbf{e}_y \tilde{\alpha}_\Phi [1 + \cos(\Phi)]/2, \quad (3.46)$$

der parallel zur N–H Bindungslänge orientiert ist, und sich am N-Atom von AG_1 befindet, im Fall des in Wasser gelösten ALADI die PPII-Konformation gegenüber den α -helikalen Strukturen begünstigen würde. Die Einbeziehung eines zusätzlichen Torsionsdipols könnte in zukünftigen Versionen des sPMM-Kraftfeldes helfen, die Beschreibung der Konformationsdynamik nochmals zu verbessern. Die Bestimmung der freien Parameter und der exakten analytischen Form von $\boldsymbol{\mu}_\Phi$ müsste dabei entweder mithilfe von DFT-Referenzrechnungen oder empirisch erfolgen. Da der Aufwand hierfür jedoch recht groß ist, weil dann konsequenterweise auch andere Kraftfeld-Parameter wie z.B. die CMAP-Terme aus Tab. B.10 neu bestimmt werden müssten, wurde von einer derartigen Parametrisierung und der sich anschließenden Evaluation abgesehen (siehe Unterabschnitt 4.2.1).

3.4.3. Amidbanden von ALADI

Nachdem gezeigt wurde, dass das sPMM-Kraftfeld eine gute Beschreibung der Konformationseigenschaften von ALADI sowohl in der Gasphase als auch in wässriger Lösung liefert, werden im Folgenden die Amidbanden in der IR-Spektren in der Gasphase und wässriger Lösung (siehe auch Abschnitt 1.2) betrachtet.

Für das einfache Modell-Dipeptid das ALADI wird die Bewertung der Leistungsfähigkeit des sPMM-Kraftfeldes bei der Beschreibung von Amidbanden in zwei Schritten erfolgen. Zunächst werden Normalmodenanalysen von isoliertem ALADI für die Auswahl von Konformationszuständen aus der Menge \mathcal{I} (vgl. Tab. 3.1) betrachtet. Hierbei dienen DFT-Resultate als Referenzen zur Bewertung der Qualität des sPMM. Durch die Verwendung des molekularen Modells ALADI^{LH} , im dem die Kopplung der Amidmoden mit den Methylvibrationen künstlich verboten ist, wird die Fokussierung auf die Amidmoden ermöglicht. Im Anschluss daran werden die IR-Spektren betrachtet, welche sich aus MD-Simulationen der Modellverbindung ALADI^{FM} (vgl. Unterabschnitt 3.3.3) in der Gasphase und in wässriger Lösung ergaben. Auch hier sind die Kopplungen der Amidmoden mit den Methylmoden durch das Einfrieren der Methylgruppen künstlich beseitigt worden.

Normalmodenanalysen von isoliertem ALADI^{LH}

Da ALADI zwei AG_n enthält, besteht jede seiner Amidbanden aus zwei kombinierten, nicht-entarteten Moden, von denen folglich eine stets eine höhere Frequenz hat als die andere.

Beschränkt man die Betrachtung auf die AI- und AII-Banden, so gibt es die beiden höherfrequenten (AI^u, AII^u), und die etwas tiefer liegenden (AI^l, AII^l) Moden, die in den folgenden Termschemata durch ihren Linienstil (durchgezogen \Leftrightarrow u, gestrichelt \Leftrightarrow l) graphisch unterschieden werden.

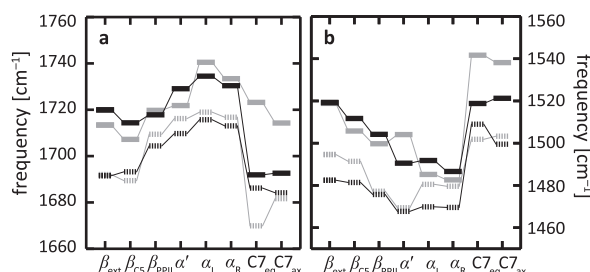


Abb. 3.11.: Normalmoden-Frequenzen von isoliertem ALADI^{LH} aus DFT (grau) und sPMM (schwarz) Rechnungen für mehrere Konformationen aus \mathcal{I} ; die oberen (u) und unteren (l) Frequenzen der kombinierten Schwingungsmoden sind durch den Linienstil unterschieden: durchgezogen \Leftrightarrow u, gestrichelt \Leftrightarrow l; (a) AI- und (b) AII-Moden

Abb. 3.11 zeigt die Ergebnisse aus DFT- (grau) und sPMM- (schwarz) Normalmodenanalysen für die Frequenzen der AI (a) und AII (b) Schwingungsmoden von ALADI^{LH} in allen Konformationen aus der Menge \mathcal{I} . Es ist zu beobachten, dass die DFT-Rechnungen für alle gezeigten kombinierten Moden die erwarteten [219, 220] großen Variationen der Frequenzen in den verschiedenen Konformationen von ALADI^{LH} vorhersagen. Drückt man diese für alle Moden als mittlere Standardabweichung der Frequenzen jeder Mode aus, ergibt sich ein Referenzwert von 16 cm^{-1} . Die Vorhersagen aus den sPMM-Daten (schwarz) sind mit einer Variation von 15 cm^{-1} der DFT sehr ähnlich. Die mittlere quadratische Abweichung zwischen den DFT- und entsprechenden sPMM-Frequenzwerten aus Abb. 3.11 beträgt lediglich 11 cm^{-1} . Dabei ist sie für die oberen Moden u (11 cm^{-1}) etwas größer als für die unteren Moden l (6 cm^{-1}).

Neben den Frequenzen liefern die Normalmodenanalysen natürlich auch die Intensitäten aller Moden in allen betrachteten Konformationen \mathcal{I} . Durch die Normierung auf die Intensität der Mode AI^l aus den DFT- bzw. sPMM-Rechnungen in der α' -Konformation wurden anschließend relative Intensitäten bestimmt. Die Ergebnisse sind in Abb. 3.12 a für die AI und in Abb. 3.12 b für die AII-Moden dargestellt. Die Linienstile sind analog zu Abb. 3.11 gewählt, und dienen der Unterscheidung von oberen und unteren Moden.

Wie schon bei den Frequenzen, zeigen die relativen Intensitäten starke konformationsabhängige Variationen, die sich für die DFT-Beschreibung durch eine mittlere Standardabweichung von 0.53 von der mittleren relativen Intensität beziffern lässt. Die entsprechende sPMM-Variation ist mit 0.36 zwar ein wenig geringer, aber immer noch beträchtlich. Insgesamt entspricht das Muster der relativen sPMM-Intensitäten weitestgehend jenem der DFT-Referenzdaten, was durch die mittlere quadratische Abweichung von 0.12 zwischen den grauen und schwarzen Daten in Abb. 3.12 bestätigt wird. Große Abweichungen finden sich lediglich für die AII^l-Mode in den Konformationen bei β_{ext} und α_l .

Torii [221] behauptet, dass die außergewöhnlich große Intensität der AII^l Mode bei β_{ext} aus einem Ladungstransfer zwischen dem Amidwasserstoff von AG_r und dem gegenüberliegenden

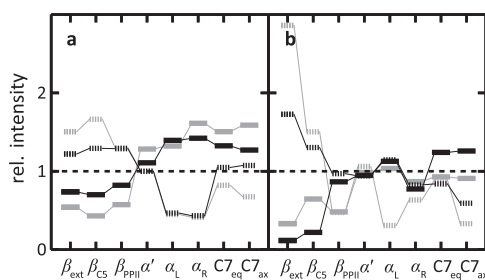


Abb. 3.12.: Relative AI (a) und AII (b) Intensitäten der ALADI^{LH}-Normalmoden aus DFT- (grau) und sPMM-Rechnungen (schwarz). Weitere Informationen finden sich in der Bildunterschrift von Abb. 3.11.

Sauerstoff von AG₁ herrührt, die sich in dieser Konformation sehr nahe kommen. Da solche Effekte durch das sPMM-Kraftfeld jedoch nicht erfasst werden können, wird die Intensität entsprechend stark unterschätzt. Durch DFT werden solche Effekte selbstverständlich richtig vorhergesagt.

Es sei daran erinnert, dass in den FE-Landschaften $\Delta F(\Phi, \Psi) = \Delta U(\Phi, \Psi)$ des ALADI^{FM} in Abb. 3.8, die in der DFT und die sPMM-Beschreibung konstruktionsbedingt identisch sind, die C7_{eq}-Konformation in der Gasphase am häufigsten besetzt ist. In den Abbn. 3.12 a und (b) sind die u-Moden in dieser Konformation intensiver als die l-Moden, was sich gut erkennen lässt, wenn man auf den Linienstil (durchgezogen für u, gestrichelt für l) achtet.

Zusammenfassend kann man aus den Resultaten der Normalmodenanalysen von ALADI^{LH} folgern, dass das sPMM-Kraftfeld die DFT-Referenz, mit deutlich geringerem Rechenaufwand, sehr gut modelliert. Mithilfe von speziell modifizierten sPMM-Kraftfeldvariationen sollen im Folgenden die physikalischen Grundlagen dieses Erfolges herausgearbeitet werden.

Gegenseitige Polarisation der beiden AGn. Anders als im Fall des isolierten NMA, wirkt auf die AGn im isolierten ALADI-Molekül ein elektrostatisches Feld, welches durch die (polarisierten) Partialladungen und Polarisationsdipole erster und zweiter Ordnung innerhalb der AG erzeugt wird, und deren gegenseitige Polarisation bewirkt. Diese sog. *through-space*-Kopplung ist aufgrund der Feldabhängigkeit [vgl. Glg. (3.3)] der Kraftkonstanten hauptsächlich für die konformationsabhängigen Variationen der AI und AII-Frequenzen von ALADI^{FM}.

Den Beweis hierfür liefert Abb. 3.13, in der die sPMM-Frequenzen (schwarz) der AI (a) und AII (b) Normalmoden, welche bereits in Abb. 3.11 gezeigt wurden, mit solchen sPMM-Frequenzen (grau) verglichen werden, bei deren Berechnung die feldabhängigen Beiträge $\mathbf{E}_m^T \alpha_{ij}$ zu den Nullfeld-Kraftkonstanten k_{ij}^0 in Glg. (3.3) vernachlässigt wurden. Anders ausgedrückt wurde der Beitrag der Polarisationsenergie $U_{\eta,s}(\zeta, \mathbf{E})$ [Glg. (3.4)] zur sPMM Energiefunktion durch die Wahl $\mu_s(\zeta) \equiv 0$ der spektroskopischen Polarisationsdipole zweiter Art [Glg. (3.5)] null gesetzt.

In Abb. 3.13 sieht man, dass die Schwankungen der AI- und AII-Normalmoden-Frequenzen (schwarz) durch die Vernachlässigung (grau) der Polarisationseffekte der Kraftkonstanten weitestgehend unterdrückt werden. Die ursprüngliche Standardabweichung von 15 cm^{-1}

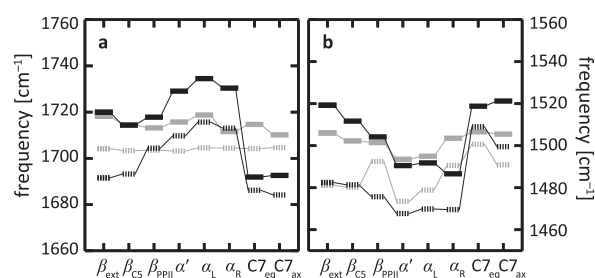


Abb. 3.13.: AI (a) und AII (b) Frequenzen von ALADI^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) werden mit entsprechenden Ergebnissen (grau) verglichen, bei denen die Polarisierbarkeit der Kraftkonstanten $k_{i,j}$ [vgl. Glg. (3.3)] vernachlässigt wurde. Für weitere Informationen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.

verringert sich auf 4 cm^{-1} . Diese Beobachtung erklärt auch Resultate [222] früherer Normalmodenanalysen von deuteriertem ALADI, die mit verschiedenen, nicht-polarisierbaren Kraftfeldern durchgeführt wurden, und in denen nur sehr kleine Variationen der AI-Frequenzen für verschiedene ALADI-Konformere zu sehen waren.

Through Bond-Kopplung. Die Schlüsselrolle des *through-bond* Kopplungsbeitrages U_{tb} (ζ^l, ζ^r) [Glg. (3.19)] zum spektroskopischen Potential $U_{\text{b,s}}$ [Glg. (3.13)], dessen Parameter in Tab. 3.5 aufgeführt sind, bei der Beschreibung der IR-Spektren von ALADI wird erst dann offensichtlich, wenn man sPMM-Normalmodenanalysen durchführt in denen dieser Term fehlt. Während diese Vernachlässigung keinerlei Auswirkungen auf die AI und AII-Frequenzen (Daten nicht gezeigt) hat, so zeigen sich deutliche Unterschiede, wenn man die Intensitäten der AI-Moden betrachtet.

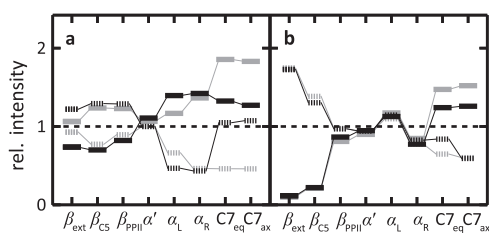


Abb. 3.14.: Relative Intensitäten von AI (a) und AII (b) Normalmoden von ALADI^{LH} aus sPMM Rechnungen (schwarz) werden mit entsprechenden Ergebnissen (grau) für $U_{\text{tb}}(\zeta^l, \zeta^r) \equiv 0$ verglichen. Für weitere Informationen siehe Bildunterschrift von Abb. 3.11.

Abb. 3.14 vergleicht die sPMM-Normalmoden-Intensitäten der AI (a) und AII (b) Moden für alle Konformere in \mathcal{I} mit (schwarz) und ohne (grau) das *through-bond* Potential $U_{\text{tb}}(\zeta^l, \zeta^r)$. Betrachtet man in (a) vornehmlich die AI_u und AI_t Moden in den Konformationen β_{ext} , C5 und PPII, so erkennt man, dass die unteren Moden durch die Vernachlässigung der *through-bond*-Kopplung weniger intensiv werden als die Oberen. Diese Umkehrung des Intensitätsverhältnisses steht auch im Widerspruch zu den DFT-Resultaten in Abb. 3.12. Betrachtet man die

Zusammensetzung der zugehörigen Normalmoden (Daten nicht gezeigt), so zeigt sich, dass eine Veränderung der Phasenrelation in der Kopplung der C'=O Streckschwingungen von AG_r und AG_i in den beiden AI-Moden ursächlich für die Umkehrung des Intensitätsverhältnisses ist. Während die AI^I in der DFT-Referenz und im modifizierten Kraftfeld eine gleichphasige Kopplung der beiden Oszillatoren ist, so ist sie bei Vernachlässigung der *through-bond* Terme gegenphasig.

Für die AI-Moden der verbleibenden Konformationen, sowie für alle AII-Moden, wird durch die Vernachlässigung der Kopplung lediglich die Übereinstimmung der relativen Intensitäten des sPMM-Modells mit der DFT-Referenz etwas schlechter, aber nicht qualitativ falsch. Die gesamte Verschlechterung kann folgendermaßen beziffert werden: Während die mittlere quadratische Abweichung der schwarzen (sPMM) und grauen (DFT-Referenz) Linien in Abb. 3.12a lediglich 0.36 betrug, so beträgt die Abweichung der grauen Linien in den Abbn. 3.12a (Referenz) und 3.14a (Kopplung vernachlässigt) 0.46.

Bestätigung durch GLYDI. Die obigen Schwingungsanalysen wurden auch am GLYDI^{LH} durchgeführt, welches wie das ALADI^{LH} eine Modellverbindung mit leichten Wasserstoffen [37] ist, die speziell zur Untersuchung von Amidbanden entwickelt wurde. In Abschnitt B.4 werden die Ergebnisse dieser Analysen diskutiert. Die bestätigen die hohe Qualität, mit welcher das sPMM-Kraftfeld die DFT-Beschreibung in Hinblick auf die Schwingungsanalysen nachahmen kann. Ferner unterstreichen sie, dass die feldabhängigen Kraftkonstanten zur angemessenen Beschreibung der Konformations-Abhängigkeit der Normalmoden-Frequenzen notwendig sind, und dass die *through-bond*-Kopplungen das richtige Verhältnis der Normalmoden-Intensitäten bewirken.

Limitationen des sPMM-Kraftfeldes. Die Analyse von GLYDI^{LH} gibt aber auch Hinweise auf die Ursachen der verbleibenden Unzulänglichkeiten des sPMM-Ansatzes. Neben dem vernachlässigten Ladungstransfer zwischen den AG_n, der die Intensität der AII^u-Mode in der β_{ext} -Konformation verstärkt [221], versagt das sPMM-Kraftfeld bei der Beschreibung jener Frequenzverschiebungen, welche laut DFT-Rechnungen in den Ringkonformationen C7_{eq} und C7_{ax} auftreten, jedoch im sPMM-Modell fehlen (siehe die Diskussion von Abb. B.5 in Abschnitt B.4). Diese Beobachtungen zeigen, dass der sPMM-Ansatz ausschließlich bei spezifisch quantenmechanischen Effekte versagt, welche nur bei räumlicher Annäherung von Atomen auftreten, die über wenige Bindungsatome chemisch aneinander gebunden sind. Dies überrascht nicht, da derartige Effekte durch das klassische sPMM-Kraftfeldmodell konstruktionsbedingt nicht erfasst werden können.

Amidbanden bei T_0

Zur Bewertung der der Leistungsfähigkeit des sPMM-Kraftfeldes bei der Beschreibung der Amidbanden von Peptiden wurden bisher nur Normalmodenanalysen von isolierten Molekülen bei 0 K betrachtet. Hierbei dienten DFT-Analysen von einigen wenigen statischen ALADI-Strukturen als qualitativ hochwertige Referenzen (siehe z.B. Literaturzitate [73, 200]). Für

eine realistischere Beschreibung der Gegebenheiten, wie sie in Experimenten an Molekülen bei Raumtemperatur T_0 in der Gasphase oder in wässriger Lösung vorliegen, ist es jedoch empfehlenswert (siehe Abschnitt 1.3), die IR-Spektren mithilfe der FTTCF-Methode aus MD-Trajektorien abzuleiten. Deshalb wurden alle folgenden, numerisch bestimmten IR-Spektren auf diese Weise erzeugt (vgl. Unterabschnitt 3.3.4).

Wie in Kapitel 2 gezeigt wurde, sind DFT- und DFT/PMM-MD-Simulationen [90, 102, 104, 173–177, 182] sehr gut dazu geeignet, die Amidbanden in den IR-Spektren von NMA in der Gasphase und in wässriger Lösung zu beschreiben. Aufgrund dessen wurde dieser Ansatz auch in diesem Kapitel zur Erzeugung von Referenzdaten für das Dipeptid ALADI verwendet.

Die Modellverbindung ALADI^{FM}. Im Folgenden wird die Modellverbindung ALADI^{FM} (vgl. Unterabschnitt 3.3.3) betrachtet, welche einem ALADI-Molekül entspricht, dessen Methylmoden eliminiert wurden um das Studium der Amidmoden zu vereinfachen. Wie schon bei der Modellverbindung NMA^{FM} in Kapitel 2, wurde diese Maßnahme ergriffen, da die Methylgruppen nicht-spektroskopisch modelliert sind (siehe Unterabschnitt 3.3.3), und deren unkorrekte Schwingungsmoden stark mit den korrekten Schwingungsmoden der AGn koppeln [37, 72], wodurch das Amidbanden-Spektrum verfälscht wird.

Für die aus DFT- und DFT/PMM MD-Simulationen abgeleiteten IR-Spektren von ALADI bedeutet der Übergang zum ALADI^{FM} hingegen, dass die Beschreibung der experimentellen Daten aufgrund der fehlenden Methylmoden nicht ganz vollständig sind, wie auch in Kapitel 2 am Beispiel von NMA der Fall war. Trotzdem werden Vergleiche der experimentellen IR-Spektren von ALADI mit den berechneten Spektren von ALADI^{FM} angestellt, weil sie einen Einblick darauf liefern, bis zu welchem Grad MD-Simulationen des effizienten sPMM-Kraftfeldes zur Interpretation dieser herangezogen werden können. Zudem vereinfacht die Verwendung von ALADI^{FM} die Bewertung der Qualität des sPMM-Kraftfeldes deutlich.

Isoliertes ALADI^{FM}. Die IR-Spektren wurden mithilfe der FTTCF-Methode (vgl. Unterabschnitt 1.3.1) aus den MD-Trajektorien $\mu(t)$ des molekularen Dipolmoments von ALADI^{FM} berechnet, welche ihrerseits aus den Mengen \mathcal{T}_{DFT} bzw. $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ (vgl. Abschnitt 3.3.3) stammten. Die Ergebnisse für ALADI^{FM} sind in den Abbn. 3.15b (DFT) bzw. (c) (sPMM) dargestellt und werden mit einem experimentellen Gasphasen-Spektrum [208] von ALADI aus (a) verglichen. Auf die Zuordnung der Banden zu den entsprechenden Normalmoden wird weiter unten eingegangen.

Im Gegensatz zu den IR-Gasphasenspektren von NMA (vgl. Kapitel 2), in denen aufgrund der Vibration-Rotations-Kopplung eine Aufspaltung der AI-Bande in zwei Peaks zu beobachten ist (vgl. Abb. 2.7a), besteht die experimentelle AI-Bande von ALADI aus Abb. 3.15a lediglich aus einem einzelnen Peak bei 1709 cm^{-1} (die spektralen Positionen der Amidbanden finden sich in Tab. 3.7).

Das Fehlen der Aufspaltung deutet darauf hin, dass die Vibrations-Rotations-Kopplung aufgrund des größeren Trägheitsmoment im Fall von ALADI deutlich kleiner ist als im Fall des NMA. Hierbei sei angemerkt, dass die berechneten Spektren (b) und (c) keine solche Aufspal-

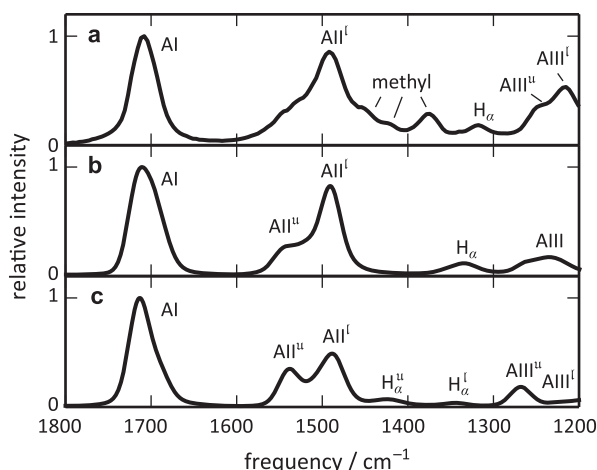


Abb. 3.15.: Das experimentelle [208] IR-Spektrum von ALADI in der Gasphase (a) im Vergleich mit den aus den MD-Trajektorien \mathcal{T}_x berechneten IR-Spektren von isoliertem ALADI^{FM} bei T_0 : (b) $x = \text{DFT}$, (c) $x = \text{sPMM}$. Die spektralen Intensitäten sind auf die Höhe des AI-Maximums normiert.

ung zeigen können, da Rotationen des ALADI^{FM}-Moleküls während der MD-Simulationen algorithmisch unterdrückt wurden.

Andererseits hätte jedoch auch die Tatsache, dass die AI-Bande die beiden Normalmoden AI^u und AI^l enthält, auch zu einer Aufspaltung führen können (so wie es augenscheinlich im Fall der AIII-Bande passiert). Die DFT-Normalmodenanalysen von ALADI^{LH} sagen für die C7_{eq}-Konformation, welche im T_0 -Ensemble von ALADI^{FM} dominant ist (vgl. die FE-Landschaft in Abb. B.4 von Abschnitt B.3), eine starke Aufspaltung der zwei AI-Normalmoden von 53 cm⁻¹ voraus (siehe Abb. 3.11). Die schnellen Übergänge zwischen den C7_{eq}, PPII, C5, β_{ext} und α' Konformationen, deren AI^u und AI^l Normalmoden um 14 cm⁻¹ um den gemeinsamen Mittelwert von 1706 cm⁻¹ gestreut sind, verhindern jedoch, dass sich im Gasphasen-IR-Spektrum zwei getrennte Peaks ausbilden.

Die genannte schnelle Konformationsdynamik ist in den beiden MD-Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ zu beobachten, aus welchen die IR-Spektren in den Abbn. 3.15b und 3.15c berechnet wurden. In Unterabschnitt B.5.1 wird sie mithilfe der in Unterabschnitt 3.3.4 eingeführten Markovketten analysiert. Hierbei wurden anfänglich die vier in Tab. 3.2 definierten groben Konformationszustände verwendet, wobei sich letztlich herausstellte, dass zwei dieser Zustände, nämlich α_{R} und β_{R} , ausreichend sind, um die in den Trajektorien abgetasteten Konformationsdynamiken hinreichend genau zu beschreiben. Ferner zeigen die entsprechenden Zwei-Zustands-Modelle M_{DFT} und M_{sPMM} (siehe Tab. B.5 und Tab. B.6) auf, dass nur der Zustand β_{R} stabil ist, während α_{R} auf einer Zeitskala von 25-50 ps in den Zustand β_{R} zerfällt. Diese Beobachtung stimmt auch mit den sPMM- und DFT-FE-Landschaften von isoliertem ALADI^{FM} bei T_0 überein (siehe Abb. B.4).

Somit verhindert die schnelle Konformationsdynamik und die Konformationsabhängigkeit der Normalmoden-Frequenzen und -Intensitäten der Amidbanden (wie in den Abbn. 3.11 und 3.12 für AI und AII dokumentiert) offensichtlich die Identifikation der hoch- und tief-frequenten

Frequenzbeiträge im experimentellen Gasphasenspektrum von ALADI (Abb. 3.15a). Die Ausnahme bildet die AIII-Bande, bei den man die Schulter bei 1245 cm^{-1} zu AIII^u und den Peak bei 1216 cm^{-1} zu AIII^l zuordnen kann.

Leider bestätigt das in Abb. 3.15b gezeigte IR-Spektrum von ALADI^{FM} aus DFT-MD-Simulationen diese Bandenzuordnung nicht, da es im Spektralbereich von $1200\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$, in welchem die DFT-Normalmodenanalysen von ALADI^{LH} für die Konformationen $c \in \beta_{\text{R}}$ (vgl. Tab. 3.2) zwei AIII Normalmoden vorhersagen, lediglich eine breite Bande aufweist. Ferner konnte aufgrund der begrenzten Statistik der Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} (Unterabschnitt 3.3.3) die Methode der generalisierten Normalkoordinaten GNC [84], mithilfe der sich aus MD-Simulationen abgeleitete IR-Spektren in ihre Normalkoordinaten zerlegen lassen, nicht auf die DFT-Dynamikdaten angewendet werden.

Folglich mussten die in Abb. 3.15b gezeigten DFT-Banden durch den Vergleich mit den Frequenzen aus DFT-Normalmodenanalysen in all jenen ALADI^{LH} -Konformationen, die in der Trajektorie \mathcal{T}_{DFT} von ALADI^{FM} häufig vorkommen (d.h. C7_{eq} und C5), manuell ihren lokalen Schwingungsmoden zugeordnet werden. Aus diesen Daten wurden für die oberen und unteren Bandenbeiträge die Frequenz-Vorhersagen $\nu_y^{\text{est}} \equiv 0.6\nu_{\text{C7}_{\text{eq}},y} + 0.4\nu_{\text{C5},y}$, mit $y \in \{u, l\}$, gebildet und die zugehörigen Bandenzentren $\nu^{\text{est}} = (\nu_l^{\text{est}} + \nu_u^{\text{est}})/2$ abgeleitet. All diese Vorhersagen sind in Tab. 3.7 unter der Bezeichnung ‘‘DFT^{est}’’ aufgeführt und werden mit den spektralen Positionen (DFT-MD) der aus Abb. 3.15b bekannten Peakpositionen der Amidbanden verglichen. Die Vorhersagen der Peakpositionen in DFT^{est} weichen von den Frequenzen der DFT-MD Bandenzentren lediglich um eine mittlere quadratische Abweichung von 11 cm^{-1} ab. Diese starke Ähnlichkeit der Frequenzen bestätigt den gewählten Ansatz zur Zuordnung der Banden aus Abb. 3.15b zu entsprechenden Normalmoden.

Das IR-Spektrum von ALADI^{FM} aus DFT-MD-Simulationen in Abb. 3.15b zeigt auf, dass die Entkopplung von den Methyldeformationen die breite und unstrukturierte AII-Bande, wie sie experimentell für die Gasphase beobachtet wird (Abb. 3.15a), in eine etwas schmalere und klarer strukturierte Bande überführt. Die Vorhersage des AII^l -Peaks stimmt mit einem Wert von 1491 cm^{-1} fast exakt mit der experimentell bestimmten Position des AII-Peaks von 1492 cm^{-1} überein. Die berechnete AII^u -Bande ist für die Schulter bei 1541 cm^{-1} verantwortlich, und wird im Gasphasenspektrum von ALADI offenbar durch die breite, hochfrequente Flanke der AII^l -Bande überdeckt.

Es sei an dieser Stelle angemerkt, dass die AII-Bande des NMA in der Gasphase [41, 194] eine ähnlich breite und unstrukturierte Form hat, sich über einen Bereich von 1450 cm^{-1} bis 1600 cm^{-1} erstreckt, und von Schwörer et al. durch DFT-MD-Simulationen [106] sehr

Tab. 3.7.: Amidbanden-Frequenzen von AG-Dimeren in cm^{-1}

Methode	Molekül	AI	AII^u	AII^l	AIII^u	AIII^l
exp[208]	ALADI	1709	—	1492	1245	1216
DFT-MD	ALADI^{FM}	1711	1541	1491	1247	
DFT^{est}	ALADI^{LH}	1697	1527	1498	1241	
sPMM-MD	ALADI^{FM}	1714	1538	1488	1267	1221

exakt reproduziert wurde. Diese Simulationen erlaubten auch die eindeutige Zuordnung der beobachteten Methyl-Schwingungsbanden im Bereich von $1350\text{-}1450\text{ cm}^{-1}$. Es ist somit sehr wahrscheinlich, dass auch der Bande bei 1376 cm^{-1} im ALADI Gasphasen-Spektrum eine Methylschwingung zugrunde liegt.

Das Gasphasenspektrum von ALADI aus Abb. 3.15a und das DFT-MD Spektrum von ALADI^{FM} in (b) haben neben den Amidbanden noch die zwei Banden bei 1318 cm^{-1} bzw. 1334 cm^{-1} gemeinsam. In Unterabschnitt B.5.2 wird diese Bande den Biegeschwingungen der H_α -Atome, die kovalent an das C_α -Atom gebunden sind, zugeordnet. Dabei wird ferner gezeigt, dass die sPMM-MD diese Bande blau-verschiebt und gleichzeitig in zwei Komponenten mit den spektralen Positionen 1424 cm^{-1} bzw. 1343 cm^{-1} aufspaltet (siehe Abb. 3.15c). Dabei stellt sich heraus, dass diese großen (glücklicherweise lokalisierten) Fehler durch die verbleibenden Beiträge des nicht-spektroskopischen C22-Kraftfeldes in der sPMM-Beschreibung von ALADI^{FM} verursacht werden. Diese Beiträge bestehen aus den lokalen Potentialen, mit welchen die chemische Bindung der H_α -Atome an das Rückgrat des ALADI modelliert werden. Die daraus folgende, fehlerhafte Beschreibung der H_α -Schwingungen zeigt abermals beispielhaft, welche Schwierigkeiten auftreten, wenn man Schwingungsspektren mithilfe nicht-spektroskopischer Kraftfelder interpretieren möchte.

Nachdem nun alle Banden in den Spektren aus Abb. 3.15 zugeordnet sind, kann die Qualität der beiden Methoden bei der Beschreibung der Amidbanden bewertet werden. Der Vergleich des sPMM-MD-Modells in Abb. 3.15c mit seiner DFT-MD Referenz in Abb. 3.15b ergibt, dass das sPMM-Kraftfeld die Positionen der verschiedenen Amid-Banden bzw. -Bandenzentren mit einer mittleren quadratischen Abweichung von nur 3 cm^{-1} (hauptsächlich bedingt durch eine mittlere Rot-Verschiebung um 2 cm^{-1}) reproduziert. Diese Rot-Verschiebung ist bei den Amidbanden AII und AIII zu beobachten, welche auch schon im Fall des isolierten NMA^{FM} im Vergleich zur DFT-MD Beschreibung leicht rot-verschoben waren (siehe Abb. 2.5). Eine mögliche Ursache für diese Verschiebung die N–H-Biegepotentiale, welches im isolierten NMA^{FM} etwas zu weich erscheinen (vgl. Abschnitt 2.4.3).

Vergleicht man das DFT-MD Spektrum von ALADI^{FM} in Abb. 3.15b mit dem experimentellen Gasphasenspektrum [208] von ALADI aus (a), so sieht man eine hervorragende Übereinstimmung der theoretischen Vorhersagen der Amidbanden mit den im Experiment beobachteten Maxima. Die mittlere quadratische Abweichung beträgt 9 cm^{-1} bei einer mittleren Blau-Verschiebung von 6 cm^{-1} . Vergleicht man das sPMM-MD Spektrum aus Abb. 3.15b mit dem experimentellen Gasphasenspektrum, so beobachtet man eine noch kleinere mittlere quadratische Abweichung von 8 cm^{-1} mit einer mittleren Blau-Verschiebung von 5 cm^{-1} .

Bezüglich der Intensitäten der Amidbanden ergibt der Vergleich der Spektren aus DFT-MD- und sPMM-MD-Simulationen von ALADI^{FM} in Abb. 3.15b bzw. (c), dass im sPMM-Kraftfeld die hochfrequenten Beiträge zu den Banden AII und AIII etwas überschätzt werden. Trotzdem lassen sich die Amidbanden im experimentellen mittleren IR-Spektrum sowohl durch die DFT als auch sPMM-Beschreibung eindeutig zuordnen.

ALADI^{FM} in wässriger Lösung. Abb. 3.16 zeigt das IR-Spektrum von (a) ALADI in wässriger Lösung aus spektroskopischen Messungen [40] und von (b,c) ALADI^{FM} in GP6P-

Wasser aus (b) DFT/PMM- bzw. (c) sPMM/PMM-MD-Simulationen. Während die in (c) eingezeichneten Zuordnungen der Amidbanden aus konformationsaufgelösten GNC-Analysen [84] der Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ stammen (siehe Abb. B.12), so folgte die Zuordnung der H_α -Biegeschwingungen aus der Diskussion in Unterabschnitt B.5.2. Die Zuordnung der Methyl-Schwingungsbanden geschah abermals durch den Vergleich mit den entsprechenden NMA-Spektren von Schwörer et al. [106] Die Werte der Mittenfrequenzen der Amidbanden AI-AIII aus Abb. 3.16 sind in Tab. B.7 in Anhang B aufgeführt.

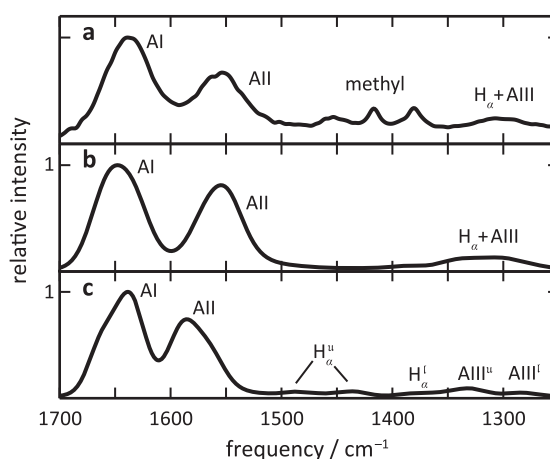


Abb. 3.16.: Experimentelles IR-Spektrum von ALADI in Wasser bei Raumtemperatur [40] (a) im Vergleich mit aus den Trajektorien (b) $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ und (c) $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ berechneten Spektren von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser bei T_0 .

Das experimentelle IR-Spektrum von ALADI in Wasser [40] aus Abb. 3.16a weist drei breite Amidbanden auf, deren Maxima bei 1639 cm^{-1} (AI), 1553 cm^{-1} (AII) bzw. 1307 cm^{-1} (AIII) liegen.¹ Eine Bandenaufspaltung ist in keinem der Fälle zu beobachten. Die hochfrequente Flanke der AIII-Bande enthält höchstwahrscheinlich Beiträge der H_α -Biegeschwingungen. Die Deformationen der Methylgruppen erzeugen Schwingungsbanden im Spektralbereich von $1350\text{--}1480\text{ cm}^{-1}$, deren Peaks in etwa dieselben Frequenzen haben, wie die entsprechenden Methylbanden im IR-Spektrum von NMA in Wasser [41].

Die Zuordnung der experimentellen Amidbanden wird durch das IR-Spektrum in Abb. 3.16b bestätigt, welches aus den DFT/PMM MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser berechnet wurde. Hier fehlen die Methylbanden aufgrund der Fixierung der Methylgruppen vollständig, und die breiten Amidbanden haben ihre Maxima bei 1648 cm^{-1} (AI), 1555 cm^{-1} (AII) und 1308 cm^{-1} (AIII). Die mittlere quadratische Abweichung zwischen den Amidbanden-Frequenzen des DFT/PMM-Modells von ALADI^{FM} in Wasser und den experimentellen Messungen an ALADI in Wasser beträgt lediglich 5 cm^{-1} (siehe Tab. B.7). Es sei darauf hingewiesen, dass das gezeigte DFT/PMM-Spektrum mit dem Vakuum-Skalierungsfaktor von $f_{\text{MT/BP}} = 1.03345$ anstelle des lösungsmittelspezifischen Faktors von $f_{\text{MT/BP}}^{\text{sol}} = 1.0273$

¹Die genannten Bandenlagen wurden im Rahmen dieser Arbeit aus den Rohdaten zu Abb. 1 in Literaturzitat [40] extrahiert, welche mir freundlicherweise von den Autoren zur Verfügung gestellt wurden.

skaliert wurde, welcher im Fall von NMA in Wasser die Vorhersagen aus DFT/PMM-MD-Simulationen führt [106] verbessern würde. Die Verwendung eines einheitlichen Skalierungsfaktors vereinfacht jedoch den Vergleich mit den Gasphasen-Vorhersagen, wodurch sich auch Solvatisierungseffekte in den mittleren IR-Spektren besser quantifizieren lassen.

Betrachtet man nun die Formen und relativen Intensitäten der drei Amidbanden in den Abb. 3.16a und (b), so sieht man auch hier eine bemerkenswert gute Übereinstimmung zwischen DFT/PMM-Vorhersage und dem experimentellen Spektrum. Insgesamt liefern offensichtlich sowohl DFT alleine als auch die DFT/PMM-Methode sehr gute Referenz-Spektren von ALADI^{FM} zur Evaluation des sPMM-Kraftfeldes.

Vergleicht man das experimentelle IR-Spektrum [40] von ALADI in Wasser aus Abb. 3.16a mit dem sPMM/PMM-Spektrum von ALADI^{FM} aus Teilabbildung (c), so sieht man zwar einerseits zwei sehr gute Übereinstimmungen, aber andererseits auch einige Unterschiede. Übereinstimmend sind die Vorhersagen der AI- und AIII-Peakfrequenzen bei 1639 cm^{-1} und $\langle 1309 \rangle\text{ cm}^{-1}$ ($\langle \dots \rangle$ bezeichnet den Mittelwert der Frequenzen von AIII^u und AIII^d), die sehr nah an den experimentellen Werten von 1639 cm^{-1} bzw. 1307 cm^{-1} liegen.

Die fehlenden Methylbanden sowie die Blau-Verschiebung der H_α-Biegeschwingungen (siehe die Diskussion von Abb. 3.15) sind konstruktionsbedingte Eigenschaften der verwendeten Modellverbindung ALADI^{FM}. Ein unerwarteter Unterschied ist jedoch die Vorhersage der hochfrequenten Schulter bei 1657 cm^{-1} in der spektroskopisch ungleich wichtigeren AI-Bande, deren Ursache in Unterabschnitt B.5.3 mithilfe von konformationsaufgelösten sPMM/PMM-MD Spektren von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser herausgearbeitet wird. Dabei zeigt sich, dass die Schulter ein Artefakt der Konformationsdynamik des ALADI^{FM} in der sPMM/PMM-Beschreibung ist, welche die Besetzung von α'- und α_r-Konformationen überschätzt (vgl. die FE-Landschaften in Abb. 3.9). Da die intensive AI^u-Mode in diesen Konformationen etwas blau-verschoben ist, wird folglich der hochfrequente Bereich der breiten AI-Bande im Gesamtspektrum zu stark angehoben. Dadurch bildet sich in der sPMM/PMM-Vorhersage die beobachtete Schulter der AI-Bande von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus.

Wie in Unterabschnitt B.5.3 ferner gezeigt wird, trägt die Überschätzung der α' und α_r-Konformationen aber noch zu einem weiteren unerwarteten Unterschied zwischen den Spektren aus Abb. 3.16c und (a) bei. So ist zu beobachten, dass das Maximum der AII-Bande aus den sPMM/PMM-MD-Simulationen mit 1586 cm^{-1} vorhergesagt wird, während diese im Experiment mit 1553 cm^{-1} deutlich tiefer liegt. Die Analyse konnte etwa 10 cm^{-1} der Überschätzung von 33 cm^{-1} der AII-Frequenz durch die fehlerhafte Abtastung der Konformationslandschaft durch die sPMM/PMM-MD erklären.

Solvatochrome Verschiebungen. Es soll nun im Folgenden auf die spektralen Solvatisierungseffekte, d.h. die Verschiebungen der Amidbanden beim Übergang von der Gasphase in wässrige Lösung, im Fall von AG-Monomeren und Dimeren eingegangen werden. In Tab. 3.8 sind die entsprechenden Daten für NMA und ALADI als auch der zugehörigen Modellverbindungen NMA^{FM} bzw. ALADI^{FM} zusammengefasst.

Bekanntermaßen (siehe Abb. 1.9) wird die AI-Bande bei der Überführung einer AG in eine polarere Umgebung rot-verschoben, während die AII- und AIII-Banden blau-verschoben

werden. Das Antwortverhalten der beiden letztgenannten Banden ist aufgrund ihrer Modenzusammensetzungen, die beide Kombinationen der N–H Biege- mit der C'–N Streckschwingung sind (siehe Abb. 1.4), sehr ähnlich. Um die folgende Diskussion zu vereinfachen, wurden die Blau-Verschiebungen der Banden AII und AIII deshalb auf nur eine Zahl, nämlich deren arithmetisches Mittel $\langle \text{AII}, \text{AIII} \rangle$, reduziert.

Betrachtet man zunächst die experimentellen Daten in Tab. 3.8, so fällt auf, dass die Beträge der Verschiebungen im Fall des AG-Monomers NMA deutlich größer sind als im AG-Dimer ALADI. Insbesondere für die AI-Bande ist dieser Unterschied besonders groß. Des Weiteren lässt sich beobachten, dass die AI-Verschiebung im NMA um 25 cm^{-1} stärker ausfällt als die Blau-Verschiebung der mittleren $\langle \text{AII}, \text{AIII} \rangle$ -Bande von 73 cm^{-1} , während sie im ALADI etwa den gleichen Betrag hat ($\approx 70 \text{ cm}^{-1}$).

Die Vorhersagen aus DFT- und DFT/PMM-MD-Simulationen² von NMA^{FM} und ALADI^{FM} für die absoluten solvatisierungs-induzierten Verschiebungen stimmen gut mit den experimentellen Werten von NMA und ALADI überein und fallen im Mittel lediglich 3 cm^{-1} kleiner aus. Ein ähnliches Bild zeigt sich bei den Vorhersagen aus sPMM- und sPMM/PMM-MD-Simulationen, wobei die Verschiebungen hier mit Mittel um 8 cm^{-1} zu stark ausfallen.

Da in den DFT/PMM- und sPMM/PMM-Beschreibungen dasselbe GP6P-Modell als Lösungsmittel verwendet wurde, kann man aus diesen Beobachtungen folgern, dass das sPMM-Kraftfeld die Reaktionen der intramolekularen Kräfte von NMA^{FM} und ALADI^{FM} auf das polarisierende Reaktionsfeld des GP6P-Wassers im Mittel überschätzt, während die DFT diese unterschätzt. Der größte Fehler des sPMM-Kraftfeldes ist die Vorhersage der Lösungsmittelbedingten Blau-Verschiebung der AII-Bande, welche die Vorhersage der DFT-Beschreibung um 34 cm^{-1} , und die experimentellen Messungen um 36 cm^{-1} übertrifft. Da nur ein Drittel dieses Fehlers durch die leicht unterschiedliche Konformationsdynamik im sPMM-Kraftfeld erklärt werden kann, kann man daraus folgern, dass das, für die AII-Mode relevante, N–H-Biegepotential, welches im isolierten Molekül etwas zu weich ist (vgl. Abschnitt 3.4.3), im

²Für alle DFT- bzw. DFT/PMM-Spektren wurde der Vakuum-Skalierungsfaktor [106] $f_{\text{MT/BP}} = 1.03345$ verwendet.

Tab. 3.8.: Solvatochrome Verschiebungen der Amidbanden von AG-Monomeren und Dimeren in cm^{-1} .

Methode	Verbindung	AI	AII	AIII	$\langle \text{AII}, \text{AIII} \rangle$
<i>AG-Monomer</i>					
exp[41, 194]	NMA	−98	83	62	73
DFT(/PMM)-MD	NMA ^{FM}	−96	76	72	74
sPMM(/PMM)-MD	NMA ^{FM}	−94	86	80	83
sPMM ^{&} (/PMM)-MD	NMA ^{FM}	−95	66	72	69
<i>AG Dimer</i>					
exp[40]	ALADI	−70	62	76	69
DFT(/PMM)-MD	ALADI ^{FM}	−63	64	61	64
sPMM(/PMM)-MD	ALADI ^{FM}	−75	98	65	81
sPMM ^{&} (/PMM)-MD	ALADI ^{FM}	−75	77	59	68

Lösungsmittel durch die übertriebene Polarisierung durch das Reaktionsfeld zu steif wird.

Korrektur der AII-Blauverschiebung. In Unterabschnitt B.5.5 werden die Ergebnisse eines kleinen Computerexperiments vorgestellt und analysiert, welches aufzeigt, dass die Reduktion der Polarisierbarkeit zweier ausgewählter Kraftkonstanten die Überschätzung der Polarisierungseffekte der AII-Bande im sPMM-Kraftfeld nahezu vollständig korrigieren kann. Die entsprechende Variation des Kraftfeldes, die als sPMM[&] bezeichnet wird, ergab sich durch die Skalierung der Antwortparameter $\hat{\alpha}_{ii}$, $i \in \{8, 13\}$ mit einem beliebig gewählten Faktor von 0.5. Diese Parameter steuern die feldinduzierten Reaktionen jener diagonalen Kraftkonstanten $k_{ii}(\mathbf{E}) = k_{ii}(0) + \mathbf{E}^T \boldsymbol{\alpha}_{ii}$, die zu den Bindungswinkeln ψ_8 und ψ_{13} (vgl. Abb. 2.1) gehören und die Steifheit der N–H Biegepotentiale innerhalb der AG-Ebene festlegen.

Tab. 3.8 zeigt die Frequenzverschiebungen, welche in dieser Kraftfeldvariante bei Solvatisierung der Moleküle NMA^{FM} und ALADI^{FM} zu beobachten sind. Vergleicht man diese Verschiebungen mit den experimentellen Daten, so erkennt man, dass sich die gezielte Modifikation des sPMM-Kraftfeldes kaum auf die Verschiebungen der AI-Banden der beiden Modellverbindungen auswirkt, jedoch den Fehler der mittleren ⟨AII,AIII⟩-Frequenz deutlich reduziert. So zeigen die Daten, dass durch den Wechsel des Kraftfeldes die Überschätzungen dieser Frequenz in den beiden Verbindungen von +10 cm⁻¹ und +12 cm⁻¹ im sPMM-Fall zu Unterschätzungen von -4 cm⁻¹ bzw. -1 cm⁻¹ im Fall von sPMM[&] werden. Somit beschreibt das sPMM[&]-Kraftfeld die experimentell bestimmten spektralen Solvatisierungseffekte des AG-Monomers und Dimers besser als das ursprüngliche Kraftfeld.

Insbesondere reduziert sich die Überschätzung der experimentellen AII-Bande von ALADI^{FM} in Wasser durch die Korrektur des sPMM-Kraftfeldes von 33 cm⁻¹ auf 12 cm⁻¹ (vgl. Tab. B.7 in Unterabschnitt B.5.4). Dieser Wert entspricht ungefähr jenem Fehler von 10 cm⁻¹, der aus der unterschiedlichen Konformationsdynamik des Dipeptids im sPMM-Kraftfeld resultiert, und gleichermaßen für die sPMM[&] Variation des Kraftfeldes zu erwarten ist. Somit kann man davon ausgehen, dass das sPMM[&]-Kraftfeld mit einer realistischeren Konformationsdynamik eine nahezu perfekte Beschreibung der Frequenzen der Amidbanden des AG-Dimers in wässriger Lösung ermöglichen würde.

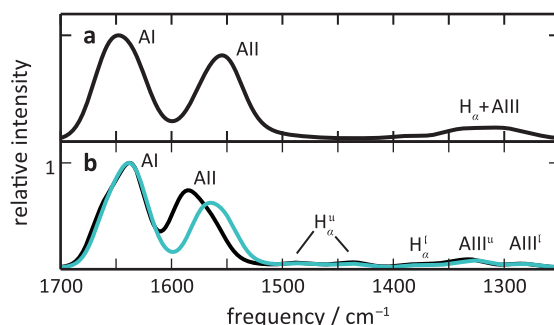


Abb. 3.17.: IR-Spektren von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser, abgeleitet aus (a) DFT/PMM-MD und (b) sPMM/PMM-MD (schwarz) bzw. sPMM[&]/PMM-MD-Simulationen (blau-grün).

Auch das DFT/PMM-MD Referenz-Spektrum von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus Abb. 3.17a wird durch das klassische sPMM-Kraftfeld deutlich besser beschrieben, wenn die Reaktionen der N–H Biegepotentiale auf das polarisierende Reaktionsfeld des Wassers um den Faktor 0.5 reduziert werden. Während das originale sPMM/PMM-MD-Spektrum, welches als schwarze Linie in Abb. 3.17b dargestellt ist, eine blau-verschobene AII-Bande aufweist, so ähnelt das blau-grün dargestellte sPMM[&]/PMM-Spektrum der DFT/PMM-Referenz deutlich stärker.

Es sei hierbei darauf hingewiesen, dass Polarisations-eigenschaften des sPMM-Kraftfeldes für AGn ursprünglich aus Betrachtungen von NMA in homogenen externen Feldern abgeleitet wurden [72], obwohl die Felder, welche auf polare Gruppen in wässriger Lösung einwirken, eigentlich inhomogen sind, wie es von Schropp et al. [187] am Beispiel von gelösten Wassermolekülen gezeigt wurde. Deshalb ist es nicht überraschend, dass manche Antwort-Parameter $\hat{\alpha}_{ii}$, sowie auch die Nullfeld-Kraftkonstanten $k_{8,8}(0)$ und $k_{13,13}(0)$ des sPMM-Kraftfeldes, dahingehend optimiert werden müssen, dass die Spektren aus MD-Simulationen bestmöglich mit experimentellen Daten von gelösten AGn übereinstimmen. Dies wäre jedoch ein aufwendiges Unterfangen, da hierfür eine iterative und gleichzeitige Optimierung einer Vielzahl von Parametern nötig wäre, wobei in jedem Optimierungsschritt MD-Simulationen durchgeführt werden müssten. Das gezeigte Beispiel der sPMM[&]-Variation dient lediglich der Demonstration, dass es prinzipiell möglich ist, einzelne spezifische Defizite im spektroskopischen Teil des sPMM-Kraftfeldes zu identifizieren und erfolgreich zu eliminieren.

IR-Spektren der deuterierten AG-Monomere und Dimere. Um die Vorhersagen der IR-Spektren und ALADI^{FM} durch das sPMM-Kraftfeld einer weiteren Überprüfung zu unterziehen, wurde abschließend der deuterierte ALADI^{FM}-Isotopomer (d.h. mit deuterierten Amid-Wasserstoffen) als auch der NMA^{FM}-Isotopomer betrachtet. Hierzu wurden die sPMM/PMM-MD-Trajektorien aus der Menge $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ mit einem deuterierten ALADI^{FM}-Modell in GP6P-Wasser wiederholt und in der Menge $\mathcal{D}_{\text{sPMM/PMM}}$ zusammengefasst. Da das verwendete GP6P-Wassermodell rigide ist, und sich dessen dynamische Eigenschaften durch Deuterierung nur wenig ändern, wurde darauf verzichtet, dieses durch die Verdopplung der Massen der Wasserstoffatome in ein D₂O-Modell zu transformieren. Auch für das deuterierte NMA^{FM} in wässriger Lösung wurden sPMM/PMM-MD-Simulationen durchgeführt und daraus IR-Spektren abgeleitet, welche in Abschnitt B.5.6 mit Spektren von deuteriertem NMA in wässriger Lösung aus Experiment und DFT/PMM-MD verglichen werden.

Abb. 3.18 zeigt die Spektren im mittleren IR-Bereich von (a) deuteriertem ALADI in D₂O aus IR-spektroskopischen Messungen [40] und (b) von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser bei T_0 , welches aus den sPMM/PMM-MD-Trajektorien $\mathcal{D}_{\text{sPMM/PMM}}$ berechnet wurde. Die Bandenzuordnung in den theoretischen Vorhersagen aus Abb. 3.18b geschah konformationsaufgelöst mithilfe einer GNC-Analyse [84], deren Ergebnisse in Abb. B.16 in Abschnitt B.5.6 dargestellt sind. Diese Zuordnungen können dazu verwendet werden, die Amidbanden innerhalb des experimentellen Spektrums [40] zuzuordnen, indem man die beiden Spektren miteinander vergleicht. Die Methylschwingungen sowie und die H_α-Biegeschwingungen sind in etwa an den gleichen Positionen wie im Spektrum des protonierten ALADI aus Abb. 3.16, und sind somit auch eindeutig identifizierbar. Die Zahlenwerte der Amidbanden-Frequenzen aus Experimenten und Simulationen für NMA und NMA^{FM} sowie ALADI und ALADI^{FM} sind in Tab. B.8 in

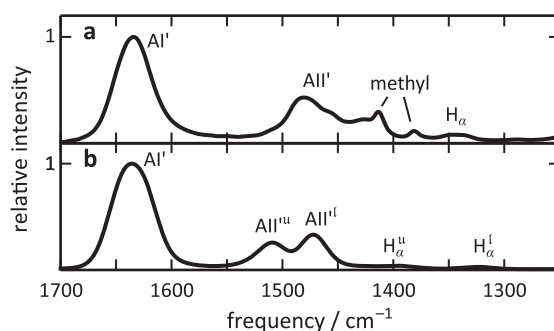


Abb. 3.18.: Das (a) experimentelle IR-Spektrum von deuteriertem ALADI in wässriger Lösung [40] wird mit (b) dem IR-Spektrum von deuteriertem ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus sPMM/PMM MD-Simulationen verglichen.

Abschnitt B.5.6 zusammengefasst.

Vergleicht man die theoretischen Vorhersagen der Amidbanden aus der sPMM/PMM-MD-Simulation von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser in Abb. 3.18b mit den experimentellen Daten aus (a), so zeigt sich für die AI' eine sehr gute Übereinstimmung sowohl der Bandenformen, als auch der spektralen Lagen des Maximums (in beiden Fällen 1636 cm^{-1}). Die sPMM/PMM-MD-Beschreibung der experimentell beobachteten AII'-Bande, welche bei 1479 cm^{-1} liegt und auch Beiträge aus Methylschwingungen enthält, scheint auf den ersten Blick jedoch weniger gut, da sie im theoretischen Spektrum des deuterierten ALADI^{FM} in eine weniger intensive AII^u-Komponente (1509 cm^{-1}) und eine intensivere AII^l-Komponente (1472 cm^{-1}) aufspaltet.

Betrachtet man jedoch die konformationsaufgöste Zerlegung des Gesamtspektrums aus Abb. 3.18b, welche in Abb. B.16 in Abschnitt B.5.6 dargestellt ist, so erkennt man, dass die Unterschiede zwischen den AII'-Banden in Abb. 3.18a und Abb. 3.18b hauptsächlich durch die α' -Konformation verursacht wird, welche in den sPMM/PMM-MD-Simulationen überrepräsentiert ist. In der α' -Konformation ist die AII^u-intensiver als die AII^l-Bande, während in den PPII- und α_r -Konformationen, welche laut DFT/PMM-MD deutlich wahrscheinlicher sein sollten, das umgekehrte Verhältnis gefunden wird. Insbesondere im Fall von PPII, welche, der genaueren Konformationsraum-Abtastung durch DFT/PMM-MD (siehe Unterabschnitt 3.4.2)) zufolge, die dominante Konformation des ALADI in Wasser sein sollte, ist die AII^l in Abb. B.16 mehr als doppelt so intensiv wie die AII^u-Bande. Daraus lässt sich folgern, dass die große AII^u-Bande, die sich in Abb. 3.18b zeigt, ein Artefakt der suboptimalen Abtastung des Konformationsraumes in den sPMM/PMM-MD-Simulationen ist. Ferner gilt festzuhalten, dass die sPMM/PMM-MD-Vorhersage des AII^l-Maximums bei 1477 cm^{-1} sehr nah an der experimentellen Position des AII'-Maximums bei 1479 cm^{-1} liegt. Es liegt somit lediglich an der fehlerhaften Abtastung des Konformationsraumes, dass die AII'-Bande des deuterierten ALADI^{FM} in GP6P-Wasser keine ähnlich gute Beschreibung ihres experimentellen Gegenstücks liefert, wie es bei der AI'-Bande der Fall ist.

Diese Ergebnis ist insbesondere wichtig, da es aufzeigt, dass die Polarisierung der intramolekularen Kräfte in den AGn des ALADI^{FM} durch das umgebende Wasser, zumindest im Fall der C'=O und C'-N Streckungen, welche die spektralen Positionen der AI'- und AII'-

Bande im deuterierten ALADI^{FM} bestimmen, adäquat beschrieben werden. Diese Beobachtung rechtfertigt somit nachträglich, warum es sinnvoll war, sich in Abschnitt 3.4.3 auf die Polarisierbarkeit des N–H Biegepotentials zu beschränken, um die sPMM/PMM-MD-Beschreibung der AII-Frequenz des protonierten ALADI^{FM} zu korrigieren.

4. Diskussion und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde ein sPMM-Kraftfeld zur spektroskopisch genauen Beschreibung des Rückgrats von Polypeptiden entwickelt und anhand ausgewählter Modellmoleküle evaluiert. Die folgende Diskussion in Abschnitt 4.1 fasst die wichtigsten Ergebnisse zusammen und geht auf verbleibende Limitationen des Kraftfelds ein. Ferner wird auch, was in der bisherigen Arbeit noch unerwähnt blieb, auf die softwareseitige Implementierung sowie deren Anwendbarkeit und Verfügbarkeit eingegangen. Der abschließende Abschnitt 4.2 bietet einen Ausblick auf die Zukunft des neuartigen Kraftfeldes und skizziert hierzu dessen technische Weiterentwicklung, mögliche Anwendungsszenarien im Rahmen der IR-Spektroskopie, sowie die Entwicklung weiterer polarisierbarer spektroskopischer Kraftfelder für andere Molekültypen.

4.1. Diskussion

Das wichtigste Resultat dieser Arbeit ist das sPMM-Kraftfeld und dessen Implementierung in das Softwarepaket IPHIGENIE, wodurch erstmals eine Methode zur effizienten Berechnung der Amidbanden in den IR-Spektren von Polypeptiden mithilfe von MD-Simulationen zur Verfügung steht. Wie in der Einleitung dieser Arbeit bereits erläutert wurde, sind die bisher verfügbaren Methoden zur Bestimmung derartiger Spektren entweder sehr ungenau (*transition-dipole-coupling*) oder derart rechenintensiv (DFT und andere quantenchemische Methoden), dass sie nur auf sehr kleine Peptide angewandt werden können. Das sPMM-Kraftfeld schließt diese Lücke zwischen Genauigkeit und Effizienz und ist somit ein wichtiges neues Werkzeug zur computergestützten Interpretation der IR-Spektren von Proteinen und Polypeptiden.

4.1.1. Ergebnisse

In Kapitel 2 konnte zunächst gezeigt werden, dass sich durch die Umformulierung der polarisierbaren Kraftkonstanten in sog. Polarisationsdipole zweiter Ordnung eine energieerhaltende Formulierung des bereits existierenden PMMII-Kraftfeldes [37, 72, 127] realisieren lässt. Unter Berücksichtigung aller daraus resultierenden Kraftbeiträge ließen sich so erstmals hamiltonsche MD-Simulationen mit diesem Kraftfeld durchführen. Die spektroskopischen Eigenschaften des PMMII-Modells werden durch die zusätzlichen Kraftbeiträge nicht negativ beeinflusst. In Anhang D wurden zudem die Unterschiede zur bisherigen energieerhaltenden Formulierung von Schropp [127] herausgearbeitet.

Durch die Entwicklung eines Dipolfluss-Modells [123, 128, 129], welches gemeinsam mit einem Satz statischer Partialladungen für AGn parametrisiert wurde, gelang es ferner, auch die

Intensitäten der Amidbanden im IR-Spektrum des Modellmoleküls NMA^{FM} mit hoher Genauigkeit richtig vorherzusagen. In den Studien an isoliertem NMA^{FM} konnte außerdem gezeigt werden, dass die Aufspaltung der AI-Bande, welche auch in experimentellen Messungen an NMA beobachtet wird, aus einer Rotations-Vibrations-Kopplung resultiert.

Des Weiteren wurde, unter tatkräftiger Unterstützung meines Betreuers Paul Tavan, ein Gaußverbreitertes FQ-Modell in einer energieerhaltenden Formulierung hergeleitet. Die Parametrisierung der linearen Antwortmatrix und der Gaußbreiten geschah anhand von MD-Simulationen von NMA^{FM} in GP6P-Wasser, in denen das gelöste Molekül einerseits durch DFT und andererseits durch das FQ-Modell beschrieben wurde. An dieser Stelle möchte ich meinem Kollegen Magnus Schwörer danken, welcher die DFT/PMM-MD Referenzrechnungen durchgeführt hat. Das fertige FQ-Modell imitiert letztlich die elektrostatischen Eigenschaften von AGn sowohl im isolierten Fall, als auch in wässriger Lösung mit hoher Qualität. Eine Folge ist, dass auch die GP6P-Solvatstrukturen, welche sich um ein gelöstes NMA ausbilden, in Einklang mit den DFT/PMM-Referenzen stehen.

Die Kombination dieser drei Polarisationsmodelle wurde als sPMM-Kraftfeld bezeichnet, für welches zudem eine Schnittstelle mit existierenden polarisierbaren Potentialfunktionen für Wassermodelle implementiert wurde. Aus MD-Simulationen von NMA^{FM} in einer GP6P-Wasserumgebung konnte gezeigt werden, dass die Vorhersagen des sPMM-Kraftfeldes der Amidbanden gut mit DFT/PMM-Referenzrechnungen als auch mit experimentellen Spektren von NMA in Wasser übereinstimmen. Zur Beschreibung der Amidbanden AI-AIII einzelner AGn ist die Qualität des sPMM-Kraftfeldes vergleichbar mit jener der deutlich rechenintensiveren DFT.

In diesen Simulationen zeigte sich zudem, dass das Dipolfluss-Modell [123, 128, 129], welches in dieser Arbeit ursprünglich nur zur korrekten Modellierung der Intensitätsverhältnisse der Amidbanden entwickelt wurde, unter dem Einfluss externer, durch das umgebende Lösungsmittel erzeugter, elektrostatischer Felder derart starke Kraftbeiträge entlang der chemischen Bindungen liefert, dass dadurch deren mittleren Bindungslänge innerhalb der MD-Simulationen verschoben werden. Es stellte sich ferner heraus, dass diese Polarisierungseffekte dabei nicht nur den Vorhersagen aus DFT/PMM-MD-Simulationen entsprachen, sondern auch für die korrekten Vorhersagen der IR-Spektren von NMA^{FM} in GP6P-Wasser durch das sPMM-Kraftfeld mitverantwortlich sind. Das Dipolfluss-Modell ist letztendlich nicht nur für die korrekte Beschreibung der Intensitätsverhältnisse der Amidbanden, sondern auch für deren spektrale Positionen in Wasser von entscheidender Bedeutung.

In Kapitel 3 wurde zunächst aufgezeigt, inwieweit das sPMM-Kraftfeld aus dem AG-Monomer zur Beschreibung der beiden AGn der Dimere ALADI und GLYDI übernommen werden kann, und welche Anpassungen nötig sind. Ferner wurden zusätzliche Potentialfunktionen zur Modellierung der AGn-Schnittstelle eingeführt und deren DFT-basierte Parametrisierung beschrieben. Nach der Parametrisierung lag ein vollständiges Kraftfeld für kovalent gebundene AGn vor, welches nicht nur für Dipeptide, sondern aufgrund seines Designs auch direkt für Polypeptide verwendet werden kann.

In DFT-Studien an der Modellverbindung GLM zeigte sich, dass die Potentialform des Ψ -Diederwinkels, welcher für die Konformationsdynamik von Polypeptiden von entscheidender Wichtigkeit ist, sehr stark durch externe elektrostatische Felder beeinflusst wird. Diese Beob-

achtungen resultierten in einem neuartigen Modellpotential zur Beschreibung der Diederwinkel an der Schnittstelle benachbarter AGn, welches neben einem statischen Beitrag, bestehend aus Fourier-Reihen und einer CMAP, auch einen feldabhängigen Polarisations-Anteil des Ψ -Diederwinkels enthält. Der polarisierbare Anteil dieser Potentialfunktion, der sich auch als sog. Polarisationsdipol ausdrücken lässt, wurde in das sPMM-Kraftfeld integriert. Anschließende Untersuchungen der FE-Landschaft von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser belegten, dass die Berücksichtigung der genannten Polarisierungseffekte zu einer deutlich anderen Beschreibung der Konformationsdynamik durch das sPMM-Kraftfeld führt. Dies zeigte auf, warum bisherige MM-Kraftfelder, welche diese wichtigen Polarisierungseffekte vernachlässigen, nicht dazu in der Lage sind, die Konformationsdynamik von Dipeptiden und Polypeptiden in der Gasphase als auch im Lösungsmittel durch ein und dasselbe Diederpotential korrekt vorherzusagen. Dies ist ein wichtiges Ergebnis im Hinblick auf Proteinfaltungs-Simulationen, da dieses polarisierbare Diederpotential möglicherweise auch Kooperativitäts-Effekte [223] vorhersagen kann, welche in Faltungsreaktionen von Polypeptiden eine Rolle spielen. Denkbar ist, dass die elektrostatischen Felder, welche innerhalb rigider Sekundärstrukturen auf die Torsionsdipole wirken, zu einer energetischen Absenkung der Diederpotentiale in den entsprechenden Diederwinkel-Bereichen führen, wodurch Sekundärstrukturen generell stabilisiert werden und sich in MD-Simulationen schneller ausbilden können.

Trotz dieser deutlichen Verbesserungen des Konformationseigenschaften des gelösten ALADI zeigte sich aber auch, dass deren Beschreibung durch das sPMM-Kraftfeld im Vergleich mit DFT/PMM-Resultaten noch Abweichungen aufweist. In den FE-Landschaften ist zu sehen, dass die α' - und die α_r -Konformation überrepräsentiert ist (siehe Unterabschnitt 4.1.2).

Im Anschluss wurden die spektralen Eigenschaften des ALADI untersucht und deren Vorhersagen durch das sPMM-Kraftfeld mit DFT-basierten Referenzrechnungen sowie, falls vorhanden, auch mit experimentellen IR-Spektren verglichen. In Normalmodenanalysen der isolierten Modellverbindung ALADI^{LH} konnte gezeigt werden, dass die Konformationsabhängigkeiten der Amidbanden AI und AII, wie sie in DFT-Rechnungen zu beobachten sind, mithilfe des sPMM-Kraftfeldes recht gut reproduziert werden können. Durch das selektive Abschalten einzelner Kraftfeld-Komponenten wurde zudem demonstriert, dass die Frequenzverschiebungen hauptsächlich durch die gegenseitige elektrostatische Polarisation der AGn (*through-space*) hervorgerufen werden, die Intensitätsverhältnisse der Amidbanden hingegen stark durch *through-bond*-Kopplungen entlang der kovalenten AGn-Bindungen beeinflusst werden.

In MD-Simulationen der isolierten Modellverbindung ALADI^{FM} bei Raumtemperatur zeigte sich abermals eine gute Übereinstimmung der Vorhersagen aus DFT und dem sPMM-Kraftfeld im mittleren IR-Bereich. Jedoch ist die Intensität der AII-Bande in der sPMM-Vorhersage etwas zu niedrig. Auch sind die Frequenzen der Banden AII und AIII, wie schon im Fall des isolierten NMA^{FM} leicht rot-verschoben. Der Vergleich mit dem experimentellen IR-Spektrum von ALADI in der Gasphase bestätigte letztlich, dass die beide theoretische Vorhersagen (DFT und sPMM) der betrachteten Amidbanden für ALADI^{FM} realistisch sind.

In anschließenden Betrachtungen des ALADI^{FM} in GP6P-Wasser zeigte sich zunächst, dass die aus DFT/PMM-MD-Simulationen abgeleiteten IR-Spektren sehr gut mit experimentellen Resultaten übereinstimmen. Die sPMM/PMM-Vorhersagen zeigten hingegen gewisse Unter-

schiede, welche teilweise der überrepräsentierten α' -Konformation in den MD-Trajektorien angelastet werden können. Zudem konnte, abermals durch eine gezielte Modifikation des sPMM-Kraftfeldes, gezeigt werden, dass die Blau-Verschiebung der AII-Bande eine Folge der Überpolarisation des N–H Biegewinkel-Potentials ist, und sich durch die Halbierung von dessen Polarisierbarkeit korrigieren lässt (siehe Unterabschnitt 4.1.2).

Zuletzt wurde der deuterierte Isotopomer von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser mithilfe von sPMM-/PMM-MD-Simulationen betrachtet. Da der N–H Biegewinkel hier keinen spektralen Einfluss in betrachteten Bereich von 1000 cm^{-1} bis 1700 cm^{-1} hat, stimmen die sPMM/PMM-Vorhersagen der Amidbanden, abgesehen von spektralen Artefakten der fehlerhaften Konformationsdynamik, hervorragend mit experimentellen IR-Spektren von ALADI in Wasser überein.

Insgesamt wurde in dieser Arbeit gezeigt, dass das sPMM-Kraftfeldmodell durch die konsequente Berücksichtigung von sowohl inter- als auch intramolekularen Polarisierungseffekten innerhalb und an der C_α -Schnittstelle von AGn die Qualität von molekülmechanischen MD-Simulationen von gelösten Mono- und Dipeptiden derart verbessert, dass nicht nur die Beschreibung von Konformationsdynamik und Solvatstrukturen bisherigen Kraftfeldern teils überlegen ist, sondern vor allem, dass sich daraus erstmals IR-Spektren ableiten lassen, die derart genau sind, dass diese die zugrunde liegenden molekulare Konformationen realistisch kodieren. Das sPMM-Kraftfeld ist somit ein konsistentes Kraftfeld, welches es erlaubt, so wie von Lifson und Warshel [121] gefordert, Konformationsdynamik und spektrale Eigenschaften selbstkonsistent aus MD-Simulationen abzuleiten. Das Kraftfeld ist ohne weitere Anpassungen zur Beschreibung des Rückgrats von Polypeptiden anwendbar, um deren Faltungsdynamik und die konformationsabhängigen Amidbanden zu untersuchen. Zuvor wäre es jedoch wichtig, noch verbleibende kleinere spezifische Defizite zu beheben, welche im Folgenden beleuchtet werden sollen.

4.1.2. Limitationen

Die Maxima der Banden AII und AIII sind in den Spektren aus sPMM-MD-Simulationen sowohl für den Fall des isolierten NMA^{FM} als auch des isolierten ALADI^{FM} (beide bei Raumtemperatur) etwas rot-verschoben. Ursächlich hierfür ist sind zu schwache Kraftkonstanten der Potentialfunktionen der N–H-Biegewinkel. Durch ein geringfügiges Hochskalieren dieser beiden Kraftfeld-Parameter um etwa 1.2 % (siehe Unterabschnitt 2.4.3) könnte die Steifheit des Potentials entsprechend erhöht, und die Bandenmaxima in Einklang mit der DFT-Referenz gebracht werden.

Weiterhin zeigte sich in den IR-Spektren von ALADI^{FM} in Wasser, dass die AII-Bande im Vergleich zum Experiment als auch zu den DFT/PMM-Referenzsimulationen etwas zu stark blau-verschoben ist. Diese Überschätzung der Frequenz rührt einerseits aus der leicht fehlerhaften Konformationsdynamik, welche sich aufgrund der Konformationsabhängigkeit der Amidbanden auch spektral auswirkt. Es wurde jedoch auch gezeigt, dass der Rest dieser Verschiebungen durch die Überpolarisation der N–H Biegewinkel hervorgerufen wird, und dass diese durch ein Herunterskalieren der Polarisierbarkeit des N–H Biegewinkel-Potentials deutlich verringert werden kann.

In Kapitel 3 zeigte sich in Normalmodenanalysen an der isolierten Modellverbindung ALADI^{LH}, dass es mithilfe des sPMM-Kraftfeldes nicht möglich ist, die Frequenzen der AI-Moden in den ringförmigen Konformationen C7_{eq} und C7_{ax} korrekt vorherzusagen. Ferner zeigte sich auch, dass das Modell bei der Vorhersage der Intensität der höherfrequenten AII-Mode in der β_{ext} -Konformation starke Abweichungen zur DFT-Referenz aufweist. Ursächlich für diese fehlerhaften Beschreibungen durch das sPMM-Kraftfeld ist vermutlich die Tatsache, dass das Modell die hierfür verantwortlichen quantenmechanischen Effekte nicht erfassen kann, welche sich in DFT-Rechnungen beobachten lassen. Das sPMM-Kraftfeld kann somit konstruktionsbedingt gewisse spektroskopische Effekte von isolierten Peptiden bei $T=0$ K nicht erfassen. Glücklicherweise zeigte sich in den IR-Spektren aus MD-Simulationen von isolierten ALADI^{FM} bei Raumtemperatur aber eine gute Übereinstimmung von sPMM und DFT Resultaten. Offenbar sind die IR-Spektren im Fall des temperierten und stark fluktuierenden Dipeptids weniger stark durch quantenmechanischen Effekte geprägt, und das sPMM-Kraftfeld somit innerhalb seines Anwendungsbereichs ein gutes Modell.

In der FE-Landschaft von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser zeigte sich im Vergleich mit DFT/PMM Resultaten, dass im sPMM/PMM-Fall die α' -Konformationen etwas überrepräsentiert sind. Die Ursache dieser Abweichungen in der Konformationsdynamik ist die Modellierung der Diederpotentiale im sPMM-Kraftfeld. Einerseits ist aufgrund der Parametrisierung des Diederpotentials mithilfe des isolierten ALADI sowie der Modellverbindung GLM nicht zu erwarten, dass die sPMM/PMM-Vorhersage der höchst komplexen FE-Landschaft von ALADI in Wasser vollkommen korrekt ist. Andererseits deutet sich an, dass möglicherweise auch noch Polarisatoneffekte des Φ -Diederwinkel-Potentials in das sPMM-Kraftfeld integriert werden müssten, um die Konformationsdynamik noch besser zu beschreiben.

Insgesamt kann man jedoch festhalten, dass das sPMM-Kraftfeld trotz dieser spezifischen Limitationen bisherigen Kraftfeldern in vielerlei Hinsicht überlegen ist. Zudem lassen sich fast alle der genannten Defizite durch geringfügige Modifikationen des sPMM-Kraftfeldes beseitigen, wie in Unterabschnitt 4.2.1 aufgezeigt wird.

4.1.3. Diskussion Kraftfeld-Parametrisierung

Das sPMM-Kraftfeld hat insgesamt 170 freie Parameter (ohne CMAP-Terme), für deren Bestimmung quantenmechanische Rechnungen an molekularen Minimalmodellen als Referenz verwendet wurden. Im Allgemeinen lassen sich (polarisierbare) MM-Kraftfeld-Parameter entweder direkt oder indirekt, z.B. durch die Optimierungen von Zielgrößen, aus physikalischen Observablen ableiten, welche zuvor mithilfe von Quantenchemie-Programmen [88–90] berechnet wurden. Die Verwendung experimenteller Daten ist bei der Kraftfeld-Parametrisierung hingegen nur sehr eingeschränkt möglich, da viele Observablen experimentell nur schwer oder gar nicht zugänglich sind. Es ist jedoch in manchen Fällen sinnvoll, empirische Korrekturen vorzunehmen, um die Parameter zu optimieren. Beispielsweise wurden die Kraftkonstanten des sPMM-Kraftfeldes aus DFT-Schwingungsanalysen an NMA abgeleitet [37, 72] und anschließend mit einem globalen Skalierungsfaktor multipliziert, um die Lage der Amidbanden in den FTTCF-Spektren aus MD-Simulationen in besseren Einklang mit den experimentellen Werten zu bringen. Die Verwendung solcher methodenspezifischer Skalierungsfaktoren ist

ein übliches Vorgehen [37, 94, 106, 224] um simulierte Spektren besser mit dem Experiment vergleichen zu können. Sie zeigt jedoch auch, dass auch die Genauigkeit quantenchemischer Methoden, insbesondere bei der Vorhersage von Schwingungsfrequenzen, limitiert ist. Es soll im Folgenden erörtert werden, nach welchen Kriterien eine quantenchemische Methode als Referenz zur Konstruktion eines polarisierbaren spektroskopischen Kraftfeldes ausgewählt werden sollte und warum bei der Konstruktion des sPMM-Kraftfeldes der sog. MT/BP-Ansatz verwendet wurde. Zudem wird auf die Frage eingegangen, welche Artefakte diese Methode möglicherweise in Struktur- und Schwingungsanalysen zur Folge hat.

Auswahl der quantenmechanischen Referenzmethode

Wie in der Einleitung erwähnt, steht zur Berechnung der physikalischen Eigenschaften von Biomolekülen eine Reihe quantenchemischer Methoden, wie verschiedene *ab-initio*-Methoden oder DFT [91–93], zur Verfügung, welche in diversen Softwareprogrammen implementiert sind. Neben der Frage, welche Methode und Software man benutzen möchte um die physikalischen Eigenschaften eines Moleküls zu untersuchen, stellt sich im Fall der DFT auch die Frage nach dem zu verwendenden Funktional, den Basissätzen und ggf. den Pseudopotentialen. Möchte man DFT-basierte Referenzen erzeugen, welche der Parametrisierung und Evaluation eines spektroskopischen polarisierbaren Kraftfeldes dienen, müssen diese Fragen zuvor beantwortet werden.

Zunächst sollte die quantenchemische Methode die Observablen von Interesse mit möglichst hoher Genauigkeit vorhersagen können. Da für jede Methode verschiedene Software-Implementierungen mit einer Vielzahl an Parametern existieren, können die Ergebnisse in Abhängigkeit von der Wahl der Software und der Einstellungen variieren, wodurch sich wiederum die Frage nach der Präzision stellt. Neben der Qualität der quantenchemischen Methode ist aber auch deren Anwendbarkeit ein wichtiger Punkt bei der Wahl einer Referenzmethode. Ein Aspekt ist hierbei die algorithmische Komplexität, also der zu bewältigende Rechenaufwand, um die physikalischen Eigenschaften eines Moleküls zu berechnen. Je nach zur Verfügung stehenden Rechenkapazitäten ist die Anwendung mancher Methoden, abhängig von der Größe des betrachteten Systems, nicht möglich. Da quantenchemische Methoden in der Regel sehr rechenaufwendig sind, hat sich für viele Anwendungen in den vergangenen Jahrzehnten die relativ effiziente DFT etabliert [94]. Zuletzt gilt es bei der Wahl des Quantenchemie-Programms zu berücksichtigen, welche Funktionalitäten die jeweiligen Softwarepakete umfassen. Möchte man beispielweise ein DFT-Fragment simulieren, welches in einen Wasserkäfig aus GP6P-Wassermodellen eingebettet ist, um daraus die Polarisierungseffekte des DFT-Fragments zu bestimmen, so bleibt nur die Kombination IPHIGENIE/CPMD, da sowohl das Wassermodell als auch die DFT/PMM-Schnittstelle nur in diesem Softwarepaket vorhanden sind [106].

MT/BP als Referenz für das sPMM-Kraftfeld

Zu Beginn der Entwicklung eines spektroskopischen polarisierbaren Kraftfeldes (PMMII) stellten Schultheis et al.[37] die Frage, mithilfe welcher quantenchemischen Methode die spektralen Eigenschaften und Polarisierungseffekte von AGn am Beispiel des Modellmoleküls NMA

genau vorhergesagt werden können. Letztlich wurde die gitterbasierte DFT-Beschreibung von NMA mit dem Austauschfunktional von Becke [183] in Verbindung mit dem Korrelationsfunktional von Perdew [184] (BP) und den normerhaltenden Pseudopotentialen von Martins und Troulier [106, 185] (MT) zur Bestimmung der Parameter eines ersten molekülmechanischen Kraftfeld-Modells verwendet. Bei Schultheis et al. [37] wird dieser sog. MT/BP-Ansatz anhand von Schwingungsanalysen an NMA evaluiert. Als Softwarepaket kam das Programm CPMD [90] zu Einsatz. Der Vergleich der harmonischen Schwingungsfrequenzen sowohl mit experimentellen Werten als auch mit parallel durchgeführten Analysen mithilfe des Programmpakets TURBOMOLE [89] (BP86/TM), welches statt eines Gitters atomzentrierte Basisfunktionen verwendet, zeigte, dass der Ansatz für diese Zwecke geeignet ist [37]. Neben der Qualität dieses Ansatzes brachte die Verwendung von CPMD auch einige technische Vorteile mit sich. So wurde die DFT/MM-Schnittstelle mit dem MM-MD-Programm EGO (später IPHIGENIE) in der Arbeitsgruppe Tavan entwickelt und dementsprechend lag Erfahrung mit dieser Technik vor, welche ebenfalls von Schultheis et al. [37] verwendet wurde. Auch in der daran anschließenden Publikation von Schropp et al. [72] wurde der MT/BP-Ansatz benutzt, um Kraftfeld-Parameter wie Kraftkonstanten oder Partialladungen zu bestimmen.

In meiner darauf aufbauenden Dissertation wird der MT/BP-Ansatz konsequent weiterverwendet um Polarisationsmodelle wie das Dipolfluss-Modell, die Diederpotentiale oder das FQ-Modell zu parametrisieren, aber auch um das Kraftfeld für eine einzelne AG konsistent um Beiträge zur Kopplung zweier AGn zu erweitern. Insbesondere beim FQ-Modell ist die Verwendung der DFT/PMM-Schnittstelle der PMM-MD-Software IPHIGENIE mit dem DFT-Programm CPMD notwendig, da es nur so möglich ist, die Partialladungen eines quantenmechanisch beschriebenen NMA in, durch GP6P-Wassermodelle simulierte, wässriger Lösung zu bestimmen.

Um die Qualität der Modelle und ihrer Parameter abzuschätzen, werden die Ergebnisse aus Simulationen mit den Kraftfeld-Modellen in dieser Arbeit stets durch den Vergleich mit einer MT/BP-Referenz, experimentellen Daten oder theoretischen Vorhersagen aus der Literatur auf ihre Plausibilität hin überprüft. In Unterabschnitt 4.1.1 und Unterabschnitt 4.1.2 werden die Stärken und verbleibenden Schwächen des sPMM-Kraftfeldes zusammengefasst. Letztlich kann ein Kraftfeldmodell, welches mithilfe von quantenchemischen Methoden parametrisiert wurde, aber im Optimalfall lediglich ein so genaues Abbild der Realität sein, wie es die Referenzmethode liefert, an die es angepasst wurde.

Genauigkeit des MT/BP-Ansatzes

Die verwendete DFT-Software CPMD [90] hat eine methodische Eigenheit, welche aus der Darstellung der Kohn-Sham-Orbitale auf einem Gitter resultiert [225]. So ergibt sich für die auf dem Gitter positionierten Atome ein leicht gewelltes Zusatzpotential, wodurch die potentielle Energie eines Moleküls fester Geometrie leicht verfälscht und nicht translations- bzw. rotationsinvariant ist [104, 225, 226]. Die Beiträge des Zusatzpotentials sind so klein, dass die resultierenden Kräfte (bei raumfestem Gitter) keinen signifikanten Einfluss auf MD-Simulationen haben [104, 226]. Die periodischen lokalen Energieminima des Zusatzpotentials verschieben allerdings die Position des energetischen Minimums jedes Atoms leicht in Ab-

hängigkeit von Form und Stärke des artifiziellen Zusatzpotentials. Wird im Rahmen einer Strukturoptimierung die Gleichgewichtsgeometrie eines Moleküls bestimmt, so ist deren Ergebnis wiederum nicht translations- bzw. rotationsinvariant, d.h. die IKn hängen davon ab, wie das Molekül zu Beginn der Optimierung auf dem Gitter positioniert wurde. Neben der Verschiebung des globalen Minimums der potentiellen Energie jedes Atoms verändert sich durch das gewellte Zusatzpotential auch die Form des Potentials in dessen Umgebung. Dementsprechend hängt auch das Ergebnis einer Schwingungsanalyse, bei welcher die harmonischen Kraftkonstanten durch numerische Differentiation der atomaren Kräfte in der Gleichgewichtsgeometrie berechnet werden, von der Stärke des Zusatzpotentials und der Positionierung des Moleküls auf dem Gitter ab. Folglich ist für alle Observablen, welche mithilfe von CPMD aus Strukturminimierung oder Schwingungsanalysen bestimmt wurden, eine gewisse Streuung unbekannter Größe zu erwarten, wenn das Molekül relativ zum DFT-Gitter verschoben oder rotiert wird. Obwohl die Energiebeiträge durch das Zusatzpotential sehr klein sind [104, 225, 226] und zu den skizzierten möglichen Folgeeffekten in der Literatur keine Hinweise gefunden wurden, stellt sich trotzdem die Frage, ob Kraftfeld-Parameter, welche mithilfe von derartigen Analysen bestimmt wurden, auch Artefakte aus der Gitter-Diskretisierung tragen.

Wie bereits erwähnt, wurde der MT/BP-Ansatz von Schultheis et al. [37] als Referenz zur Parametrisierung eines spektroskopischen polarisierbaren Kraftfeldes gewählt. Diese Wahl basierte auf den Ergebnissen von Normalmodenanalysen am Modellmolekül NMA, in welchen sich zeigte, dass sich bei geeigneter Skalierung die Position der experimentellen Amidbanden recht genau vorhersagen lässt. Auf die Auswirkungen der, in der Literatur schon früher beschriebenen [225, 226] und von Schwörer et al. [104] "wiederentdeckten", Gitterartefakte auf die Ergebnisse der Schwingungsanalysen wurde von Schultheis et al. [37] jedoch nicht eingegangen und es wurden diese, den Autoren anscheinend unbekannt, Arbeiten auch nicht zitiert. Deshalb wird beispielsweise die Frage nicht adressiert, ob bei einer Wiederholung der Analysen bei leicht verschobenem Gitter die Frequenzen der Normalmoden variieren. Es bleibt somit zunächst unklar, wie groß der Beitrag der Gitterartefakte zu den Vorhersagen der Amidmoden ist, und die Frage nach der Genauigkeit der Methode wird nicht vollständig beantwortet. Diese Frage soll im Folgenden durch die genauere Betrachtung der Ergebnisse von Schultheis et al. [37] als auch neuerer Erkenntnisse diskutiert werden.

In der Arbeit von Schultheis et al. [37] wurden neben den Normalmodenanalysen von NMA mithilfe des MT/BP-Ansatzes auch entsprechende Analysen bei Verwendung des sog. BP86-Ansatzes durchgeführt, bei welchem die DFT-Software TURBOMOLE [89] eingesetzt wurde. Diese Software verwendet im Gegensatz zu CPMD kein Gitter sondern atomzentrierte Basisfunktionen, weshalb dort keine derartigen Artefakte in den Schwingungsfrequenzen und Kraftkonstanten zu erwarten sind. Durch den Vergleich der Amidmoden-Frequenzen aus Schwingungsanalysen des isolierten NMA folgern die Autoren, dass die beiden Beschreibungen „ziemlich gut“ [37] übereinstimmen. Bestätigt wird die Übereinstimmung ferner durch den Vergleich von Schwingungsanalysen an NMA, in welchen ein externes homogenes Feld in Richtung der C'=O-Bindungslänge angelegt wurde, bei welchem sich abermals eine „enge Übereinstimmung“ [37] zwischen den beiden Methoden ergab.

Diese beiden Vergleiche sind insofern relevant, da sie die Frage nach der Stärke möglicher Gitterartefakte in den Ergebnissen aus Schwingungsanalysen mit dem MT/BP-Ansatz indirekt

behandeln. Wie in Unterabschnitt 1.5.2 dargestellt, sind AGn stark polarisierbar. Neben den Kraftkonstanten zeigt auch die molekulare Gleichgewichtsgeometrie eine starke Abhängigkeit von externen elektrostatischen Feldern. Hierzu zeigt Abb. 8 in Literaturzitat [37] die lineare Abhängigkeit der Ruhebindungsängen der C'=O und C'-N Bindung von einem homogenen Feld in y -Richtung (Tab. 4 in [37] enthält die Steigungen für alle IKn der AGn). Die Gleichgewichtsgeometrie des NMA im homogenen Feld unterscheidet sich somit stark von jener des isolierten NMA im feldfreien Fall. Eventuelle Gitterartefakte in den Observablen aus den Schwingungsanalysen, welche notwendigerweise in den unterschiedlichen Gleichgewichtsgeometrien durchgeführt werden müssen, würden sich folglich in den beiden Fällen stark unterscheiden. Da jedoch die MT/BP-Frequenzen der Amidmoden in beiden Geometrien „sehr nah“ [37] bei jenen aus BP86-TURBOMOLE Rechnungen liegen, müssten mögliche Artefakte, welche aus dem artifiziellen DFT-Gitterpotential des MT/BP-Ansatzes herrühren, entsprechend klein sein.

Neben den Betrachtungen von Schultheis et al. [37] wird die Genauigkeit der MT/BP-Schwingungsanalysen zur Beschreibung der spektralen Eigenschaften des NMA auch durch eine neuere Arbeit [106] aus der Arbeitsgruppe bestätigt. In dieser wurde das IR-Spektrum des isolierten NMA mithilfe der FTTCF-Methode aus DFT-MD-Simulationen bei Raumtemperatur bestimmt. Obwohl hierbei ebenfalls der MT/BP-Ansatz und die Software CPMD verwendet wurden, sind in dem resultierenden Spektrum keine Gitterartefakte zu erwarten, da die Energie- und Kraftbeiträge durch das gewellte Zusatzpotential in MD-Simulationen bekanntermaßen irrelevant sind [104, 225, 226]. Vergleicht man die unskalierte Frequenz der AI-Mode aus dem FTTCF-Spektrum (Tab. S6 von [106]) mit jener aus den Schwingungsanalysen (Abb. 4 in [37]), so ergibt sich eine Abweichung von lediglich 2 cm^{-1} . Auch unter Berücksichtigung einer leichten Temperaturabhängigkeit [106] der AI-Bande liegt die Abweichung der Vorhersagen aus Schwingungsanalyse und MD-Simulation bei unter 5 cm^{-1} . Dementsprechend liegt auch der Wert des empirischen Skalierungsfaktors für IR-Spektren aus MD-Simulationen „sehr nah“ [106] an jenem, der zuvor von Schultheis et al. [37] für die Frequenzen aus Schwingungsanalysen bestimmt wurde.

Insgesamt wird die Genauigkeit des MT/BP-Ansatzes durch diese Betrachtungen unterstützt und es ergeben sich daraus keine Hinweise auf stärkere Artefakte in den Resultaten aus Schwingungsanalysen, welche aus der Wahl des MT/BP-Ansatzes resultieren. Zur endgültigen Klärung der Frage nach der Stärke von Gitterartefakten in den Resultaten von Schwingungsanalysen, bei welchen die DFT-Software CPMD eingesetzt wird, wären weitergehende Untersuchungen wünschenswert. Dies könnte durch den Vergleich von CPMD-Resultaten mit jenen aus anderen DFT-Implementierungen wie TURBOMOLE [89] oder durch die Bestimmung der Präzision durch mehrfache Wiederholung von Schwingungsanalysen bei veränderter Positionierung des Moleküls relativ zum DFT-Gitter erreicht werden.

4.1.4. Implementierung

Sämtliche im Rahmen dieser Dissertation entwickelten Teilmodelle sPMM-Kraftfeldes wurden in die MD-Software IPHIGENIE[177] implementiert, welche kostenlos im Internet herunter geladen werden kann. Das genannte Softwarepaket enthält ferner die nötigen Kraftfeld-

Parameter wie Kraftkonstanten und Dipolflüsse, sodass es prinzipiell für jeden möglich ist, MD-Simulationen von gelösten Proteinen unter Verwendung des sPMM-Kraftfeldes durchzuführen. Die dazu nötigen Schritte werden im Folgenden kurz erläutert.

Im ersten Schritt wird aus den Protein-Koordinaten (*.pdb*-Datei), die beispielsweise aus einer Protein-Datenbank stammen, und einer zugehörigen Struktur-Datei (*.psf*) ein IPHIGENIE-Simulationssystem erstellt. Hierzu kann das Programm *xpl2iph* verwendet werden, welches ein Teil des Softwarepaketes IPHIGENIE ist. Bei der Erstellung des IPHIGENIE-Simulationssystems erkennt es die AGn des Protein-Rückgrats automatisch und nimmt alle nötigen Einstellungen für Kraftkonstanten, Partialladungen, Wechselwirkungslisten etc. selbsttätig vor. Im finalen Simulationssystem wird das Rückgrat schließlich durch das sPMM-Kraftfeld beschrieben, während für den Rest des Proteins ein anderes Kraftfeld wie z.B. C22 verwendet wird.

Im Anschluss können dann entweder Normalmodenanalysen oder Dynamiksimulationen mit dem nun vorliegenden Simulationssystem durchgeführt werden. Die Funktionalität der Normalmodenanalyse von IPHIGENIE erlaubt es, neben den Frequenzen und Intensitäten auch die Eigenvektoren der Schwingungsmoden in verschiedenen Dateiformaten auszugeben, sodass diese mit etablierten Analyseprogrammen direkt weiterverarbeitet werden können.

Bei der Durchführung von MD-Simulationen kann auf eine ganze Reihe von in IPHIGENIE enthaltenen Funktionalitäten zurückgegriffen werden. So erlaubt die Software die Parallelisierung der Simulationen und ist somit für einen Einsatz auf Rechenclustern und Großrechnern geeignet. Ferner ermöglicht sie durch den Einsatz von schnellen Multipolmethoden [173–175] ein relativ effizientes Rechnen mit großen Simulationssystemen.

Somit umfasst die Implementierung des sPMM-Kraftfeldes in IPHIGENIE[177] Softwarelösungen für sämtliche Zwischenschritte, welche auf dem Weg von der Proteinstruktur zum fertigen Spektrum gegangen werden müssen. Ich habe im Rahmen dieser Doktorarbeit etwa 15.000-20.000 Zeilen Programmcode zum IPHIGENIE-Projekt beigetragen, was ca. 20-25% des gesamten Softwareprojektes (Revisionsnummer 3178) ausmacht.

4.2. Ausblick

Im diesem letzten Abschnitt soll dargelegt werden, wie die Zukunft des sPMM-Kraftfeldes aussehen könnte. Zunächst wird darauf eingegangen, wie sich bestehende Limitationen beseitigen lassen und das Kraftfeld noch verbessert oder erweitert werden kann. Im Anschluss daran wird die Frage behandelt, inwieweit MD-Simulationen mit dem sPMM-Kraftfeld in künftigen Studien in Kombination mit experimenteller IR-Spektroskopie eingesetzt werden können. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, die Voraussetzungen dafür zu schaffen, dass das Kraftfeld und seine Implementierung in IPHIGENIE von der wissenschaftlichen Gemeinschaft angenommen wird. Abschließend wird die Übertragbarkeit der im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Potentialfunktionen auf andere Molekülarten diskutiert.

4.2.1. Weiterentwicklung des sPMM-Kraftfeldmodells

Zunächst hat sich gezeigt, dass die polarisierbaren Potentialfunktionen der beiden N–H Biege- winkel modifiziert werden müssen. Einerseits müssen die Nullfeld-Kraftkonstanten um etwa 1.2 % vergrößert werden, um die sPMM-Vorhersagen der AII- und AIII-Bande im mittleren IR-Spektrum von isolierten Peptiden bei Raumtemperatur zu verbessern. Des Weiteren ist es aber auch notwendig, die Polarisierbarkeiten dieser Kraftkonstanten zu verringern, um die Überschätzung der genannten Amidbanden, welche offensichtlich Folge einer Überpolarisation der Kraftkonstanten ist, Fall von gelösten AGn zu korrigieren.

Wie sich in Kapitel 3 gezeigt hat, wird die Konformationsdynamik von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser in sPMM/PMM MD-Simulationen nicht vollkommen richtig wiedergegeben. Der Grund hierfür ist wahrscheinlich die Tatsache, dass das verwendete Diederpotential an der Schnittstelle der beiden AGn lediglich die Polarisierungseffekte des Ψ -Diederwinkels erfasst, jedoch nicht jene des Φ -Winkels. Es wäre somit ein nächster Schritt, die Polarisierungseffekte des Φ -Winkels mithilfe von DFT-Untersuchungen an einem geeigneten Modellmolekül zu charakterisieren, zu quantifizieren und anschließend durch ein geeignetes Polarisationsdipol-Modell zu beschreiben. In einem letzten Schritt wäre es zudem möglich, die Parameter der polarisierbaren Diederpotentiale in Hinblick auf die Konformationsdynamik so zu optimieren, dass die FE-Landschaften von sPMM/PMM- und DFT/PMM-Simulationen bestmöglich übereinstimmen.

Wichtig für die Weiterentwicklung des sPMM-Kraftfeldes ist zudem die Klärung der Frage, wie die LJ-Parameter zur Modellierung der vdW-Wechselwirkungen entfernter AGn gewählt werden sollen. Diese bestimmen die Stärke der Wasserstoffbrückenbindungen zwischen AGn und haben somit maßgeblichen Einfluss auf die Ausbildung rigider Sekundärstrukturen in MD-Simulationen von Proteinen und Polypeptiden. Erste Testrechnungen an gelösten Dekapeptiden haben ergeben, dass die bisher verwendeten C22-Parameter etwas zu starke inter-AG Wasserstoffbrücken bewirken und wahrscheinlich noch optimiert werden müssen. Hierbei wäre ein NMA-Dimer ein geeignetes Minimalsystem um die LJ-Parameter der AG-Atome O,C' und N dahingehend zu optimieren, dass die sPMM-Beschreibung der Wasserstoffbrücke zwischen den beiden gegenüberliegenden AGn sowohl geometrisch als auch energetisch mit hochgenauen DFT-Referenzen übereinstimmt. Auch das IR-Spektrum des Dimers könnte in die Optimierung einbezogen werden. Anschließend müsste anhand von MD-Simulationen kleiner Polypeptide in realistischen Lösungsmittelmodellen validiert werden, ob die neuen LJ-Parameter in rigiden Sekundärstrukturen zu einer verbesserten Beschreibung der inter-AG-Wasserstoffbrücken und der, stark davon abhängigen, Amidbanden der IR-Spektren führen.

Ähnliche Fragen stellen sich bezüglich der Wechselwirkungen zwischen Protein-Rückgrat und Lösungsmittel-Molekülen. Da in IR-spektroskopischen Experimenten mit Proteinen neben Wasser häufig auch Lösungsmittel wie Methanol oder Dimethylsulfoxid zum Einsatz kommen, ist es bei entsprechenden sPMM-MD-Simulationen wichtig, bei der Wahl des Lösungsmittelmodells sowie dessen Kopplung an das sPMM-Kraftfeld mit Bedacht vorzugehen. Wie im Laufe dieser Arbeit ersichtlich wurde, ist eine realistische Solvatstruktur eine Grundvoraussetzung für die korrekte Berechnung der IR-Spektren von Polypeptiden. Dies erfordert es, durch eine entsprechende Wahl der LJ-Parameter die vdW-Wechselwirkungen zwischen AGn und

Lösungsmittel-Molekülen in Hinblick auf eine möglichst realistische Reproduktion der Solvatstruktur zu optimieren. Ferner ist bei der Wahl von Lösungsmittel-Modellen darauf zu achten, dass deren elektrostatische Eigenschaften möglichst genaue Abbilder der Wirklichkeit sind, da sich ein zu unpolares Lösungsmittel trotz korrekter Solvatstruktur negativ auf die Amidbanden von Polypeptiden auswirken kann, weil das, die AGn polarisierende, Reaktionsfeld fehlerhaft ist.

Ein weiterer, noch nicht betrachteter Aspekt ist das Schwingungsverhalten von AGn, die an Prolin-Aminosäuren angrenzen. Derartige AGn unterscheiden sich von den übrigen AGn dadurch, dass anstelle des Amid-Wasserstoffs ein Kohlenstoff-Atom an das zentrale Stickstoff-Atom der AG gebunden ist. Dieser Unterschied im chemischen Aufbau sollte sich auch entsprechend in den Kraftkonstanten wiederfinden, welche die intramolekularen Wechselwirkungen innerhalb der AGn repräsentieren. Somit wäre es zur spektroskopisch korrekten Modellierung derartiger AGn notwendig, einen geeigneten Satz von Kraftkonstanten aus DFT-Rechnungen zu bestimmen. Da das Rückgrat jedoch in der Nähe von Prolin-Aminosäuren in seiner Dynamik stark eingeschränkt ist, haben die dort befindlichen AGn keinen allzu großen Einfluss auf die konformationsabhängigen IR-Spektren eines Proteins. Dementsprechend hat diese Erweiterung des Kraftfeldes nicht die höchste Priorität.

4.2.2. Anwendungsbereiche

Eine erste Anwendung für das sPMM-Kraftfeld wäre die ausführliche Betrachtung kleiner Modellpeptide, deren Erforschung zum besseren Verständnis der Faltungs- und Entfaltungsprozesse α -helikaler oder β -Faltblattstrukturen von Proteinen beitragen kann. In solchen einfachen Systemen können die MD-Simulationen nicht nur dazu dienen, die experimentellen Spektren und deren Ursachen auf atomarer Ebene besser zu verstehen. Es ist zudem auch möglich, die Konformations-Eigenschaften der simulierten Peptide durch den direkten Vergleich der IR-Spektren mit dem Experiment zu validieren und ggf. Korrekturen an Potentialfunktionen oder Parameterwerten des sPMM-Kraftfeldes vorzunehmen. Erste Testrechnungen an einer kleinen α -Helix und einem β -Hairpin haben gezeigt, dass es mithilfe des sPMM-Kraftfeldes möglich ist, Faltungs- und Entfaltungsprozesse in den berechneten IR-Spektren zu beobachten.

Der nächste Schritt wäre die Betrachtung größerer, physiologisch relevanter Proteine mithilfe von MD-Simulationen unter Verwendung des sPMM-Kraftfeldes. Die Erforschung der dynamischen Eigenschaften und sogar der Faltungsprozesse immer größerer Proteine auf Zeitskalen bis in den Mikrosekundenbereich mithilfe von MD-Simulationen ist in den letzten Jahren möglich geworden, wie entsprechende Übersichtsartikel eindrucksvoll zusammenfassen [227, 228]. Jedoch wird darin stets betont [227–229], dass die bisher verfügbaren Kraftfelder in der Regel keinen direkten Vergleich der Simulationsergebnisse mit experimentell messbaren Größen zulassen, und diese deshalb nur schwer validiert werden können. Das sPMM-Kraftfeld kann diese Lücke teilweise schließen, da es neben der Strukturdynamik auch das experimentell einfach zugängliche, zeit-aufgelöste IR-Spektrum liefert.

Ein wichtiges Feld in dem die IR-Spektroskopie aktuell Verwendung findet, ist die Forschung zu neurodegenerativen Krankheiten, bei deren Entstehung Fehlfaltungen von Proteinen eine

wichtige Rolle spielen. Ein großer Teil dieser Forschung widmet sich der pathologischen Aggregation der Peptide Amyloid β , die bei Alzheimer-Patienten zum Absterben von Nervenzellen führen kann [7]. Diese oder verwandte Proteinaggregate werden dabei auch mithilfe von IR-Spektroskopie untersucht [230–232]. MD-Simulationen mit dem sPMM-Kraftfeld könnten bei derartigen Studien ergänzend durchgeführt werden, um eine tiefere Analyse der molekularen Prozesse zu ermöglichen.

Die Verwendung von MM-Kraftfeldern zur Betrachtung krankhafter Proteine kann als Ergänzung zur experimentellen Forschung sinnvoll sein. So wurde beispielsweise in unserer Arbeitsgruppen im Rahmen der Dissertation von Martin Lingenheil [207] die Stabilität der ersten α -Helix des mit der Creutzfeld-Jakob-Krankheit assoziierten Prion-Proteins untersucht. Würde man derartige MD-Simulationen von Proteinen in Wasser mit dem sPMM-Kraftfeld durchführen, dann erhielte man zusätzlich die IR-Spektren innerhalb der verschiedenen Konformationen, welche dann direkt mit entsprechenden spektroskopischen Experimenten verglichen werden können. Zudem wäre zu erwarten, dass die Konformationsdynamik durch das sPMM-Kraftfeld deutlich genauer vorhergesagt wird.

Schneller wäre es jedoch, für das grobe Abtasten des Konformationsraumes ein Reaktionsfeld anstelle von expliziten Wassermodellen zu verwenden. Mit dem von Sebastian Bauer entwickelten HADES [176, 233] Reaktionsfeld sind Protein MD-Simulationen um den Faktor 20 schneller als bei Verwendung eines expliziten Lösungsmittels. Aus solchen Rechnungen ließen sich die stabilen und metastabilen Konformationen eines Proteins vorab bestimmen, bevor diese dann in einem expliziten Lösungsmittel und unter Verwendung des sPMM-Kraftfeldes genauer betrachtet, und deren spektrale Eigenschaften bestimmt würden.

4.2.3. Verbreitung des spektroskopischen Protein-Kraftfeldes

Obwohl bei der Modellentwicklung und Parametrisierung stets darauf geachtet wurde, das sPMM-Kraftfeld möglichst einfach und schlank zu halten, ist es im Vergleich mit den meisten polarisierbaren Kraftfeldern sehr komplex und umfangreich. Die Implementierung der drei neuartigen Polarisierbarkeits-Modelle, aus denen sich das sPMM-Kraftfeld zusammensetzt, welche teilweise aus Beiträgen der gebundenen als auch der nicht-gebundenen Wechselwirkung bestehen und nicht nur alle miteinander, sondern auch noch mit statischen Partialladungen und polarisierbaren Dipolen auf den Wassermodellen wechselwirken müssen, ist dabei sehr umfangreich. Deshalb ist es für interessierte Anwender nicht ohne Weiteres möglich, diese Methoden selber zu programmieren und in diejenige MD-Software zu integrieren, mit der sie üblicherweise arbeiten. Vielmehr sind sie darauf angewiesen, die existierende Implementierung in IPHIGENIE [177] zu verwenden (siehe Unterabschnitt 4.1.4).

Da IPHIGENIE in der wissenschaftlichen Gemeinschaft jedoch bisher relativ wenig Verwendung findet, ist es deshalb sehr wichtig, potentiellen Anwendern den Einstieg in die Software so leicht wie möglich zu machen. Hierzu ist eine ausführliche Dokumentation der Software und ihrer Bedienung unabdingbar. Es wäre somit ein wichtiger nächster Schritt, die bisherige Dokumentation auf der Internetseite des Projektes [234] deutlich zu erweitern. So würde die Nutzung von IPHIGENIE und der darin enthaltenen Methoden für andere Arbeitsgruppen erleichtert.

4.2.4. Übertragung der Modellklasse auf weitere Moleküle

Die Implementierung der im Rahmen dieser Dissertation entwickelten Kraftfeld in das Softwarepaket IPHIGENIE[177] ist nicht auf AGn beschränkt, sondern erlaubt im Prinzip die Beschreibung beliebiger Moleküle oder Molekülfragmente mithilfe dieser Methoden. Somit eröffnet sich die Möglichkeit, spektroskopische polarisierbare Kraftfelder für weitere Moleküle zu entwickeln, ohne dass zusätzliche Programmierarbeiten anfallen oder aufwendige Modellbildung betrieben werden muss. Die Kraftfeld-Entwicklung würde sich lediglich auf die Bestimmung der freien Parameter beschränken. Auch hierbei kann IPHIGENIE sinnvoll eingesetzt werden. Durch die Kopplung [102–105] an das Softwarepaket CPMD [90] können an Molekülen DFT-Normalmodenanalysen durchgeführt werden, aus denen die entsprechenden Parameter für ein spektroskopisches Kraftfeld dann direkt mit den in IPHIGENIE implementierten Methoden berechnet und ausgegeben werden. Innerhalb dieser Normalmodenanalysen können ferner auch externe Felder an die Moleküle angelegt werden, um deren Polarisations-eigenschaften zu studieren. Mit diesem softwareseitigen Werkzeugkoffer ist die Bestimmung der Parameter für ein spektroskopisches polarisierbares Kraftfeld sehr einfach geworden.

In Anhang C wird ein vorläufiges polarisierbares spektroskopisches Wassermolekülmodell, welches mit diesen Methoden entwickelt wurde, vorgestellt und dessen Erweiterung um eine neuartige polarisierbare Morse-Potentialfunktion skizziert.

A. Anhang zu Kapitel 2

A.1. Dipolflüsse von AGn

Tab. A.1.: Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ

η_i	Einheit	$[\mathbf{d}_i^\zeta]_x$	$[\mathbf{d}_i^\zeta]_y$	η_i	Einheit	$[\mathbf{d}_i^\zeta]_x$	$[\mathbf{d}_i^\zeta]_y$
l_1	D/Å	1.223	0.671	ψ_6	D/(10 deg)	-0.040	-0.015
l_2	D/Å	1.271	-3.512	ψ_7	D/(10 deg)	0.151	0.024
l_3	D/Å	-3.187	2.164	ψ_8	D/(10 deg)	-0.133	-0.014
l_4	D/Å	0.200	0.754	ψ_9	D/(10 deg)	0.012	0.065
l_5	D/Å	1.326	0.588				

Tab. A.1 zeigt die *in-plane*-Komponenten $[\mathbf{d}_i^\zeta]_\beta$, $\beta \in \{x, y\}$, der Dipolflüsse \mathbf{d}_i^ζ , welche zu den P nicht-redundanten internen Auslenkungskoordinaten ζ_i einer AG gehören und mithilfe von DFT-Rechnungen (vgl. Abschnitt 2.3.2) an NMA bestimmt wurden.

A.2. Parameter des spektroskopischen *in-plane* Kraftfeldes für AGn

Die harmonischen Kraftkonstanten \tilde{k}_{ij} und Antwortparameter α_{ij} , welche das harmonische *in-plane*-Kraftfeld einer AG festlegen (Tabelle 2 und 3 in Literaturzitat [72]) stammen aus DFT-Rechnungen und erlauben es einem, die Frequenzen aus einer DFT-Normalmodenanalyse von einer AG mithilfe eines spektroskopischen Kraftfeldes zu reproduzieren. Für eine bessere Vergleichbarkeit mit experimentellen Daten, können diese Frequenzen zudem mit einem methodenspezifischen Skalierungsfaktor κ skaliert werden.

Für den verwendeten MT/BP-Ansatz [37, 72] verschiebt der Skalierungsfaktor $\kappa = 1.0321$ die berechnete Frequenz der AI-Normalmode von NMA von 1669 cm^{-1} auf den experimentellen Gasphasenwert [41, 106, 194] von 1722.5 cm^{-1} . Diese experimentelle Referenz ist ein wenig kleiner als die Resonanz-Raman-Frequenz [235] von 1728 cm^{-1} , welche von Schultheis et al. [37] als Abschätzung des Skalierungsfaktors verwendet wurde.

In den Tabellen A.2 und A.3 sind die geeignet skalierten AG-Kraftkonstanten $\hat{k}_{ij}(0) \equiv \kappa^2 \tilde{k}_{ij}(0)$ und die entsprechenden Antwortparameter $\hat{\alpha}_{i,j} \equiv \kappa^2 \alpha_{i,j}$ aufgelistet. Dieser Satz von Parametern stellt das sPMM-Kraftfeld für die elf redundanten *in-plane* IKn η_i dar. Die spektroskopi-

schen Vorhersagen des sPMM-Kraftfeldes können somit ohne weitere Skalierungen direkt mit experimentellen IR-Spektren von AGn verglichen werden.

Tab. A.2.: Skalierte diagonale Kraftkonstanten $\hat{k}_{ii}(0)$ und Antwortparameter $[\hat{\alpha}_{ii,u}/\hat{k}_{ii}(0)]^a$

i	q_i	$\hat{k}_{ii}(0)$	$\hat{\alpha}_{ii,x}/\hat{k}_{ii}(0)$	$\hat{\alpha}_{ii,y}/\hat{k}_{ii}(0)$	i	q_i	$\hat{k}_{ii}(0)$	$\hat{\alpha}_{ii,x}/\hat{k}_{ii}(0)$	$\hat{\alpha}_{ii,y}/\hat{k}_{ii}(0)$
1	l_1	583^b	-4.10	-1.57	6	ψ_6	4.34^c	-2.85^d	-0.434
2	l_2	1685^b	-0.827	5.64	7	ψ_7	6.19^c	-12.7	1.33^d
3	l_3	957^b	5.62	-3.50	8	ψ_8	2.45^c	1.11	-2.57
4	l_4	1075^b	$-.141^d$.736	9	ψ_9	4.40^c	-13.2	5.99
5	l_5	717^b	-3.49	-0.856	12	ψ_{12}	4.67^c	6.37	-0.417
					13	ψ_{13}	2.30^c	2.40	-2.68

^ain (kmol Å e)/kcal; ^bin kcal/(mol Å²); ^cin kcal/{mol (10 deg)²};

^dParameter ϑ mit $\Delta\vartheta(-E_u) = \Delta\vartheta(E_u)$.

A.3. Ein lokales Koordinatensystem für AGn

Ein lokales Koordinatensystem Λ_m einer AG m kann durch die Ortsvektoren \mathbf{r}_v dreier nicht kollinearere Atome $v = 1, 2, 3$ definiert werden. Hierfür werden zentralen AG-Atome C', O und N verwendet.

Wählt man \mathbf{r}_1 als Ursprung von Λ_m und führt die Verbindungsvektoren $\mathbf{r}_{12} \equiv \mathbf{r}_2 - \mathbf{r}_1$ und $\mathbf{r}_{13} \equiv \mathbf{r}_3 - \mathbf{r}_1$ ein, dann haben die in Abb. 1.7 dargestellten Einheitsvektoren des Koordinatensystems Λ_m die Form

$$\begin{aligned}
 \mathbf{e}_y &\equiv \mathbf{r}_{12}/|\mathbf{r}_{12}|, \\
 \mathbf{e}_x &\equiv [\mathbf{r}_{13} - (\mathbf{r}_{13} \cdot \mathbf{e}_y) \mathbf{e}_y] / |\mathbf{r}_{13} - (\mathbf{r}_{13} \cdot \mathbf{e}_y) \mathbf{e}_y|, \\
 \mathbf{e}_z &\equiv \mathbf{e}_x \times \mathbf{e}_y.
 \end{aligned}
 \tag{A.1}$$

A.4. Das FQ-Modell für AGn

AGn welche als wiederkehrendes Muster das Rückgrat von Polypeptiden bilden sind stark polarisierbar. Im Folgenden werden diese Polarisierungseffekte vom Typ I (siehe Abschnitt 1.6) durch identische lokale FQ-Modelle [138–141, 156] beschrieben, und ein Polypeptid das aus N AGn besteht betrachtet.

Der sog. Kern einer AG (siehe Abb. A.1) besteht aus der Menge $I = \{O, C', N, H\}$ von $|I| = 4$ Atomen und bildet eine planare und relativ rigide Struktur. Die AG-Atome werden mithilfe der Doppelindizes m, u bezeichnet, wobei m für die zugehörige AGn steht und der Index $u \in I_m \equiv I$ für das Atom innerhalb des m -ten AG-Kerns.

Tab. A.3.: Nicht-diagonale PMMII-Kraftkonstanten $\hat{k}_{ij}(0)$, $i \neq j$ und Antwortparameter $[\hat{\alpha}_{ij,u}/\tilde{k}_{ij}(0)]^a$.

i	j	$\tilde{k}_{ij}(0)$	$\frac{\alpha_{ij,x}}{\tilde{k}_{ij}(0)}$	$\frac{\alpha_{ij,y}}{\tilde{k}_{ij}(0)}$	i	j	$\hat{k}_{ij}(0)$	$\frac{\hat{\alpha}_{ij,x}}{\tilde{k}_{ij}(0)}$	$\frac{\hat{\alpha}_{ij,y}}{\tilde{k}_{ij}(0)}$
streck-streck					streck-biege				
1	2	50.3 ^b	8.54	3.86	1	6	-3.65 ^e	-14.7	-15.6
1	3	30.4 ^b	9.17	-1.62 ^c	1	7	-13.3 ^e	-8.57	3.33 ^c
2	3	89.5 ^b	-4.95	2.82	1	8	0.932 ^e	3.59 ^c	2.19
3	4	1.70 ^b	25.1 ^c	-34.6	2	6	13.9 ^e	13.4	6.19
3	5	18.4 ^b	-12.5	-1.53	2	7	16.1 ^e	-6.51	5.85
4	5	0.927 ^b	94.1	-46.5	2	8	2.02 ^e	-10.9	1.38
biege-biege					3	6	-13.5 ^e	-5.37 ^c	-.617
6	8	-0.115 ^d	21.4	-23.9	3	7	1.46 ^e	-187	59.0
6	9	-0.342 ^d	-53.1	-18.4	3	8	5.73 ^e	9.83	-6.03
7	8	0.480 ^d	-7.84	8.85	3	9	8.35 ^e	-24.5	5.10
7	9	-0.0407 ^d	767	-222	4	8	0.333 ^e	-22.3	17.3
					4	9	-2.98 ^e	-1.37	9.30
					5	7	-4.00 ^e	26.4	-16.5
					5	8	-6.85 ^e	.842 ^c	-3.75
					5	9	2.15 ^e	-83.0	44.4

^ain (kmol Å e)/kcal; ^bin kcal/{mol Å²}; ^cParameter ϑ mit $\Delta\vartheta(-E_j) = \Delta\vartheta(E_j)$;
^din kcal/{mol (10 deg)²}; ^ein kcal/{mol Å (10 deg)}.

Die elektrostatische Signatur einer AG, die keinem äußeren Feldern ausgesetzt ist, sei durch die Menge $\{q_u^0 \mid u \in I\}$ der statischen Partialladungen q_u^0 gegeben, welche für alle AGn gleich sind, d.h. $q_{m,u}^0 = q_u^0$. Da AGn Teile größerer Moleküle (Polypeptide) sind, tragen sie die nicht-verschwindende Gesamtladung Q_m^{AG} aus Glg. (2.42). Somit lassen sich die Partialladungen $q_{m,u}^0$ innerhalb einer AG durch

$$q_{m,u}^0 \equiv Q_m^{\text{AG}}/|I_m| + \Delta q_{m,u}^0 \quad (\text{A.2})$$

in eine mittlere Ladung $Q_m^{\text{AG}}/|I_m|$ und die Abweichung $\Delta q_{m,u}^0$ davon aufteilen.

Zur Vereinfachung der Notation beschränken wir uns in der folgenden Diskussion über Polarisierungseffekte auf N wechselwirkende AG-Kerne und vernachlässigen jene all Polarisierungen, die durch die Protein-Seitengruppen und das Lösungsmittel hervorgerufen werden. Die vernachlässigten elektrostatischen Potentiale können anschließend *a posteriori* wieder zu den Potentialen, welche von den AGn erzeugt werden und an den Atomen des AG-Kerns wirken, hinzu-addiert werden.

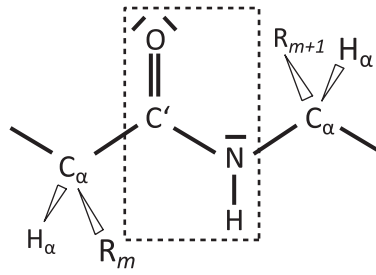


Abb. A.1.: Die Atome O, C', N und H bilden den sog. Kern einer AG

A.4.1. Herleitung des FQ-Modells für den Kern von AGn

Unter der Annahme, dass ein LR-Verhalten vorliegt, lässt sich die elektrostatische Energie von N polarisierbaren AG Kernen in einem Polypeptid durch [168]

$$U_{\text{LR}}(\mathbf{R}, P) = \frac{1}{2} \sum_m \sum_{u \in I} q_{m,u}^0 \Phi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) \quad (\text{A.3})$$

ausdrücken, wobei $\mathbf{r}_{m,u}$ die Positionen der statischen Partialladungen $q_{m,u}^0$ und $\mathbf{R} \equiv \{\mathbf{r}_{m,u}\}$ die atomare Konfiguration bezeichnet. Hierbei ist das elektrostatische Potential

$$\Phi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) = \chi_{m,u} + \varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) \quad (\text{A.4})$$

die Superposition des internen Beitrages $\chi_{m,u}$, der sog. Elektronegativität χ_u des AG-Atoms u [138–141, 156], und des externen Coulomb-Potentials

$$\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) \equiv \sum_{n \neq m} \sum_{v \in I} \frac{q_{n,v}^0 + p_{n,v}}{|\mathbf{r}_{m,u} - \mathbf{r}_{n,v}|}, \quad (\text{A.5})$$

welches durch die statischen Partialladungen $\{q_{n,v}^0\}$ und die Polarisationsladungen $P \equiv \{p_{n,v}\}$ aller anderen AGn $n \neq m$ erzeugt wird. Die Gesamtladung der Atome v im Kern der AG n ergibt sich aus Glg. (2.41). In einer vollständigen Beschreibung würde das, in Glg. (A.5) definierte, externe Potential $\varphi(\mathbf{r}_{m,u})$ von allen Ladungen, Dipolen etc. im betrachteten Simulationssystem hervorgerufen.

Aufgrund des LR-Verhaltens aus Glg. (2.45) sind die Polarisationsladungen von AGn Linearkombinationen der externen Potentiale, die an den Atomen v der AG-Kerne m vorliegen. Wenn mehrere lokale FQ-Modelle miteinander wechselwirken, muss die LR-Gleichung zum Erreichen der Selbstkonsistenz iterativ gelöst werden. Die finalen Polarisationsladungen $p_{m,u}$ müssen innerhalb jeder AG die lokale Ladungserhaltung aus Glg. (2.43) einhalten, was bedeutet, dass die Polarisationsladung eines Amid-Wasserstoffs

$$p_{m,\text{H}} = - \sum_{u \in \tilde{I}_m} p_{m,u} \quad (\text{A.6})$$

wiederum durch die Ladungen $u \in \tilde{I}_m$ der anderen Atome in der AG gegeben ist. Hierzu wird die reduzierte Indexmenge $\tilde{I}_m \equiv \tilde{I} \equiv \{O, C', N\}$ verwendet, welche die drei übrigen Atome des AG-Kerns enthält.

Setzt man nun die LR-Relation aus Glg. (2.45) in Glg. (A.6) ein und vergleicht den resultierenden Ausdruck mit der LR-Relation für $p_{m,H}$, dann ist zu erkennen, dass die Spalten v der LR-Koeffizientenmatrix J_{uv}^{-1} die Bedingung

$$J_{Hv}^{-1} = - \sum_{u \in \tilde{I}_m} J_{uv}^{-1} \quad (\text{A.7})$$

erfüllen.

Nimmt man nun an, dass die LR-Koeffizientenmatrix J_{uv}^{-1} symmetrisch ist [138] und setzt die Bedingungen aus Glg. (A.7) in die LR-Relation aus Glg. (2.45) ein, dann erhält man den äquivalenten LR Ausdruck

$$p_{m,u} = - \sum_{v \in I_m} J_{uv}^{-1} \Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P), \quad (\text{A.8})$$

in welchem die Potentialdifferenzen

$$\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P) \equiv \varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P) - \varphi(\mathbf{r}_{m,H} | \mathbf{R}, P) \quad (\text{A.9})$$

die Potentiale $\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P)$ ersetzen. Folglich hängen die Polarisationsladungen ausschließlich von den Potential-Differenzen innerhalb der AG m ab. Für $u = H$ erhält man mit Glg. (A.7) aus der LR-Relation in Glg. (A.8) wieder die Ladungserhaltung der Form (A.6). Die Summe über alle Polarisationsladungen der AG Atome $v \in I_m$ aus Glg. (A.8) kann somit ohne Informationsverlust auf die reduzierte Indexmenge \tilde{I}_m beschränkt werden. Führt man die 3×3 Untermatrix

$$\Lambda_{uv}^{-1} \equiv J_{uv}^{-1} \quad \text{für } u, v \in \tilde{I} \quad (\text{A.10})$$

von J_{uv}^{-1} ein, so sieht man, dass die LR-Relation (A.8) äquivalent durch die reduzierte LR-Relation

$$p_{m,u} = - \sum_{v \in \tilde{I}_m} \Lambda_{uv}^{-1} \Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,v} | \mathbf{R}, P) \quad (\text{A.11})$$

der Polarisationsladungen der Atome $u \in \tilde{I}_m$ ausgedrückt werden kann, wenn die verbleibende Polarisationsladung $p_{m,H}$ aus der Ladungserhaltung (A.6) berechnet wird.

Im Gegensatz zur ursprünglichen LR Antwortmatrix $J_{u,v}^{-1}$ ist die reduzierte Matrix Λ_{uv}^{-1} invertierbar und das Gleichungssystem (A.11) lässt sich zu

$$\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) = - \sum_{v \in \tilde{I}_m} \Lambda_{uv} p_{m,v} \quad (\text{A.12})$$

umschreiben. Dieses Gleichungssystem drückt die Differenzen $\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)$ des externen Potentials an den Positionen der Atome $u \in \tilde{I}_m$ als Funktion des reduzierten Satzes der Partialladungen $p_{m,v}$ der Atome $v \in \tilde{I}_m$ aus.

Definiert man nun die 4×4 Matrix J_{uv} , mit $u, v \in I_m$, als

$$J_{uv} \equiv \begin{cases} \Lambda_{uv} & \text{wenn } u, v \in \tilde{I}_m, \\ 0 & \text{sonst,} \end{cases} \quad (\text{A.13})$$

kann die LR Relation (2.45) zu

$$\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,u}|\mathbf{R}, P) = - \sum_{v \in I_m} J_{uv} p_{m,v}, \quad (\text{A.14})$$

umformuliert werden, weil einerseits der Ausdruck $\sum_{v \in I_m} J_{uv} p_{m,v} = 0$ aus der Definition (A.13) der Matrix J_{uv} folgt, und andererseits auch die Potentialdifferenz $\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,H}|\mathbf{R}, P)$ am H-Atom nach Definition (A.9) verschwindet. Unter Verwendung der $4N$ Funktionen

$$h_{m,u}(\mathbf{R}, P) \equiv \varphi(\mathbf{r}_{m,u}|\mathbf{R}, P) + \sum_{v \in I_m} J_{uv} p_{m,v}, \quad (\text{A.15})$$

die sowohl von der Konfiguration \mathbf{R} als auch von den Polarisationsladungen P abhängen, kann die Selbstkonsistenz-Bedingung (A.14) äquivalent durch die $4N$ holonomen Zwangsbedingungen [77]

$$h_{m,u}(\mathbf{R}, P) = 0 \quad (\text{A.16})$$

ausgedrückt werden. Ähnlich lässt sich die Ladungserhaltung aus Glg. (2.43) mithilfe der N Funktionen

$$g_m(P) \equiv \sum_{u \in I_m} p_{m,u} \quad (\text{A.17})$$

durch die zusätzlichen holonomen Zwangsbedingungen

$$g_m(P) = 0 \quad (\text{A.18})$$

ausdrücken.

Es wird nun ein, durch ein MM-Kraftfeld beschriebenes, Protein/Lösungsmittel Simulationssystem betrachtet, dessen Konfiguration \mathbf{S} neben der Konfiguration \mathbf{R} der AG-Atome auch jene der restlichen Atome $\mathbf{S} - \mathbf{R}$ enthält. Die Lagrangefunktion [77] $L(\mathbf{S}, \dot{\mathbf{S}}) \equiv T(\dot{\mathbf{S}}) - [U(\mathbf{S}) + U_{\text{LR}}(\mathbf{S})]$ beschreibt die Bewegung aller Atome durch die kinetische Energie $T(\dot{\mathbf{S}})$ ($\dot{\mathbf{S}}$ ist die zeitliche Ableitung von \mathbf{S}) und die potentielle Energie, welche in die elektrostatische Energie $U_{\text{LR}}(\mathbf{S})$ der AG-Atome und die Energiebeiträge $U(\mathbf{S})$ aller übrigen Wechselwirkungen aufgeteilt ist. Sind lediglich die AGn polarisierbar, dann gilt selbstverständlich $U_{\text{LR}}(\mathbf{S}) = U_{\text{LR}}(\mathbf{R})$.

Versteht man die Polarisationsladungen $p_{m,u}$ der AGn als zusätzliche dynamische Variablen [153, 156], so muss die ursprüngliche Lagrangefunktion $L(\mathbf{S}, \dot{\mathbf{S}})$ um die holonomen Zwangsbedingungen aus den Gln. (A.16) und (A.18) mit den zugehörigen Lagrange-Multiplikatoren $\lambda_{m,u}$ bzw. μ_m zur erweiterten Lagrangefunktion

$$\hat{L}(\mathbf{S}, \dot{\mathbf{S}}, P) = T(\dot{\mathbf{S}}) - U(\mathbf{S}) - U_P(\mathbf{R}, P), \quad (\text{A.19})$$

mit der erweiterten elektrostatischen Energie der AG-Atome

$$U_P(\mathbf{R}, P) \equiv U_{\text{LR}}(\mathbf{R}, P) - \sum_m \left[\mu_m g_m(P) + \sum_{u \in I_m} \lambda_{m,u} h_{m,u}(\mathbf{R}, P) \right] \quad (\text{A.20})$$

umformuliert werden.

Da \hat{L} nicht von der zeitlichen Ableitung \dot{P} der Polarisationsladungen anhängt, reduzieren sich die Euler-Lagrange-Bewegungsgleichungen [77] für die Ladungen auf

$$\frac{\partial}{\partial p_{m,u}} U_P(\mathbf{R}, P) = 0. \quad (\text{A.21})$$

Setzt man nun nacheinander die Gln. (A.3)-(A.5), welche die LR Darstellung $U_{\text{LR}}(\mathbf{R}, P)$ der elektrostatischen Energie definieren, sowie die Definitionen der holonomen Zwangsbedingungen (A.15) und (A.17) in Glg. (A.20) ein, so ergeben sich nach einigen Umformungen die Lagrange-Multiplikatoren

$$\mu_m = \frac{1}{2} \varphi(\mathbf{r}_{m,\text{H}} | \mathbf{R}, P) \quad (\text{A.22})$$

und

$$\lambda_{m,u} = -\frac{1}{2} p_{m,u}. \quad (\text{A.23})$$

Durch Einsetzen dieser Lagrange-Multiplikatoren in Glg. (A.20) ergibt sich für die AGn eines Polypeptids, unter Einbeziehung der Definitionen (A.15) und (A.17) von $h_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ und $g_m(P)$ und Berücksichtigung der Ladungserhaltung aus Glg. (2.43), die elektrostatische Energie

$$U_P(\mathbf{R}, P) = U_{\text{LR}}(\mathbf{R} | P) + \frac{1}{2} \sum_m \sum_{u \in I_m} p_{m,u} \left[\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P) + \sum_{v \in I_m} J_{uv} p_{m,v} \right]. \quad (\text{A.24})$$

Der erweiterte Ausdruck (A.24) ergänzt den ursprünglichen LR Ausdruck aus Glg. (A.3) um die elektrostatische Energie der Polarisationsladungen $p_{m,u}$ im externen Potential $\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)$ und im Potential der anderen Polarisationsladungen $p_{m,v}$ innerhalb der AG. Letztere Wechselwirkungen werden durch die lokalen Wechselwirkungs-Matrizen J_{uv} vermittelt.

Sind die Polarisationsladungen $p_{m,v}$ selbstkonsistente und ladungserhaltende Lösungen der LR aus Glg. (2.45), d.h. erfüllen sie die holonomen Zwangsbedingungen (A.16) und (A.18), kann die elektrostatische Energie $U_P(\mathbf{R}, P)$ auch durch den deutlich einfacheren LR-Ausdruck aus Glg. (A.3) berechnet werden. Hierfür muss man nun die Elektronegativitäten $\chi_{m,u}$ kennen, welche einen Beitrag zum elektrostatischen Potential $\Phi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)$ liefern.

Wählt man der Einfachheit halber für die Elektronegativität $\chi_{m,\text{H}}$ des Amid-Wasserstoffs H den Referenzwert

$$\chi_{m,\text{H}} \equiv 0, \quad (\text{A.25})$$

dann entsprechen die Elektronegativitäten $\chi_{m,u}$ der AG-Atome den Differenzen $\Delta\chi_{m,u} \equiv \chi_{m,u} - \chi_{m,\text{H}} = \chi_{m,u}$. Ganz analog zur inversen LR-Relation (A.14) von den Differenzen $\Delta\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{R}, P)$ der externen Potentiale zu den Polarisationsladungen $p_{m,v}$, leiten sich alle anderen Elektronegativitäten $\chi_{m,u}$ in der AG durch

$$\chi_{m,u} = - \sum_{v \in I_m} J_{uv} \Delta q_{m,v}^0. \quad (\text{A.26})$$

von den Abweichungen $\Delta q_{m,v}^0$ der Partialladungen ab, welche implizit durch Glg. (A.2) definiert sind und aufgrund von Glg. (2.42) die Ladungserhaltung $\sum_{v \in I_m} \Delta q_{m,v}^0 = 0$ analog zu Glg. (2.43) erfüllen. Daraus folgt, dass die Elektronegativitäten $\chi_{m,u}$ aus der LR-Matrix J_{uv} und den Abweichungen $\Delta q_{m,v}^0$ der statischen Partialladungen $q_{m,v}^0$ von ihrem Mittelwert $Q_{AG}/|I_m|$ bestimmt werden können.

Mit Glg. (A.26) kann der Ausdruck für die elektrostatische Energie $U_P(\mathbf{R}, P)$ aus Glg. (A.24) zu jenem aus Glg. (2.48) umformuliert werden, indem für die Abweichungen $\Delta q_{m,u}$ von der mittleren Gesamtladung $Q_{AG}/|I|$ der Ausdruck aus Glg. (2.44) verwendet wird. Ersetzt man nun die Abweichungen $\Delta q_{m,u}$ durch die Gesamtladungen $q_{m,u}$, d.h. setzt man die Neutralität der AG ($Q_{AG} = 0$) voraus, dann reduziert sich Glg. (2.48) auf den bekannten Ausdruck [140] für die elektrostatische Energie des FQ-Modells.

Die elektrostatischen Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$, die auf die Atome u im Kern einer AG m wirken, ergeben sich aus dem Kraft-Ausdruck aus Glg. (2.49), der in Abschnitt 2.2.3 hergeleitet wurde.

Zusammenfassend kann man festhalten, dass in einer MD-Simulation die Polarisationsladungen $p_{m,u}$ selbstkonsistent aus dem gesamten externen Potential $\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{S}, P)$ durch die Iteration von Glg. (2.45) berechnet werden müssen. Um diese Gleichung zu lösen, muss man die 4×4 Matrix J_{uv}^{-1} , die statischen AG-Partialladungen q_u^0 sowie alle anderen Partialladungen des Systems kennen. Die atomaren Kräfte ergeben sich dann aus dem zugehörigen elektrostatischen Feld. Zur Berechnung der elektrostatischen Energie der AGn kann der LR-Ausdruck aus Glg. (A.3) verwendet werden, welcher, gemäß Glg. (A.4), neben dem externen Potential $\varphi(\mathbf{r}_{m,u} | \mathbf{S}, P)$ auch die Elektronegativitäten χ_u der AG-Atome enthält, welche sich wiederum mit den Glg. (A.26) und (A.2) aus den statischen Partialladungen q_u^0 der Atome u der AG und der inversen LR-Matrix J_{uv} ergeben.

A.4.2. Unabhängige Parameter für das FQ-Modell für AGn

Wie sich in der obigen Diskussion gezeigt hat, bestehen die Parameter des FQ-Modells aus den vier Nullfeld-Partialladungen q_u^0 im Kern einer AG, und den Elementen der 3×3 Matrix Λ_{uv}^{-1} .

Die Gesamtladung der zentralen AG-Atome Q_{AG} hat mit $-0.16 e$ den gleichen Wert wie das entsprechende C22-Modell. Durch diese Wahl ist es möglich, die Partialladungen für jene Teile eines Polypeptids, die nicht im Kern von AGn liegen, einfach aus dem C22-Kraftfeld zu übernehmen.

Nach den Gln. (2.42) und (A.2) folgt die Partialladung q_H^0 der Amid-Wasserstoffs durch

$$q_H^0 = Q_{AG} - \sum_{u \in \tilde{I}_m} q_u^0 \quad (\text{A.27})$$

aus den drei Ladungen q_u^0 der drei übrigen zentralen AG-Atome $u \in \tilde{I}$. Somit müssen lediglich diese drei statischen (und unabhängigen) Ladungen mithilfe von quantenchemischen Rechnungen bestimmt werden.

Es sei darauf verwiesen, dass die symmetrischen Antwortmatrizen J_{uv}^{-1} und J_{uv} vollständig durch die beiden zugehörigen 3×3 Untermatrizen Λ_{uv}^{-1} gegeben sind. Sobald die sechs

unabhängigen Matrix-Elemente Λ_{uv}^{-1} , $u \leq v \in \tilde{I}$ bekannt sind, ist die vollständige Untermatrix Λ_{uv}^{-1} aufgrund ihrer Symmetrie bekannt. Die Matrixelemente J_{uv}^{-1} lassen sich nach ihrer Definition (A.10) durch

$$J_{uv}^{-1} = \Lambda_{uv}^{-1} \quad \text{für } u, v \in \tilde{I} \quad (\text{A.28})$$

direkt den Elementen Λ_{uv}^{-1} der Untermatrix zuweisen. Weitere Matrixelemente $J_{Hv}^{-1} = J_{vH}^{-1}$, $v \in \tilde{I}$ lassen sich mit Glg. (A.7) berechnen und das letzte verbleibende Matrixelement ergibt sich aus

$$J_{HH}^{-1} = - \sum_{v \in \tilde{I}} J_{Hv}^{-1}. \quad (\text{A.29})$$

Die Matrix J_{uv} folgt nach Glg. (A.13) aus der Inversen Λ_{uv} von Λ_{uv}^{-1} , indem die fehlenden Matrixelemente null-gesetzt werden. Das Ergebnis der Parametrisierung von J_{uv} (vgl. Unterabschnitt 2.3.3) ist in Tab. A.4 dargestellt.

Tab. A.4.: Die Matrixelemente J_{uv}^{-1} mit ihren Standardfehlern des Mittelwerts in $\text{kmol } e^2/\text{kcal}$

$u \backslash v$	O	C'	N	H
O	0.349 ± 0.048			
C'	6.828 ± 0.053	-14.255 ± 0.383		
N	-3.474 ± 0.121	-2.204 ± 0.398	14.165 ± 1.164	
H	-3.703 ± 0.125	9.632 ± 0.069	-8.487 ± 0.645	2.557 ± 0.451

A.5. Testsystem der Energieerhaltung

Wie bereits in Unterabschnitt 2.3.4 beschrieben, wurden zur numerischen Überprüfung der Energieerhaltung (siehe auch Unterabschnitt 2.4.2) ein kleiner isolierter *Cluster* $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ aus sPMM-Modellen von NMA und GP6P-Wassermolekülen verwendet. Ein Schnappschuss dieses isolierten Testsystems ist in Abb. A.2 dargestellt.

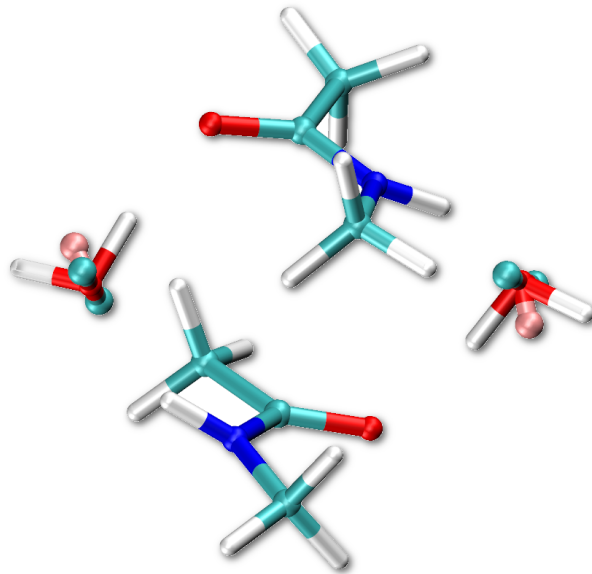


Abb. A.2.: Der sPMM/PMM Test-Cluster $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$.

A.6. Gegenbeispiel zur Energieerhaltung

Der energieerhaltende Charakter der simulierten Dynamik wurde numerisch anhand der identischen skalierten Energie-Fluktuationen $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ [definiert durch Glg. (2.53)] bewiesen, die mithilfe des *velocity-Verlet*-Algorithmus für zwei verschiedene Zeitschritte Δt bestimmt wurden. Diese Ähnlichkeit ist bei energieerhaltenden Systemen zu erwarten und quantitativ durch Glg. (2.54) ausgedrückt, sowie graphisch in Abb. 2.4 dargestellt.

Um die Sensitivität dieses Tests zu demonstrieren, wurden zwei weitere Simulationen mit den Zeitschritten $\Delta t_0 = 0.5$ fs und $\Delta t_0/2$ durchgeführt. Die Anfangsbedingungen waren jeweils identisch zu jenen der Simulationen aus der Menge $\mathcal{H}_{\text{check}}$. Allerdings wurden in diesen Beispielsimulationen die Beiträge der Deformationsdipole $\mu_\zeta \equiv 0$ auf die atomaren Kräfte aus Glg. (2.34) vernachlässigt, und somit vorsätzlich eine nicht-hamiltonsche Dynamik herbeigeführt.

Abb. A.3 vergleicht das Resultat (b) dieses Computerexperiments mit den Energiefluktuationen (a) von $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ im hamiltonschen Fall, die bereits in Abb. 2.4 gezeigt wurden. Es

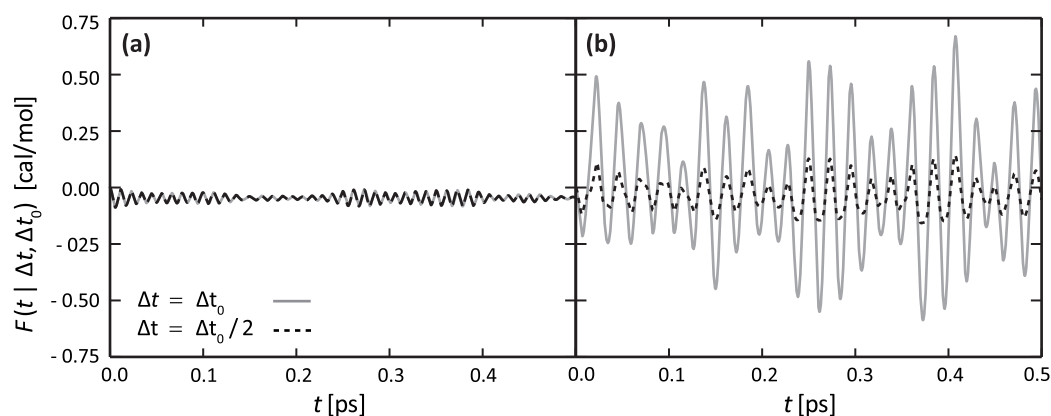


Abb. A.3.: Skalierte Energiefluktuationen $F(t | \Delta t, \Delta t_0)$ in zwei sPMM/PMM-MD-Simulationen des *Clusters* $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ mit identischen Startbedingungen und den Zeitschritten Δt_0 (grau) und $\Delta t_0/2$ (schwarz gestrichelt); a) Daten der Energieerhaltenden Kräfte $f_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ aus Abb. 2.4, dargestellt auf einer 15-mal größeren Energie-Skala; b) Deformationsdipole $\mu_\zeta \equiv 0$, d.h. die energieerhaltenden Kräfte aus Glg. (2.34) wurden vernachlässigt.

zeigt sich, dass das Fehlen der Energieerhaltung in (b) nicht nur die fast exakte Übereinstimmung der Energiefluktuationen in den beiden Simulationen zerstört, sondern zudem noch die Fluktuationen mit der Größe des Zeitschritts Δt verstärkt. Dieses Beispiel zeigt anschaulich, dass dieser Test des hamiltonschen Charakters von simulierter Dynamik sehr sensibel auf fehlerhafte Implementierungen, in denen Kraftbeiträge vernachlässigt werden, reagiert.

A.7. Frequenzen der Amidbanden

Tab. A.5.: Experimentelle [41] Amidbanden-Frequenzen von NMA in der Gasphase und in wässriger Umgebung in cm^{-1} im Vergleich mit Ergebnissen aus MD-Simulationen von NMA^{FM} im Vakuum und in GP6P-Wasser bei Verwendung des sPMM-Kraftfeldes bzw. DFT zur Beschreibung der AG.

	experimentell		sPMM-MD	sPMM/PMM-MD	DFT-MD	DFT/PMM-MD
	Gas	Wasser	Vakuum	GP6P-Wasser	Vakuum	GP6P-Wasser
AI	1723	1625	1722	1628	1718	1622
AII	1499	1582	1493	1579	1502	1578
AIII	1255	1317	1253	1333	1270	1342

B. Anhang zu Kapitel 3

B.1. Parametrisierung des Torsionsdipols μ_Ψ

In Unterabschnitt 4.1.3 wurden die beiden freien Parameter $\tilde{\alpha}_1$ und $\tilde{\alpha}_2$, welche die Form des in Glg. (3.33) definierten Torsionsdipols $\mu_\Psi(\Psi | \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ festlegen, durch die Optimierung des zugehörigen sPMM-Potentials $U_{\mu_\Psi}(\Psi, \mathbf{E})$ [siehe Glg. (3.34)] bestimmt. Das Ziel dieser Optimierung war eine bestmögliche Übereinstimmung dieses Diederwinkel-Potentials mit den Polarisationsbeiträgen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ [Glg. (3.39)] der DFT-Potentialverläufe von GLM in externen Feldern.

Zur Optimierung der Parameter $\tilde{\alpha}_1$ und $\tilde{\alpha}_2$ wurde die, in Glg. (3.40) definierte, mittlere quadratische Abweichung $d^{\mu_\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ zwischen den Energien $U_{\mu_\Psi}(\Psi, \mathbf{E})$ und den Polarisationsbeiträgen $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ des DFT-Potentialverlaufs über alle Diederwinkel $\Psi \in \mathcal{A}$ [Glg. (3.36)] und Felder $\mathbf{E} \in \mathcal{E}$ [Glg. (3.35)] minimiert. Hierzu wurden die beiden Parameter jeweils im Wertebereich $[-0.7 \text{ e}\text{\AA}, 0.7 \text{ e}\text{\AA}]$ in 400 Schritten abgerastert, und für jedes $(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ -Wertepaar die mittlere quadratische Abweichung $d^{\mu_\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ bestimmt.

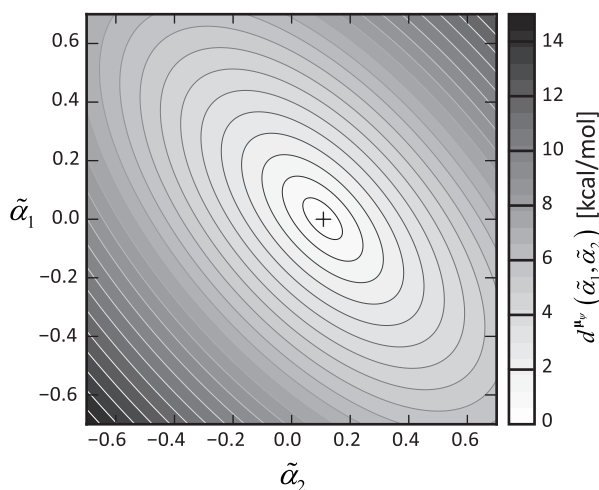


Abb. B.1.: Mittlere quadratische Abweichung $d^{\mu_\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ in der $(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ -Ebene aus einer Abrasterung des Parameterraums. Das schwarzes Kreuz markiert die Position der beiden finalen Parameter $\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}$ und $\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$.

Abb. B.1 zeigt den Verlauf der mittleren quadratischen Abweichung $d^{\mu_\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ in der $(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ -Ebene sowie die Position der beiden finalen Parameter $\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}$ und $\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$ (Werte in Tab. 3.3) als schwarzes Kreuz in der Mitte des Bildes.

B.2. Das gebundene Potential U_b für GLYDI

Alle in Unterabschnitt 3.3.2 beschriebenen Schritte der iterativen Parametrisierung der ALADI-Potentiale U_γ , $U_{b,s}$ und $U_{\Phi,\Psi}$ wurden für die entsprechenden GLYDI-Potentiale wiederholt. Auch hier konvergierte die Parametrisierung bereits nach einem Zyklus.

B.2.1. Das Bindungswinkel-Potential U_γ

Tab. B.1 vergleicht die optimalen sPMM-Parameter k_γ und γ^0 für GLYDI sowohl mit jenen von ALADI, als auch mit den entsprechenden C22-Parametern.

Tab. B.1.: Parameter der Bindungswinkel-Potentiale U_γ für ALADI und GLYDI.

Kraftfeld	GLYDI		ALADI	
	k_γ	γ^0	k_γ	γ^0
sPMM	3.05 ^a	112°	4.26 ^a	110.0°
C22 [111]	3.05 ^a	107°	3.05 ^a	107°

^akcal/[mol (10 deg)²]

Während die Kraftkonstante k_γ im sPMM-Kraftfeld für GLYDI den C22-Wert beibehält, ist der parametrische Gleichgewichtswert des Winkels γ^0 etwas weiter und liegt um 2° über dem sPMM-Wert von ALADI. Da die graphische Darstellung der effektiven DFT und sPMM-Gleichgewichtswinkel $\gamma(\Phi, \Psi)$ (d.h. nach einer Geometrieoptimierung) für die unterschiedlichen GLYDI-Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$ der entsprechenden Darstellung für ALADI in Abb. 3.6 sehr ähnlich sieht, wird sie nicht gezeigt (1.6° mittlere quadratische Abweichung).

B.2.2. Das “spektroskopische” Potential $U_{b,s}$

Abb. B.2 ist nun das GLYDI-Gegenstück zu Abb. 3.7, welche die Korrekturen der Kraftkonstanten an der Schnittstelle der beiden AGn des ALADI zeigt.

Wie im Fall des ALADI können die Kraftkonstanten-Korrekturen in den hellgrau hinterlegten Bereichen der Matrix vernachlässigt werden. Ferner zeigt die Abbildung (wie schon in Abb. 3.7), dass die beiden dunkelgrauen Teilmatrizen auch im Fall von GLYDI starke Korrekturen der Kraftkonstanten nullter Ordnung beinhalten, welche nicht vernachlässigt werden können. Deshalb wurde das gleiche Korrekturschema wie schon zuvor bei ALADI in Unterabschnitt 3.4.1 auf die Schnittstellen-Kraftkonstanten angewendet.

Die GLYDI-Kraftkonstanten-Korrekturen sind in Tab. B.2 aufgelistet. Der Vergleich mit den ALADI-Parametern aus Tab. 3.5 zeigt, dass die Untermatrizen für die Winkel (ψ_9^l, ψ_{10}^r) sehr ähnlich sind, während jene der Bindungslängen (l_5^l, l_1^r) größere Abweichungen zeigen. Dies beweist, dass die gesonderte Parametrisierung der AG-Schnittstelle an Glyzin-Residuen innerhalb von Polypeptiden notwendig ist und die ALADI-Parameter nicht übernommen werden können.

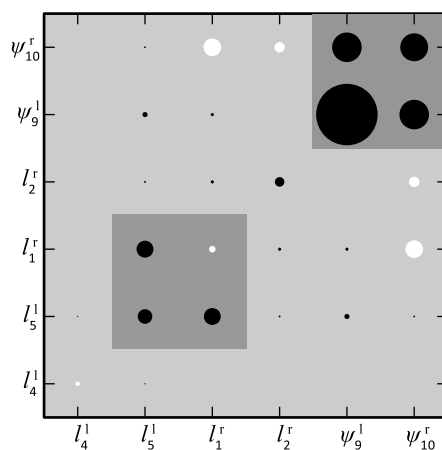


Abb. B.2.: Normierte Korrekturen \hat{k}_{ij}^c der Kraftkonstanten der beiden AGn; Details finden sich in der Bildbeschreibung zu Abb. 3.7.

Tab. B.2.: Korrekturen k_{ij}^c der Kraftkonstanten nullter Ordnung von $U_{b,s}$ für GLYDI

	l_5^l	l_1^r		ψ_9^l	ψ_{10}^r
l_5^l	44.41 ^a	23.14 ^a	ψ_9^l	2.31 ^b	0.88 ^b
l_1^r	23.14 ^a	-8.07 ^a	ψ_{10}^r	0.88 ^b	1.76 ^b

^ain [kcal/(mol Å²)];

^bin [kcal/{mol (10 deg)²}].

B.2.3. Das Torsionspotential $U_{\Phi, \Psi}$

Tab. B.3 vergleicht die vier ALADI-Parameter $E_{\xi, i}$ der Diederpotentiale U_{ξ} [Glg. (3.25)], welche bereits in Tab. 3.6 aufgelistet sind, mit den entsprechenden Parameterwerten für GLYDI. Die Ersetzung der Methylgruppe am C_{α} -Atom des ALADI durch ein Wasserstoffatom

Tab. B.3.: Optimale Parameter $E_{\xi, i}/(\text{kcal/mol})$ für U_{ξ} mit $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$.

	ALADI		GLYDI	
ξ	$E_{\xi, 1}$	$E_{\xi, 2}$	$E_{\xi, 1}$	$E_{\xi, 2}$
Φ	3.642	3.214	1.182	0.958
Ψ	2.744	4.320	1.672	4.252

(wodurch ein GLYDI entsteht) führt, setzt man die Parameterwerte in Glg. (3.25) ein, zu einem deutlich flacheren Diederpotential U_{Φ} und einer ebenfalls kleineren Energiedifferenz $E_{\Psi, 1}$ zwischen dem lokalen Minimum von U_{Ψ} bei $\Psi = \pm 180^{\circ}$ und dem Globalen bei $\Psi = 0^{\circ}$.

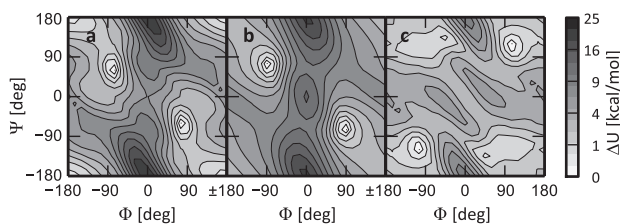


Abb. B.3.: Potentielle Energielandschaften von GLYDI in der (Φ, Ψ) -Ebene: (a) DFT-Referenz ΔU^{DFT} , (b) sPMM $\Delta \tilde{U}$ ohne CMAP und (c) $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ [Glg. (3.30)]. Die Landschaften sind relativ zu ihrem jeweiligen globalen Minimum bei (a): $(-75^{\circ}, 60^{\circ}) \approx C7_{\text{eq}}$, (b): $(-90^{\circ}, 75^{\circ}) = C7_{\text{eq}}$ und (c): $(-105^{\circ}, -120^{\circ})$ dargestellt.

Abb. B.3 entspricht in ihrer Darstellung Abb. 3.8 für das ALADI und zeigt in (a) die potentielle DFT-Energielandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi)$, welche zur Bestimmung der Parameter $E_{\xi, i}$ der Diederpotentiale U_{ξ} verwendet wurde. Hierbei wurde die mittlere quadratische Abweichung zu den sPMM-Potentialen $\Delta \tilde{U}(\Phi, \Psi)$ auf dem Gitter \mathcal{L} der (Φ, Ψ) -Ebene minimiert (vgl. Unterabschnitt 3.2.6). Die sPMM-Potentiale $\Delta \tilde{U}$, die nach Glg. (3.28) ohne CMAP-Korrektur berechnet wurden, sind in (b) und die CMAP-Korrektur $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$, welche der Differenz (a)-(b) entspricht, in (c) dargestellt.

In allen Landschaften $U(\Phi, \Psi)$ des GLYDI kann man die notwendige Punktsymmetrie $U(\Phi, \Psi) = U(-\Phi, -\Psi)$ bezüglich des Zentrums $(\Phi, \Psi) = (0^{\circ}, 0^{\circ})$ der Ramachandran-Ebene beobachten, während diese im Fall von ALADI (vgl. Abb. 3.8) gebrochen ist. Dies liegt daran, dass einer der beiden Wasserstoffe am C_{α} -Atom durch die Methylgruppe ersetzt ist, wodurch die Symmetrie aufgehoben wird. Wie auch im Fall von ALADI zeigt auch die DFT-Referenzlandschaft von GLYDI in Teilabb. (a) für Winkel $\Phi < 0^{\circ}$ ein einfaches Minimum, das in etwa der $C7_{\text{eq}}$ -Konformation entspricht.

B.3. Die FE-Landschaft von ALADI bei T_0

Die FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI wurde aus einer 25 ns sPMM RE-MD-Simulation [204–206] mit vier Replikaten auf der Temperaturleiter mit den Stufen $T_0 \equiv 300$ K, $T_1 \equiv 350$ K, $T_2 \equiv 400$ K und $T_3 \equiv 500$ K bestimmt. Die Temperaturen wurden durch einen Bussi-Thermostat [188] mit einer Kopplungszeit von 0.1 ps kontrolliert. Alle 10 ps wurden Austauschversuche nach dem sog. *even-odd*-Schema durchgeführt.

Jedes Replikat durchlief während der Simulation die Temperaturleiter im Mittel 159 mal und tauschte seine Position auf der Leiterstufe mit einer mittleren Rate von 57% mit einem anderen Replikat. Die Trajektorien der Replikate auf der niedrigsten Stufe wurden in der Menge $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{RE}}$ zusammengefasst und die FE $\Delta F(\Phi, \Psi)$ (vgl. Glg. (3.42)) daraus mithilfe der in Unterabschnitt 3.3.4 beschriebenen Methoden berechnet.

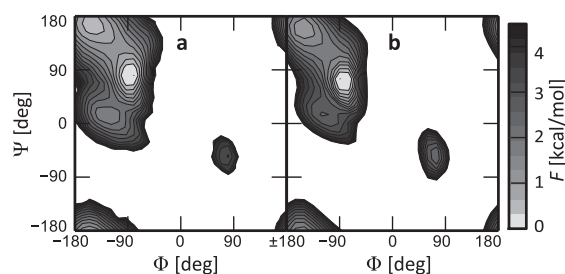


Abb. B.4.: (a) FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von isoliertem ALADI bei T_0 aus einer sPMM-RE-MD-Simulation. (b) Potentielle Energielandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi) = \Delta U(\Phi, \Psi)$ von ALADI nach dem Abschneiden der Energiewerte größer als $\Delta U_{\text{max}} = 5$ kcal/mol. Die vollständige potentielle Energielandschaft wurde bereits in Abb. 3.8a gezeigt.

In Unterabschnitt 3.4.1 wurde behauptet, dass die FE-Landschaft von isoliertem ALADI, welches thermisch bei T_0 fluktuiert, im wesentlichen identisch mit der potentiellen Energielandschaft von ALADI im Vakuum bei $T = 0$ K sein muss. Die große Ähnlichkeit der Konturdarstellungen der Teilabbn. (a) und (b), welche $\Delta F(\Phi, \Psi)$ bzw. $\Delta U(\Phi, \Psi)$ zeigen, beweist die Richtigkeit dieser Aussage. Sie zeigen beide vier lokale Minima, die zu den Konformationen C5 (oben links), C7_{eq} ($-75^\circ, 75^\circ$), C7_{ax} ($75^\circ, -75^\circ$) und α' ($-105^\circ, 0^\circ$) gehören.

Während die drei Minima C7_{eq}, C5 und α' bei T_0 durch zahlreiche Konformationsübergänge miteinander verbunden sind, wurden keine Übergänge in den Zustand C7_{ax} für Winkel $\Phi > 0$ im untersten Rang T_0 der 25 ns RE-MD Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{RE}}$ beobachtet.

B.4. Normalmodenanalysen von isoliertem GLYDI

Die spektroskopischen Aspekte des sPMM-Kraftfeldes wurden auch am Beispiel des Modell-Dipeptids GLYDI geprüft. Hierzu wurden Normalmodenanalysen an der Modellverbindung GLYDI^{LH} durchgeführt, in welchen die Massen aller Wasserstoffatome, mit Ausnahme der

Amid-Wasserstoffe, mit dem Faktor $1e^{-6}$ skaliert waren (siehe Unterabschnitt 3.3.3), um die Schwingungen der Methylgruppen und der H_{α} -Atome von den Amidmoden zu entkoppeln.

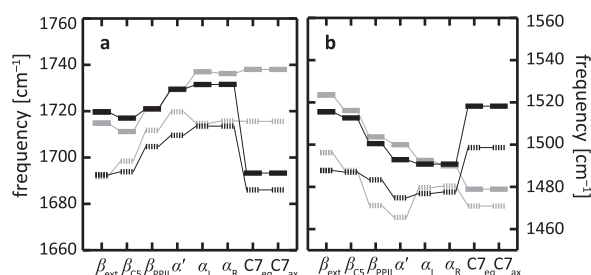


Abb. B.5.: Frequenzen der AI (a) und AII (b) Normalmoden, berechnet für isoliertes $GLYDI^{LH}$ mithilfe von DFT (grau) und dem sPMM-Kraftfeld (schwarz) in den verschiedenen Konformationen aus \mathcal{I} ; Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.

Abb. B.5 vergleicht, analog wie schon Abb. 3.11 für ALADI, die DFT-Beschreibung der (a) AI und (b) AII-Normalmoden-Frequenzen von $GLYDI^{LH}$ mit den entsprechenden Vorhersagen des sPMM-Modells. Die Abweichung der gezeigten sPMM-Frequenzen (schwarz) von den DFT-Referenzen (grau) über alle gezeigten Moden und Konformationen ist mit 19 cm^{-1} etwas größer als beim $ALADI^{LH}$ (11 cm^{-1}). Der Hauptbeitrag dieser großen Abweichung stammt von den physikalisch identischen Konformationen $C7_{eq}$ und $C7_{ax}$, in denen das $GLYDI^{LH}$ mit einer starken Wasserstoffbrückenbindung zwischen dem Amid-Wasserstoff von AG_I und dem Sauerstoff von AG_R ausbildet [236]. Augenscheinlich kann das sPMM-Modell in diesen Konformationen die Blau-Verschiebungen der AI sowie die Rot-Verschiebungen der AII-Frequenzen nicht korrekt wiedergeben.

Vergleich man diese Beobachtung mit dem $ALADI^{FM}$ -Fall in Abb. 3.11, so erkennt man auch dort große Abweichungen in der $C7_{eq}$ -Konformation zwischen den oberen AI und AII-Frequenzen von sPMM und DFT. Die Gründe für diesen Fehler in der sPMM-Beschreibung werden in Unterabschnitt 3.4.3 diskutiert.

Abb. B.6 zeigt eine hervorragende Übereinstimmung der relativen Intensitäten der AI und AII Moden von $GLYDI^{LH}$ zwischen DFT-Referenz und dem sPMM-Modell. Die größeren Abweichungen für die AI^I und AII^I Intensitäten in den C7-Konformationen kann abermals der mangelhaften Beschreibung der intramolekularen Wasserstoffbrückenbindung durch das sPMM angelastet werden.

Abb. B.7 unterstreicht die Bedeutung der gegenseitigen elektrostatischen *inter-AG* Polarisation, die auch schon in der Diskussion von Abb. 3.13 festgestellt wurde, da sie auch für das $GLYDI^{LH}$ demonstriert, dass eine Vernachlässigung der Feldabhängigkeit [Glg. (1.24)] der Kraftkonstanten (graue Daten) die spektroskopischen Fähigkeiten des sPMM-Kraftfeldes stark einschränkt. Sie sind hauptsächlich für die sog. *through-space*-Kopplung der Amidmoden.

Abb. B.8 bestätigt die Bedeutung der *through-bond* Kopplungen $U_{tb}(\zeta^I, \zeta^F)$ für die korrekten Intensitätsverhältnisse der AI^u und AI^l Moden in den Konformationen β_{ext} , C5 und PP11. Ein Abschalten dieser Kopplung (graue Daten) führt zu einer Umkehr dieses Verhältnisses.

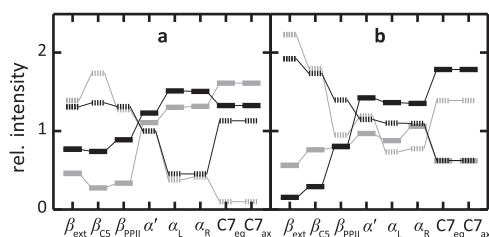


Abb. B.6.: Relative AI (a) und All (b) Normalmoden-Intensitäten aus DFT-Referenz (grau) und sPMM-Rechnungen. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.

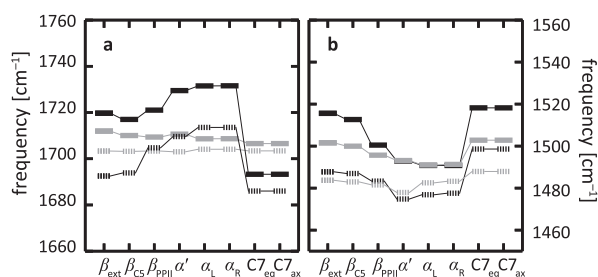


Abb. B.7.: AI (a) und All (b) Frequenzen von GLYDI^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) im Vergleich mit entsprechenden Resultaten (grau) bei vernachlässigter Polarisierbarkeit der Kraftkonstanten k_{ij} [vgl. Glg. (1.24)]. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.

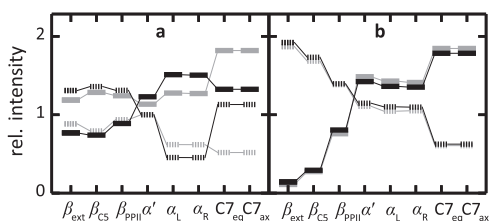


Abb. B.8.: Relative Intensitäten der AI (a) und All (b) Normalmoden von GLYDI^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) im Vergleich mit entsprechenden Resultaten (grau) bei Vernachlässigung des *through-bond*-Potentials. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.

B.5. Amidbanden bei Raumtemperatur: NMA und ALADI

Um die in Unterabschnitt 3.4.3 präsentierten Resultate zu ergänzen, werden im Folgenden zusätzliche Daten zur Konformationsdynamik von ALADI^{FM} (vgl. Unterabschnitt B.5.1) bei Raumtemperatur und zu den spektralen Eigenschaften von ALADI und ihrer computergestützten Beschreibung vorgestellt.

B.5.1. Konformationsanalyse

Die Konformationsdynamik aus den MD-Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} , $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$, $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$, aus denen auch die IR-Spektren mithilfe der FTTCF-Methode abgeleitet wurden, wurde auf vier, grob klassifizierenden, Zustände γ_X , $\gamma \in \{\alpha, \beta\}$ und $X \in \{\text{R}, \text{L}\}$ reduziert und anschließend analysiert (siehe Unterabschnitt 3.3.4). Diese Zustände sind in Tab. 3.2 durch die Konformationen aus Tab. 3.1 definiert. Der Grund für die gröbere Einteilung war die Tatsache, dass sich in den MD-Simulationen sehr schnelle Übergänge auf kurzen Zeitskalen (25-50 ps) zwischen den feineren Zustandsklassen zeigten [213].

Tab. B.4.: Besetzungswahrscheinlichkeiten der vier Konformations-Klassen C aus Tab. 3.2 in den MD-Trajektorien \mathcal{T}_x von ALADI^{FM} bei T_0 .

	β_{R}	α_{R}	β_{L}	α_{L}
\mathcal{T}_{DFT}	0.94	0.06	0	0
$\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$	0.57	0.43	0	0
$\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$	0.95	0.05	0	0
$\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$	0.41	0.49	0	0.10

Tab. B.4 zeigt die Besetzungswahrscheinlichkeiten der vier Konformations-Zustände γ_X , die in den Trajektorien \mathcal{T}_x , $x \in \{\text{DFT}, \text{DFT/PMM}, \text{sPMM}, \text{sPMM/PMM}\}$ auftreten. Dabei ist anzumerken, dass die Statistik im Fall der sPMM und sPMM/PMM-Trajektorien um den Faktor 50 größer ist, als im Fall von DFT bzw. DFT/PMM.

Aufgrund der schlechten Statistik im DFT Fall erreicht die ALADI^{FM}-Trajektorie weder im Vakuum noch in wässriger Lösung die beiden Konformationen γ_{L} in der rechten Hälfte ($\Phi > 0$) der Ramachandran-Ebene. In der Vakuum-Trajektorie \mathcal{T}_{DFT} nimmt das ALADI^{FM} fast ausschließlich den β_{R} -Zustand (94 %) ein, und den α_{R} -Zustand nur in 6 % der Zeit. In wässriger Lösung ($\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$) nimmt das statistische Gewicht der α_{R} -Konformation hingegen merklich auf 43 % zu.

Aufgrund der deutlich besseren Statistik bekommen im sPMM-Fall, zusätzlich zu β_{R} und α_{R} , auch Konformation mit $\Phi > 0$ etwas Gewicht. In der Vakuum-Trajektorie finden sich mit einer Häufigkeit von unter 0.5 % Spuren von β_{L} , während man im Fall von wässriger Lösung eine 10 %-tige Wahrscheinlichkeit von α_{L} findet. Daraus ergibt sich, dass die Konformationsdynamik in den MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ durch Markovmodelle mit drei Zuständen, jene aus den Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} und $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ jedoch durch Markovmodelle mit zwei Zuständen beschrieben werden muss.

Tab. B.5.: Markovmodell aus \mathcal{T}_{DFT} und $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$.

M_{DFT}	β_{R}	α_{R}	$M_{\text{DFT/PMM}}$	β_{R}	α_{R}
β_{R}	0.95	0.74	β_{R}	0.98	0.04
α_{R}	0.05	0.26	α_{R}	0.02	0.96

Die Markovmatrizen der Zwei-Zustands-Modelle sind in Tab. B.5 dargestellt. Hierbei steht ein Matrixelement M_{ij} für die Wahrscheinlichkeit eines Übergangs von Zustand j in den Zustand i . In der Vakuum-Trajektorie \mathcal{T}_{DFT} zeigt sich, dass der Zustand α_{R} , wann immer er erreicht wird, sehr schnell (auf der Pikosekunden-Zeitskala) zerfällt und in den β_{R} übergeht. Dies ergibt sich aus dem großen Matrixeintrag von 74 % für den Übergang $\alpha_{\text{R}} \rightarrow \beta_{\text{R}}$. Umgekehrt zeigt sich, dass der Übergang von β_{R} nach α_{R} mit einer entsprechenden Wahrscheinlichkeit von 5 % in \mathcal{T}_{DFT} äußerst selten ist.

Wenn die DFT-Modellverbindung ALADI^{FM} hingegen thermisch in GP6P-Wasser fluktuiert, dann sind Übergänge von α_{R} nach β_{R} mit 4 % deutlich seltener, und der umgekehrte Weg mit 2 % noch unwahrscheinlicher als im isolierten Fall. Somit entsprechen die beiden betrachteten Zustände in wässriger Lösung metastabilen Konformationen.

Tab. B.6.: Markov-Modelle aus $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$.

M_{sPMM}	β_{R}	α_{R}	β_{L}	$M_{\text{sPMM/PMM}}$	β_{R}	α_{R}	α_{L}
β_{R}	0.97	0.56	0.00	β_{R}	0.98	0.02	0.01
α_{R}	0.03	0.44	0.00	α_{R}	0.02	0.98	0.00
β_{L}	0.00	0.00	1.00	α_{L}	0.00	0.00	0.99

Die Markov-Modelle mit drei Zuständen, welche in Tab. B.6 für die sPMM-Beschreibung von ALADI^{FM} dargestellt sind, zeichnen im Prinzip das gleich Bild wie die Modelle mit zwei Zuständen aus Tab. B.5, obwohl jeweils noch der Zustand β_{L} (Vakuum) bzw. α_{L} (GP6P-Wasser) hinzukommt.

Betrachtet man die Matrix M_{sPMM} für den Vakuumfall, so sieht man direkt, dass der sehr seltene (siehe Tab. B.4) Zustand β_{L} nur deswegen auftritt, weil einige der 1000 initialen Strukturen ($< 0.5\%$) in diesem Zustand waren und während der insgesamt 25 ns dauernden RE MD-Simulation dort verweilten. Im gelösten Fall sind andererseits etwa 10 % der 1000 anfänglichen Strukturen in α_{L} , einem Zustand, der in der betrachteten Dynamik niemals gebildet wurde, und nur sehr selten (1 %) in den Zustand β_{R} zerfällt. Abgesehen von diesen Änderungen bestätigt das sPMM-Modell die Schlussfolgerungen aus dem DFT-Fall: Im Vakuum zerfällt der α_{R} -Zustand schnell in den β_{R} -Zustand und wird selten gebildet; Im Lösungsmittel sind beide Zustände metastabil und tauschen selten aus.

Trotzdem gibt es einen wichtigen Unterschied: Während die DFT/PMM-Trajektorien (vgl. Tab. B.4) voraussagen, dass β_{R} um den Faktor $p_{\beta}/p_{\alpha} = 1.33$ wahrscheinlicher ist als α_{R} , so ergeben die sPMM/PMM-Daten ein gegenteiliges Verhältnis von $p_{\beta}/p_{\alpha} = 0.84$.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Besetzungswahrscheinlichkeiten sehr gut mit den Boltzmann-Vorhersagen $p_{\beta}/p_{\alpha} = \exp(-\Delta F/k_{\text{B}}T_0)$ übereinstimmen, die man aus den FE-Differenzen

$$\Delta F_{\text{DFT/PMM}} \equiv F_{\beta} - F_{\alpha} = -0.2 \text{ kcal/mol} \quad (\text{B.1})$$

und $\Delta F_{\text{sPMM/PMM}} = 0.09 \text{ kcal/mol}$ zwischen den beiden Zuständen β_{R} und α_{R} (vgl. Abb. 3.9a und Abb. 3.9b) berechnen kann. Aus diese Differenzen ergeben sich die Besetzungs-Verhältnisse von 1.39 und 0.86 für DFT/PMM bzw. für sPMM/PMM.

Diese Übereinstimmung zeigt, dass das ALADI^{FM} in Trajektorien zur Berechnung der Spektren offensichtlich eine realistische Konformationsdynamik aufzeigt, welche mit jener aus den deutlich längeren sog. *simulated-solute-tempering* [200, 237] bzw. RE-Trajektorien übereinstimmt, deren FE-Landschaften in Abb. 3.9 dargestellt sind. Die sorgfältige Wahl der Anfangsbedingungen der Trajektorien \mathcal{T}_x (vgl. Unterabschnitt 3.3.3 und Unterabschnitt 3.3.4) war jedoch die Voraussetzung dafür.

B.5.2. H_α -Biegeschwingungen in ALADI^{FM}

Aufgrund der Konstruktion des ALADI^{FM} enthalten dessen Spektren im mittleren IR-Bereich (siehe Abb. 3.15) keine Methylbanden. Trotzdem zeigen sich im Spektralbereich von 1300 cm^{-1} und 1450 cm^{-1} für DFT-MD und sPMM-MD zwei Banden, welche keine Amidbanden sind, sondern durch Biegeschwingungen der H_α -Atome hervorgerufen werden.

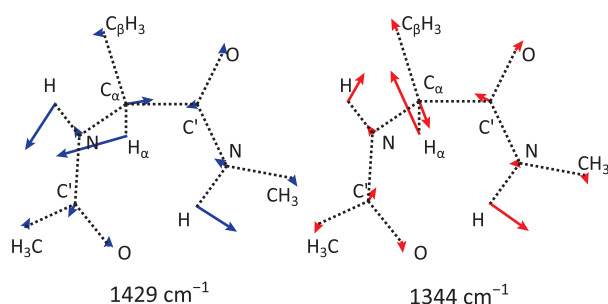


Abb. B.9.: H_α -Biegeschwingungen von ALADI^{FM} in der $C7_{eq}$ -Konformation aus einer GNC-Analyse [84] der Trajektorien \mathcal{T}_{sPMM} von ALADI^{FM} bei T_0 .

Abb. B.9 stellt die beiden entsprechenden Normalmoden graphisch dar, welche sich aus einer GNC-Analyse [84] jener Teile der MD-Trajektorien \mathcal{T}_{sPMM} ergaben, in denen das ALADI^{FM} die $C7_{eq}$ -Konformation einnahm. Die konformationsaufgelöste Zuordnung geschah über eine Nächste-Nachbarn-Klassifikation (vgl. Unterabschnitt 3.3.4) unter Verwendung der vier prototypischen Konformationen $C7_{eq}$, $C5$, α' , und $C7_{ax}$ aus Tab. 3.1, welche in der FE-Landschaft $F(\Phi, \Psi)$ des isolierten ALADI^{FM} aus Abb. 3.8a alle besetzt sind.

Wie Abb. B.9 zeigt, bestehen die beiden Biegeschwingungen der H_α -Atome entweder aus einer Schwingung des Biegewinkels $H_\alpha-C_\alpha-C_\beta$ (bei der niedrigeren Frequenz von 1343 cm^{-1}), oder aus einer Schwingung der Winkel $H_\alpha-C_\alpha-N$ und $H_\alpha-C_\alpha-C'$ (bei 1428 cm^{-1}). Abb. B.10 zeigt außerdem, dass die entsprechenden IR-Banden beide zudem sehr sensitiv auf Konformationsänderungen des ALADI^{FM} reagieren.

Die sPMM-MD Vorhersage für die spektrale Lücke zwischen der oberen und der unteren H_α -Mode beträgt 81 cm^{-1} . Interessanterweise kann man diese Lücke sehr gut mithilfe von sPMM-Normalmoden-Analysen einer “neuen” ALADI-Modellverbindung in der $C7_{eq}$ -Konformation erklären, die speziell zur Erklärung der Schwingungsbanden von ALADI^{FM} aus MD-Simulationen entwickelt wurde, und als ALADI^{LH*} bezeichnet wird. Hierbei haben die

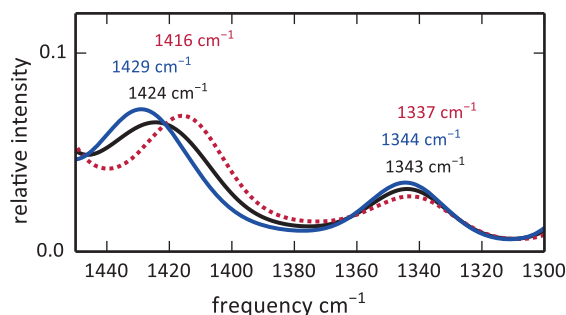


Abb. B.10.: IR-Spektrum von isoliertem ALADI^{FM} aus sPMM MD-Simulationen (schwarz) bei T_0 im Spektralbereich der H_α -Biegeschwingungen. Die konformationsaufgelösten Spektren von $C7_{eq}$ (blau) und $C5$ (rot) folgen der im Text genannten Klassifikation von \mathcal{T}_{sPMM} .

H_α -Atome ihre normalen Massen (so wie im ALADI^{FM}), während die Schwingungen der Methylwasserstoffe durch die Verwendung von sehr kleinen Massen (wie im ALADI^{LH*}) entkoppelt sind.

Im ALADI^{LH*} in der $C7_{eq}$ -Konformation schwingt die untere Mode mit der gleichen Frequenz von 1343 cm^{-1} und liegt lediglich 1 cm^{-1} unter der Vorhersage aus der GNC-Analyse von ALADI^{FM} in selbiger Konformation. Ähnlich verhält es sich bei der oberen Mode von ALADI^{LH*}, deren spektrale Position von 1431 cm^{-1} um lediglich 2 cm^{-1} höher liegt als die entsprechende konformationsaufgelöste GNC-Bande (1429 cm^{-1}). Ferner sind die resultierenden Modenzusammensetzungen fast identisch mit den in Abb. B.10 gezeigten.

Somit ergeben die Normalmodenanalysen von ALADI^{LH*} in der $C7_{eq}$ -Konformation bei 0 K und die GNC-Analyse des thermisch angeregten ALADI^{FM} bei T_0 in der gleichen Konformation identische H_α -Moden. Folglich kann man erwarten, dass auch eine DFT-Normalmoden-Analyse von ALADI^{LH*} eine gute Vorhersage zur Zuordnung jener Banden liefert, welche aus den Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} resultieren, aber aufgrund der geringen Statistik nicht mithilfe der GNC-Methode zugeordnet werden können.

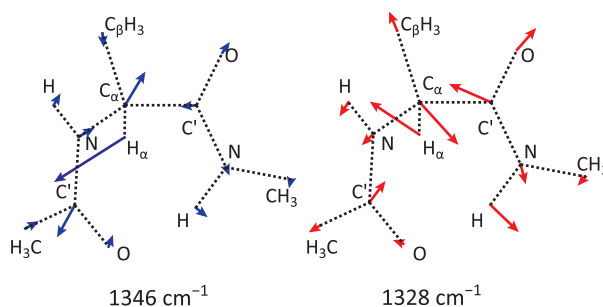


Abb. B.11.: H_α -Biegeschwingungen aus DFT-Normalmoden-Analysen von ALADI^{LH*} in der $C7_{eq}$ -Konformation. Ein Vergleich mit den sPMM-Moden in Abb. B.11 zeigt deutliche Unterschiede.

Aus DFT-Normalmodenanalysen von ALADI^{LH*} in der $C7_{eq}$ -Konformation ergeben sich

die beiden (gleich intensiven) H_α -Biegeschwingungen aus Abb. B.11 mit den spektralen Positionen 1328 cm^{-1} und 1346 cm^{-1} . Somit ist die Lücke im DFT-Fall deutlich kleiner (18 cm^{-1}) als im sPMM-Fall (85 cm^{-1}) und die beiden DFT-Moden sind um die Frequenz von 1337 cm^{-1} zentriert, während im sPMM-Fall die Mittenfrequenz bei 1386.5 cm^{-1} liegt. Diese Beobachtungen erklären nun die Tatsache, dass im IR-Spektrum aus Abb. 3.15b, welches aus den Trajektorien \mathcal{T}_{DFT} abgeleitet wurde, nur eine breite H_α -Biegeschwingung mit dem Maximum bei 1334 cm^{-1} auftritt.

Diese Zuordnung der Bande bei 1334 cm^{-1} im IR-Spektrum aus DFT MD-Simulationen stimmt mit DFT-MD Ergebnissen von Gaigeot [238] von ALADI und verwandten Peptiden ein. Sie ordnet die Banden mit niedriger Intensität im Bereich von 1300 bis 1400 cm^{-1} den "Biege- und *out-of-plane* Bewegungen der C_α -H Gruppen" zu. Hierbei sei angemerkt, dass ihre DFT-MD Trajektorien auf dem BLYP-Funktional basierten und lediglich 16 ps andauerten, während unsere MD-Simulationen einen Zeitraum von 500 ps abdeckten.

Es lässt sich folgern, dass die große spektrale Lücke von 85 cm^{-1} zwischen den beiden H_α -Moden in den sPMM-Vorhersagen für die $C7_{\text{eq}}$ -Konformation ein Artefakt des Kraftfeld-Designs ist. Genauer gesagt ist es ein Artefakt des C22-Kraftfeldes, welches die chemischen Bindungskräfte modelliert, die das H_α -Atom an das Rückgrat des ALADI (bzw. das C_α -Atom) binden. Die mangelhafte Beschreibung der H_α -Moden durch das C22-Kraftfeld hebt die generellen Schwierigkeiten hervor, molekulare Schwingungsspektren mit nicht-spektroskopischen MM-Kraftfeldern zu interpretieren.

Abschließend soll noch hervorgehoben werden, dass die neu eingeführte Modellverbindung $\text{ALADI}^{\text{LH}^*}$ ein deutlich besseres Modell für die H_α -Moden aus den MD-Simulationen von ALADI^{FM} liefert, als das nicht modifizierte ALADI mit normalen Wasserstoffmassen. Die Normalmodenanalyse von ALADI ergibt in der $C7_{\text{eq}}$ -Konformation für das sPMM-Kraftfeld eine nochmal vergrößerte Lücke von 126 cm^{-1} mit der unteren Mode bei 1325 cm^{-1} und der oberen Mode bei 1451 cm^{-1} . Ferner liefert die entsprechende DFT-Normalmoden-Analyse eine Lücke von 4 cm^{-1} mit einer Mittenfrequenzen von 1348 cm^{-1} , welche 14 cm^{-1} über der DFT-MD-Bandenposition liegt. Obwohl die Zuordnung der Banden aus MD-Simulationen von ALADI^{FM} somit auch mithilfe der Resultate aus ALADI-Normalmoden-Analysen möglich ist, so wäre sie doch weniger eindeutig als bei Verwendung von $\text{ALADI}^{\text{LH}^*}$.

B.5.3. Konformationsaufgelöste sPMM-Spektren von ALADI^{FM}

Abb. B.12 zeigt die konformationsaufgelöste GNC-Analyse [84] der IR-Spektren von (a) isoliertem ALADI^{FM} und (b) von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus sPMM bzw. sPMM/PMM MD-Simulationen. Wie in der Bildunterschrift erklärt, wurden in beiden Fällen Vier-Zustands-Modelle zur vereinfachten Beschreibung der Konformationsdynamik in den entsprechenden Trajektorienmengen $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ verwendet. In den Teilabbn. für die einzelnen ALADI-Konformationen ist das Gesamtspektrum jeweils schwarz, und die Beiträge der einzelnen Schwingungsmoden, welche sich aus GNC-Analysen ergaben, farbig dargestellt.

Die spektralen Positionen und relativen Intensitäten der sechs Amidbanden zeigen eine starke Abhängigkeit von der Konformation des ALADI^{FM} . Im Folgenden werden die beiden schwach

besetzten Zustände $C7_{ax}$ und α_l , deren Spektren in den unteren Reihen von Abb. B.12 dargestellt sind, nicht diskutiert, sondern nur zwischen den groben Zuständen β_R und α_R unterschieden, welche im Vakuumfall die Konformationen $\beta_R = \{C5, C7_{eq}\}$ und $\alpha_R = \alpha'$, und in wässriger Lösung $\beta_R = PPII$ und $\alpha_R = \{\alpha', \alpha_r\}$ umfassen.

Der Konformationsübergang $\beta_R \rightarrow \alpha_R$ hat mehrere spektrale Effekte, die in den Abbn. B.12a und B.12b in ähnlicher Form auftreten und somit unabhängig von der Umgebung des ALADI^{FM} sind.

- (i) Die AI^u-Bande ist im Vergleich mit den Ergebnissen der Normalmoden-Analysen aus Abb. 3.11a stets um 20 cm^{-1} blau-verschoben. Für das isolierte Molekül ist zudem auch die niederfrequenteren AI^l-Bande etwas blau-verschoben (vgl. Abb. 3.11a), während sie im Fall des in GP6P-Wasser gelösten Moleküls um etwa 10 cm^{-1} rot-verschoben ist. Daraus folgt, dass die Aufspaltung zwischen AI^u und AI^l, welche für β_R -Konformationen in beiden Lösungsmittel-Umgebungen sehr klein ist, in der α_R -Konformation in Wasser auf 33 cm^{-1} anwächst. Da die α_R -Konformationen im Konformations-Ensemble der sPMM/PMM-MD von ALADI^{FM} in Wasser überrepräsentiert sind (siehe die Diskussion über die FE-Landschaften aus Abb. 3.9), hat das IR-Gesamtspektrum (obere Reihe in Abb. 3.11b) somit eine artifizielle hochfrequente Schulter.
- (ii) Einen gegensätzlichen Effekt sieht man für die AII-Banden und ihre einzelnen Beiträge. Hier wird der untere Beitrag AII^l durch den $\beta_R \rightarrow \alpha_R$ Übergang stets rot-verschoben. Obwohl sich die Rot-Verschiebung des oberen Beitrags AII^u auf das isolierte ALADI^{FM} (Abb. B.12a) beschränkt, und im gelösten Fall (Abb. B.12b) nicht zu beobachten ist, wird die Lücke zwischen der AII^u und der AII^l-Bande in beiden Fällen kleiner.
- (iii) Unabhängig vom Lösungsmittel (Vakuum oder GP6P-Wasser) nimmt die Gesamtintensität der AII-Bande beim Übergang $\beta_R \rightarrow \alpha_R$ deutlich zu, was hauptsächlich durch den Anstieg der AII^u-Intensität bedingt wird. Durch die unterschiedlichen Intensitätsänderungen der beiden AII-Komponenten ändert sich die Form der breiten AII-Bande von ALADI^{FM} in Wasser derart, dass deren Maximum durch den $\beta_R \rightarrow \alpha_R$ Übergang blau-verschoben wird, obwohl die AII^l-Bande um 10 cm^{-1} sogar nach unten wandert. Da die Besetzung der α_R -Konformationen in den MD-Simulationen von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser, wie bereits in (i) angemerkt, deutlich überrepräsentiert ist, sollte das AII-Maximum im Gesamtspektrum im gelösten Fall (obere Reihe von Abb. B.12b) um etwa 10 cm^{-1} überschätzt sein.
- (iv) Weitere Effekte von Konformations-Übergängen lassen sich für die AIII- und H _{α} -Banden beobachten. Letztere sind bekanntermaßen Artefakte des C22-Kraftfeldes und haben somit keine Aussagekraft (siehe Unterabschnitt B.5.2).

Für das ALADI^{FM} im Vakuum führen die Konformationsabhängigkeit des IR-Spektrums und die schnellen Übergänge (vgl. Unterabschnitt B.5.1 oben) zwischen den Konformationszuständen $\beta_R = \{C5, C7_{eq}\}$ und $\alpha_R = \alpha'$ zu einer Verschmelzung der oberen und unteren AI-Komponenten zu einer breiten Bande. Für ALADI^{FM} in GP6P-Wasser sollten die Zustände $\beta_R = PPII$ und $\alpha_R = \{\alpha', \alpha_r\}$ hingegen auf einer Zeitskala von einigen Pikosekunden metastabil sein und somit spektroskopisch unterscheidbar sein.

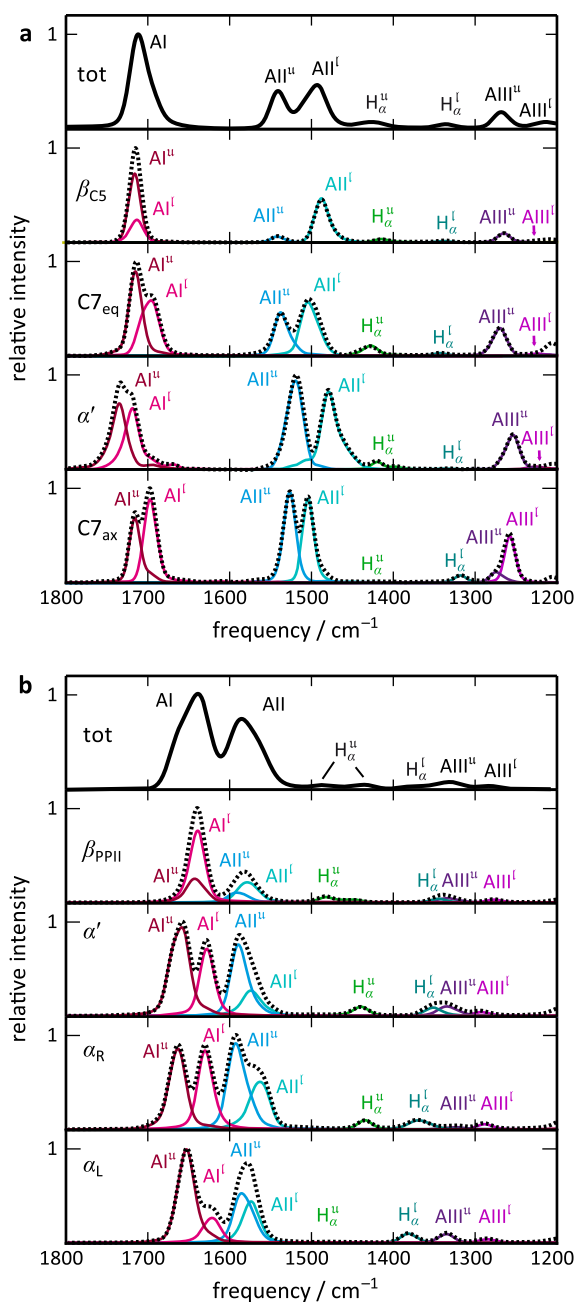


Abb. B.12.: Konformationsaufgelöste GNC [84]-Zerlegung der IR-Spektren, die aus den MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ (a) und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}/\text{PMM}}$ (b) berechnet wurden, in denen das ALADI^{FM} isoliert bzw. in wässriger GP6P-Umgebung bei T_0 simuliert wurde. Für die Zerlegungen wurden vier Zustände unterschieden, die im Fall des isolierten Moleküls durch die Konformationen C5, C7_{eq}, α' und C7_{ax} bzw. im Fall des gelösten Moleküls durch die Konformationen PPII, α' , α_r und α_l definiert wurden. Die Zerlegungen werden mit den sPMM- und sPMM/PMM-MD Spektren (oberen Reihe) verglichen, die bereits in Abb. 3.15c und Abb. 3.16c dargestellt sind. Weitere Erklärungen finden sich im Haupttext.

B.5.4. Solvatisierungseffekte der Amidbanden

Um einen Überblick über die Frequenzen der AI-II-Banden zu schaffen, sind in Tab. B.7 für NMA und ALADI in der Gasphase und in wässriger Lösung die Frequenzen der drei Amidbanden im mittleren IR-Bereich AI, AII und AIII zusammengetragen. Sie enthält sowohl experimentelle Werte aus IR-Spektroskopie als auch solche, die aus DFT/PMM-, sPMM- und sPMM/PMM-MD Simulationen von NMA^{FM} und ALADI^{FM} im isolierten Zustand bzw. in GP6P-Wasser stammen. Die als sPMM[&]-MD bezeichneten Daten werden später in Unterabschnitt B.5.5 diskutiert.

Tab. B.7.: Solvatisierungseffekte der Amidbanden-Frequenzen von AG-Monomeren und Dimeren in cm^{-1}

<i>Monomer</i>		Gasphase			Wasserumgebung		
Methode	Molekül	AI	AII	AIII	AI	AII	AIII
exp[41]	NMA	1723	1499	1255	1625	1582	1317
DFT-MD	NMA ^{FM}	1718	1501	1270	1622	1578	1342
sPMM-MD	NMA ^{FM}	1722	1493	1253	1628	1579	1333
sPMM ^{&} -MD	NMA ^{FM}	1722	1493	1253	1627	1561	1325
<i>Dimer</i>		Gasphase			Wasserumgebung		
Methode	Molekül	AI	AII ^l	AIII	AI	AII	AIII
exp	ALADI	1709	1492	⟨1231⟩	—	—	—
exp[40]	ALADI	—	—	—	1639	1553	1307
DFT-MD	ALADI ^{FM}	1711	1491	⟨1247⟩	1648	1555	1308
sPMM-MD	ALADI ^{FM}	1714	1488	⟨1244⟩	1639	1586	⟨1309⟩
sPMM ^{&} -MD	ALADI ^{FM}	1714	1488	⟨1244⟩	1639	1565	⟨1303⟩

Die DFT- und sPMM-MD-Simulationen des isolierten ALADI^{FM} Moleküls sagen für die Banden AII und AIII Doppelpeak-Strukturen voraus, was prinzipiell auch für die AI-Bande zu erwarten wäre, wenn sich die Dynamik des ALADI^{FM} auf eine einzelne Konformation beschränken würde. In den Spektren von ALADI^{FM} in GP6P-Wasser weist hingegen nur noch die AIII-Bande einen Doppelpeak auf. Um die Bandenlagen aus den Simulationen bestmöglich mit experimentellen Daten vergleichen zu können, wurde als Wert für die AII-Frequenz die spektrale Position des Maximums der intensiveren Komponente AII^l verwendet. Die AIII-Frequenz wurde hingegen als das arithmetische Mittel ⟨...⟩ über die Positionen der Maxima von oberer (AIII^u) und unterer Komponente (AIII^l) bestimmt.

B.5.5. Selektive Reduktion der AII Blauverschiebungen

Tab. B.7 zeigt die Frequenzen der Amidbanden AI-III, welche aus Simulationen von NMA^{FM} und ALADI^{FM} in GP6P-Wasser sowie von isoliertem ALADI^{FM} stammen, in welchen die Kraftfeld-Variation sPMM[&] verwendet wurde. Sämtliche Methoden und Einstellungen waren identisch mit den Simulationen des originalen sPMM-Kraftfeldes. Der einzige Unterschied zwischen dem modifizierten Kraftfeld sPMM[&] und dem Originalen ist die Reduktion der

Antwortparameter $\hat{\alpha}_{ii}$, $i \in \{8, 13\}$ um den Faktor 0.5 (die ursprünglichen Werte befinden sich in Tab. A.2).

Im einem typischen Reaktionsfeld, wie es in wässriger Lösung auf AGn wirkt, steuern diese Parameter die feldinduzierte Versteifung der diagonalen Kraftkonstanten $k_{ii}(\mathbf{E}) = k_{ii}(0) + \mathbf{E}^T \boldsymbol{\alpha}_{ii}$ der Bindungswinkel ψ_8 und ψ_{13} (vgl. Abb. 2.1). Diese Versteifung erhöht die Frequenz der lokalen *in-plane* N–H Biegeschwingung, welche stark zu den Normalmoden AII und AIII von AGn beiträgt (siehe Abb. 1.4). Die Blau-Verschiebungen der AII- und AIII-Banden, welche beim Übergang in wässrige Lösung beobachtet werden, werden somit nicht ausschließlich durch die feldinduzierten Versteifungen der C'–N-Bindung (siehe Abb. 1.8) sondern auch durch jene der Bindungswinkel hervorgerufen.

In Abschnitt 3.4.3 wurde bemerkt, dass das sPMM-Kraftfeld die Blau-Verschiebungen der AII und AIII-Frequenzen von NMA^{FM} und ALADI^{FM} beim Übergang in wässrige Lösung, im Vergleich mit der DFT-Beschreibung, um 10 cm^{-1} bzw. 34 cm^{-1} überschätzt. Mit dem Ziel, diese Fehler zu korrigieren, wurden die Polarisierbarkeiten $\hat{\alpha}_{ii}$ der beiden Bindungswinkel ψ_8 und ψ_{13} testweise um den Faktor 0.5 reduziert.

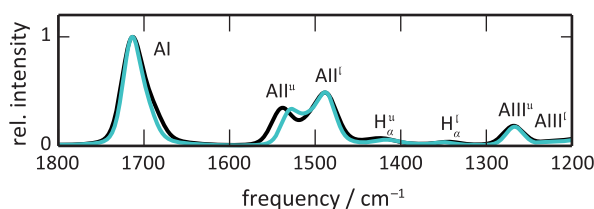


Abb. B.13.: Das sPMM-MD-Spektrum (a) von isoliertem ALADI^{FM} im Vergleich mit sPMM[&]-MD Resultaten (blau-grün). Im sPMM[&] Kraftfeld sind die Polarisierbarkeiten $\hat{\alpha}_{8,8}$ und $\hat{\alpha}_{13,13}$ jener Kraftkonstanten, welche die Steifheit des *in-plane* Biegepotentials bestimmen und zu den IKn ψ_8 bzw. ψ_{13} gehören (vgl. Abb. 2.1), um den Faktor 0.5 reduziert.

Abb. B.13 zeigt für das isolierte ALADI^{FM}, dass die Ersetzung des ursprünglichen sPMM-Kraftfeldes (schwarze Linie) durch die sPMM[&] Variation (blau-grüne Linie) die Beschreibung der Amidbanden nahezu unverändert lässt. Die spektralen Positionen und die relativen Intensitäten der Banden AI, AII^l und AIII^u sind identisch. Die einzigen merkbaren Auswirkungen der verringerten Polarisierbarkeiten der N–H-Bindungspotentiale sind eine Rot-Verschiebung der AII^u um 10 cm^{-1} und eine Reduktion der spektralen Lücke zwischen den beiden H_α-Moden um 13 cm^{-1} .

Letztere ist irrelevant, da die spektralen Positionen der H_α-Moden ohnehin durch das nicht-spektroskopische C22-Kraftfeld beschrieben sind. Die Verschiebung der AII^u-Bande ist hingegen interessant, da sie nochmals aufzeigt, dass die gegenseitige Polarisation der beiden AGn einen wichtigen Beitrag zur Aufspaltung der AIII-Bande liefert. Da sich die spektrale Lage der AII^l-Bande nicht verändert bleibt jedoch die Position des AII-Maximums gleich, und die Polarisierbarkeit der N–H-Bindungswinkel wirkt sich letztlich nur auf die Breite der Bande aus. Die in Tab. B.7 aufgeführten Frequenzen des isolierten ALADI^{FM} bleiben somit unverändert. Es sei darauf hingewiesen, dass der Übergang von sPMM zum sPMM[&] Kraftfeld keinen Einfluss auf das Vakuumspektrum von NMA^{FM} hat, da in diesem Fall kein polarisierendes

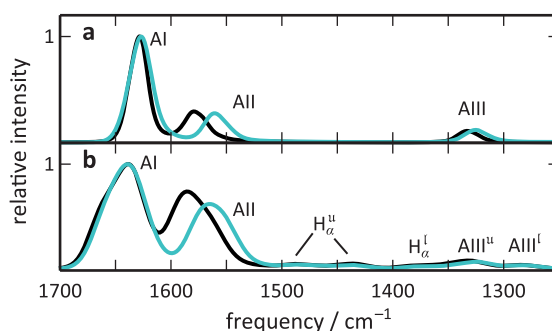


Abb. B.14.: IR-Spektren von (a) NMA^{FM} und (b) ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus sPMM/PMM-MD Simulationen (schwarz) im Vergleich mit sPMM[&]/PMM-MD Resultaten (blau-grün). Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. B.13.

Feld auf die AG wirkt.

Ein anderes Bild ergibt sich jedoch, wenn man den Fall in wässriger Lösung betrachtet, in der die AGn durch starke Reaktionsfelder des Lösungsmittels polarisiert werden. Abb. B.14 zeigt die spektralen Veränderungen, welche sich für NMA^{FM} (a) und ALADI^{FM} (b) in flüssigem GP6P-Wasser ergeben, wenn das sPMM-Kraftfeld (schwarz) durch die Variation sPMM[&] (blau-grün) ersetzt wird.

Im Fall von NMA^{FM} aus Abb. B.14a werden die Banden AII und AIII durch sPMM[&]-Kraftfeld um 18 cm^{-1} bzw. 8 cm^{-1} rot-verschoben, während die AI-Bande nur eine minimale Rot-Verschiebung um 1 cm^{-1} erfährt. Offenbar wirkt sich die verringerte Steifheit der N–H-Bindungswinkel-Potentiale hauptsächlich auf die Position der AII-Bande aus. Auch im Spektrum des Dipeptids in Abb. B.14b bleibt die Frequenz des AI-Maximums weitestgehend unverändert beim Übergang vom sPMM- zum sPMM[&]-Kraftfeld. In diesem Fall werden lediglich die AII-Maxima um 21 cm^{-1} rot-verschoben, während sich die AIII-Banden nicht verändern. Ferner zeigt sich, dass die geringere Steifheit der N–H-Bindungswinkel-Potentiale auch die spektrale Lücke zwischen der oberen und der unteren H_α -Mode um 26 cm^{-1} verringert. Durch die Rot-Verschiebung des AII-Maximums verbessert sich die sPMM-Vorhersage der AII-Frequenz im Vergleich zu experimentellen Daten bzw. Resultaten aus DFT/PMM-MD Simulationen deutlich (siehe Abb. 3.17).

B.5.6. Deuterierungseffekte der Amidbanden

In Kapitel 2 wurden keine Isotopeneffekte der Modellverbindung NMA und des sPMM-Modells von NMA^{FM} betrachtet. Da jedoch an dieser Stelle die Auswirkungen der Deuterierung auf die Spektren von ALADI in wässriger Lösung am Beispiel des Modells ALADI^{FM} in GP6P-Wasser betrachtet werden, macht es Sinn, diese Betrachtungen zusätzlich durch IR-Spektren von deuteriertem NMA^{FM} (aus sPMM/PMM-MD-Simulationen) zu vervollständigen. Die entsprechenden Rechnungen erfolgten mit den in Abschnitt 2.3 beschriebenen Methoden.

sPMM/PMM Modell von deuteriertem NMA^{FM} in GP6P Wasser

Abb. B.15 vergleicht das mittlere IR-Spektrum, welches mithilfe von sPMM/PMM-MD-Simulationen von deuteriertem NMA^{FM} in GP6P-Wasser berechnet wurde (c) mit experimentellen IR-Spektren von deuteriertem NMA in wässriger Lösung [41] (a) und theoretischen Vorhersagen [239] aus DFT/PMM MD-Simulationen von deuteriertem NMA in GP6P-Wasser (b). Um das DFT/PMM-MD Spektrum quantitativ besser mit den experimentellen Daten vergleichen zu können, wurde es mit dem Faktor $f_{MT/BP}^{sol} = 1.02730$ skaliert. Dieser, für das GP6P angepasste, Faktor ist etwas kleiner als der optimale Vakuums-Faktor $f_{MT/BP} = 1.03345$, welcher in dieser Arbeit auf alle DFT/PMM-MD Spektren von NMA^{FM} und ALADI^{FM} angewendet wurde. $f_{MT/BP}^{sol}$ wurde ursprünglich so gewählt [239], dass die AI-Bande des protonierten NMA aus DFT/PMM-MD-Simulationen ihr Maximum exakt an der experimentell bekannte Frequenz hat.

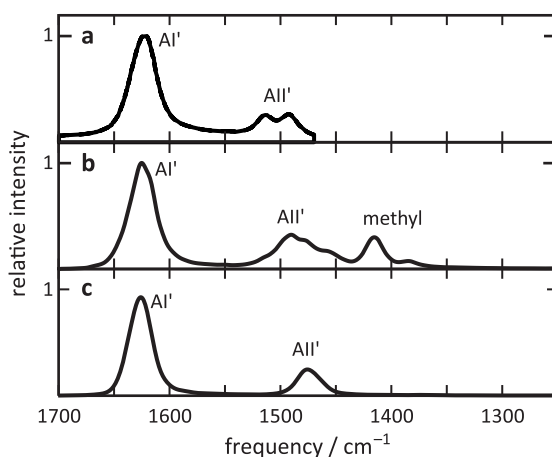


Abb. B.15.: IR-Spektren von deuteriertem NMA aus (a) experimentellen Messungen [41] und (b) aus DFT/PMM-MD-Simulationen [106] (skaliert mit $f_{MT/BP}^{sol} = 1.02730$) werden mit (c) dem Spektrum von deuteriertem NMA^{FM} aus sPMM/PMM-MD-Simulationen verglichen.

Experimentell liegen die AI' und AII'-Bande (Abb. B.15a) bei 1623 cm^{-1} und $\langle 1503 \rangle\text{ cm}^{-1}$ (Mittelwert von 1513 cm^{-1} und 1493 cm^{-1}). Die DFT/PMM-MD-Simulation (Abb. B.15b) reproduziert das spektroskopisch gemessene Spektrum mit Frequenz-Vorhersagen von 1624 cm^{-1} und 1490 cm^{-1} für die Maxima der AI'- bzw. der AII'-Bande sehr gut. Aus den deutlich schnelleren sPMM/PMM-MD-Simulationen ergeben sich Werte (Abb. B.15c) von 1626 cm^{-1} bzw. 1476 cm^{-1} für die beiden Amidbanden der deuterierten Modellverbindung NMA^{FM}. Somit liegt die AI' recht nah bei den experimentellen Werten und DFT/PMM-Vorhersagen von deuteriertem NMA, während die AII'-Frequenz um 27 cm^{-1} unterhalb der entsprechenden experimentellen Bande liegt. Es ist durchaus möglich, dass diese Rot-Verschiebung der AII'-Bande durch die Entkopplung von den Methylmoden in der Modellverbindung NMA^{FM} (vgl. Abschnitt 2.3.2) herrührt.

Protonierte und deuterierte AGn in wässriger Lösung

Tab. B.8 gibt einen Überblick über experimentelle Daten und Ergebnisse aus Computersimulationen, die entweder im Rahmen dieser Arbeit erzeugt wurden oder aus vorangegangenen Arbeiten [40, 41, 106] stammen. Sie zeigt die Amidbanden im mittleren IR-Bereich für protonierte und deuterierte AG-Monomere und Dimere in wässriger Lösung. Mit Ausnahme der DFT/PMM-MD Resultate für NMA in GP6P-Wasser [106], für die der GP6P-spezifische Skalierungsfaktor $f_{MT/BP}^{sol} = 1.02730$ verwendet wurde, wurden alle anderen DFT/PMM-MD Frequenzen in Tab. B.8 mit $f_{MT/BP} = 1.03345$ skaliert.

Tab. B.8.: Frequenzen der Amidbanden AI-AIII bzw. AI' und AII' von AG-Monomeren und Dimeren in Wasser in cm^{-1}

<i>Monomer</i>		protoniert			deuteriert	
Method	Molekül	AI	AII	AIII	AI'	AII'
exp[41]	NMA	1625	1582	1317	1623	⟨1503⟩
DFT-MD[106]	NMA	1625	1571	1318	1624	1490
DFT-MD	NMA ^{FM}	1622	1578	1342	—	—
sPMM-MD	NMA ^{FM}	1628	1579	1333	—	—
sPMM-MD	NMA ^{FM}	—	—	—	1626	1476
<i>Dimer</i>						
exp[40]	ALADI	1639	1553	1307	1636	1479
DFT-MD	ALADI ^{FM}	1648	1555	1308	—	—
sPMM-MD	ALADI ^{FM}	1639	1586	⟨1309⟩	1636	⟨1491⟩

Auswirkung der Deuterierung.

Aus den in Tab. B.8 gelisteten Daten können die spektralen Verschiebungen der Amidbanden von NMA und ALADI, welche bei Deuterierung der AGn gemessen bzw. computergestützt vorhergesagt werden können, berechnet werden.

Tab. B.9 zeigt, dass die experimentell[40, 41, 194, 208] beobachteten Verschiebungen der Banden AI und AII durch Deuterierung im Fall von NMA und ALADI sehr ähnlich sind. Im Fall von NMA, für welches eine DFT/PMM-MD Referenz vorliegt [106], werden die beobachteten Verschiebungen durch die aufwändigen theoretischen Beschreibungen gut vorhergesagt. In den sPMM- bzw. sPMM/PMM-Modellen mit fixierten Methylgruppen werden die Deuterierungseffekte etwas überschätzt.

GNC-Zuordnungen in deuteriertem ALADI^{FM}

Den verschiedenen Banden im IR-Spektrum aus sPMM/PMM-MD-Simulationen von deuteriertem ALADI^{FM} in GP6P-Wasser werden in Abb. 3.18b Normalmoden zugeordnet. An dieser Stelle soll dokumentiert werden, wie diese Zuordnungen zustande kamen. Hierzu zeigt

Tab. B.9.: Verschiebungen der Amidbanden durch Deuterierung in cm^{-1}

Methode	ALADI		NMA	
	AI	AII	AI	AII
exp[40, 41, 194, 208]	-2	-77	-2	-79
DFT/PMM-MD[106]	—	—	-1	-81
	ALADI ^{FM}		NMA ^{FM}	
sPMM/PMM-MD	-3	-94	-2	-103

Abb. B.16 die Ergebnisse einer konformationsaufgelösten GNC-Analyse der MD-Trajektorien aus der Menge $\mathcal{D}_{\text{sPMM/PMM}}$. Analog zur GNC-Analyse des protonierten ALADI^{FM} in GP6P-Wasser (vgl. Abb. B.12b) basiert auch hier die konformationsaufgelöste Zerlegung auf dem Vier-Zustands-Modell, bestehend aus PPII, α' , α_r , and α_l .

Vernachlässigt man abermals den wenig besetzten Zustand α_l und konzentriert sich auf die beiden groben Konformationen $\beta_R = \{\alpha', \alpha_r\}$ und $\alpha_R = \{\text{PPII}\}$, so sieht man, wie schon zuvor im Fall des protonierten ALADI^{FM} in GP6P-Wasser aus Abb. B.12b, dass der $\beta_R \rightarrow \alpha_R$ Übergang dazu führt, dass (i) die AI'-Bande in eine obere und eine untere Komponente aufspaltet und (ii) die Intensität der AII^u-Komponente der AII'-Bande stark zunimmt. Diese Intensitätszunahme ist in der α' -Konformation besonders stark, deren Besetzung durch die sPMM/PMM-

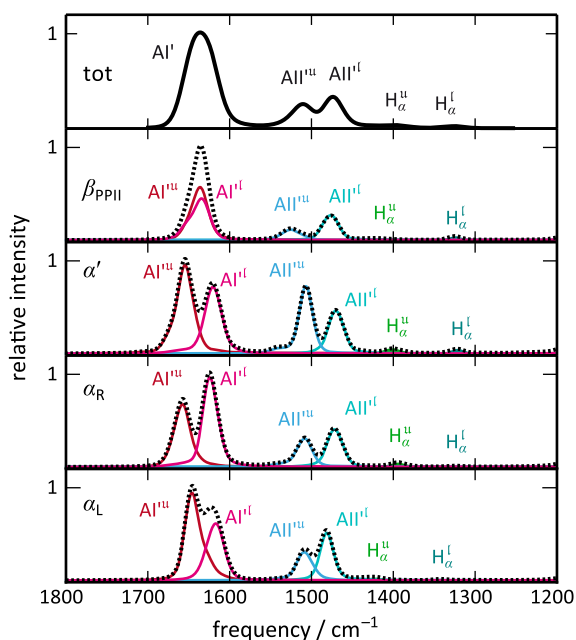


Abb. B.16.: Konformationsaufgelöste GNC-Zerlegungen [84] der IR-Spektren, die aus den MD-Trajektorien $\mathcal{D}_{\text{sPMM/PMM}}$ von deuteriertem ALADI^{FM} in GP6P-Umgebung bei T_0 abgeleitet wurden. Die Zerlegungen werden mit dem sPMM/PMM-MD Gesamtspektrum verglichen, des bereits in Abb. 3.18b gezeigt wurde. Weitere Erklärungen finden sich in der Bildunterschrift zu Abb. B.12

MD-Abtastung des Konformationsraumes stark überschätzt wird (vgl. Unterabschnitt B.5.3). Daraus folgt, dass die relativ starke Intensität der AII^u-Bande im Gesamtspektrum (obere Zeile von Abb. B.16) ein Artefakt der fehlerhaften Abtastung des Konformationsraumes im sPMM-Kraftfeld ist (siehe die Diskussion am Ende von Unterabschnitt 3.4.2).

B.6. Energie-Korrekturkarten

Im Folgenden werden für ALADI und GLYDI die Parameter $c_{a,b} = U_{\text{CMAP}}(\Phi_a, \Psi_b)$ der CMAP-Potentiale (in Bezug auf den Referenzwert $c_{0,0} = U_{\text{CMAP}}(-180^\circ, -180^\circ) \equiv 0$) an allen Gitterpunkten $(\Phi_a, \Psi_b) \in \mathcal{L}$, $a, b = 0, \dots, 23$ [vgl. Glg. (3.11)] aufgelistet.

Tab. B.10.: Parameter $c_{ab}/(\text{kcal/mol})$ der CMAP von ALADI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-180	-180	+0.000	-90	-180	-0.417	0	-180	+7.084	90	-180	+1.021
-180	-165	+0.133	-90	-165	-0.396	0	-165	+4.593	90	-165	+0.838
-180	-150	-0.053	-90	-150	-0.828	0	-150	+2.580	90	-150	+0.322
-180	-135	-0.205	-90	-135	-1.294	0	-135	+1.045	90	-135	-0.158
-180	-120	-0.114	-90	-120	-1.579	0	-120	+0.158	90	-120	-0.571
-180	-105	+0.532	-90	-105	-1.367	0	-105	+0.424	90	-105	-0.550
-180	-90	+1.448	-90	-90	-0.799	0	-90	+1.585	90	-90	-0.383
-180	-75	+2.199	-90	-75	+0.392	0	-75	+3.081	90	-75	-0.130
-180	-60	+2.598	-90	-60	+0.663	0	-60	+4.082	90	-60	+0.386
-180	-45	+2.681	-90	-45	+0.285	0	-45	+2.819	90	-45	+0.942
-180	-30	+2.475	-90	-30	+0.283	0	-30	+1.395	90	-30	+1.537
-180	-15	+2.311	-90	-15	+0.621	0	-15	+0.278	90	-15	+1.492
-180	0	+0.178	-90	0	+0.999	0	0	-0.388	90	0	+0.499
-180	15	-0.261	-90	15	+1.318	0	15	-0.558	90	15	-0.916
-180	30	-0.442	-90	30	+1.077	0	30	+0.062	90	30	-2.094
-180	45	-0.694	-90	45	-0.046	0	45	+1.230	90	45	-2.709
-180	60	-1.156	-90	60	-1.168	0	60	+2.061	90	60	-2.650
-180	75	-1.855	-90	75	-2.157	0	75	+0.242	90	75	-2.311
-180	90	-2.668	-90	90	-2.638	0	90	-1.417	90	90	-2.835
-180	105	-2.958	-90	105	-2.652	0	105	-2.284	90	105	-2.833
-180	120	-2.832	-90	120	-2.480	0	120	-2.175	90	120	-2.322
-180	135	-2.232	-90	135	-1.990	0	135	-0.943	90	135	-1.411
-180	150	-1.384	-90	150	-1.276	0	150	+0.941	90	150	-0.338
-180	165	-0.547	-90	165	-0.669	0	165	+3.228	90	165	+0.638
-165	-180	-0.207	-75	-180	-0.345	15	-180	+3.181	105	-180	+1.043
-165	-165	-0.266	-75	-165	-0.591	15	-165	+1.479	105	-165	+0.857
-165	-150	-0.436	-75	-150	-1.004	15	-150	+0.301	105	-150	+0.420
-165	-135	-0.602	-75	-135	-1.232	15	-135	-0.780	105	-135	-0.000
-165	-120	-0.565	-75	-120	-1.030	15	-120	-0.864	105	-120	-0.420
-165	-105	-0.034	-75	-105	-0.385	15	-105	+0.377	105	-105	-0.408
-165	-90	+0.702	-75	-90	+0.398	15	-90	+2.336	105	-90	+0.032

Tab. B.10.: Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von ALADI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-165	-75	+1.341	-75	-75	+1.456	15	-75	+3.683	105	-75	+0.500
-165	-60	+1.745	-75	-60	+1.064	15	-60	+2.953	105	-60	+1.144
-165	-45	+1.957	-75	-45	+0.706	15	-45	+1.702	105	-45	+1.741
-165	-30	+1.898	-75	-30	+0.942	15	-30	+0.563	105	-30	+1.850
-165	-15	+0.139	-75	-15	+1.549	15	-15	-0.034	105	-15	+1.328
-165	0	-0.289	-75	0	+2.062	15	0	-0.172	105	0	+0.260
-165	15	-0.544	-75	15	+2.193	15	15	+0.197	105	15	-0.905
-165	30	-0.782	-75	30	+1.027	15	30	+1.001	105	30	-1.735
-165	45	-0.960	-75	45	+0.064	15	45	+1.921	105	45	-2.015
-165	60	-1.445	-75	60	-0.950	15	60	+0.414	105	60	-1.668
-165	75	-2.191	-75	75	-1.814	15	75	-1.300	105	75	-2.035
-165	90	-2.894	-75	90	-2.328	15	90	-2.153	105	90	-2.902
-165	105	-3.184	-75	105	-2.451	15	105	-1.938	105	105	-2.841
-165	120	-2.875	-75	120	-2.289	15	120	-0.872	105	120	-2.109
-165	135	-2.171	-75	135	-1.803	15	135	+0.653	105	135	-1.199
-165	150	-1.359	-75	150	-1.089	15	150	+2.762	105	150	-0.061
-165	165	-0.584	-75	165	-0.512	15	165	+5.383	105	165	+0.809
-150	-180	-0.767	-60	-180	-0.776	30	-180	-0.452	120	-180	+0.131
-150	-165	-0.820	-60	-165	-0.886	30	-165	-1.189	120	-165	+0.210
-150	-150	-1.109	-60	-150	-0.931	30	-150	-1.632	120	-150	+0.156
-150	-135	-1.207	-60	-135	-0.403	30	-135	-1.945	120	-135	+0.005
-150	-120	-1.097	-60	-120	+0.533	30	-120	-1.240	120	-120	-0.073
-150	-105	-0.664	-60	-105	+1.456	30	-105	+0.478	120	-105	-0.057
-150	-90	-0.176	-60	-90	+2.310	30	-90	+2.155	120	-90	+0.635
-150	-75	+0.382	-60	-75	+2.158	30	-75	+2.525	120	-75	+1.486
-150	-60	+1.032	-60	-60	+1.266	30	-60	+1.894	120	-60	+2.186
-150	-45	+1.378	-60	-45	+1.231	30	-45	+1.031	120	-45	+2.339
-150	-30	+0.382	-60	-30	+1.835	30	-30	+0.509	120	-30	+2.125
-150	-15	-0.363	-60	-15	+2.586	30	-15	+0.358	120	-15	+1.465
-150	0	-0.717	-60	0	+3.047	30	0	+0.613	120	0	+0.571
-150	15	-0.799	-60	15	+2.146	30	15	+1.202	120	15	-0.334
-150	30	-0.960	-60	30	+0.946	30	30	+1.743	120	30	-0.912
-150	45	-1.186	-60	45	+0.104	30	45	+0.592	120	45	-0.696
-150	60	-1.623	-60	60	-0.550	30	60	-1.354	120	60	-0.501
-150	75	-2.359	-60	75	-1.195	30	75	-2.231	120	75	-1.969
-150	90	-3.095	-60	90	-1.664	30	90	-1.974	120	90	-2.543
-150	105	-3.285	-60	105	-2.157	30	105	-0.798	120	105	-2.489
-150	120	-2.957	-60	120	-2.319	30	120	+0.796	120	120	-1.880
-150	135	-2.227	-60	135	-2.038	30	135	+3.460	120	135	-1.110
-150	150	-1.523	-60	150	-1.477	30	150	+2.431	120	150	-0.312
-150	165	-0.995	-60	165	-0.935	30	165	+0.895	120	165	-0.082
-135	-180	-1.030	-45	-180	-1.015	45	-180	-1.583	135	-180	-0.354
-135	-165	-1.047	-45	-165	-0.175	45	-165	-1.753	135	-165	-0.227
-135	-150	-1.210	-45	-150	+0.783	45	-150	-1.945	135	-150	-0.241
-135	-135	-1.260	-45	-135	+2.053	45	-135	-1.947	135	-135	-0.094

Tab. B.10.: Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von ALADI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-135	-120	-1.336	-45	-120	+3.435	45	-120	-1.286	135	-120	+0.056
-135	-105	-1.131	-45	-105	+3.950	45	-105	+0.059	135	-105	+0.405
-135	-90	-0.821	-45	-90	+3.599	45	-90	+1.175	135	-90	+1.234
-135	-75	-0.247	-45	-75	+2.013	45	-75	+1.387	135	-75	+2.209
-135	-60	+0.610	-45	-60	+1.495	45	-60	+1.139	135	-60	+2.768
-135	-45	+0.761	-45	-45	+1.991	45	-45	+0.789	135	-45	+2.856
-135	-30	-0.275	-45	-30	+2.937	45	-30	+0.760	135	-30	+2.463
-135	-15	-0.620	-45	-15	+3.681	45	-15	+0.995	135	-15	+1.981
-135	0	-0.749	-45	0	+2.816	45	0	+1.359	135	0	+1.259
-135	15	-0.848	-45	15	+1.662	45	15	+1.657	135	15	+0.469
-135	30	-0.893	-45	30	+0.725	45	30	+0.765	135	30	+0.304
-135	45	-1.056	-45	45	+0.262	45	45	-1.177	135	45	+0.194
-135	60	-1.600	-45	60	+0.046	45	60	-2.450	135	60	-0.720
-135	75	-2.440	-45	75	-0.297	45	75	-2.328	135	75	-1.671
-135	90	-3.152	-45	90	-0.858	45	90	-1.161	135	90	-2.089
-135	105	-3.315	-45	105	-1.819	45	105	+0.311	135	105	-2.183
-135	120	-3.007	-45	120	-2.468	45	120	+0.282	135	120	-1.972
-135	135	-2.324	-45	135	-2.591	45	135	-0.011	135	135	-1.780
-135	150	-1.752	-45	150	-2.115	45	150	-0.676	135	150	-1.364
-135	165	-1.248	-45	165	-1.542	45	165	-1.339	135	165	-0.738
-120	-180	-1.038	-30	-180	+0.169	60	-180	-0.737	150	-180	-0.356
-120	-165	-0.907	-30	-165	+1.958	60	-165	-0.769	150	-165	-0.245
-120	-150	-0.928	-30	-150	+3.950	60	-150	-1.031	150	-150	-0.293
-120	-135	-1.249	-30	-135	+5.642	60	-135	-1.209	150	-135	-0.209
-120	-120	-1.488	-30	-120	+4.010	60	-120	-1.003	150	-120	+0.085
-120	-105	-1.588	-30	-105	+3.049	60	-105	-0.290	150	-105	+0.662
-120	-90	-1.224	-30	-90	+2.236	60	-90	+0.264	150	-90	+1.700
-120	-75	-0.545	-30	-75	+1.736	60	-75	+0.532	150	-75	+2.675
-120	-60	+0.594	-30	-60	+2.066	60	-60	+0.593	150	-60	+3.200
-120	-45	+0.129	-30	-45	+3.163	60	-45	+0.650	150	-45	+3.211
-120	-30	-0.457	-30	-30	+3.928	60	-30	+0.896	150	-30	+2.964
-120	-15	-0.563	-30	-15	+2.934	60	-15	+1.329	150	-15	+2.532
-120	0	-0.459	-30	0	+1.805	60	0	+1.619	150	0	+1.896
-120	15	-0.483	-30	15	+0.733	60	15	+1.074	150	15	+1.461
-120	30	-0.383	-30	30	+0.182	60	30	-0.750	150	30	+0.095
-120	45	-0.651	-30	45	+0.375	60	45	-2.350	150	45	-0.320
-120	60	-1.279	-30	60	+0.649	60	60	-2.859	150	60	-0.807
-120	75	-2.327	-30	75	+0.708	60	75	-2.332	150	75	-1.473
-120	90	-3.091	-30	90	+0.034	60	90	-1.369	150	90	-2.053
-120	105	-3.259	-30	105	-1.534	60	105	-1.410	150	105	-2.428
-120	120	-3.002	-30	120	-2.639	60	120	-1.386	150	120	-2.604
-120	135	-2.427	-30	135	-2.727	60	135	-1.449	150	135	-2.329
-120	150	-1.812	-30	150	-2.086	60	150	-1.205	150	150	-1.651
-120	165	-1.332	-30	165	-1.005	60	165	-0.937	150	165	-0.822
-105	-180	-0.704	-15	-180	+2.890	75	-180	+0.431	165	-180	-0.178

Tab. B.10.: Parameter $c_{ab}/(\text{kcal/mol})$ der CMAP von ALADI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-105	-165	-0.610	-15	-165	+5.507	75	-165	+0.288	165	-165	+0.027
-105	-150	-0.810	-15	-150	+4.694	75	-150	-0.075	165	-150	-0.067
-105	-135	-1.307	-15	-135	+2.964	75	-135	-0.511	165	-135	-0.172
-105	-120	-1.647	-15	-120	+1.828	75	-120	-0.687	165	-120	+0.117
-105	-105	-1.716	-15	-105	+1.229	75	-105	-0.458	165	-105	+0.750
-105	-90	-1.280	-15	-90	+1.483	75	-90	-0.278	165	-90	+1.798
-105	-75	-0.374	-15	-75	+2.046	75	-75	-0.027	165	-75	+2.722
-105	-60	+0.483	-15	-60	+3.253	75	-60	+0.313	165	-60	+3.131
-105	-45	+0.002	-15	-45	+4.022	75	-45	+0.683	165	-45	+3.145
-105	-30	-0.246	-15	-30	+2.806	75	-30	+1.094	165	-30	+2.894
-105	-15	-0.117	-15	-15	+1.488	75	-15	+1.596	165	-15	+2.655
-105	0	+0.089	-15	0	+0.431	75	0	+1.390	165	0	+2.251
-105	15	+0.250	-15	15	-0.209	75	15	-0.124	165	15	+0.201
-105	30	+0.331	-15	30	-0.323	75	30	-1.722	165	30	-0.295
-105	45	-0.157	-15	45	+0.435	75	45	-2.710	165	45	-0.464
-105	60	-1.214	-15	60	+1.365	75	60	-2.929	165	60	-0.863
-105	75	-2.272	-15	75	+1.658	75	75	-2.517	165	75	-1.630
-105	90	-2.805	-15	90	-0.143	75	90	-2.359	165	90	-2.313
-105	105	-3.023	-15	105	-1.946	75	105	-2.439	165	105	-2.838
-105	120	-2.825	-15	120	-2.754	75	120	-2.062	165	120	-2.877
-105	135	-2.304	-15	135	-2.280	75	135	-1.476	165	135	-2.314
-105	150	-1.679	-15	150	-0.898	75	150	-0.705	165	150	-1.543
-105	165	-1.176	-15	165	+0.694	75	165	-0.014	165	165	-0.691

Tab. B.11.: Parameter $c_{ab}/(\text{kcal/mol})$ der CMAP von GLYDI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-180	-180	+0.000	-90	-180	-0.469	0	-180	+7.666	90	-180	-0.469
-180	-165	-0.210	-90	-165	-0.696	0	-165	+6.029	90	-165	-0.592
-180	-150	-0.575	-90	-150	-1.026	0	-150	+3.979	90	-150	-0.780
-180	-135	-0.910	-90	-135	-1.390	0	-135	+1.963	90	-135	-1.082
-180	-120	-0.924	-90	-120	-1.570	0	-120	+0.493	90	-120	-1.261
-180	-105	-0.751	-90	-105	-1.329	0	-105	-0.442	90	-105	-1.217
-180	-90	-0.109	-90	-90	-0.815	0	-90	+0.068	90	-90	-0.973
-180	-75	+0.686	-90	-75	+0.013	0	-75	+1.475	90	-75	-0.646
-180	-60	+1.319	-90	-60	+0.607	0	-60	+2.568	90	-60	+0.286
-180	-45	+1.729	-90	-45	+0.556	0	-45	+1.923	90	-45	+1.340
-180	-30	+1.919	-90	-30	+0.748	0	-30	+1.065	90	-30	+2.335
-180	-15	+2.255	-90	-15	+1.296	0	-15	+0.398	90	-15	+2.406
-180	0	+3.452	-90	0	+1.985	0	0	+0.181	90	0	+1.985
-165	-180	-0.146	-75	-180	-0.574	15	-180	+5.808	105	-180	-0.549
-165	-165	-0.406	-75	-165	-0.629	15	-165	+3.536	105	-165	-0.573

Tab. B.11.: Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von GLYDI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-165	-150	-0.750	-75	-150	-0.819	15	-150	+1.530	105	-150	-0.777
-165	-135	-0.956	-75	-135	-0.641	15	-135	-0.177	105	-135	-1.013
-165	-120	-0.833	-75	-120	-0.462	15	-120	-1.157	105	-120	-1.183
-165	-105	-0.613	-75	-105	-0.336	15	-105	-0.791	105	-105	-1.160
-165	-90	+0.004	-75	-90	+0.098	15	-90	+0.796	105	-90	-0.883
-165	-75	+0.788	-75	-75	+0.559	15	-75	+2.125	105	-75	-0.287
-165	-60	+1.296	-75	-60	+0.466	15	-60	+1.784	105	-60	+0.632
-165	-45	+1.913	-75	-45	+0.481	15	-45	+1.067	105	-45	+1.620
-165	-30	+2.268	-75	-30	+1.021	15	-30	+0.387	105	-30	+2.009
-165	-15	+2.880	-75	-15	+1.721	15	-15	+0.269	105	-15	+1.889
-165	0	+1.810	-75	0	+2.614	15	0	+0.669	105	0	+1.402
-150	-180	-0.365	-60	-180	-0.404	30	-180	+3.117	120	-180	-0.707
-150	-165	-0.641	-60	-165	+0.142	30	-165	+1.220	120	-165	-0.717
-150	-150	-0.969	-60	-150	+0.473	30	-150	-0.373	120	-150	-0.816
-150	-135	-1.080	-60	-135	+1.016	30	-135	-1.498	120	-135	-1.027
-150	-120	-0.931	-60	-120	+1.256	30	-120	-1.453	120	-120	-1.179
-150	-105	-0.622	-60	-105	+1.231	30	-105	-0.479	120	-105	-1.114
-150	-90	-0.219	-60	-90	+1.225	30	-90	+0.832	120	-90	-0.791
-150	-75	+0.376	-60	-75	+0.839	30	-75	+1.254	120	-75	-0.162
-150	-60	+1.233	-60	-60	+0.236	30	-60	+0.923	120	-60	+0.759
-150	-45	+2.070	-60	-45	+0.483	30	-45	+0.492	120	-45	+1.318
-150	-30	+2.862	-60	-30	+1.288	30	-30	+0.530	120	-30	+1.495
-150	-15	+1.525	-60	-15	+2.451	30	-15	+1.030	120	-15	+1.414
-150	0	+1.437	-60	0	+3.091	30	0	+1.867	120	0	+1.211
-135	-180	-0.534	-45	-180	+0.700	45	-180	+0.700	135	-180	-0.534
-135	-165	-0.832	-45	-165	+1.868	45	-165	-0.365	135	-165	-0.532
-135	-150	-0.973	-45	-150	+2.877	45	-150	-1.299	135	-150	-0.707
-135	-135	-1.168	-45	-135	+3.347	45	-135	-1.898	135	-135	-0.889
-135	-120	-1.241	-45	-120	+3.213	45	-120	-1.607	135	-120	-1.069
-135	-105	-1.147	-45	-105	+2.617	45	-105	-0.713	135	-105	-1.064
-135	-90	-0.760	-45	-90	+1.615	45	-90	+0.036	135	-90	-0.651
-135	-75	-0.007	-45	-75	+0.667	45	-75	+0.375	135	-75	-0.032
-135	-60	+1.013	-45	-60	+0.174	45	-60	+0.406	135	-60	+0.699
-135	-45	+2.376	-45	-45	+0.926	45	-45	+0.665	135	-45	+1.216
-135	-30	+1.294	-45	-30	+2.323	45	-30	+1.178	135	-30	+1.394
-135	-15	+1.006	-45	-15	+3.100	45	-15	+1.969	135	-15	+1.220
-135	0	+1.180	-45	0	+2.785	45	0	+2.785	135	0	+1.180
-120	-180	-0.707	-30	-180	+3.117	60	-180	-0.404	150	-180	-0.365
-120	-165	-0.780	-30	-165	+4.642	60	-165	-0.903	150	-165	-0.289
-120	-150	-1.070	-30	-150	+5.642	60	-150	-1.475	150	-150	-0.531
-120	-135	-1.461	-30	-135	+5.230	60	-135	-1.670	150	-135	-0.733
-120	-120	-1.607	-30	-120	+3.949	60	-120	-1.616	150	-120	-0.882
-120	-105	-1.625	-30	-105	+2.405	60	-105	-1.117	150	-105	-0.939
-120	-90	-1.298	-30	-90	+0.977	60	-90	-0.684	150	-90	-0.468
-120	-75	-0.379	-30	-75	+0.285	60	-75	-0.195	150	-75	+0.168

Tab. B.11.: Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von GLYDI

Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}	Φ_a	Ψ_b	c_{ab}
-120	-60	+0.860	-30	-60	+0.576	60	-60	+0.305	150	-60	+0.861
-120	-45	+1.187	-30	-45	+1.955	60	-45	+0.949	150	-45	+1.209
-120	-30	+0.765	-30	-30	+3.023	60	-30	+1.771	150	-30	+1.379
-120	-15	+0.940	-30	-15	+2.613	60	-15	+2.630	150	-15	+1.442
-120	0	+1.211	-30	0	+1.867	60	0	+3.091	150	0	+1.437
-105	-180	-0.549	-15	-180	+5.808	75	-180	-0.574	165	-180	-0.146
-105	-165	-0.737	-15	-165	+7.123	75	-165	-0.732	165	-165	-0.192
-105	-150	-1.202	-15	-150	+5.926	75	-150	-0.987	165	-150	-0.438
-105	-135	-1.565	-15	-135	+4.088	75	-135	-1.315	165	-135	-0.731
-105	-120	-1.859	-15	-120	+2.492	75	-120	-1.420	165	-120	-0.876
-105	-105	-1.773	-15	-105	+0.941	75	-105	-1.251	165	-105	-0.744
-105	-90	-1.290	-15	-90	+0.050	75	-90	-1.060	165	-90	-0.255
-105	-75	-0.338	-15	-75	+0.419	75	-75	-0.492	165	-75	+0.481
-105	-60	+0.836	-15	-60	+1.804	75	-60	+0.210	165	-60	+1.120
-105	-45	+0.794	-15	-45	+2.840	75	-45	+1.120	165	-45	+1.414
-105	-30	+0.832	-15	-30	+2.317	75	-30	+2.067	165	-30	+1.651
-105	-15	+1.070	-15	-15	+1.449	75	-15	+2.764	165	-15	+1.812
-105	0	+1.402	-15	0	+0.669	75	0	+2.614	165	0	+1.810

C. Ein spektroskopisches polarisierbares Wassermodell

Wasser (H_2O) ist das biologisch wohl wichtigste Molekül und besitzt eine Vielzahl von faszinierenden Eigenschaften. Auch in spektroskopischer Hinsicht ist dieses Molekül sehr interessant, da seine IR-Spektren, ähnlich wie jene von Proteinen, tiefere Einsichten über die mikroskopischen Strukturen auf molekularer Ebene erlauben [240].

C.1. Spektroskopische Eigenschaften von Wasser

Die schwarze Linie in Abb. C.1 zeigt das experimentelle Absorptionsspektrum von flüssigem Wasser bei Raumtemperatur anhand der Daten von Bertie et al.[241]. Innerhalb des betrachteten Spektralbereichs lassen sich drei verschiedene Banden in den Bereichen $200\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ (i), $1600\text{-}1700\text{ cm}^{-1}$ (ii) und $3000\text{-}3600\text{ cm}^{-1}$ (iii) identifizieren.

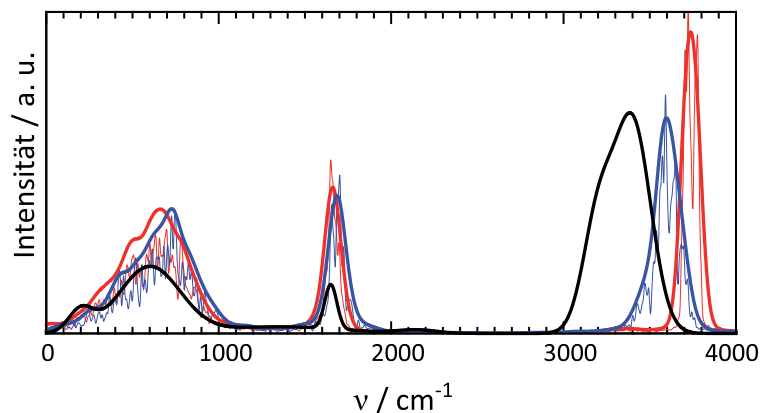


Abb. C.1.: Spektrum von flüssigem Wasser bei Raumtemperatur aus einem Experiment [241] (schwarze Linie) und aus MD-Simulationen (farbige Linien). Für die theoretischen Spektren sind jeweils die gauß-geglätteten Daten (dicke Linien) als auch die verrauschten Rohdaten (dünne Linien) dargestellt. Hierbei zeigen die blauen Linien das FTTCF-Spektrum aus MD-Simulationen mit dem spektroskopischen polarisierbaren Wassermodell. Die roten Linien zeigen hingegen das Spektrum des Wassermodells, wenn die Polarisierbarkeiten abgeschaltet wurden. Abbildung entnommen aus [242]

Die niederfrequenten Banden (i) werden dem Terahertz-Bereich [243] zugeordnet und resultieren aus intermolekularen Schwingungen der gelösten Wassermoleküle miteinander [244]. Ihre Form kodiert die Struktur und Dynamik des Netzwerkes von Wasserstoffbrückenbindungen, welches das Wasser bei verschiedenen Temperaturen oder in der Umgebung gelöster Proteine ausbildet [245].

Die mittlere Bande (ii) resultiert hingegen aus der intramolekularen Biegeschwingung des H–O–H Bindungswinkels der einzelnen H₂O-Moleküle. Da sie sich mit ihrer Lage von 1600-1700 cm⁻¹ im Bereich der spektroskopisch relevanten Amidmoden von Proteinen befindet, kann es zu kohärenten Kopplungen mit den AI-Schwingungen der AGn von Proteinen kommen. Somit haben die vibronischen Eigenschaften des Lösungsmittels Wasser einen gewissen Einfluss auf die IR-Spektren der darin gelösten Proteine [246].

Die hochfrequente, breite Bande (iii) resultiert schließlich aus den schnellen intramolekularen Streckenschwingungen der beiden kovalenten O–H Bindungen. Ihre Form und Lage ist sehr sensitiv für intermolekulare Abstände von Wassermolekülen und gibt Aufschluss über die Struktur und Dynamik der Wasserstoffbrücken-Netzwerke in flüssigem Wasser oder Eis [240, 247, 248]. Besonders deutlich zeigt sich diese Sensitivität beim Vergleich mit der Bandenlage im Fall von gasförmigem Wasser. In diesem Fall liegt diese Bande nämlich bei etwa 3720 cm⁻¹ und somit etwa 300 cm⁻¹ über dem Maximum der entsprechenden Absorptionsbande im IR-Spektrum von flüssigem Wasser aus Abb. C.1.

Ähnlich wie für Protein-Spektren benötigt man für eine korrekte Interpretation der Spektren von Wasser theoretische Methoden, die es erlauben, von molekularen Strukturen auf deren spektrale Signatur zu schließen [240]. Hierzu können zwar quantenchemische Methoden verwendet werden [244, 249], jedoch sind diese bekanntermaßen sehr rechenintensiv und folglich zur Berechnung des, womöglich sogar zeitaufgelösten, IR-Spektrums eines hauptsächlich aus Wasser bestehenden Systems ungeeignet. Die etablierten polarisierbaren und nicht-polarisierbaren MM-Wassermodelle sind zwar schnell, jedoch nur eingeschränkt zur Berechnung von IR-Spektren aus MD-Simulationen geeignet. Viele dieser Wassermodelle sind starr und erlauben keine Atombewegungen entlang der Bindungslängen und des Bindungswinkels. Mit ihnen lassen sich ausschließlich die intermolekularen Schwingungsbanden im Terahertz-Bereich bestimmen [250]. Mit flexiblen Wassermodellen ließen sich zwar theoretisch intramolekulare Schwingungsbanden der Wassermoleküle in kondensierter Phase aus MD-Simulationen berechnen, diese wären jedoch aufgrund der Modellierung der intramolekularen Wechselwirkungen durch nicht-polarisierbare Potentiale von geringer Qualität. Die genannten solvatochromen Verschiebungen der Banden innerhalb des IR-Spektrums von Wasser können durch die etablierten Wassermodelle deshalb nicht reproduziert werden. Daher werden MD-Simulationen meist nur zum Erzeugen der Lösungsmittelstrukturen verwendet, aus denen dann im Anschluss die IR-Spektren mithilfe vereinfachter Methoden [251, 252] bestimmt werden. Das sPMM-Kraftfeld bietet sich mit seiner einzigartigen Fähigkeit, auch die intramolekularen Bindungspotentiale dynamisch auf die elektrostatische Umgebung reagieren zu lassen, somit als Basis für die Entwicklung eines neuartigen Wassermodells an, mit welchem es möglich wird, die IR-Spektren von Wasser effizient und akkurat aus MD-Simulationen zu berechnen.

C.2. Vorarbeiten in der Arbeitsgruppe

Im Rahmen der Bachelorarbeit von Maxim Wandrowski [242] wurde ein erster Prototyp für solch ein spektroskopisches polarisierbares Wassermodell entwickelt und getestet. Um diesen Prototyp zu parametrisieren und energieerhaltende MD-Simulationen durchzuführen

wurden einige der, vor mir im Rahmen meiner Arbeit an dieser Dissertation entwickelten, Polarisationsmodelle und Software-Tools verwendet. Dies wurde insbesondere dadurch möglich, dass sich die Implementierungen (vgl. Unterabschnitt 4.1.4) ohne weitere Programmierarbeiten auf beliebige Molekülklassen anwenden lassen.

In der zitierten Arbeit wurden die gebundenen Wechselwirkungen eines Wassermoleküls durch ein quadratisches Potential der Form

$$U_b(\boldsymbol{\eta}) = \frac{1}{2} \sum_{i,j=1}^M k_{ij} (\eta_i - \eta_i^0) (\eta_j - \eta_j^0) \quad (\text{C.1})$$

modelliert, wie es in spektroskopischen Kraftfeldern üblich ist. Die Geometrie des Wassermodells wird darin durch $M = 3$ nicht-redundante IKn η_i , $i = 1, \dots, M$, dargestellt, welche in der Menge $\boldsymbol{\eta} = \{\eta_1, \dots, \eta_M\}$ zusammengefasst sind. Die ersten beiden IKn η_1 und η_2 repräsentieren die beiden O–H Bindungslängen und die Dritte, η_3 , entspricht dem zentralen H–O–H Bindungswinkel. Deren Gleichgewichtslagen η_i^0 und die Kraftkonstanten k_{ij} , welche die Form des Potentials U_b aus Glg. (C.1) festlegen, wurden aus DFT-Rechnungen an einem isolierten Wassermolekül gewonnen. In weiteren Rechnungen wurden homogene elektrostatische Felder unterschiedlicher Ausrichtung und Stärke an das Wassermolekül angelegt und die Kraftkonstanten unter diesen Bedingungen bestimmt.

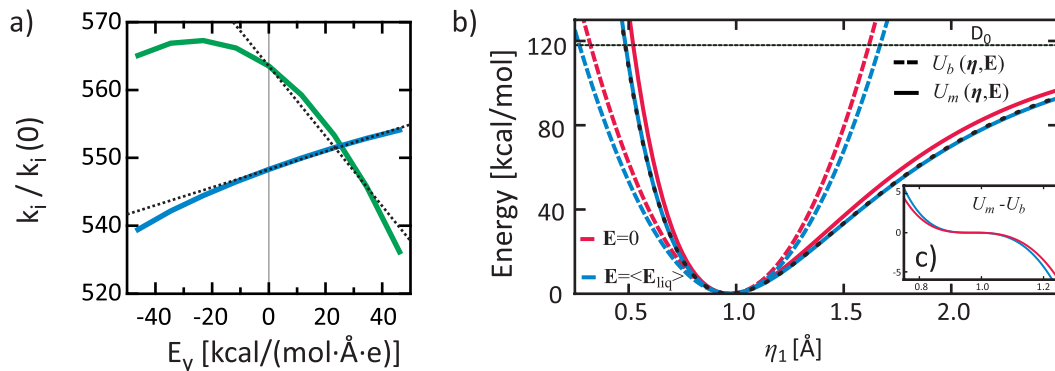


Abb. C.2.: (a) Feldabhängigkeit der diagonalen Kraftkonstanten k_{ii} von Wasser in einem homogenen elektrostatischen Feld entlang der Winkelhalbierenden (Daten entnommen aus [242]). (b) Verlauf des feldabhängigen Morse-Potentials (durchgezogene Linien) und des harmonischen Potentials (gestrichelte Linien) zur Beschreibung der O–H Bindungslänge η_1 im Nullfeldfall $\mathbf{E} = 0$ (rot) und im Fall $\mathbf{E} = \langle \mathbf{E}_{\text{liq}} \rangle$ (blau). (c) Differenz der beiden Potentialbeschreibungen als Maß für die Anharmonizität des Morse-Potentials.

Abb. C.2 (a) zeigt nun die feldinduzierten Verschiebungen der diagonalen Kraftkonstanten k_{ii} von Wasser im homogenen elektrostatischen Feld \mathbf{E} . Die betrachtete y -Richtung des Feldes zeigt entlang der Winkelhalbierenden des Wassermoleküls und entspricht der Vorzugsrichtung des mittleren, in kondensierter Phase auf ein Wassermolekül wirkenden, Feldes $\langle \mathbf{E}^{\text{liq}} \rangle$ [187].

Die grüne Linie stellt die Kraftkonstanten k_{11} und k_{22} der beiden Bindungslängen dar, die aufgrund der Symmetrie für Felder entlang der Winkelhalbierenden stets den gleichen Wert

haben. Ferner zeigt die blaue Linie den Verlauf der Kraftkonstante k_{33} des Bindungswinkels für die verschiedenen Feldstärken. Da alle Kraftkonstanten eine gewisse Abhängigkeit von polarisierenden Feld \mathbf{E} aufwiesen, wurde im nächsten Schritt versucht, diese möglichst einfach zu beschreiben. Obwohl die Kraftkonstanten k_{11} und k_{22} in der Abbildung eine eher quadratische Abhängigkeit vom Feld aufweisen, wurde in Anbetracht der Tatsache, dass $\langle \mathbf{E}^{\text{liq}} \rangle_y$ im Wertebereich von 30–40 Kcal/[mol e Å] liegt, eine lineare Beschreibung für deren Feldabhängigkeit gewählt. Die dadurch entstehenden Fehler der Kraftkonstanten-Beschreibung liegen in einem Feldstärkebereich, welcher unter realistischen Bedingungen nicht vorkommt. Die schwarzen gestrichelten Linien zeigen die resultierenden Ausgleichsgeraden für die Feldabhängigkeit der diagonalen Kraftkonstanten. Alle Kraftkonstanten wurden schließlich durch die lineare Antwortfunktion

$$k_{ij}(\mathbf{E}) = k_{ij}^0 + \alpha_{ij} \mathbf{E}^T \quad (\text{C.2})$$

als feldabhängige Parameter $k_{ij} \equiv k_{ij}(\mathbf{E})$ beschrieben. Die Polarisierbarkeits-Matrizen α_{ij} wurden hierzu aus den genannten DFT-Rechnungen von Wasser in homogenen Feldern bestimmt. Zusammen mit einer Beschreibung der nicht-gebundenen Wechselwirkung durch drei Partialladungen, einen Deformationsdipol sowie einer vdW-Kugel am Sauerstoff ergab sich somit ein erster Prototyp für ein spektroskopisches polarisierbares Wassermodell.

Die blaue Linie in Abb. C.1 zeigt das IR-Spektrum aus einer MD-Simulation einer Wasserbox, welche insgesamt 2133 dieser neuartigen Wassermodelle enthielt [242]. Ferner zeigt die rote Linie das Spektrum des ansonsten identischen Simulationssystems, wenn die Polarisierbarkeit der Kraftkonstanten des Wassermodells durch die Wahl $\alpha_{ij} = 0$, $i, j = 1, \dots, M$ künstlich abgeschaltet wurde. In diesem Fall befindet sich die hochfrequente Bande bei ca. 3750 cm^{-1} , was in etwa der spektralen Position im Gasphasenspektrum entspricht [242], und liegt somit 350 cm^{-1} oberhalb des experimentellen Wertes von ca. 3400 cm^{-1} (schwarze Linie) für flüssiges Wasser bei Raumtemperatur.

Im Vergleich mit der blauen Kurve kann man nun erkennen, dass die polarisierbaren Kraftkonstanten eine Verbreiterung dieser Bande sowie eine Rot-Verschiebung um etwa 150 cm^{-1} bewirken. Somit wirken sich die intramolekularen Polarisierungseffekte stark auf das resultierende Spektrum und verringern die Abweichung dieser wichtigen Streckschwingungs-Bande vom experimentellen Wert um etwa die Hälfte. Die restlichen Banden sind weniger stark von diesen Polarisierungseffekte betroffen und sollen auch nicht weiter diskutiert werden.

Es lässt sich insgesamt feststellen, dass dieser erste Prototyp eines spektroskopischen Wassermodells die solvatochromen Verschiebungen innerhalb der IR-Spektrums qualitativ richtig beschreibt. Dies nährt die Hoffnung, dass es zügig zu einem finalen Modell weiterentwickelt werden kann, welches eine akkurate Bestimmung des IR-Spektrums eines Wassersystems aus MD-Simulationen ermöglichen würde.

C.3. Polarisierbares Morse-Potential

An dieser Stelle seien abschließend ein Paar Gedanken formuliert, wie die Überschätzung der hochfrequenten Bande um etwa 150 cm^{-1} im spektroskopischen polarisierbaren Wassermodell durch eine entsprechende Modifikation des Potentials der gebundenen Wechselwirkung U_b korrigiert werden könnte. Ein möglicher Grund für die Überschätzung der genannten Bande ist die Beschreibung der O-H Bindungslängen im Rahmen der harmonischen Näherung aus Glg. (C.1). Da durch ein derartiges Modell keine temperaturabhängigen anharmonische Effekte erfasst werden, welche zu einer Rot-Verschiebung der Bandenlagen führen können, empfiehlt es sich, für die beiden Bindungslängen η_1 und η_2 eine andere Potentialfunktion zu wählen. Dies kann dadurch erreicht werden, dass das modifizierte Potential der gebundenen Wechselwirkungen

$$\tilde{U}_b(\boldsymbol{\eta}) \equiv U_b(\boldsymbol{\eta}) + U_m(\boldsymbol{\eta}) \quad (\text{C.3})$$

zusätzlich zum quadratischen Term U_b noch einen Potentialterm U_m der Form

$$U_m(\boldsymbol{\eta}) \equiv \sum_{i=1}^2 D_i \left[1 - e^{-a_i(\eta_i - \eta_i^0)} \right]^2 \quad (\text{C.4})$$

enthält. Dieses sog. Morse-Potentials [253] führt die Bindungslängen einer anharmonischen Beschreibung zu, welche die Deformationsenergien entlang der kovalenten O-H Bindungen η_1 und η_2 deutlich realistischer modelliert als das harmonische Potential. Die diagonalen Beiträge der beiden Bindungslängen zum harmonischen Potential U_b müssen freilich durch Nullsetzen der zugehörigen Kraftkonstanten k_{11} und k_{22} sowie der Polarisierbarkeiten α_{11} und α_{22} eliminiert werden. Allerdings kann man die Kraftkonstanten noch zur Bestimmung der freien Parameter des Morse-Potentials weiterverwenden.

In Glg. (C.4) entspricht der Parameter D_i der Dissoziationsenergie, welche benötigt wird, um die O-H Bindung η_i aufzubrechen, und der Parameter a_i legt die Steifheit des Potentials um die Ruhelage η_i^0 fest. Er lässt sich aus den, bereits aus DFT-Rechnungen bekannten, harmonischen Kraftkonstanten k_{ii} und der Dissoziationsenergie D_i ableiten. Fordert man hierzu, dass die harmonische Näherung des Morse-Potentials in der Gleichgewichtslage $\eta_i = \eta_i^0$ genau diesen Kraftkonstanten entsprechen soll, also $\partial^2 U_m / \partial \eta_i^2 |_{\eta_i = \eta_i^0} \stackrel{!}{=} k_{ii}$, dann ergibt sich nach einer einfachen Umformung die Form

$$a_i = \sqrt{\frac{k_{ii}}{2D_i}} \quad (\text{C.5})$$

für die Parameter a_i [254]. Für die Dissoziationsenergie D_i kann hierbei der experimentelle Wert [255] verwendet werden. Somit ist es ohne weiteren Parametrisierungsaufwand möglich, das harmonische Potential der O-H Bindungslängen η_1 und η_2 in ein Morse-Potential der Form (C.4) zu überführen.

Setzt man nun die feldabhängige Form der Kraftkonstanten aus Glg. (C.2) in Glg. (C.5) ein, so ergibt sich für das Morse-Potential aus Glg. (C.4) die feldabhängige Form

$$U_m(\boldsymbol{\eta}, \mathbf{E}) = \sum_{i=1}^2 D_i \left[1 - e^{-\sqrt{\frac{k_{ii}^0 + \boldsymbol{\alpha}_{ii} \mathbf{E}^T}{2D_i}} (\eta_i - \eta_i^0)} \right]^2. \quad (\text{C.6})$$

In Abb. C.2 (b) soll nun der Unterschied des Morse-Potentials U_m im Vergleich mit dem harmonischen Potential U_b am Beispiel O–H Bindungslänge η_1 dargelegt werden. Hierzu zeigt die Abbildung die Potentialverläufe im Falle des verschwindenden polarisierenden Feldes $\mathbf{E} = 0$ der beiden Beschreibungen als rote Linien. Man kann gut erkennen, dass das Morse-Potential (durchgezogene Linie) im Bereich der Gleichgewichtslage $\eta_i = \eta_i^0 = 0.97 \text{ \AA}$ der harmonischen Beschreibung (gestrichelte Linie) entspricht, und sich für weitere Auslenkungen mehr und mehr anharmonisch verhält. Bei sehr tiefen Temperaturen entspräche das Schwingungsverhalten der Bindungslänge η_1 im Morse-Potential somit einem harmonischen Oszillator mit der Kraftkonstante k_{11} und erst bei höheren Temperaturen wäre ein anharmonisches, niederfrequenteres Schwingungsmuster zu erwarten.

Die Abbildung zeigt zudem die Auswirkungen der polarisierbaren Kraftkonstante $k_{11}(\mathbf{E})$ im Falle des anliegenden Feldes $\mathbf{E} = \langle \mathbf{E}_{\text{liq}} \rangle$ auf die beiden Potentialverläufe anhand der blauen Linien. Durch die feldinduzierte Abschwächung der Kraftkonstante wird das harmonische Potential (gestrichelte Linie) im Vergleich zum Nullfeldfall erwartungsgemäß etwas aufgeweitet. Man erwartet eine Rot-Verschiebung der entsprechenden Schwingungsmoden entlang der Bindungslänge η_1 . Auch das Morse-Potential (durchgezogene Linie) wird durch das polarisierende Feld aufgeweitet, was nicht weiter überrascht, da es ja aufgrund der Wahl des Parameters a_1 nach Glg. (C.5) definitionsgemäß an die harmonische Beschreibung gekoppelt ist. Betrachtet man nun jedoch in Abb. C.2 (c) die Differenz der beiden Potentialbeschreibungen, welche ein Maß für die Anharmonizität des Morse-Potentials ist, so erkennt man, dass deren Betrag im feldexponierten Fall größer ist als im feldfreien. Diese feldinduzierte Zunahme von Anharmonizität im Morsepotential bewirkt eine zusätzliche Rot-Verschiebung der O–H Schwingungsbande. Dies nährt die Hoffnung, dass die Überschätzung der breiten O–H Streck-schwingungsbande in Abb. C.1 durch das spektroskopische polarisierbare Wassermodell durch die Verwendung der modifizierten Potentialfunktion \tilde{U}_b aus Glg. (C.3) verkleinert werden kann.

Die polarisierbare Form des Morse-Potentials aus Glg. (C.6) bringt jedoch aufgrund seiner komplexen Abhängigkeit vom polarisierenden Feld \mathbf{E} einige Probleme mit sich, wenn man die Frage nach der Energieerhaltung beantworten möchte. Deswegen soll im Folgenden gezeigt werden, dass sich das polarisierbare Morse-Potential durch eine lineare Funktion des elektrostatischen Feldes nähern lässt. Wenn man zu diesem Zweck das Morse-Potential aus Glg. (C.6) bis zur ersten Ordnung von \mathbf{E} Taylor-entwickelt, lässt es sich nach ein paar Umformungen durch die Form

$$\tilde{U}_m(\boldsymbol{\eta}, \mathbf{E}) = U_m(\boldsymbol{\eta}, 0) - \mathbf{E} \boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\eta}) \quad (\text{C.7})$$

als Summe des Nullfeld-Morsepotentials $U_m(\boldsymbol{\eta}, 0)$ und der Energie des Deformationsdipols

$$\boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\eta}) \equiv - \sum_{i=1}^2 \frac{\boldsymbol{\alpha}_{ii}}{2a_i^0} (\eta_i - \eta_i^0) \left(e^{a_i^0 (\eta_i - \eta_i^0)} - 1 \right) e^{-2a_i^0 (\eta_i - \eta_i^0)} \quad (\text{C.8})$$

im elektrostatischen Feld \mathbf{E} ausdrücken. In Glg. (C.8) wurde hierzu Nullfeld-Parameter $a_i^0 \equiv \sqrt{k_{ii}^0/(2D_i)}$ verwendet.

Um die Qualität der linearen Näherung aus Glg. (C.7) abschätzen zu können, ist deren Potentialverlauf entlang der Bindungslänge η_1 im mittleren Feld $\langle \mathbf{E}_{\text{liq}} \rangle$ als schwarze gestrichelte Linie in Abb. C.2 (b) eingezeichnet. Man kann erkennen, dass die Näherung ziemlich genau auf dem Verlauf des exakten Morse-Potentials aus Glg. (C.6) liegt und somit eine sehr gute Beschreibung darstellt. Durch die lineare Abhängigkeit vom Feld \mathbf{E} ist es nun möglich geworden, die energieerhaltenden Kräfte des polarisierbaren Morse-Potentials ganz einfach zu bestimmen.

Die atomaren Kräfte, welche schließlich aus dem polarisierbaren Morse-Potential U_m aus Glg. (C.7) resultieren, setzen sich dann aus einem gebundenen Beitrag entlang der Bindungslängen η_1 und η_2 sowie einem nichtgebundenen Beitrag, resultierend aus der Wechselwirkung des Morse-Deformationsdipols $\boldsymbol{\mu}(\boldsymbol{\eta})$ mit dem Feld \mathbf{E} , zusammen. Nur unter Berücksichtigung beider Beiträge lässt sich eine hamiltonsche Dynamik aus der Potentialfunktion U_m ableiten.

Es scheint somit durchaus möglich, ein akkurates spektroskopisches polarisierbares WassermodeLL zu entwickeln. Hierzu muss zunächst noch das polarisierbare Morse-Potential aus Glg. (C.7) implementiert werden, was jedoch aufgrund der modularen Programmierung des verantwortlichen Programmteils innerhalb der Softwarepakets IPHIGENIE keinen Aufwand bedeutet. Glücklicherweise müssen zudem keine neuen Parameter bestimmt werden, da sich die bereits bestimmten harmonischen Kraftkonstanten weiterverwenden lassen. Als nächster Schritt in der Entwicklung des Modells wäre schließlich noch zu prüfen, inwieweit sich die Beschreibung der elektrostatischen Signatur verbessern lässt, um auch die niederfrequenten intermolekularen Schwingungsmoden möglichst präzise vorhersagen zu können. Hierbei stellt sich ferner die Frage, ob sich Erweiterungen der Elektrostatik-Beschreibung durch induzierbare Dipole oder zusätzliche masselose Ladungsaufpunkte auf das intramolekulare Schwingungsverhalten des H_2O auswirken und welche Auswirkungen dadurch zu erwarten sind.

D. Bisherige Versuche der Kraftfelderweiterung

Wie in Abschnitt 1.7 der Einleitung bereits erwähnt, knüpft diese Dissertation an zwei Vorgängerarbeiten [119, 127] aus der Arbeitsgruppe an, in denen die Grundzüge des PMMII-Kraftfeldes entwickelt wurden, welches, erweitert um einen energieerhaltenden Formalismus, in das sPMM-Kraftfeld Einzug erhalten hat. In den genannten Arbeiten wurde gezeigt, dass es möglich ist, durch die Beschreibung der gebundenen Wechselwirkungen der IKn innerhalb von AGn mit einer quadratischen Potentialfunktion der Form (1.13) und durch die Verwendung von polarisierbaren, explizit vom externen elektrostatischen Feld abhängigen, Kraftkonstanten der Form (1.24) die spektralen Positionen der Amidbanden einzelner AGn sowohl im isolierten Fall als auch in wässriger Lösung relativ genau vorherzusagen (siehe Unterabschnitt 1.6.2). Die damaligen Limitationen des PMMII-Kraftfeldes werden in Unterabschnitt 1.6.2 aufgelistet und definieren den genauen Zustand des Kraftfeldes zum Zeitpunkt meiner Übernahme des Projektes von Bernhard Schropp im Jahr 2010. In meiner Dissertation werden nun sowohl der mathematische Formalismus komplettiert, als auch aufgezeigt, wie durch Einführung und Kombination unterschiedlicher Polarisationsmodelle die damaligen Limitationen von PMMII überwunden werden können.

Zwei jener Limitationen, welche in dieser Arbeit unter anderem beantwortet werden, war (i) die Verletzung der Energieerhaltung durch die Feld-polarisierbaren Kraftkonstanten, sowie (ii) die unkorrekte Vorhersage der relativen Intensitäten der Amidbanden AI und AII. Um die Vorhersage der relativen Intensitäten (ii) zu verbessern wird in Kapitel 2 ein Dipolfluss-Modell für AGn entwickelt und dessen erfolgreiche Anwendung demonstriert. Für die energieerhaltende Formulierung der feldabhängigen Kraftkonstanten (i) wird in Unterabschnitt 2.1.4 zunächst die neue Größe des Deformationsdipols zweiter Ordnung eingeführt und anschließend werden in Unterabschnitt 2.2.2 die, für eine Hamilton'sche Dynamik essentiellen, atomaren Kraftbeiträge hergeleitet. Deren Relevanz für die Energieerhaltung wird schließlich in Abschnitt A.6 demonstriert.

Für die beiden genannten Probleme skizzierte auch Bernhard Schropp bereits im Anhang seiner Dissertation [127] Lösungswege, welche mögliche Anknüpfungspunkte für die Weiterentwicklung eines spektroskopischen polarisierbaren Kraftfeldes darstellten. Anstelle von Dipolflüssen schlug er die Verwendung von Ladungsflüssen vor, um die Intensitäten der Amidmoden (ii) zu korrigieren. Um die Frage nach der Energieerhaltung (i) zu beantworten schlug er vor, die Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten zunächst in eine Potentialabhängigkeit zu überführen. Diese Umformung erlaubte ihm anschließend die Einführung einer neuen elektrostatischen Größe, der sog. *virtuellen Ladungen*, deren Wechselwirkung mit elektrostatischen Potentialen zu Energieerhaltung führte. In der, in dieser Arbeit verwendeten, Nomenklatur könnten die virtuellen Ladungen auch als "Deformationsladungen 2. Ordnung" bezeichnet werden. Es

soll im Folgenden auf die Vorschläge von Schropp [127] zur Lösung der Probleme (i) und (ii) eingegangen, deren Limitationen benannt und die Unterschiede zu den in dieser Arbeit beschrittenen Lösungswegen herausgestellt werden.

D.1. Intensität der Amidmoden AI und AII

Bereits 1993 wurde von Torii [130] die Implementierung von Ladungsflüssen für die Berechnung der IR-Intensitäten von Polypeptiden mittels Kraftfeldern vorgeschlagen und gezeigt, dass Schwingungsanalysen kleiner Peptide das Intensitätsverhältnis der AI- und AII-Bande bei der Verwendung von statischer Partiaalladungen unkorrekt, bei Berücksichtigung von Ladungsflüssen hingegen korrekt vorhersagen. Spätere Arbeiten schlugen auch die Kombination von Ladungs- und Dipolflussmodellen zur verbesserten Vorhersage von Intensitäten in Absorptionsspektren vor [123, 128, 129]. Wie in Abschnitt 1.4.2 der Einleitung dargestellt, ist es mit einem statischen Punktladungs-Modell nicht möglich, den Gradienten des molekularen Dipolmoments realistisch wiederzugeben, welcher nach Glg. (1.5) letztlich die Intensitäten der Normalmoden bestimmt. Die zitierten Ladungs- und Dipolflussmodelle [123, 128–130] verfolgen somit alle das Ziel, den molekularen Dipolgradienten aus quantenmechanischen Referenzrechnungen bestmöglich zu reproduzieren, um dadurch eine realistische Beschreibung der IR-Intensitäten zu gewährleisten.

In Anhang B seiner Dissertation [127] weist Schropp auf die Tatsache hin, dass die Verwendung von statischen Partiaalladungen im PMMII-Kraftfeld ursächlich für die unkorrekte Vorhersage der Amidbanden-Intensitäten sein könnte. Er schlägt vor, das bisherige Elektrostatikmodell um Ladungsflüsse in Form von geometrieabhängigen Ladungen zu erweitern, und zeigt anhand von MD-Simulationen von NMA in einem nicht-polarisierbaren Vierpunkt-Wassermodell [131] auf, dass die Inklusion von Ladungsflüssen bei der Berechnung des molekularen Dipolmoments das Intensitätsverhältnis von AI- und AII-Bande verbessert (siehe Abb. C.1 in Literaturzitat [127]).

Zu diesem vorläufigen Ergebnis bemerkt Schropp aber auch, dass in seiner Implementierung zusätzliche, damals unbekannt, Energie- und Kraftbeiträge der Ladungsflüsse vernachlässigt wurden und seine Simulationen daher keine physikalisch sinnvolle Dynamik liefern [127]. Diese, für eine energieerhaltende Dynamik notwendigen, Kraftbeiträge wurden erst später von mir abgeleitet und implementiert. Im Folgenden sollen diese Energiebeiträge und die damit einhergehenden Konsequenzen auf das Schwingungsverhalten der C'=O Bindungslänge diskutiert werden.

D.1.1. Spektroskopische Konsequenzen korrekter Energieerhaltung

Bei genauer Betrachtung der Energieterme des Ladungsfluss-Modells von Schropp [127] erkennt man, dass im Falle eines externen Feldes spektroskopische Artefakte auftreten, welche

die Qualität der Vorhersagen beeinflussen. Der Grund hierfür sind Kraftbeiträge entlang all jener Bindungslängen der AG, deren Auslenkungen Ladungsflüsse induzieren.

Am Beispiel einer in y -Richtung orientierten $C'=O$ Bindung (siehe Abb. 1.7) soll nun dargestellt werden, welche Auswirkungen ein Ladungsfluss-Modell im Fall eines anliegenden externen Feldes hat. Das externe Feld $\mathbf{E} \equiv (0, E_y, 0)^T$ wird hierbei als homogen und in y -Richtung zeigend angenommen, eine Näherung die in der Kraftfeld-Entwicklung stets verwendet wurde [37, 72, 127]. Wird der Einfachheit halber der Ladungsfluss innerhalb der AG auf die $C'=O$ Gruppe reduziert, so ergeben sich nach Glg. (C.2) aus Schropp [127] die beiden geometrieabhängigen Ladungen

$$q_o = q_o^0 + \gamma(l_{C'O} - l_{C'O}^0) \quad \text{und} \quad q_C = q_C^0 - \gamma(l_{C'O} - l_{C'O}^0), \quad (\text{D.1})$$

welche aufgrund der Ladungserhaltungs-Bedingung durch den gemeinsamen Ladungsfluss-Parameter $\gamma \equiv \gamma_{C,C=O} = -\gamma_{O,C=O}$ bestimmt werden. Im externen Potential φ ergibt sich für die elektrostatische Energie

$$U = \varphi_o q_o + \varphi_C q_C, \quad (\text{D.2})$$

wobei φ_o und φ_C das Potential am Ort des Sauerstoff- bzw. des Kohlenstoffatoms C' bezeichnen, durch Einsetzen der geometrieabhängigen Ladungen aus Glg. (D.1) der Ausdruck

$$U = U^{nb} + U^b, \quad (\text{D.3})$$

welcher sich aus dem Beitrag

$$U^{nb} \equiv \varphi_o q_o^0 + \varphi_C q_C^0 \quad (\text{D.4})$$

der statischen Partialladungen, sowie dem Energiebeitrag

$$U^b \equiv \gamma(l_{C'O} - l_{C'O}^0) [\varphi_o - \varphi_C] \quad (\text{D.5})$$

der geometrieabhängigen Ladungsflüsse im externen Potential zusammensetzt.

Ein homogenes Feld in y -Richtung (siehe Abb. 1.7) lässt sich durch

$$E_y = -\frac{\varphi_o - \varphi_C}{l_{C'O}} \quad (\text{D.6})$$

aus den Potentialdifferenzen zwischen den Orten der Atome O und C' berechnen. Setzt man diesen Ausdruck für das Feld in Glg. (D.5) ein, so ergibt sich für die Potentialfunktion mit

$$U^b = -\gamma E_y [l_{C'O}^2 - l_{C'O}^0 l_{C'O}^0] \quad (\text{D.7})$$

ein Polynom zweiter Ordnung in $l_{C'O}$. Dieser Beitrag verstärkt oder verringert in harmonischer Näherung die effektive Kraftkonstante dieser wichtigen polaren Bindung in Abhängigkeit vom externen Feld \mathbf{E} , und hat somit einen Einfluss auf die spektrale Position der AI-Bande, welche aus einer nahezu reinen $C'=O$ Streckschwingung besteht (vgl. Abb. 1.4). Während meiner Arbeit am sPMM-Kraftfeld zeigte sich, dass die aus Glg. (D.7) resultierenden, später von mir implementierten, Kraftbeiträge starke negative Auswirkungen auf die Amidbandenlagen von gelösten NMA als auch auf die Modenkopplungen in isolierten Dipeptiden hatten.

D.1.2. Unterschiede zum Dipolfluss-Modell

Die Artefakte auf die spektroskopischen Eigenschaften führten dazu, dass kein Ladungsfluss-Modell, sondern letztlich ein Dipolfluss-Modell in das sPMM-Kraftfeld implementiert wurde, in welchem keine derartigen Artefakte zu erwarten sind. Wie in Abschnitt 1.4.2 angemerkt, sind die beiden Modellklassen zwar in Hinblick auf die Beschreibung des Dipolgradienten und somit auch der IR-Intensitäten prinzipiell äquivalent anwendbar, jedoch sind deren Energiefunktionen und folglich deren vibronische Eigenschaften grundlegend verschieden, wie im Folgenden gezeigt wird.

Energiefunktion Interessant ist der Vergleich des Energieausdrucks (D.7) mit dem Energieausdruck eines Polarisationsdipols erster Ordnung im externen Feld. Durch Einsetzen des Deformationsdipols μ_f aus Glg. (2.22) in den Energieterm aus Glg. (2.23) und Verwendung der Def. (1.10) ergibt sich, wenn wir uns abermals auf Polarisierungseffekte bei Auslenkung der C'=O Bindung beschränken, hierfür der Ausdruck

$$U_{\eta,f} = -E_y d_{y,\text{CO}}^{\zeta} (l_{\text{CO}} - l_{\text{CO}}^0). \quad (\text{D.8})$$

Dieser Energieausdruck hängt anders von der C'=O Bindungslänge ab, als jener der Polarisationsladungen aus Glg. (D.7). Während Letztgenannter ein Polynom 2ter Ordnung von l_{CO} darstellt und somit das Oszillationsverhalten der C'=O Bindungslänge bestimmt, verläuft die Energiefunktion des Deformationsdipols erster Ordnung linear mit l_{CO} . Die Verwendung von Deformationsdipolen hat somit keinen Einfluss auf die Frequenz der C'=O Oszillation, sondern führt lediglich zu einer Verschiebung des l_{CO} Potentialminimums, wodurch sich auch die Gleichgewichts-Bindungslänge im Fall eines nicht-verschwindenden elektrostatischen Feldes verschiebt. Wie in Abschnitt 2.4.3 dargelegt wurde (siehe Abb. 2.10), sind diese Verschiebungen in den sPMM-PMM-Simulationen von NMA in GP6P-Wasser nicht nur deutlich zu erkennen, sondern sie liefern sogar sehr genaue Vorhersagen zu entsprechenden Beobachtungen aus DFT bzw. DFT/PMM Rechnungen.

Dies zeigt nicht nur auf, welche Vorteile ein Dipolfluss-Modell gegenüber einem vollständig entwickelten Ladungsfluss-Modell hat, sondern auch, dass generell alle Kraftbeiträge von Anfang an berücksichtigt werden müssen, um mögliche Sekundäreffekte und deren Auswirkungen auf das Gesamtergebnis abschätzen zu können.

Parametrisierung Abschließend sei angemerkt, dass noch ein weiterer Aspekt für die Wahl eines Dipolfluss-Modells anstelle eines Ladungsfluss-Modells spricht. So ist das molekulare Dipolmoment eine quantenmechanische Observable, welche sich eindeutig aus DFT oder anderen quantenchemischen Rechnungen bestimmen lässt. Das gleiche gilt für Dipolflüsse, welche nach der in Unterabschnitt 2.2.1 beschriebenen Methode aus den finiten Differenzen der Dipolmomente bei geringfügigen Auslenkungen aller der Atome eines Moleküls berechnet werden können. Partialladungen sind hingegen lediglich Hilfsgrößen zur Nachahmung der elektrostatischen Eigenschaften der quantenmechanischen Elektronendichte-Verteilung. Deren Werte hängen stark von der zur Bestimmung verwendeten Methode [256] ab, und sind nicht

eindeutig. Die Bestimmung von Ladungsflüssen ist folglich aufwendiger und fehleranfälliger als jene von Dipolflüssen.

D.2. $PMMII_{\Phi}$ und Energieerhaltung

Im Anhang der Dissertation von B. Schropp [127] versucht der Autor eine energieerhaltende Formulierung des polarisierbaren $PMMII$ -Kraftfeldes herzuleiten. Hierzu wird die Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten zunächst durch eine Potentialabhängigkeit ausgedrückt und das neue Kraftfeld als $PMMII_{\Phi}$ bezeichnet. Für dieses Kraftfeld leitet Schropp die resultierenden Kraftbeiträge her und zeigt auf, dass deren Berücksichtigung zu einer energieerhaltenden Dynamik führt. Bei genauerer Betrachtung des $PMMII_{\Phi}$ -Kraftfeldes stellt sich, wie im Folgenden dargelegt wird, jedoch heraus, dass diese Umformulierung des $PMMII$ -Kraftfeldes nicht identisch ist.

D.2.1. Potentialabhängige Antwortfunktionen

Beschränkt man sich erneut auf die Betrachtung der Polarisierbarkeit der $C'=O$ Kraftkonstante $k_{C'O} \equiv k_{22}$ und betrachtet diese im homogenen Feld $\mathbf{E} \equiv (0, E_y, 0)^T$, so vereinfacht sich die lineare Antwortfunktionen im $PMMII$ -Kraftfeld [37, 187] Glg. (1.24) zu

$$k_{C'O} = k_{C'O}^0 + E_y \alpha_y. \quad (D.9)$$

Schropp formuliert die feldabhängige Antwortfunktion aus Glg. (D.9), ebenfalls unter Annahme eines homogenen Feldes, zu einer potentialabhängigen Antwortfunktion der Form

$$k_{C'O} = k_{C'O}^0 + \beta_o \varphi_o + \beta_c \varphi_c \quad (D.10)$$

um, wobei er hierzu die Polarisationsparameter

$$\beta_o \equiv -\frac{\alpha_y}{l_{C'O}^0} \quad \text{und} \quad \beta_c \equiv \frac{\alpha_y}{l_{C'O}^0} \quad (D.11)$$

eingführt, welche sich aus der Feld-Polarisierbarkeit α_y und der Ruhebindungslänge $l_{C'O}^0$ der $C'=O$ Bindung berechnen lassen. Durch diese Umformung kommt er auf eine potentialabhängige Kraftfeld-Formulierung, welche er als $PMMII_{\Phi}$ bezeichnet. Diese Umformung soll an dieser Stelle genauer betrachtet werden. Setzt man die Polarisationsparameter aus Glg. (D.11) in Glg. (D.10) ein, so ergibt sich die lineare Potentialabhängige Antwortfunktion

$$k_{C'O} = k_{C'O}^0 - \frac{\alpha_y}{l_{C'O}^0} [\varphi_o - \varphi_c], \quad (D.12)$$

welche sich durch Einsetzen von E_y aus Glg. (D.6) zurück zu einer feldabhängigen Antwortfunktion

$$k_{C'O} = k_{C'O}^0 + \alpha_y E_y \frac{l_{C'O}}{l_{C'O}^0} \quad (D.13)$$

umformen lässt. Der Vergleich von Glg. (D.13) mit der ursprünglichen feldabhängigen Antwortfunktion aus Glg. (D.9) zeigt nun, dass diese lediglich für den Fall $l_{C'O} = l_{C'O}^0$ identisch sind. Im Rahmen einer Dynamiksimulation, in welcher die C'=O Bindung fluktuiert, ist die Umformung von Glg. (D.9) auf die potentialabhängige Form aus Glg. (D.10), wie Schropp sie vornimmt, nicht äquivalent. Auf die Konsequenzen der Verwendung dieser Umformung in Dynamiksimulationen soll im Folgenden eingegangen werden.

D.2.2. Energiefunktion

Setzt man die potentialabhängige C'=O Kraftkonstante aus Glg. (D.10) in ein harmonisches Potential

$$U = \frac{1}{2}k_{C'O}(l_{C'O} - l_{C'O}^0)^2, \quad (D.14)$$

welches den Energieverlauf bei Auslenkungen der C'=O Bindungslänge in spektroskopischen Kraftfeldern beschreibt (siehe Unterabschnitt 1.4.2), ein, so ergibt sich bei Schropp [127] das harmonische Potential

$$U = \frac{1}{2}(l_{C'O} - l_{C'O}^0)^2 [k_{C'O}^0 + \beta_o\varphi_o + \beta_C\varphi_C], \quad (D.15)$$

dessen Kraftkonstante sich aus dem statischen Anteil $k_{C'O}^0$ und einem potentialabhängigen Anteil zusammensetzt. Im Falle eines homogenen Feldes kann in Glg. (D.14) aber auch der feldabhängige Ausdruck für die Kraftkonstante aus Glg. (D.13) eingesetzt werden. Das Potential nimmt hierbei die Form

$$U = U^0 + U^p \quad (D.16)$$

an, mit dem nicht-polarisierbaren harmonischen Beitrag

$$U^0 = \frac{1}{2}(l_{C'O} - l_{C'O}^0)^2 k_{C'O}^0 \quad (D.17)$$

und dem polarisierbaren Anteil

$$\begin{aligned} U^p &= \frac{1}{2}\alpha_y E_y \left[(l_{C'O} - l_{C'O}^0)^2 \frac{l_{C'O}}{l_{C'O}^0} \right] \\ &= \frac{1}{2}\alpha_y E_y \left[\frac{1}{l_{C'O}^0} l_{C'O}^3 - 2l_{C'O}^2 + l_{C'O} l_{C'O}^0 \right], \end{aligned} \quad (D.18)$$

der ein Polynom dritter Ordnung in $l_{C'O}$ darstellt. Das Potential der C'=O Bindungslänge im PMMII_φ-Kraftfeld ist bei nicht-verschwindendem Feld somit nicht quadratisch, so wie es in spektroskopischen Kraftfeldern üblich ist (siehe Unterabschnitt 1.4.2).

D.2.3. Unterschiede zum PMMII-Modell

Der polarisierbare Anteil der Energiefunktion des C'=O Potentials mit feldabhängiger Kraftkonstante hat im homogenen Feld nach Glg. (2.31) die harmonische Form

$$U_\zeta = \frac{1}{2}\alpha_y E_y (l_{C'O} - l_{C'O}^0)^2 \quad (D.19)$$

und führt bei nicht-verschwindendem Feld zu einer harmonischen Stärkung oder Schwächung des Potentials aus Glg. (D.14). Vergleich man nun die Potentialfunktion des feldabhängigen $PMMII$ -Kraftfeldes aus Glg. (D.19) mit jener des $PMMII_{\Phi}$ -Kraftfeldes aus Glg. (D.18), so erkennt man, dass diese beiden Kraftfelder nicht identisch sind. So liegt im einen Fall ein harmonisches Potential vor, im Anderen hingegen ein Polynom dritter Ordnung.

Neben der Form des $C'=O$ Potentials unterscheidet sich das potentialabhängige $PMMII_{\Phi}$ -Kraftfeld auch dadurch vom feldabhängigen $PMMII$ -Kraftfeld, dass die Symmetrie der feldabhängigen Antwortfunktion, wie sie von Schultheis et al. [37] einführt wurden, nicht erfasst werden kann [127].

Aufgrund dessen wurden die von Schropp vorgeschlagenen Polarisationsmodelle in dieser Dissertation nicht weiter verfolgt. Das ursprüngliche $PMMII$ -Kraftfeldmodell, welches feldabhängige Kraftkonstanten nutzt, wurde stattdessen um die, in Unterabschnitt 2.1.4 und Unterabschnitt 2.2.2 hergeleiteten, energieerhaltende Terme erweitert und mit einem Dipolfluss-Modell sowie einem FQ-Modell kombiniert. Diese Kombination wird als sPMM-Kraftfeld für AGn bezeichnet.

D.2.4. Weitere Vorarbeiten aus der Arbeitsgruppe

Neben den genannten beiden Dissertationen von Schultheis [119] und Schropp [127] wurden in der Arbeitsgruppe Tavan noch mehrere Bachelorarbeiten angefertigt, welche sich jeweils mit Teilaspekten des spektroskopischen polarisierbaren Kraftfeldes beschäftigten. Dies waren vor Beginn meiner Promotion die Arbeiten von Peter Röttgermann [257], Elke Hebisch [258], Arne Hartz [259], Felix Segerer [260] und Julien Rüter [261]. Während meiner Promotion sind zudem die Bachelorarbeiten von Robert Zimmermann [262] und Fernando Abudinen [263] entstanden.

Literaturverzeichnis

- [1] Berg, J. M., J. L. Tymoczko und L. Stryer. *Stryer Biochemie*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg (2013).
- [2] Perutz, M., L. Steinrauf, A. Stockell und A. Bangham. Chemical and Crystallographic Study of the two Fractions of Adult Horse Haemoglobin. *J. Mol. Biol.* **1**, 402–IN18 (1959).
- [3] Wald, G. und P. K. Brown. Human rhodopsin. *Science* **127**, 222–249 (1958).
- [4] Lodish, H. *Molecular Cell Biology 6 Ed.* W. H. Freeman and Company, New York, 6 Auflage (2007).
- [5] Consortium, T. E. P. An Integrated Encyclopedia of DNA Elements in the Human Genome. *Nature* **489**, 57–74 (2012).
- [6] Heinrich, P. C., M. Müller und L. a. Graeve. *Löffler/Petrides Biochemie und Pathobiochemie*. Springer-Verlag, Berlin (2014).
- [7] Irvine, G. B., O. M. El-Agnaf, G. M. Shankar und D. M. Walsh. Protein Aggregation in the Brain: The Molecular Basis for Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Mol. Med.* **14**, 1 (2008).
- [8] Prusiner, S. Novel Proteinaceous Infectious Particles Cause Scrapie. *Science* **216**, 136–144 (1982).
- [9] Serdyuk, I. N., N. R. Zaccai und J. Zaccai. *Methods in Molecular Biophysics. Structure, Dynamics, Function*. Cambridge University Press, Cambridge, UK (2007).
- [10] Schulz, G. E. und R. H. Schirmer. *Principles of Protein Structure*. Springer-Verlag (1979).
- [11] Wihtford, D. *Proteins: Structure and Function*. Wiley-VCH (2005).
- [12] Creighton, T. E. *Proteins, Structures and Molecular Properties*. W. H. Freeman and Company, New York, 2 Auflage (1993).
- [13] Anfinsen, C. und Others. Principles that govern the folding of protein chains. *Science* **181**, 223–230 (1973).
- [14] RCSB PDB - www.pdb.org.
- [15] Protein Data Bank in Europe - <http://www.ebi.ac.uk/pdbe/>.

- [16] Protein Data Bank Japan - <http://pdj.org>.
- [17] Biological Magnetic Resonance Data Bank - <http://www.bmrb.wisc.edu/>.
- [18] Dobson, C. M. The Structural Basis of Protein Folding and its Links with Human Disease. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* **356**, 133–45 (2001).
- [19] Giacovazzo, C., H. L. Monaco, D. Viterbo, F. Scordari, G. Gilli, G. Zanotti und M. Catti. *Fundamentals of Crystallography*. Oxford University Press (1992).
- [20] Privalov, P. L. Cold Denaturation of Protein. *Critical Reviews in Biochemistry and Molecular Biology* **25**, 281–306 (1990).
- [21] Raman, S., O. F. Lange, P. Rossi, M. Tyka, X. Wang, J. Aramini, G. Liu, T. A. Ramelot, A. Eletsky, T. Szyperski, M. A. Kennedy, J. Prestegard, G. T. Montelione und D. Baker. NMR Structure Determination for Larger Proteins Using Backbone-Only Data. *Science* **327**, 1014–8 (2010).
- [22] Simon, B., T. Madl, C. D. Mackereth, M. Nilges und M. Sattler. An Efficient Protocol for NMR-Spectroscopy-Based Structure Determination of Protein Complexes in Solution. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **49**, 1967–70 (2010).
- [23] Wüthrich, K. Protein structure determination in solution by NMR spectroscopy. *J. Biol. Chem.* **265**, 22059 (1990).
- [24] Siebert, F. und P. Hildebrandt. *Vibrational Spectroscopy in Life Science*. Wiley-VCH, Weinheim, Germany (2007).
- [25] Miller, L. M., M. W. Bourassa und R. J. Smith. FTIR spectroscopic imaging of protein aggregation in living cells. *Biochim. Biophys. Acta* **1828**, 2339–46 (2013).
- [26] Byler, D. M. und H. Susi. Examination of the Secondary Structure of Proteins by Deconvolved FTIR Spectra. *Biopolymers* **25**, 469–487 (1986).
- [27] Surewicz, W. und H. Mantsch. New Insight into Protein Secondary Structure from Resolution-Enhanced Infrared Spectra. *Biochim. Biophys. Acta* **952**, 115–130 (1988).
- [28] Dong, S.-L., M. Löweneck, T. E. Schrader, W. J. Schreier, W. Zinth, L. Moroder und C. Renner. A Photocontrolled β -Hairpin Peptide. *Chem. Eur. J.* **12**, 1114–1120 (2006).
- [29] Schrader, T. E., W. J. Schreier, T. Cordes, F. O. Koller, G. Babitzki, R. Denschlag, C. Renner, M. Löweneck, S.-L. Dong, L. Moroder, P. Tavan und W. Zinth. Light Triggered β -Hairpin Folding and Unfolding. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 15729–15734 (2007).
- [30] Cochran, A. G., N. J. Skelton und M. A. Starovasnik. Tryptophan Zippers: Stable, Monomeric β -Hairpins. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **98**, 5578–5583 (2001).

- [31] Deeg, A. a., M. S. Rampp, A. Popp, B. M. Pilles, T. E. Schrader, L. Moroder, K. Hauser und W. Zinth. Isomerization- and Temperature-jump-induced Dynamics of a Photoswitchable β -hairpin. *Chem. Eur. J.* **20**, 694–703 (2014).
- [32] Barth, A. Infrared Spectroscopy of Proteins. *Biochim. Biophys. Acta* **1767**, 1073–1101 (2007).
- [33] Kötting, C., J. Güldenhaupt und K. Gerwert. Time-resolved FTIR spectroscopy for monitoring protein dynamics exemplified by functional studies of Ras protein bound to a lipid bilayer. *Chem. Phys.* **396**, 72–83 (2012).
- [34] Zanni, M. T. und R. M. Hochstrasser. Two-Dimensional Infrared Spectroscopy: A Promising New Method for the Time Resolution of Structures. *Curr. Opin. Struct. Biol.* **11**, 516–22 (2001).
- [35] Torii, H. und M. Tasumi. Model Calculations on the Amide-I Infrared Bands of Globular Proteins. *J. Chem. Phys.* **96**, 3379–3387 (1992).
- [36] Vogel, R. und F. Siebert. Vibrational Spectroscopy as a Tool for Probing Protein Function. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **4**, 518–523 (2000).
- [37] Schultheis, V., R. Reichold, B. Schropp und P. Tavan. A Polarizable Force Field for Computing the Infrared Spectra of the Polypeptide Backbone. *J. Phys. Chem. B* **112**, 12217–12230 (2008).
- [38] Cai, S. und B. R. Singh. Identification of Beta-Turn and Random Coil Amide III Infrared Bands for Secondary Structure Estimation of Proteins. *Biophys. Chem.* **80**, 2541–2549 (1999).
- [39] Manning, M. C. Use of Infrared Spectroscopy to Monitor Protein Structure and Stability. *Expert rev. of proteomic.* **2**, 731–743 (2005).
- [40] Grdadolnik, J., S. G. Grdadolnik und F. Avbelj. Determination of Conformational Preferences of Dipeptides Using Vibrational Spectroscopy. *J. Phys. Chem. B* **112**, 2712–8 (2008).
- [41] Kubelka, J. und T. A. Keiderling. Ab Initio Calculation of Amide Carbonyl Stretch Vibrational Frequencies in Solution with Modified Basis Sets. 1. N-Methyl Acetamide. *J. Phys. Chem. A* **105**, 10922–10928 (2001).
- [42] Miyazawa, T. und E. R. Blout. The Infrared Spectra of Polypeptides in Various Conformations: Amide I and II Bands¹. *J. Am. Chem. Soc.* **83**, 712–719 (1961).
- [43] Miyazawa, T. The Characteristic Band of Secondary Amides at 3100 cm. *J. Mol. Spectrosc.* **4**, 168–172 (1960).
- [44] Moore, W. H. und S. Krimm. Transition Dipole Coupling in Amide I Modes of Polypeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **72**, 4933–4935 (1975).

- [45] Krimm, S. und Y. Abe. Intermolecular Interaction Effects in the Amide I Vibrations of Polypeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **69**, 2788–2792 (1972).
- [46] Krimm, S. und J. Bandekar. Vibrational Spectroscopy and Conformation of Peptides, Polypeptides, and Proteins. *Adv. Protein Chem.* **38**, 181–364 (1986).
- [47] Watson, T. M. und J. D. Hirst. Influence of Electrostatic Environment on the Vibrational Frequencies of Proteins. *J. Phys. Chem. A* **107**, 6843–6849 (2003).
- [48] Ham, S. und M. Cho. Amide I Modes in the *N*-methylacetamide Dimer and Glycine Dipeptide Analog: Diagonal Force Constants. *J. Chem. Phys.* **118**, 6915–6922 (2003).
- [49] Bour, P. und T. A. Keiderling. Empirical Modeling of the Peptide Amide I Band IR Intensity in Water Solution. *J. Chem. Phys.* **119**, 11253–11262 (2003).
- [50] Lee, H., S. S. Kim, J. H. Choi und M. Cho. Theoretical Study of Internal Field Effects on Peptide Amide I Modes. *J. Phys. Chem. B* **109**, 5331–5340 (2005).
- [51] Maekawa, H. und N.-H. Ge. Comparative Study of Electrostatic Models for the Amide-I and -II Modes: Linear and Two-dimensional Infrared Spectra. *J. Phys. Chem. B* **114**, 1434–1446 (2010).
- [52] Zhao, J., J. Shi und J. Wang. Amide-I Characteristics of Helical β -Peptides by Linear Infrared Measurement and Computations. *J. Phys. Chem. B* **118**, 94–106 (2014).
- [53] Cai, K., T. Su, S. Lin und R. Zheng. Molecular Mechanics Force Field-based General Map for the Solvation Effect on Amide I Probe of Peptide in Different Microenvironments. *Spectrochim. Acta Mol. Biomol. Spectros.* **117**, 548–556 (2014).
- [54] Schmidt, J. R., S. A. Corcelli und J. L. Skinner. Ultrafast Vibrational Spectroscopy of Water and Aqueous *N*-methylacetamide: Comparison of Different Electronic Structure/Molecular Dynamics Approaches. *J. Phys. Chem. B* **121**, 8887–8896 (2004).
- [55] Hayashi, T., W. Zhuang und S. Mukamel. Electrostatic DFT Map for the Complete Vibrational Amide Band of NMA. *J. Phys. Chem. A* **109**, 9747–9759 (2005).
- [56] Zhuang, W., D. Abramavicius, T. Hayashi und S. Mukamel. Simulation Protocols for Coherent Femtosecond Vibrational Spectra of Peptides. *J. Phys. Chem. B* **110**, 3362–3374 (2006).
- [57] la Cour Jansen, T. und J. Knoester. A Transferable Electrostatic Map for Solvation Effects on Amide I Vibrations and Its Application to Linear and Two-dimensional Spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **124**, 44502 (2006).
- [58] Wang, L., C. T. Middleton, M. T. Zanni und J. L. Skinner. Development and Validation of Transferable Amide I Vibrational Frequency Maps for Peptides. *J. Phys. Chem. B* **115**, 3713–3724 (2011).

- [59] Reppert, M. und A. Tokmakoff. Electrostatic Frequency Shifts in Amide I Vibrational Spectra: Direct Parameterization against Experiment. *J. Chem. Phys.* **138**, 134116 (2013).
- [60] Małolepsza, E. und J. E. Straub. Empirical Maps for the Calculation of Amide I Vibrational Spectra of Proteins from Classical Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. B* **118**, 7848–7855 (2014).
- [61] la Cour Jansen, T. Linear Absorption and Two-dimensional Infrared Spectra of N-methylacetamide in Chloroform Revisited: Polarizability and Multipole Effects. *J. Phys. Chem. B* **118**, 8162–8169 (2014).
- [62] Carr, J. K., a. V. Zabuga, S. Roy, T. R. Rizzo und J. L. Skinner. Assessment of Amide I Spectroscopic Maps for a Gas-phase Peptide using IR-UV Double-resonance Spectroscopy and Density Functional Theory Calculations. *J. Chem. Phys.* **140**, 224111 (2014).
- [63] Daidone, I., M. Aschi, L. Zanetti-Polzi, A. Di Nola und A. Amadei. On the Origin of IR Spectral Changes upon Protein folding. *Chem. Phys. Lett.* **488**, 213–218 (2010).
- [64] Daidone, I., L. Thukral, J. C. Smith und A. Amadei. Monitoring the Folding Kinetics of a β -Hairpin by Time-Resolved IR Spectroscopy in Silico. *J. Phys. Chem. B* **119**, 4849–4856 (2015).
- [65] Jun-Ho Choi, S. H. und M. Cho. Local Amide I Mode Frequencies and Coupling Constants in Polypeptides. *J. Phys. Chem. B* **107**, 9132–9138 (2003).
- [66] Gorbunov, R. D., D. S. Kosov und G. Stock. *Ab Initio*-Based Exciton Model of Amide I vibrations in Peptides: Definition, Conformational Dependence, and Transferability. *J. Chem. Phys.* **122**, 224904 (2005).
- [67] la Cour Jansen, T., A. G. Dijkstra, T. M. Watson, J. D. Hirst und J. Knoester. Modeling the Amide I Bands of Small Peptides. *J. Chem. Phys.* **125**, 44312 (2006).
- [68] Torii, H. Time-Domain Calculations of the Infrared and Polarized Raman Spectra of Tetraalanine in Aqueous Solution. *J. Phys. Chem. B* **111**, 5434–5444 (2007).
- [69] Hayashi, T. und S. Mukamel. Vibrational-exciton Couplings for the Amide I, II, III, and A Modes of Peptides. *J. Phys. Chem. B* **111**, 11032–11046 (2007).
- [70] Dijkstra, A. G., T. L. C. Jansen und J. Knoester. Modeling the Vibrational Dynamics and Nonlinear Infrared Spectra of Coupled Amide I and II Modes in Peptides. *J. Phys. Chem. B* **115**, 5392–5401 (2011).
- [71] Karjalainen, E. L., T. Ersmark und A. Barth. Optimization of Model Parameters for Describing the Amide I Spectrum of a Large Set of Proteins. *J. Phys. Chem. B* **116**, 4831–4842 (2012).

- [72] Schropp, B., C. Wichmann und P. Tavan. Spectroscopic Polarizable Force Field for Amide Groups in Polypeptides. *J. Phys. Chem. B* **114**, 6740–6750 (2010).
- [73] Schmitz, M. und P. Tavan. *On the Art of Computing the IR Spectra of Molecules in Condensed Phase*, Kapitel 8, Seiten 157–177. Elsevier, Amsterdam (2006).
- [74] Born, M. und R. Oppenheimer. Zur Quantentheorie der Molekeln. *Annalen der Physik* **389**, 457–484 (1927).
- [75] Schwabl, F. *Quantenmechanik*. Springer-Verlag, 6 Auflage (2004).
- [76] Szabo, A. und N. S. Ostlund. *Modern Quantum Chemistry: Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*. Dover Publications (1996).
- [77] Goldstein, H., C. P. Poole Jr. und J. L. Safko Sr. *Klassische Mechanik*. Wiley-VCH (2006).
- [78] Person, W. B. und G. Zerbi. *Vibrational Intensities in Infrared and Raman Spectroscopy*. Elsevier Scientific Pub. Co, Amsterdam, The Netherlands (1982).
- [79] Palmö, K., L.-O. Pietilä und S. Krimm. Construction of Molecular Mechanics Energy Functions by Mathematical Transformation of *Ab initio* Force Fields and Structures. *J. Comput. Chem.* **12**, 385–390 (1991).
- [80] Nonella, M., G. Mathias und P. Tavan. The Infrared Spectrum of 1,4-Benzoquinone in Water Obtained From a Hybrid Molecular Dynamics Simulation. *J. Phys. Chem. A* **107**, 8638–8647 (2003).
- [81] Schmitz, M. und P. Tavan. Vibrational Spectra from Atomic Fluctuations in Dynamics Simulations. I. Theory, Limitations, and a Sample Application. *J. Chem. Phys.* **121**, 12233–12246 (2004).
- [82] Borysov, J., M. Moraldi und L. Frommhold. The Collision Induced Spectroscopies. *Mol. Phys.* **56**, 913–922 (1985).
- [83] Schmitz, M. und P. Tavan. Vibrational Spectra From Atomic Fluctuations in Dynamics Simulations. II. Solvent-induced Frequency Fluctuations at Femtosecond Time Resolution. *J. Chem. Phys.* **121**, 12247–12258 (2004).
- [84] Mathias, G. und M. D. Baer. Generalized Normal Coordinates for The Vibrational Analysis of Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **7**, 2028–2039 (2011).
- [85] Mathias, G. und D. Marx. Structures and Spectral Signatures of Protonated Water Networks in Bacteriorhodopsin. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **104**, 6980 (2007).
- [86] Moran, A. und S. Mukamel. The Origin of Vibrational Mode Couplings in Various Secondary Structural Motifs of Polypeptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **101**, 506–510 (2004).

- [87] Bour, P. und T. A. Keiderling. *Ab Initio* Modeling of Amide I Coupling in Antiparallel β -sheets and The Effect of ^{13}C Isotopic Labeling on Infrared Spectra. *J. Phys. Chem. B* **109**, 5348–5357 (2005).
- [88] Frisch, M. J., G. W. Trucks, H. B. Schlegel, G. E. Scuseria, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, G. Scalmani, V. Barone, B. Mennucci, G. A. Petersson, H. Nakatsuji, M. Caricato, X. Li, H. P. Hratchian, A. F. Izmaylov, J. Bloino, G. Zheng, J. L. Sonnenberg, M. Hada, M. Ehara, K. Toyota, R. Fukuda, J. Hasegawa, M. Ishida, T. Nakajima, Y. Honda, O. Kitao, H. Nakai, T. Vreven, J. A. Montgomery Jr, J. E. Peralta, F. Ogliaro, M. Bearpark, J. J. Heyd, E. Brothers, K. N. Kudin, V. N. Staroverov, R. Kobayashi, Norm, J. K. Raghavachari, A. Rendell, J. C. Burant, S. S. Iyengar, J. Tomasi, M. Cossi, N. Rega, N. J. Millam, M. Klene, J. E. Knox, J. B. Cross, V. Bakken, C. Adamo, J. Jaramillo, R. Gomperts, R. E. Stratmann, O. Yazyev, A. J. Austin, R. Cammi, C. Pomelli, J. W. Ochterski, R. L. Martin, K. Morokuma, V. G. Zakrzewski, G. A. Voth, P. Salvador, J. J. Dannenberg, S. Dapprich, A. D. Daniels, Farkas, J. B. Foresman, J. V. Ortiz, J. Cioslowski und D. J. Fox. Gaussian09 Revision A1.
- [89] TURBOMOLE V6.2 2010, a development of University of Karlsruhe and Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, 1989–2007, TURBOMOLE GmbH, since 2007; available from <http://www.turbomole.com>.
- [90] Hutter, J., A. Alavi, T. Deutsch, M. Bernasconi, S. Goedecker, D. Marx, M. Tuckerman und M. Parrinello. *CPMD: Car-Parinello Molecular Dynamics, version 3.17.1*. © IBM Corp 1990–2008 and MPI für Festkörperforschung Stuttgart 1997–2001, www.cpmd.org.
- [91] Hohenberg, P. und W. Kohn. Inhomogeneous Electron Gas. *Phys. Rev.* **136**, B864–B871 (1964).
- [92] Kohn, W. und L. J. Sham. Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects. *Phys. Rev.* **140**, A1133–A1138 (1965).
- [93] Parr, R. G. *Density-Functional Theory of Atoms and Molecules*. Oxford University Press, 1 Auflage (1989).
- [94] Neugebauer, J. und B. A. Hess. Fundamental Vibrational Frequencies of Small Polyatomic Molecules from Density-Functional Calculations and Vibrational Perturbation Theory. *J. Chem. Phys.* **118**, 7215–7225 (2003).
- [95] Nonella, M. und P. Tavan. An unscaled quantum mechanical harmonic force field for p-benzoquinone. *Chemical Physics* **199**, 19–32 (1995).
- [96] Tavan, P., H. Carstens und G. Mathias. *Molecular Dynamics Simulations of Proteins and Peptides: Problems, Achievements, and Perspectives* (2005).
- [97] Fierz, B., A. Reiner und T. Kiefhaber. Local Conformational Dynamics in α -helices Measured by Fast Triplet Transfer. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **106**, 1057–1062 (2009).

- [98] Gaigeot, M. P., R. Vuilleumier, M. Sprik und D. Borgis. Infrared Spectroscopy of N-Methylacetamide Revisited by ab Initio Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **1**, 772–789 (2005).
- [99] Gaigeot, M.-P. Infrared Spectroscopy of The Alanine Dipeptide Analog in Liquid Water With DFT-MD. Direct Evidence for P(II)/ β Conformations. *Phys. Chem. Chem. Phys.* **12**, 10198–10209 (2010).
- [100] Warshel, A. und M. Karplus. Calculation of Ground and Excited State Potential Surfaces of Conjugated Molecules. I. Formulation and Parametrization. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 5612–5625 (1972).
- [101] Warshel, A. und M. Levitt. Theoretical Studies of Enzymic Reactions: Dielectric, Electrostatic and Steric Stabilization of the Carbonium Ion in the Reaction of Lysozyme. *J. Mol. Biol.* **103**, 227–249 (1976).
- [102] Eichinger, M., P. Tavan, J. Hutter und M. Parrinello. A Hybrid Method for Solutes in Complex Solvents: Density Functional Theory Combined with Empirical Force Fields. *J. Chem. Phys.* **110**, 10452–10467 (1999).
- [103] Eichinger, M. *Berechnung molekularer Eigenschaften in komplexer Lösungsumgebung: Dichtefunktionaltheorie kombiniert mit einem Molekularmechanik-Kraftfeld*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (1999).
- [104] Schwörer, M., B. Breitenfeld, P. Tröster, S. Bauer, K. Lorenzen, P. Tavan und G. Mathias. Coupling Density Functional Theory to Polarizable Force Fields for Efficient and Accurate Hamiltonian Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Phys.* **138**, 244103 (2013).
- [105] Schwörer, M., K. Lorenzen, G. Mathias und P. Tavan. Utilizing Fast Multipole Expansions for Efficient and Accurate Quantum-classical Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Phys.* **142**, 104108 (2015).
- [106] Schwörer, M., C. Wichmann und P. Tavan. A Polarizable QM/MM Approach to the Molecular Dynamics of Amide Groups Solvated in Water. *J. Chem. Phys.* **144**, 114504 (2016).
- [107] van Gunsteren, W. F. und H. J. C. Berendsen. Computer Simulation of Molecular Dynamics: Methodology, Applications, and Perspectives in Chemistry. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **29**, 992–1023 (1990).
- [108] Allen, M. P. und D. J. Tildesley. *Computer simulation of liquids*. Clarendon Press (1989).
- [109] van Gunsteren, W. F., D. Bakowies, R. Baron, I. Chandrasekhar, M. Christen, X. Daura, P. Gee, D. P. Geerke, A. Glättli, P. H. Hünenberger, M. A. Kastholz, C. Oostenbrink, M. Schenk, D. Trzesniak, N. F. A. van Der Vegt und H. B. Yu. Biomolecular Modeling: Goals, Problems, Perspectives. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **45**, 4064–92 (2006).

- [110] Karplus, M. und J. A. McCammon. Molecular dynamics simulations of biomolecules. *Nature structural biology* **9**, 646–52 (2002).
- [111] MacKerell, A. D., D. Bashford, M. Bellott, R. L. Dunbrack, J. D. Evanseck, M. J. Field, S. Fischer, J. Gao, H. Guo, S. Ha, D. Joseph-McCarthy, L. Kuchnir, K. Kuczera, F. T. K. Lau, C. Mattos, S. Michnick, T. Ngo, D. T. Nguyen, B. Prodhom, W. E. Reiher, B. Roux, M. Schlenkrich, J. C. Smith, R. Stote, J. Straub, M. Watanabe, J. Wiorkiewicz-Kuczera, D. Yin und M. Karplus. All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. *J. Phys. Chem. B* **102**, 3586–3616 (1998).
- [112] Pearlman, D., D. Case, J. Caldwell, W. Ross, T. Cheatham III, S. DeBolt, D. Ferguson, G. Seibel und P. Kollman. textsc AMBER, a Computer Program for Applying Molecular Mechanics, Normal Mode Analysis, Molecular Dynamics and Free Energy Calculations to Elucidate the Structures and Energies of Molecules. *Comput. Phys. Commun.* **91**, 1–41 (1995).
- [113] Scott, W. R. P., P. H. Hünenberger, I. G. Tironi, A. E. Mark, S. R. Billeter, J. Fennen, A. E. Torda, T. Huber, P. Krüger und W. F. van Gunsteren. The GROMOS Biomolecular Simulation Program Package. *J. Phys. Chem. A* **103**, 3596–3607 (1999).
- [114] Cieplak, P., F.-Y. Dupradeau, Y. Duan und J. Wang. Polarization Effects in Molecular Mechanical Force Fields. *J. Phys.: Condens. Matter* **21**, 333102 (2009).
- [115] Warshel, A., M. Kato und A. V. Pisliakov. Polarizable Force Fields: History, Test Cases, and Prospects. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 2034–2045 (2007).
- [116] Ponder, J. W. und D. A. Case. Force fields for Protein Simulations. In *Protein Simulations*, Band 66 von *Adv. Protein Chem.*, Seiten 27–85. Academic Press Inc, San Diego (2003).
- [117] Wilson, E. B., J. C. Decius und P. C. Cross. *Molecular Vibrations*. Dover Publications, New York, USA (1955).
- [118] Grubmüller, H. und P. Tavan. Molecular dynamics of conformational substates for a simplified protein model. *J. Chem. Phys.* **101**, 5047–5057 (1994).
- [119] Schultheis, V. *Modelle für die Identifizierung der Konformationszustände von Proteinen und für die Berechnung ihrer Infrarotspektren*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (2008).
- [120] Semrouni, D., A. Sharma, J.-P. Dognon, G. Ohanessian und C. Clavaguera. Finite Temperature Infrared Spectra from Polarizable Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 3190–3199 (2014).
- [121] Lifson, S. und A. Warshel. Consistent Force Field for Calculations of Conformations, Vibrational Spectra, and Enthalpies of Cycloalkane and n-Alkane Molecules. *J. Chem. Phys.* **49**, 5116–5129 (1968).

- [122] Lifson, S. und P. S. Stern. Born-Oppenheimer Energy Surfaces of Similar Molecules: Interrelations Between Bond Lengths, Bond Angles, and Frequencies of Normal Vibrations in Alkanes. *J. Chem. Phys.* **77**, 4542–4550 (1982).
- [123] Palmö, K., B. Mannfors, N. G. Mirkin und S. Krimm. Potential Energy Functions: From Consistent Force Fields to Spectroscopically Determined Polarizable Force Fields. *Biopolymers* **68**, 383–394 (2003).
- [124] Mannfors, B., K. Palmö und S. Krimm. Spectroscopically Determined Force Field for Water Dimer: Physically Enhanced Treatment of Hydrogen Bonding in Molecular Energy Functions. *J. Phys. Chem. A* **112**, 12667–12678 (2008).
- [125] Pietilä, L.-O. Molecular Mechanics and Force Field Calculations in Vibrational Spectroscopy. *J. Mol. Struct.* **195**, 111–132 (1989).
- [126] Decius, J. An Effective Atomic Charge Model for Infrared Intensities. *J. Mol. Spectrosc.* **57**, 348–362 (1975).
- [127] Schropp, B. *Entwicklung und Analyse polarisierbarer Potentialfunktionen für Molekulardynamiksimulationen*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (2010).
- [128] Palmö, K. und S. Krimm. Electrostatic Model for Infrared Intensities in a Spectroscopically Determined Molecular Mechanics Force Field. *J. Comput. Chem.* **19**, 754–768 (1998).
- [129] Haiduke, R. L. A. und R. E. Bruns. An Atomic Charge-charge Flux-dipole Flux Atom-in-molecule Decomposition for Molecular Dipole-moment Derivatives and Infrared Fundamental Intensities. *J. Phys. Chem. A* **109**, 2680–2688 (2005).
- [130] Torii, H. und M. Tasumi. Infrared Intensities of Vibrational Modes of an Alpha-helical Polypeptide: Calculations Based on the Equilibrium Charge/charge Flux (ECCF) Model. *J. Mol. Struct.* **300**, 171–179 (1993).
- [131] Jorgensen, W. L., J. Chandrasekhar, J. D. Madura, R. W. Impey und M. L. Klein. Comparison of Simple Potential Functions for Simulating Liquid Water. *J. Chem. Phys.* **79**, 926 (1983).
- [132] Atkins, P. W. *Physikalische Chemie*. Wiley-VCH (1996).
- [133] Miyazawa, T., T. Shimanouchi und S. Mizushima. Normal Vibrations of N-Methylacetamide. *J. Chem. Phys.* **29**, 611 (1958).
- [134] Weast, R. C. *CRC Handbook of Chemistry and Physics*, Band 66. CRC Press (1985-1986).
- [135] Lagowski, J. J. *The chemistry of non-aqueous solvents*, Band II. Academic Press (1967).
- [136] Clough, S. A. Dipole Moment of Water from Stark Measurements of H₂O, HDO, and D₂O. *J. Chem. Phys.* **59**, 2254 (1973).

- [137] Silvestrelli, P. L. und M. Parrinello. Structural, Electronic, and Bonding Properties of Liquid Water from First Principles. *J. Chem. Phys.* **111**, 3572 (1999).
- [138] Rappe, A. K. und W. A. Goddard. Charge Equilibration for Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem.* **95**, 3358–3363 (1991).
- [139] Rick, S. W. und B. J. Berne. Dynamical Fluctuating Charge Force Fields: The Aqueous Solvation of Amides. *J. Am. Chem. Soc.* **118**, 672–679 (1996).
- [140] Banks, J. L., G. A. Kaminski, R. Zhou, D. T. Mainz, B. J. Berne und R. A. Friesner. Parametrizing a Polarizable Force Field from ab initio Data. I. The Fluctuating Point Charge Model. *J. Chem. Phys.* **110**, 741 (1999).
- [141] Stern, H. A., G. A. Kaminski, J. L. Banks, R. Zhou, B. J. Berne und R. A. Friesner. Fluctuating Charge, Polarizable Dipole, and Combined Models: Parameterization from ab Initio Quantum Chemistry. *J. Phys. Chem. B* **103**, 4730–4737 (1999).
- [142] Kaminski, G. A., H. A. Stern, B. J. Berne, R. A. Friesner, Y. X. Cao, R. B. Murphy, R. Zhou und T. A. Halgren. Development of a Polarizable Force Field for Proteins via Ab-Initio Quantum Chemistry: First Generation Model and Gas Phase Tests. *J. Comput. Chem.* **23**, 1515–1531 (2002).
- [143] Patel, S., A. D. Mackerell und C. L. Brooks. CHARMM Fluctuating Charge Force Field for Proteins: II Protein/solvent Properties from Molecular Dynamics Simulations Using a Nonadditive Electrostatic Model. *J. Comput. Chem.* **25**, 1504–14 (2004).
- [144] Harder, E., B. C. Kim, R. A. Friesner und B. J. Berne. Efficient Simulation Method for Polarizable Protein Force Fields: Application to the Simulation of BPTI in Liquid. *J. Chem. Theory Comput.* **1**, 169–180 (2005).
- [145] Xie, W., J. Pu, A. D. MacKerell und J. Gao. Development of a Polarizable Intermolecular Potential Function (PIPF) for Liquid Amides and Alkanes. *J. Chem. Theory Comput.* **3**, 1878–1889 (2007).
- [146] Ponder, J. W., C. Wu, P. Ren, V. S. Pande, J. D. Chodera, M. J. Schnieders, I. Haque, D. L. Mobley, D. S. Lambrecht, R. A. DiStasio, M. Head-Gordon, G. N. I. Clark, M. E. Johnson und T. Head-Gordon. Current Status of the AMOEBA Polarizable Force Field. *J. Phys. Chem. B* **114**, 2549–2564 (2010).
- [147] Shi, Y., Z. Xia, J. Zhang, R. Best, C. Wu, J. W. Ponder und P. Ren. Polarizable Atomic Multipole-based AMOEBA Force Field for Proteins. *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 4046–4063 (2013).
- [148] Lopes, P. E. M., J. Huang, J. Shim, Y. Luo, H. Li, B. Roux und A. D. Mackerell. Force Field for Peptides and Proteins based on the Classical Drude Oscillator. *J. Chem. Theory Comput.* **9**, 5430–5449 (2013).
- [149] Halgren, T. und W. Damm. Polarizable Force Fields. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **11**, 236–242 (2001).

- [150] Yu, H. und W. F. Van Gunsteren. Accounting for Polarization in Molecular Simulation. *Computer Physics Communications* **172**, 69–85 (2005).
- [151] Lopes, P. E. M., B. Roux und A. D. MacKerrel. Molecular Modeling and Dynamics Studies with Explicit Inclusion of Electronic Polarizability: Theory and Applications. *Theoret. Chem. Acc.* **124**, 11–28 (2009).
- [152] Shi, Y., P. Ren und M. Schnieders. *Polarizable Force Fields for Biomolecular Modeling*, Band 28 (2015).
- [153] Rick, S. W., S. J. Stuart und B. J. Berne. Dynamical Fluctuating Charge Force Fields: Application to Liquid Water. *J. Comput. Chem.* **101**, 6141–6156 (1994).
- [154] Pauling, L. *The Nature of the Chemical Bond*. Cornell University Press, 3 Auflage (1960).
- [155] Sanderson, R. T. An Interpretation of Bond Lengths and a Classification of Bonds. *Science* **114**, 670–672 (1951).
- [156] Patel, S. und C. L. Brooks. CHARMM Fluctuating Charge Force Field for Proteins: I Parameterization and Application to Bulk Organic Liquid Simulations. *J. Comput. Chem.* **25**, 1–15 (2004).
- [157] Applequist, J., J. R. Carl und K.-K. Fung. Atom Dipole Interaction Model for Molecular Polarizability. Application to Polyatomic Molecules and Determination of Atom Polarizabilities. *J. Am. Chem. Soc.* **94**, 2952–2960 (1972).
- [158] Kozack, R. E. und P. C. Jordan. Polarizability Effects in a Four-Charge Model for Water. *J. Chem. Phys.* **96**, 3120 (1992).
- [159] Brodholt, J., M. Sampoli und R. Vallauri. Parameterizing a Polarizable Intermolecular Potential for Water. *Mol. Phys.* **86**, 149–158 (1995).
- [160] Dang, L. X. und T.-M. Chang. Molecular Dynamics Study of Water Clusters, Liquid, and Liquid-Vapor Interface of Water with Many-Body Potentials. *J. Chem. Phys.* **106**, 8149 (1997).
- [161] Burnham, C. J., J. Li, S. S. Xantheas und M. Leslie. The Parametrization of a Thole-type All-Atom Polarizable Water Model from First Principles and its Application to the Study of Water Clusters (n=2-21) and the Phonon Spectrum of Ice Ih. *J. Chem. Phys.* **110**, 4566 (1999).
- [162] Burnham, C. J., D. J. Anick, P. K. Mankoo und G. F. Reiter. The Vibrational Proton Potential in Bulk Liquid Water and Ice. *J. Chem. Phys.* **128**, 154519 (2008).
- [163] Paricaud, P., M. Prredota, A. A. Chialvo und P. T. Cummings. From Dimer to Condensed Phases at Extreme Conditions: Accurate Predictions of the Properties of Water by a Gaussian Charge Polarizable Model. *J. Chem. Phys.* **122**, 244511 (2005).

- [164] Tröster, P., K. Lorenzen, M. Schwörer und P. Tavan. Polarizable Water Models from Mixed Computational and Empirical Optimization. *J. Phys. Chem. B* **117**, 9486–9500 (2013).
- [165] Elking, D., T. Darden und R. J. Woods. Gaussian Induced Dipole Polarization Model. *J. Comput. Chem.* **28**, 1261–1274 (2007).
- [166] Thole, B. T. Molecular Polarizabilities Calculated with a Modified Dipole Interaction. *Chem. Phys.* **59**, 341–350 (1981).
- [167] Nikitin, A. M. und A. P. Lyubartsev. New Six-Site Acetonitrile Model for Simulations of Liquid Acetonitrile and its Aqueous Mixtures. *J. Comput. Chem.* **28**, 2020–6 (2007).
- [168] Jackson, J. D. *Classical Electrodynamics*. John Wiley & Sons, Inc, New York (1975).
- [169] Woodward, L. Oxford University Press, London, UK (1972).
- [170] Person, W. B. Dipole Moment Derivatives and Infrared Intensities. I. Polar Tensors. *J. Chem. Phys.* **61**, 1040 (1974).
- [171] Malhiot, R. J. und S. M. Ferigle. Eckart Conditions in Wilson’s Treatment of Molecular Vibrations. *J. Chem. Phys.* **22**, 717 (1954).
- [172] Eckart, C. Some Studies Concerning Rotating Axes and Polyatomic Molecules. *Phys. Rev.* **47**, 552–558 (1935).
- [173] Lorenzen, K., M. Schwörer, P. Tröster, S. Mates und P. Tavan. Optimizing the Accuracy and Efficiency of Fast Hierarchical Multipole Expansions for MD Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3628–3636 (2012).
- [174] Lorenzen, K., C. Wichmann und P. Tavan. Including the Dispersion Attraction into Structure-Adapted Fast Multipole Expansions for MD Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* **10**, 3244–3259 (2014).
- [175] Lorenzen, K., G. Mathias und P. Tavan. Linearly Scaling and Almost Hamiltonian Dielectric Continuum Molecular Dynamics Simulations through Fast Multipole Expansions. *J. Chem. Theory Comput.* **143**, 184114 (2015).
- [176] Bauer, S., P. Tavan und G. Mathias. Electrostatics of Proteins in Dielectric Solvent Continua. II. Hamiltonian Reaction Field Dynamics. *The Journal of Chemical Physics* **140**, 104103 (2014).
- [177] <https://sourceforge.net/projects/iphigenie>.
- [178] Swope, W. C. und H. C. Anderson. A Computer Simulation Method for the Calculation of Equilibrium Constants for the Formation of Physical Clusters of Molecules: Application to Small Water Clusters. *J. Chem. Phys.* **76**, 637–649 (1982).

- [179] Kräutler, V., W. F. van Gunsteren und P. Hünenberger. A Fast SHAKE Algorithm to Solve Distance Constraint Equations for Small Molecules in Molecular Dynamics Simulations. *J. Comput. Chem.* **22**, 501–508 (2001).
- [180] Andersen, H. C. Rattle: A “Velocity” Version of the Shake Algorithm for Molecular Dynamics Calculation. *J. Chem. Phys.* **52**, 24–34 (1983).
- [181] Allen, M. P. und D. Tildesley. *Computer Simulations of Liquids*. Clarendon, Oxford (1987).
- [182] Mathias, G., B. Egwolf, M. Nonella und P. Tavan. A Fast Multipole Method Combined with a Reaction Field for Long-range Electrostatics in Molecular Dynamics Simulations: The Effects of Truncation on the Properties of Water. *J. Chem. Phys.* **118**, 10847–10860 (2003).
- [183] Becke, A. D. Density-functional Exchange-energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **38**, 3098–3100 (1988).
- [184] Perdew, J. P. und W. Yue. Accurate and Simple Density Functional for the Electronic Exchange Energy: Generalized Gradient Approximation. *Phys. Rev. B* **33**, 8800–8802 (1986).
- [185] Troullier, N. und J. L. Martins. Efficient Pseudopotentials for Plane-wave Calculations. *Phys. Rev. B* **43**, 1993–2005 (1991).
- [186] Levenberg, K. A Method for the Solution of Certain Non-linear Problems in Least Squares. *Q. J. Mech. Appl. Math.* **2**, 164–168 (1944).
- [187] Schropp, B. und P. Tavan. The Polarizability of Point-polarizable Water Models: Density Functional Theory / Molecular Mechanics Results. *J. Phys. Chem. B* **112**, 6233–6240 (2008).
- [188] Bussi, G., D. Donadio und M. Parrinello. Canonical Sampling Through Velocity Rescaling. *J. Chem. Phys.* **126** (2007).
- [189] Berendsen, H. J. C., J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola und J. R. Haak. Molecular Dynamics with Coupling to an External Bath. *J. Chem. Phys.* **81**, 3684–3690 (1984).
- [190] Nelder, J. A. und R. Mead. A simplex method for function minimization. *The Computer Journal* **7**, 308–313 (1965).
- [191] Tuckerman, M. E. *Statistical Mechanics: Theory and Molecular Simulation*. Oxford University Press USA, New York, 1 Auflage (2010).
- [192] Vanden-Eijnden, E. und G. Ciccotti. Second-order integrators for Langevin equations with holonomic constraints. *Chem. Phys. Lett.* **429**, 310–316 (2006).
- [193] Herzberg, G. *Molecular Spectra and Molecular Structure. I. Spectra of Diatomic Molecules*. D. Van Nostrand Company, Inc., Princeton, New Jersey, 2 Auflage (1950).

- [194] Venkatachalapathi, Y. V., D. F. Mierke, J. P. Taulane und M. Goodman. Gas-Phase IR Spectra of Substituted Alkylamides. *Biopolymers* **26**, 763–73 (1987).
- [195] Ramachandran, G., C. Ramakrishnan und V. Sasisekharan. Stereochemistry of Polypeptide Chain Configurations. *J. Mol. Biol.* **7**, 95–99 (1963).
- [196] Feig, M. Is Alanine Dipeptide a Good Model for Representing the Torsional Preferences of Protein Backbones? *J. Chem. Theory Comput.* **4**, 1555–1564 (2008).
- [197] Hu, H., M. Elstner und J. Hermans. Comparison of a QM/MM Force Field and Molecular Mechanics Force Fields in Simulations of Alanine and Glycine Dipeptides (Ace-Ala-Nme and Ace-Gly-Nme) in Water in Relation to the Problem of Modeling the Unfolded Peptide Backbone in Solution. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* **50**, 451–463 (2003).
- [198] Kwac, K., K.-K. Lee, J. B. Han, K.-I. Oh und M. Cho. Classical and Quantum Mechanical/Molecular Mechanical Molecular Dynamics Simulations of Alanine Dipeptide in Water: Comparisons with IR and Vibrational Circular Dichroism Spectra. *J. Chem. Phys.* **128**, 105106 (2008).
- [199] Jono, R., Y. Watanabe, K. Shimizu und T. Terada. Multicanonical ab initio QM/MM molecular dynamics simulation of a peptide in an aqueous environment. *J. Comput. Chem.* **31**, 1168–1175 (2010).
- [200] Schwörer, M., C. Wichmann, E. Gawehn und G. Mathias. Simulated Solute Tempering in Fully Polarizable Hybrid QM/MM Molecular Dynamics Simulations. *J. Chem. Theory Comput.* (2016).
- [201] Mackerell, A. D., M. Feig und C. L. Brooks. Extending the Treatment of Backbone Energetics in Protein Force Fields: Limitations of Gas-Phase Quantum Mechanics in Reproducing Protein Conformational Distributions in Molecular Dynamics Simulation. *J. Comput. Chem.* **25**, 1400–1415 (2004).
- [202] Schaftenaar, G. und J. Noordik. Molden: A Pre- and Post-Processing Program for Molecular and Electronic Structures. *J. of Computer-Aided Molecular Design* **14**, 123–134.
- [203] Marquardt, D. An Algorithm for Least-Squares Estimation of Nonlinear Parameters. *SIAM J. Appl. Math.* **11**, 431–441 (1963).
- [204] Hukushima, K. und K. Nemoto. Exchange Monte Carlo Method and Application to Spin Glass Simulations. *J. Phys. Soc. Jpn.* **65**, 1604–1608 (1996).
- [205] Hansmann, U. H. E. Free Energy Landscape and Folding Mechanism of a β -Hairpin in Explicit Water: A Replica Exchange Molecular Dynamics Study. *Chem. Phys. Lett.* **281**, 140 (1997).
- [206] Sugita, Y. und Y. Okamoto. Replica-Exchange Molecular Dynamics Method for Protein Folding. *Chem. Phys. Lett.* **314**, 141–151 (1999).

- [207] Lingenheil, M. *Molekulare Grundlagen von Proteinfehlfaltungskrankheiten: Methoden zur Molekulardynamiksimulation umgebungsgesteuerter Modellpeptide*. Dissertation, Ludwig-Maximilians-Universität München (2009).
- [208] Zimmer, M. und M. Gerhards. unpublished.
- [209] Denschlag, R., M. Lingenheil, P. Tavan und G. Mathias. Simulated solute tempering. *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 2847–2857 (2009).
- [210] Becke, A. D. Density-functional Exchange-energy Approximation with Correct Asymptotic Behavior. *Phys. Rev. A* **38**, 3098–3100 (1988).
- [211] Lee, C., W. Yang und R. G. Parr. Development of the Colle-Salvetti Correlation-Energy Formula Into a Functional of the Electron Density. *Phys. Rev. B* **37**, 785–789 (1988).
- [212] Okamoto, Y., M. Fukugita, T. Nakazawa und H. Kawai. α -Helix folding by Monte Carlo Simulated Annealing in Isolated C-peptide of Ribonuclease A. *Protein Engineering* **4**, 639–647 (1991).
- [213] Schultheis, V., T. Hirschberger, H. Carstens und P. Tavan. Extracting Markov Models of Peptide Conformational Dynamics from Simulation Data. *J. Chem. Theory Comput.* **1**, 515–526 (2005).
- [214] MacKerell, A. D., M. Feig und C. L. Brooks. Improved Treatment of the Protein Backbone in Empirical Force Fields. *J. Am. Chem. Soc.* **126**, 698–9 (2004).
- [215] Best, R. B., J. Mittal, M. Feig und A. D. Mackerell. Inclusion of Many-Body Effects in the Additive CHARMM Protein CMAP Potential Results in Enhanced Cooperativity of α - Helix and β - Hairpin Formation. *Biophys. J.* **103**, 1045–1051 (2012).
- [216] Jono, R., Y. Watanabe, K. Shimizu und T. Terada. Multicanonical Ab Initio QM/MM Molecular Dynamics Simulation of a Peptide in an Aqueous Environment. *J. Comput. Chem.* **31**, 1168–1175 (2009).
- [217] de M. Seabra, G., R. C. Walker und A. E. Roitberg. Are Current Semiempirical Methods Better Than Force Fields? A Study from the Thermodynamics Perspective. *J. Phys. Chem. A* **113**, 11938–11948 (2009).
- [218] Wang, Z.-X. und Y. Duan. Solvation Effects on Alanine Dipeptide: A MP2/cc-pVTZ//MP2/6-31G** Study of (Phi, Psi) Energy Maps and Conformers in the Gas Phase, Ether, and Water. *J. Comput. Chem.* **25**, 1699–716 (2004).
- [219] Hamm, P. und S. Woutersen. Coupling of the Amide I Modes of the Glycine Dipeptide. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **75**, 985–988 (2002).
- [220] Wang, J. Conformational Dependence of Anharmonic Vibrations in Peptides: Amide-I Modes in Model Dipeptide. *J. Phys. Chem. B* **112**, 4790–800 (2008).
- [221] Torii, H. Mechanism of the Secondary Structure Dependence of the Infrared Intensity of the Amide II Mode of Peptide Chains. *J. Phys. Chem. Lett.* **3**, 112–116 (2012).

- [222] Farag, M. H., J. Zúñiga, A. Requena und A. Bastida. Instantaneous Normal Mode Analysis of the Vibrational relaxation of the Amide I Mode of Alanine Dipeptide in Water. *J. Chem. Phys.* **138**, 205102 (2013).
- [223] Best, R. B., X. Zhu, J. Shim, P. E. M. Lopes, J. Mittal, M. Feig und A. D. MacKerell. Optimization of the Additive CHARMM All-Atom Protein Force Field Targeting Improved Sampling of the Backbone ϕ , ψ and Side-Chain χ_1 and χ_2 Dihedral Angles. *J. Chem. Theory Comput.* **8**, 3257–3273 (2012).
- [224] Rieff, B., G. Mathias, S. Bauer und P. Tavan. Density Functional Theory Combined with Molecular Mechanics: The Infrared Spectra of Flavin in Solution. *J. Photochem. Photobiol.* **87**, 511–523 (2010).
- [225] Marx, D. und J. Hutter. Ab Initio Molecular Dynamics: Theory and Implementation. In J. Grotendorst (Herausgeber), *Modern Methods and Algorithms of Quantum Chemistry - Proceedings*, Band 1, Seiten 301–449. John von Neumann Institute for Computing, Jülich (2000).
- [226] White, J. und D. Bird. Implementation of Gradient-Corrected Exchange-Correlation Potentials in Car-Parinello Total-Energy Calculations. *Phys. Rev. B* **50**, 4954–4956 (1994).
- [227] Lane, T. J., D. Shukla, K. A. Beauchamp und V. S. Pande. To Milliseconds and Beyond: Challenges in the Simulation of Protein Folding. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **23**, 58–65 (2013).
- [228] Best, R. B. Atomistic Molecular Simulations of Protein Folding. *Curr. Opin. Struc. Biol.* **22**, 52–61 (2012).
- [229] Nasica-Labouze, J., P. H. Nguyen, F. Sterpone, O. Berthoumieu, N. V. Buchete, S. Coté, A. De Simone, A. J. Doig, P. Faller, A. Garcia, A. Laio, M. S. Li, S. Melchionna, N. Mousseau, Y. Mu, A. Paravastu, S. Pasquali, D. J. Rosenman, B. Strodel, B. Tarus, J. H. Viles, T. Zhang, C. Wang und P. Derreumaux. Amyloid β Protein and Alzheimer's Disease: When Computer Simulations Complement Experimental Studies. *Chem. Rev.* **115**, 3518–3563 (2015).
- [230] Deeg, A. A., T. E. Schrader, S. Kempter, J. Pfizer, L. Moroder und W. Zinth. Light-Triggered Aggregation and Disassembly of Amyloid-Like Structures. *ChemPhysChem* **12**, 559–562 (2011).
- [231] De La Arada, I., C. Seiler und W. Mäntele. Amyloid Fibril Formation from Human and Bovine Serum Albumin Followed by Quasi-Simultaneous Fourier-Transform Infrared (FT-IR) Spectroscopy and Static Light Scattering (SLS). *Eur. Biophys. J.* **41**, 931–938 (2012).
- [232] Deeg, A. A., T. E. Schrader, H. Strzalka, J. Pfizer, L. Moroder und W. Zinth. Amyloid-Like Structures Formed by Azobenzene Peptides: Light-Triggered Disassembly. *Spectrosc. An Int. J.* **27**, 387–391 (2012).

- [233] Bauer, S., P. Tavan und G. Mathias. Exploring Hamiltonian Dielectric Solvent Molecular Dynamics. *Chem. Phys. Lett.* **612**, 20–24 (2014).
- [234] <https://sourceforge.net/projects/iphigenie/wiki>.
- [235] Mayne, L. C. und B. Hudson. Resonance Raman Spectroscopy of N-Methylacetamide: Overtones and Combinations of the Carbon-Nitrogen Stretch (Amide II') and Effect of Solvation on the Carbon-Oxygen Double-Bond Stretch (Amide I) Intensity. *J. Phys. Chem.* **95**, 2962–2967 (1991).
- [236] Böhm, H.-J. und S. Brode. Ab Initio SCF Calculations on Low-Energy Conformers of N-Acetyl-N'-methylalaninamide and N-Acetyl-N'-methylglycinamide. *J. Am. Chem. Soc.* **113**, 7129–7135 (1991).
- [237] Denschlag, R., M. Lingenheil, P. Tavan und G. Mathias. Simulated solute tempering. *J. Chem. Theory Comput.* **5**, 2847–2857 (2009).
- [238] Gaigeot, M.-P. Alanine Polypeptide Structural Fingerprints at Room Temperature: What Can Be Gained from Non-Harmonic Car-Parrinello Molecular Dynamics Simulations. *J. Phys. Chem. A* **112**, 13507–13517 (2008).
- [239] Schwörer, M., C. Wichmann und P. Tavan. A polarizable QM/MM approach to the molecular dynamics of amide groups solvated in water. *J. Chem. Phys.* **144**, 114504 (2016).
- [240] Perakis, F., L. D. Marco, A. Shalit, F. Tang, Z. R. Kann, T. D. Kühne, R. Torre, M. Bonn und Y. Nagata. Vibrational Spectroscopy and Dynamics of Water. *Chem. Rev.* (2015).
- [241] Bertie, J. E. und Z. Lan. Infrared Intensities of Liquids XX: The Intensity of the OH Stretching Band of Liquid Water Revisited, and the Best Current Values of the Optical Constants of H₂O(l) at 25°C between 15,000 and 1 cm⁻¹. *Appl. Spectrosc.* **50**, 1047–1057 (1996).
- [242] Wandrowski, M. *Ein Kraftfeld für Wassermoleküle mit polarisierbaren Bindungspotentialen*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Gerald Matthias, Ludwig-Maximilians-Universität München (2015).
- [243] Conti Nibali, V. und M. Havenith. New Insights Into the Role of Water in Biological Function: Terahertz Absorption Spectroscopy and Molecular Dynamics Simulations Studies of the Solvation Dynamics of Biomolecules. *J. Am. Chem. Soc.* **136**, 12800–12807 (2014).
- [244] Heyden, M., J. Sun, S. Funkner, G. Mathias, H. Forbert, M. Havenith und D. Marx. Dissecting the THz Spectrum of Liquid Water From First Principles via Correlations in Time and Space. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **107** (2010).
- [245] Xu, Y. und M. Havenith. Perspective: Watching Low-Frequency Vibrations of Water in Biomolecular Recognition by THz Spectroscopy. *J. Chem. Phys.* **143** (2015).

- [246] Chen, X. G., R. Schweitzer-Stenner, S. Krimm, N. G. Mirkin und S. A. Asher. N-Methylacetamide and Its Hydrogen-Bonded Water Molecules are Vibrationally Coupled. *J. Am. Chem. Soc.* **116**, 1141–1142 (1994).
- [247] Fecko, C. J. Ultrafast Hydrogen-Bond Dynamics in the Infrared Spectroscopy of Water. *Science* **301**, 1698–1702 (2003).
- [248] Møller, K. B., R. Rey und J. T. Hynes. Hydrogen Bond Dynamics in Water and Ultrafast Infrared Spectroscopy: A Theoretical Study. *J. Phys. Chem. A* **108**, 1275–1289 (2004).
- [249] Medders, G. R. und F. Paesani. Infrared and Raman Spectroscopy of Liquid Water Through "First-Principles" Many-Body Molecular Dynamics. *J. Chem. Theory Comput.* **11**, 1145–1154 (2015).
- [250] Sega, M. und C. Schröder. Dielectric and Terahertz Spectroscopy of Polarizable and Nonpolarizable Water Models: A Comparative Study. *J. Phys. Chem. A* **119**, 1539–1547 (2015).
- [251] Choi, J. H. und M. Cho. Computational IR Spectroscopy of Water: OH Stretch Frequencies, Transition Dipoles, and Intermolecular Vibrational Coupling Constants. *J. Chem. Phys.* **138** (2013).
- [252] Schmidt, J. R., S. T. Roberts, J. J. Loparo, A. Tokmakoff, M. D. Fayer und J. L. Skinner. Are Water Simulation Models Consistent with Steady-State and Ultrafast Vibrational Spectroscopy Experiments? *Chem. Phys.* **341**, 143–157 (2007).
- [253] Morse, P. Diatomic Molecules According to the Wave Mechanics. II. Vibrational Levels. *Phys. Rev.* **34**, 57–64 (1929).
- [254] Toukan, K. und A. Rahman. Molecular-Dynamics Study of Atomic Motions in Water. *Phys. Rev. B* **31**, 2643–2648 (1985).
- [255] Maksyutenko, P., T. R. Rizzo und O. V. Boyarkin. A Direct Measurement of the Dissociation Energy of Water. *J. Chem. Phys.* **125**, 1–3 (2006).
- [256] Singh, U. C. und P. A. Kollman. An Approach to Computing Electrostatic Charges for Molecules. *J. Comput. Chem.* **5**, 129–145 (1984).
- [257] Röttgermann, P. *Kopplung von Ladungsverteilung und Geometrie in Amidgruppen - Resultate von DFT-Rechnungen*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2009).
- [258] Hebisch, E. *Analyse des Kraftfeldes vom Glycin Dipeptid mittels Dichtefunktionaltheorie*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2009).
- [259] Hartz, A. *Analyse des Konformationsraumes von Glyzindipeptid mittels Dichtefunktionaltheorie*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2009).

- [260] Segerer, F. *Parametrisierung eines polarisierbaren Kraftfeldes für Amidgruppen anhand von Møller–Plesset Störungstheorie*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2009).
- [261] Rüter, J. *Analyse der konformationellen Variabilität der Hessematrizen von Dipeptiden*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2010).
- [262] Zimmermann, R. *Konstruktion eines Fluctuating-Charge-Modells für NMA*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2011).
- [263] Abudinen, F. *Energy Correction Maps for molecular Energy Functions of Dipeptides*. Bachelorarbeit unter Betreuung von Paul Tavan, Ludwig-Maximilians-Universität München (2011).

Abkürzungsverzeichnis

AI-III	Amidmoden I-III	IR	Infrarot
AG	Amidgruppe	LR	<i>linear-response</i>
AMPP	azobenzolbasierte Pseudo-Aminosäure	LJ	Lennard-Jones
ALADI	Alanin-Dipeptid	MIC	<i>minimum image convention</i>
C22	CHARMM 22	MD	Molekulardynamik
CFE	konsistentes Kraftfeld	MM	Molekülmechanik
CMAF	<i>Correction Map</i>	NMA	N-Methylacetamid
DFT	Dichtefunktionaltheorie	NMR	Kernspinresonanz
ESP	elektrostatisches Potential	PMM	polarisierbare Molekülmechanik
FE	freie Energie	QCF	Quantenkorrekturfaktor
FQ	<i>fluctuating-charge</i>	QM	Quantenmechanik
FTTCF	Fourier-Transformation der Autokorrelationsfunktion des Dipolmoments	RE	Replica-Exchange
GLM	H-Gly-NHMe	RDF	radiale Verteilungsfunktion
GLYDI	Glyzin-Dipeptid	SAMM	strukturadaptierte Multipolmethode
GNC	generalisierte Normalkoordinaten	SDFE	spektroskopisch bestimmtes Kraftfeld
GP6P	Gaußsches polarisierbares 6-Punkt Potential	SM	Sekundärstruktur-Motiv
IK	interne Koordinate	sPMM	spektroskopische polarisierbare Molekülmechanik
INMA	instantane Normalmodenanalyse	TDC	<i>Transition Dipole Coupling</i>
		vdW	van-der-Waals

Abbildungsverzeichnis

1.1. Aminosäuren und Polypeptide. Zwei Aminosäuren (a) können im Rahmen der Peptidsynthese unter Abspaltung von Wasser eine Verbindung (b) eingehen. Die dabei entstehende Amidgruppe (AG) (gestricheltes Kästchen) hat eine planare Struktur und ein starkes Dipolmoment (roter Pfeil). Durch Ansyntese weiterer AGn (c) verlängert sich das Peptid-Rückgrat (graues Band) und es entsteht ein Polypeptid.	2
1.2. Das flexible Protein-Rückgrat (grau hinterlegt) kann α -helikale (a) und β -Faltblatt- (b) Strukturen annehmen. Diese rigiden Strukturen werden durch Wasserstoffbrückenbindungen gegenüberliegender AGn stabilisiert. Während in der α -Helix alle Dipole der AGn in die gleiche Richtung zeigen, beobachtet man im β -Faltblatt alternierende Ausrichtungen.	3
1.3. Ein lichtschtbares β -Hairpin-Peptid (a) lässt sich durch ultrakurze Pulse aus einer gefalteten in eine ungefaltete Struktur und zurück transformieren [28]. Durch den Konformationsübergang verändert sich das IR-Absorptionsspektrum (b) des ungefalteten Peptids (durchgezogene Linie) im betrachteten Frequenzbereich. Die gestrichelte Linie zeigt die spektralen Veränderungen beim Übergang in den gefalteten Zustand anhand des Differenzspektrums [29].	4
1.4. Darstellung der Amidmoden AI-AIII einer AG aus dem Protein-Rückgrat [37]. Alle drei Moden beschreiben Molekülschwingungen innerhalb der Ebene der planaren AG.	5
1.5. Beim <i>Transition Dipole Coupling</i> (TDC) werden zur Berechnung des IR-Spektrums eines Proteins die C'=O Bindungen als wechselwirkende oszillierende Dipole betrachtet. In (a) sieht man das Protein-Rückgrat in einer β -Faltblatt Struktur in atomarer Auflösung und in (b) die reduzierte Darstellung derselben Struktur durch Dipole.	8
1.6. Schematische Darstellung der beiden π -Resonanzstrukturen einer AG. Im Gegensatz zur neutralen (links) weist die zwitterionische (rechts) Struktur ein stärkeres Dipolmoment (roter Pfeil) und eine C'-N Doppelbindung auf. . . .	15
1.7. Das Molekül N-Methylacetamid (NMA) in seiner <i>trans</i> -Isomerisierung. Aufgrund seiner starken Ähnlichkeit zu AGn in Polypeptiden (die C $_{\alpha}$ Atome sind durch CH $_3$ Gruppen ersetzt) eignet es sich als Minimalmodell zum Studium ihrer physikalischen Eigenschaften.	16
1.8. Feldabhängigkeit der Kraftkonstanten $k_{C=O}$ und $k_{C'-N}$ von NMA [37]. Das homogene elektrische Feld zeigt in y -Richtung (vgl. Abb. 1.7).	17

1.9. IR-Absorptionsspektrum von NMA in Lösungsmitteln unterschiedlicher Polarität (a) Vakuum ($\epsilon=1$); (b) Acetonitril ($\epsilon=37$); (c) Wasser ($\epsilon=78$); Der rote Pfeil am Rand gibt die Richtung der Zunahme der Dielektrizitätskonstante ϵ an. Daten entnommen aus Literaturzitat [41].	18
1.10. Erwartete Veränderungen der lokalen Dipolmomente von AGn (rote Pfeile) am Beispiel des gestreckten Protein-Rückgrats beim Übergang vom Vakuum (a) zu Wasser (b), und innerhalb der β -Faltblatt-Struktur eines Proteins (c).	19
1.11. Abhängigkeit der Amidbanden AI-AIII des NMA von der Dielektrizitätskonstante ϵ des umgebenden Lösungsmittels. Rote Rauten und Linien: experimentelle Daten [41]; Punkte und gestrichelte Linien: PMMII Ergebnisse; Die Frequenzen von aufgespaltenen Amidbanden (Kringel) werden durch ihren Mittelwert dargestellt. Abbildung entnommen aus [72].	22
1.12. Die Dissertation beschreibt in zwei Kapiteln die Entwicklung des sPMM-Kraftfeldes. Kapitel 2 beschäftigt sich mit der einzelnen AG, deren Eigenschaften am Beispiel von NMA sowohl im Vakuum als auch im Wasser studiert werden. Im Kapitel 3 werden zwei kovalent gebundene AGn am Beispiel des Modellmoleküls Alanin-Dipeptid, ebenfalls im Vakuum und in Wasser, betrachtet.	24
2.1. Interne Koordinaten ϑ_i für ein AGn-Kraftfeld. Atome (a) und ihre Nummerierung (b). Die AG-Geometrie ist durch die nicht-redundanten IKn gegeben, die als schwarze Symbole dargestellt sind. Sie bestehen aus fünf Bindungslängen l_i (c), den ersten vier der sechs Bindungswinkel ψ_i (d), den zwei <i>improper</i> -Winkeln ϕ_i (e) und einem <i>proper</i> -Winkel ξ . Abbildung entnommen aus [72].	29
2.2. RDFn (a) $g_{\text{OH}_w}(r)$ und (b) $g_{\text{HO}_w}(r)$ der Lösungsmittel-Wasserstoffe H_w in der Umgebung des Carbonyl-Sauerstoffs bzw. der Lösungsmittel-Sauerstoffe O_w in der Umgebung des Amid-Wasserstoffs. Die gezeigten Daten sind aus den Schnappschüssen $\mathcal{S}_{\text{sPMM/PMII}}^{\text{opt}}$ (schwarz) berechnet worden und werden mit Referenz-Daten [106] DFT-MD-Simulationen (grau) verglichen.	53
2.3. Korrelation der Komponente μ_y des DFT-Dipolmoments des sPMM- und DFT-Modells von NMA in GP6P-Wasser, orientiert im molekülfesten Koordinatensystem (vgl. Abb. 1.7).	55
2.4. Skalierte Energiefluktuationen $F(t \Delta t, \Delta t_0)$ in den beiden sPMM/PMII-MD-Simulationen des $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ -Clusters mit den Zeitschritten Δt_0 (graue durchgezogene Linie) und $\Delta t_0/2$ (schwarze gestrichelte Linie). In den Simulationen wurden die energierhaltenden Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ aus den Gln. (2.34) und (2.49) zur Integration der Bewegungsgleichungen verwendet. Die Startbedingungen waren identisch.	57
2.5. IR-Spektren des isolierten und nicht-rotierenden NMA^{FM} aus den 300 K MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{DFT}}^{\text{FM}}$ (grau) und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$ (schwarz gestrichelt). Die Intensität der Spektren wurde jeweils auf die Höhe der AI-Bande normiert. Diese Normierung wurde auch auf allen weiteren gezeigten Spektren angewendet.	58

2.6.	IR-Spektren des nicht-rotierenden und isolierten NMA ^{FM} aus den 300 K MD-Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{PMM}^*}^{\text{FM}}$ (grau), welche die Dipolflüsse \mathbf{d}_i^{ζ} vernachlässigen, und $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}^{\text{FM}}$, in denen die Dipolflüsse berücksichtigt werden (schwarz gestrichelt, bereits in Abb. 2.5 mit einer anderen Intensitäts-Skala gezeigt).	59
2.7.	(a) IR-Spektrum von NMA in der Gasphase [41] (Zuordnungen von Literaturzitat 106 übernommen). (b) sPMM-MD Vorhersage für das IR-Spektrum von NMA ^{FM} , das entweder frei bei 300 K rotiert und vibriert (grau durchgezogen), oder nur vibriert (schwarz gestrichelt, siehe ebenfalls Abbn. 2.5 und 2.6).	60
2.8.	IR-Spektren von NMA ^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen bei 300 K: Geeignet skalierte DFT/PMM-Referenz (grau), sPMM (schwarz gestrichelt).	62
2.9.	IR-Spektren von NMA ^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen bei 300 K: sPMM*/PMM Kraftfeld (schwarz gestrichelt), welches die Dipolflüsse \mathbf{d}_i^{ζ} vernachlässigt; DFT/PMM-Referenz (grau).	63
2.10.	Mittlere Bindungslängen $\langle l_i \rangle$ innerhalb der AG von NMA ^{FM} in GP6P-Wasser aus MD-Simulationen mit unterschiedlichen Kraftfeldern. Die MT/BP-Gleichgewichtswerte l_i^0 des sPMM-Kraftfeldes [37] heißen “DFT”.	64
3.1.	Die chemische Struktur des Modellmoleküls ALADI, dessen steife und planare AGn durch gestrichelte Vierecke angedeutet sind. Die Hauptfreiheitsgrade des ALADI sind Torsionen um die N–C _α und C _α –C' Bindungen [195], welche die beiden AGn (als AG _l und AG _r , bezeichnet) kovalent über das zentrale C _α -Atom (grau) verbinden und dabei den Bindungswinkel γ einschließen. Die angedeuteten Diederwinkel Φ und Ψ messen Rotationen um die Achsen.	65
3.2.	Die gebundenen <i>in-plane</i> Beiträge zum sPMM-Kraftfeld von AG _m , $m \in \{l, r\}$ werden durch die gezeigten $R \equiv 11$ IKn η_i^m , $i = 1, \dots, R$ angegeben (vgl. Kapitel 2): (a) Atome, (b) deren Nummerierung, (c) fünf Bindungslängen l_i^m und (d) sechs Bindungswinkel ψ_i^m	67
3.3.	Beim Übergang vom Monomer- zu einem Dimer-sPMM-Kraftfeld dürfen nur jene Kraftkonstanten $k_{ij}^{m,0}$, $m \in \{l, r\}$ modifiziert, und jene Kopplungen k_{ij}^{lr} eingeführt werden, die zu IKn in der Umgebung der AG-Schnittstelle (graue Fläche) gehören. Dann können die Korrekturen auf jede Schnittstelle benachbarter AGn entlang eines Polypeptid-Rückgrats angewendet werden.	74
3.4.	Die DFT-Potentialverläufe $U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ von H-Gly-NHMe (GLM) in homogenen elektrostatischen Feldern \mathbf{E} unterschiedlicher Stärke werden dazu verwendet, den Torsionsdipol $\boldsymbol{\mu}_{\Psi}(\Psi)$ [Glg. (3.33)], durch den Vergleich mit seinen Energien $U_{\boldsymbol{\mu}_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E} \tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$, [Glg. (3.34)] zu parametrisieren.	80
3.5.	Die Polarisationsbeiträge $\Delta U^{\text{DFT}}(\Psi, \mathbf{E})$ (Punkte) zu den Potentialverläufen von GLM in externen Feldern [Glg. (3.35)] werden mit dem optimalen sPMM-Modell $U_{\boldsymbol{\mu}_{\Psi}}(\Psi, \mathbf{E})$ (Linien) verglichen.	91
3.6.	Gleichgewichtslagen $\gamma(\Phi, \Psi)$ des Bindungswinkels γ für das optimierte Potential $U_{\gamma}(\gamma)$ in den repräsentativen Konformationen $(\Phi, \Psi) \in \mathcal{I}$; grau: DFT-Referenz; schwarz: sPMM.	92

3.7.	Normierte Korrekturen \hat{k}_{ij}^c der AGn-Kraftkonstanten von ALADI, die zu den <i>in-plane</i> IKn η_i^m , mit $i \in \mathcal{N}_m$ und $m \in \{1, r\}$, im Bereich der Schnittstelle (vgl. Abb. 3.3) gehören. Die Größe der Kreise gibt die Absolutbetrag von \hat{k}_{ij}^c und die Farbe deren Vorzeichen (weiß < 0 ; schwarz > 0) an.	93
3.8.	Potentielle Energielandschaft von ALADI in der (Φ, Ψ) -Ebene: (a) DFT Referenz ΔU^{DFT} , (b) sPMM $\Delta \tilde{U}$ ohne CMAP, (c) U_{CMAP} [Glg. (3.30)]. Die Landschaften sind relativ zu deren entsprechenden Minima bei [(a) und (b)] $(-90^\circ, 75^\circ) = C7_{\text{eq}}$ und bei (c) $(-135^\circ, 105^\circ)$ dargestellt.	95
3.9.	FE-Landschaften $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI in GP6P-Wasser bei Raumtemperatur T_0 : (a) DFT/PMM-Referenz aus Literaturzitat [200], (b) sPMM/PMM für ALADI ^{FM}	96
3.10.	FE-Landschaften $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von ALADI ^{FM} in GP6P-Wasser bei T_0 : (a) sPMM, (b) sPMM Kraftfeld mit $\mu_\Psi \equiv 0$	97
3.11.	Normalmoden-Frequenzen von isoliertem ALADI ^{LH} aus DFT (grau) und sPMM (schwarz) Rechnungen für mehrere Konformationen aus \mathcal{I} ; die oberen (u) und unteren (l) Frequenzen der kombinierten Schwingungsmoden sind durch den Linienstil unterschieden: durchgezogen \Leftrightarrow u, gestrichelt \Leftrightarrow l; (a) AI- und (b) AII-Moden	99
3.12.	Relative AI (a) und AII (b) Intensitäten der ALADI ^{LH} -Normalmoden aus DFT- (grau) und sPMM-Rechnungen (schwarz). Weitere Informationen finden sich in der Bildunterschrift von Abb. 3.11.	100
3.13.	AI (a) und AII (b) Frequenzen von ALADI ^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) werden mit entsprechenden Ergebnissen (grau) verglichen, bei denen die Polarisierbarkeit der Kraftkonstanten k_{ij} [vgl. Glg. (3.3)] vernachlässigt wurde. Für weitere Informationen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.	101
3.14.	Relative Intensitäten von AI (a) und AII (b) Normalmoden von ALADI ^{LH} aus sPMM Rechnungen (schwarz) werden mit entsprechenden Ergebnissen (grau) für $U_{\text{tb}}(\zeta^1, \zeta^r) \equiv 0$ verglichen. Für weitere Informationen siehe Bildunterschrift von Abb. 3.11.	101
3.15.	Das experimentelle [208] IR-Spektrum von ALADI in der Gasphase (a) im Vergleich mit den aus den MD-Trajektorien \mathcal{T}_x berechneten IR-Spektren von isoliertem ALADI ^{FM} bei T_0 : (b) $x = \text{DFT}$, (c) $x = \text{sPMM}$. Die spektralen Intensitäten sind auf die Höhe des AI-Maximums normiert.	104
3.16.	Experimentelles IR-Spektrum von ALADI in Wasser bei Raumtemperatur [40] (a) im Vergleich mit aus den Trajektorien (b) $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$ und (c) $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$ berechneten Spektren von ALADI ^{FM} in GP6P-Wasser bei T_0	107
3.17.	IR-Spektren von ALADI ^{FM} in GP6P-Wasser, abgeleitet aus (a) DFT/PMM-MD und (b) sPMM/PMM-MD (schwarz) bzw. sPMM ^{&} /PMM-MD-Simulationen (blau-grün).	110
3.18.	Das (a) experimentelle IR-Spektrum von deuteriertem ALADI in wässriger Lösung [40] wird mit (b) dem IR-Spektrum von deuteriertem ALADI ^{FM} in GP6P-Wasser aus sPMM/PMM MD-Simulationen verglichen.	112
A.1.	Die Atome O,C',N und H bilden den sog. Kern einerAG	132
A.2.	Der sPMM/PMM Test-Cluster $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$	138

A.3.	Skalierte Energiefluktuationen $F(t \Delta t, \Delta t_0)$ in zwei sPMM/PMM-MD-Simulationen des <i>Clusters</i> $(\text{NMA} \cdots \text{H}_2\text{O})_2$ mit identischen Startbedingungen und den Zeitschritten Δt_0 (grau) und $\Delta t_0/2$ (schwarz gestrichelt); a) Daten der Energieerhaltenden Kräfte $\mathbf{f}_{m,u}(\mathbf{R}, P)$ aus Abb. 2.4, dargestellt auf einer 15-mal größeren Energie-Skala; b) Deformationsdipole $\boldsymbol{\mu}_\zeta \equiv 0$, d.h. die energieerhaltenden Kräfte aus Glg. (2.34) wurden vernachlässigt.	139
B.1.	Mittlere quadratische Abweichung $d^{\mu\Psi}(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ in der $(\tilde{\alpha}_1, \tilde{\alpha}_2)$ -Ebene aus einer Abrasterung des Parameterraums. Das schwarzes Kreuz markiert die Position der beiden finalen Parameter $\tilde{\alpha}_1^{\text{opt}}$ und $\tilde{\alpha}_2^{\text{opt}}$	141
B.2.	Normierte Korrekturen \hat{k}_{ij}^c der Kraftkonstanten der beiden AGn; Details finden sich in der Bildbeschreibung zu Abb. 3.7.	143
B.3.	Potentielle Energielandschaften von GLYDI in der (Φ, Ψ) -Ebene: (a) DFT-Referenz ΔU^{DFT} , (b) sPMM $\Delta \tilde{U}$ ohne CMAP und (c) $U_{\text{CMAP}}(\Phi, \Psi)$ [Glg. (3.30)]. Die Landschaften sind relativ zu ihrem jeweiligen globalen Minimum bei (a): $(-75^\circ, 60^\circ) \approx \text{C7}_{\text{eq}}$, (b): $(-90^\circ, 75^\circ) = \text{C7}_{\text{eq}}$ und (c): $(-105^\circ, -120^\circ)$ dargestellt.	144
B.4.	(a) FE-Landschaft $\Delta F(\Phi, \Psi)$ von isoliertem ALADI bei T_0 aus einer sPMM-RE-MD-Simulation. (b) Potentielle Energielandschaft $\Delta U^{\text{DFT}}(\Phi, \Psi) = \Delta U(\Phi, \Psi)$ von ALADI nach dem Abschneiden der Energiewerte größer als $\Delta U_{\text{max}} = 5$ kcal/mol. Die vollständige potentielle Energielandschaft wurde bereits in Abb. 3.8a gezeigt.	145
B.5.	Frequenzen der AI (a) und AII (b) Normalmoden, berechnet für isoliertes GLYDI^{LH} mithilfe von DFT (grau) und dem sPMM-Kraftfeld (schwarz) in den verschiedenen Konformationen aus \mathcal{I} ; Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.	146
B.6.	Relative AI (a) und AII (b) Normalmoden-Intensitäten aus DFT-Referenz (grau) und sPMM-Rechnungen. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.	147
B.7.	AI (a) und AII (b) Frequenzen von GLYDI^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) im Vergleich mit entsprechenden Resultaten (grau) bei vernachlässigter Polarisierbarkeit der Kraftkonstanten k_{ij} [vgl. Glg. (1.24)]. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.	147
B.8.	Relative Intensitäten der AI (a) und AII (b) Normalmoden von GLYDI^{LH} aus sPMM-Rechnungen (schwarz) im Vergleich mit entsprechenden Resultaten (grau) bei Vernachlässigung des <i>through-bond</i> -Potentials. Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. 3.11.	147
B.9.	H_α -Biegeschwingungen von ALADI^{FM} in der C7_{eq} -Konformation aus einer GNC-Analyse [84] der Trajektorien $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ von ALADI^{FM} bei T_0	150
B.10.	IR-Spektrum von isoliertem ALADI^{FM} aus sPMM MD-Simulationen (schwarz) bei T_0 im Spektralbereich der H_α -Biegeschwingungen. Die konformationsaufgelösten Spektren von C7_{eq} (blau) und C5 (rot) folgen der im Text genannten Klassifikation von $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$	151

B.11. H_α -Biegeschwingungen aus DFT-Normalmoden-Analysen von ALADI ^{LH*} in der $C7_{eq}$ -Konformation. Ein Vergleich mit den sPMM-Moden in Abb. B.11 zeigt deutliche Unterschiede.	151
B.12. Konformationsaufgelöste GNC [84]-Zerlegung der IR-Spektren, die aus den MD-Trajektorien \mathcal{T}_{sPMM} (a) und $\mathcal{T}_{sPMM/PMM}$ (b) berechnet wurden, in denen das ALADI ^{FM} isoliert bzw. in wässriger GP6P-Umgebung bei T_0 simuliert wurde. Für die Zerlegungen wurden vier Zustände unterschieden, die im Fall des isolierten Moleküls durch die Konformationen $C5$, $C7_{eq}$, α' und $C7_{ax}$ bzw. im Fall des gelösten Moleküls durch die Konformationen PPII, α' , α_r und α_l definiert wurden. Die Zerlegungen werden mit den sPMM- und sPMM/PMM-MD Spektren (oberen Reihe) verglichen, die bereits in Abb. 3.15c und Abb. 3.16c dargestellt sind. Weitere Erklärungen finden sich im Haupttext.	154
B.13. Das sPMM-MD-Spektrum (a) von isoliertem ALADI ^{FM} im Vergleich mit sPMM ^{&} -MD Resultaten (blau-grün). Im sPMM ^{&} Kraftfeld sind die Polarisierbarkeiten $\hat{\alpha}_{8,8}$ und $\hat{\alpha}_{13,13}$ jener Kraftkonstanten, welche die Steifheit des <i>in-plane</i> Biegepotentials bestimmen und zu den IKn ψ_8 bzw. ψ_{13} gehören (vgl. Abb. 2.1), um den Faktor 0.5 reduziert.	156
B.14. IR-Spektren von (a) NMA ^{FM} und (b) ALADI ^{FM} in GP6P-Wasser aus sPMM/PMM-MD Simulationen (schwarz) im Vergleich mit sPMM ^{&} /PMM-MD Resultaten (blau-grün). Für weitere Erklärungen siehe die Bildunterschrift von Abb. B.13.	157
B.15. IR-Spektren von deuteriertem NMA aus (a) experimentellen Messungen [41] und (b) aus DFT/PMM-MD-Simulationen [106] (skaliert mit $f_{MT/BP}^{sol} = 1.02730$) werden mit (c) dem Spektrum von deuteriertem NMA ^{FM} aus sPMM/PMM-MD-Simulationen verglichen.	158
B.16. Konformationsaufgelöste GNC-Zerlegungen [84] der IR-Spektren, die aus den MD-Trajektorien $\mathcal{D}_{sPMM/PMM}$ von deuteriertem ALADI ^{FM} in GP6P-Umgebung bei T_0 abgeleitet wurden. Die Zerlegungen werden mit dem sPMM/PMM-MD Gesamtspektrum verglichen, des bereits in Abb. 3.18b gezeigt wurde. Weitere Erklärungen finden sich in der Bildunterschrift zu Abb. B.12	160
C.1. Spektrum von flüssigem Wasser bei Raumtemperatur aus einem Experiment [241] (schwarze Linie) und aus MD-Simulationen (farbige Linien). Für die theoretischen Spektren sind jeweils die gauß-geglätteten Daten (dicke Linien) als auch die verrauschten Rohdaten (dünne Linien) dargestellt. Hierbei zeigen die blauen Linien das FTTCF-Spektrum aus MD-Simulationen mit dem spektroskopischen polarisierbaren Wassermodell. Die roten Linien zeigen hingegen das Spektrum des Wassermodells, wenn die Polarisierbarkeiten abgeschaltet wurden. Abbildung entnommen aus [242]	167
C.2. (a) Feldabhängigkeit der diagonalen Kraftkonstanten k_{ii} von Wasser in einem homogenen elektrostatischen Feld entlang der Winkelhalbierenden (Daten entnommen aus [242]). (b) Verlauf des feldabhängigen Morse-Potentials (durchgezogene Linien) und des harmonischen Potentials (gestrichelte Linien) zur Beschreibung der O–H Bindungslänge η_1 im Nullfeldfall $\mathbf{E} = 0$ (rot) und im Fall $\mathbf{E} = \langle \mathbf{E}_{liq} \rangle$ (blau). (c) Differenz der beiden Potentialbeschreibungen als Maß für die Anharmonizität des Morse-Potentials.	169

Tabellenverzeichnis

2.1.	Nullfeldladungen q_u^0/e der zentralen AG-Ladungen.	52
2.2.	Gaußbreiten σ_u der zentralen AG-Atome	52
2.3.	Mittlere Ladungen $\langle q_u \rangle/e$ von NMA in Wasser.	54
2.4.	Elektronegativitäten χ_u der zentralen AG-Atome relativ zu χ_H	54
2.5.	Beschreibungen des Dipolmoments μ von NMA.	56
3.1.	Die Auswahl \mathcal{I} von acht repräsentativen [196] ALADI-Konformationen $c = 1, \dots, 8$, definiert durch die Torsionswinkel $\Phi_{a(c)}$ und $\Psi_{b(c)}$ in der grob diskretisierten Darstellung der (Φ, Ψ) -Ebene aus Glg. (3.10).	73
3.2.	Die ALADI-Konformationen aus Tab. 3.1 werden in den vier Klassen $C = 1, \dots, 4$ zusammengefasst.	90
3.3.	Optimale Parameter von $\mu_\Psi(\Psi)$ (siehe Abb. B.1)	91
3.4.	Parameter für das Bindungswinkel-Potential U_γ	92
3.5.	Korrekturen k_{ij}^c zu den Kraftkonstanten nullter Ordnung von $U_{b,s}$	94
3.6.	Optimale sPMM-Parameter für U_ξ mit $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$	94
3.7.	Amidbanden-Frequenzen von AG-Dimeren in cm^{-1}	105
3.8.	Solvatochrome Verschiebungen der Amidbanden von AG-Monomeren und Dimeren in cm^{-1}	109
A.1.	Dipolflüsse d_i^ζ	129
A.2.	Skalierte diagonale Kraftkonstanten $\hat{k}_{ii}(0)$ und Antwortparameter $[\hat{\alpha}_{ii,u}/\hat{k}_{ii}(0)]^a$	130
A.3.	Nicht-diagonale PMMII-Kraftkonstanten $\hat{k}_{ij}(0)$, $i \neq j$ und Antwortparameter $[\hat{\alpha}_{ij,u}/\hat{k}_{ij}(0)]^a$	131
A.4.	Die Matrixelemente J_{uv}^{-1} mit ihren Standardfehlern des Mittelwerts in $\text{kmol } e^2/\text{kcal}$	137
A.5.	Experimentelle [41] Amidbanden-Frequenzen von NMA in der Gasphase und in wässriger Umgebung in cm^{-1} im Vergleich mit Ergebnissen aus MD-Simulationen von NMA ^{FM} im Vakuum und in GP6P-Wasser bei Verwendung des sPMM-Kraftfeldes bzw. DFT zur Beschreibung der AG.	139
B.1.	Parameter der Bindungswinkel-Potentiale U_γ für ALADI und GLYDI.	142
B.2.	Korrekturen k_{ij}^c der Kraftkonstanten nullter Ordnung von $U_{b,s}$ für GLYDI	143
B.3.	Optimale Parameter $E_{\xi,i}/(\text{kcal/mol})$ für U_ξ mit $\xi \in \{\Phi, \Psi\}$	144
B.4.	Besetzungswahrscheinlichkeiten der vier Konformations-Klassen C aus Tab. 3.2 in den MD-Trajektorien \mathcal{T}_x von ALADI ^{FM} bei T_0	148
B.5.	Markovmodell aus \mathcal{T}_{DFT} und $\mathcal{T}_{\text{DFT/PMM}}$	148
B.6.	Markov-Modelle aus $\mathcal{T}_{\text{sPMM}}$ und $\mathcal{T}_{\text{sPMM/PMM}}$	149

B.7. Solvatisierungseffekte der Amidbanden-Frequenzen von AG-Monomeren und Dimeren in cm^{-1}	155
B.8. Frequenzen der Amidbanden AI-AIII bzw. AI' und AII' von AG-Monomeren und Dimeren in Wasser in cm^{-1}	159
B.9. Verschiebungen der Amidbanden durch Deuterierung in cm^{-1}	160
B.10. Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von ALADI	161
B.11. Parameter c_{ab} /(kcal/mol) der CMAP von GLYDI	164

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum Gelingen meiner Doktorarbeit beigetragen haben.

Allen voran Prof. Dr. Paul Tavan für die Idee zu diesem Projekt, die Finanzierung und seine Betreuung;

Magnus Schwörer für seine Unterstützung und die Durchführung einiger DFT- und DFT/PMM-MD-Simulationen;

Markus Gerhards von der Technischen Universität Kaiserslautern für die experimentellen IR-Spektren von ALADI in der Gasphase und die Erlaubnis, diese in meiner Dissertation zu verwenden;

Jože Gdradolnik vom National Institute of Chemistry Ljubljana für die Bereitstellung der IR-Spektren von gelöstem protonierten und deuterierten ALADI und die Erlaubnis, diese in meiner Dissertation zu verwenden;

Julien Rüter, der im Rahmen seiner Bachelorarbeit und als studentische Hilfskraft engagiert an diesem Projekt mitgearbeitet hat. Obwohl seine Resultate letztendlich keinen Eingang in das sPMM-Kraftfeld und somit diese Dissertation gefunden haben, so haben mir seine Erkenntnisse und die Diskussionen sehr geholfen, die Probleme zu verstehen und letztlich zu lösen.

Meinen langjährigen Kollegen Max Schmidt, Konstantin Lorenzen und Sebastian Bauer.

