

Inhalt der Vorlesung „Computational Chemistry“

Inhalt: Beschreibung von Molekülen mit computerbasierten Methoden

→ insbesondere Moleküleigenschaften:

- **Struktur:** die Molekülgeometrie
welche Gestalt haben Moleküle?

- **Konformationsraum** von Molekülen
welche Anordnungen der Atome sind stabil?

- zeitliche **Bewegung** von Molekülen
wie finden Konformationsänderungen statt?

- Berechnung von **Interaktionsenergien**
wie stark bindet ein Ligand an ein Protein?

- **Docking**
wo und wie stark bindet ein Ligand an ein Protein?

Methoden

Kraftfelder bzw.
Molekülmechanik (MM)

Quantenmechanik (QM)
Energieminimierung

Samplingmethoden

Moleküldynamik (MD)

Freie-Energie-Rechnungen

Kraftfelder

Was diese Vorlesung nicht behandelt

(1) Drug Design

(2) Medizinische Chemie

(3) Chemoinformatik



Spezielle Lehrveranstaltungen, zum Teil für den Masterstudiengang

(4) Grundlagen aus der Chemie

- Oktettregel
- Stöchiometrie

(5) Grundlagen aus der Mathematik (Analysis):

- Ableitungen
- Integrale

Was ist Computational Chemistry?

Computational Chemistry:

Arbeitsgebiet an der Schnittstelle von

theoretischer Chemie (Moleküleigenschaften und -struktur),

Molecular Modeling (Docking) und

struktureller Bioinformatik (Homologiemodelle, Proteinfaltung).

Haupteinsatzbereich von Computational Chemistry:

finde mittels numerischer Rechnungen Antworten auf chemische/biologische/pharmazeutische Probleme.

→ Vorhersage von Moleküleigenschaften

oftmals im Zusammenhang mit experimentellen Fragestellungen:

Welches Syntheseprodukt liegt vor?

Welche Reaktionstellen (Metabolismus) kommen in Betracht?

Wie kann ich vorhandene Moleküle hinsichtlich ihrer Eigenschaften (z.B. Affinität zu einem Protein) verbessern?

Geschichte der Computational Chemistry

Geschichte der Computational Chemistry:

entweder **recht lang** - wenn man ab der Entwicklung der Quantenmechanik in den 1920er Jahren als Ursprung der theoretischen Chemie rechnet, oder **recht jung**, da genaue Rechnungen an Molekülen mit vielen hundert Atomen erst seit der Entwicklung moderner, leistungsstarker Computer in den 1980er Jahren möglich sind.

Computerchemie gehörte stets zu den Wissenschaftsgebieten mit den größten Anforderungen an Rechenleistung.

Ca. 2/3 aller wissenschaftlich genutzten Rechenzeit wird für quantenchemische Applikationen und Moleküldynamik (MD)-Simulationen verwendet.



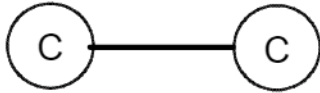
Erwin Schrödinger



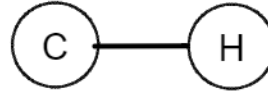
Michael J.S. Dewar

Molekülgeometrie

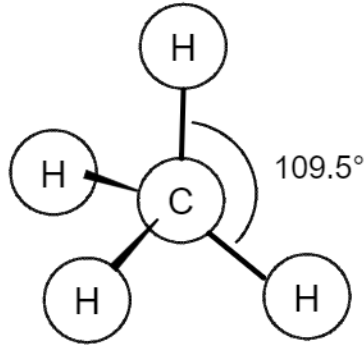
1.54 Å = 154 pm



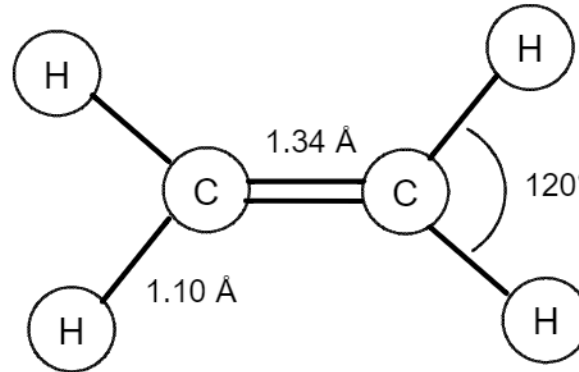
1.09 Å



Bindungslängen oder
Bindungsabstände

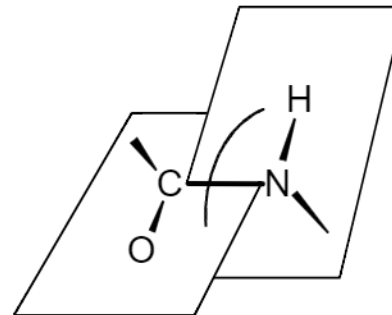
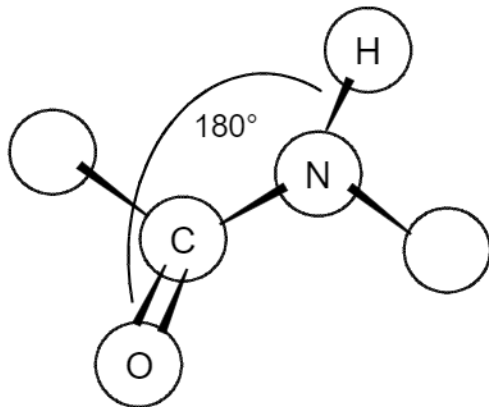


H-C-H tetraedrisch



H-C-H planar

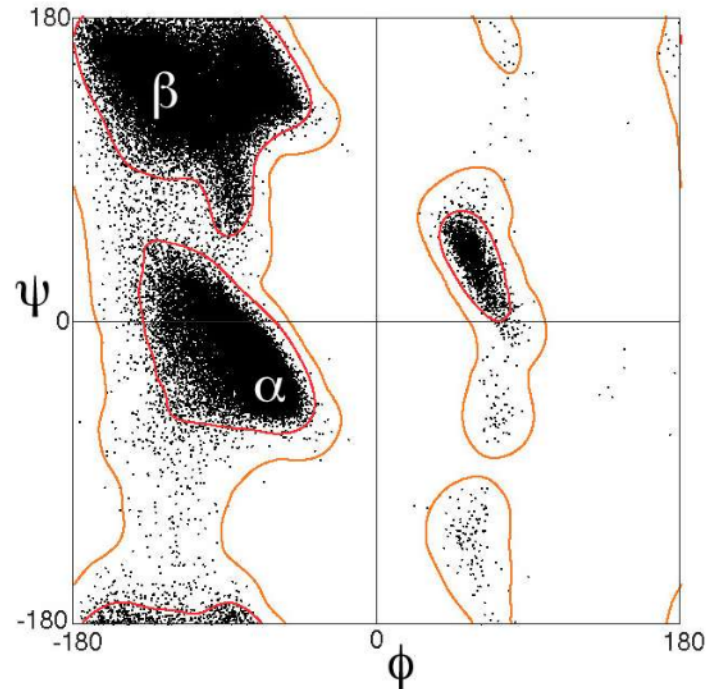
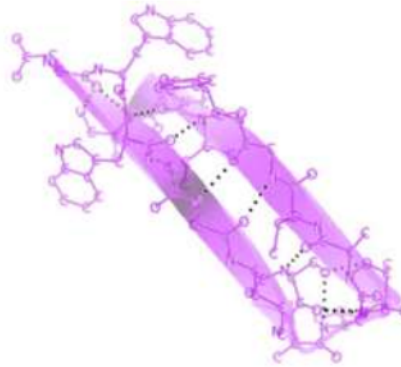
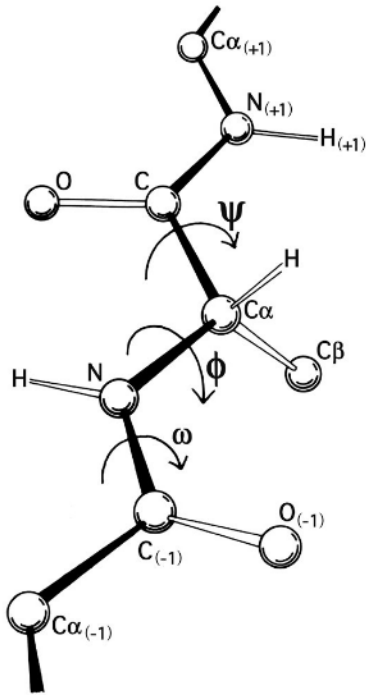
Bindungswinkel



Torsionswinkel oder
Diederwinkel
(*dihedral angle*)
vgl. Peptidbindungen in
Proteinen

Bedeutung von Diederwinkeln in der Natur

Proteine sind Polypeptide die durch sequenzielle Verknüpfung von Aminosäuren entstehen. Die Sekundärstrukturen werden dabei durch die jeweiligen Diederwinkel ϕ (phi) und ψ (psi) bestimmt.

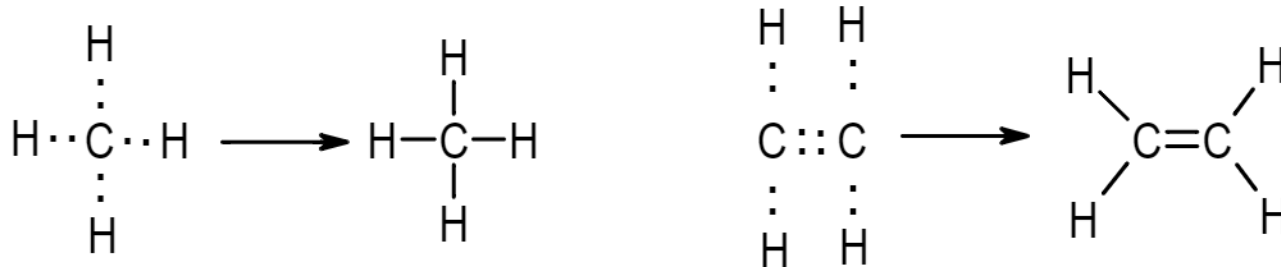


Im Ramachandran-Plot finden sich charakteristische Bereiche z.B. für α -Helices und β -Faltblattstrukturen.

Bildquelle: wikipedia.org

Darstellung chemischer Strukturen (I)

Die Valenzelektronen der Atome werden paarweise zu Bindungen gruppiert. →Oktettregel

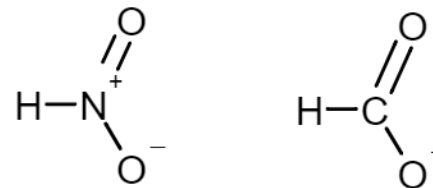
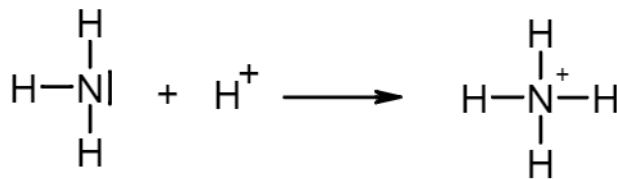
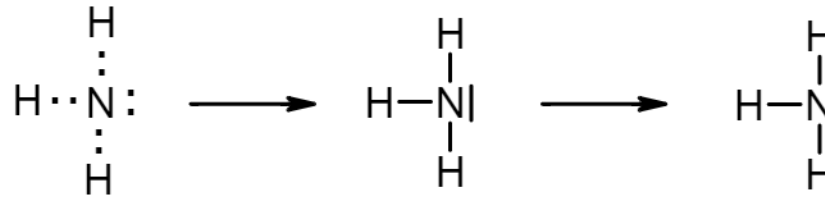


Diese Darstellung als **Lewis-Strukturen** gibt die kovalenten Bindungen zwischen den Atomen in einem Molekül wieder.

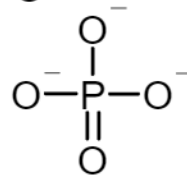
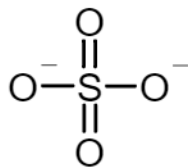
Die Anzahl der Valenz- und Rumpfelektronen kann man aus dem Periodensystem der Elemente entnehmen.

Darstellung chemischer Strukturen (II)

Freie Elektronenpaare, die nicht an einer Bindung beteiligt sind, (engl.: *lone pairs*) werden der Übersichtlichkeit halber oft nicht gezeigt.



Hypervalente Atome können mehr Valenzelektronen um sich haben, als nach der Oktettregel zu erwarten:



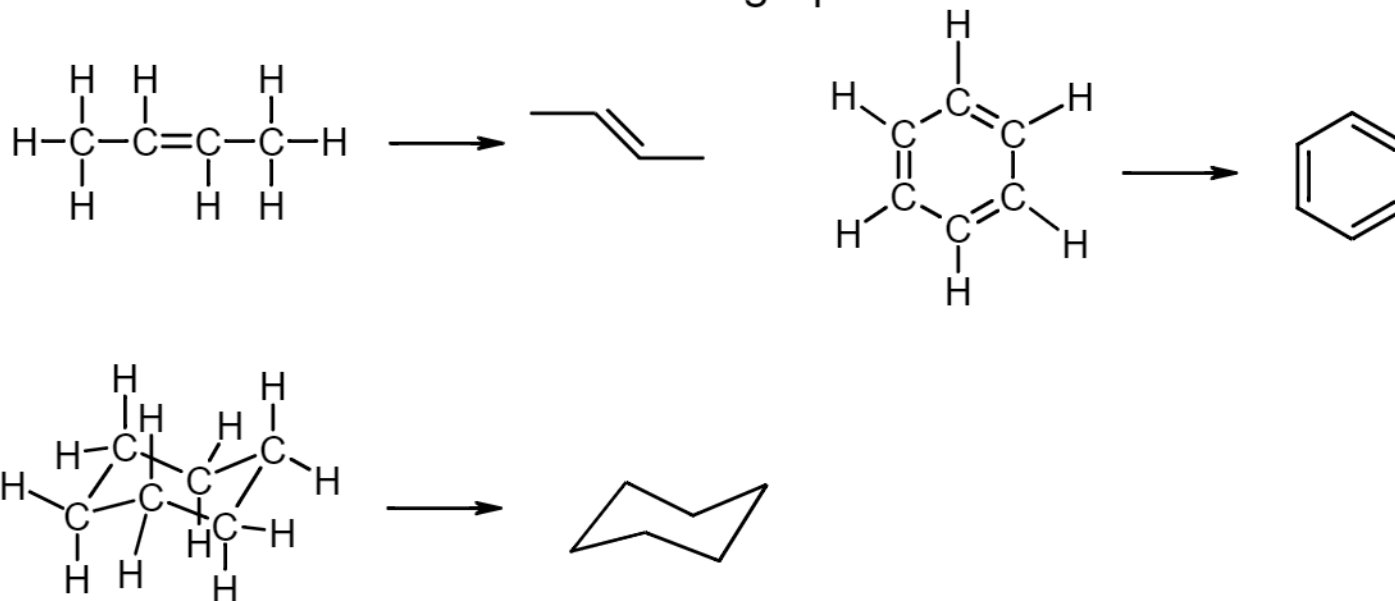
Problem der Lewis-Darstellung:
Identische Bindungslängen trotz unterschiedlicher Bindungen!
→ mesomere Grenzstrukturen

Welche Bedeutung haben freie Elektronenpaare für Wasserstoffbrückenbindungen?

Darstellung chemischer Strukturen (III)

Auch Kohlenstoffatome werden häufig weggelassen

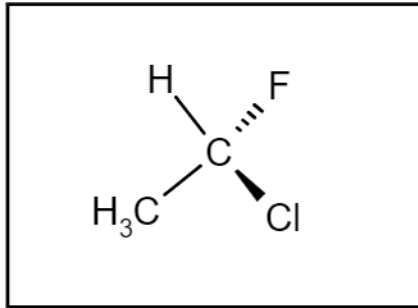
→ sind dann die Ecken des Molekülgraphen



Die Ecken und Enden der Kanten stellen Kohlenstoffatome dar, die jeweils mit der entsprechenden Anzahl an Wasserstoffatomen abgesättigt werden, sodaß die Oktettregel erfüllt ist.

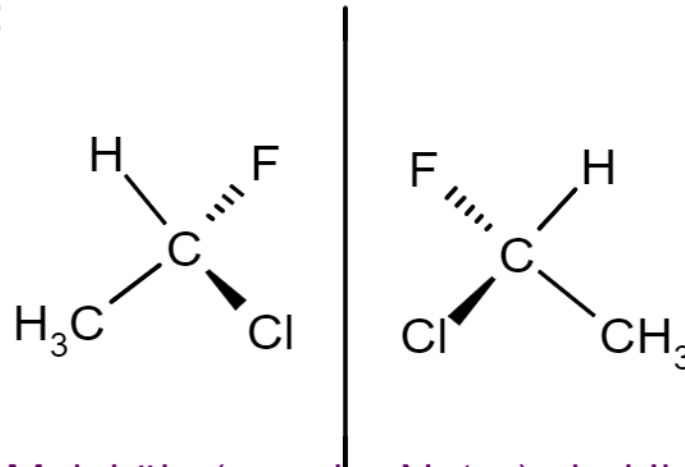
Darstellung chemischer Strukturen (IV)

Stereochemie



Keile markieren Bindungen zu Atomen, die aus der Ebene hervortreten; gestrichelte Keile solche, die nach hinten zeigen

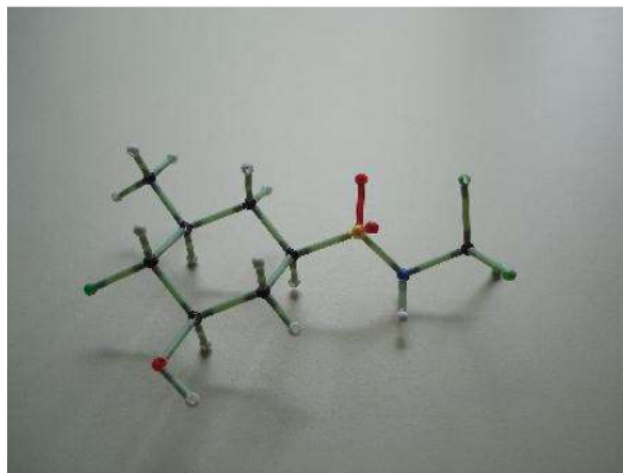
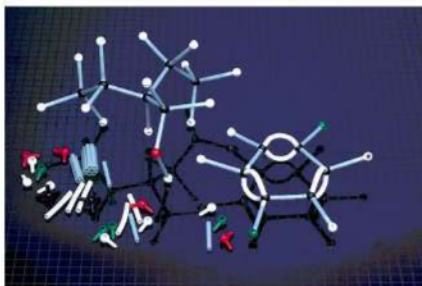
Vier verschiedene Substituenten an einem Kohlenstoffatom bewirken Chiralität (Bild und Spiegelbild lassen sich nicht zur Deckung bringen):



Welche chiralen Moleküle (aus der Natur) sind Ihnen bekannt?
Denken Sie auch an Nahrungsbestandteile

Zum Anfassen

Molekülbaukästen zur dreidimensionalen Veranschaulichung



Käuflich in verschiedenen Preisklassen erhältlich.

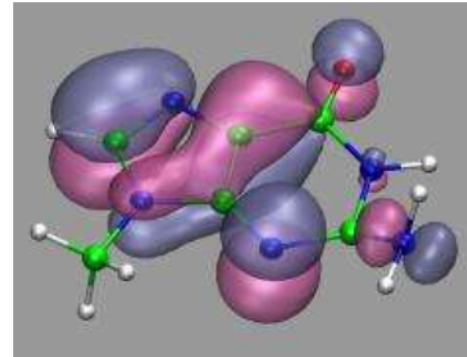
Inzwischen gibt es auch eine Reihe von Computerprogrammen mit denen sich Moleküle betrachten lassen, sodaß durch interaktive Rotation ein Eindruck von deren 3-dimensionaler Gestalt gewonnen werden kann.

Nützliche Software

Visualisierung des Outputs verschiedenster MM, MD, QM, und Docking -Programme, sowie von Protein- und DNA-Strukturen

vmd

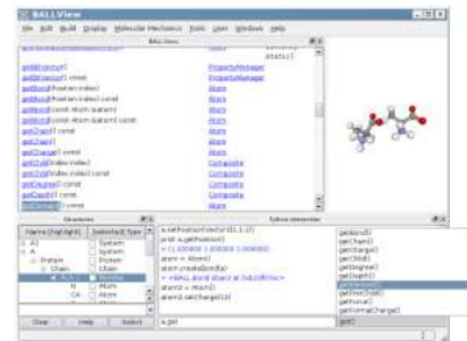
<http://www.ks.uiuc.edu/Research/vmd>



Visualisierung von Molekülen, implementiertes Kraftfelder

Ball

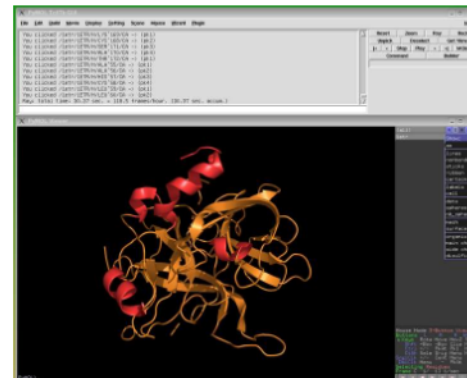
<http://www.bioinf.uni-sb.de/projects/ball.html>



PyMOL, CHIMERA

www.pymol.org

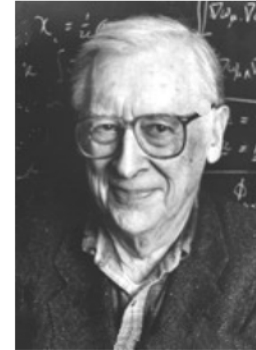
www.cgl.ucsf.edu/chimera/



Erhebung der Computational Chemistry „in den Adelsstand“

Der Ritterschlag für das Gebiet der **Computational Chemistry** war gewissermaßen der Nobelpreis für Chemie in 1998 an

- **John Pople** "for his development of computational methods in quantum chemistry"



- **Walther Kohn** "for his development of the density-functional theory"



Diese Preise wurden in der Wissenschaftsgemeinde ("community") mit ungeheurer Befriedigung aufgenommen, nicht allein als Auszeichnung der beiden Forscher, sondern als Auszeichnung des gesamten Gebiets.

Weiterhin: Nobelpreis für Chemie 2013 an **Martin Karplus**, **Michael Levitt** und **Arieh Warshel** "für die Entwicklung von multiskalen Modellen für komplexe chemische Systeme"

Häufig verwendete Methoden

Vollständig empirisch

ab initio



Molekülmechanik

Quantenmechanik

Kraftfelder
Docking
MD

semiempirische
MO-Methoden

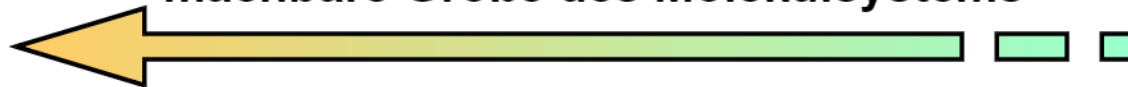
Dichte-
funktional-
theorie

coupled
cluster

zunehmender Rechenaufwand



machbare Größe des Molekülsystems



Anzahl Atome

5.000.000

500

50

10

Zunehmende Spezialisierung

auf bestimmte Eigenschaften

Welche Methoden verwendet Computational Chemistry?

- Molekül-Mechanik (empirische Kraftfelder AMBER, OPLS, CHARMM, GROMOS, ...)
- Moleküldynamik (klassische Newton-Mechanik GROMACS,...)
- Semi-empirische Molekül-Orbital-Theorie (MNDO, AM1, PM3, OM2, MNDO/d, ...)
- Dichtefunktionaltheorie (B3LYP, PW91, BP86, LDA...)
- *ab Initio* Molekül-Orbital-Theorie (Hartree-Fock, Møller-Plesset, Coupled Cluster ...)

zur Computational Chemistry gehören ebenfalls:

- *Quantitative Structure-Activity Relationships* (QSAR)
- Chemoinformatik/*Cheminformatics*
- Docking (AutoDock, FlexX, DOCK, GLIDE, GOLD,...)
- Graphische Darstellung von Strukturen und Eigenschaften (VMD, Pymol,...)

Wozu brauchen Bioinformatiker Computational Chemistry?

- Protein-Liganden Bindung
- Protein-Protein Bindung
- Proteinfaltung
- Docking (Konformationsanalyse)
- QSAR
- ...



<http://www.dell.com>
Univ. Buffalo cluster



<http://www.aventis.com/>

→ Entwicklung von Medikamenten

Überblick über den Inhalt der Vorlesung

Molekül-Mechanik

- 1 Einleitung
- 2 Strukturen, molekulare Kräfte
- 3 Kraftfelder und Minimierung
- 4 Statistische Mechanik
- 5 Moleküldynamik-Simulationen
- 6 Sampling des Konformationsraums

Quantenchemie

- 7 Quantenchemische Grundlagen
und Molekül Orbital Theorie
- 8 Solvation und Docking
- 9 Chemische Reaktionen
- 10 Moleküleigenschaften
- 11 Bindungsaffinitäten Enzym-Ligand

Klausur im Juli(?) 2020 10-12 Uhr

Schein

Es wird jede Woche in der Vorlesung 1 Übungsblatt ausgegeben, also insgesamt etwa 6-7 Übungsblätter.

Die Übungsblätter werden im Tutorium (Montags im Anschluss an die Vorlesung) besprochen. Jeder Teilnehmer sollte ein eigenes Lösungsblatt einreichen. (entweder in Paperform oder elektronisch per email)

In diesem Semester ist die Zulassung zur **Abschlussklausur** nicht an das Erreichen einer Mindestpunktzahl gekoppelt.

Einen **Übungsschein** über die erfolgreiche Teilnahme an der Vorlesung (6 LP) gibt es bei erfolgreicher Teilnahme an der **Abschlussklausur** und/oder der Nachklausur.

Die Note des Übungsscheins entspricht der besseren Note aus beiden Klausuren.

Sprechstunde: nach Vereinbarung (oder per e-mail)

Übungsgruppen - Termine

Die Übungsgruppenleiterin ist

Marie Detzler

Montags, 11:45 – 13:45 Uhr Gebäude E2.1 Raum 007

Beginn am 18.05.2020, Abgabe 1. Übungsblatt

Termin unter Vorbehalt!

Literatur - Quantenchemie

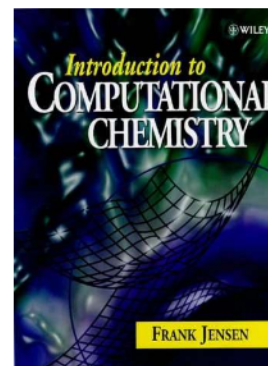
Vorlesungsfolien und Übungsaufgaben finden Sie auf unserer Webseite

<https://www-cbi.cs.uni-saarland.de/teaching/>

Introduction to Computational Chemistry

Frank Jensen, Wiley, ca. €60

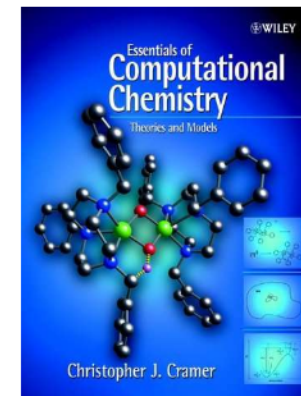
(im Semesterapparat: Regalfach in der mathematisch-naturwissenschaftlichen Zweigbibliothek)



Essentials of Computational Chemistry

Christopher J. Cramer, Wiley, ca. €56

(im Semesterapparat)

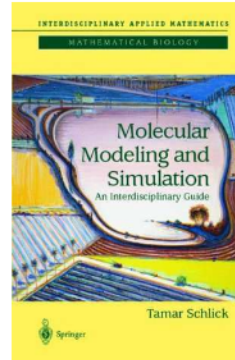


Literatur – Molekülmechanik/Simulationen

Molecular Modeling and Simulation

Tamar Schlick, Springer, ca. €70

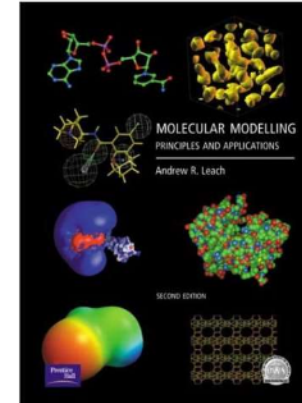
(im Semesterapparat)



Molecular Modelling. Principles and Applications
2nd ed 2001, Andrew R. Leach,

Prentice Hall, ca. €63

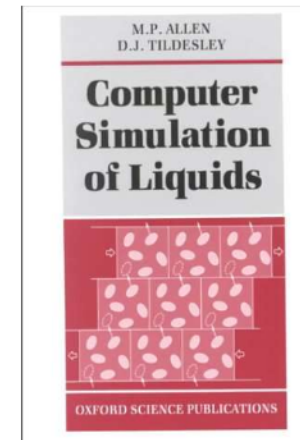
(in Semesterapparat
und Lehrbuchsammlung)



Computer Simulation of Liquids

M.P. Allen & D.J Tildesley, Oxford Science, ca €66

(im Semesterapparat)

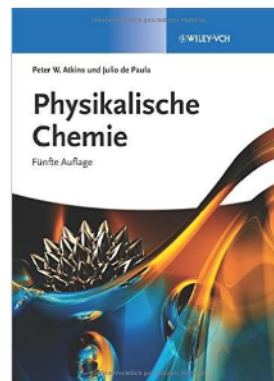


Literatur – physikalische Chemie

Physikalische Chemie

Peter W. Atkins, Wiley-VCH, ca. €85

(siehe SULB)



Kurzlehrbuch der physikalischen Chemie

Peter W. Atkins, Wiley-VCH, ca. €60

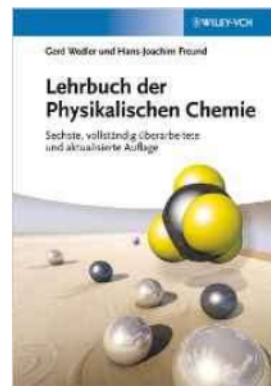
(siehe SULB)



Lehrbuch der physikalischen Chemie

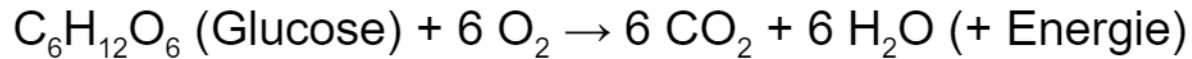
Gerd Wedler, Wiley-VCH, ca. €90

(siehe SULB)

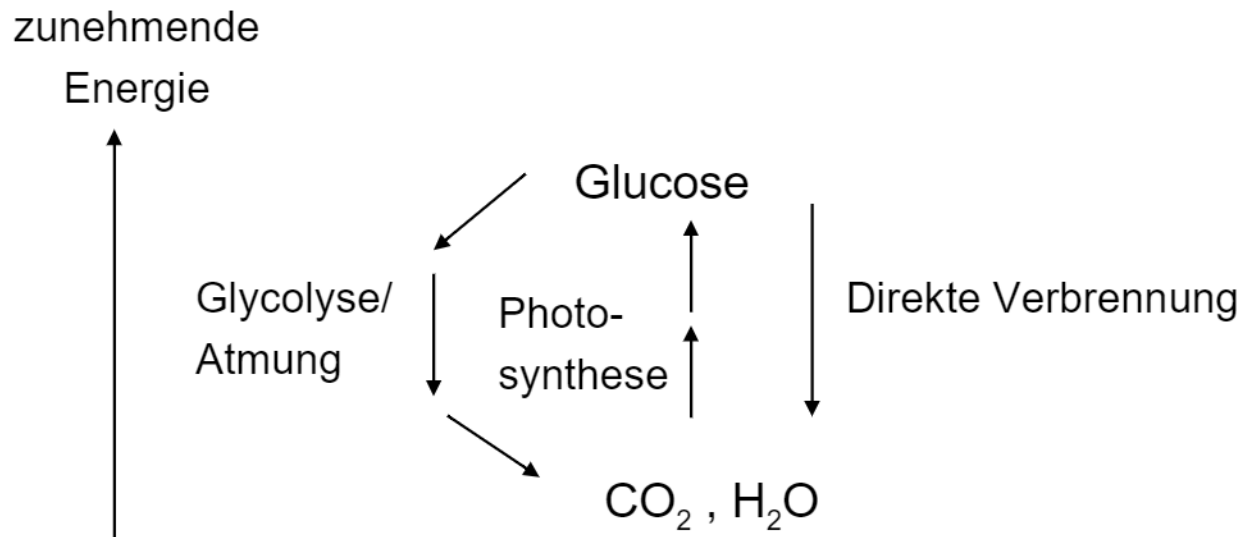


Zurückliegende Auflagen sind ebenfalls geeignet.

Stöchiometrie und Energieerhaltung

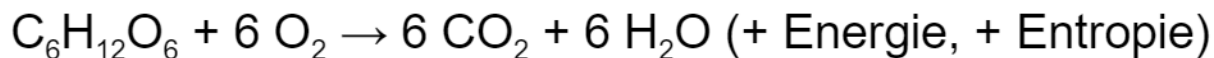
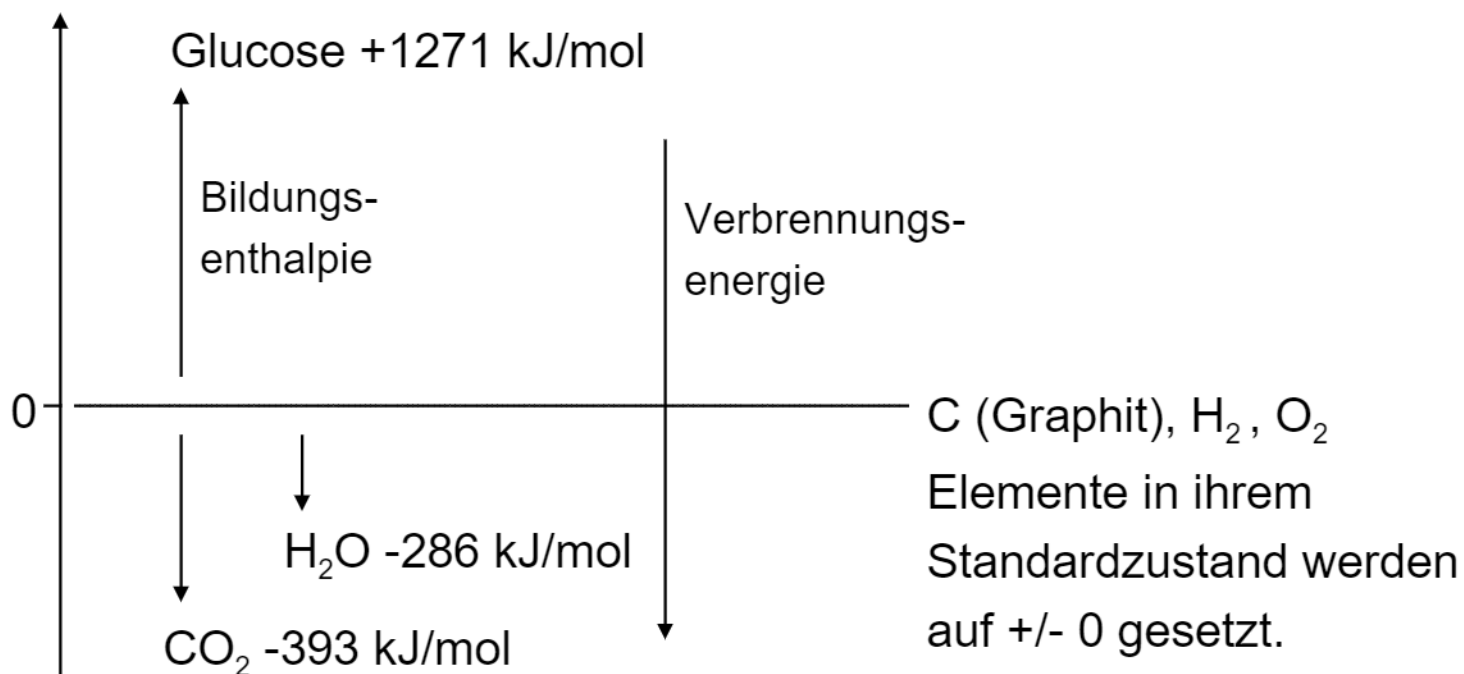


Gleiche Anzahl von Atomen (6*C, 12*H, 18*O) auf beiden Seiten der Reaktionsgleichung.



Verbrennungsenergie und Bildungsenthalpie

zunehmende
Energie



$$\Delta G = \Delta H - T \cdot \Delta S \quad \text{Freie Enthalpie} = \text{Enthalpie} - \text{Temperatur} \cdot \text{Entropie}$$

Stoffmenge und Konzentration

Um in Reaktionsgleichungen und anderen Situationen in der physikalischen Chemie die Menge an Atomen, Elektronen oder Molekülen quantifizieren zu können, bedarf es der Angabe der Stoffmenge:

1 mol = $6.022 \cdot 10^{23}$ Teilchen, Moleküle, Ionen (N_A = Avogadrozahl)

Das vereinfacht auch Angaben zur Masse und Konzentration:

1 Kohlenstoffatom wiegt 12.011 u = $7.233 \cdot 10^{-26}$ kg

1 mol Kohlenstoff = $6.022 \cdot 10^{23} \cdot 12.011 \cdot 6.022 \cdot 10^{-27}$ kg = 12.011 g

Die Molmasse stimmt fast immer mit der Ordnungszahl des entsprechenden Elements überein (unterschiedlich schwere Isotope).

Ebenso wird die Stoffkonzentration in mol/l (Mol pro Liter) angegeben.

Der Erste Hauptsatz der Thermodynamik

„Dem System ist egal, in welcher Form Energie übertragen wird.“

Es funktioniert ähnlich wie ein Bankkonto in Bezug auf Geld.

Alle Energiebeiträge die hineingesteckt werden sind positiv, alle Beiträge die das System leistet, negativ.

Erster Hauptsatz: verändert sich ein System von einem Zustand in einen anderen auf einem beliebigen adiabatischen Weg, so ist die geleistete Arbeit w_{ad} immer dieselbe, unabhängig von der angewandten Methode.

Der Wert von w_{ad} ist für alle Wege gleich und hängt nur vom Anfangs- und Endzustand ab.

$$W_{ad} = U_E - U_A$$

U ist die **innere Energie** des Systems.

U ist eine **Zustandsfunktion**, da sie den Zustand des Systems beschreibt.



Energiebegriff (I)

Was ist Energie, was ist Arbeit?

Mechanik: Kraft \cdot Weg

Definition: Energie ist die **Fähigkeit, Arbeit zu leisten.**

Energie und Arbeit sind äquivalent.

Enthalpie $H =$ Innere Energie $U +$ Volumenarbeit $p \cdot V$

z.B. in Fällen bei denen sich das Volumen ändert, so wie bei der Verbrennung.



Formen von Energie:

Lageenergie (mechanisch)

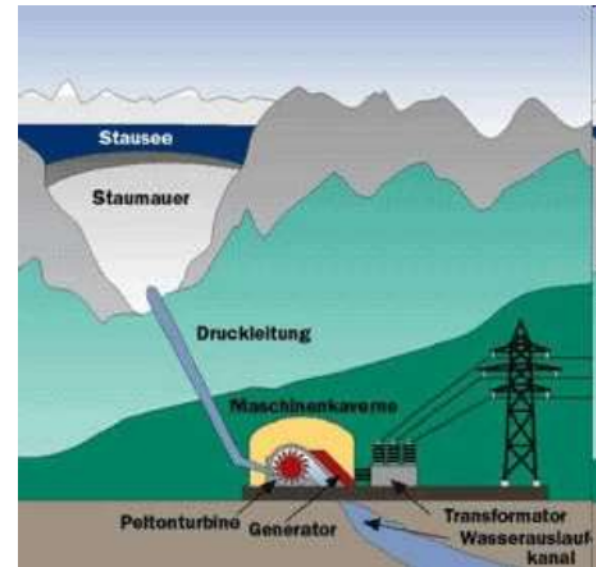
Elektrische Energie

Volumenarbeit

Chemische Energie



Welche Energieformen kennen Sie noch?



Energiebegriff (II)

System: derjenige Teil der Welt, dem unser spezielles Interesse gilt.

Außerhalb des Systems befindet sich die **Umgebung**.

Offene Systeme erlauben den Austausch von Materie bzw. Wärme mit ihrer Umgebung.

Abgeschlossene Systeme haben mit der Umgebung weder mechanischen bzw. thermischen Kontakt, denn auch durch Wärmeaustausch kann Energie übertragen werden. Deshalb spricht man auch von *adiabatischen* Systemen.

Wenn wir an einem ansonsten isolierten System Arbeit leisten, nimmt seine Fähigkeit, selbst Arbeit zu leisten, zu, d.h. seine Energie nimmt zu.
Wenn das System Arbeit leistet, so nimmt seine Energie ab.



Newton'sche Gesetze

2. Gesetz

Die Beschleunigung a ist dem Verhältnis von Kraft F und Masse m proportional:

$$\begin{aligned} F &= m \cdot a \\ &= m \cdot \ddot{x} \\ &= m \frac{d^2 x}{dt^2} \end{aligned}$$

3. Gesetz:

Actio = Reactio



$$F_g = m \cdot g$$

Energie - Kraft

T : **kinetische Energie** eines Teilchens.

in kartesischen Koordinaten:

U : **potentielle Energie** des Teilchens.

Meist hängt U nur von den Positionen ab, also $U(x,y,z)$.

Die **Newtonschen Bewegungsgleichungen** lauten damit

$$T(\dot{x}, \dot{y}, \dot{z}) = \frac{1}{2} m v^2$$

$$= \frac{1}{2} m (\dot{x}^2 + \dot{y}^2 + \dot{z}^2)$$

$$m \ddot{x}_i = - \left. \frac{\partial U}{\partial x_i} \right|_{x_i=x,y,z}$$

Für die Kraft F gilt:

$$F = - \frac{\partial U}{\partial x}$$

in einer Dimension

$$F = -\nabla U$$

in drei Dimensionen

mit dem Gradienten-

(Nabla-)Operator

$$\nabla = \begin{pmatrix} \frac{\partial}{\partial x} \\ \frac{\partial}{\partial y} \\ \frac{\partial}{\partial z} \end{pmatrix}$$

Das mikrokanonische *NVE*-Ensemble

Gegeben: ein System mit Teilchenzahl N und Volumen V .

In einem idealisierten, von der Außenwelt abgeschlossenen, System ist dann Gesamtenergie E konstant = **mikrokanonisches Ensemble** (N, V, E konstant)

Bsp.: harmonischer Oszillator, Schwingungsbewegung in einem harmonischen Potential

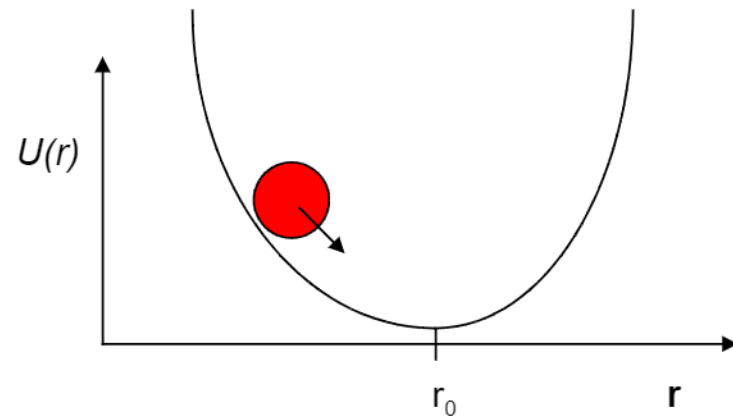
potentielle Energie U :

D : z.B. Federkonstante

$$U(r) = \frac{1}{2} D (r - r_0)^2$$

Wenn Gesamtenergie E_0 gegeben,

kinetische Energie = Gesamtenergie – potentielle Energie



Was kann man mit Computational Chemistry berechnen?

(1) Was ist die energetisch beste Konformation eines Moleküls?

Der Zustand mit der geringsten Energie der durch Rotation um Einfachbindungen eingenommen werden kann. z.B. Proteinfaltung

Die Bewertung der Energie von Konformationen erfordert genaugenommen die Betrachtung, in welchen Orbitalen des Moleküls seine Elektronen verteilt sind (**Molekülorbitaltheorie**), sowie unter physiologischen Bedingungen:

(2) Einfluss des **Lösungsmittels** (Solvatationseffekte).

(3) Was sind bei Raumtemperatur erreichbare andere Konformationen (Boltzmann)? → **Konformationssampling** des Moleküls.

(4) Dynamik von Konformationsübergängen?

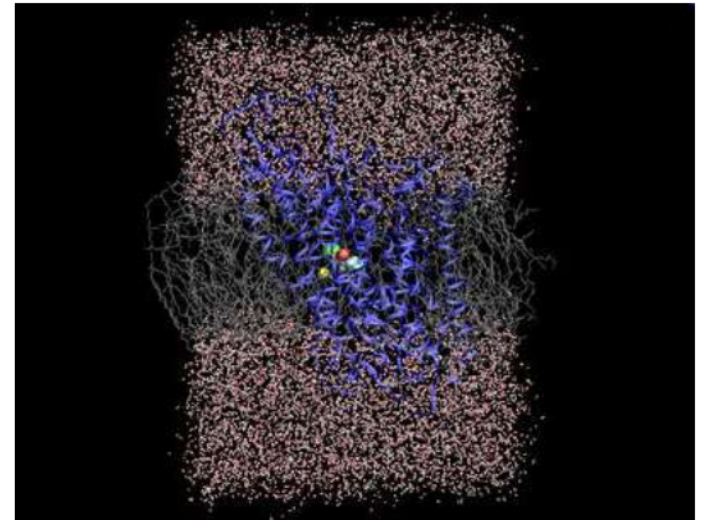
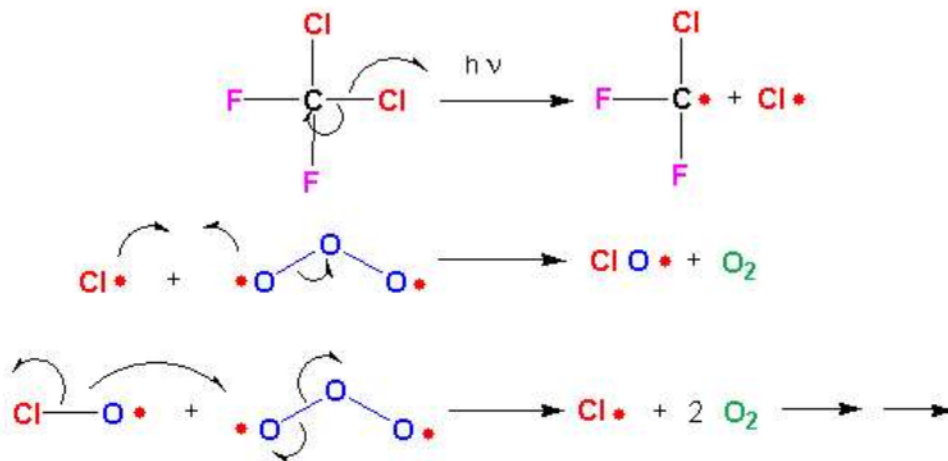
Wie genau ist Computational Chemistry?

Durch Verwendung hochexakter Theorien wie der coupled-cluster-Methode können für kleine Moleküle (bis etwa 15 Atome) im Vakuum Eigenschaften genauer als im Experiment berechnet werden!

Bei Unstimmigkeiten müssen mittlerweile oft die experimentellen Daten korrigiert werden (z.B. Verbrennungsenergien)!

Für große Moleküle (Proteine) sind diese Verfahren jedoch nicht praktikabel.

Hier braucht man vereinfachte Verfahren wie Molekülmechanik (siehe Vorlesung 3).



Anwendungsbeispiel

Anwendung z.B.: Berechnung von Reaktivitäten und Lösungseigenschaften von Aktiniden mittels relativistischer Quantenchemie am Pacific Northwest National Laboratory.

„There are 177 underground waste storage tanks at Hanford. The tanks contain wastes collected over almost 50 years of plutonium production. The wastes include radioactive isotopes, toxic chemicals, corrosive liquids, organic solvents, and other dangerous and hazardous substances.“ <http://www.pnl.gov/tws/>

Problem hier: es fehlen experimentelle Daten,
beispielsweise für die Löslichkeiten von
Uran-Verbindungen wie UF_6

Die Stärke der Computational Chemistry liegt darin durch
Berechnungen und Simulationen experimentell nicht oder schwer
zugängliche Moleküleigenschaften vorherzusagen.



Zusammenfassung

- Computerchemie besitzt eine lange Geschichte.
- Bedeutung der Computerchemie wuchs stets parallel zur Entwicklung der Rechner.
- Zwei wesentliche “Welten”: Quantenchemie \leftrightarrow Molekülmechanik
- Quantenchemie für sehr kleine Moleküle ist heutzutage hoch exakt, oft genauer als das Experiment
- bei großen Systemen (sprich vielen Atomen wie z.B. im Falle von Proteinen) müssen jedoch starke Näherungen gemacht werden

Das wesentliche **Lernziel** dieser Vorlesung ist zu **verstehen**, was die verschiedenen Methode leisten können und wo die Probleme liegen.

Für die Praxis: Welche Methode ist für welchen Zweck geeignet, bzw. welche ist völlig ungeeignet.