

# Kraftfelder und Energieminimierung

Idee: Bindungen und Kräfte zwischen Atomen lassen sich mittels klassischer Mechanik ausdrücken. Entsprechend lassen sich Energieunterschiede zwischen verschiedenen Zuständen berechnen.

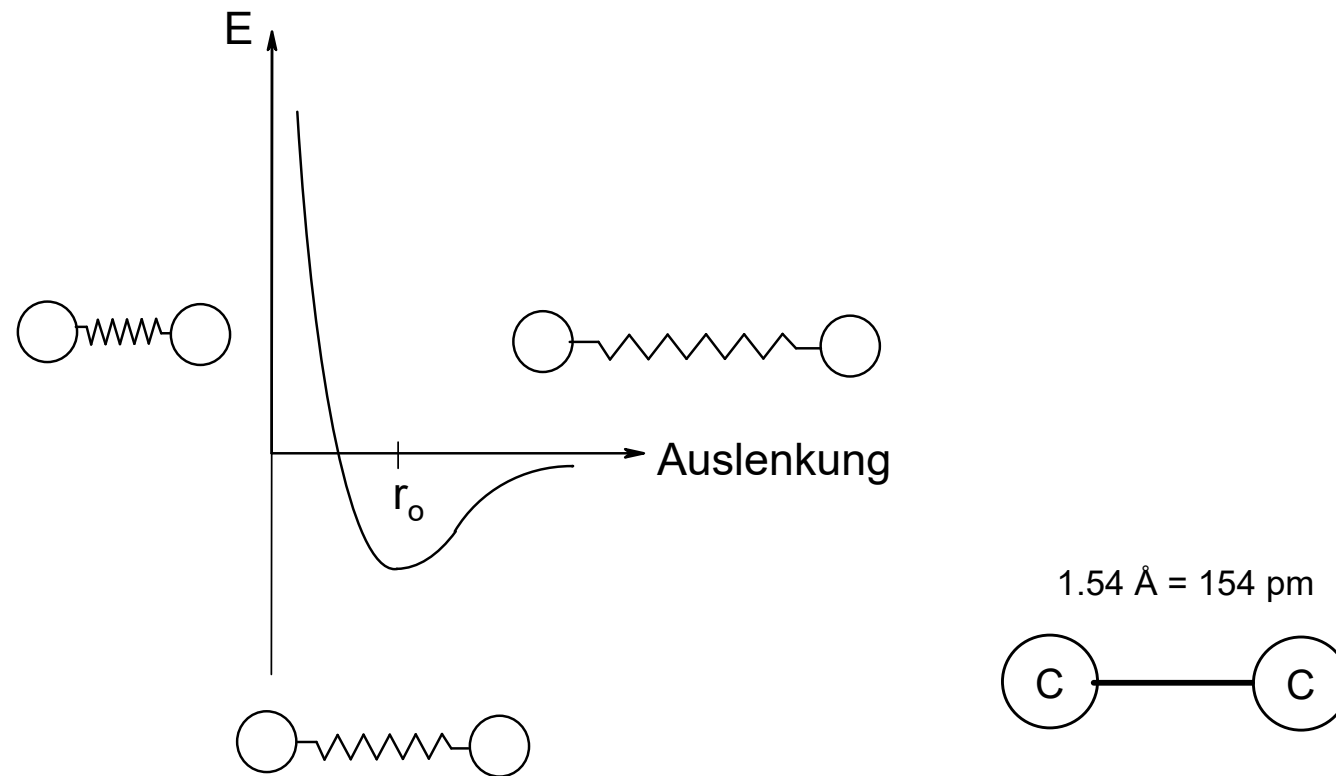
→ gefaltetes Protein ist stabiler als seine lineare Aminosäuresequenz  
(Proteinfaltung, Homologiemodellierung)

→ gebundene Liganden sind in einem energetisch günstigeren Zustand als in Lösung (Docking)

- verschiedene Kraftfelder
- Terme in Kraftfeldern
- Elektrostatik
- starke und schwache zwischenmolekulare Kräfte
- Atomladungen
- (Energie) Optimierung-/Minimierung: 1. und 2. Ableitungen

# Kovalente Bindungen

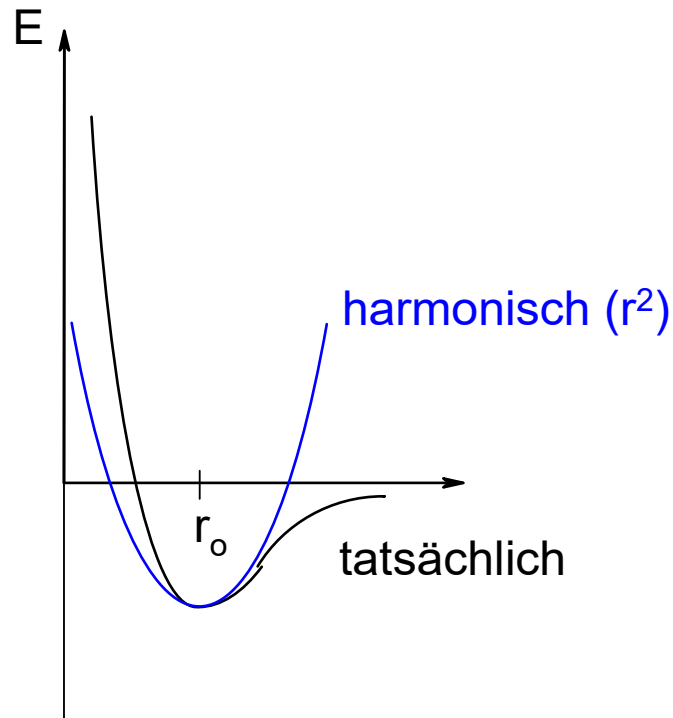
Kovalente Bindungen lassen sich erfolgreich als Oszillator darstellen.



Mathematisch kann diese Form des Energiepotentials auf verschiedene Weise angenähert werden.

# Bindungen im Kraftfeld (I)

Die einfachste Annäherung ist das sog. harmonische Potential



$$V(r) = \frac{k}{2}(r - r_0)^2$$

Einsatz in den Kraftfeldern  
AMBER, CHARMM, ...

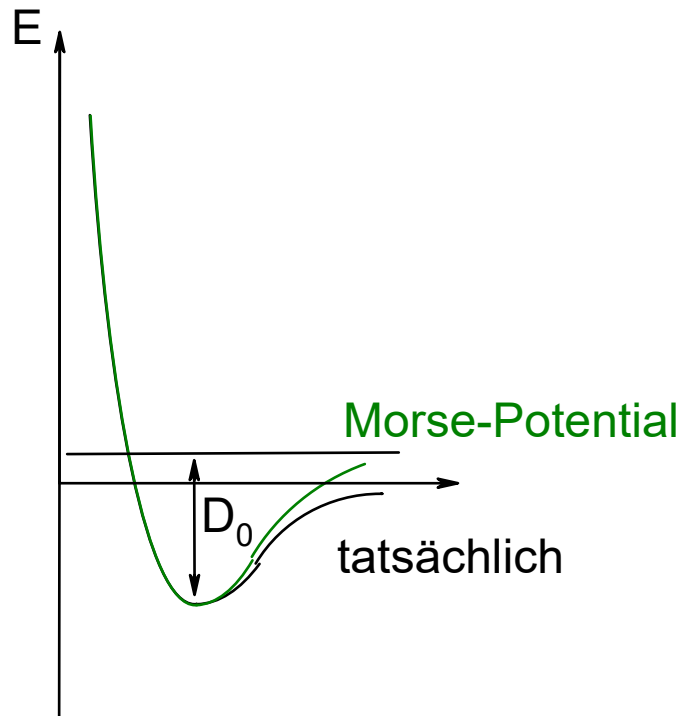
Vorteile: schnell zu berechnen (v.a. bei sehr vielen Atomen)

Betonung des Minimums bei sehr großem  $r$  (z.B. schlechte Startgeometrie). Kraftkonstante  $k$  ist experimentell zugänglich.

Nachteil: übertrieben hohe Werte wenn  $r$  weit weg von  $r_0$  ist

## Bindungen im Kraftfeld (II)

Sehr viel exakter über einen größeren Bereich ist das Morsepotential



$$V(r) = D_0 (1 - \exp(-a(r - r_0)))^2$$

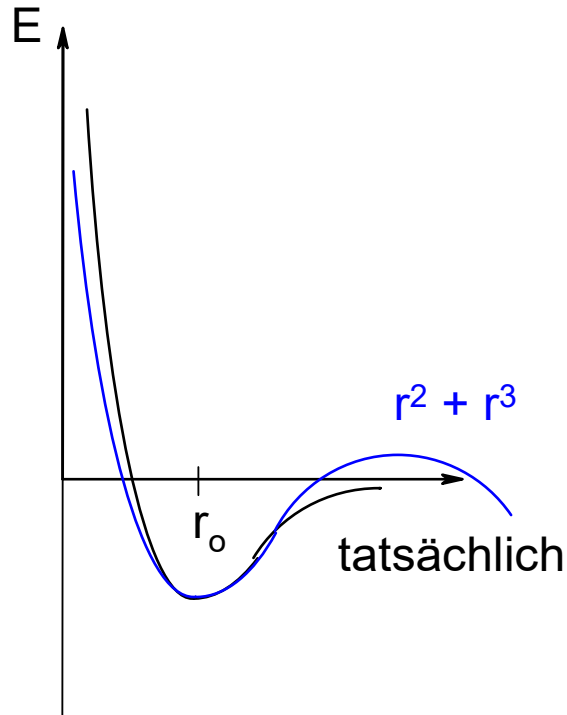
$D_0$  : Bindungsdissoziationsenergie

Vorteile: sehr gute Übereinstimmung mit dem tatsächlichen Potentialverlauf

Nachteile: exp-Funktion ist numerisch aufwendig zu berechnen. Ableitungen noch aufwendiger. 3 Parameter pro Bindung notwendig, wobei  $a$  experimentell nicht direkt zu ermitteln ist.

# Bindungen im Kraftfeld (III)

Quadratische und kubische Funktion vom Abstand  $r$



$$V(r) = \frac{k_1}{2}(r - r_0)^2 + \frac{k_2}{2}(r - r_0)^3$$

Kommt zum Einsatz in den Kraftfeldern MM2, MM3, ...

Vorteile: noch relativ schnell zu berechnen

Nachteile: falscher Verlauf wenn  $r$  sehr viel größer als  $r_0$  ist, deshalb zusätzliche Überprüfung notwendig.  $k_1$  und  $k_2$  müssen an den tatsächlichen Kurvenverlauf gefittet werden.

# Bindungsabstände und Bindungsdissoziationsenergien (I)

Bindung	Abstand [Å]	$D_0$ [kJ/mol] (homolytische Spaltung)
H–H	0.742	432
C–H	$1.09 \pm 0.01$	$411 \pm 7$
C–C	1.54	345
C=C	$1.34 - 1.40^*$	$602 \pm 21$ *aromatische Bindung
C≡C	1.20	835
C–N	1.47	305
C=N	1.35	615
C≡N	1.16	887
C–O	1.43	358
C=O	1.20	526
C–Si	1.85	318
C–P	1.84	264
C–S	1.82	272
C=S	1.60	$577 \pm 21$

H							He
Li	Be	B	C	N	O	F	Ne
Na	Mg	Al	Si	P	S	Cl	Ar
K	Ca	Ga	Ge	As	Se	Br	Kr
Rb	Sr	In	Sn	Sb	Te	I	Xn
Cs	Ba	Tl	Pb	Bi	Po	At	Rn

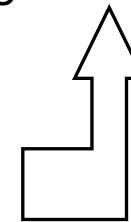
← länger

↓  
länger,  
schwächer

Verändert aus: J.E.Huheey  
*Inorganic Chemistry*, Wiley.

## Bindungsabstände und Bindungsdissoziationsenergien (II)

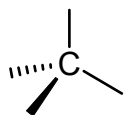
Bindung	Abstand [Å]	$D_o$ [kJ/mol]	
C–F	1.35	485	Aber nicht in Kraftfeldern, da die Topologie nicht verändert wird ! (kein Bindungsbruch)
C–Cl	1.77	327	
C–Br	1.94	285	
C–I	2.14	213	
C–H	1.09	411	apolares Wasserstoffatom
O–H	0.96	459	} polare Wasserstoffe, tauschen in polarem Solvens aus (z.B. mit denen des Wassers)
N–H	1.01	$386 \pm 8$	
S–H	1.34	$363 \pm 5$	
N–N	1.45	$247 \pm 13$	
N=N	1.25	418	Grund:
N–O	1.40	201	N, O, und S sind
N=O	1.21	607	elektronegativer als C;
P–O	1.63	$\approx 335$	Heterolytische Spaltung der
P=O	$\approx 1.50$	$\approx 544$	Bindung führt zu Ionen die im Wasser solvatisiert werden.



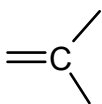
## Bindungen im Kraftfeld (IV)

Um die unterschiedlichen Bindungslängen und Bindungsstärken angemessen wiederzugeben brauchen wir also für jedes Element eine ganze Reihe von **Atomtypen**.

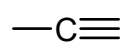
Zumindest so viele, wie es Hybridisierungszustände gibt. Warum?



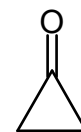
$sp^3$



$sp^2$



$sp$



$sp^x$

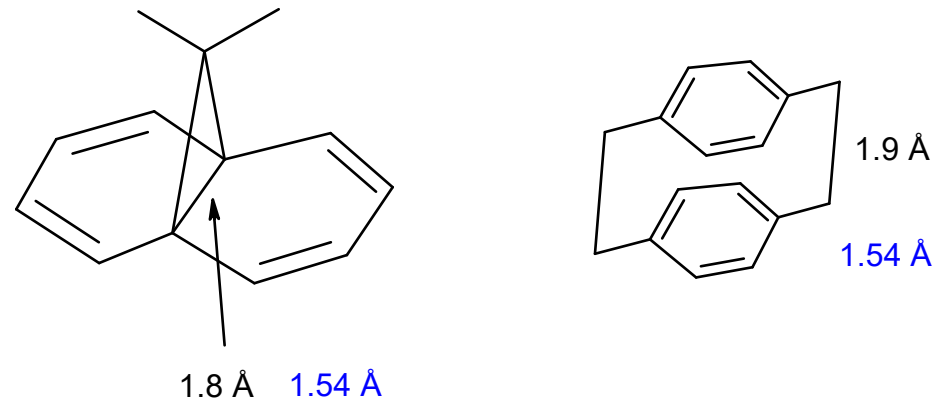
Bindung	$r_0$ [Å]	$k$ [kcal mol <sup>-1</sup> Å <sup>-2</sup> ] Kraftkonstante
C $sp^3$ -C $sp^3$	1.523	317
C $sp^3$ -C $sp^2$	1.497	317
C $sp^2$ =C $sp^2$	1.337	690
C $sp^2$ =O	1.208	777
C $sp^3$ -N $sp^3$	1.438	367

Auswahl an Atomtypen für Kohlenstoff des MM Kraftfeldes (N. Allinger 1977)



# Bindungsabstände

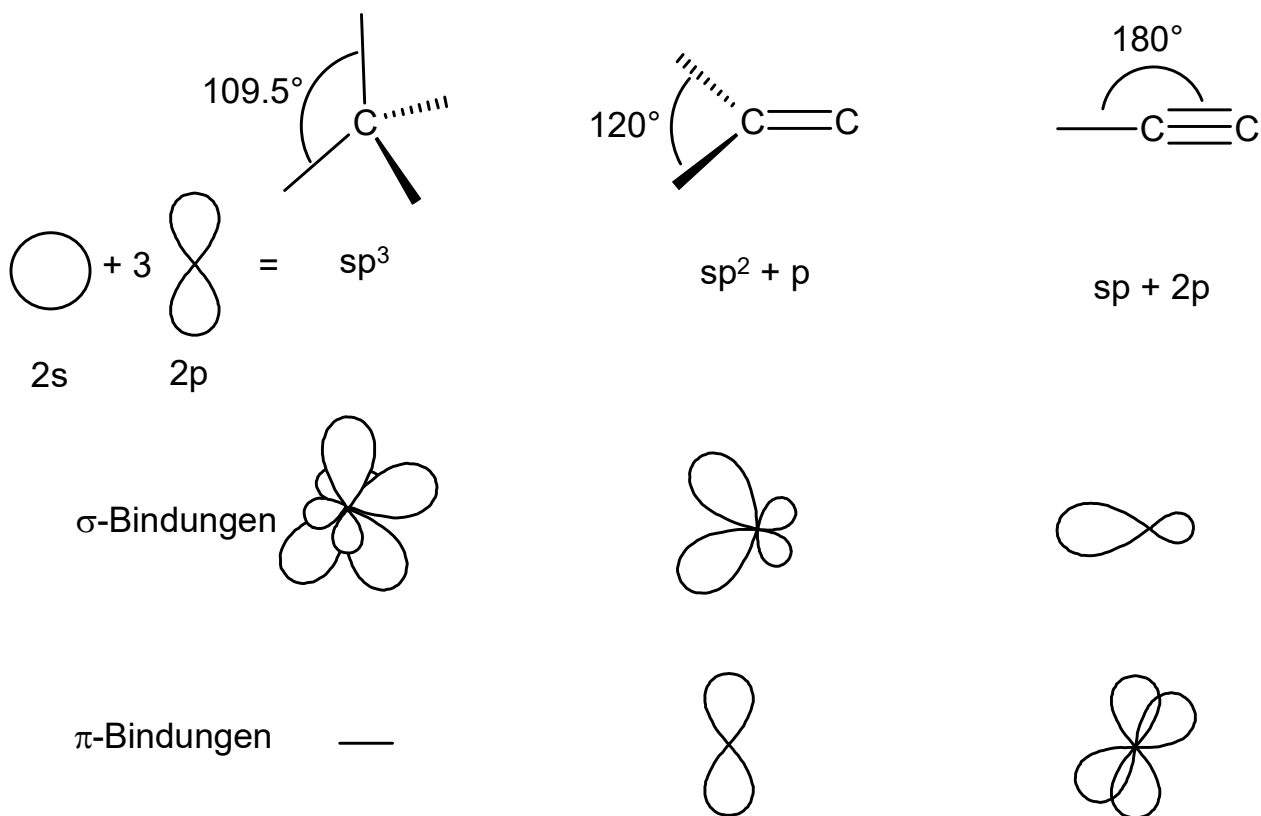
Extreme Abweichungen von **idealen** Bindungsabständen gibt es vor allem in Ringsystemen



1.54 Å ist die typische Länge einer C–C Einfachbindung

# Bindungswinkel (I)

hängen sehr stark von der Hybridisierung ab

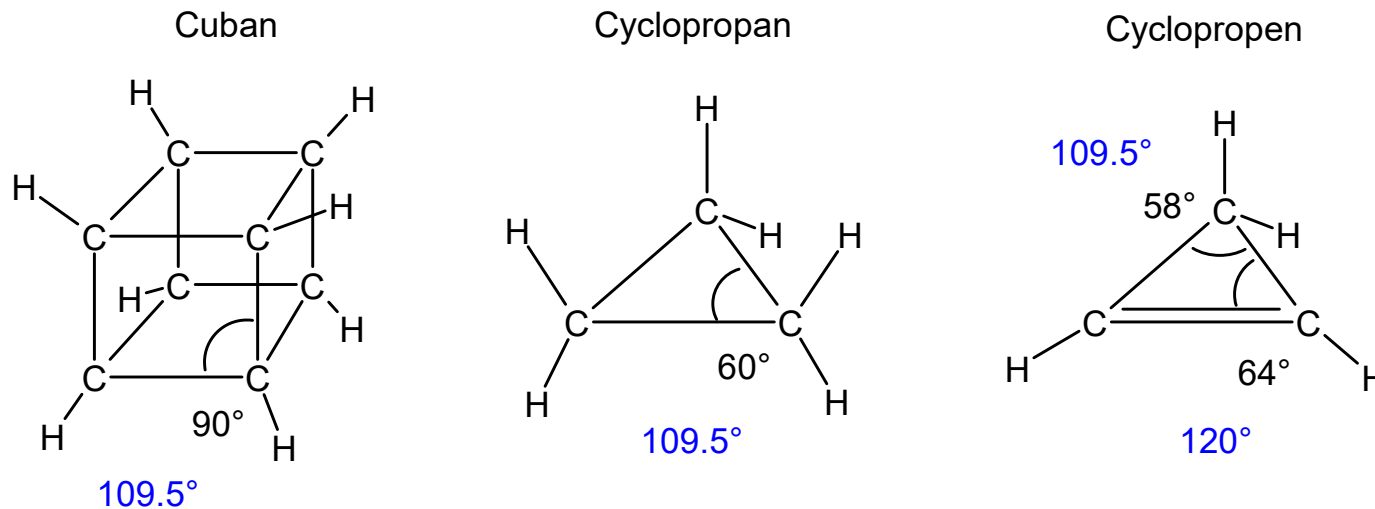


Die C–C  $\sigma$ -Bindung entsteht durch Überlappung der s-Orbitale

Die C–C  $\pi$ -Bindung durch Überlappung der 2p-Orbitale

## Bindungswinkel (II)

Extreme Abweichungen von **idealen** Bindungswinkeln

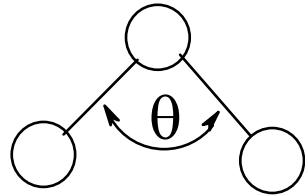


Diese Abweichungen verursachen Ringspannung in 3- und 4-Ringen:  
Die Verbrennungsenergie dieser Moleküle ist dementsprechend größer  
als bei Ringen ohne Spannung (z.B. Cyclohexan).

→ Probleme für Kraftfelder. Man benötigt deshalb mehr als einen  
Atomtyp pro Hybridisierung (vgl.  $sp^x$  Hybridisierung), oder spezielle  
Atomtypen für solche Ringe.

# Bindungswinkel (III)

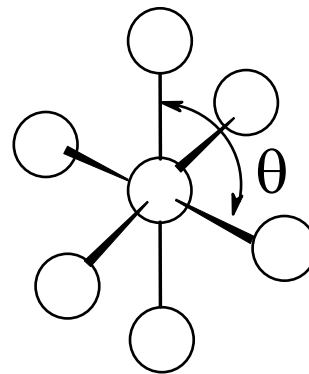
Mathematische Formen für das Bindungswinkelpotential



$$V(\theta) = \frac{k}{2} (\theta - \theta_0)^2$$

Harmonisches Potential  $\rightarrow$  MM, MM2, MM3, AMBER, CHARMM,...

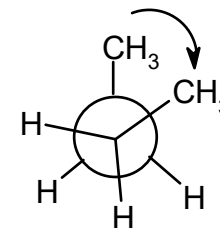
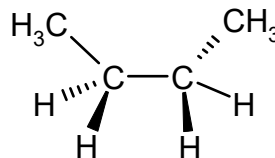
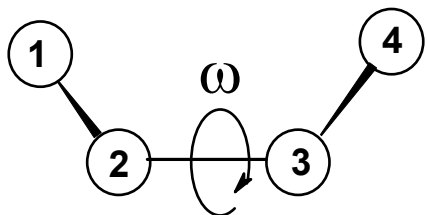
$$V(\theta) = \sum_{i=1}^n C_n \cos(n\theta)$$



(zyklische) Cosinusterme  $\rightarrow$  im Universal Force Field (UFF) verwendet

# Torsionswinkel (I)

Mathematische Formen für das Torsionspotential

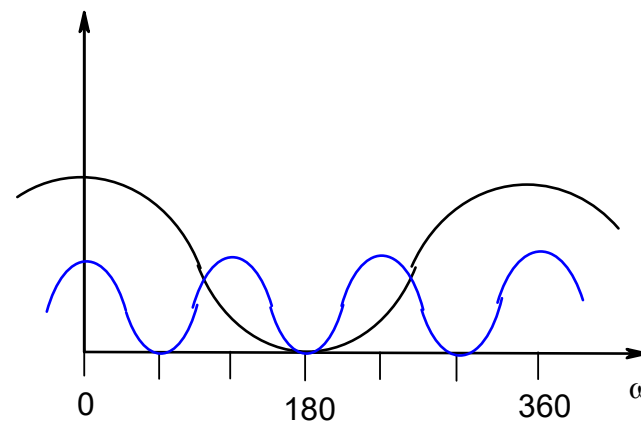


Durch Überlagerung von mehreren Cosinusfunktionen lassen sich praktisch alle Verläufe darstellen. Als Winkel  $\omega$  wird der Diederwinkel zwischen den Atomen in 1 und 4 Position verwendet. Für das Gesamtpotential muß über alle in Frage kommenden 1-4 Atompaaire aufaddiert werden.

$$V(\omega) = \sum_{n=0}^N \frac{V_n}{2} (1 + \cos(n\omega - \text{offset}))$$

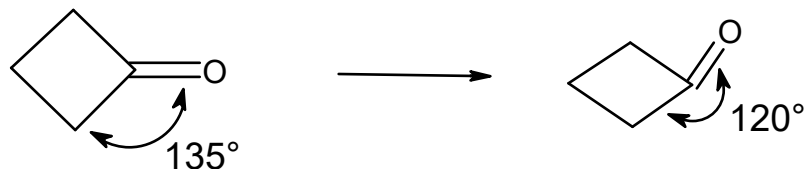
schwarz:  $\cos(\omega - 0)$

blau:  $\cos(3\omega - 0)$



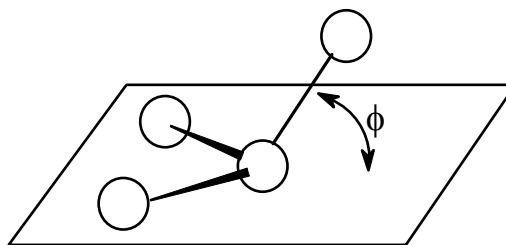
## Zusätzliche Potentiale (I)

Problemfall: Cyclobutanon wird in eine nicht planare Form optimiert

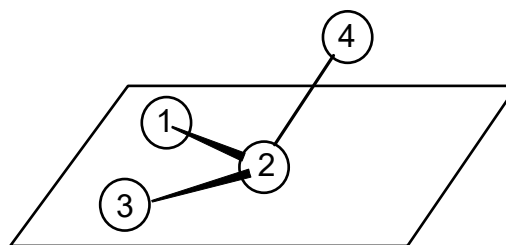


Lösung: spezielle Atomtypen für diese C-Atome und Winkelpotentiale, oder zusätzliche Terme für

a) Out of plane bending

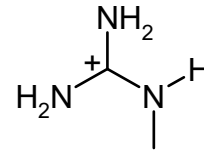
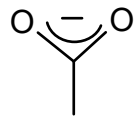
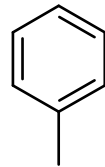


b) Improper torsion: Potential des Torsionswinkel über 1-2-3-4 soll bei 180° ein Minimum haben



## Zusätzliche Potentiale (II)

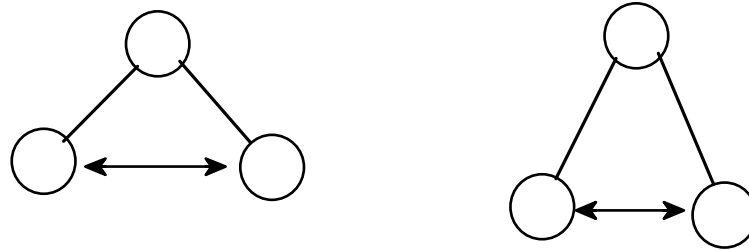
Typische Gruppen und Fragmente bei denen *improper torsions* oder *out of plane bending* Terme eingesetzt werden, um Planarität zu erzwingen



→ Seitenketten in einigen Aminosäuren welche?

## Zusätzliche Potentiale (III)

Beobachtung: bei kleineren Winkeln werden die Bindungen länger, da sich nicht-gebundene Atome in die Quere kommen.



Dies kann durch **Kreuzterme** zwischen Winkel und Bindungslängen ausgedrückt werden, die sich wechselseitig beeinflussen.

→ vorhanden in MM2, MM3, CHARMM Kraftfelder

Weitere Kreuzterme:

Bindung-Torsion, Winkel-Torsion, Winkel-Winkel,...

Physikalische Ursache: Nichtbindende Wechselwirkungen zwischen Atomen zwischen denen keine Bindung besteht. Abstoßend bei zu kleinen Abständen.

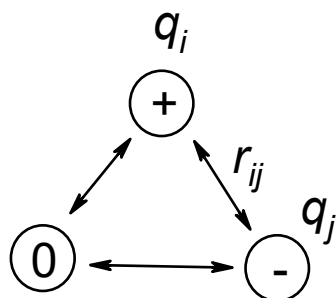


# Elektrostatische Kräfte (I)

Das unterschiedliche Bestreben der Atome/Elemente Elektronen aufzunehmen bzw. abzugeben (Elektronegativität) führt zu einer ungleichmäßigen Verteilung der Ladung über das Molekül.

Am einfachsten wird diese durch die Annahme **partieller Ladungen** auf den Atomen modelliert (sog. Atomladungen).

(Eigentlich: Atomkerne positiv geladen, Elektronenhülle negativ)



$$E_{\text{estat}} = \frac{1}{4\pi\epsilon_r\epsilon_o} \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}}$$

In der Praxis werden solche nichtbindenden Wechselwirkungen nur für Atome berechnet die mindestens 4 oder mehr Bindungen auseinander sind. Die elektrostatische WW von Atomen die durch 1, 2 oder 3 Bindungen getrennt sind, ist bereits in Winkel- und Torsionstermen enthalten.

## Elektrostatische Kräfte (II)

Beispiel: die Coulomb-Anziehung zwischen einem Na<sup>+</sup> und Cl<sup>-</sup> Ionenpaar im Abstand von  $r = 2.8 \text{ \AA}$  ( $= 280 \text{ pm} = 2.8 \cdot 10^{-7} \text{ m}$ ) im Vakuum

Die Ladung eines Protons ist  $e = +1.60 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ ,

die eines Elektrons  $e = -1.60 \cdot 10^{-19} \text{ C}$ ,

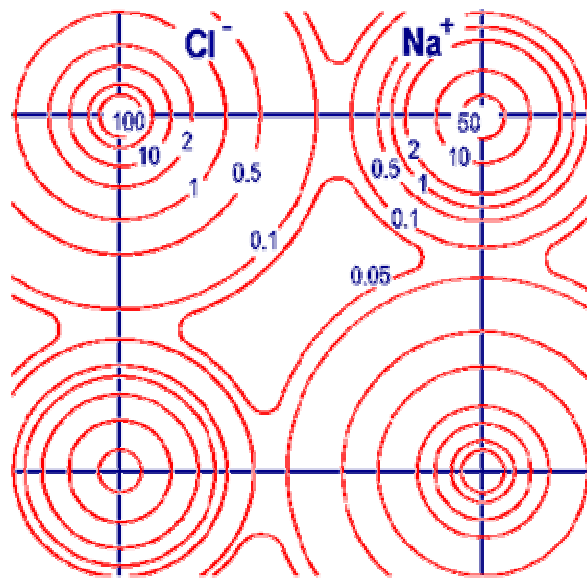
Dielektrizitätskonstante des Vakuums  $\epsilon_0 = 8.85 \cdot 10^{-12} \text{ C}^2 \text{ J}^{-1} \text{ m}^{-1}$

relative Dielektrizitätskonstante  $\epsilon_r$  (Vakuum = 1, Wasser  $\approx 80$ )

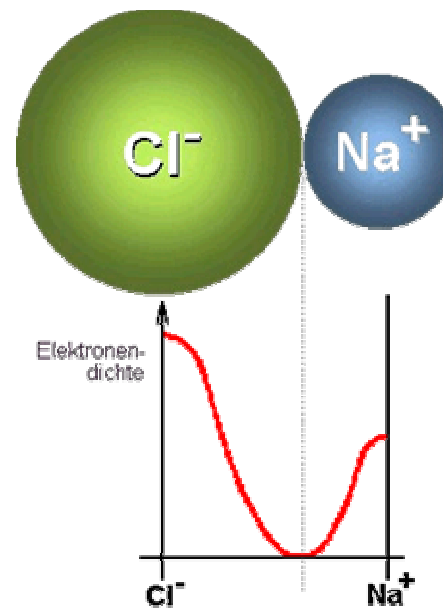
$$E_{\text{estat}} = \frac{1}{4\pi\epsilon_r\epsilon_0} \sum_i^N \sum_{j>i}^N \frac{q_i \cdot q_j}{r_{ij}} = \frac{1}{4\pi \cdot 1 \cdot 8.85 \cdot 10^{-12}} \frac{\text{Jm} - (1.6 \cdot 10^{-19})^2 \text{ C}^2}{2.8 \cdot 10^{-7} \text{ m}}$$
$$= -8.22 \cdot 10^{-22} \text{ J}$$

# Partielle Atomladungen (I)

Das Konzept partieller Atomladungen ist zwar äußerst nützlich, physikalisch sind diese jedoch weder beobachtbar, noch meßbar. Meßbar sind die Elektronendichte, das Dipolmoment und das elektrostatische Potential:



Verteilung der Elektronendichte in NaCl  
(Kristallstruktur)



Bildquelle: chemqapedia.de

## Partielle Atomladungen (II)

Wieviel Ladung wird einem Atom in einem Molekül zugewiesen?

Idee: Je elektronegativer (elektronenanziehender), desto mehr.

„Die Elektronegativität ist ein Maß dafür, wie stark ein Atom in einem Molekül Elektronen an sich zieht“

Linus Pauling *“The Nature of the Chemical Bond and the Structure of Molecules and Crystals“* (1939)

Paulings Definition der Elektronegativität EN mittels der Bindungsdissoziationsenergien D zweiatomiger Moleküle die aus den Elementen A und B bestehen:

$$D_{AB} - \sqrt{D_{AA} \cdot D_{BB}} = 96.48 \frac{\text{kJ}}{\text{mol}} \cdot (EN_A - EN_B)^2$$

## Partielle Atomladungen (III)

Das alternatives Konzept der Elektronegativität von Mulliken verwendet den Durchschnitt aus Ionisierungsenergie (ein Elektron entfernen) und Elektronenaffinität (ein Elektron hinzufügen):

$$EN = \frac{E_{\text{Ionization}} + E_{\text{ElectronAffinity}}}{2}$$

Beide Konzepte liefern sehr ähnliche Werte:

Element	H	C	N	O	F	Cl	Br	I	Si	P	S
Mulliken	2.2	2.5	2.9	3.5	3.9	3.3	2.7	2.2	1.7	2.1	2.4
Pauling	2.2	2.5	3.0	3.4	4.0	3.2	3.0	2.7	1.9	2.2	2.6

Physikalisch sinnvoll sind also positive (Atom-)Ladungen auf Wasserstoff, während Stickstoff, Sauerstoff und die Halogene (F, Cl, Br, I) immer negative Werte tragen. Bei Kohlenstoff schwanken die Wert um +/- Null, je nach Substituenten.

## Partielle Atomladungen (IV)

### Gasteiger-Marsili-Ladungen:

Partieller Ausgleich der Elektronegativität in einem iterativen Verfahren (es wird ein Teil der Elektronen auf das jeweils elektronegravere Element transferiert).

Dabei werden jeweils die ersten Nachbarn des jeweiligen Atoms berücksichtigt.

Verwendet werden die experimentell ermittelten Ionisierungsenergien und Elektronenaffinitäten der Elemente.

Vorteile: numerisch einfach und schnell zu berechnen, physikalisch sinnvoller Ansatz für  $\sigma$ -Elektronen.

Nachteile: Der Einfluß delokalisierter  $\pi$ -Elektronen (z.B. Benzol) wird nicht berücksichtigt. Eigentlich nur für ungeladene Moleküle.

Trotzdem weit verbreitet zur Bestimmung von partiellen Atomladungen

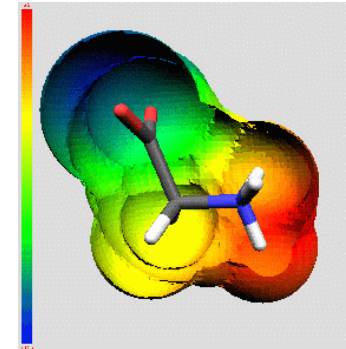
Lit: J.Gasteiger, M.Marsili, *Tetrahedron* **36** (1980) 3219-3288.

# Partielle Atomladungen (V)

Fit der Atomladungen aus quantenchemischen Berechnungen der Elektronendichte bzw. des elektrostatischen Potentials.

$$V_{ESP}(r) = \sum_A^{Kerne} \frac{Z_A}{|r - R_A|} - \int \frac{|\Psi(r_i)|^2}{|r - r_i|} dr_i$$

Die Summe der Atomladungen muß die elektrischen Multipolmomente (Dipol, Quadrupol,...) wiedergeben, was durch iteratives Fitten der Atomladungen aus den sie wieder-spiegelnden Elektronendichten auf der van der Waals Oberfläche geschieht.



Literatur:

Cox & Williams *J. Comput. Chem.* **2** (1981) 304


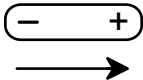
Bieneman & Wiberg *J. Comput. Chem.* **11** (1990) 361 CHELPG Verfahren

Singh & Kollman *J. Comput. Chem.* **5** (1984) 129

RESP Verfahren → Ladungen für das AMBER Kraftfeld

# Elektrische Multipole

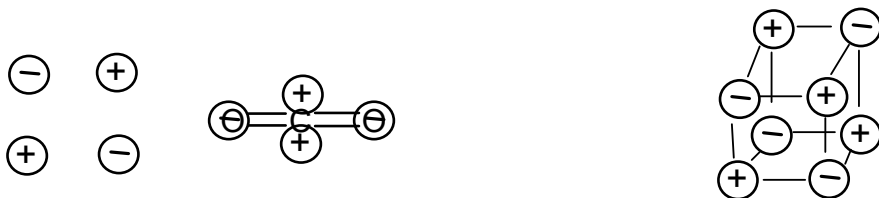
Die elektrischen Multipole geben die Ladungsverteilung im Molekül wieder:

$\text{Cl}^-$	Ion	Monopol	
$\text{H}^{\delta+} - \text{Cl}^{\delta-}$	$\geq 2$ Ladungen	Dipol	
allgemeines Dipolmoment $\mu$		vektorielle Größe $\mu = q \cdot l$	

Die höheren elektrischen Momente sind:

$\text{CO}_2$	4 Ladungen	Quadrupol	3*3 Matrix (Tensor)
$\text{CH}_4$	8 Ladungen	Octupol	
	16 Ladungen	Hexadekapol ...	

Ladungen müssen nicht zwangsweise auf den Atomen liegen!





## Nichtbindende Wechselwirkungen (I)

Welche gibt es?	Bereich bis zu:
Elektrostatische: Salzbrücken	≈250 kcal/mol
Koordinative Bindung von Metallen (Komplexe)	≈200 kcal/mol
Wasserstoffbrücken(auch zu geladenen Gruppen)	1-8 kcal/mol (neutral)
van der Waals	0.5 kcal/mol (pro Atompaar)

Für die Struktur und Funktion von Proteinen entscheidend sind:

Salzbrücken zwischen geladenen Aminosäuren (Asp<sup>-</sup>, Glu<sup>-</sup>, Arg<sup>+</sup>, Lys<sup>+</sup>)

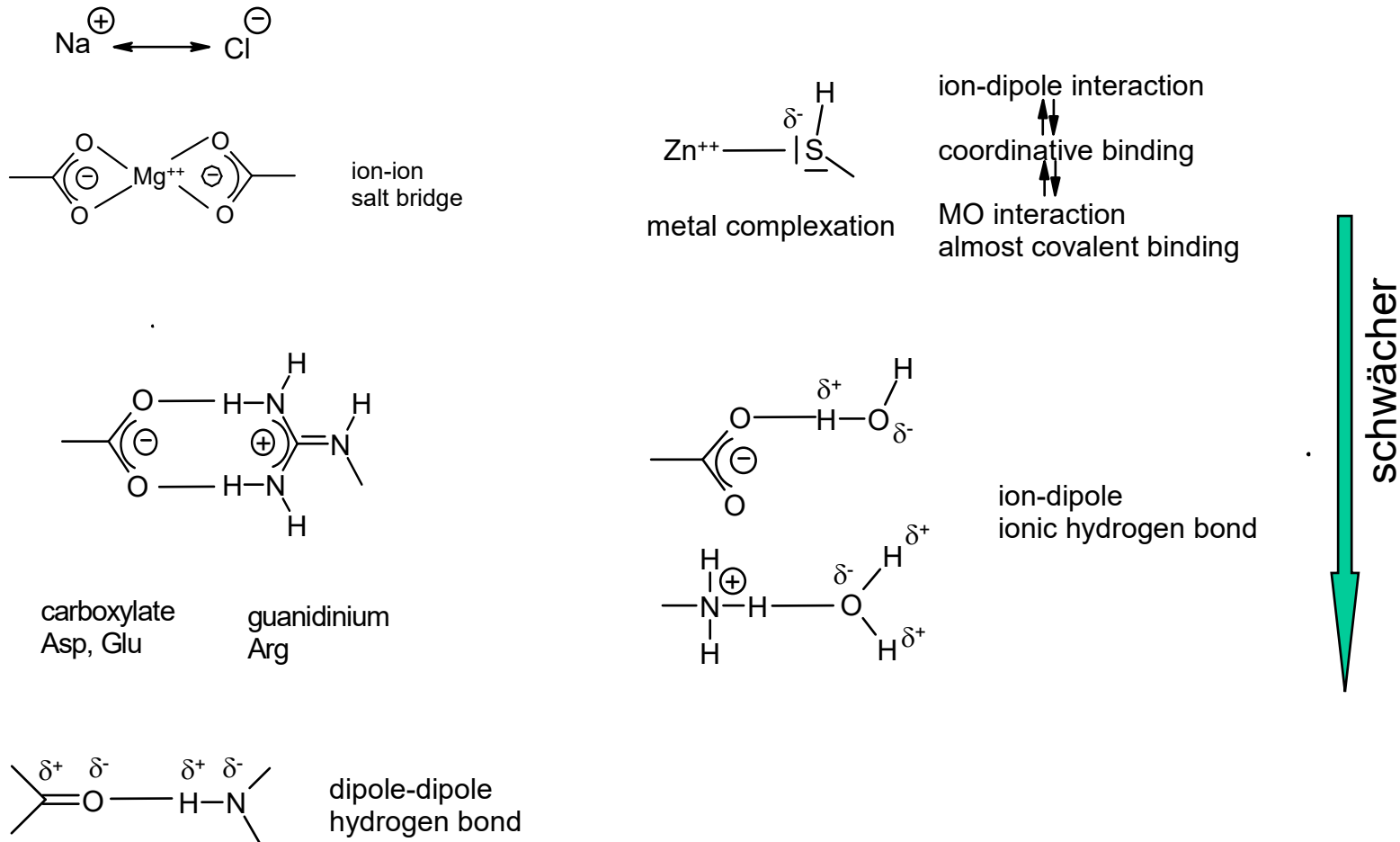
Koordinative Bindung von Metallen durch die freien Elektronenpaare von Stickstoff-, Schwefel- oder Sauerstoffatomen (z.B. Fe<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup>, Zn<sup>2+</sup> durch His; Cys, Porphyrine, Carbonylsauerstoffe von Peptidbindungen in Proteinen)

Wasserstoffbrücken zwischen den *backbone* C=O und N-H Atomen  
→ α-Helices und β-Faltblätter

Van der Waals Kontakte zwischen hydrophoben Aminosäuren (Ala, Val, Leu, Ile, Phe)

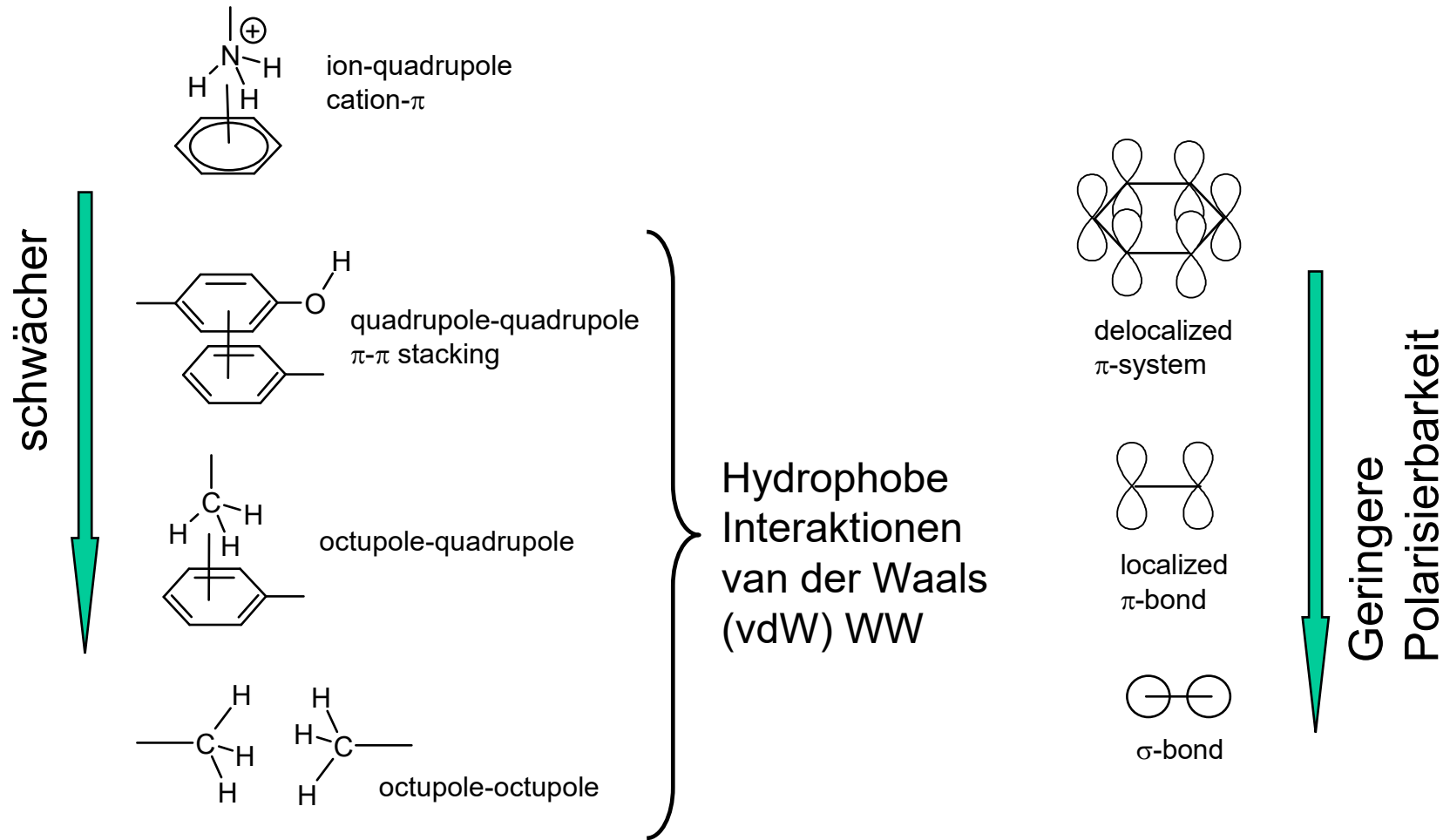
# Nichtbindende Wechselwirkungen (II)

Starke und mittlere Elektrostatische Interaktionen (statisch)



# Nichtbindende Wechselwirkungen (III)

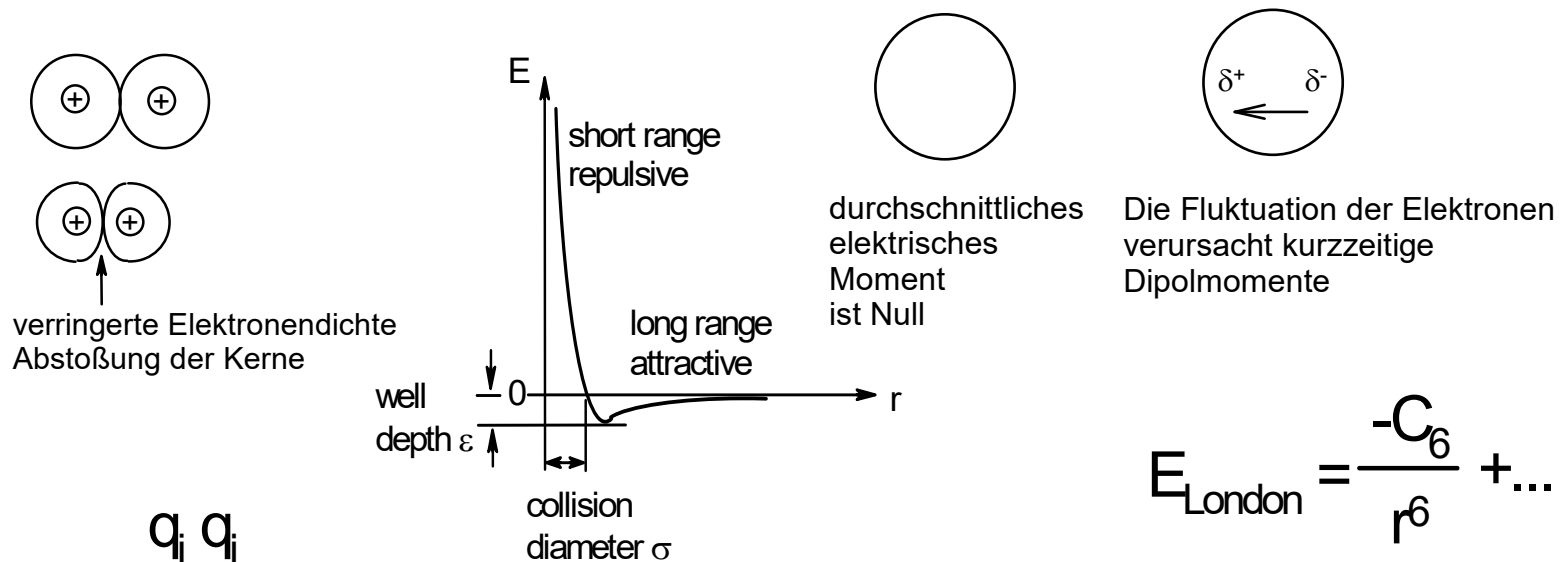
schwache elektrostatische Interaktionen (induziert, dynamisch)



# Nichtbindende Wechselwirkungen (IV)

Dispersive Interaktionen: London-Kräfte und van der Waals WW

Fluktuationen der Elektronenwolke erzeugen kurzzeitige Dipole. Diese induzieren wiederum Dipole wodurch im zeitlichen Mittel eine Anziehung resultiert.



$$E = \frac{q_i q_j}{\varepsilon_r r_{ij}}$$

$$E_{\text{London}} = \frac{-C_6}{r^6} + \dots$$

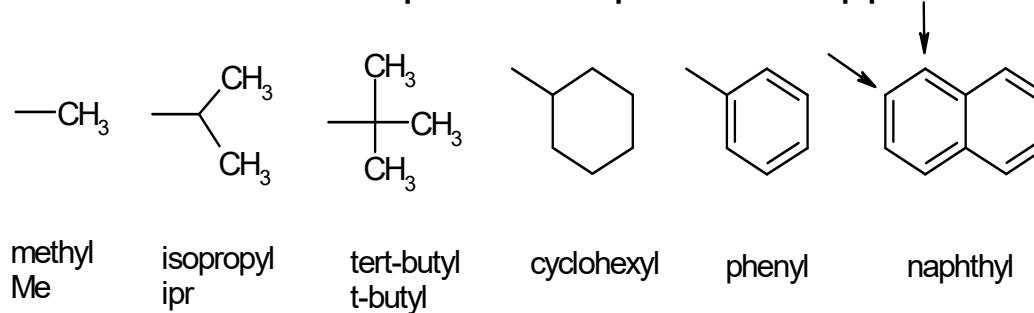
Lennard-Jones potential

$$E_{\text{vdW}} = 4\varepsilon \left( \left( \frac{\sigma}{r} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma}{r} \right)^6 \right)$$

# Nichtbindende Wechselwirkungen (V)

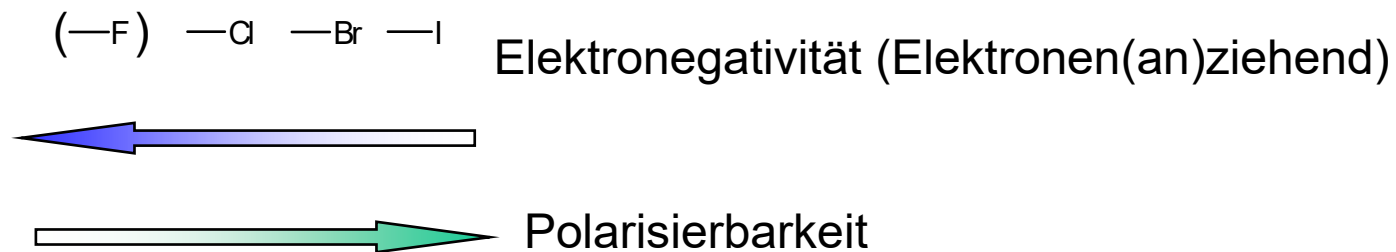
Hydrophobe Interaktionen sind durch die Abwesenheit von polaren Wasserstoffen (und geringen Elektronegativitätsunterschieden) charakterisiert.

Beispiele für apolare Gruppen:



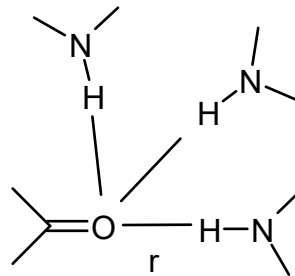
vgl. Seitenketten der hydrophoben Aminosäuren Ala, Val, Leu, Ile, Phe

Beispiele für apolare Substituenten:



## Zusätzliche Potentiale (IV)

Zusätzlich zur elektrostatischen Anziehung gibt es Terme um Wasserstoffbrücken (exakter) zu beschreiben, v.a. deren Winkelabhängigkeit.



Lineare Anordnung ist energetisch am stabilsten

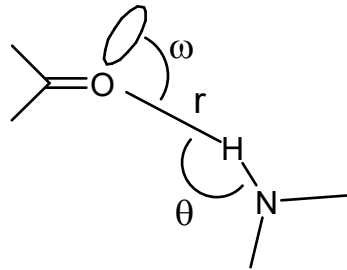
Die van der Waals Anziehung berücksichtigt nur die Abstandsabhängigkeit, nicht die Winkelabhängigkeit.

$$E_{H-bond} = \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}}$$

→ AMBER, CHARMM Kraftfeld

## Zusätzliche Potentiale (V)

Zusätzliche Berücksichtigung der Winkelabhängigkeit bei H-Brücken:



YETI Kraftfeld

$$E_{H-bond} = \left( \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}} \right) \cos^2 \theta \cdot \cos^4 \omega$$

GRID Programm P. Goodford *J. Med. Chem.* **28** (1985) 849.

$$E_{H-bond} = \left( \frac{A}{r^{12}} - \frac{C}{r^{10}} \right) \cos^4 \theta$$

WHATIF Programm R. Hoof et al. *Proteins* **26** (1996) 363.

statistische Information aus Röntgenkristallstrukturen in der Form von *lookup-tables* anstelle mathematischer Funktionen

## Zusätzliche Potentiale (VI)

Spezielle Kraftfelder beinhalten Terme zur Modellierung von

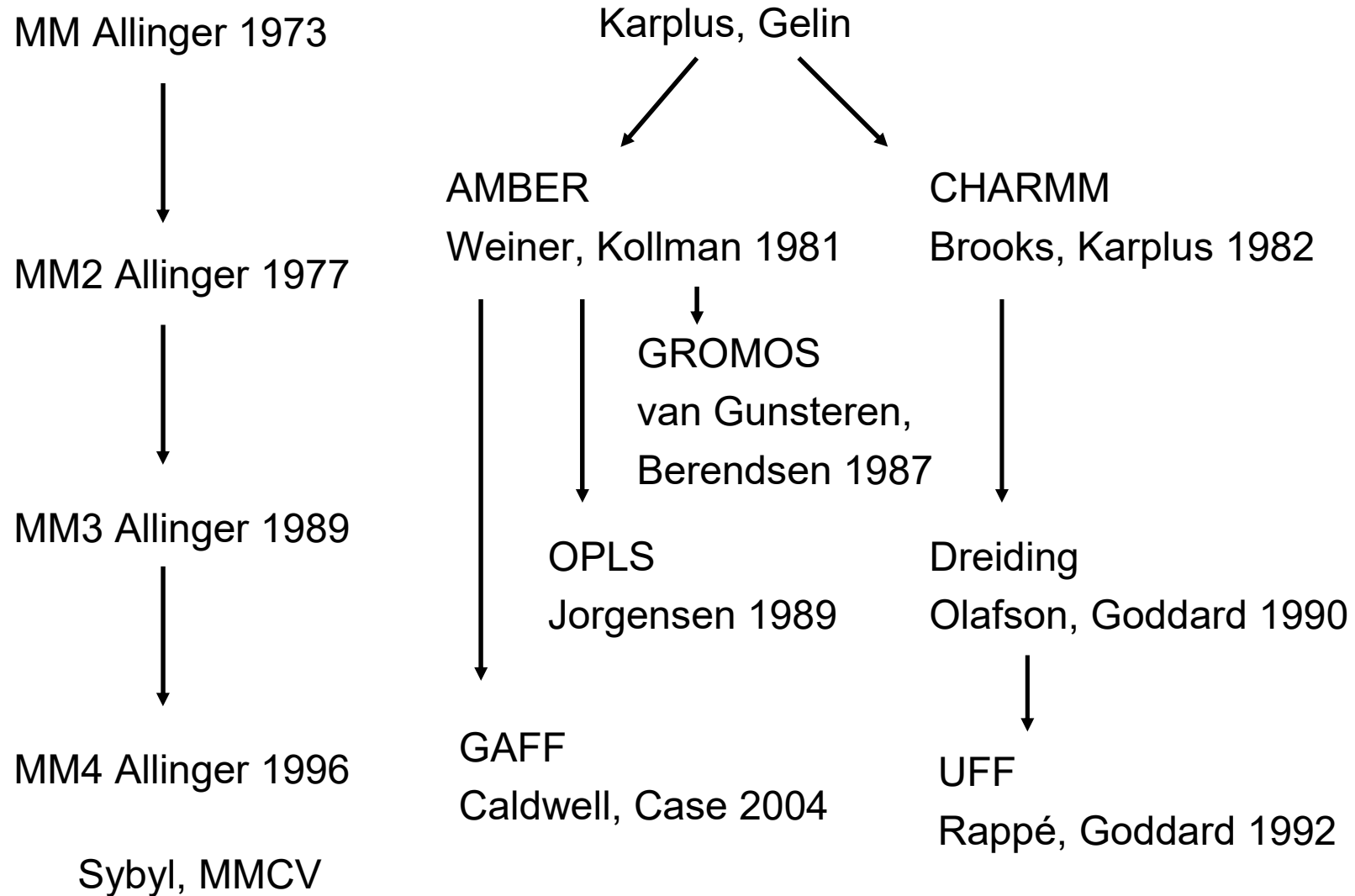
- $\pi$ -Elektronen (konjugative Effekte auf Bindungslängen; kürzer als C-C Einfachbindung, aber länger als C=C Doppelbindung)
- Polarisierbarkeit (gegenseitige Induzierung von Dipolen; muß iterativ berechnet werden)

Nachteile:

- hoher numerischer Aufwand z.B. für Polarisierbarkeit:
  - 3 zusätzliche Dipole (= 6 Ladungen und 6 zusätzliche Koordinaten) pro Atom
  - Parameterisierung erklärt nicht (immer) die zugrundeliegenden physikalischen Effekte



# Kraftfelder – ein (unvollständiger) Stammbaum



# Minimierungsalgorithmen (I)

Für eine vorgegebene Molekülgeometrie (Konformation) können wir nun also die zugehörige Kraftfeldenergie berechnen.

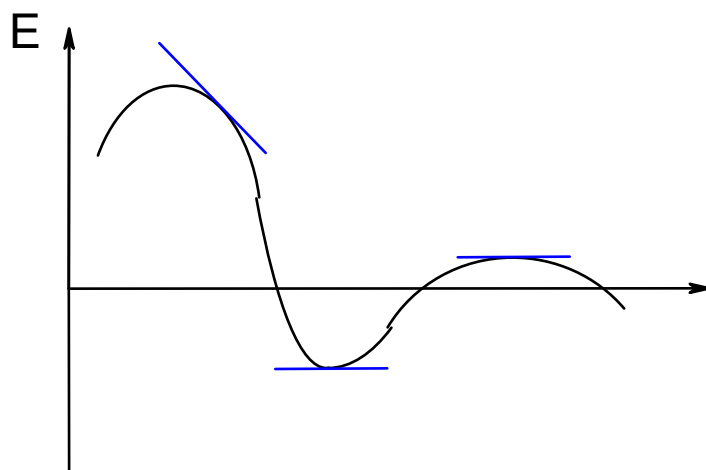
$$E = \sum^{Bindungen} \frac{k}{2} (r - r_0)^2 + \sum^{Winkel} \frac{k}{2} (\theta - \theta_0)^2 + \sum^{Torsionen} \sum C_n \cos(1 + n\omega) \\ + \sum_{j>i}^{vdW} \left( \frac{A}{r^{12}} - \frac{B}{r^6} \right) + \sum_{j>i}^{Estat} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} + \dots$$

Die Frage ist nun: Gibt es energetisch günstigere Konformere?  
Wir brauchen also die Ableitung der Energie nach der Geometrie, sprich den Atomkoordinaten. Da die meisten Terme aber sehr viel leichter nach der Bindungslänge, Winkel oder Torsion abzuleiten sind wird dies auch praktisch so realisiert. D.h. man rechnet aus den Atomkoordinaten die Abstände und Winkel, und ändert dann die Koordinaten in Richtung der kleineren Energie.

## Minimierungsalgorithmen (II)

Im einfachsten Fall könnten wir zufällige Veränderungen der Atomkoordinaten generieren, und energetisch günstigere als neue Geometrie akzeptieren.

Eine ähnliche Vorgehensweise liegt bei Monte Carlo Simulationen vor.



$$V(r) = \frac{k}{2}(r - r_0)^2$$

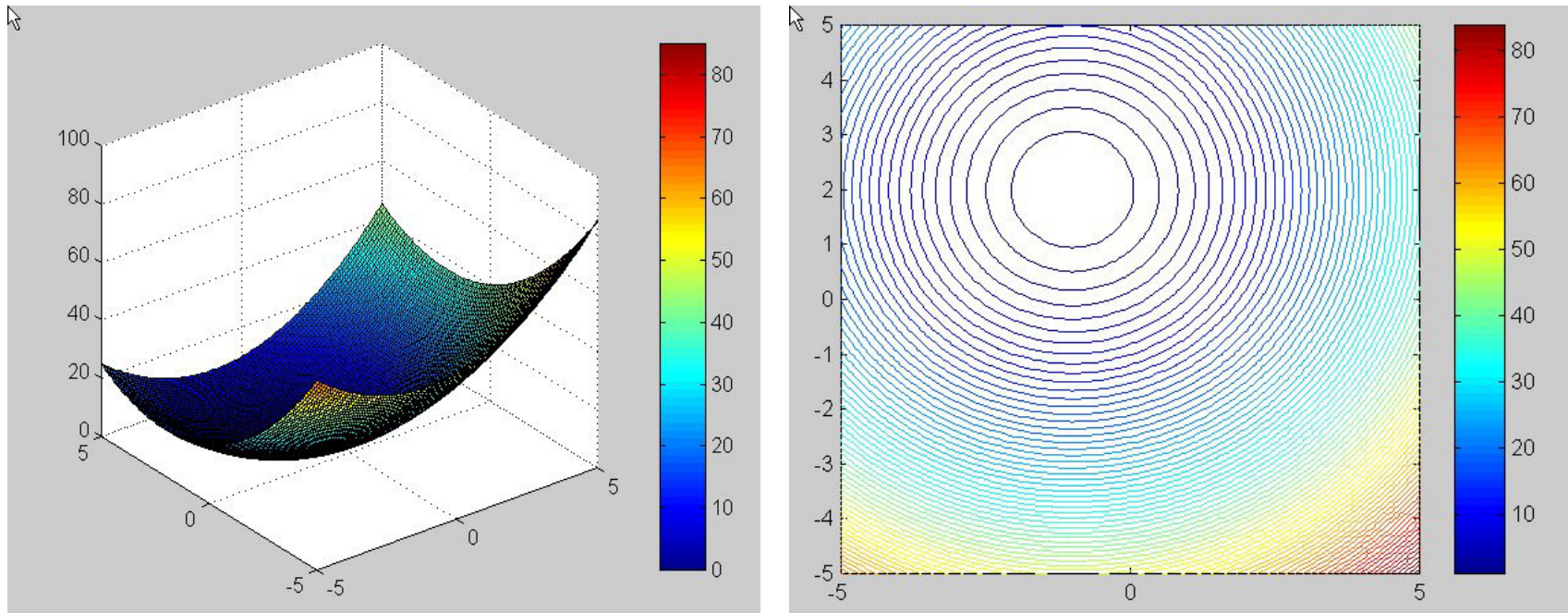
$$\frac{\partial V(r)}{\partial r} = kr - kr_0$$

$$\frac{\partial V(r)}{\partial r^2} = k$$

Für nur eine Koordinate (z.B. 1 Bindungslänge) könnten wir das Minimum durch Intervallschachtelung finden. Für eine zielgerichtete Suche nach einem Energieminimum werden wir aber die Ableitungen der Energiefunktion verwenden.

# Energiehyperfläche

Einfache Energiehyperflächen (2 Koordinaten) kann man entweder als Hyperfläche (links) oder als Contour-Plot (rechts) darstellen.

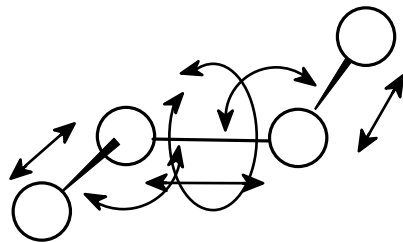


$$f = (x-2)^2 + (y+1)^2$$

Ran Friedman  
[bioinfo.tau.ac.il/Protein\\_Visualization\\_01-02/  
Lesson%207/Introduction\\_Prot\\_Simul.ppt](http://bioinfo.tau.ac.il/Protein_Visualization_01-02/Lesson%207/Introduction_Prot_Simul.ppt)

# Freiheitsgrade und Koordinatensysteme (I)

Selbst einfachste Moleküle haben eine Vielzahl von Freiheitsgraden die die einzelnen Konformere ineinander überführen. Wir können diese Freiheitsgrade entweder durch die **internen Koordinaten** ausdrücken (Bindungen, Winkel, Torsionen), oder durch Angabe der **kartesischen Koordinaten** (x,y,z) für jedes der  $N$  Atome.



4 Atome: 3 Bindungen + 2 Winkel + 1  
Torsion = 6 interne Koordinaten

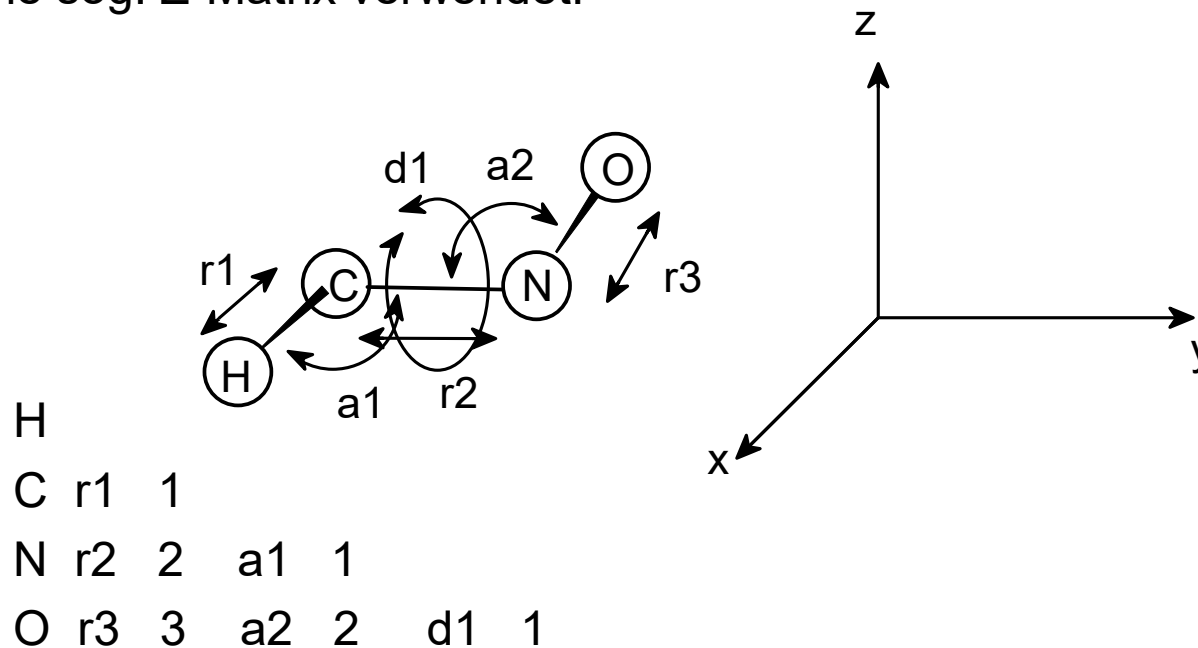
4 Atome:  $4 \cdot 3$  x,y,z-Koordinaten =  
12 kartesische Koordinaten

Im Falle von kartesischen Koordinaten haben wir  $3 \cdot N$  Koordinaten. Durch reine Translationen und Rotationen des gesamten Moleküls ändert sich dessen Geometrie jedoch nicht. Benutzt werden dagegen interne Koordinaten so reduziert sich die Optimierung auf  $3N - 6$  Koordinaten.

## Freiheitsgrade und Koordinatensysteme (II)

Die Verwendung internen Koordinaten macht dann Sinn, wenn die Generierung der Ableitungen rechenzeitaufwendig ist, z.B. bei quantenchemischen Methoden.

Zur Darstellung/Eingabe solcher Molekülkoordinaten wird daher oft eine sog. Z-Matrix verwendet:



Dadurch wird das erste Atom im Ursprung plaziert, das zweite entlang der x-Achse und das dritte in der xy-Ebene.

## Freiheitsgrade und Koordinatensysteme (III)

Bei großen Molekülen (typische Proteine) kommt der Unterschied zwischen  $3N - 6$  und  $3N$  Koordinaten kaum noch zum Tragen. Deshalb verwendet man bei Kraftfeldrechnungen üblicherweise kartesische Koordinaten.

Weiterer Vorteil von kartesischen Koordinaten:

Visuell einfach darstellbar

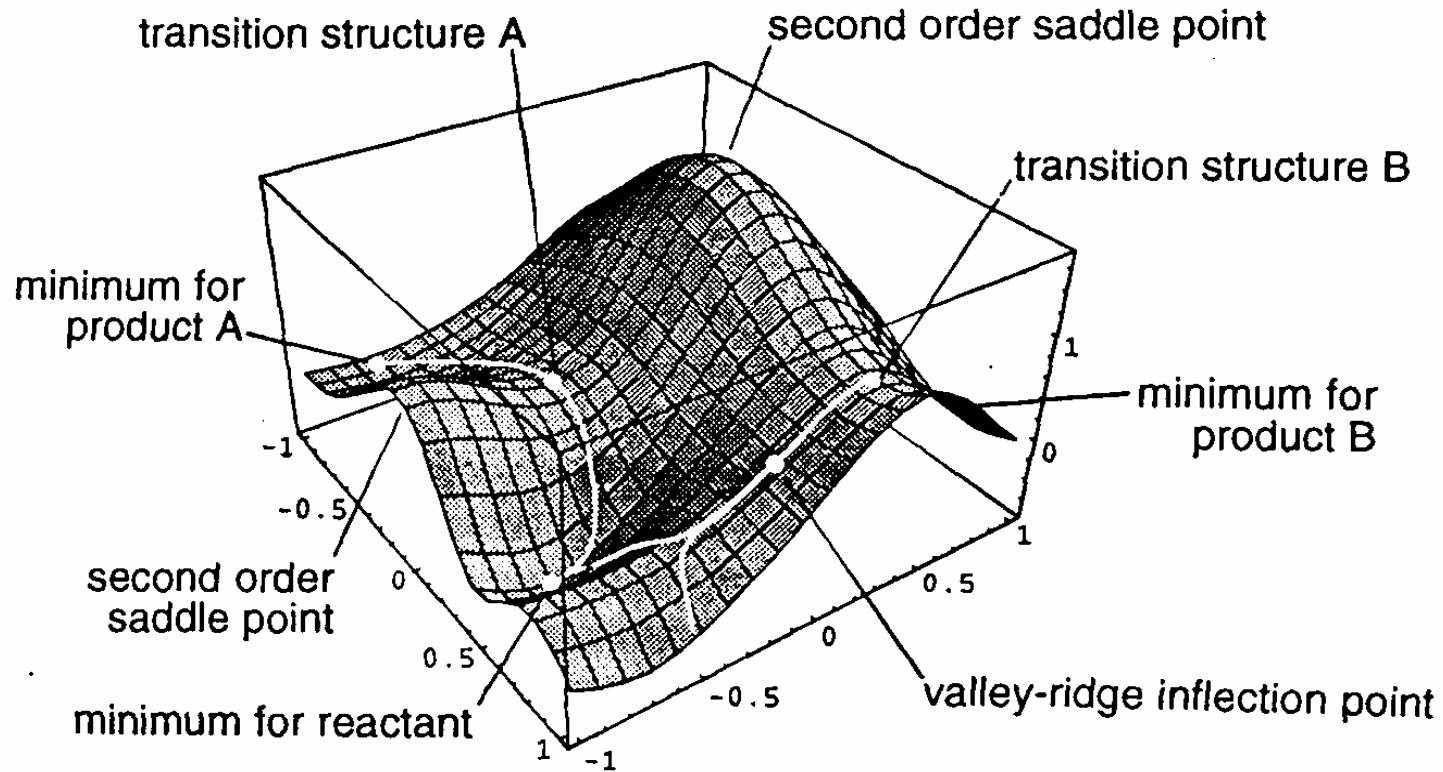
Keine numerischen Probleme der Z-Matrix bei  $180^\circ$  Bindungswinkeln, z.B.  $\text{H}-\text{C}\equiv\text{C}-\text{H}$ ,  $-\text{C}\equiv\text{N}$

Nachteil kartesischer Koordinaten:

Zur Berechnung der Ableitungen muß oftmals in interne Koordinaten transformiert werden, da diese sehr viel einfacher zu generieren sind.

Deshalb enthalten die meisten Kraftfeldprogramme Routinen um diese Koordinaten in einander umzurechnen.

# Energiehyperfläche



Charakteristische Punkte auf einer Energiehyperfläche.



# Energiehyperfläche: Gradient

- **Gradient** – die erste Ableitung der Energie  $E$  bezüglich der Koordinaten  
kartesische Koordinaten  $x, y, z$   
interne Koordinaten  $l, \varphi, \xi, \dots$

**Kraft**       $\mathbf{F} = -\frac{\partial E}{\partial \mathbf{r}}$   
bzw

$$\vec{F} = -\frac{\partial E}{\partial \vec{r}} = -\begin{pmatrix} \frac{\partial E}{\partial x} \\ \frac{\partial E}{\partial y} \\ \frac{\partial E}{\partial z} \end{pmatrix}$$

- **Stationäre Punkte** - Punkte auf der Energiehyperfläche, in denen der Gradient (bzw. die Kraft) gleich Null ist.  
Dies sind **Maxima, Minima, Übergangszustände** und **Sattelpunkte**.

## Energiehyperfläche: Hess'sche Matrix

- Für eine stetige und zweimal differenzierbare Funktion  $f$  ist  $\mathbf{g}(\mathbf{x}) = (g_1, \dots, g_N)$  der Gradientenvektor der ersten Ableitungen

$$g_i(x) = \frac{\partial f(x)}{\partial x_i}$$

- Die  $N \times N$  Matrix der zweiten Ableitungen heisst **Hess'sche-Matrix**.

$$H_{ij}(x) = \frac{\partial^2 f(x)}{\partial x_i \partial x_j}$$

- In einem **Minimum** ist die Krümmung positiv.

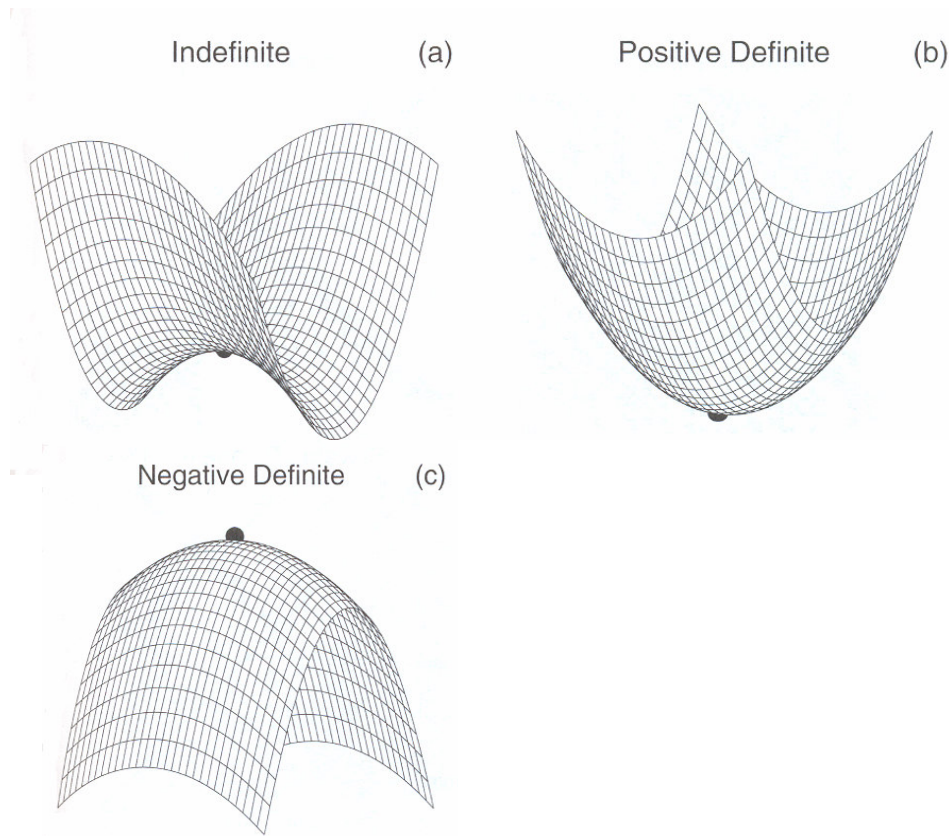
In höheren Dimensionen wird Konvexität in einem Punkt  $\mathbf{x}^*$  als positive Definitheit der Hess'schen Matrix bezeichnet:

$$\mathbf{y}^T \mathbf{H}(\mathbf{x}^*) \mathbf{y} > 0 \quad \forall \mathbf{y} \neq 0$$

Positive Definitheit garantiert, daß alle Eigenwerte in  $\mathbf{x}^*$  positiv sind.

# Energiehyperfläche: Definitionen

- Eine **positiv-semidefinite** Matrix hat nichtnegative Eigenwerte.
- Eine **negativ-semidefinite** Matrix hat nichtpositive Eigenwerte.
- Eine **negativ-definite** Matrix hat lediglich negative Eigenwerte.
- Ansonsten ist die Matrix **indefinit**.



Stationäre Punkte  
sind fett markiert.

# Vorzeichen der zweiten Ableitungen

- Durch Diagonalisierung der Hess'schen Matrix erhält man **Eigenvektoren**, die die normalen (= orthogonalen) **Schwingungsmoden** des Moleküls sind.  
Die zugehörigen **Eigenwerte** sind proportional zum Quadrat der jeweiligen **Schwingungsfrequenz**.
- Das Vorzeichen der zweiten Ableitungen entscheidet, ob es sich bei stationären Punkten auf der PES um **Maxima** oder um **Minima** handelt, da mit einer **Frequenzrechnung** das Vorzeichen der zugehörigen Schwingungsfrequenz bestimmt wird. Damit lässt sich auch endgültig klären, ob eine Konformation tatsächlich ein Minimum auf der PES ist.
- **Minima** auf der PES besitzen nur positive Eigenwerte bzw. reelle Schwingungsfrequenzen.
- **Maxima** oder **Sattelpunkte** (Maximum in einer Richtung, aber Minima in allen anderen Richtungen) besitzen eine oder mehrere imaginäre Schwingungsfrequenzen. (Die Quadratwurzel aus einer negativen Zahl ergibt eine imaginäre Zahl).
- **Übergangszustände** haben genau 1 negativen Eigenwert. Dies wäre die Schwingungsfrequenz die die beiden Minima verbindet.

# Zusammenfassung Kraftfelder

- Die vorgegebene Topologie im Molekül (Anzahl und Art der Bindungen zwischen den Atomen/Atomtypen) wird während der Optimierung nicht verändert
- Deshalb kann nur der Energieunterschied zwischen Konformeren (Rotation um Einfachbindungen) berechnet werden, nicht der zwischen Strukturisomeren (gleiche Anzahl Atome, aber unterschiedliche Bindungen)
- Elektrostatik (Ion-Ion) ist der dominierende energetische Term (Abschirmung durch polares Solvens)
- Ionische H-Brücken (Ion-Dipol) sind stärker als neutrale (Dipol-Dipol)
- van der Waals Wechselwirkungen sind am schwächsten
- Die meisten Kraftfelder berücksichtigen (aus rechenzeit-technischen Gründen) nicht die Winkelabhängigkeit von H-Brücken, sowie gegenseitige Polarisierungseffekte
- Anwendung von Kraftfeldern: Energieminimierung von Proteinenstrukturen, z.B. von Homologiemodellen, Docking (nicht-bindende WW zwischen Protein und Ligand)