

# Probleme der Biophysik/Biophysikalischen Chemie:

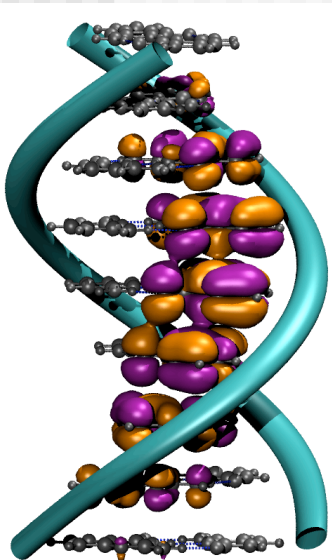
## atomistische Simulationen

Marcus Elstner und Tomas Kubar

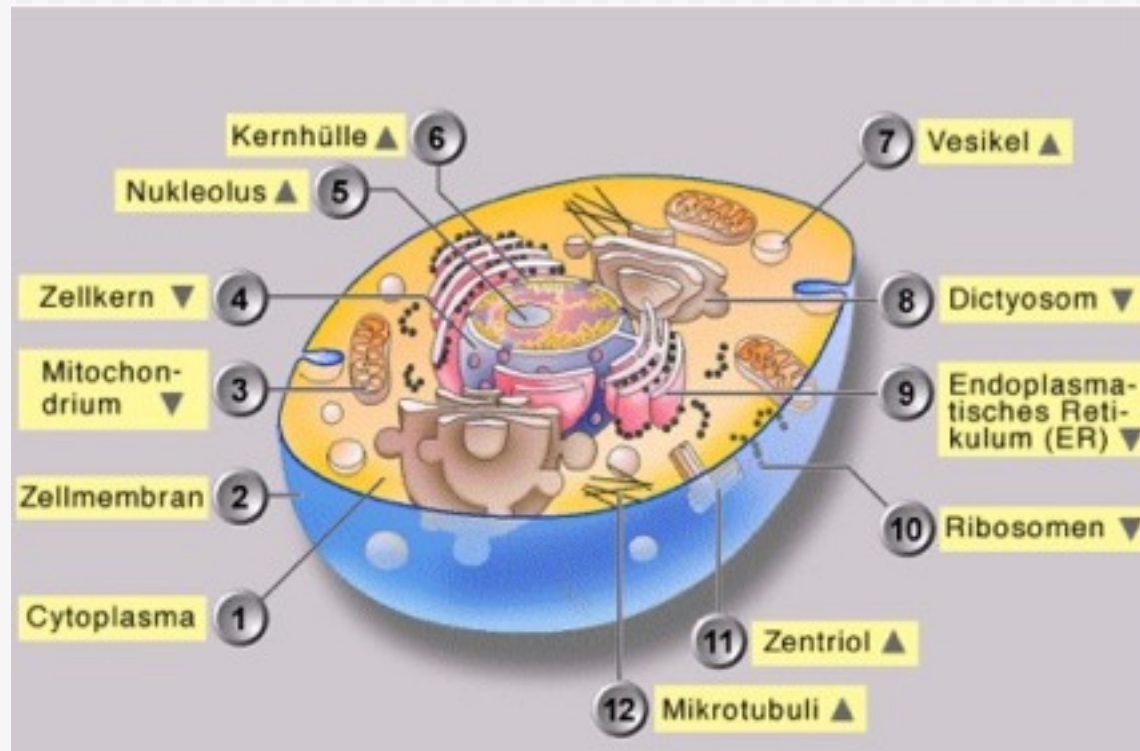
Theoretische Chemische Biologie

KIT

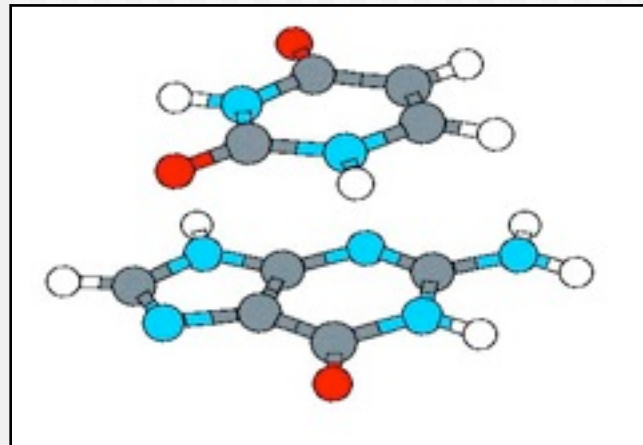
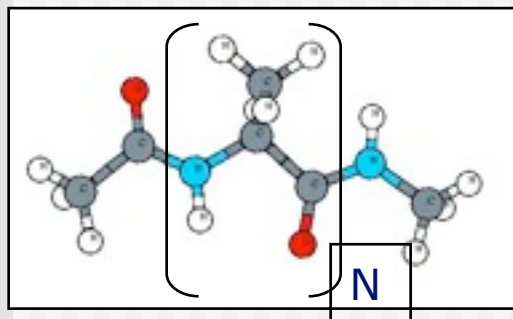
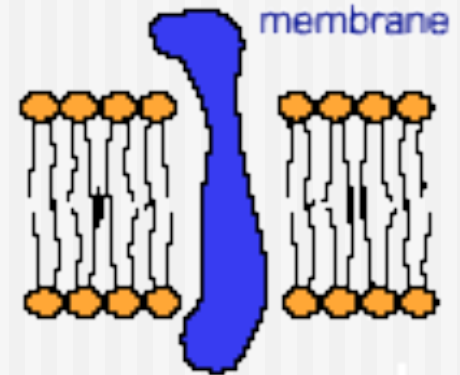
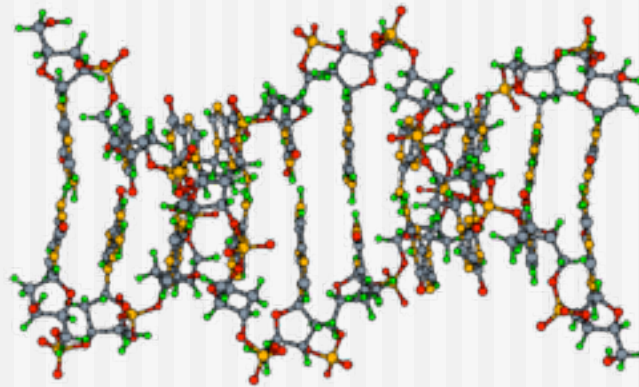
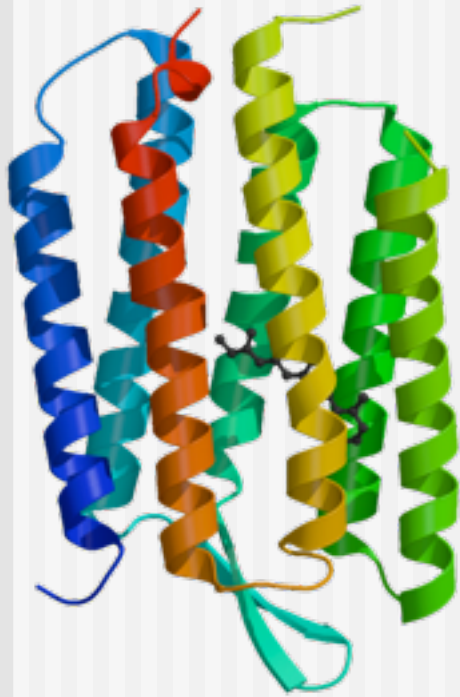
[www.ipc.uni-karlsruhe.de/tcb](http://www.ipc.uni-karlsruhe.de/tcb)



# Strukturen

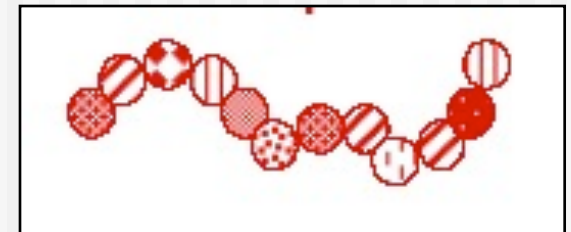
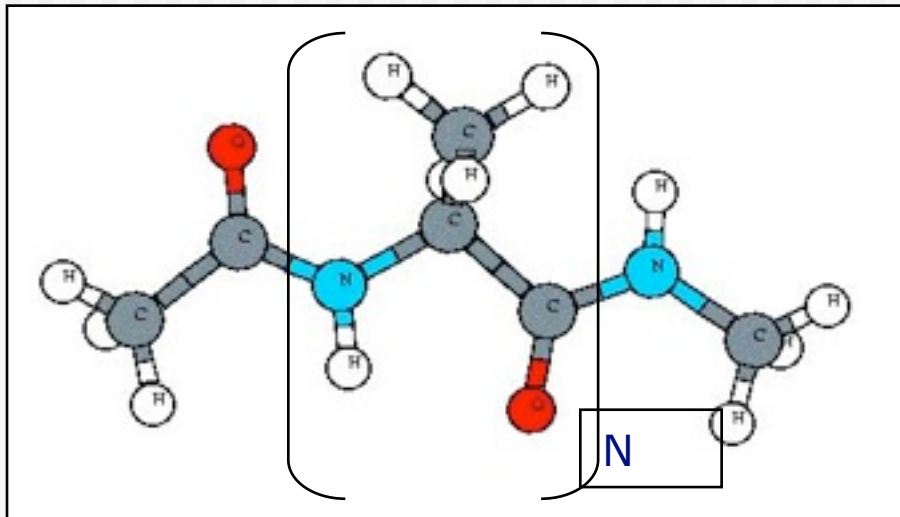


# Proteine, DNA, Lipide

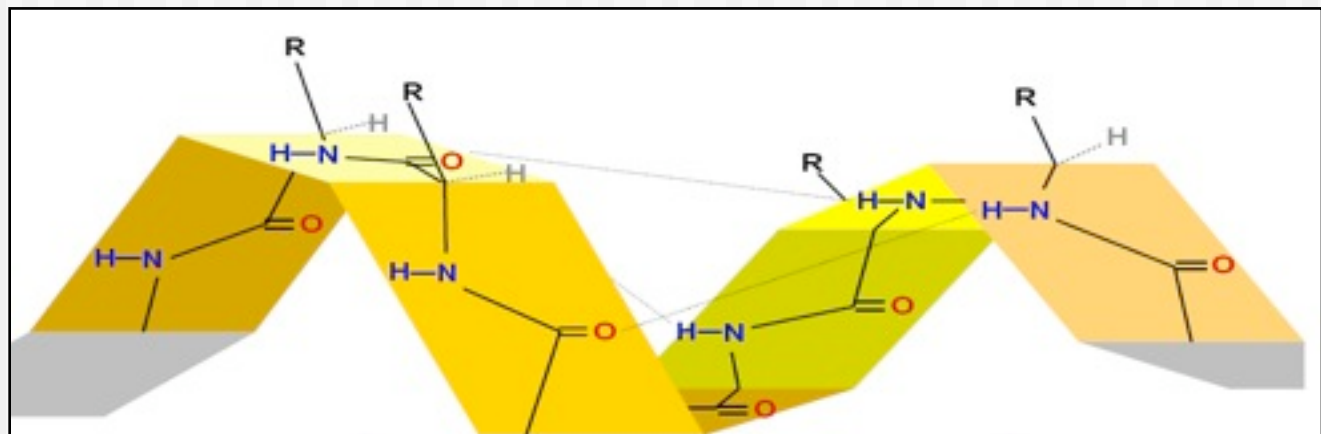
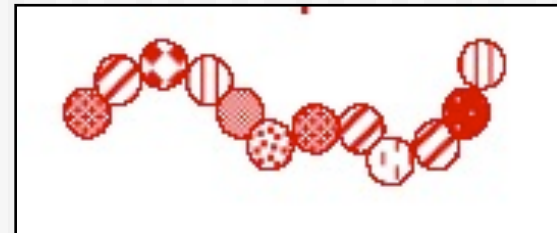
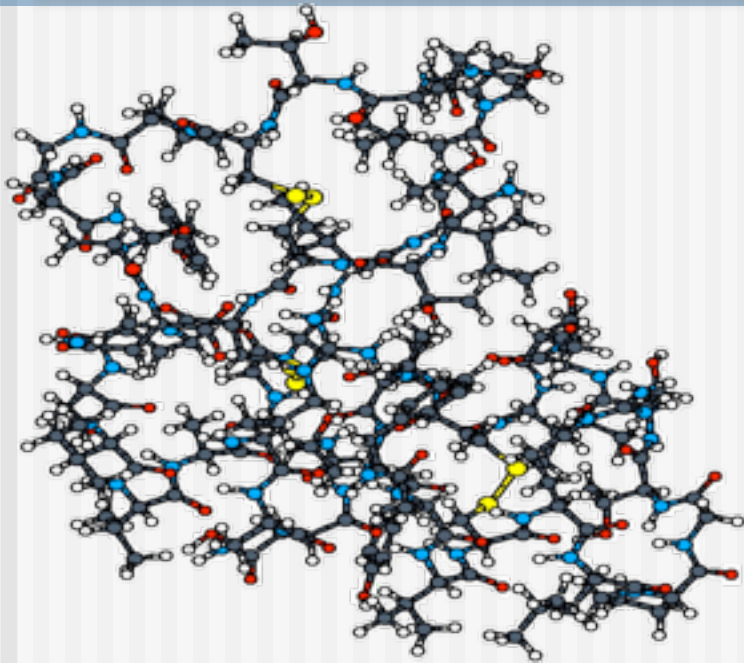


# Proteine

- bestehen (hauptsächlich) aus H, C, N, O und S
- Untereinheiten: Aminosäuren



# Proteine





# Protonentransfer und Photobiophysik

## Protonentransfer

Bakterielles Reaktionszentrum

Bakteriorhodopsin

Aquaporin

ADH, CA

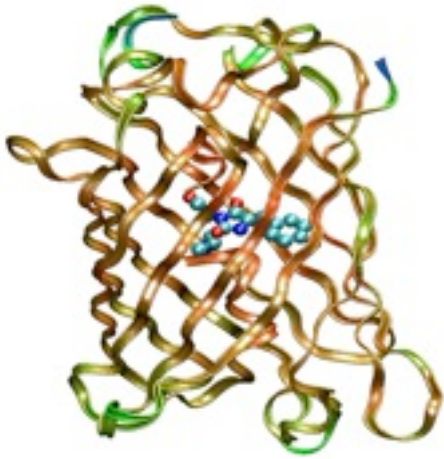
## Elektronische Anregungen

Retinalproteine

GFP

DNA- Basen

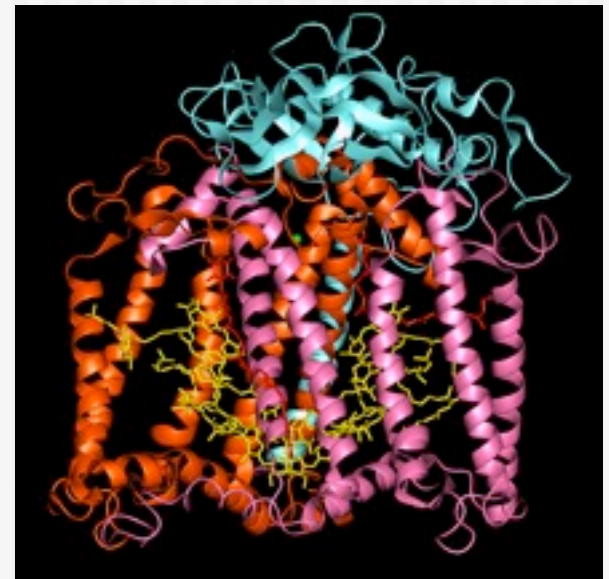
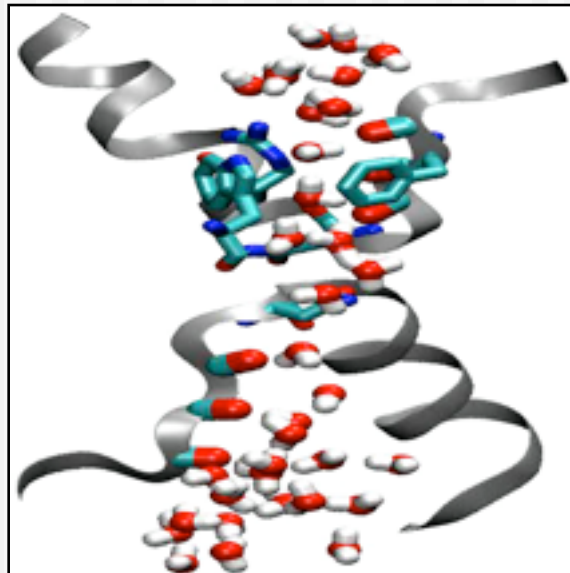
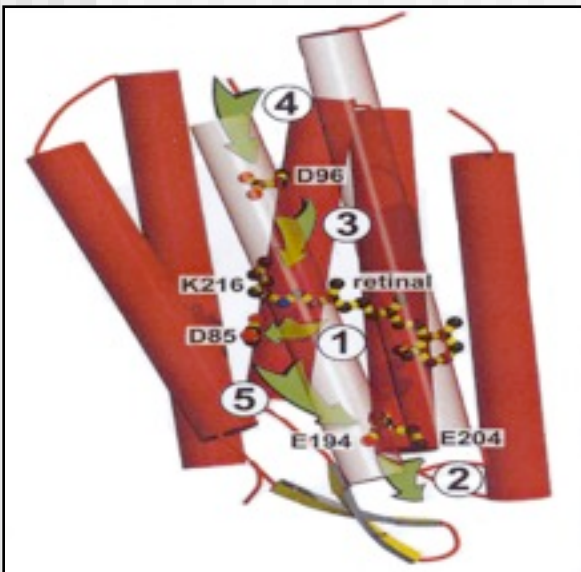
Stilben



bR

Aquaporin

Photosynthetic Reaction Center



# Biophysikalische Prozesse

**Bioenergetik:** Energiegewinnung und Umwandlung

**Katalyse:** Synthese und Abbau von chemischen Substanzen

**Transport:** Austausch mit der Umgebung (Ionen, Wasser)

# Fragenstellungen der theoretischen Biophysik

## **I. Dynamik komplexer Strukturen**

- Proteinfaltung
- molekulare Motoren
- Protein-DNA Komplexe

## **II. Transport: Wasser, Ionen, Protonen, ...**

## **III. Elektronentransfer**

## **IV. Enzyme: was macht sie so effizient?**

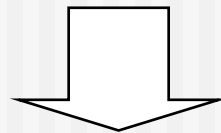
- chemische Reaktionen: Katalyse
- Photochemie: Konversion von Licht in chemische Energie



# Verständnis biophysikalischer Prozesse

## Verständnis auf verschiedenen Längen- und Zeitskalen

- atomistisch: Bewegungsgleichungen für gekoppeltes N-Teilchenproblem (klassisch/quantenmechanisch)
- Kontinuum: elektrostatische-mechanische Eigenschaften
- Raten&Transportgleichungen: phänomenologisch

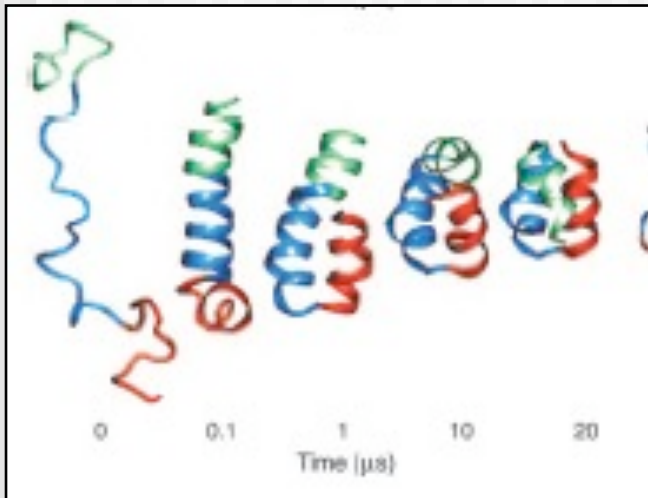


- unterschiedliche theoretische Modelle
- Kombination (in Grenzen) sinnvoll: **“Multi-scale modeling”**

# Funktionalisierung

- **Interfaces:** Biokompatibilität, Lacke im Schiffsbau, Biosensoren, Hybridmaterialien etc.
- **Nano-Elektronik:** Moleküle als elektronische Bauelemente, DNA als nano-Leiter
- **Optische Speicher,** z.B. durch laseradressierbare molekulare Konformationen (bR)
- ...

# Proteinfaltung: wie 'findet' ein Protein seine Struktur?

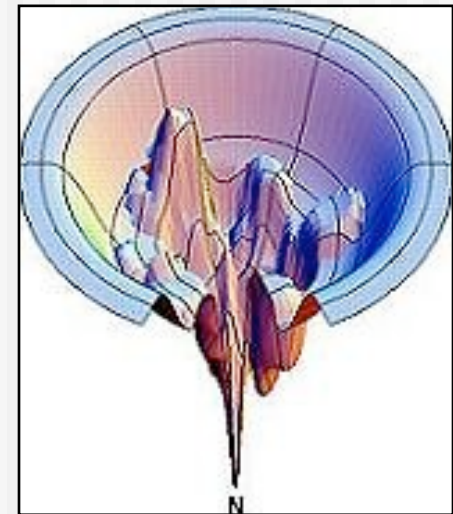
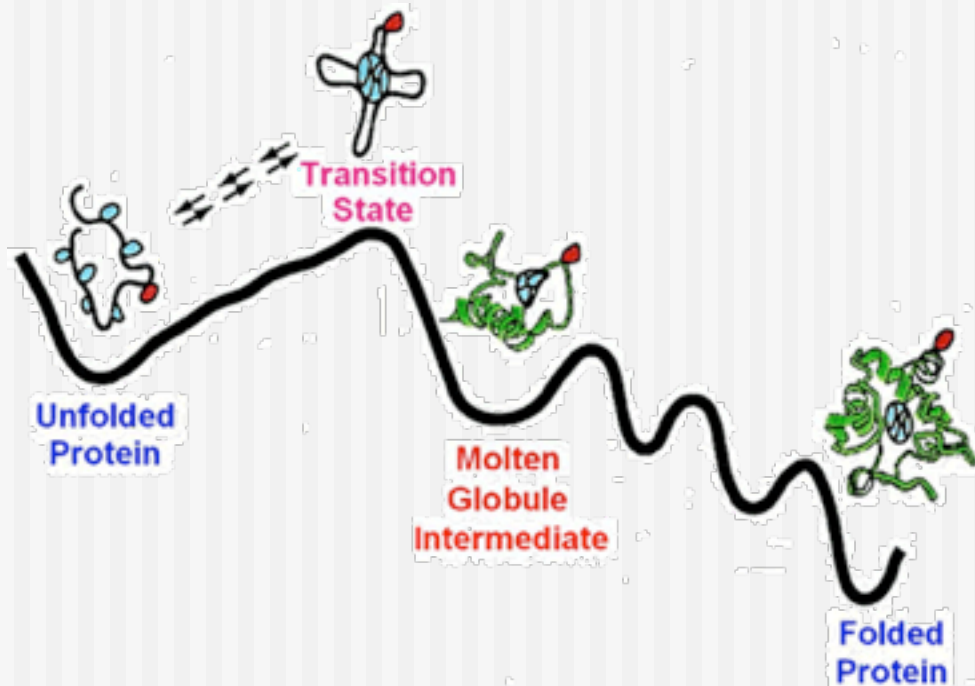


Karplus & Kuriyan, PNAS 2005

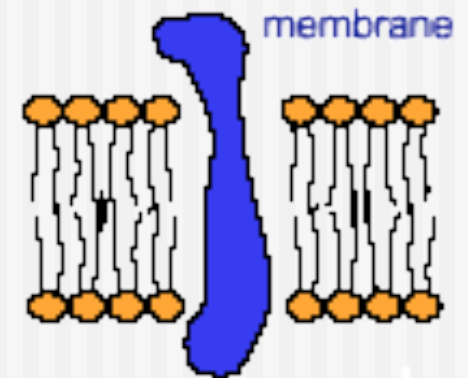
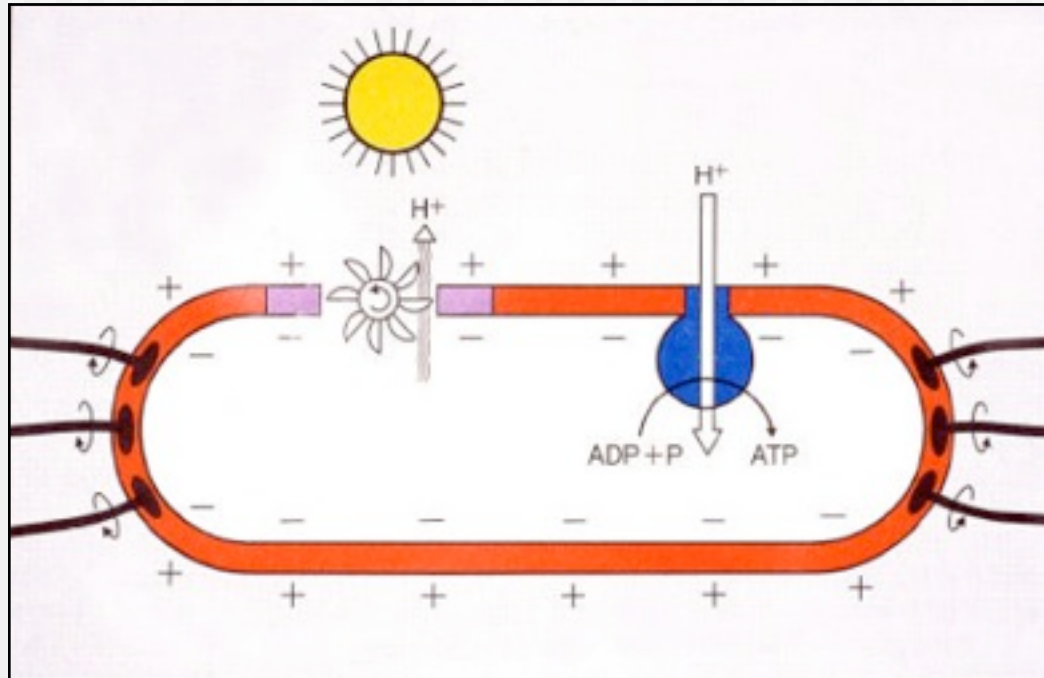
Probleme:

- grosse Zeitskalen > ms
- Genauigkeit von MM
- grosse Systeme (Lösungsmittelleffekt)

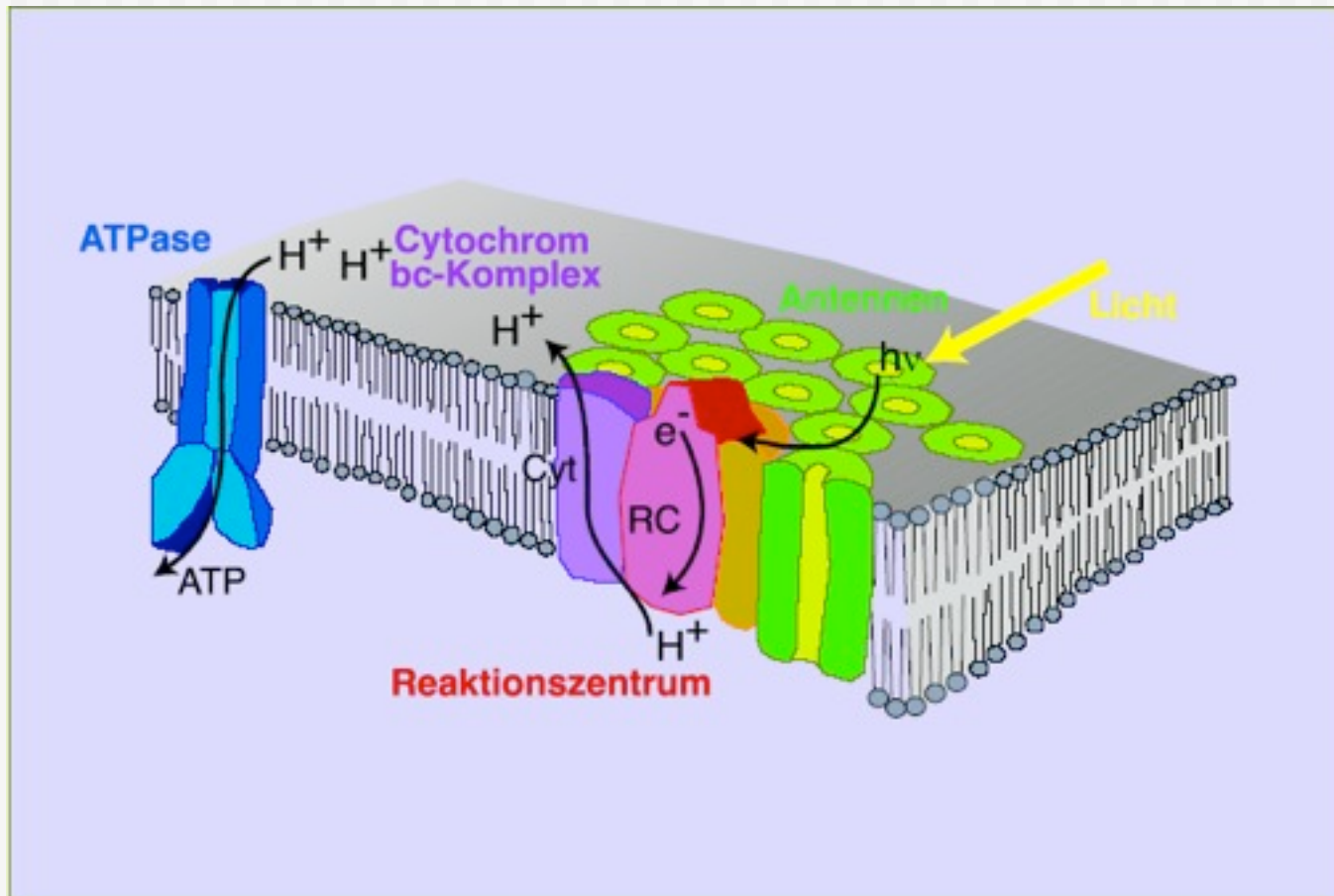
# Proteinfaltung: wie 'findet' ein Protein seine Struktur?



# Bioenergetik

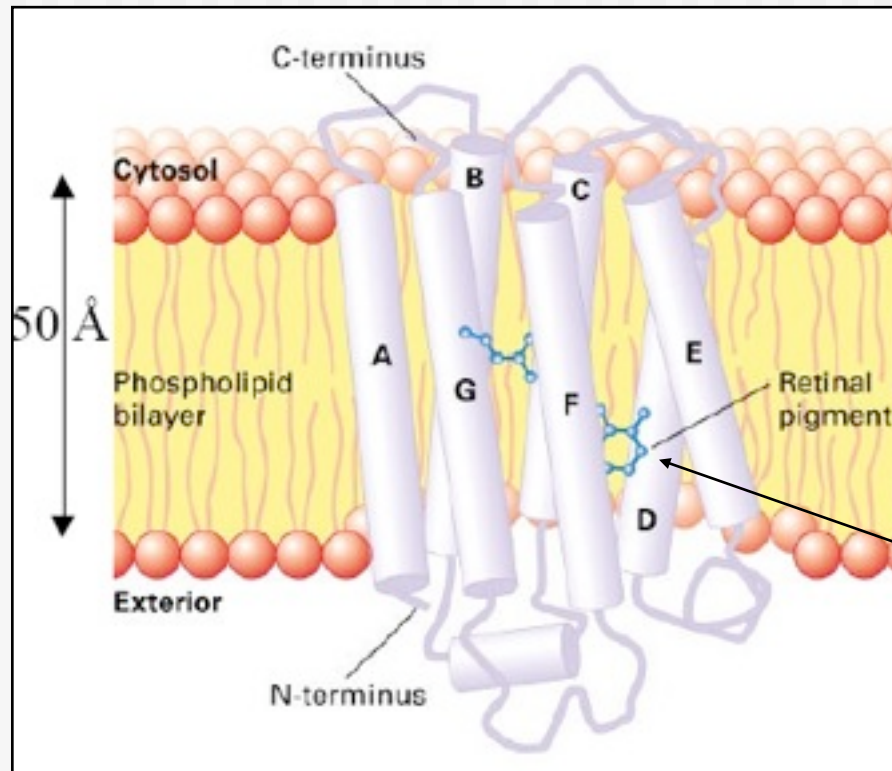


# Bakterielles Reaktionszentrum

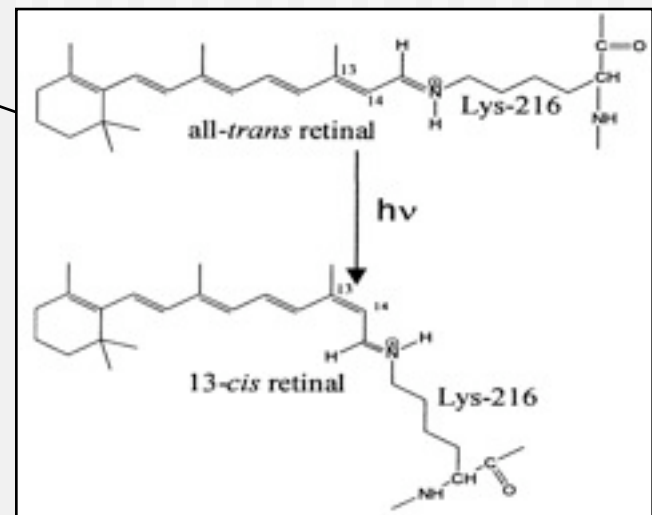




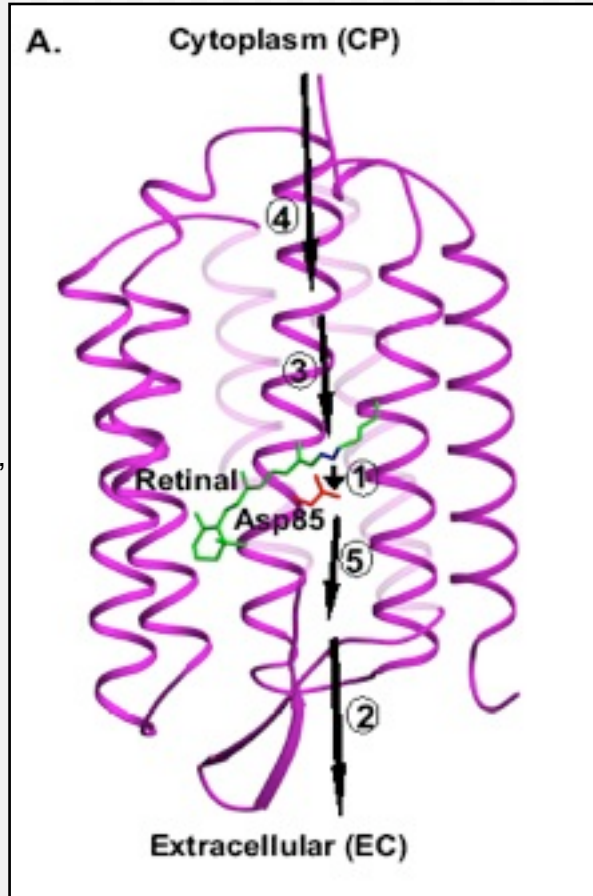
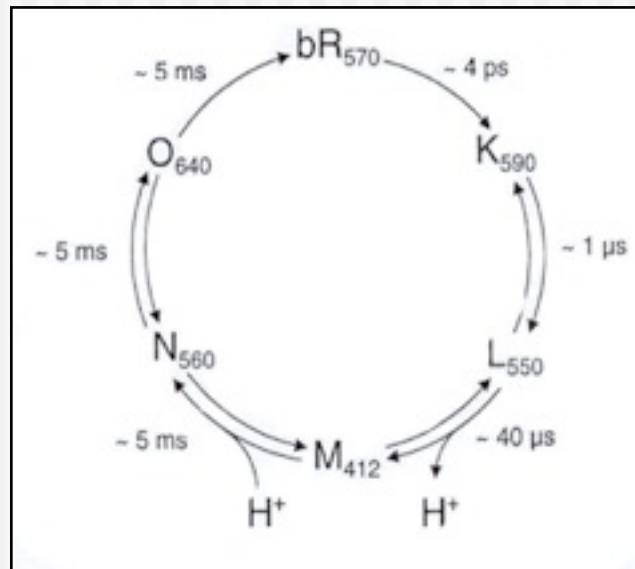
# Bacteriorhodopsin



- Transmembranprotein
- 7  $\alpha$ -Helices
- Retinal Chromophor

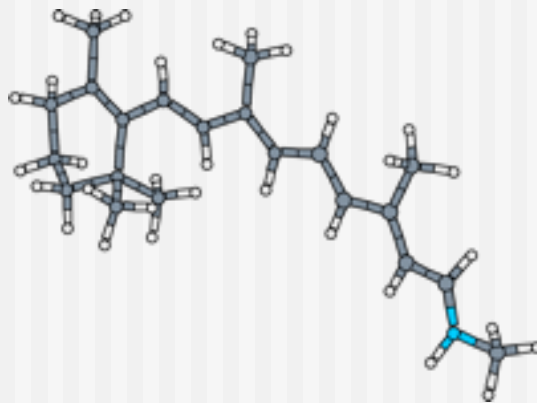
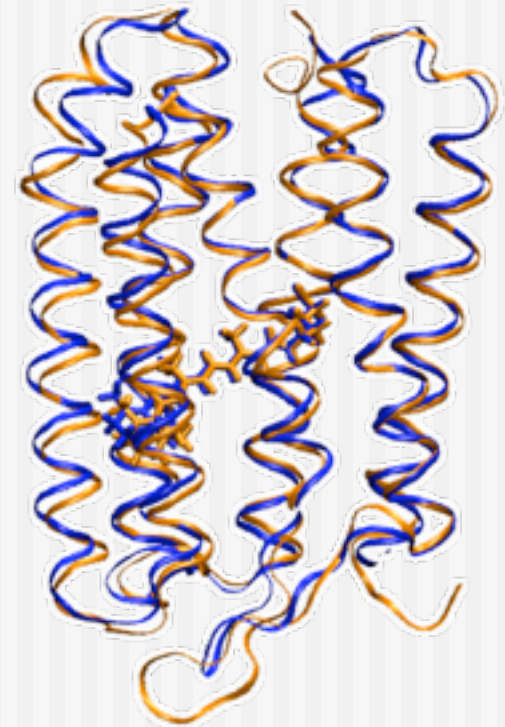
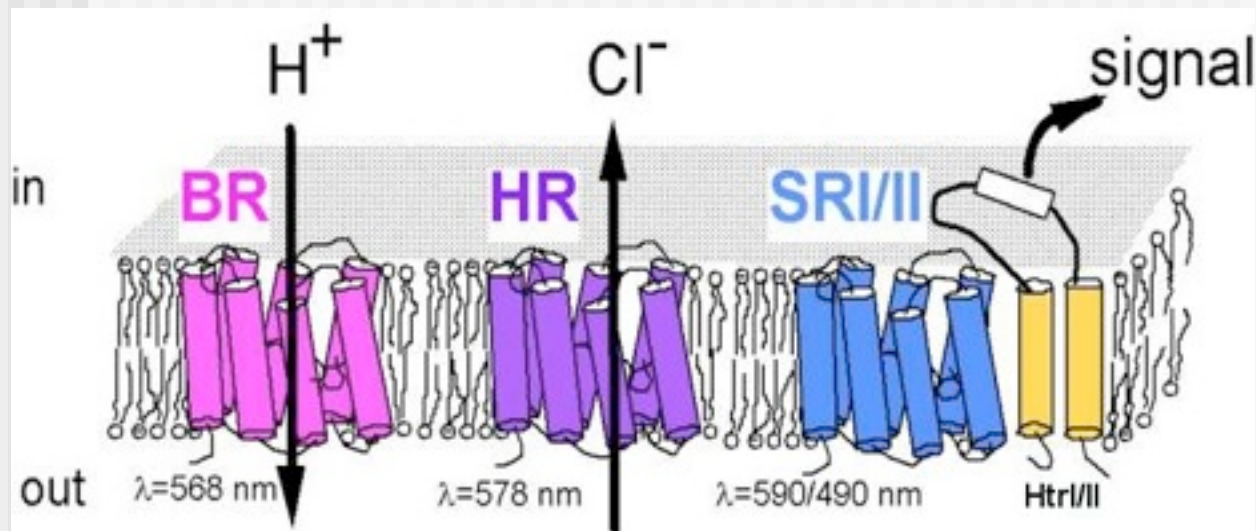


# Bacteriorhodopsin



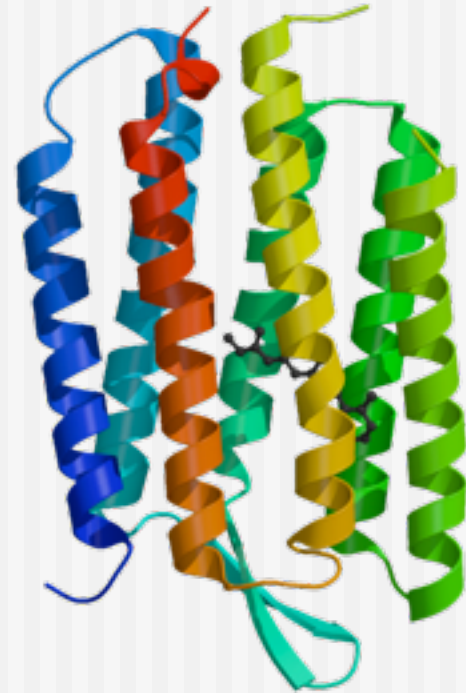
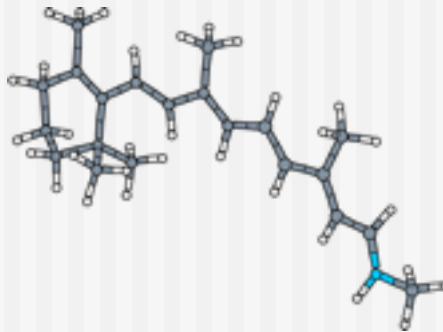
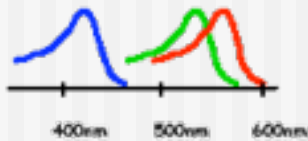
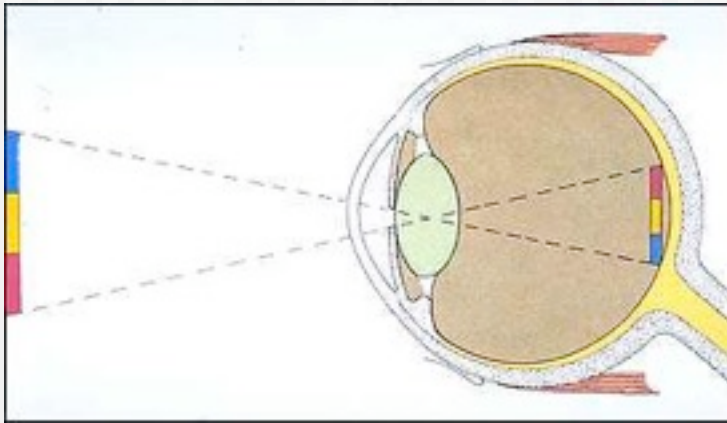
<http://www.retinalproteins.org/>

# bR vs SRII



Hoffmann et al. 2006 JACS 108 10808.

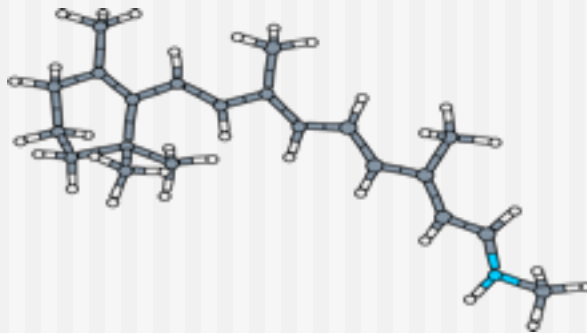
# Vision: Rhodopsins



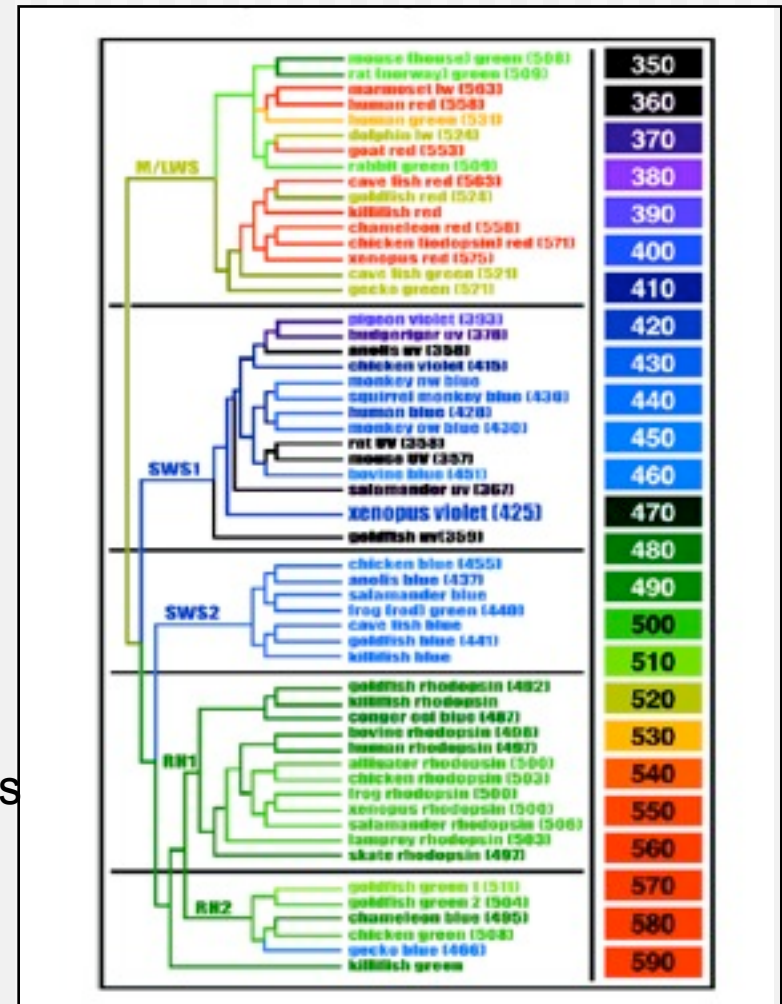
# 'Spectral tuning'

## Absorption over 300 nm

"Tuning" by protein environment  
(opsin-shift)

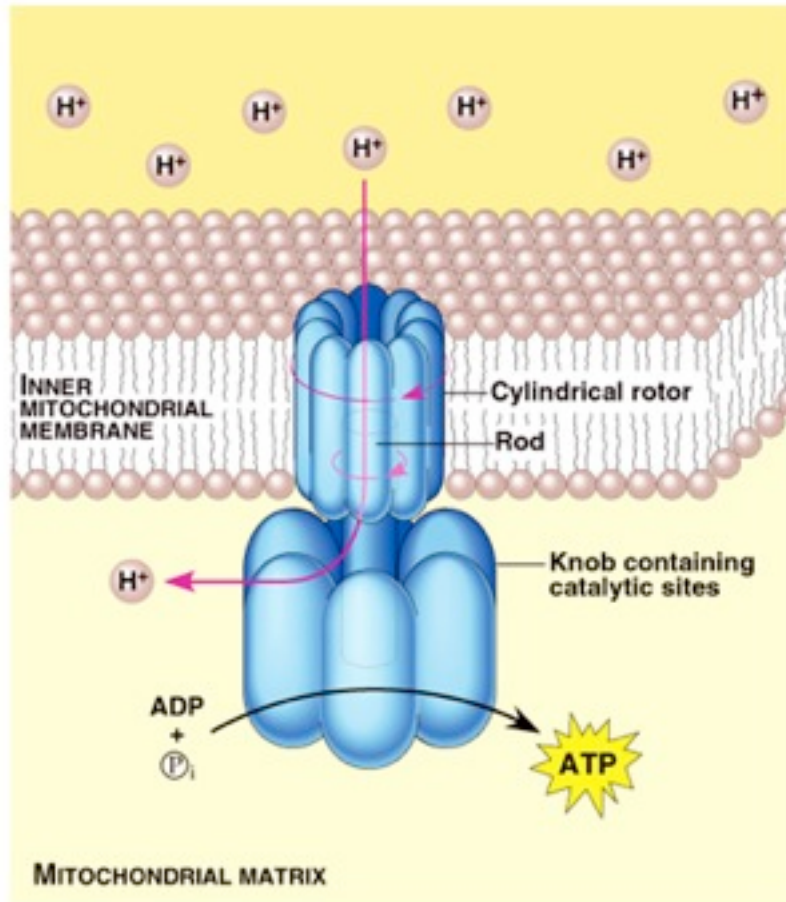


- sterical interactions: 'twist'
- interaction with polar and charged amino acids
- H-bonds with counterions

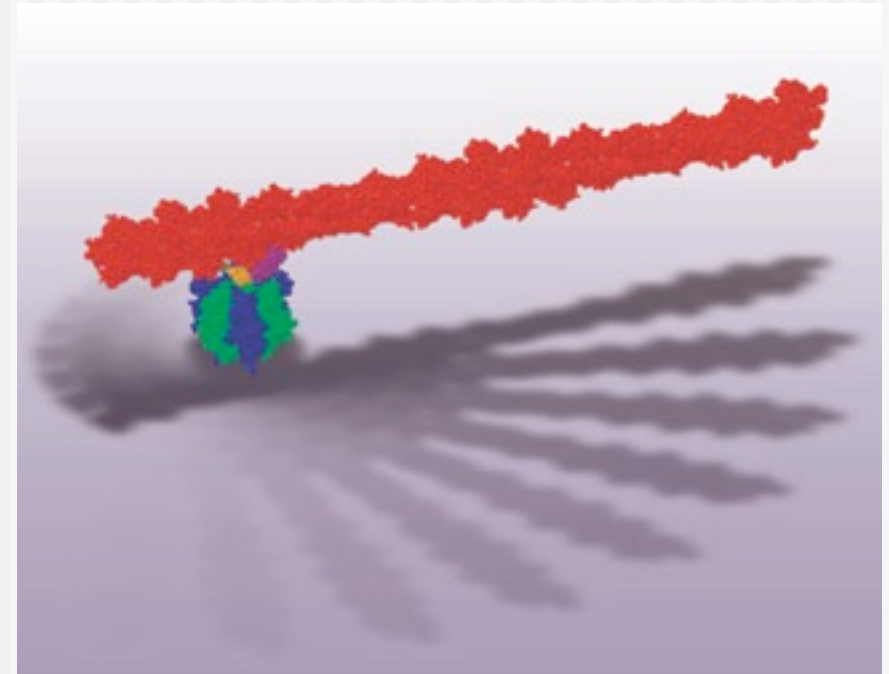




# ATPase: Umsetzung von chemischer in mechanische Energie



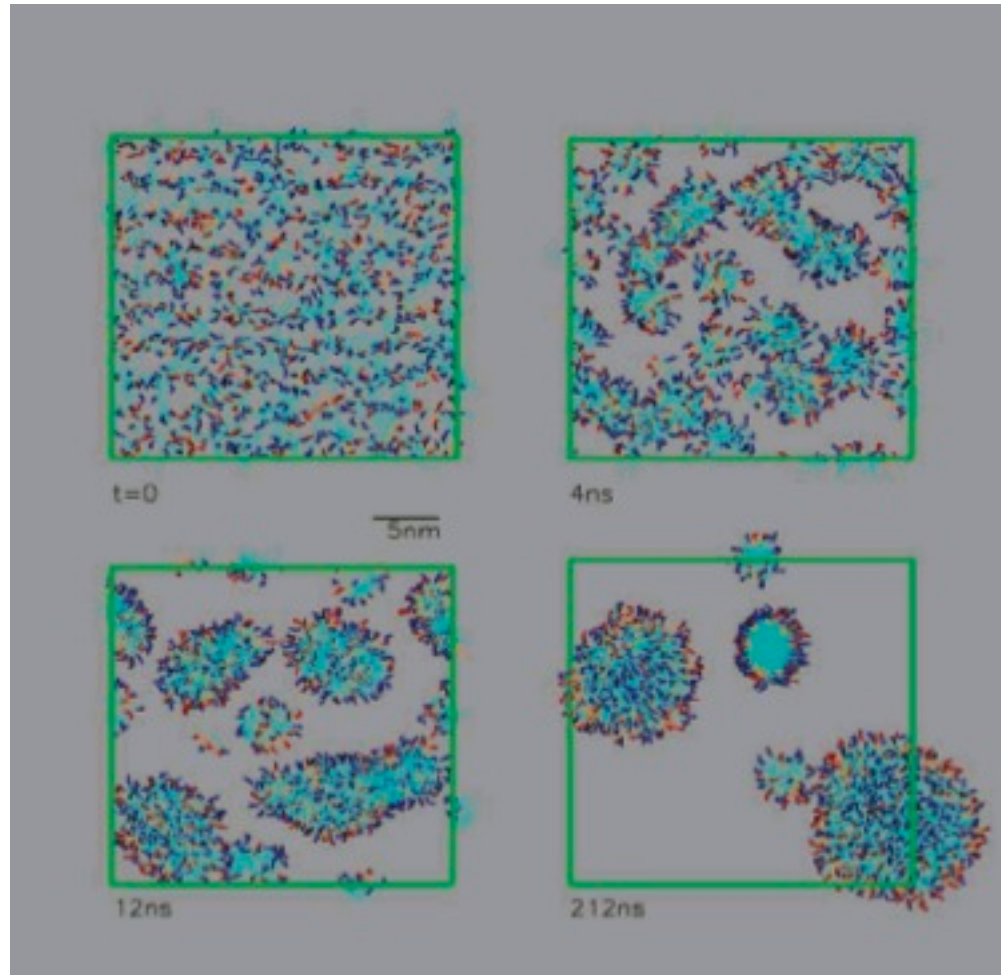
©1999 Addison Wesley Longman, Inc.



Sichtbarmachung der  
F1-Rotation durch Actin  
Filament

Rotation: ms-ms

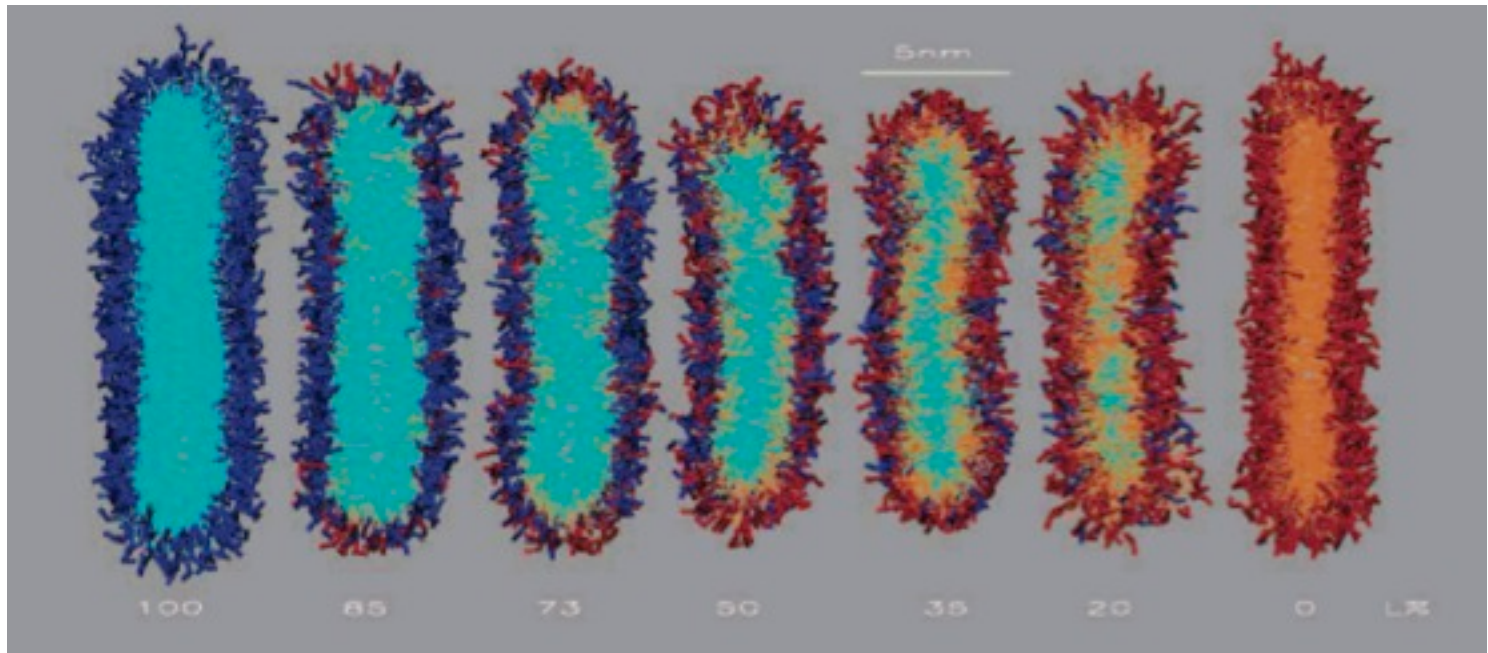
# Struktur der Zellwände: Selbstorganisation



Formation of bilayers

*Langmuir* **2006, 22, 998-1005**

# Simulation of lipids



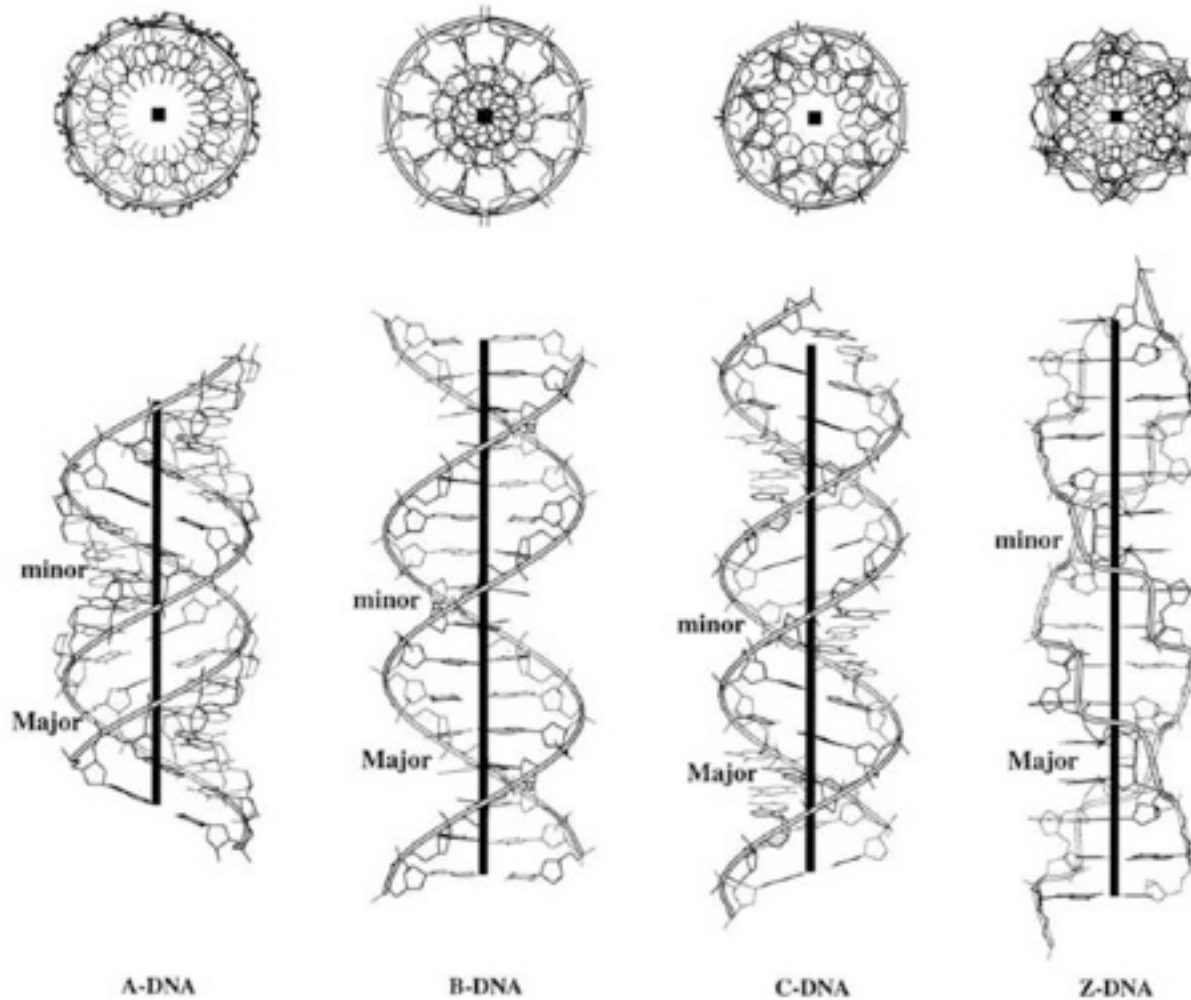
disk depending on lipid length and composition

coarse grained (CG) MD simulations, described later on

*Langmuir* **2006, 22, 998-1005**



# Simulation der DNA

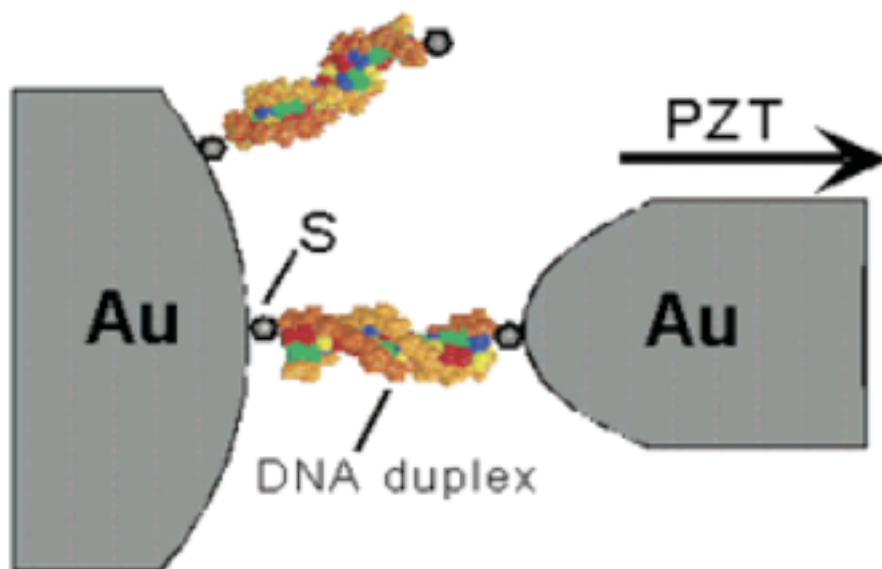


structures:

how do sequence and  
3d structure relate?

# DNA

Nano-electronics

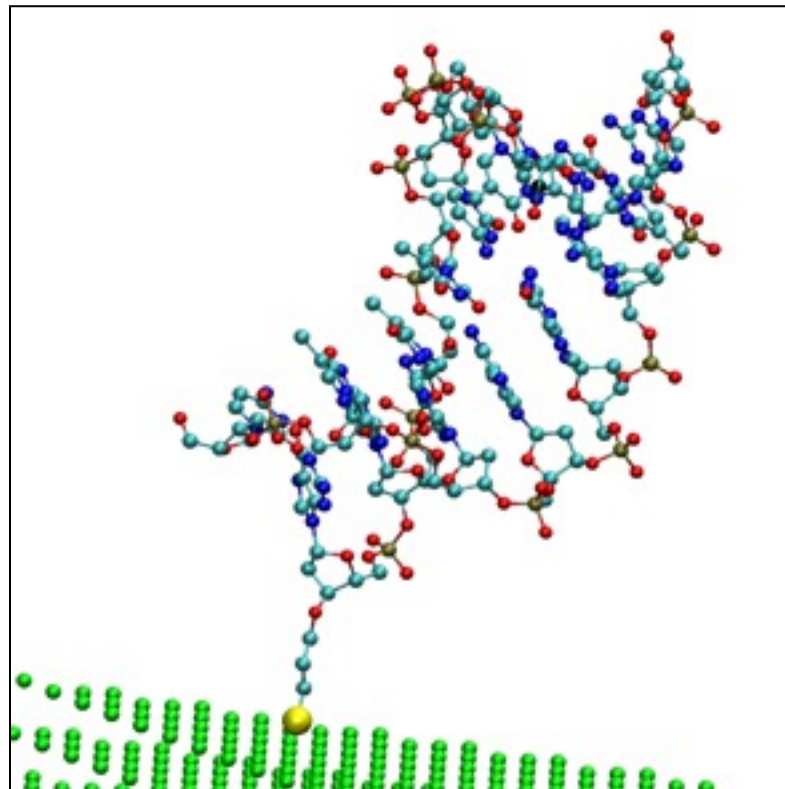
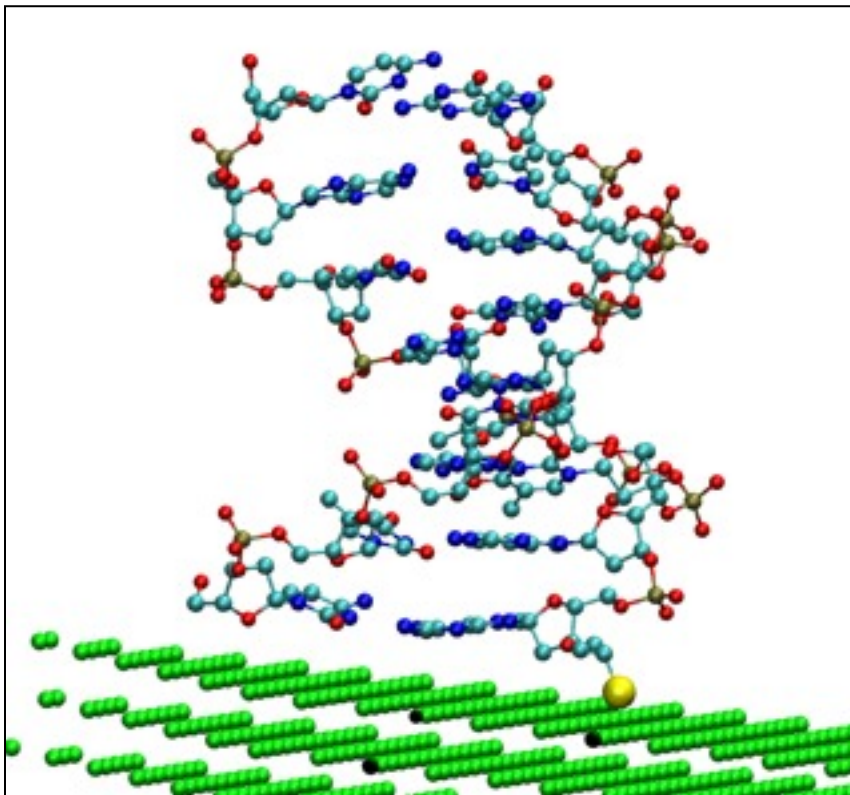


B. Xu *et al.*, Nano Lett. **4**, 1105 (2004)

# Simulation of DNA

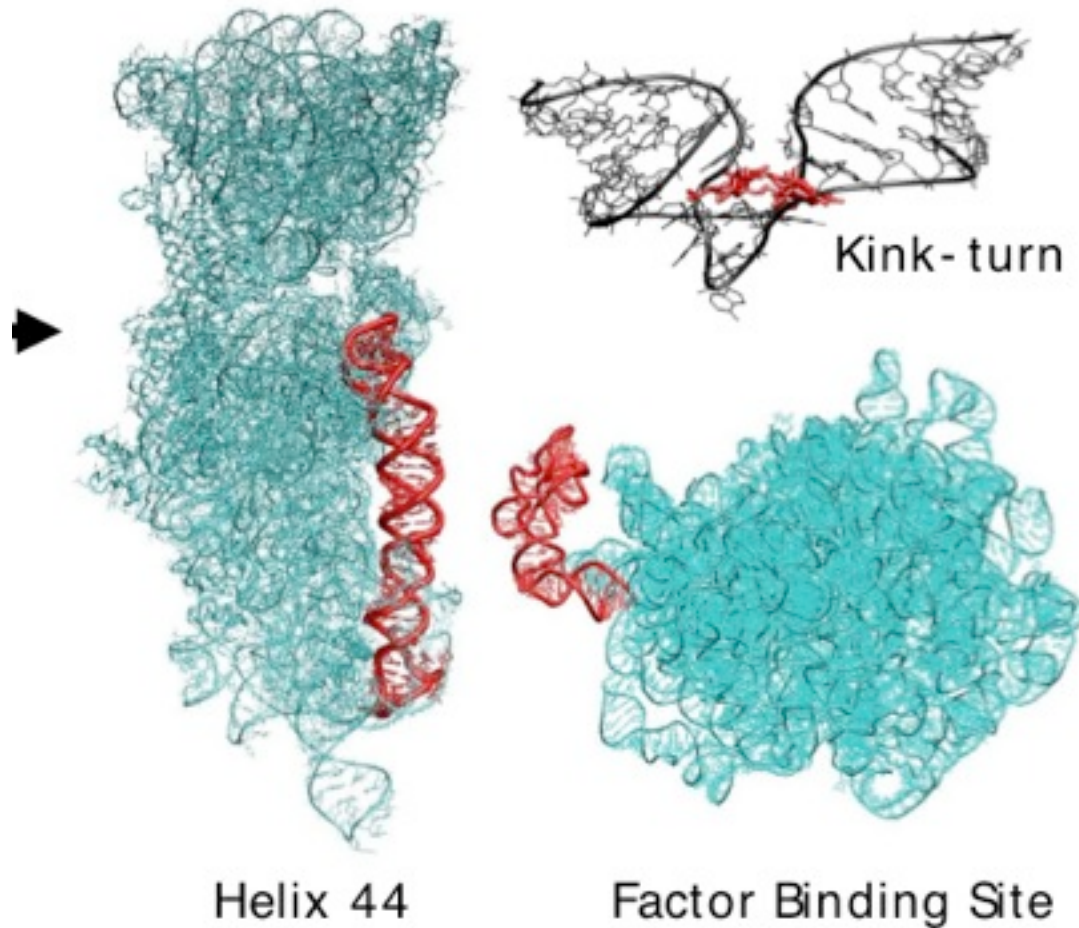
interaction of DNA with surfaces

structure of DNA and contact



# Even more interesting: RNA

## Ribosomal RNA segments

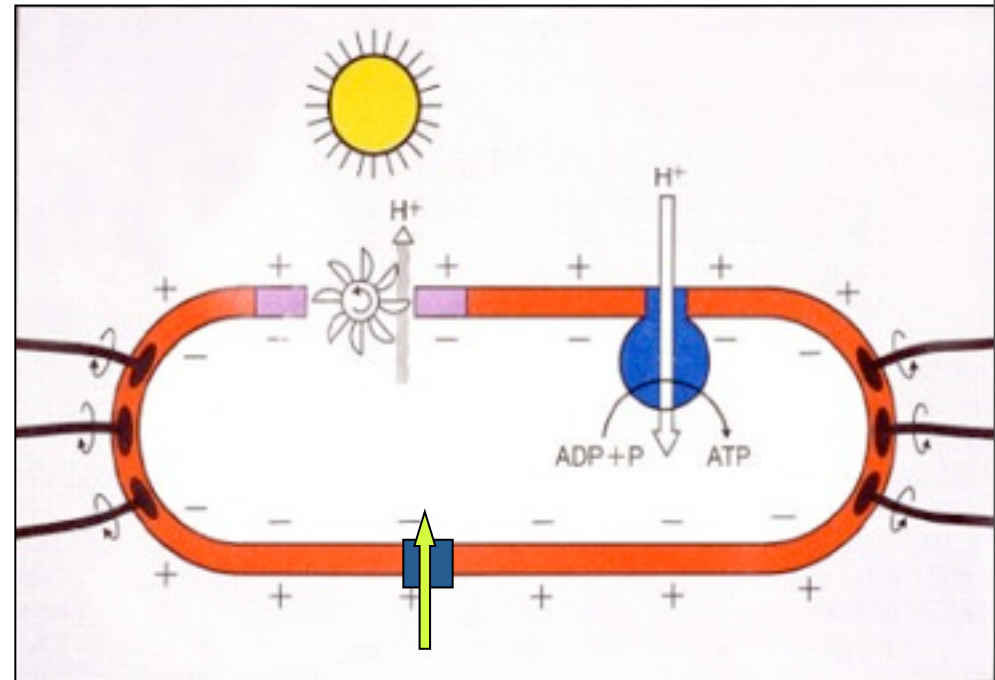
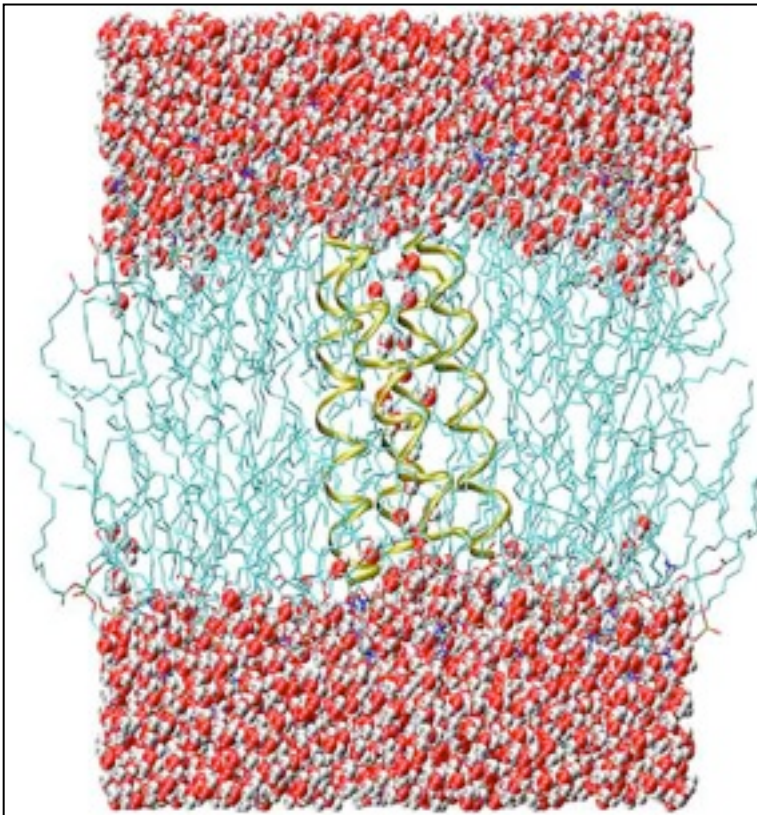


see Sponer: [www.ibp.cz/labs/LSDNA/](http://www.ibp.cz/labs/LSDNA/)

Friday, October 22, 2010



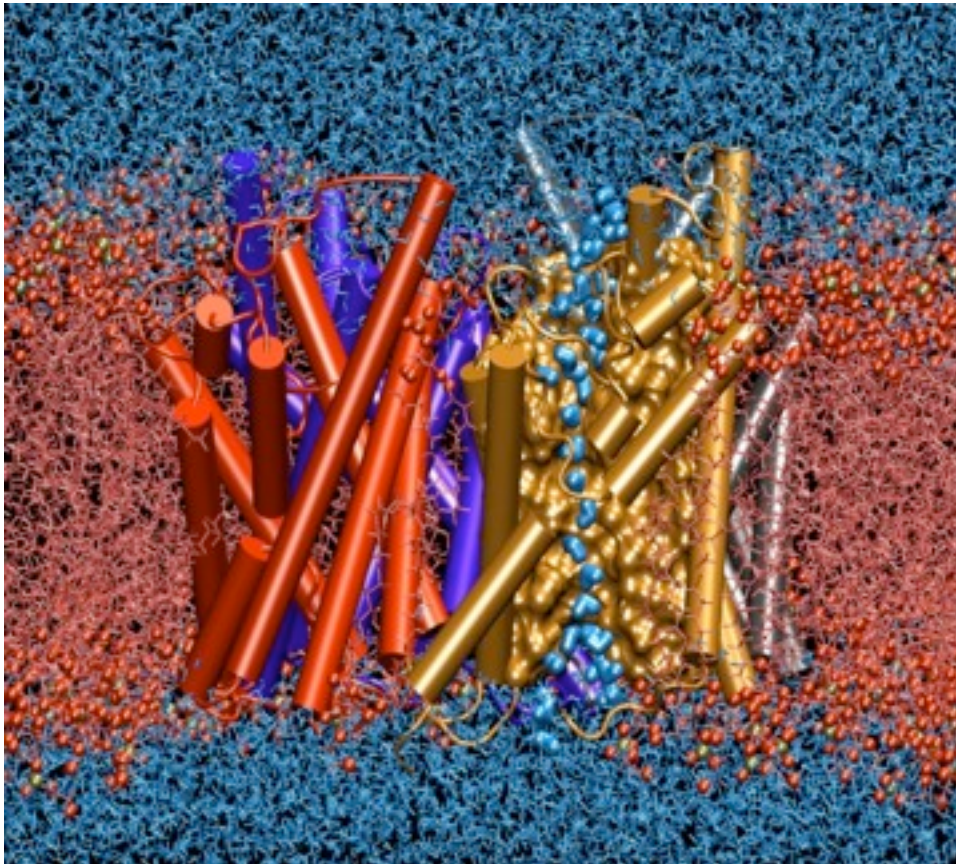
# Poren



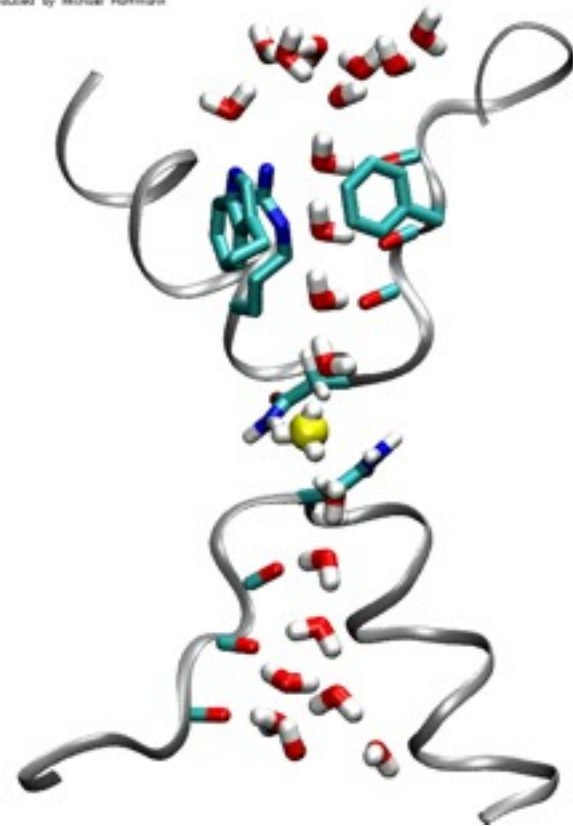
Aquaporin  
Gramicidin

# Poren

Druckausgleich: Wassertransport, aber Protonenblockade



Produced by Michael Hoffmann





# Proteine

## **I. Struktur und Dynamik komplexer Strukturen?**

- auf den ersten Blick chaotisch, doch sehr strukturiert
- können wir Struktur und Dynamik verstehen?
- Faltung: wodurch wird die 3-D Struktur bestimmt?

## **II. Funktion**

- Mechanismus?
- Struktur-Funktions Zusammenhang?

## **III. Mutation/Modifikation**

- können wir den Effekt von Mutationen beschreiben?
- Optimierung/Design: Verbesserte Funktionalität

## **IV. Funktionalisierung**

- biologische Strukturen und Eigenschaften in Technik verwenden:  
Selbstorganisation und Selbstvermehrung

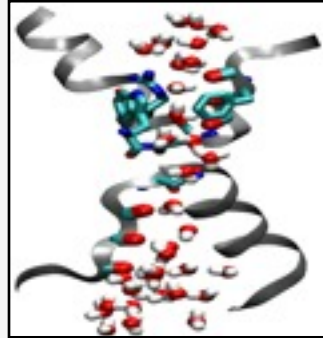
# Funktionalisierung

---

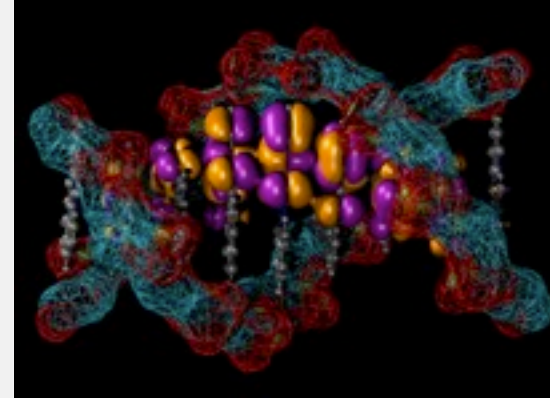
- **Interfaces:** Biocompatibility, new materials, biosensors, hybride materials etc.
- **Nano-Electronics:** Molecules as electronic devives, DNA as nano-rod
- **Optical storage,** e.g. conformational changes induced by a laser (bR)
- ...

# Themen

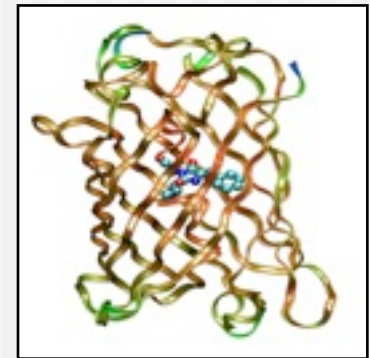
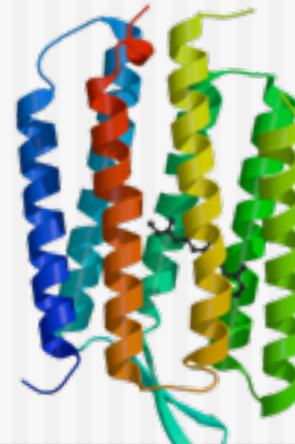
## Bioenergetik: Protonentransport



## Elektronentransport in DNA



## Optische Eigenschaften: 'color tuning'



- 1) Kombination von Quantenchemie & Biophysik
- 2) Methoden werden prädiktiv, sie können experimentelle Daten komplementieren

## Dies sind Probleme,

---

- in denen das molekulare Detail entscheidend ist,
- in denen die Quantenmechanik (QM) explizit von Nöten ist,
- die eigentlich zu gross für eine QM Behandlung sind

### Quantenmechanik:

- **explizit:** chemische Reaktionen, angeregte Zustände ...
- **implizit:** chemische Bindung, VdW Bindung  
sind durch effektive Potentiale modellierbar

# Anwendung der Quantenmechanik in der Chemie

- Schrödingergleichung 1926:
- Heitler und London 1927: H<sub>2</sub> Molekül
- Hund und Mulliken 1929: MO Theorie
- 1930 Hartree-Fock (HF)
- ab 1950: Computereinsatz: Semiempirik
- 1965 Dichtefunktionaltheorie (DFT)
- 1998 Nobelpreis für Chemie: Pople & Kohn
- viele Weiterentwicklungen:

$$H\Psi = E\Psi$$

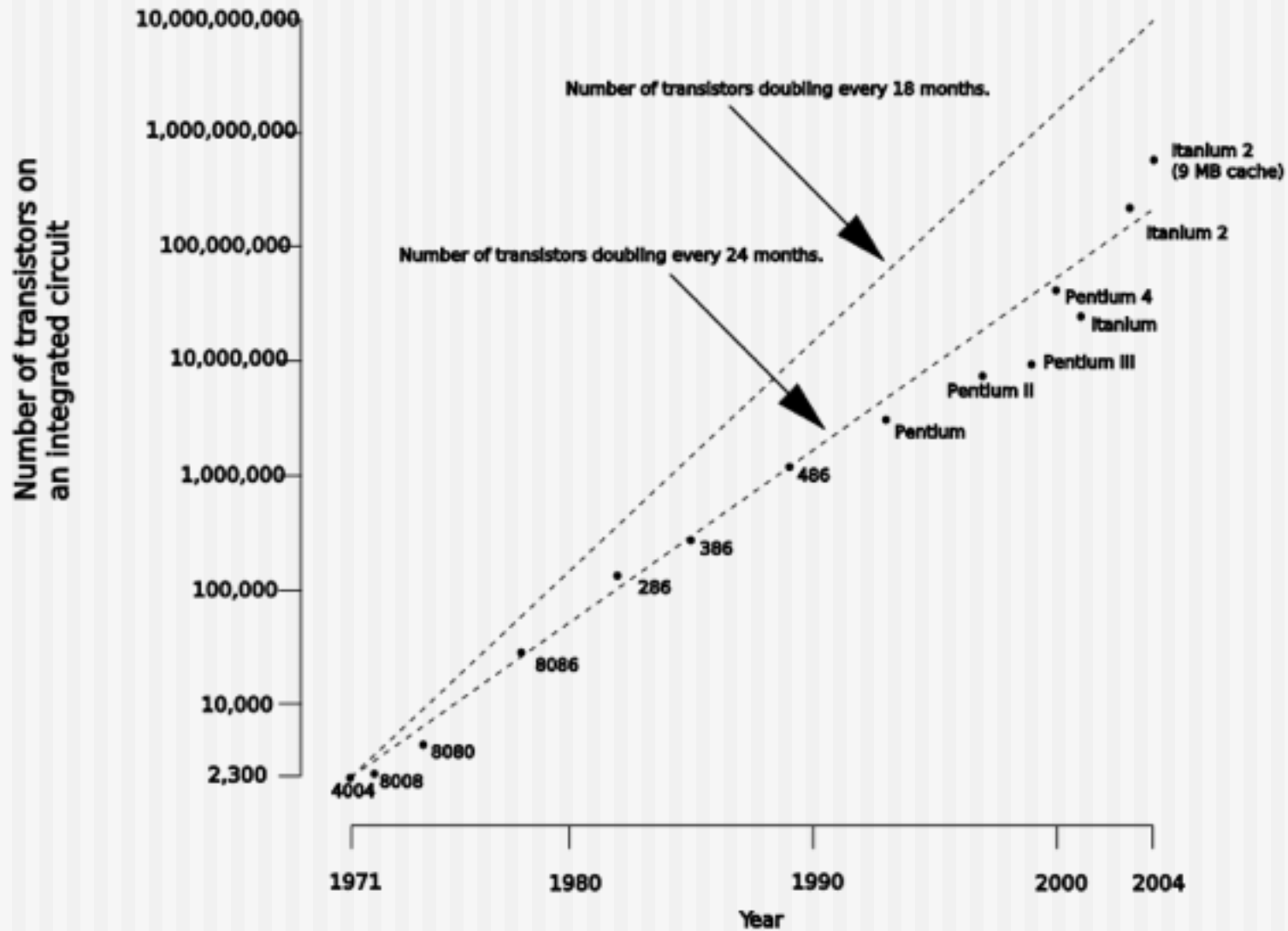
Näherungen

genauer,  
schneller

post-HF  
DFT  
Semi-Empirik



# Moore's Law



# Quantenchemische Methoden

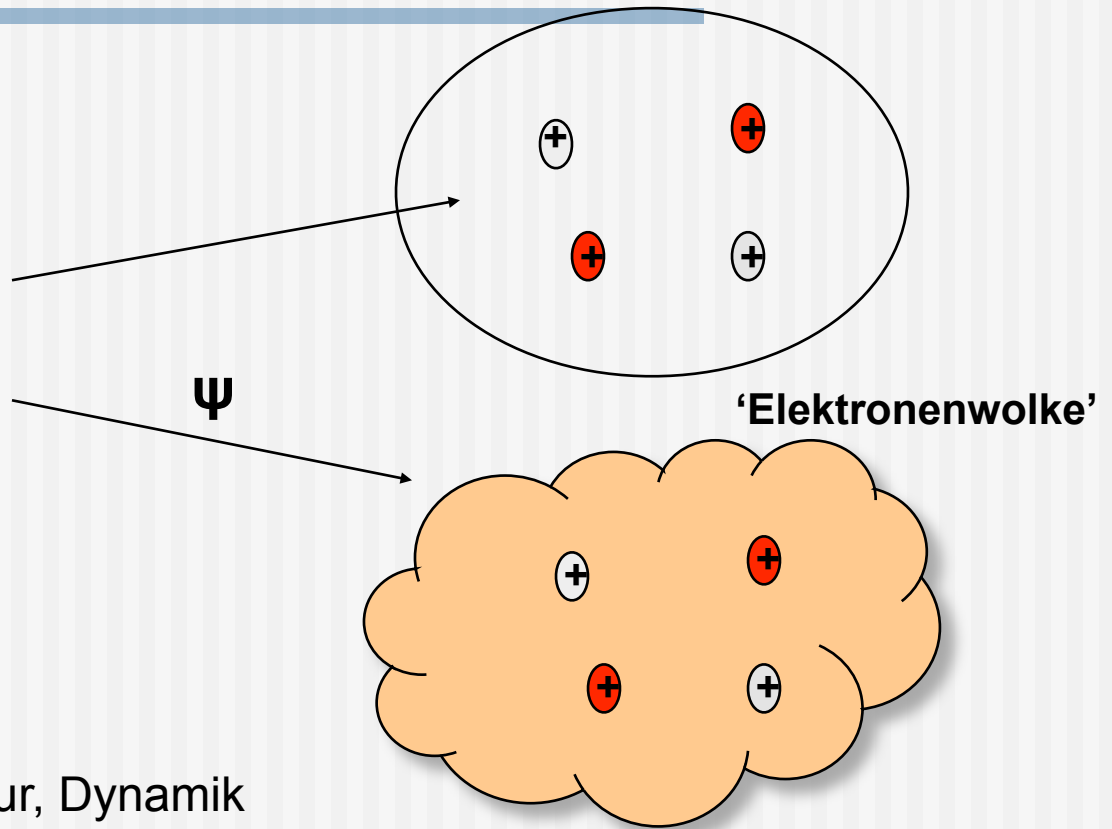
1) Startpunkt: Kerngerüst

2) bestimme Wellenfunktion

3) bestimme die Energie E

4) E →

- Kräfte auf Atome: Struktur, Dynamik
- Spektroskopie
- etc.



Rechenzeit!?

# Quantenchemische Methoden (QM)

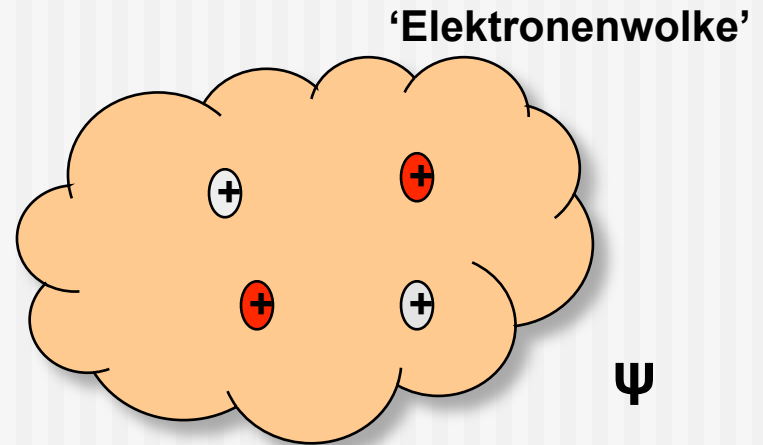
Problem ist die Rechenzeit:

- Die Schrödingergleichung (SG) ist nur für sehr kleine Moleküle exakt lösbar
- HF, DFT und post-HF sind Modelle:  
formalisieren Modellvorstellungen
- Weitere Näherungen: semi-empirische Modelle: MNDO, AM1, PM3 etc.

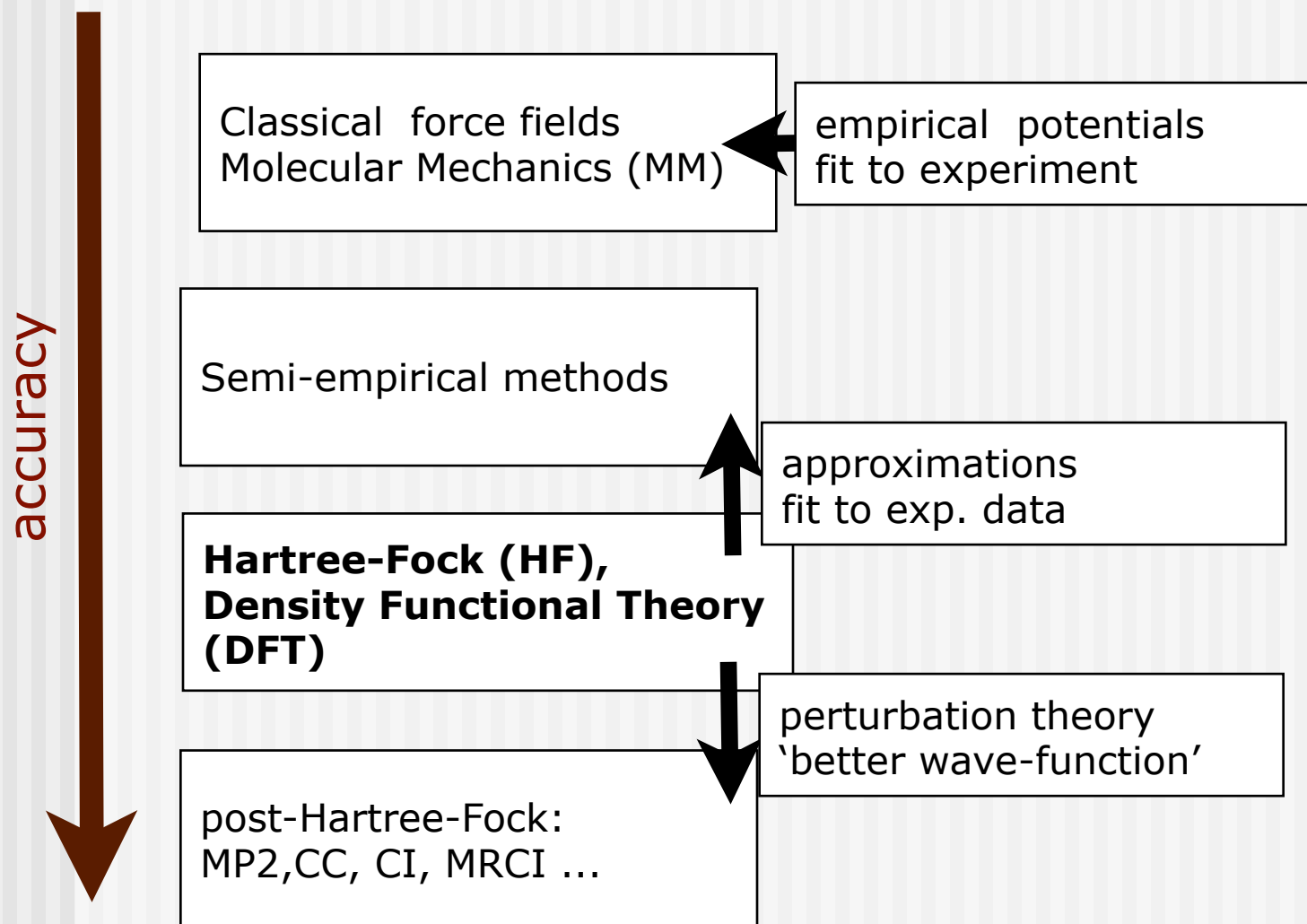


trotzdem:

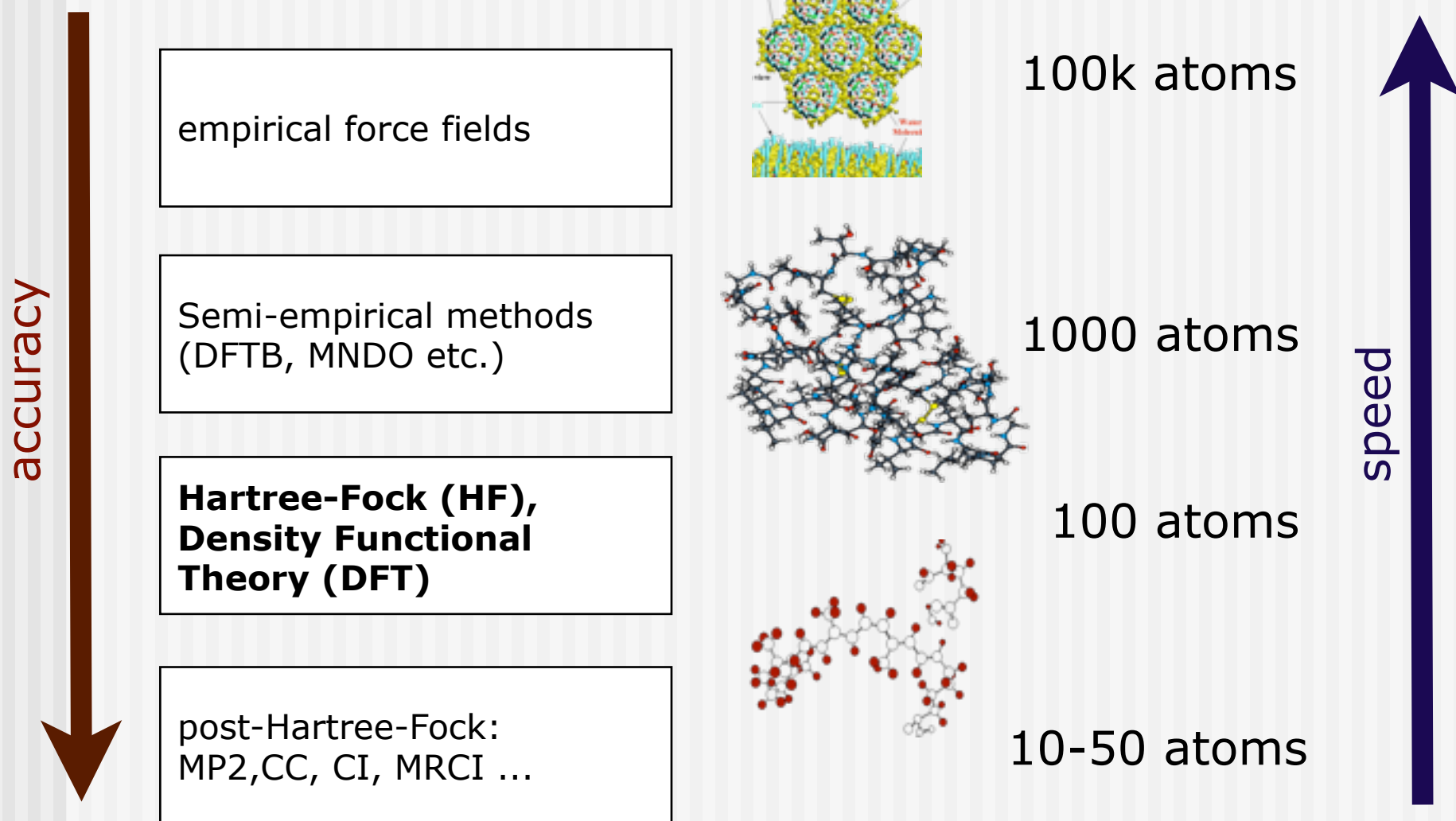
max. 100-1000 Atome



# Methods in the quantum chemistry toolbox

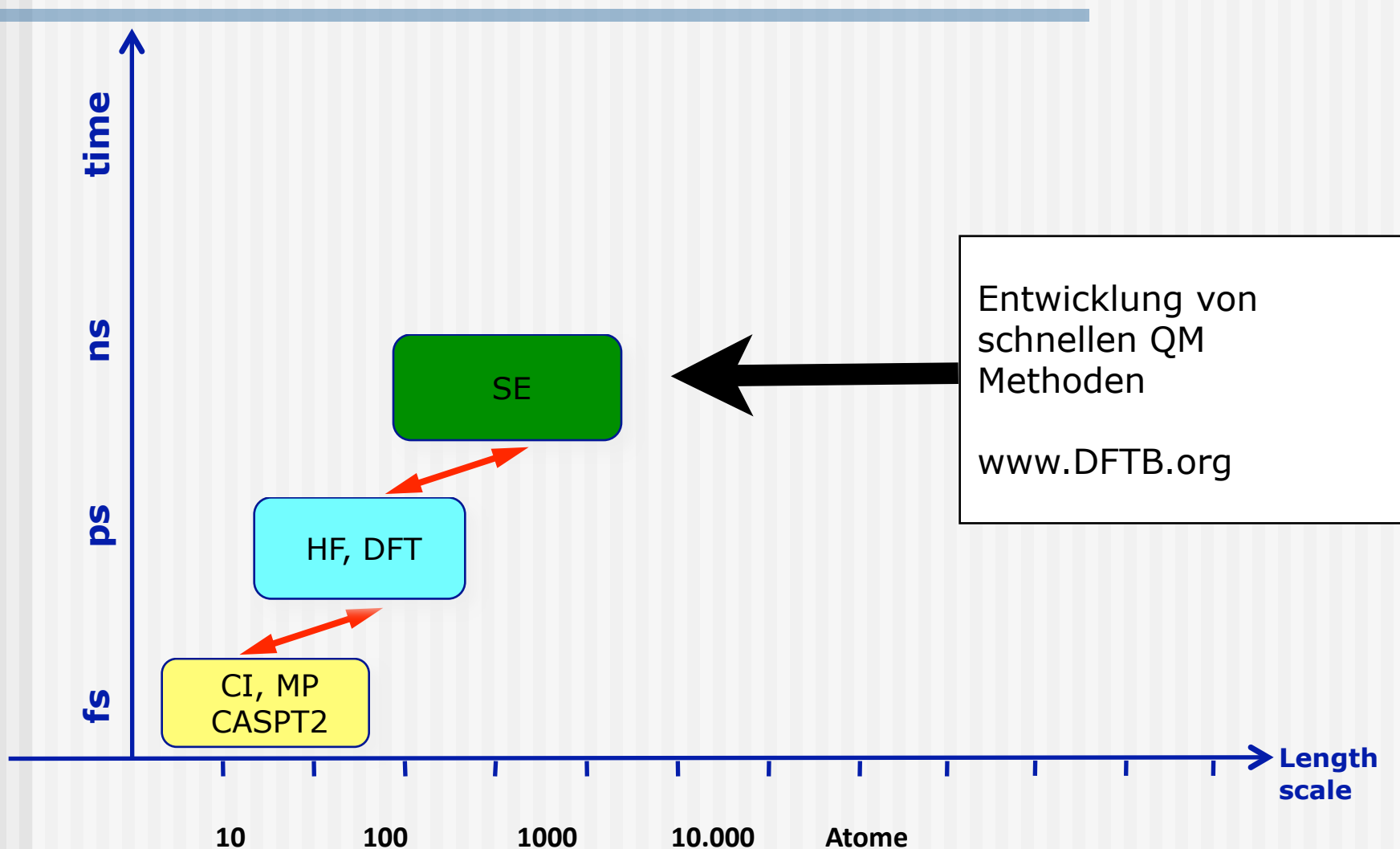


# Methods



# Methodenspektrum

Größe und Simulationszeit limitieren sich gegenseitig

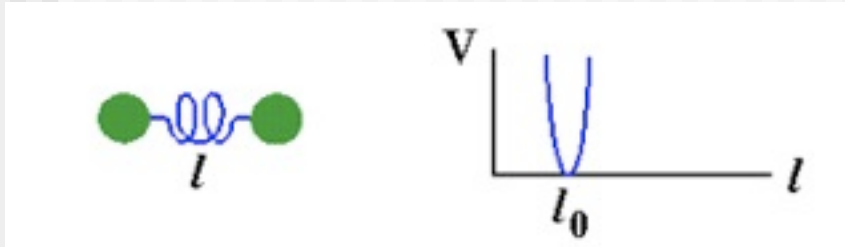


Entwicklung von  
schnellen QM  
Methoden

[www.DFTB.org](http://www.DFTB.org)



## Gehts auch einfacher? Beispiel: H<sub>2</sub> - Molekül



$$E(l) = 0.5 k \cdot (l - l_0)^2$$

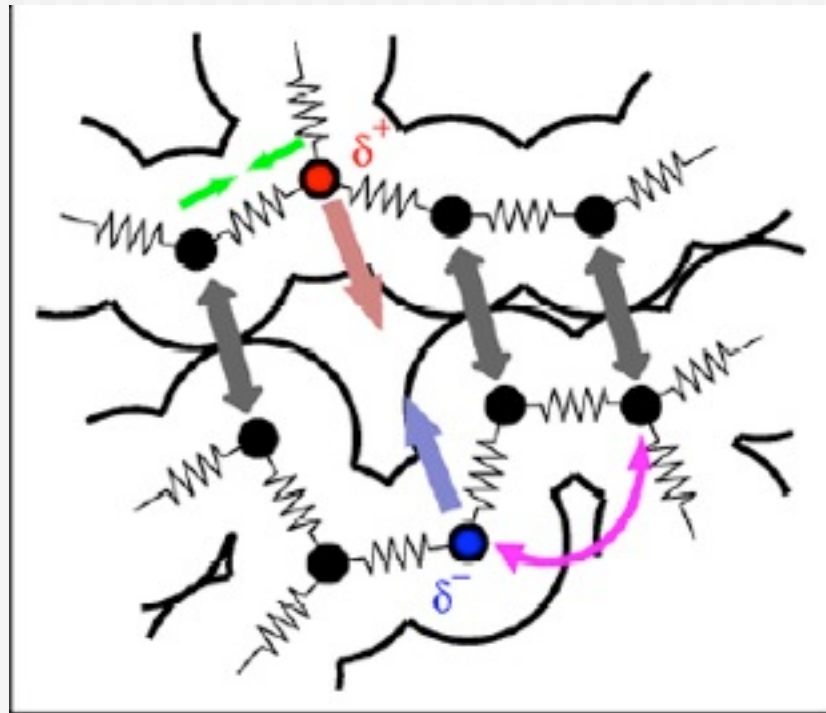
Parameter:  $k$  und  $l_0$

Geometrie: bei  $l_0$

Schwingungsfrequenz:  $\nu = \sqrt{k/m}$

Problem: Bindungen können nicht gebrochen werden

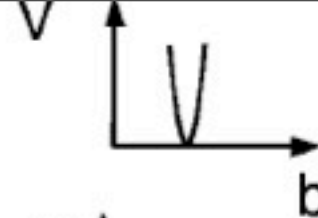
# Empirische Kraftfelder: **M**olecular **M**echanics (**MM**)



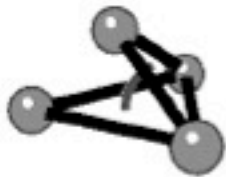
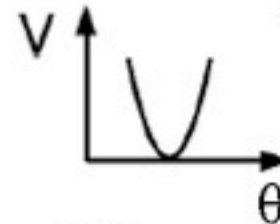
© Grubmüller



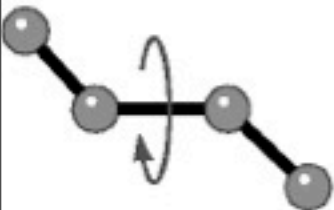
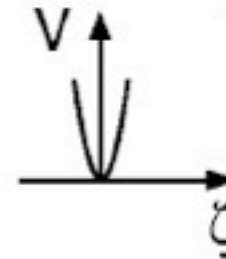
$$V_B = \sum_{\text{Bindungen}} \frac{1}{2} K_b (b - b_0)^2$$



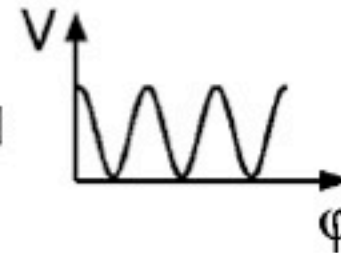
$$V_a = \sum_{\text{Winkel}} \frac{1}{2} K_\theta (\theta - \theta_0)^2$$



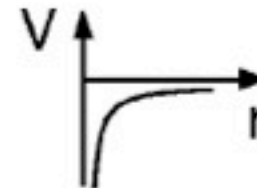
$$V_{imp} = \sum_{\text{Extraplanarwinkel}} \frac{1}{2} K_\zeta (\zeta - \zeta_0)^2$$



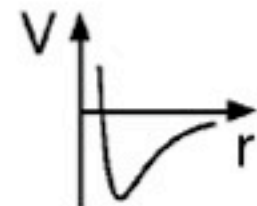
$$V_D = \sum_{\text{Dihedralwinkel}} K_\varphi [1 + \cos(n\varphi - \delta)]$$



$$V_q = \sum_{\text{Paare}(i,j)} q_i q_j / (4\pi\epsilon_0\epsilon_r r_{ij})$$



$$V_{vdW} = \sum_{\text{Paare}(i,j)} C_{12}(i,j)/r_{ij}^{12} - C_6(i,j)/r_{ij}^6$$



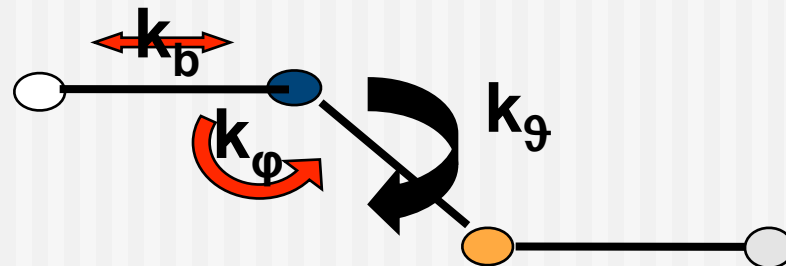
Quelle: Grubmüller  
MPI Göttingen

# Empirische Kraftfelder: **M**olecular **M**echanics (**MM**)

$$V = \sum_{bonds} k_b (b - b_0)^2 + \sum_{angles} k_\theta (\theta - \theta_0)^2 + \sum_{dihedrals} \sum_{n=1}^N k_\phi^{(n)} [1 + \cos((n\phi - \delta))] + \sum_{impropers} k_\omega (\omega - \omega_0)^2$$

$$+ \sum_{i,j} 4\epsilon_{i,j} \left[ \left( \frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^{12} - \left( \frac{\sigma_{i,j}}{r_{i,j}} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \left( \frac{q_i q_j}{D r_{ij}} \right)$$

Für Protein- und DNA Strukturen i.A. ganz gut



- keine chem. Reaktionen
- feste Ladungsverteilung

# Molecular Dynamics: MD

---

Zeitschritt:  $dt \sim 1\text{fs}$

→ Trajektorien

→ 1ps Dynamik: 1000 mal Energie+Kräfte

atomare Kräfte: 
$$F_i = -\frac{\partial V}{\partial R_i}$$

Newtonsche Bewegungsgleichungen:  $F_i = m \cdot a_i$

Numerische Integration: 
$$x(t+dt) = x(t) + v dt + 0.5 a (dt)^2$$

# “Molecular Dynamics”: MD

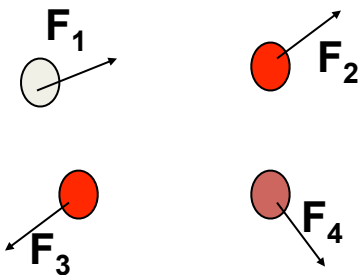
Numerische Integration von Newtons Bewegungsgleichungen

$$F = m \cdot a$$

Start:

berechne E und  
atomare Kräfte

$$F_i = - \frac{\partial E}{\partial R_i}$$

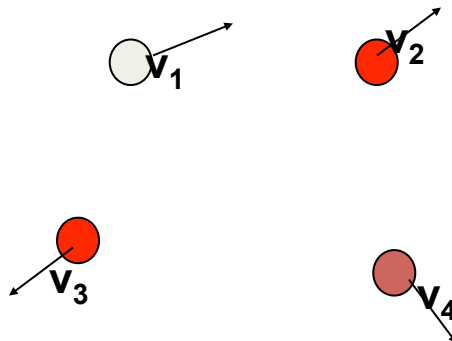


Schritt 1:

Atome werden in  
Richtung der Kräfte  
beschleunigt

$$a = F/m$$

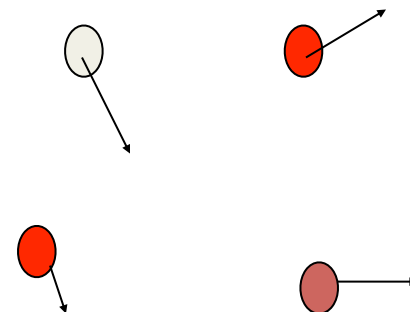
Geschwindigkeit v



Schritt 2:

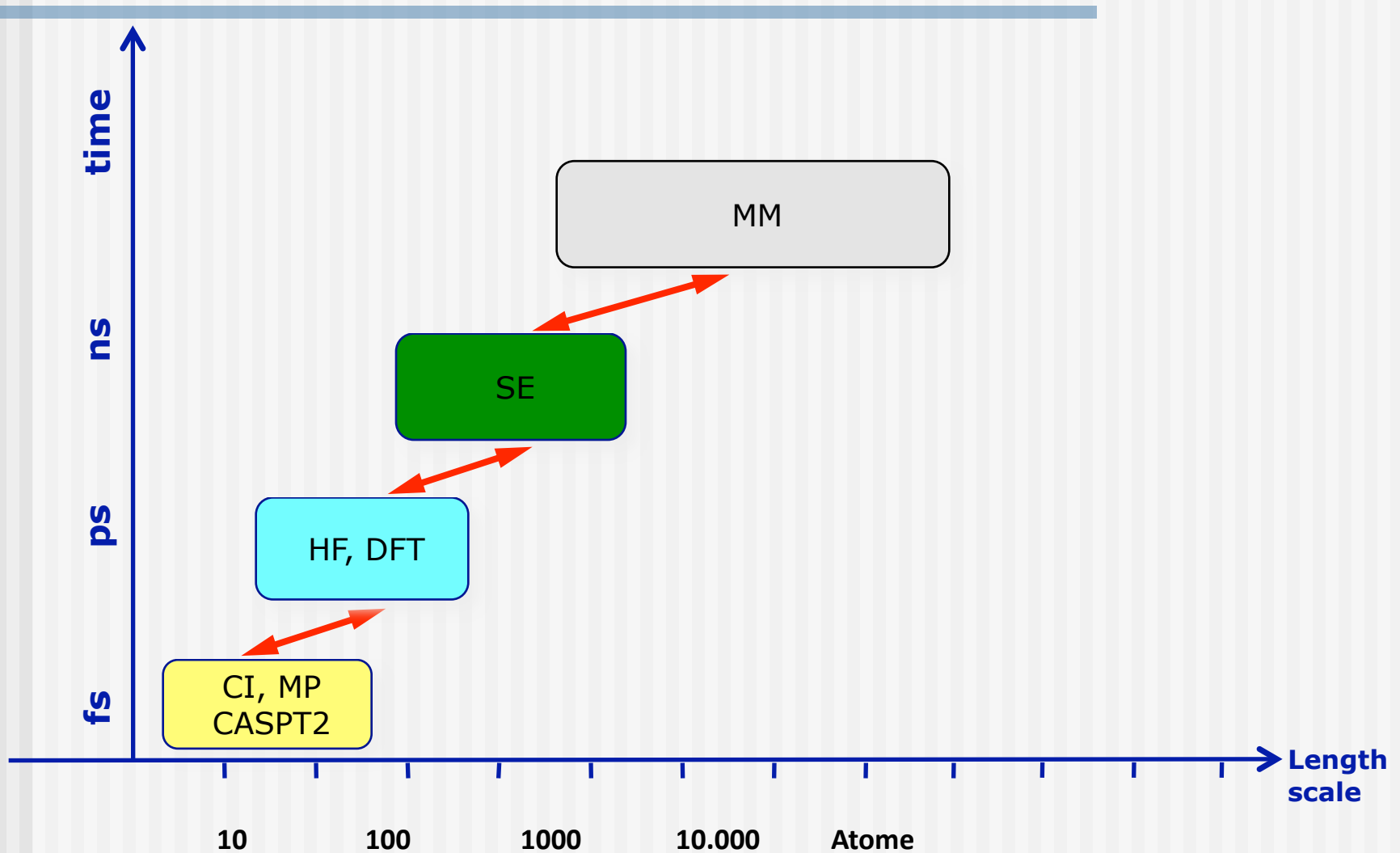
berechne E und  
Kräfte für neue  
Geometrie

$$F_i = - \frac{\partial E}{\partial R_i}$$



# Methodenspektrum

Größe und Simulationszeit limitieren sich gegenseitig





# Biophysik: Simulation biologischer Strukturen

---

- 1959: Vineyard, Cu-Kristall
- 1964: Rahman, flüss. Ar
- 1960er Kraftfeldmodelle  
(Lifson, Sheraga, Allison)

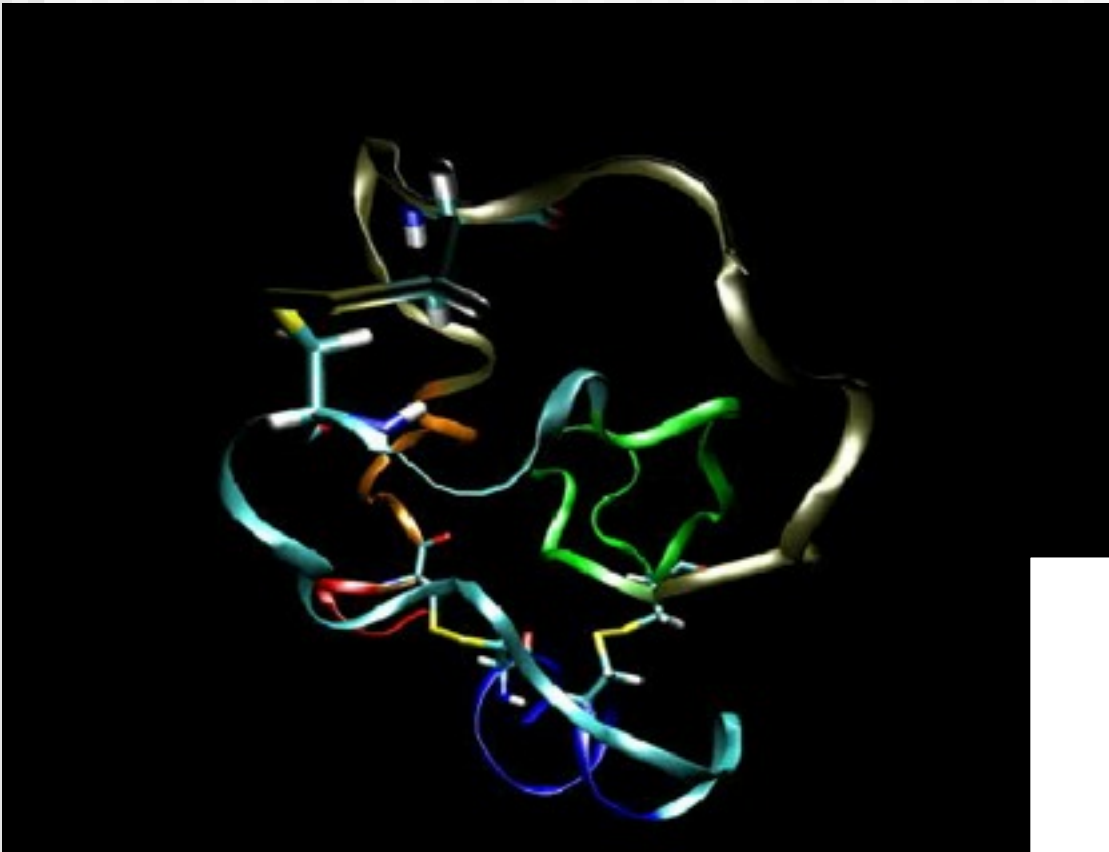
# Biophysik: Simulation biologischer Strukturen

---

- 1959: Vineyard, Cu-Kristall
- 1964: Rahman, flüss. Ar
- 1960er Kraftfeldmodelle
- 1977 MD von Protein

# Erste Simulation der Dynamik eines Proteins: 9.2 ps

Mc Cammon, Gelin & Karplus, Nature 267, **1977**



BPTI

(bovine pancreatic  
trypsin inhibitor)

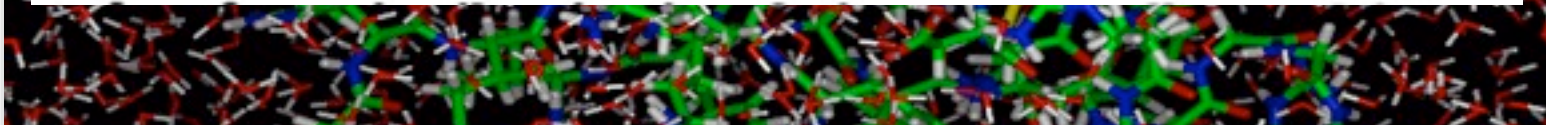
58 Aminosäuren

**Startpunkt:  
Kristallstruktur**

# BPTI: 210ps und Wasser

Levitt & Sharon, PNAS 85, 1988.

**ABSTRACT** Simulation of the molecular dynamics of a small protein, bovine pancreatic trypsin inhibitor, was found to be more realistic when water molecules were included than when *in vacuo*: the time-averaged structure was much more like that observed in high-resolution x-ray studies, the ampli-



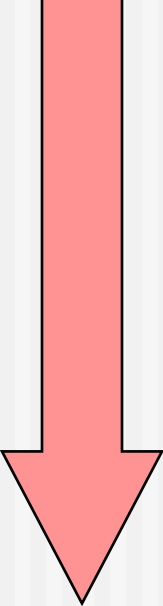
heute: ~100.000 Atome  
~10-100 ns

# Biophysik: Simulation biologischer Strukturen

---

genauer,  
schneller

Verbesserungen



- 1959: Vineyard, Cu-Kristall
- 1964: Rahman, flüss. Ar
- 1960er Kraftfeldmodelle
- 1977 MD von Protein
  
- effiziente Implementierungen
- freie Energieberechnungen
- 2005: IBM ‚blue gene‘

# Biophysik: Simulation biologischer Strukturen

**Table 9:** History and extrapolated future of computer simulations of molecular dynamics. The future is deduced from extrapolation based on an observed increase of computing speed of a factor 10 every 5 years over the past decades (see Figure 31).

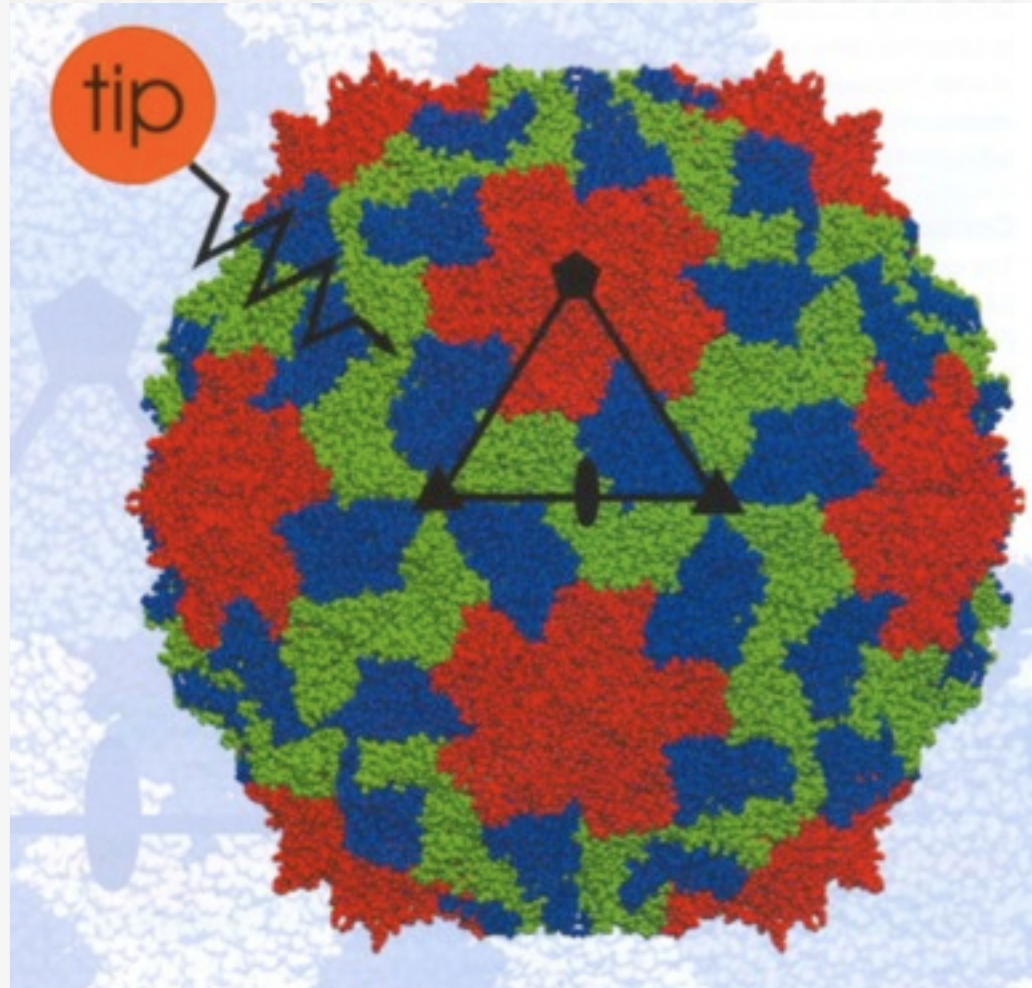
| Year | Molecular system (type, size)                    | Length of the simulation [s] |
|------|--------------------------------------------------|------------------------------|
| 1957 | first molecular dynamics simulation (hard discs) |                              |
| 1964 | atomic liquid (argon)                            | $10^{-11}$                   |
| 1971 | molecular liquid (water)                         | $5 \times 10^{-12}$          |
| 1977 | protein in a vacuum                              | $2 \times 10^{-11}$          |
| 1983 | protein in water                                 | $2 \times 10^{-11}$          |
| 1989 | protein–DNA complex in water                     | $10^{-10}$                   |
| 1997 | polypeptide folding in solvent                   | $10^{-7}$                    |
| 2001 | micelle formation                                | $10^{-7}$                    |
| 200x | folding of a small protein                       | $10^{-3}$                    |

van Gunsteren AC 2006

# Simulation of a Complete Viral Shell

4.5 Mio Atome

0.5  $\mu$ s



Grubmüller et al. 2009



# Extrapolation: Verzehnfachung der Rechenleistung alle 5 Jahre

And the future ...

van Gunsteren AC 2006

|      |                                               |           |
|------|-----------------------------------------------|-----------|
| 2001 | biomolecules in water (ca. $10^4$ atoms)      | $10^{-8}$ |
| 2029 | biomolecules in water (folding sooner?)       | $10^{-3}$ |
| 2034 | <i>E. coli</i> bacteria (ca. $10^{11}$ atoms) | $10^{-9}$ |
| 2056 | mammalian cell (ca. $10^{15}$ atoms)          | $10^{-9}$ |
| 2080 | biomolecules in water (as fast as nature)     | $10^6$    |
| 2172 | human body (ca. $10^{27}$ atoms)              | 1         |

- können wir die 'Dynamik' eines Menschen genau so bestimmen, wie die eines Proteins?
- unser Programm ist **reduktionistisch** und **deterministisch**!

wir reden von Molekularen Maschinen (wenn auch metaphorisch!)

gibt es eine Grenze?      Protein -. ...- ....- ...- ganzer Mensch

# Reduktionistisches Programm

---

**Reduktionismus:** komplexe Sachverhalte können durch die elementaren Gleichungen der Physik beschrieben werden

**Determinismus:** alle Geschehnisse sind durch die Anfangsbedingungen und elementare Gesetze determiniert

**Freiheit, Selbstbewusstsein etc.** werden zu Begriffen, die 'leer' sind, sie sind nur Epiphänomene.

Wirkmächtigkeit haben nur die zu Grunde liegenden Kausalgesetze.

Aktuell: Hirnforschung (Libet Experimente)

- aber schon bei Leibnitz etc.

# Einwände

---

**Technische Probleme:** mit der Systemgrösse explodieren auch die Genauigkeitsanforderungen

**Quantenmechanik:** Probleme mit der Unschärferelation, probabilistischer Charakter

**Chaostheorie:** kleine Unsicherheiten in den Anfangsbedingungen

**Emergenz:** treten auf grösseren Skalen neue Gesetzmässigkeiten auf, die im molekularen Bereich noch nicht vorhanden waren (z.B: R. B. Laughlin)

=> macht eine atomistische Beschreibung überhaupt Sinn?

**Thermodynamik:** Mikroskopische Beschreibung kennt keinen 2. HS (Zeitumkehrinvarianz)

# Einwände

---

ein Kollege: **‘und was, wenn er in der Sekunde nur gähnt?’**

aber was erwarten wir?

- dass er über den Sinn des Lebens nachdenkt?
- würden wir das ‘Denken’ nennen?
- würden wir ihm ‘Selbstbewusstsein’ zuschreiben?

Problem des **performativen Selbstwiderspruchs**:

Die These des Determinismus ist selbstwidersprüchlich.

‘Wenn alles determiniert ist, ist es auch determiniert, dass jemand dies so artikuliert’

Es ist also nicht mehr wahr oder falsch, sondern einfach vorherbestimmt.

Der Determinismus zerstört damit die Rede von ‘wahr’ und ‘falsch’

# Einwände

---

Naturbeschreibung kann unsere Intuitionen -  
was den Menschen ausmacht - nicht einholen.

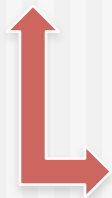
Anwendung unserer Erkenntnisse auf uns selbst  
kann in die Aporie führen  
(Problem der Selbstbezüglichkeit?)

## Theoret. Chemie

- Schrödingergleichung 1926:
- Heitler und London 1927: H<sub>2</sub> Molekül
- Hund und Mulliken 1929: MO Theorie
- 1930 Hartree-Fock (HF)
- 1950: Computereinsatz: Semiempirik
- 1965 Dichtefunktionaltheorie (DFT)
- 1998 Nobelpreis für Chemie:  
Pople und Kohn

## Theoret. Biophysik

- 1959: Vineyard, Cu-Kristall
- 1964: Rahman, flüss. Ar
- 1960er Kraftfeldmodelle
- 1977 MD von Protein
- effiziente Implementierungen
- freie Energieberechnungen
- ...



Chemische Biologie



# Theoretische Chemische Biologie

## Theoretische Chemie:

genaue Quantenchemische  
Verfahren

DFT, post-HF ...

## Theoretische Biophysik:

MD Simulationen

Grosse Systeme,  
Entropie



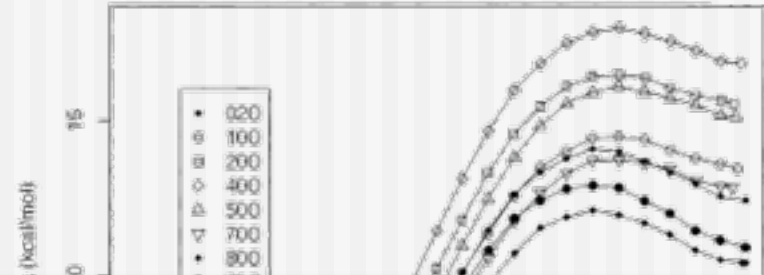
**1. Dynamik und Entropie**

**2. Grosse Systeme: Multiskalen Methoden  
(effiziente Verbindung von QM und MM)**



# 'Problem' der potentiellen Energie

Unterschiedliche Energieprofile  
für unterschiedliche Konformationen



A) Man muss immer über die Konformationen der Umgebung 'mitteln':  
Gesamtenergie → innere Energie

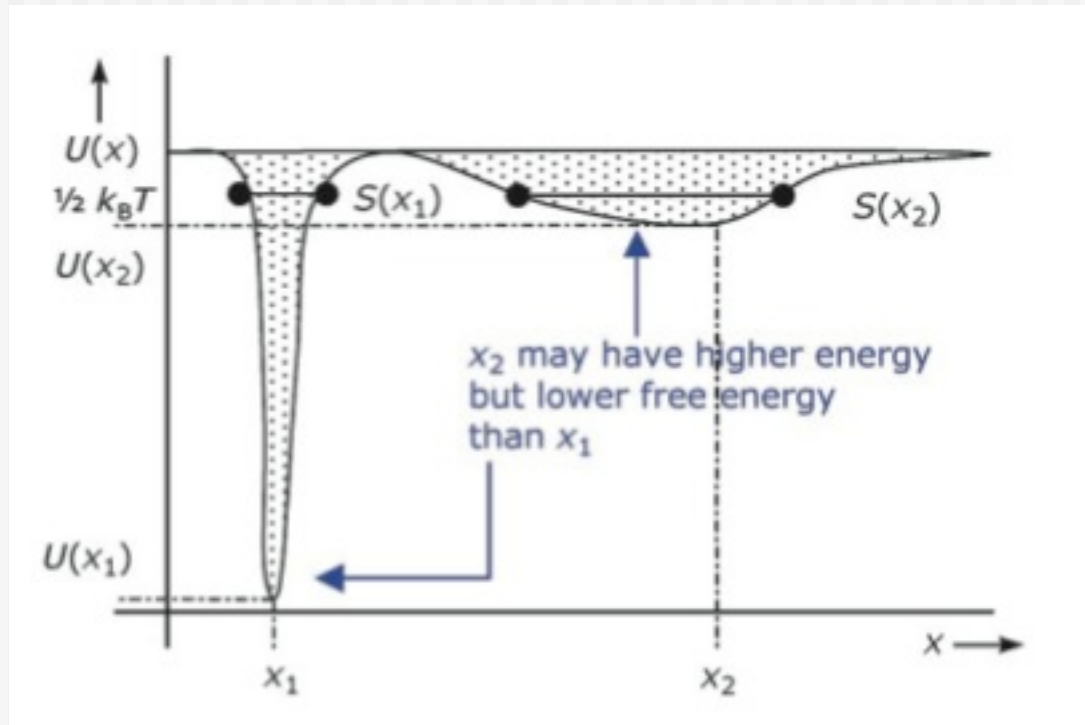
$E \rightarrow U$

B) Entropie ist oft genauso wichtig wie genaue Bestimmung von E:

$U \rightarrow F$

Zhang et al. JPCB 107 (2003) 44439

# ‘Problem’ der potentiellen Energie



van Gunsteren AC 2006

=> Methoden der Theoretischen Biophysik:

lange MD Simulationen nötig!

# Theoretische Chemische Biologie

## Theoretische Chemie:

genaue Quantenchemische  
Verfahren

DFT, post-HF ...

## Theoretische Biophysik:

MD Simulationen

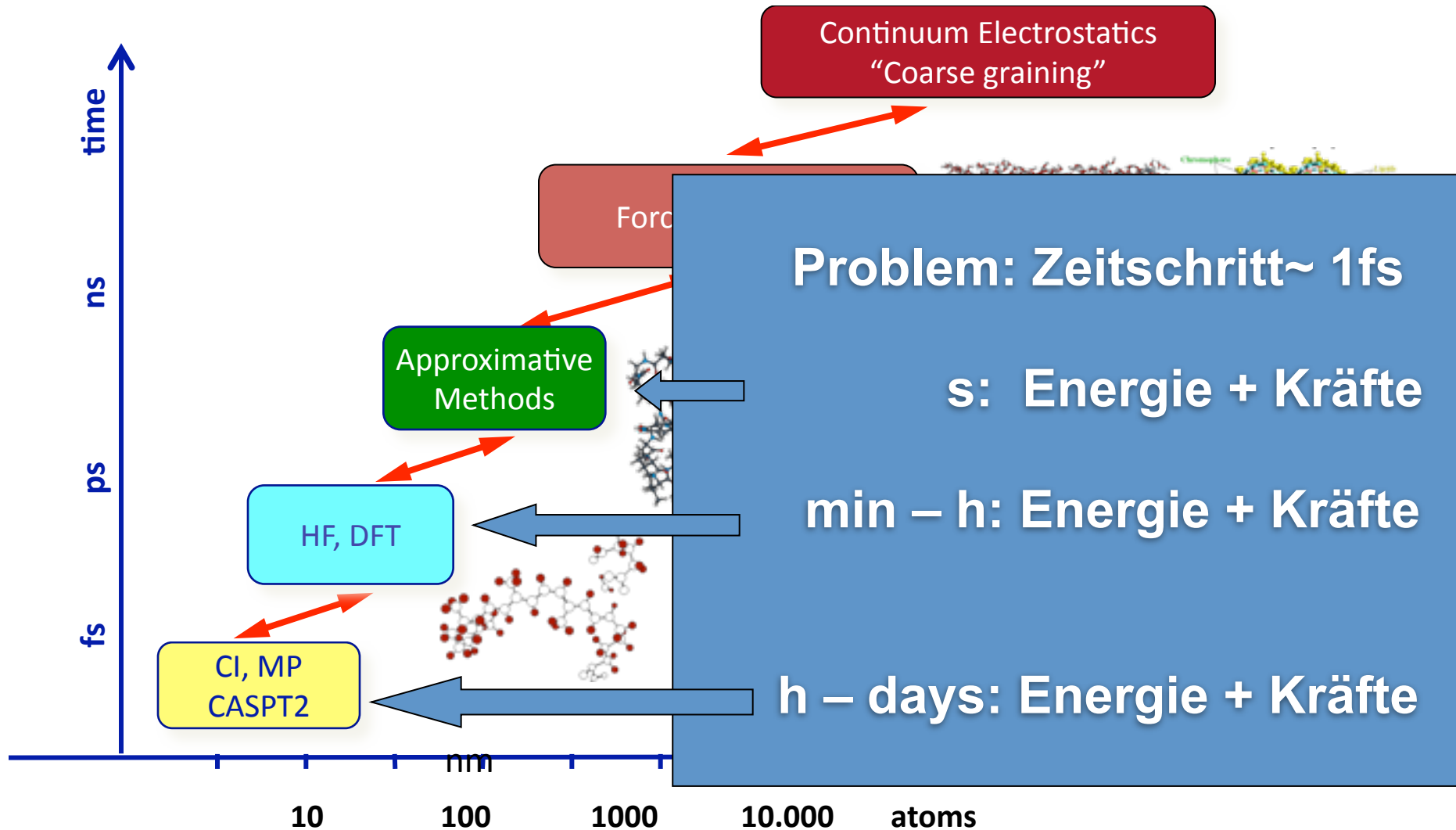
Grosse Systeme,  
Entropie



**1. Dynamik und Entropie**

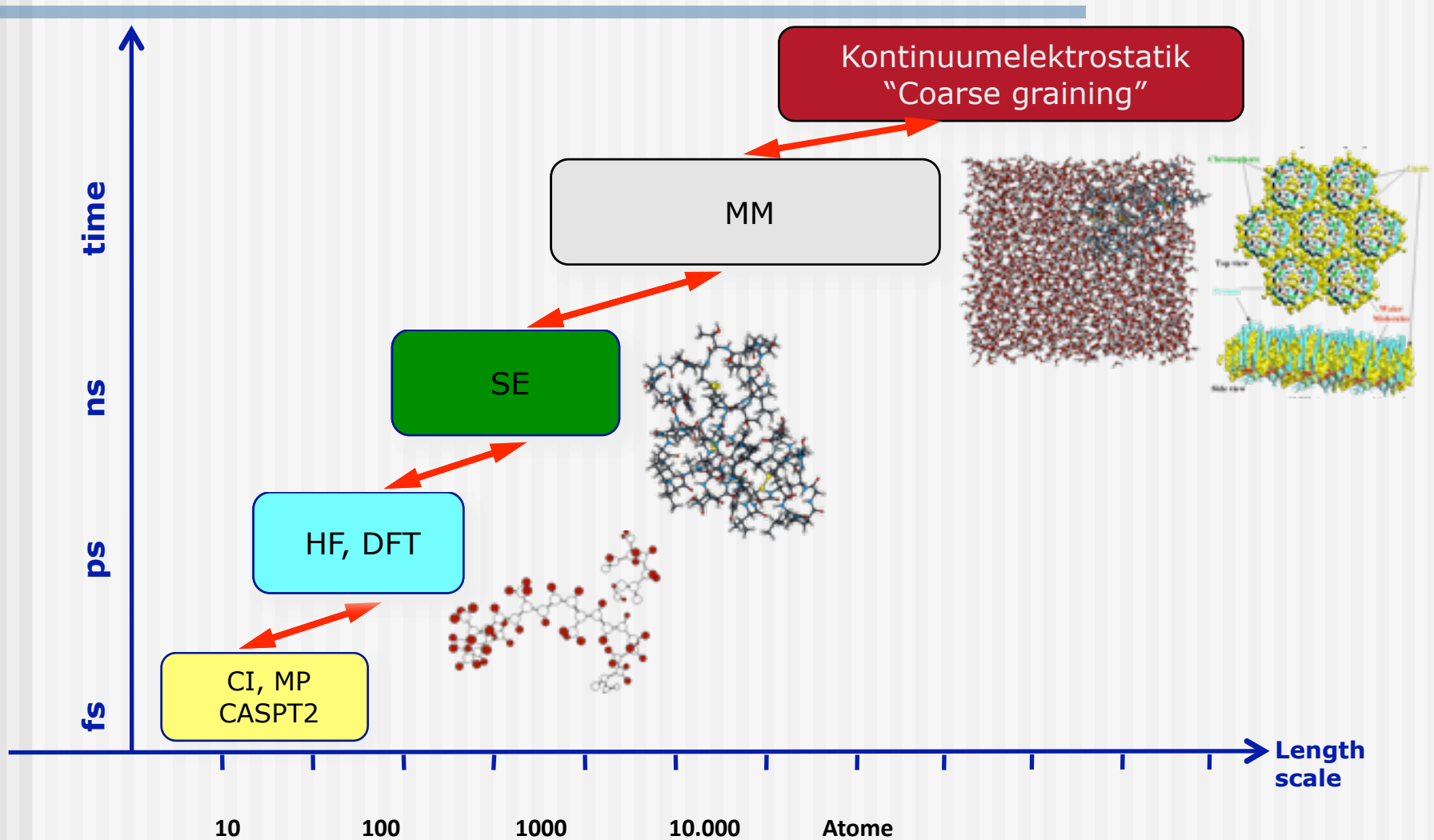
**2. Grosse Systeme: Multiskalen Methoden  
(effiziente Verbindung von QM und MM)**

# Multiskalenmodelle

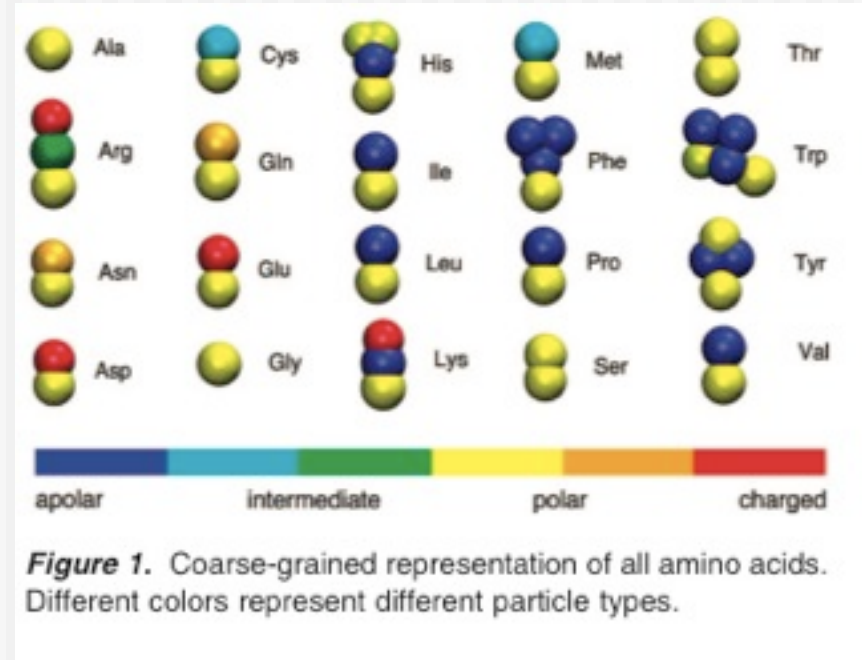
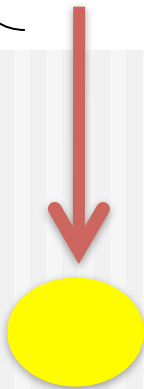
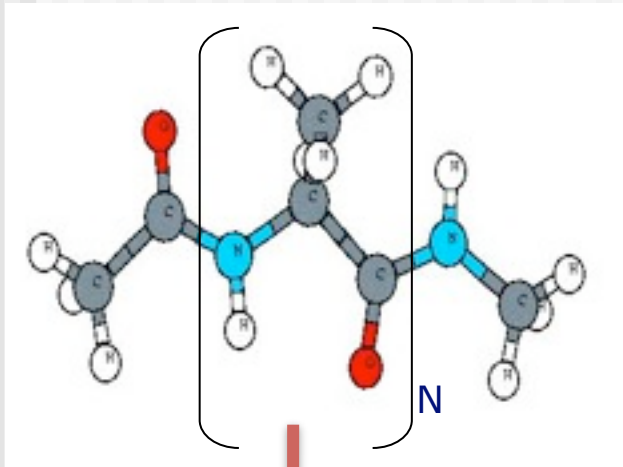


# Methodenspektrum

Größe und Simulationszeit limitieren sich gegenseitig



# 'Coarse Graining' in klassischen Simulationen

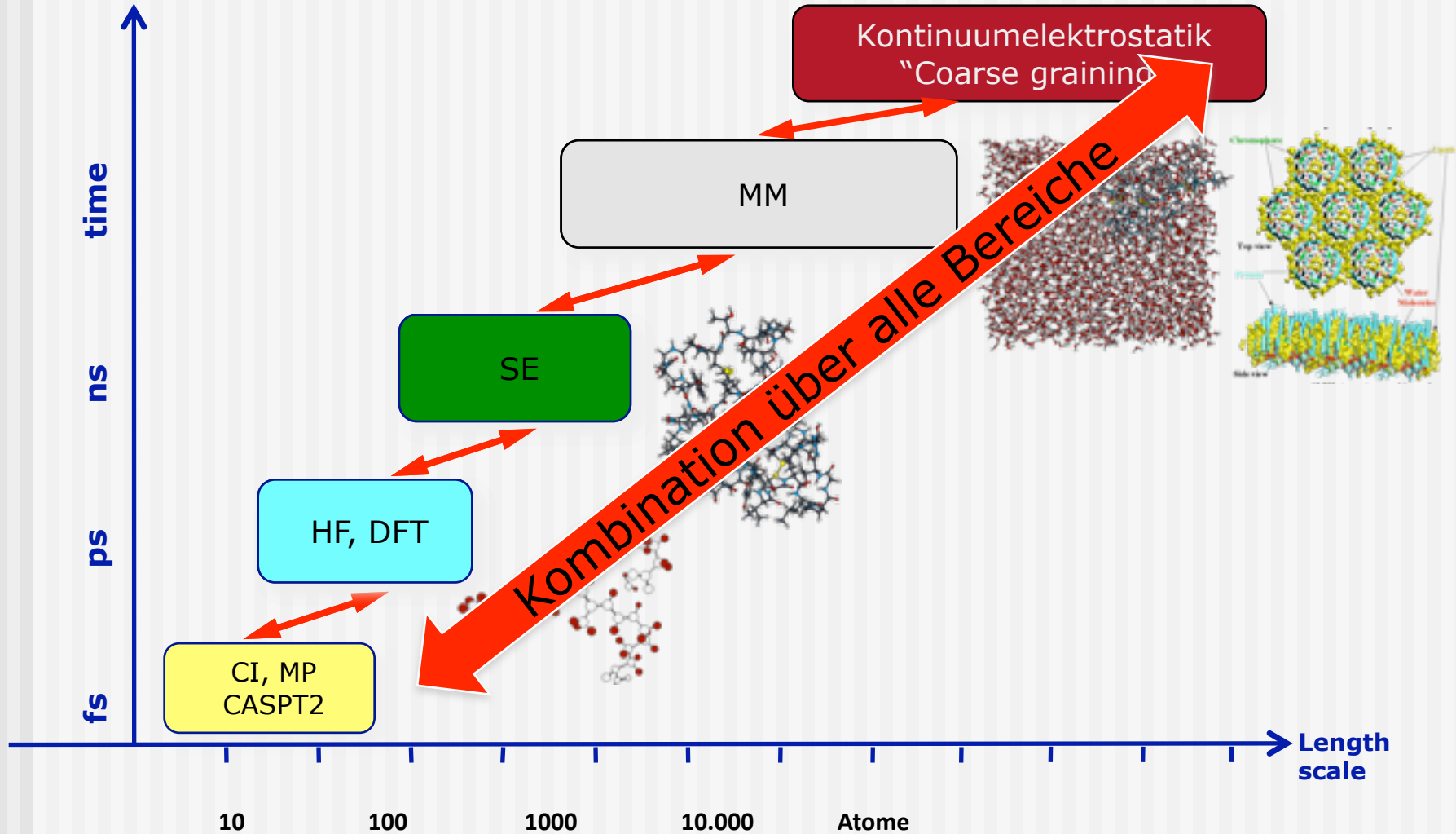


Martini force field, Monticelli et al. JCTC 4 (2008) 819

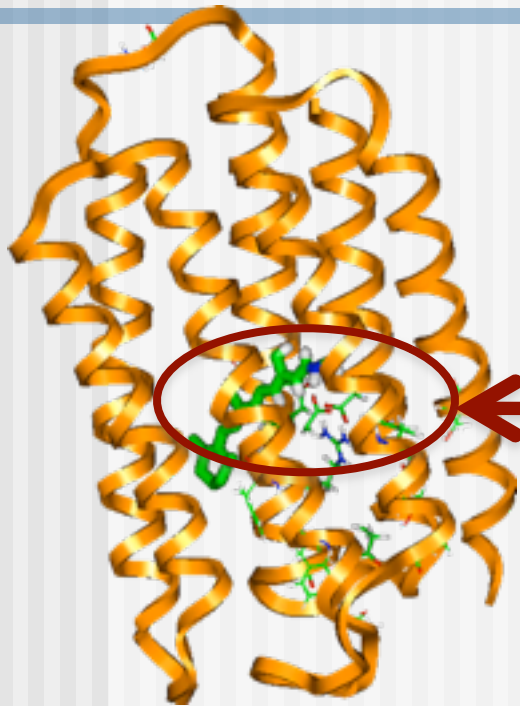
- fasse mehrere Atome zu einem effektiven 'Superatom' zusammen
- effektive Wechselwirkungen zwischen den 'Superatomen'

# Methodenspektrum

Größe und Simulationszeit limitieren sich gegenseitig



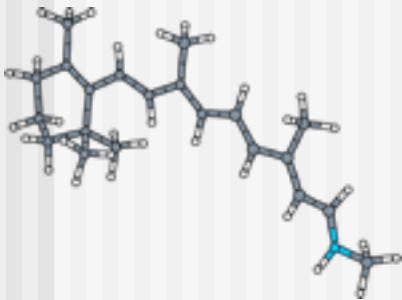
# QM/MM Methoden



Aktives Zentrum ist meist räumlich lokalisiert

Daher: QM Beschreibung nur für Teilbereich

Rest: schnellere Methode, etwa MM





# Kombinierte QM/MM Methoden

---

1976 Warshel und Levitt

1986 Singh und Kollman

1990 Field, Bash und Karplus

## QM

- Semiempirisch
- Quantenchemieprogramme: DFT, HF, MP2, LMP2
- DFT 'plane wave codes': CPMD

## MM

- CHARMM, AMBER, GROMOS, SIGMA, TINKER, ...

# Understanding the action of enzymes

(Warshel, Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct. 2003. 32:425–43)

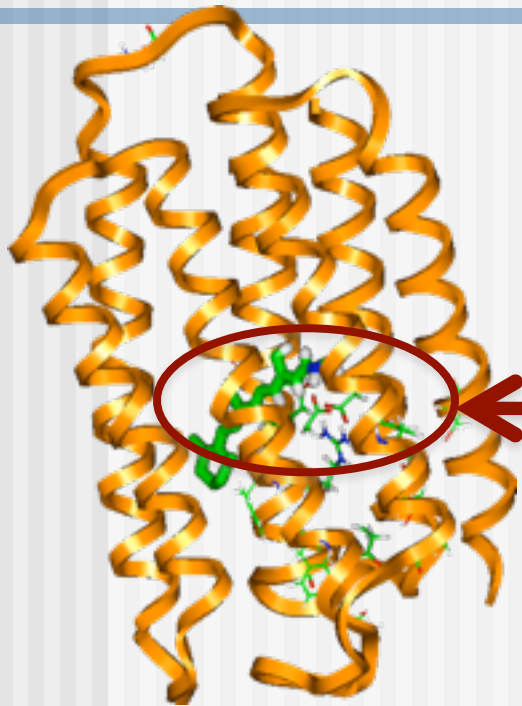
- in den meisten Proteinen: Katalytischer Effekt durch elektrostatische Wechselwirkung mit der Proteinumgebung!

Weniger wichtig:

- ‚desolvation‘
- sterische Effekte
- ‚near attack conformation‘ (NAC)
- ‚coherent dynamics‘



# Multiskalen Methoden

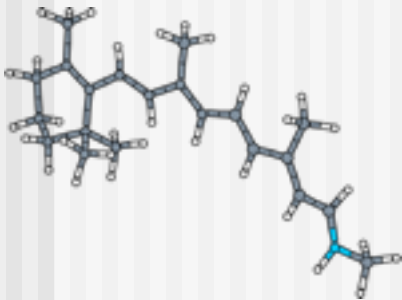


Aktives Zentrum ist meist räumlich lokalisiert

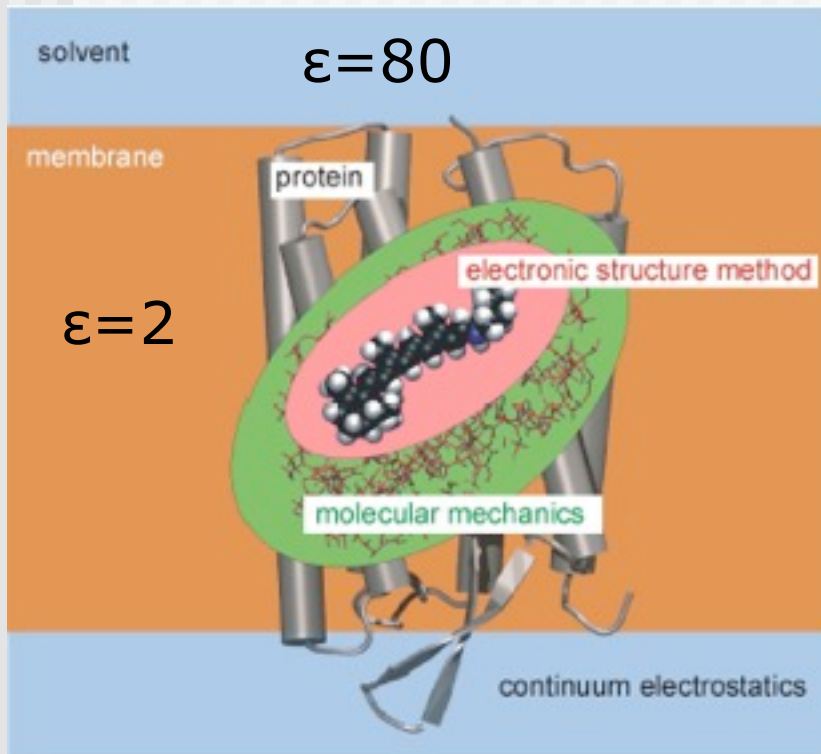
Daher: QM Beschreibung nur für Teilbereich

Rest: schnellere Methode, etwa MM

**Multi-Skalen Methoden:** Kombination von verschiedenen QM, MM, 'coarse graining' und Kontinuums Methoden



# Multiskalen Methoden: QM/MM/Kontinuum



$$\Delta \mathcal{W}_{elec}(\mathbf{X}) = \frac{1}{2} \sum_{\alpha} q_{\alpha} \phi_{rf}(\mathbf{r}_{\alpha}).$$

$$\nabla \cdot [\epsilon(\mathbf{r}) \nabla \phi(\mathbf{r})] - \bar{\kappa}^2(\mathbf{r}) \phi(\mathbf{r}) = -4\pi \rho(\mathbf{r}).$$

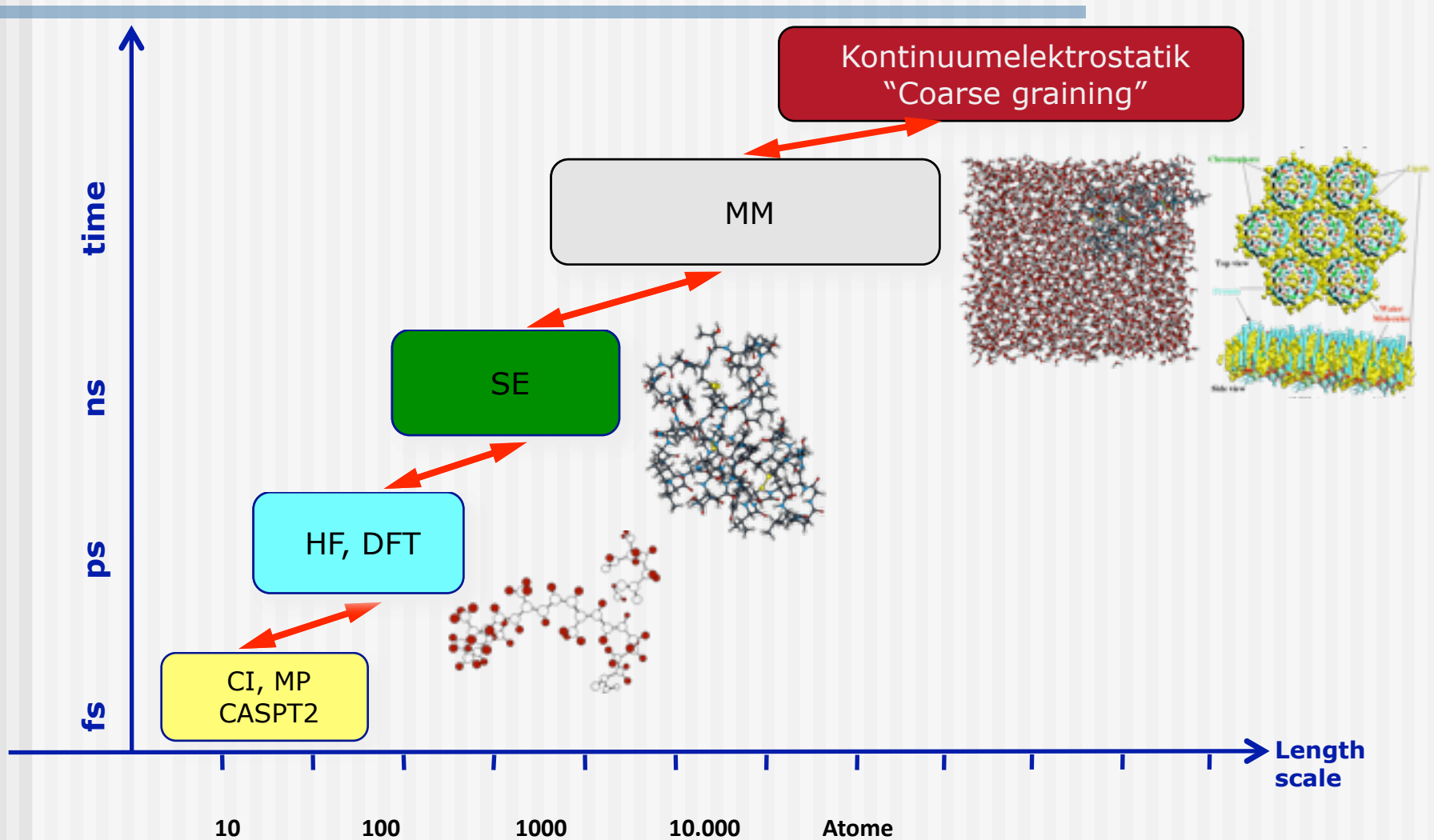
- Linearisierte PB Gleichung

# Methoden für lange Zeitskalen

---

# Methodenspektrum

Größe und Simulationszeit limitieren sich gegenseitig



# Reaktionen und langsame Prozesse

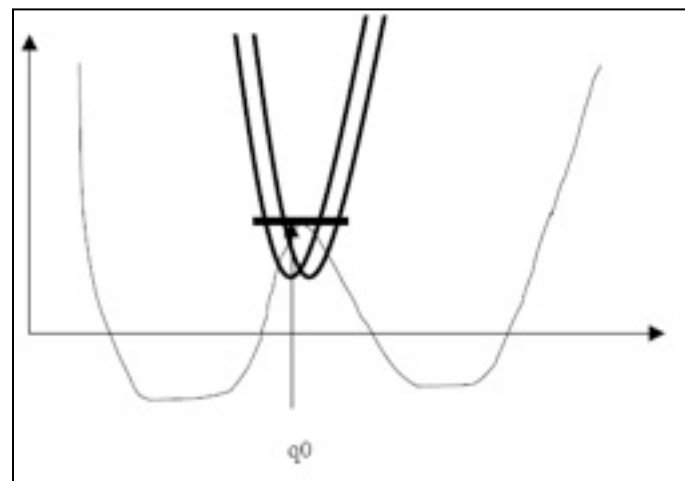
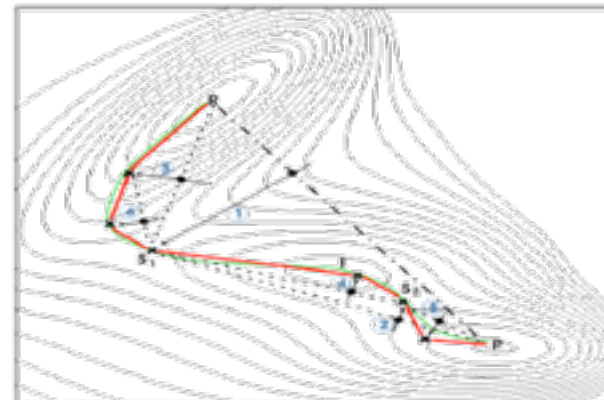
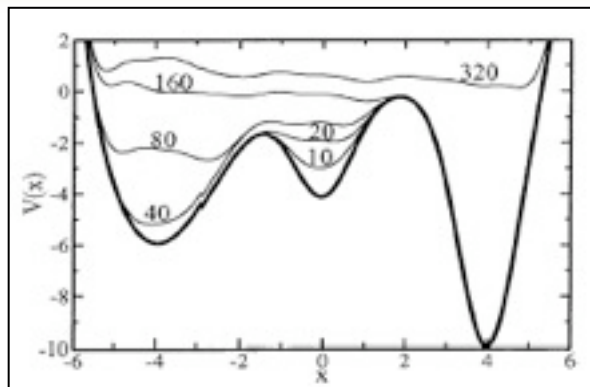
- direkte MD
- accelerated MD
  - hyperdynamics (Voter)
  - chemical flooding (Grubmüller)
  - metadynamics (Parinello)
  - replica exchange
- Reaktionspfade (reaction path methods)
  - NEB (nudged elastic band, Jonsson)
  - CPR (conjugate peak refinement, Fischer, Karplus)
  - dimer method (Jonsson)
- Freie Energie Methoden (free energy sampling techniques)
  - umbrella sampling
  - free energy perturbation
  - transition path sampling

# Reaktionen und langsame Prozesse

accelerated MD

reaction path methods

free energy sampling techniques

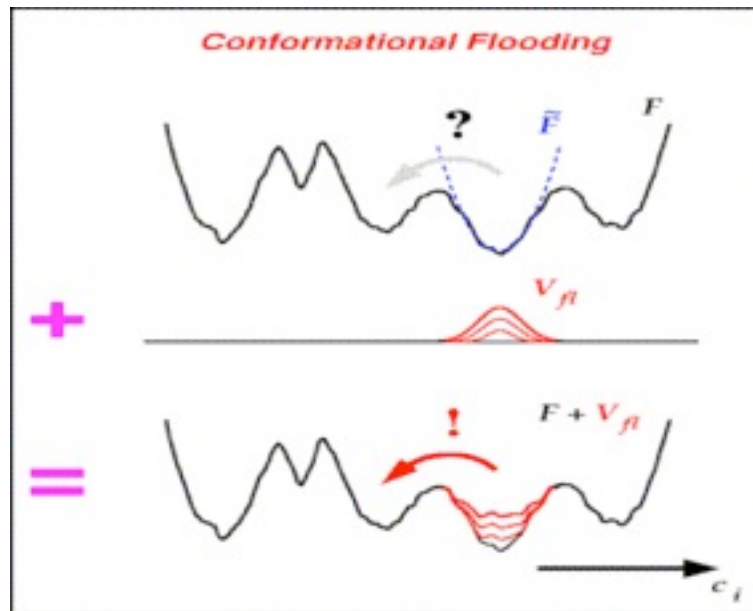




# Accelerated MD

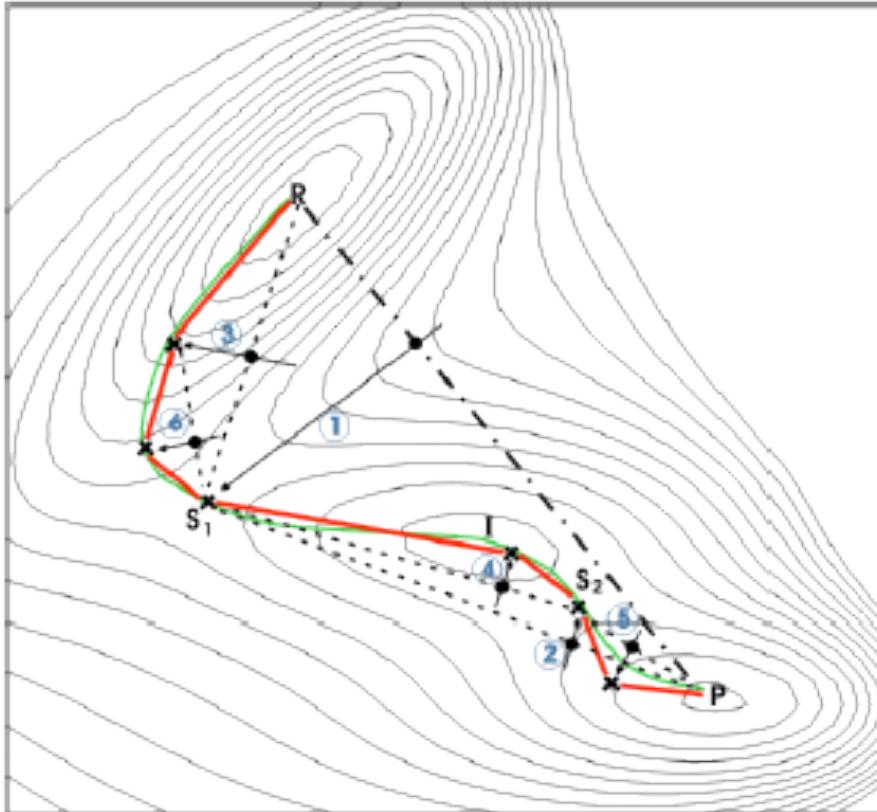
accelerated MD

- 'Chemical flooding'
- Hyperdynamics
- Metadynamics



H. Grubmüller

# Reaction path methods



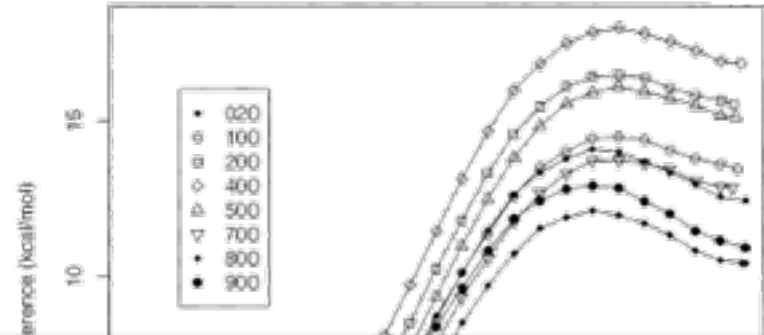
CPR: Fischer & Karplus

~10.000 Energie und  
Kraftberechnungen

→ SE, MM Methoden

# 'Problem' of potential energy

Effekt der Proteindynamik



A) One always has to average over the different conformations of the environment :

Total energy  $\rightarrow$  inner energy

$E \rightarrow U$

B) Entropy is often as important as accurate total energy :

$U \rightarrow F$

Figure

# Freie Energie: 'potential of mean force'

MD für die Zustände A und B :

Freie Energie:

$$F_B - F_A = -kT \ln \frac{P(q_B)}{P(q_A)}$$

bei hoher Barriere: addiere  
zusätzliches Potential

dieses wird nach der Simulation wieder  
'abgezogen'

'Umbrella sampling'

