

Was ist Molecular Modeling?

- Molekularbiologie und Biochemie basieren auf dem molekularen Modell und sind ohne Vorstellung von der Molekülstruktur nicht möglich. Bereits die Aufklärung der DNA-Struktur durch den Biologen Watson und den Physiker Crick war erst möglich, als experimentelle Röntgen-Daten durch Rechnung in ein Molekülmodell umgesetzt wurden. Anfangs modellierte man Moleküle mit harten Kugeln und starren Verbindungen.
- Starre Modelle aus dem Molekülbaukasten werden bis heute in der chemischen Lehre eingesetzt, da sie räumliche Vorstellung ermöglichen. Computergestützte Modellierung erlaubt die sehr viel flexiblere räumliche Darstellung der Moleküle als z.B. metergroße Modelle von DNA und Proteinen. Mit Hilfe erprobter und standardmäßig einsetzbarer Simulationspakete können Experimente im Rechner nachvollzogen werden,
- Computermodelle erlauben es, intuitive biochemische Vorstellungen umzusetzen und durch „Computorexperimente“ quantitativ zu überprüfen. Diese finden eine so breite Anwendung, dass große Bereiche der Biochemie darauf angewiesen sind. Sie erlauben ein tiefes, detailliertes Verständnis von biologischen Strukturen und Wirkungsmechanismen.
- Wo Rechner Labor-Experimente ersetzen können, beträgt der Investitionsaufwand für vergleichbare Ergebnisse nur einen Bruchteil davon. Im Rechner, „in silico“, können neue Moleküle sehr viel leichter generiert werden als im Labor, „in vitro“.
- Meist ist „Molecular Modeling“ komplementär zu experimentellen Methoden:
 - Ergebnisse der Simulationen lassen sich mit experimentellen Daten vergleichen, die die Beweglichkeit, die Reißfestigkeit der Bindungen, oder die Affinität von zwei benachbarten Molekülen reproduzieren. Nach der Berechnung im atomaren Maßstab folgt die Umsetzung in experimentell beobachtbare Größen. Das sind zum Beispiel Strukturen, chemische Energien und Reaktionswege, und spektroskopische Daten.
 - Daten aus vielen Experimenten haben erst eine Bedeutung, wenn sie mit Modellen verglichen werden können. Die Ergebnisse verschiedener Methoden, z.B. der Spektroskopie, werden erst durch das Computermodell zu einem konsistenten Bild zusammengefügt und den Zusammenhang zwischen verschiedenen Experimenten wird verstanden. Auch in der molekularen Strukturaufklärung sagen Sequenz, Röntgen, NMR-Daten und Reaktivitätsmessungen für sich genommen wenig über die Funktion eines Biomoleküls aus. Erst das mit allen Experimenten konsistente 3D-Computermodell der Struktur gibt Informationen, um mit diesem Molekül weiter arbeiten zu können.
- Die theoretischen Voraussetzungen zur Berechnung der Moleküleigenschaften sind vorhanden, Grenzen sind nur durch die Kapazität der Computer gesetzt. Je nach Systemgröße und Dauer der Simulationszeit sind sehr aufwändige Rechnungen erforderlich, die Chemie ist Wegbereiter beim Einsatz von immer leistungsstärkerer Rechentechnik. Dazu gehört Parallelverarbeitung in Clustern.

- Wir setzen eine breite Palette von Simulationsprogrammen ein, die zwei große Gruppen von Modellen mit atomarer Auflösung beinhalten. Diese Software ist keine Eigenentwicklung sondern es werden Methoden angewendet, die durch eine große Zahl weltweit arbeitender Gruppen validiert worden sind.
 - Klassische Moleküldynamik („Federmodele“ für Bindungen) reproduziert die Form (Konfiguration) von Molekülen und deren Wechselwirkung untereinander, sowie das in der Biochemie entscheidend wichtige Schließen und Öffnen von Wasserstoff-Brückenbindungen, nicht aber die Dynamik von kovalenten Bindungen. Parameter werden für beliebige Moleküle aus quantenmechanischen Standardverfahren ermittelt.
 - Derartige Systeme werden mit einem klassischen Moleküldynamik-Programm bearbeitet, das zusammen mit Graphikoberflächen die Verwendung von Strukturdatenbanken und hoch entwickelten Kraftfeldern erlaubt. Die Simulationen basieren z.B. auf dem NAMD Paket auf schnellen Rechnern mit GPU- Unterstützung.
 - Eine besondere Herausforderung ist dabei die Modellierung von Biomolekülen. Hier handelt es sich meist um große Moleküle (DNA, Proteine) mit Tausenden von Atomen, die nur in wässriger Lösung sinnvoll berechnet werden können. Typisch ist die Simulation von insgesamt etwa 10^6 Atomen für 10-50 Nanosekunden.
 - Das Reaktionsverhalten von Biomolekülen untersucht man mit Hilfe quantenmechanischer Berechnungen der Elektronenstruktur, die z.B. die Dissoziation von Bindungen wiedergeben. Dabei ist man auf die Analyse kleiner reaktiver Zentren beschränkt.
 - Eingesetzt wird die Dichtefunktionaltheorie und die darauf aufbauende ab-initio Moleküldynamik nach dem Car-Parrinello Verfahren sowie für spezielle Systeme das Programm VASP mit der Möglichkeit, Born-Oppenheimer Moleküldynamik anzuwenden.
- Die Arbeitsweise ist nicht theoretisch orientiert, sondern es werden die Simulationen ähnlich Laborexperimenten mit Hilfe von vorhandenen Programmpaketen ausgeführt. Wie im biochemischen Labor steht nicht die Entwicklung der Methode, sondern die Anwendung auf biochemische Probleme im Vordergrund. Bei diesen „Computerexperimenten“ sind weniger Softwareentwickler, sondern Anwender gefragt, die biochemisches Verständnis mitbringen und in konkrete Systeme umsetzen können. Bei eigenen Simulationen ist das Verständnis der Methode wichtig für die Wahl des Verfahrens innerhalb vorhandener Programme.
 - Eine wesentliche Rolle spielt umgekehrt die Analyse der Daten z.T. mit selbst erstellten Auswerteskripten mit einem Fokus auf biochemische und biophysikalische Aspekte.
- Basis für das Verständnis der Simulationen ist der Kurs Physikalische Chemie. Insbesondere die Teilvorlesung PC III und das darin vermittelte Molekülmodell stellen Grundkenntnisse zur Arbeit in diesem Gebiet dar. Für Bachelor- und Master-Arbeiten entscheidend ist aber, die Verbindung zum biochemischen Experiment herzustellen, und z.B. mikroskopischen

Strukturen mit makroskopischen Eigenschaften aus Thermodynamik, Kinetik und Spektroskopie zu verbinden.

- Auch wenn man später nicht mehr selbst modelliert, kann man mit Hilfe der dabei gesammelten Erfahrungen Vorstellungen entwickeln, um Experimente gezielter auszuführen und Ergebnisse in Simulationsarbeiten einzuordnen.
- Allgemeine Einführungen finden sich in der [Präsentation anlässlich der 24-Stunden-Vorlesung an der Universität Greifswald am 13./14.01.2006](#) und in dem Buchbeitrag [Computer simulation of surfaces](#)