

Molekulardynamik-Simulationen zur Untersuchung der wechselseitigen Abhängigkeit von Lösungsmittel- und Proteindynamik

**Molecular Dynamics Simulations to Study the Mutual
Dependence of Solvent and Protein Dynamics**

Zur Erlangung des Grades eines Doktors der Naturwissenschaften (Dr. rer. nat.)

genehmigte Dissertation von Timothy Wohlfromm aus Lampertheim

Tag der Einreichung: 21.12.2022, Tag der Prüfung: 08.02.2023

Darmstadt – D 17

1. Gutachten: Prof. Dr. Michael Vogel
2. Gutachten: Prof. Dr. Benno Liebchen



TECHNISCHE
UNIVERSITÄT
DARMSTADT

Fachbereich Physik
Institut für Physik
kondensierter Materie

Molekulardynamik-Simulationen zur Untersuchung der
wechselseitigen Abhängigkeit von Lösungsmittel- und Proteindynamik
Molecular Dynamics Simulations to Study the Mutual
Dependence of Solvent and Protein Dynamics

Genehmigte Dissertation von Timothy Wohlfromm

Tag der Einreichung: 21.12.2022

Tag der Prüfung: 08.02.2023

Darmstadt, Technische Universität Darmstadt

Bitte zitieren Sie dieses Dokument als:

URN: urn:nbn:de:tuda-tuprints-233275

URL: <http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de/id/eprint/23327>

Jahr der Veröffentlichung auf TUprints: 2023

Dieses Dokument wird bereitgestellt von tuprints,

E-Publishing-Service der TU Darmstadt

<http://tuprints.ulb.tu-darmstadt.de>

tuprints@ulb.tu-darmstadt.de

Die Veröffentlichung steht unter folgender Creative Commons Lizenz:

Namensnennung – Nicht kommerziell – Keine Bearbeitungen 4.0 International

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>

Erklärungen laut Promotionsordnung

§8 Abs. 1 lit. c PromO

Ich versichere hiermit, dass die elektronische Version meiner Dissertation mit der schriftlichen Version übereinstimmt.

§8 Abs. 1 lit. d PromO

Ich versichere hiermit, dass zu einem vorherigen Zeitpunkt noch keine Promotion versucht wurde. In diesem Fall sind nähere Angaben über Zeitpunkt, Hochschule, Dissertationsthema und Ergebnis dieses Versuchs mitzuteilen.

§9 Abs. 1 PromO

Ich versichere hiermit, dass die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen verfasst wurde.

§9 Abs. 2 PromO

Die Arbeit hat bisher noch nicht zu Prüfungszwecken gedient.

Darmstadt, 21.12.2022

Timothy Wohlfromm

Kurzzusammenfassung

Proteine sind an vielen physiologischen Prozessen in Zellen beteiligt und als solche unverzichtbar für das Leben. Es gilt als gesichert, dass für die Ausübung biologischer Funktionen, die Dynamik des Proteins von zentraler Bedeutung ist. Es wird angenommen, dass die molekulare Umgebung des Proteins entscheidend für dessen Dynamik ist. Insbesondere das Lösungsmittel spielt eine zentrale Rolle, da davon ausgegangen wird, dass Proteine ohne ein geeignetes Lösungsmittel keine funktionsrelevante Dynamik aufweisen. Trotz intensivster Bemühungen gibt es bis heute kein qualitatives Modell, das die dynamischen Phänomene von Proteinen erklären könnte.

Im Rahmen dieser Arbeit wird untersucht, wie Protein- und Lösungsmitteldynamik zusammenhängen. Zu diesem Zweck werden Molekulardynamik-Simulation verwendet, da sie ein vielseitiges Werkzeug sind, um Zusammenhänge auf konzeptioneller Ebene anhand von Modellsystemen zu verstehen. Proteine werden der weichen Materie zugeordnet. Als solche sind sie insbesondere glasbildende Systeme, wodurch angenommen werden kann, dass bestehende theoretische Überlegungen zum Glasübergang für das Verständnis der Proteindynamik relevant sind.

In diesem Kontext werden zunächst Systeme zu Glycerin, einem prominenten Glasbildner, implementiert, simuliert und analysiert. Dabei gelingt es durch Analysen an einzelnen Untergruppen des Systems die experimentell beobachtete ungewöhnlich große Trennung zwischen Rotation- und Translationsdynamik nachzubilden. Es wird gezeigt, dass – entgegen der Annahme einer großen Flexibilität – das Glycerinmolekül auf der Zeitskala der untersuchten Reorientierungsdynamik als starr angenommen werden muss. Die Analyse einzelner Molekülkomponenten bestätigt, dass die experimentell beobachteten Anomalien bei Glycerin auf die anisotrope Spinverteilung des Moleküls zurückzuführen sind. Darüber hinaus konnten zuvor heuristisch eingeführte experimentelle Auswerteverfahren durch Replikation im Modellsystem verifiziert werden.

Zusätzlich werden Protein-Wasser-Mischsysteme in neutralen, geometrisch beschränkten Systemen untersucht, deren Form an die Startkonfiguration des Proteins angepasst wird. Die Größe der so entstandenen Pore und die Starrheit der begrenzenden Wand können systematisch variiert werden. Diese gezielte Variation der Umgebungsparameter erlaubt es, die gegenseitige Abhängigkeit von Protein- und Lösungsmitteldynamik zu zeigen, was der weit verbreiteten Annahme eines einseitigen Einflusses des Lösungsmittels auf die Proteindynamik widerspricht. Der funktionale Zusammenhang der Korrelationszeiten für Systemkomponenten in der Nähe der gemeinsamen Grenzfläche deutet auf eine Abhängigkeit in Form eines Potenzgesetzes hin. Unterhalb eines kritischen Hydratationsgrades nimmt die Proteinmobilität bei weiterer Verringerung des Hydratationswassers rapide ab; oberhalb stellt sich bulk-artige Dynamik ein. In den untersuchten Systemen ist diese Grenze erreicht, wenn die Masse des Hydratationswassers das 1.5-fache der Masse des Proteins beträgt. Die räumlich aufgelösten Analysen zeigen, dass die Wirkung der Porenwand auf die Wasserdynamik zwar stark, aber kurzreichweitig und damit im Wesentlichen auf die ersten beiden Wasserschichten beschränkt ist.

Abstract

Proteins are involved in many physiological processes in cells and as such are essential for life. It is considered verified that for the execution of biological functions, the dynamics of the protein is of central importance. The molecular environment of the protein is thought to be critical to its function-related dynamics. In particular, the solvent plays a central role, as proteins are believed to lack dynamics without a suitable solvent. Despite the most intensive efforts, to date there is no qualitative model that could explain the dynamical phenomena of proteins. In this work, we investigate how protein and solvent dynamics are related. For this purpose, we use molecular dynamics simulations because they are suitable for understanding relationships at a conceptual level using model systems. Proteins are classified as soft matter. As such, they are particularly glass-forming systems, suggesting that existing theoretical considerations of the glass transition are relevant to understanding protein dynamics.

In this context, simulations with glycerol, a prominent glass former, are first implemented, simulated, and analyzed. Here, subensemble analyses succeed in reproducing the unusually large separation between rotational and translational dynamics observed experimentally. It is shown that - contrary to the assumption of great flexibility - the glycerol molecule must be assumed to be rigid on the time scale of the reorientation dynamics studied. Analysis of individual molecular components confirms that the experimentally observed anomalies in glycerol are due to the anisotropic spin distribution of the molecule. In addition, the experimental evaluation procedures previously introduced heuristically could be verified by replication in the model system.

In addition, protein-water mixtures are studied in neutral, geometrically constrained systems whose shape is adapted to the initial configuration of the protein. The size of the resulting pore and the stiffness of the confining wall can be systematically varied. This selective variation of environmental parameters allows us to demonstrate the interdependence of protein and solvent dynamics, contradicting the widely held assumption of a unilateral influence of the solvent on protein dynamics. The functional correlation of correlation times for system components near the common interface suggests dependence in the form of a power law. Below a critical hydration level, protein mobility decreases rapidly as the hydration water is further reduced; above this level, bulk-like dynamics are established. In the systems studied, this limit is reached when the mass of hydration water is 1.5 times the mass of the protein. The spatially resolved analyses show that the effect of the pore wall on the water dynamics is strong but short-range and thus essentially limited to the first two water layers.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Theoretische Grundlagen	3
2.1	Unterkühlte Flüssigkeiten und glasartige Dynamik	3
2.2	Proteine	9
2.2.1	Untersuchte Proteine	10
2.2.2	Proteindynamik	12
3	Methodische Grundlagen	18
3.1	Simulation der Molekulardynamik	18
3.2	Observablen	23
3.2.1	Struktur und Dynamik	24
3.2.2	Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1	28
3.2.3	Force Free Hard Spheres Modell (FFHS)	32
3.2.4	NMR Observablen für Glycerin Analysen	33
3.3	Weitere Methoden	37
3.3.1	Bestimmung der Confinementgröße	38
4	Glycerin	40
4.1	Simulationsdetails	43
4.2	Ergebnisse	43
4.2.1	Intra- und intermolekulare Anteile der ^1H SLR	44
4.2.2	Simulationsergebnisse zur molekularen Reorientierung	53
4.2.3	Translationsbewegung	57
4.2.4	Hydrodynamischer Radius R_H	62
4.2.5	Darstellung in der Zeitdomäne	68
4.2.6	Diskussion der Glycerinresultate	68
5	Topologieporen	73
5.1	Simulationsdetails	75
5.1.1	Analysemethoden	77
5.2	Ergebnisse	78
5.2.1	Struktur der Proteinsysteme	78
5.2.2	Protein- und Wasserdynamik	83
5.2.3	Diskussion	91
6	Fazit	95
	Literatur	97

Abkürzungsverzeichnis

BPP	Bloembergen-Purcell-Pound
CD	Cole-Davidson
ELP	Elastin-Like Polypeptide
FC	Field Cycling
FF	Force Field
FFHS	Force Free Hard Spheres
KWW	Kohlrausch-Williams-Watts
MCT	Mode-Coupling-Model
MD	Molecular Dynamics
MSD	Mean-Square Displacement
NMR	Field Cycling
PDT	Protein Dynamical Transition
PME	Particle-Mesh-Ewald
SED	Stokes-Einstein-Debye
VFT	Vogel-Fulcher-Tammann

1 Einleitung

Der folgende Abschnitt soll einen Überblick über den Aufbau dieser Arbeit liefern. Die Details finden sich in den entsprechenden Unterkapiteln.

Als zentraler Bestandteil jeglichen Lebens sind Proteine schon lange Gegenstand der Forschung. In Jahrtausenden über evolutionäre Prozesse an komplexe Aufgaben angepasst, übernehmen diese in den Zellen katalytische und regulatorische Funktionen. Es ist unstrittig, dass die Dynamik wesentlich mit der biologischen Funktion verknüpft ist. Es fehlt jedoch ein tieferes Verständnis dieser Dynamik und wie diese von den Umgebungsbedingungen in der Zelle beeinflusst wird. Vor allem der Einfluss des in den Zellen vorliegenden Wassers auf die Dynamik ist umstritten. Die vorhandenen Modelle sind überwiegend qualitativer Natur und unterscheiden sich in ihren Erklärungsansätzen fundamental.

In dieser Arbeit werden Computer-Simulationen erstellt und analysiert, um ein besseres Verständnis über die relevanten Zusammenhänge zu erlangen. Das Problem aller experimenteller Methoden ist die Komplexität realer Systeme. Es ist nie möglich alle Einflussfaktoren beliebig genau zu kontrollieren. Darüber hinaus misst jedes Experiment nur einen Teilaspekt des untersuchten Systems. Die mikroskopischen Details des Systems bleiben aufgrund des eingeschränkten Auflösungsvermögens verborgen. Im Gegensatz dazu steht bei einer Simulation die vollständige Information des Systems zur Verfügung. Es wurde gezeigt, dass gängige Simulationen makroskopische Eigenschaften komplexer Systeme gut reproduzieren. Durch das Vorliegen der vollständigen Systeminformation ist es darüber hinaus möglich kollektive Effekte näher untersuchen zu können. Dies bietet sich vor allem in Situationen an, in denen es gilt plausible Hypothesen zu entwerfen. Darum eignen sich Computer-Simulationen vor allem zur Generierung von Hypothesen und bilden somit die Schnittstelle zwischen Theorie und Experiment. Dabei ist es wichtig zu berücksichtigen, dass Simulationen niemals gänzlich die Realität abbilden können. Aus diesem Grund müssen die so gewonnen Erkenntnisse im kritischen Abgleich mit experimentellen Ergebnissen verifiziert werden. Um den Zusammenhang zwischen Protein- und Wasserdynamik zu untersuchen, wird üblicherweise die Mobilität beider Komponenten mittels Temperaturvariation verändert und sich ergebende Korrelationen in den dynamischen Eigenschaften interpretiert. In dieser Arbeit wird der gegenseitige Einfluss durch die systematische Variation weiterer Parameter untersucht.

A priori ist nicht sichergestellt, dass eine stetige Steigerung der Komplexität der untersuchten Systeme zu einem tieferen Verständnis der Proteindynamik führt; ganz besonders, wenn grundlegende Zusammenhänge noch unverstanden sind. Die Verbesserung der verwendeten Analysemethoden ist ein weiterer Ansatz. Detailliertere Analysen simplerer Systeme könnten dazu führen, den Raum sinnvoller Hypothesen zu beschränken und so einen wichtigen Schritt zum Erkenntnisgewinn leisten. Dass dieser Ansatz sinnvoll ist, zeigt die systematische Untersuchung der dynamischen Eigenschaften von Glycerin in dieser Arbeit. Als Prototyp eines fragilen Glasbildners wurde Glycerin in der Forschung bereits umfangreich untersucht. Eine detailliertere Analyse der Simulationen liefert jedoch neue Erkenntnisse, die experimentell bestätigt werden.

Im Anschluss wird durch Beimischung dieser hochviskosen Flüssigkeit die Dynamik in Protein-Wasser-Systemen variiert.

Eine weitere Möglichkeit, die Dynamik des Systems zu beeinflussen, bietet die geometrische Einschränkung des Systems. Experimentell werden dazu Protein-Wasser Mischungen in porösen Materialien untersucht. In Anlehnung an diese Experimente werden in dieser Arbeit Protein-Wasser Mischungen in zylindrischen Silica-Poren simuliert. Dabei stellt sich heraus, dass eine orts aufgelöste Analyse nicht zielführend sein würde, da neben der geometrischen Restriktion weitere Effekte die Dynamik des Proteins beeinflussen. Um den Einfluss der geometrischen Einschränkung von weiteren Störeffekten zu trennen, werden Modell-Porensysteme konstruiert, die experimentell nicht realisierbar sind. Es werden Wassermoleküle, die einen festgelegten Abstand zur Proteinoberfläche überschreiten, in ihrer Bewegung durch harmonische Potentiale eingeschränkt. Auf diese Weise werden zusätzliche Wechselwirkungen zwischen Porenwand und Protein-Wasser-Gemisch vermieden. Gleichzeitig wird durch die Anpassung der Porengeometrie an die entsprechende Proteinstruktur gewährleistet, verschiedenen Proteine in äquivalenter Umgebung zu untersuchen und somit direkte Vergleiche zu ermöglichen. Über die Variation des Abstands und der Stärke der harmonischen Potentiale wird der Einfluss des Hydratationsgrades und der Porenwandstarrheit systematisch untersucht.

2 Theoretische Grundlagen

Viele Konzepte der Proteindynamik sind dem Vokabular der Glasdynamik entlehnt, weshalb dieses zuerst vorgestellt wird.

Der Glasübergang scheint ein universelles Phänomen der Relaxation wechselwirkender klassischer Viel-Teilchen-Systeme zu sein. Er zeigt sich in molekularen Flüssigkeiten organischer und anorganischer Stoffe, in Polymeren, Biomolekülen, Metallen, in Mischsystemen dieser Klassen und sogar in Kolloiddispersionen, die als makroskopische Modellsysteme molekularer Flüssigkeiten aufgefasst werden können. Die große Bandbreite der untersuchten Systeme, der verwendeten experimentellen Methoden und der theoretischen Zugänge dieses interdisziplinären Forschungsbereiches sorgt dafür, dass es für viele Phänomene keine einheitlichen Begrifflichkeiten gibt. Aus diesem Grund ist es wichtig, die verwendeten Begriffe zunächst einheitlich zu definieren, denn manche Interpretationsansätze der Proteindynamik unterscheiden sich nur sehr subtil und Dispute in der Literatur, die rein semantischer Natur zu sein scheinen,¹⁻³ beeinträchtigen den wissenschaftlichen Fortschritt.⁴

Die Literatur zum Glasübergang ist umfangreich und trotz der großen Auswahl an ausführlichen Übersichtsartikeln⁵⁻¹¹ ist die jeweilige Auswahl der vorgestellten Ideen notwendigerweise auf einen kleinen Ausschnitt der in der Literatur vorkommenden Modelle beschränkt. Die bekanntesten sind die *Theorie des freien Volumens*,^{12,13} das *Adam-Gibbs-Modell*,¹⁴ das *Energielandschaftsmodell*,^{15,16} die *Modenkopplungstheorie*,¹⁷⁻²⁰ das Modell der *Random-First-Order-Phase-Transition*,^{21,22} und das *Coupling-Model*.^{3,23} Trotz der großen Zahl an quantitativen Modellen zum Glasübergang gibt es bisher nicht einmal eine qualitative Beschreibung der Glasdynamik, die allgemein akzeptiert wäre. Im Folgenden werden die wichtigsten phänomenologischen Befunde zusammengetragen, anhand derer die wichtigsten Begriffe in konsistenter Form eingeführt werden. Das dieser Darstellung zugrunde liegende mikroskopische Bild des Glasübergangs stellt einen Minimal-Konsens dar, der sich aus Konzepten verschiedener Theorieansätze zusammensetzt.

2.1 Unterkühlte Flüssigkeiten und glasartige Dynamik

Wird eine Flüssigkeit auf eine Temperatur unterhalb der Schmelztemperatur abgekühlt, so erstarrt diese in der Regel und es bildet sich eine kristalline Struktur aus. Dabei handelt es sich um einen thermodynamischen Phasenübergang erster Ordnung, bei dem die Temperaturabhängigkeit makroskopischer Größen eine Unstetigkeit aufweist. Die Anordnung der Moleküle in einem regelmäßigen Gitter sorgt dafür, dass die Struktur kristalliner Festkörper eine hohe Fernordnung aufweist. Wird die Kristallisation der Flüssigkeit durch geeignete Maßnahmen²⁴ – wie dem Einsatz einer hohen Kühlrate – unterdrückt, wird diese als unterkühlte Flüssigkeit bezeichnet. Im unterkühlten Regime befindet sich die Flüssigkeit in einem metastabilen Zustand, was aus experimenteller Sicht bei ausbleibender Kristallisation jedoch nicht festgestellt werden kann. In diesem Sinne wird der metastabile Zustand der unterkühlten Flüssigkeit im Folgenden als im „Gleichgewicht befindlich“ betrachtet. Mit sinkender Temperatur nimmt die Viskosität η der Flüssigkeit zu, bis diese die experimentell realisierbaren Messwerte übersteigt – die unterkühlte Flüssigkeit erstarrt zu einem *Glas*. Der so

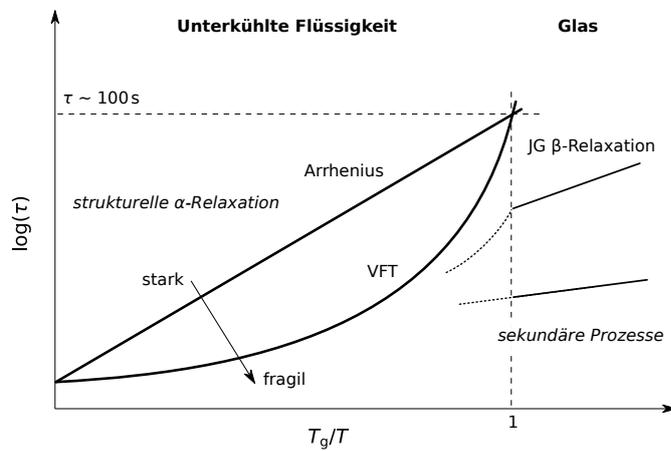


Abbildung 2.1: Schematischer *Angell-Plot*. Logarithmus der Relaxationszeit τ aufgetragen über dem reziproken Wert der reduzierten Temperatur T/T_g .

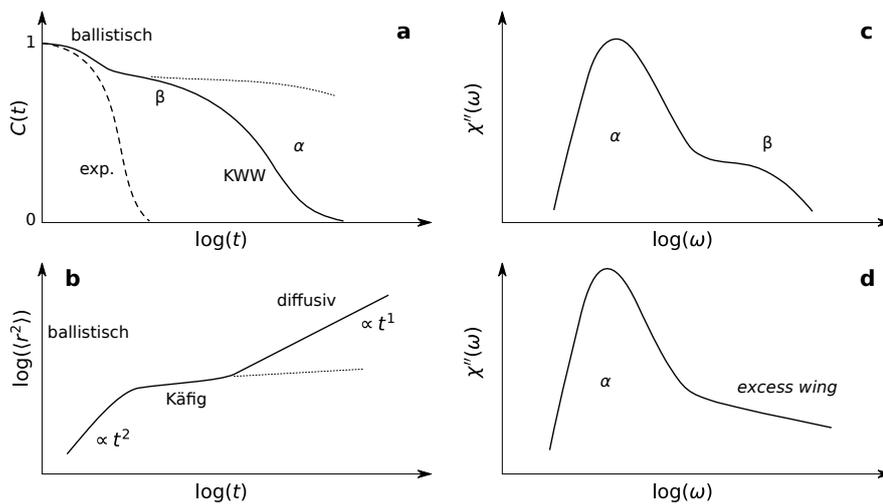


Abbildung 2.2: Schematische Darstellungen typischer Messergebnisse. (a) Korrelationsfunktion; (b) mittlere quadratische Verschiebung; (c & d) Suszeptibilität

gebildete amorphe Festkörper ist strukturell praktisch nicht von einer Flüssigkeit zu unterscheiden.

Unabhängig der Tatsache, dass es keine allgemeingültige Modellvorstellung des Glasübergangs gibt, welche alle Phänomene plausibel begründen würde, so gibt es doch eine Reihe von Vorstellungen, die so tief in der Forschungsgemeinde verwurzelt sind, dass diese in der Regel nicht mehr in Frage gestellt werden. Dieses Bild setzt sich aus Konzepten der *Theorie des freien Volumens*¹², des *Adam-Gibbs-Modells*¹⁴ und des *Energielandschaftsmodells*¹⁵ zusammen. In diesem Bild kann sich ein Teilchen nur von seinem derzeitigen Ort entfernen, wenn ihm dafür ausreichend freier Raum in seiner Umgebung zur Verfügung steht.¹² Da die Teilchen in einer Flüssigkeit dicht gepackt sind, erfordert dieser Prozess eine kooperative Umlagerung¹⁴ mehrerer Teilchen. Betrachtet man die Systemtrajektorie im Phasenraum, so entsprechen kooperative Prozesse höheren Energiebarrieren als unabhängige Teilchenfluktuationen.¹⁵ Demnach wird der Glasübergang dadurch verursacht, dass bei sinkender Temperatur die Rate der kooperativen Umlagerungsprozesse¹⁴ abnimmt und die umliegenden Nachbarpartikel einen starren *Käfig*¹² bilden. Wie im Folgenden gezeigt werden wird, prägen diese Überlegungen die Intuition bei der Interpretation der dynamischen Observablen.

Die geläufigste Definition der Glasübergangstemperatur T_g ist $\eta(T_g) \sim 10^{12} \text{ Pa}\cdot\text{s}$.²⁵ Diese Definition ist willkürlich und die exakte Glasübergangstemperatur hängt allgemein von äußeren Parametern, wie beispielsweise der Kühlrate, ab. Für die Untersuchung des Glasübergangs auf molekularer Ebene ist es vorteilhaft diesen über die *strukturelle Relaxationszeit* τ zu charakterisieren, welche über verschiedene Modelle mit η verknüpft ist. Die bedeutendsten sind das *Maxwell-Modell*^{26,27} viskoelastischer Relaxation, die *Stokes-Einstein*^{28,29} Beziehung für Diffusion und die *Stokes-Einstein-Debye*³⁰ Relation für molekulare Reorientierungsbewegung. In diesem Fall gilt $\tau(T_g) \sim 100 \text{ s}$.²⁵

Als Relaxationsprozess wird der praktisch irreversible Übergang eines Systems in Richtung des thermodynamischen Gleichgewichtszustands unter Dissipation von Energie bezeichnet.³ Relaxationsprozesse sind von den thermodynamischen Fluktuationen – reversiblen kleinamplitudigen Systemänderungen um den thermodynamischen Gleichgewichtszustand – zu unterscheiden. Die molekulare Diffusion³¹ ist in diesem Sinne ein besonderer Relaxationsprozess, welcher angeregt durch Brownsche Molekularbewegung³² zu irreversiblen Zustandsänderungen innerhalb des thermodynamischen Gleichgewichts führt³.

Üblicherweise werden die mikroskopischen Fluktuationen im thermodynamischen Gleichgewicht anhand der Auswirkungen auf die durch externe Störungen ausgelösten Relaxationsprozesse untersucht. Den theoretischen Hintergrund bildet das *Fluktuations-Dissipations-Theorem*^{33–35}, welches die thermischen Fluktuationen mit den dissipativen Folgen einer kleinen externen Störung in Beziehung setzt. In vielen experimentellen Anordnungen wird das zu untersuchende System durch eine periodische Störung aus seinem Gleichgewichtszustand ausgelenkt und es wird die sich einstellende stationäre Antwort des Systems gemessen. Dabei muss die Auslenkung ausreichend gering sein, sodass die Zeitabhängigkeit des Relaxationsprozesses nicht von der Stärke der oszillativen Störung abhängig ist (*Linear-Response-Regime*).^{3,27}

A priori ist mit dem Begriff der Relaxation keine Größenordnung der Systemauslenkung festgelegt. Ein zentralen Begriff im Kontext unterkühlter Flüssigkeiten ist der der *strukturellen Relaxation*. Dessen Bedeutung wirkt intuitiv offensichtlich, weshalb eine Definition überflüssig erscheint. Diese Tatsache ist in einem interdisziplinären Umfeld problematisch, denn was „Struktur“ bedeutet hängt von den beobachteten Systemen und den verwendeten Messmethoden ab. Aus diesem Grund herrscht in der Forschungsgemeinschaft häufig Uneinigkeit bei der Interpretation von Messergebnissen. Dies wird dadurch erschwert, dass kein allgemein akzeptiertes theoretisches Konzept existiert, das in der Lage wäre, den Glasübergang auf molekularer Ebene zu erklären. Aufgrund der vielfältigen Unterschiede der physikalischen und chemischen Eigenschaften glasbildender Systeme ist es auch nicht naheliegend, dass es einen universellen mikroskopischen Effekt geben sollte. So fehlen in metallischen Gläsern rotatorische Freiheitsgrade, in starren Molekülen die intramolekularen und in Kolloidsystemen wird der Glasübergang nicht über die Temperatur oder den Druck sondern über eine steigende Teilchenkonzentration bewirkt.³⁶ Aus diesem Grund ist es sinnvoller die Relaxationsprozesse nicht nach ihren mutmaßlichen mikroskopischen Ursachen, sondern nach universelleren Kriterien zu klassifizieren.

Bei diesem Vorgehen wird der primäre Relaxationsprozess von weiteren möglichen sekundären Prozessen unterschieden. Der primäre Relaxationsprozess wird *α-Relaxation* genannt und wird synonym für die *Struktur-Relaxation* verwendet. Üblicherweise handelt es sich bei diesem um den Prozess, über dessen Korrelationszeit τ_α der Glasübergang definiert wird. Alle schnelleren Prozesse werden als *sekundäre Prozesse* zusammengefasst. Den häufigsten Ausgangspunkt für Kontroversen bildet der Begriff der *β-Relaxation*. Was damit gemeint ist, hängt sowohl vom Autor als auch vom theoretischen Kontext ab. Die in dieser Arbeit genutzte Klassifikation aufgrund dynamischer Eigenschaften wurde im Wesentlichen von Ngai^{37,38} geprägt. Um diese zu verstehen, werden zunächst die Temperaturabhängigkeiten der Relaxations-Prozesse betrachtet. Dazu ist in Abbildung 2.1 ein sogenannter *Angell-Plot*³⁹⁻⁴¹ in schematischer Form dargestellt. In diesem ist der Logarithmus der Relaxationszeit τ über den reziproken Wert der reduzierten Temperatur T/T_g aufgetragen. In dieser reskalierten *Arrheniusdarstellung* kann die Form der Temperaturabhängigkeit verschiedener Glasbildner direkt verglichen werden. Anhand der Krümmung der *α-Relaxation* werden diese als *fragil* oder *stark* bezeichnet, wobei ein Maß für die *Fragilität* des Glasbildners die Steigung bei der Glasübergangstemperatur T_g ist.⁴² Die Temperaturabhängigkeit der Strukturrelaxation starker Glasbildner (z. B. SiO_2) folgt einem Arrhenius-Gesetz^{43,44}

$$\tau(T) = \tau_0 \exp\left(\frac{E_A}{k_B T}\right) \quad (2.1)$$

und entspricht somit einem thermisch aktivierten Prozess mit der Aktivierungsenergie E_A . Für fragile Glasbildner (z. B. Glycerin) zeigt sich eine Super-Arrhenius-Abhängigkeit, die häufig durch die empirische Vogel-Fulcher-Tammann (VFT)-Gleichung⁴⁵⁻⁴⁷

$$\tau(T) = \tau_0 \exp\left(\frac{B}{T - T_0}\right) \quad (2.2)$$

beschrieben werden kann. Unterhalb von T_g sind lediglich noch die schwach temperaturabhängigen schnelleren sekundären Prozesse messbar. Ursprünglich wurden diese alle unter dem Begriff der β -Relaxation zusammengefasst. Darüber hinaus wird auch einer der Relaxationsprozesse der Modenkopplungstheorie²⁰ als β -Relaxation bezeichnet. Der Klassifikation^{37,38} nach dynamischen Kriterien folgend, wird eine Klasse besonderer sekundärer Prozesse als Johari-Goldstein(JG)- β -Prozess bezeichnet. Dieser zeichnet sich dadurch aus, dass er aus kollektiven Bewegungen aller Moleküldomänen herrührt und somit, im Unterschied zu unabhängigen intramolekularen Fluktuationbewegungen, als Vorläufer des α -Prozesses betrachtet wird, mit welchem er einige Eigenschaften teilt. Dazu gehören vor allem, dass sich der Einfluss von Druck, Temperatur und *Aging* auf beide qualitativ ähneln und sich die Temperaturabhängigkeit am Glaspunkt ändert. Der Name geht auf Johari und Goldstein zurück, die bei der Untersuchung starrer Moleküle sekundäre Relaxationsprozesse fanden, deren Ursprung nicht durch intramolekulare Freiheitsgrade erklärbar war und somit von kollektiver Reorientierungsbewegung der Moleküle als Ganzes stammen musste.^{48,49} Obwohl Johari und Goldstein diese Klassifikation nicht beabsichtigten, stimmen sie dieser zu.⁵⁰

Um eine weitere wichtige Eigenschaft glasbildender Systeme zu verstehen, sind in Abbildung 2.2 typische Kurvenverläufe für verschiedene experimentelle Observablen schematisch dargestellt. In Abbildung 2.2a ist der zeitliche Verlauf einer Korrelationsfunktion einer dynamischen Größe abgebildet. Die Strichlinie zeigt den Verlauf für einen exponentiellen Korrelationsabfall, wie er für einfache Flüssigkeiten erwartet wird. In unterkühlten Flüssigkeiten und anderen glasbildenden Systemen zeigt sich stattdessen ein mehrstufiger Prozess, der in einem gestreckt-exponentiellen Korrelationsabfall endet. Häufig lässt sich ein gestreckt-exponentieller Korrelationsabfall mit der empirischen Kohlrausch-Williams-Watts(KWW)-Funktion^{51,52}

$$C_{\text{KWW}}(t) = \exp \left[- \left(\frac{t}{\tau} \right)^\beta \right] \quad (2.3)$$

beschreiben. Darin enthalten sind die Relaxations-/Korrelationszeit τ und der Streckungsparameter β . Der nicht-exponentielle Korrelationsabfall der Strukturrelaxation ist eine zentrale Eigenschaft glasbildender Systeme, dessen Ursprung bisher nicht verstanden ist. In diesem Zusammenhang gibt es zwei Grenzfallbetrachtungen als Erklärungen, den Fall homogener oder heterogener Korrelationszeitenverteilungen. Im Falle der heterogenen Verteilung ergibt sich der nicht-exponentielle Abfall als Folge des Ensemblemittels einer Korrelationszeitenverteilung intrinsisch exponentieller Zerfälle, wohingegen im Falle homogener Verteilung die Streckung des Zerfalls als systemimmanent angenommen wird. Obwohl sich beide Erklärungen nicht gegenseitig ausschließen, wird durch den Nachweis dynamischer Heterogenitäten^{6,53-55} das erste Szenario als wahrscheinlicher angenommen.

Die erste Stufe des Korrelationsabfalls in Abb. 2.2a entspricht der *ballistischen* Dynamik, in welcher Teilchen stoßfrei innerhalb des Käfigs eine kurze Strecke zurücklegen. Die letzte Stufe entspricht der Strukturrelaxation. Dazwischen können mehrere Sekundärprozesse liegen. Im Schaubild der mittleren quadratischen Verschiebung in Abb. 2.2b wird der Einfluss des Käfigs, der sich als Plateau im Graphen darstellt,

besonders deutlich. Unterhalb der Glasstemperatur T_g ergeben sich die Verläufe der Punktklinien – auf experimenteller Zeitskala findet Dynamik im Käfig statt.

In vielen Experimenten wird die Dynamik im Frequenzraum gemessen, wodurch sich die Suszeptibilitätsdarstellung in Abbildung 2.2c ergibt. In dieser Darstellung zeigt sich häufig der *Hochfrequenzflügel* (*excess wing*) als zusätzlicher Signalbeitrag, schematisch in Abbildung 2.2d gezeigt, dessen Ursprung bisher nicht vollständig verstanden ist.³

2.2 Proteine

Proteine sind strukturierte Biomoleküle, die für viele Zellfunktionen in Lebewesen verantwortlich sind. Sie bilden Strukturelemente für biologisches Gewebe und steuern physiologisch relevante chemische Prozesse durch ihre katalysierende Wirkung in enzymatischen Reaktionen und durch den Transport von Stoffwechselprodukten und Botenstoffen.^{56,57} Auch wenn eine Einteilung aufgrund des Umfangs der Funktionen nicht einfach ist, so lässt sich festhalten, dass für viele chemischen Reaktionen in Zellen ein Protein am biologischen Prozess beteiligt ist.

Chemisch sind Proteine Polymere aus Aminosäuren, die über Peptidbindungen verbunden sind. Es gibt 20 proteinbildende Aminosäuren, die sich jeweils durch ihre Restgruppe unterscheiden. Die Abfolge der Aminosäuren wird als *Primärstruktur* des Polypeptids bezeichnet und ist im Genom des Lebewesens kodiert. Das Rückgrat besteht bei allen Proteinen aus dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe (C_O), dem Amid-Stickstoffatom (N) und dem α -Kohlenstoffatom (C_α), an welchem der Seitenkettenrest gebunden ist. Was Proteine von synthetischen organischen Polypeptiden unterscheidet, ist ihre dreidimensionale Struktur, die durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen stabilisiert wird. Diese besteht bei den meisten Proteinen aus wiederkehrenden lokalen Strukturmotiven, *Sekundärstruktur* genannt. Die häufigsten Sekundärstrukturelemente sind die α -Helix und das β -Faltblatt. Die globale Anordnung der Sekundärstruktur bildet die *Tertiärstruktur*, die native Faltung des Proteins. Darüber hinaus gibt es die *Quartärstruktur*, in welcher Proteinkomplexe aus mehreren Untereinheiten gefalteter Proteine gebildet werden.

Wie ein Protein seinen nativen Faltungszustand findet ist noch nicht vollständig geklärt.^{58,59} Das Levinthal-Paradox⁶⁰ verdeutlicht, dass der native Zustand aufgrund der Größe des Konformationsraumes nicht durch zufällige Exploration aller Konfigurationen gefunden werden kann. Stattdessen wird angenommen, dass die Energielandschaft des Konformationsraumes trichterartig zur energetisch vorteilhaftesten Konformation führt. Levinthal selbst ging dabei davon aus, dass sich im Protein zunächst die stabilen Sekundärstrukturen formen, durch deren Bildung die Anzahl möglicher Konformationen für angrenzende Aminosäuren aufgrund sterischer und energetischer Einschränkungen stark reduziert wird. Die Sekundärstrukturelemente wirken somit als „Nukleationskeime“ der Proteinfaltung.^{60,61}

Dieser dynamische Prozess ist für das Überleben des Organismus von entscheidender Bedeutung. Obwohl sich Konformationen nahe der nativen Struktur energetisch nur geringfügig unterscheiden,⁶² sind Proteine unter physiologischen Bedingungen erstaunlich stabil.⁵⁶ Die Stabilität wird hauptsächlich durch intramolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und den hydrophoben Effekt verursacht, wonach sich hydrophobe Aminosäuren durch Zentrierung im Proteininneren von den umgebenden polaren Wassermolekülen abschotten und so zu einer Entropieerhöhung des umgebenden Wassers beitragen.^{63–65} Auch eine geringfügig veränderte Primärstruktur hat häufig keinen Einfluss auf Struktur und Funktion, vor allem, wenn die Veränderung an nicht-funktionalen Bereichen der Proteinoberfläche stattfindet.⁵⁶ Die entsprechende Proteinstruktur ist das Resultat eines evolutionären Prozesses, weshalb eine Resilienz gegenüber geringfügigen Mutationen nicht verwunderlich erscheint. Jedoch ist im

Falle der Sichelzellerkrankheit der Austausch einer einzelnen Aminosäure im Protein Hämoglobin, hervorgerufen durch eine einzige Punktmutation, die Ursache für eine Begünstigung von Fehlfaltungen, die mit einer pathologischen Veränderung der Proteinfunktion einhergeht.⁶⁶ Auch viele neurodegenerative Erkrankungen werden durch fehl-gefaltete Proteine im Gehirn verursacht, wobei die Ursachen dieser Fehlfaltungen noch unbekannt sind.⁶⁷ Aus diesem Grund ist es auch aus anwendungsorientierter Sicht wichtig, die Prozesse der Proteindynamik und die Wechselwirkungen zwischen dem Protein und der Proteinumgebung auf fundamentaler Ebene zu verstehen.

Ein weiterer Aspekt der Proteininstabilität liegt in der molekularen Umgebung des Proteins im Zellinneren. Bis zu 40% des Zellvolumens ist von Makromolekülen besetzt, wodurch die Proteine dicht gepackt in hoher Konzentration vorliegen.⁶⁸ Diese Tatsache wird als *makromolekulares Crowding* bezeichnet und ist ein Spezialfall des *Confinements*, der geometrischen Einschränkung des untersuchten Systems. Dies hat zur Folge, dass 30% bis 70% des Wassers der Zelle als Grenzflächenwasser an der Proteinoberfläche vorliegt, was dessen dynamische Eigenschaften stark verändert.⁶⁸ Ursprünglich wurde angenommen, dass die stabilisierende Wirkung durch Volumenausschluss-Effekte verursacht wird,⁶⁹⁻⁷¹ jedoch zeigen viele Studien⁷²⁻⁷⁴, dass die Zusammenhänge komplexer sind und chemische Prozesse und elektrostatische Wechselwirkungen auch destabilisierend wirken können.

Lange Zeit wurde angenommen, dass die biologische Funktionalität der Proteine durch deren Struktur festgelegt sei.⁷⁵⁻⁷⁷ Jedoch besitzen viele Proteine Domänen, die teilweise oder vollständig ohne Sekundärstruktur sind. Etwa ein Viertel der an inter- und intrazellulären Signalübertragung beteiligten Proteinen in Säugetieren sind intrinsisch vollständig unstrukturiert.⁷⁸ Durch Untersuchungen an intrinsisch ungeordneten Proteinen (*intrinsically disordered proteins* - IDP) wurde das *Struktur-Funktions-Paradigma* aufgebrochen^{75,76,78} und die Proteindynamik noch stärker in den Fokus gerückt.^{77,79,80}

2.2.1 Untersuchte Proteine

Proteine variieren stark in ihrer Größe und Komplexität. Das für die Regulation des Blutzuckerspiegel verantwortliche Protein Insulin besteht aus zwei Untereinheiten mit jeweils 21 und 30 Aminosäuren.⁸¹ Das Protein Hexokinase, welches an der Glykolyse beteiligt ist, besteht hingegen nur aus einer Untereinheit, die jedoch mit 917 Aminosäuren sehr groß ist.⁸² Das für den Sauerstofftransport im Blutkreislauf verantwortliche Protein Hämoglobin setzt sich aus zwei Komplexen zusammen, die jeweils aus zwei Untereinheiten mit 141 und 146 Aminosäuren bestehen.⁸³

Eine sinnvolle Auswahl der zu untersuchenden Proteine ist somit eine nicht triviale Aufgabe. Für Simulationen bietet es sich an, möglichst kleine Proteine zu wählen, da der Rechenaufwand quadratisch mit der Teilchenzahl steigt. Die Zahl der benötigten Teilchen wächst aufgrund der komplexen Umgebung super-linear mit der Ausdehnung des Proteins. Zusätzlich sollten die Proteine in ihrer Größe vergleichbar sein. Dies vor allem, weil im Vorfeld nicht klar ist, wie sich die Größe des Confinements auf die Dynamik des Protein-Lösungsmittel-Systems auswirkt. Darüber hinaus gilt es eine möglichst große Vielfalt an unterschiedlichen Proteinklassen abzubilden, um die Allgemeingültigkeit der Ergebnisse gewährleisten zu können und um etwaige Unterschiede erkennen

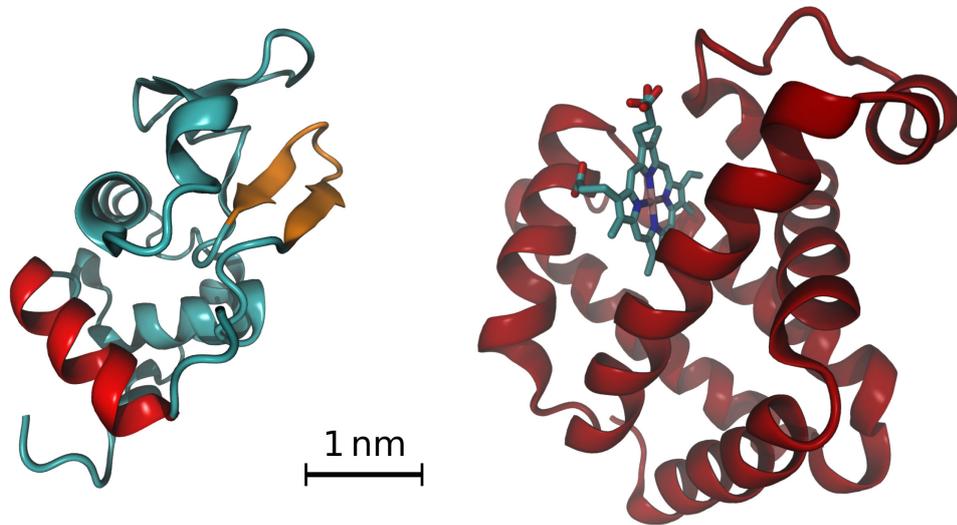


Abbildung 2.3: Lysozym (links) und Myoglobin (rechts). Eine α -Helix des Lysozyms ist in rot und zwei anti-parallele β -Faltblätter in β -Haarnadelkehren Konfiguration sind orange hervorgehoben. In Myoglobin dominiert als Sekundärstruktur die α -Helix. Im Zentrum befindet sich das für die Sauerstoffbindung ursächliche Häm.

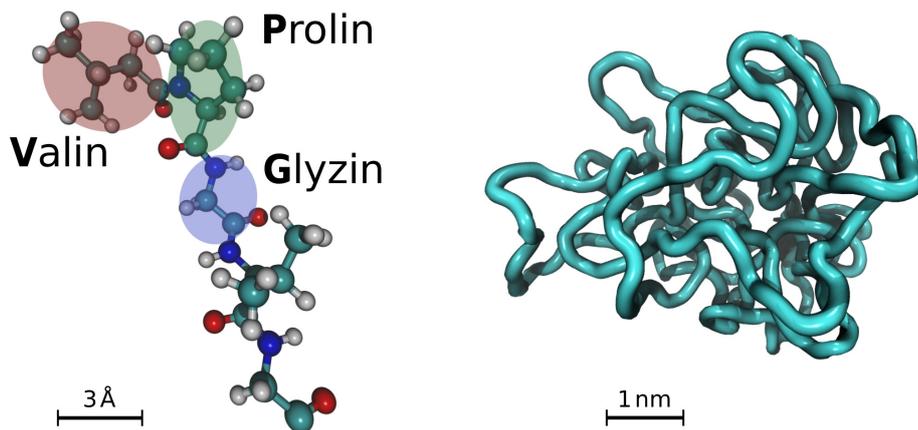


Abbildung 2.4: Das intrinsisch ungeordnete elastin-artige Polypeptid $(VPGVG)_{50}$, zusammen mit einer Wiederholungseinheit. Dem knäuelartigen Faltungszustand fehlen fest definierte Sekundärstrukturelemente.

zu können. Der wichtigste Punkt aller Simulationsstudien ist der Abgleich mit experimentellen Messergebnissen. Aus diesem Grund werden drei Proteine gewählt, zu denen ein weiter Bestand an experimenteller Literatur existiert, was zusätzlich zur Folge hat, dass eine große Auswahl an validierten Proteinmodellen zur Verfügung steht. Bei den untersuchten Proteinen handelt es sich um Lysozym, Myoglobin und Elastin, die jeweils aus einer Untereinheit bestehen. Die Strukturen dieser Proteine, zusammen mit einem Größenmaßstab, sind in den Abbildungen 2.3 und 2.4 dargestellt.

Lysozym ist an der Immunabwehr beteiligt, indem es durch eine enzymatische Reaktion die Zellwand von Bakterien zerstört. Es besitzt 129 Aminosäuren und seine Struktur enthält sowohl α -Helices als auch β -Faltblätter. Die Tertiärstruktur wird zusätzlich durch vier intrachainare kovalente Disulfidbrücken stabilisiert.⁸⁴

Myoglobin ist ein globuläres Protein, das aus 153 Aminosäuren besteht.⁸⁵ Die Struktur von Myoglobin besteht überwiegend aus α -Helices, deren globale Anordnung durch Wasserstoffbrücken stabilisiert wird. In dessen Zentrum befindet sich eine Häm-Gruppe, die für dessen Funktion der Sauerstoffversorgung in Muskelzellen relevant ist.^{86,87}

Elastin ist ein vernetztes Strukturprotein, welches elastische Fasern bildet, die dem Bindegewebe Dehnungsfähigkeit verleihen.⁸⁸ Es besteht aus hydrophilen Domänen, die mittels Wasserstoffbrückenbindungen die Quervernetzung bewirken und aus hydrophoben Domänen, die für die Elastizität verantwortlich sind. Eine besondere Eigenschaft ist dessen *inverser Temperaturübergang* (*inverse temperature transition – ITT*). Bei höheren Temperaturen nimmt Elastin eine kompaktere Form ein, wohingegen die meisten anderen Proteine bei erhöhter Temperatur denaturieren und ihre Struktur verlieren.^{89–91} Als dafür ursächlich wird ein entropisch getriebener hydrophober Effekt in den hydrophoben Domänen angenommen, welche überwiegend aus den Aminosäuren Valin, Prolin und Glyzin bestehen.^{88,89,92,93} Das elastin-artige Polypeptid (*elastin-like polypeptide – ELP*) poly(VPGVG)^{88,93} ist ein etabliertes Modellsystem, welches die elastischen Eigenschaften und den inversen Temperaturübergang in Simulationen und Experimenten reproduziert.^{89,94–97} Elastin-artige Polypeptide stellen aufgrund ihrer zahlreichen biotechnologischen und biomedizinischen Anwendungsgebiete^{98–101} und ihrer minimalen Komplexität ein herausragendes Modell der Klasse der intrinsisch ungeordneten Proteine dar.⁹⁸

2.2.2 Proteindynamik

Die Dynamik des Proteins ist eng mit dessen physiologischer Funktionalität verknüpft. Die Proteindynamik wird stark von der Umgebung des Proteins beeinflusst. Insbesondere gilt es als gesichert, dass für das Einsetzen der Proteindynamik ein geeignetes Lösungsmittel in ausreichendem Maße vorhanden sein muss. Üblicherweise ist dieses Lösungsmittel Wasser,¹⁰² wie es unter physiologischen Bedingungen in den Zellen gefunden wird. Diese Aussagen sind allgemein hin akzeptiert und werden nur von wenigen⁴ grundlegend in Frage gestellt. Bezüglich der Details existiert jedoch keine Einigkeit, wie am Ende des Kapitels klar sein wird.

Eines der bisher umfangreichsten qualitativen Bilder der Proteindynamik wurde 2015 in einem Übersichtsartikel von Khodadadi und Sokolov¹⁰³ gezeichnet, auf welchen im

Folgenden Bezug genommen wird. Proteine sind ein Spezialfall weicher Materie, deren strukturelle und dynamische Eigenschaften abhängig von Zeit- und Längenskala zwischen denen typischer Festkörper und Flüssigkeiten liegen. Weiche Materie besitzt eine große Zahl an metastabilen Konformationszuständen ähnlicher Energie, die nur durch relative niedrige Energiebarrieren getrennt sind. Dies führt dazu, dass es große Zustandsfluktuationen im thermodynamischen Gleichgewicht gibt, sich räumlich und zeitliche dynamische Heterogenitäten ergeben und das System stark auf externe Änderungen wie Druck, Temperatur und pH-Wert reagiert.^{3,103} Im Gegensatz zu typischen Festkörpern ergeben sich in weicher Materie bereits bei geringfügigen äußeren Störungen und aufgrund von Gleichgewichtsfluktuationen permanent Übergänge zwischen den einzelnen Zuständen. Daraus folgt, dass für das Verständnis der makroskopischen Eigenschaften weicher Materie das Verständnis der Dynamik auf molekulare Ebene von zentraler Bedeutung ist. Vor allem die Kooperativität der Bewegung und dynamische Heterogenitäten sind charakteristische Eigenschaften weicher Materie.¹⁰³ Dies führt dazu, dass weiche Materie, ähnlich Flüssigkeiten und glasbildenden Systemen, keine Fernordnung aufweist. Auf kleinen Längenskalen zeigen viele Vertreter dieser Systemklasse jedoch ausgeprägte Strukturen, die stabil sind. Dies gilt vor allem für globuläre Proteine mit ihren lokale Sekundärstrukturelementen.

Im Folgenden werden die typischen dynamischen Prozesse weicher Materie vorgestellt. Im Anschluss wird auf die Proteindynamik im Speziellen eingegangen. Für Polymere existieren einige Modelle, die quantitative Vorhersagen zur Dynamik ermöglichen, für Proteine existiert jedoch nicht einmal ein allgemein akzeptiertes Bild der dynamischen Prozesse auf qualitativer Ebene. Das liegt zum einen an ihrer strukturellen Komplexität und zum anderen an der Komplexität der Proteinumgebung in biologischen Systemen. Um einen Überblick über die Dynamik weicher Materie zu geben, sind in Abbildung 2.5 die Temperaturabhängigkeiten der Korrelationszeiten verschiedener Relaxationsprozesse eines typischen Polymeres schematisch dargestellt.¹⁰³ Die schnellen Prozesse umfassen vor allem kleinamplitudige Fluktuationen im Bereich einiger Pikosekunden,¹⁰⁴ deren Ursprung in der Bewegung einer Struktureinheit im molekularen Käfig, der durch die umliegenden Struktureinheiten gebildet wird, angesehen wird. Einige Autoren sehen in diesem Prozess den Vorläufer der Strukturrelaxation.⁵ Die Relaxationszeiten der schnellen Prozesse besitzen eine sehr schwache Temperaturabhängigkeit, was mit niedrigen Energiebarrieren assoziiert wird.¹⁰⁵ Unter dem Begriff der *sekundären Prozesse* werden verschiedene Bewegungen zusammengefasst, die sich durch eine Arrhenius-Temperaturabhängigkeit der Form (2.1) auszeichnen. Viele dieser Prozesse haben ihren Ursprung in intramolekularen Konformationsänderungen und sind spezifisch für die spezielle chemischen Zusammensetzung der beteiligten Molekülbestandteile. Ein herausragendes Beispiel dieser Klasse der lokalen Sekundärprozesse ist die Rotationsbewegung der Methylgruppen. Darüber hinaus existieren die im Abschnitt 2.1 beschriebenen JG- β -Prozesse, die in jüngster Zeit, aufgrund ihrer verwandten Eigenschaften, als eigentlicher Vorläuferprozess der Strukturrelaxation gesehen werden.³ Die Temperaturabhängigkeit der strukturellen α -Relaxation folgt der VFT-Gleichung (2.2) und ist für nicht-polymere Systeme der langsamste Relaxationsprozess, der aus kollektiven Umlagerungen mehrerer Struktureinheiten folgt. Der Mechanismus, der

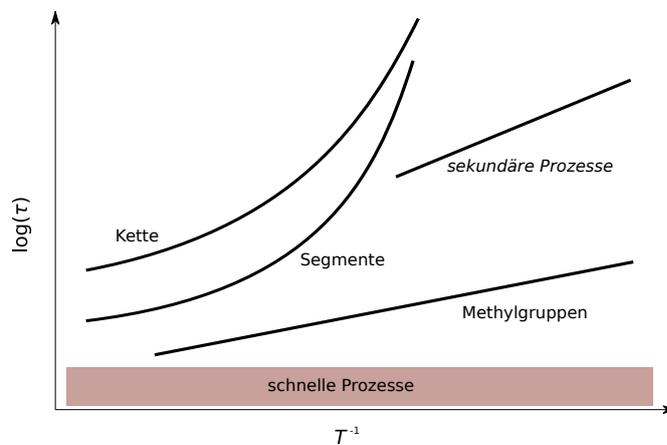


Abbildung 2.5: Schematische Darstellung der Temperaturverläufe der Relaxationszeiten eines typischen Polymers.¹⁰³

bei kleiner Temperaturvariation den Übergang von weich zu fest bewirkt, ist noch nicht verstanden.^{3,103,106} Als aussichtsreiche Ansätze für ein tieferes Verständnis der grundlegenden Zusammenhänge gelten in der aktuellen Forschung die Untersuchung dynamischer Kooperativitäten und Heterogenitäten.^{54,55,103,107,108} Da in Polymersystemen die elementare Struktureinheit Kettensegmente sind, wird für diese stattdessen häufig der Begriff der *segmentellen Relaxation* verwendet. Für Polymere ergeben sich aufgrund der chemischen Verkettung mehrerer Struktureinheiten weitere langsamerer Prozesse, die von der Kettenlänge abhängen^{109,110} und üblicherweise mit dem *Rouse-Modell* oder dem *Reptationsmodell* beschrieben werden.¹¹¹

Zusammen mit experimentellen Befunden ergibt sich laut Sokolov et al.¹⁰³ auf Grundlage der Dynamik weicher Materie das im Folgenden skizzierte Bild für die dynamischen Prozesse in Proteinsystemen bei Raumtemperatur. Die schnellen Prozesse im Pikosekunden-Zeitbereich werden überwiegend durch Fluktuationen der Seitenketten der Aminosäuren verursacht, deren Amplitude des mittleren Verschiebungsquadrates durch umgebende Struktureinheiten auf $\sim 0.3^* - 0.5 \text{ \AA}$ beschränkt wird. Entsprechend anderer Glasbildner vibrieren die Seitenketten im molekularen Käfig, der von umliegenden Proteinbestandteilen gebildet wird. Die Rotationsbewegung der Methylgruppen liegt im Zeitbereich $\sim 10 - 50 \text{ ps}$, tritt jedoch auch bei nicht hydratisierten Proteinen und bei tiefen Temperaturen auf und weist eine Arrhenius-Temperaturabhängigkeit auf, die typisch für Sekundärprozesse ist. Auf der gleichen Zeitskala zeigt sich die Dynamik des Hydratationswassers, welche jedoch eine stärkere Temperaturabhängigkeit besitzt. Die Dynamik des gebundenen Lösungsmittels ist stark an die des Subnanosekundenprozesses der Proteine gekoppelt. Diese Bewegung ähnelt einer *lokalen Diffusion* in einem harmonischen Potential und ist auf $\sim 1 - 3 \text{ \AA}$ beschränkt. Lokale Diffusion wird als Vorläuferprozess der Konformationsänderungen

* In dieser Arbeit wird konsequent das international übliche Dezimaltrennzeichen verwendet.

einzelner Seitenketten und Proteindomänen betrachtet, welche sich auf einer Zeitskala weniger Nanosekunden vollziehen. Die Temperaturabhängigkeit dieses Prozesses scheint durch die der lokalen Diffusion bestimmt, zeigt jedoch eine stärkere Abhängigkeit vom Hydratationsgrad. Im Mikrosekundenbereich vollziehen sich die großamplitudigen Konformationsänderungen im Proteinrückgrat, die ebenfalls stark hydratationsabhängig sind und als segmentelle Relaxation der Proteine aufgefasst werden können.

Modelle zur Beschreibung der Proteindynamik beschränken sich überwiegend auf Erklärungsansätze zum *dynamischen Übergang* (*Protein Dynamical Transition* – PDT),¹¹² dem Phänomen, dass hydratisierte Proteine in Neutronenstreuexperimenten im Temperaturbereich zwischen 180 K und 240 K^{1,113,114} einen starken Anstieg des mittleren Verschiebungsquadrates aufweisen. Der dynamische Übergang des Proteins verschiebt sich, wenn sich die Zeitskala der Dynamik des Lösungsmittels verändert. Aus dieser Tatsache und der Abwesenheit des dynamischen Übergangs in trockenen Proteinen, wurde geschlossen, dass das Vorhandensein eines geeigneten Lösungsmittels die Voraussetzung für die Flexibilität von Proteinen ist. Das große Interesse an diesem Phänomen speist sich aus der Tatsache, dass das Einsetzen biochemischer Prozesse im selben Temperaturbereich berichtet wird und somit geschlossen wurde, dass die Proteindynamik für die biologische Funktionalität verantwortlich ist.^{113,115–117}

Obwohl es lange als gesichert galt, dass der dynamische Übergang nur bei hydratisierten Proteinen auftritt, legen neuere Untersuchungen nahe, dass ein dynamischer Übergang auch in trockenen Proteinen existiert.^{118,119} Es ist jedoch noch offen, ob es sich tatsächlich um das selbe Phänomen handelt. So wurde von Doster¹²⁰ die Existenz zweier dynamischer Übergänge postuliert. Darüber hinaus wurde Proteinaktivität auch für sehr niedrige Hydratationsgrade,^{121,122} für Temperaturen unterhalb des dynamischen Übergangs^{123,124} und bei Abwesenheit schneller anharmonischer Proteindynamik nachgewiesen.¹²⁵ Eine mögliche Erklärung für das Auftreten von Enzymaktivität bei abwesender Proteindynamik könnte in den Messmethoden begründet sein,¹²⁴ da die gemessene Dynamik häufig ein Ensemblemittel darstellt und die enzymatisch relevante Dynamik, welche häufig auf wenige funktionelle Domänen beschränkt ist,¹¹³ aufgrund fehlender Ortsselektivität unterhalb der Auflösungsgrenze liegt.¹²² Diese Erklärung deckt sich mit Ergebnissen von Smith et al., wonach der dynamische Übergang überwiegend durch wasser-induzierte Seitenkettenfluktuationen verursacht wird,¹²⁶ welche graduell die Dynamik im Proteininneren antreiben^{127,128} und somit zu einer *radialen Aufweichung*¹²⁸ des Proteins führen.

Dies ist in Einklang mit Bones Hypothese, wonach das Wasser die elektrostatische Wechselwirkung zwischen Proteinseitenketten abschirmt^{129,130} und somit als *Schmiermittel*^{131,132} oder *Weichmacher*^{133,134} fungiert, indem die zusätzliche Bewegungsfreiheit der Proteinseitenketten zu einer Zunahme der Mobilität führt.

Dieses Bild ist konsistent mit der Erklärung von Doster, dem Urheber des Begriffs des *dynamischen Übergangs*.¹¹² Seiner Meinung nach werden häufig wichtige Effekte der Proteindynamik bei der Interpretation der experimentellen Ergebnisse ignoriert.¹ So treten im relevanten Temperaturbereich mehrere dynamische Prozesse auf, die es zu differenzieren gilt. Die wichtigsten Komponenten des Streuspektrums sind die hydra-

tationsunabhängige Rotationsbewegung der Seitenkettenreste – hauptsächlich der Methylgruppen – und die an das Lösungsmittel gekoppelte Librationsbewegung der Proteinseitenketten. Darüber hinaus werde häufig nicht berücksichtigt, dass ein Anstieg des mittleren Verschiebungsquadrates in Neutronenstreuexperimenten sowohl durch eine Erhöhung der Bewegungsamplitude, als auch durch eine beschleunigte Dynamik hervorgerufen werden kann. Vor allem die Berücksichtigung des zweiten Effektes ist wichtig, da dynamische Prozesse bei Variation der Temperatur in das starre Messfenster der Spektrometer wandern und dieser somit abhängig von der zeitlichen Auflösung des verwendeten Spektrometers ist.¹

Laut Doster zeigt das Spektrum beim dynamischen Übergang einen zweistufigen Prozess.¹²⁰ Der erste Anstieg resultiert aus der Zunahme der Bewegungsamplitude der Librationsbewegung der Proteinseitenketten, die durch eine Zunahme der Fluktuationen im Wasserstoffbrückennetzwerk ermöglicht werden, wenn die Glasübergangstemperatur T_g des Hydrathüllen-Wassers überschritten wird. Da dieser Anstieg von steigenden Fluktuationsamplituden getrieben ist, ist er unabhängig von der zeitlichen Auflösung des Spektrometers, wird spektral jedoch häufig von der dominierenden Methylgruppen-Bewegung überlagert. Der zweite Anstieg wird dadurch verursacht, dass die Proteindynamik die Auflösungszeit des Spektrometers kreuzt, wenn die Translationsdynamik des Wassers einsetzt. Die Proteindynamik folgt dem α -Prozess der Solvatationshülle und der damit verbunden Viskosität des Oberflächenlösungsmittels.^{2,133} Experimente und Simulationen, in welchen die Viskosität des Lösungsmittels durch Beimischung von Kosolventien – unter anderem Glycerin – variiert wurde, bestätigen diese Abhängigkeit.^{135–138}

Ein weiteres Modell der Proteindynamik basiert auf dem Energielandschaftsansatz^{15,60,139}, welcher von Frauenfelder et al. zur Beschreibung der funktionell relevanten Dynamik erweitert wurde.¹⁴⁰ Demnach ist die Energielandschaft eines Proteins durch dessen Struktur bestimmt und hierarchisch organisiert. Kleinere Proteinbewegungen entsprechen der Überwindung kleiner Energiebarrieren, die in größere Energieminima eingebettet sind. Die Überwindung letzterer geht mit großamplitudigeren Bewegungen einher. Auf der untersten Ebene befinden sich Gleichgewichtsfluktuationen und auf der obersten großamplitudige Konformationsänderungen des Proteins. In späteren Arbeiten wurde der Einfluss des Lösungsmittels besonders hervorgehoben.¹⁴¹ Das Protein wird als dynamisch passive molekulare Maschine angenommen, deren Dynamik vollständig durch die Einwirkung des umgebenen Lösungsmittels angetrieben wird. Dieses Modell wird in prägnanter Weise als *Slaving-Model* bezeichnet, bei welchem die Proteindynamik als von der Solvatationsdynamik „versklavt“ betrachtet wird. In weiteren Arbeiten wurde der Einfluss des Lösungsmittels präziser charakterisiert.¹⁴² Dabei werden α -Fluktuationen des freien Lösungsmittels und β_h -Fluktuationen der Solvatationshülle unterschieden. Diese Begriffe sind der Glasdynamik entlehnt, haben in diesem Kontext jedoch eine andere Bedeutung.^{1,3} Dieses Modell erhebt den Anspruch die Proteinfaltung¹⁴³ und die Proteindynamik¹¹⁷ vollständig zu erklären. Der dynamische Übergang ergibt sich in diesem Modell als Folge der schnellen β_h -Fluktuationen des Lösungsmittels, die in diesem Temperaturbereich in das experimentelle Zeitfenster gelangen.¹⁴⁴

Obwohl dieses Bild sehr eingängig und damit in der Literatur sehr verbreitet ist, wird von vielen Autoren die Vorstellung einer einseitigen Abhängigkeit aufgrund experimenteller Befunde abgelehnt.¹⁴⁵⁻¹⁴⁸ Darüber hinaus wird kritisiert, dass der Einfluss der Translationsbewegung des Lösungsmittels ignoriert wird.^{1,3,120}

Ngai beschreibt die Proteindynamik im Rahmen seines universellen Kopplungsmodells (*Coupling-Model*),³ das eine gewisse Ähnlichkeit mit Dosters Deutung aufweist. Der wesentliche Unterschied besteht in der Annahme, dass aufgrund der beteiligten Zeitskalen^{3,149,150} nicht der α -Prozess der Hydrathülle, sondern dessen JG- β -Prozess die Ursache des PDT ist. Zwar erkennt auch Ngai an, dass Wasser in der Hydrathülle des Proteins Translationsbewegung ausübt, jedoch betrachtet er diese als besondere Eigenschaft des JG- β -Prozesses des Wassers, welcher auch als ν -Prozess bezeichnet wird.¹⁵¹

3 Methodische Grundlagen

Das folgende Kapitel bietet einen Überblick der in dieser Arbeit angewandten Methoden. Diese umfassen zum einen die Simulationsmethoden, sowie die analysierten Observablen. Dabei liegt der Fokus des Simulationsabschnitts in der Vermittlung der konzeptionellen Ideen. Für eine detailliertere Beschreibung der verwendeten Verfahren sei auf das Benutzerhandbuch der verwendeten Simulationssoftware *GROMACS*¹⁵² verwiesen, welches neben den Software spezifischen Erläuterungen einen mehr als zweihundert Seiten langen Übersichtsartikel über alle implementierten Verfahren enthält.

Die Bandbreite der Systemkomponenten der in dieser Arbeit erstellten Simulationen erforderte die Verwendung mehrerer Kraftfelder, verschiedener Simulationsparameter, sowie individuell angepasster Erzeugungs- und Äquilibrierungsprotokolle. Aus diesem Grund ist eine zentrale Auflistung nicht zweckdienlich, weshalb die jeweiligen Simulationsdetails als eigener Abschnitt im entsprechenden Ergebnisteil aufgeführt werden. Obwohl einige Analysemethoden ebenfalls systemspezifisch sind, werden diese in diesem Kapitel aufgelistet, um den Lesefluss nicht zu stören.

Allgemein eignen sich Simulationen auch zur Untersuchung von Systemen und Eigenschaften, die derzeit nicht oder nur schwer experimentell zugänglich sind. Dabei ist es wichtig zu betonen, dass diese stets auf Modellen basieren, welche die Realität niemals vollständig abbilden können. Durch Simulationen gewonnene Erkenntnisse müssen daher, soweit das möglich ist, durch Experimente an realen Systemen überprüft werden. Da Simulationen jedoch schneller und kostengünstiger als entsprechende Experimente umgesetzt und variiert werden können, lassen sich Erkenntnisse früher gewinnen. Der Zweig des computergestützten Rechnens nimmt eine immer größere Rolle als Brücke zwischen Experiment und Theorie in der Wissenschaft ein.^{153,154}

Im vorangegangenen Abschnitt wurde deutlich, dass die Interpretation der experimentellen Ergebnisse ein häufiger Ausgangspunkt wissenschaftlichen Dissenses ist. Im Speziellen sind die Vorteile der Molekulardynamik(MD)-Simulation gegenüber konventionellen experimentellen Methoden die Möglichkeit, bekannte Störgrößen bestimmen und eliminieren zu können. Da die vollständigen mikroskopischen Details zugänglich sind, können die Ursachen schwach emergenter Phänomene in klassischen Vielteilchen-Systemen untersucht werden. Darüber hinaus sind modellfreie Berechnungen der zu untersuchenden Observablen möglich. Somit bilden Ergebnisse der MD-Simulation einen Ausgangspunkt bestehende Modelle zu ergänzen und tragen so zu einer zielgerichteten Forschung bei.

3.1 Simulation der Molekulardynamik

Es ist nicht möglich aus den Komponenten eines beliebigen Vielteilchen-Systems auf dessen makroskopische Eigenschaften zu schließen, da für deren Berechnung im allgemeinen keine analytische Lösung existiert. Aus diesem Grund berechnet man die interessierenden Eigenschaften auf Grundlage bestehender Theorien aus einem vorliegenden Ensemble an Systemen. Dieses Ensemble muss zunächst mittels numerischer Verfahren erzeugt werden. Das Grundprinzip der MD-Simulation besteht darin, durch

iteratives Lösen der Newtonschen Bewegungsgleichungen die Phasenraum-Trajektorie aller Systemkomponenten zu erzeugen. Es entsteht ein Ensemble an Zuständen, das eine zeitliche Evolution des Systems beschreibt und somit für die Berechnung dynamischer Variablen geeignet ist. Damit diese Systemzustände dem Gleichgewichtszustand eines thermodynamischen Ensembles entsprechen – die Verteilung der kinetischen Energie entsprechend der statistischen Mechanik physikalischer Systeme folgt – muss die korrekte Verteilung der Mikrozustände über zusätzliche Algorithmen (*Thermostat*, *Barostat*) erzwungen werden. Aus diesen Trajektorien werden schließlich die interessierenden Observablen berechnet.

MD-Simulationen, welche die zeitliche Evolution auf der Ebene der Quantenmechanik lösen, werden *Ab-Initio Simulationen* genannt. In den verwendeten Potentialen wird die Elektronenstruktur explizit berücksichtigt, was einen enormen Rechenaufwand darstellt und diese bezüglich ihrer Systemgröße und Zeitverläufe stark limitiert. Daher werden zur Berechnung der zeitlichen Evolution des Systems oft empirisch ermittelte Kraftfelder verwendet, die eine klassische Näherung darstellen. In (klassischen) MD-Simulationen werden quantenphysikalische Effekte, wie die Veränderung chemischer Bindungen, ignoriert. Im Kontext der Untersuchung makroskopischer Biomoleküle werden diese Effekte jedoch häufig als nachrangig angesehen.¹⁵⁵

Eine weitere Möglichkeit der Ensemble Generierung bieten *Monte-Carlo* Verfahren. In Monte-Carlo-Simulationen werden die neuen Zustände durch zufällige Teilchenverschiebungen erzeugt, die nach den Gesetzen der statistischen Mechanik mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit akzeptiert werden, sodass sich Zustände einer Boltzmann-Verteilung ergeben. Der Ablauf dieser Systemtrajektorien beschreibt keine zeitliche Abfolge, sondern entspricht einer zufälligen Stichprobennahme aus der Gesamtheit der energetisch erlaubten Zustände, die von der Startkonfiguration aus erreicht werden können. Der Vorteil dieser Methode liegt in der Größe des elementaren Schritts zwischen altem und neuem Zustand. Es wird im Allgemeinen ein größerer Bereich des Konfigurationsraums erkundet. Jedoch können mit dieser Methode nur statische Observablen berechnet werden, weshalb diese Methode für die Untersuchung der dynamischen Eigenschaften ausscheidet.

Die Entwicklung und Validierung eines klassischen Kraftfeldes ist extrem aufwändig, da viele Zielgrößen gleichzeitig optimiert und kontrolliert werden müssen. Die Fülle an bestehenden Kraftfeldern ist schwer überschaubar, da sich die meisten in viele verschiedene Versionen aufschlüsseln. Hinzu kommt, dass sich diese häufig nicht miteinander kombinieren lassen. Eine Auflistung über die historische Entwicklung der relevantesten Kraftfelder im Bereich der Simulationen zu Biomolekülen findet sich in einem Aufsatz von Lemkul.¹⁵⁶ Viele Kraftfelder haben sich über einen langen Zeitraum hinsichtlich verschiedenster Observablen bewährt, weshalb sie noch heute verwendet werden, obwohl deutliche neuere Versionen existieren.

Die in dieser Arbeit verwendeten Kraftfelder haben bezüglich ihrer Parametrisierung eine einheitliche Struktur. Die Zusammensetzung ist in den Gleichungen (3.1) schematisch dargestellt. Das Gesamtpotential V^{ges} setzt sich dabei aus einem Anteil für gebundene Teilchen V^{b} und einem Anteil für ungebundene Teilchen V^{nb} zusammen.

Die Wechselwirkung gebundener Teilchen besteht aus drei Beiträgen und ist dabei auf die nächsten vier intramolekularen Nachbarteilchen beschränkt. Die exakte Parametrisierung ist vom verwendeten Kraftfeld abhängig. Die geläufigste Darstellung, die auch in dieser Arbeit genutzt wird, ist in den Gleichungen (3.2) aufgeführt. Das Torsionspotential der Diederwinkel V^D ist periodisch, die chemischen Bindungslängen und Bindungswinkel werden über harmonische Potentiale V^B und V^W approximiert. Häufig werden die schnellsten Freiheitsgrade als irrelevant auf der Zeitskala der interessierenden Dynamik angesehen und die harmonischen Potentiale durch Zwangsbedingungen ersetzt.

$$\begin{aligned} V^{\text{ges}} &= V^{\text{b}} + V^{\text{nb}} \\ V^{\text{b}} &= V^{\text{B}} + V^{\text{W}} + V^{\text{D}} \\ V^{\text{nb}} &= V^{\text{C}} + V^{\text{LJ}} \end{aligned} \quad (3.1)$$

$$\begin{aligned} V^{\text{B}}(r_{ij}) &= \frac{1}{2}k_{ij}^{\text{B}}(r_{ij} - r_{ij}^0)^2 \\ V^{\text{W}}(\theta_{ijk}) &= \frac{1}{2}k_{ijk}^{\text{W}}(\theta_{ijk} - \theta_{ijk}^0)^2 \\ V^{\text{D}}(\phi_{ijkl}) &= k_{ijkl}^{\text{D}} \left[1 + \cos(n\phi_{ijkl} - \phi_{ijkl}^0) \right] \end{aligned} \quad (3.2)$$

$$V^{\text{C}}(r_{ij}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{r_{ij}} \quad (3.3)$$

$$V^{\text{LJ}}(r_{ij}) = 4\epsilon_{ij} \left[\left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma_{ij}}{r_{ij}} \right)^6 \right] \quad (3.4)$$

$$\sigma_{ij} = \frac{1}{2}(\sigma_{ii} + \sigma_{jj}) \quad (3.5)$$

$$\epsilon_{ij} = \sqrt{\epsilon_{ii}\epsilon_{jj}} \quad (3.6)$$

Das Potential für chemische ungebundene Atome setzt sich aus einem abstoßenden, einem anziehenden und einem elektrostatischen Term zusammen. Die ersten beiden Terme werden zumeist durch ein Lennard-Jones Potential der Form in Gleichung (3.4) dargestellt. Der kurzreichweitige repulsive Beitrag ist eine klassische Näherung, die den Effekt des Pauli-Prinzips nachbildet. Der anziehende Term fasst die Effekte der Van-der-Waals Kräfte zusammen. Zusätzlich wirken (partiell) geladene Teilchen über das Coulomb-Potential in Gl. (3.3).

Die Gesamt-Wechselwirkung zwischen ungebundenen Teilchen ergibt sich dabei als Summe der Wechselwirkungen zwischen Teilchenpaaren, deren Abstand einen Grenzzradius r_c (*Cutoff*) nicht überschreiten. In vielen Kraftfeldern sind die ungebundenen Wechselwirkungen der Teilchen, die dem gebundenen Potential unterliegen, in ihrer Stärke um kraftfeldspezifische Faktoren skaliert, da ein Teil dieser Wechselwirkungen

bereits in den Parametern des intramolekularen Anteils implizit enthalten sind. Im Allgemeinen sind reale Systeme nicht paarweise-additiv, da kooperative Viel-Teilchen-Effekte von Bedeutung sind. Insbesondere folgt daraus, dass dielektrische Polarisations-effekte nur implizit als effektiver Beitrag im Kraftfeld enthalten sind und induzierte Dipolmomente nicht explizit berechnet werden.

Um die Stärke der LJ-Wechselwirkung zwischen Teilchenpaaren zu ermitteln, werden die Lorentz-Berthelot Mischungsregeln in den Gleichungen (3.5) und (3.6) genutzt. Die Verwendung eines Grenzabstands r_c sorgt für das schnell abfallende LJ-Potential zu einer kleinen Abweichung gegenüber eines unendlich ausgedehnten Systems, die durch einen Korrekturterm kompensiert wird. Zur korrekten Beschreibung des Coulomb-Potential ist es jedoch notwendig langreichweitige Beiträge zu berücksichtigen. Dies geschieht mit dem Particle-Mesh-Ewald (*PME*) Verfahren.¹⁵⁷ Dabei wird der langreichweitige Anteil der Ewald-Summation im Foruiererraum über ein Gitter approximiert, welches durch Schnelle-Fourier-Transformation effizient berechnet werden kann. Für zukünftige Arbeiten sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, dass in *GROMACS* das *PME*-Verfahren auch für die Lennard-Jones Wechselwirkung implementiert wurde und dass es bei dessen Verwendung vorteilhaft sein kann für beide LJ-Parameter das geometrische Mittel als Mischungsregel zu nutzen, was bei vernachlässigbaren Einbußen der Genauigkeit eine signifikante Steigerung der Rechengeschwindigkeit bewirkt.¹⁵⁸

Die Ausdehnung der simulierten Systeme ist im Vergleich zu realen Experimenten verschwindend gering, wodurch ein nicht zu vernachlässigender Anteil der Teilchen unphysikalischen Randeffekten aufgrund des umgebenden Vakuums ausgesetzt wäre. Um ein ausgedehntes System nachzuahmen, werden die Simulationen mit periodischen Randbedingungen durchgeführt. Dabei muss berücksichtigt werden, dass artifizielle langreichweitige Korrelationen aufgrund der erzwungen Periodizität auftreten können, wenn diese bei der Auswertung entsprechender Observablen nicht berücksichtigt werden. Als raumfüllende Simulationsboxen stellen Quader die einfachste Geometrie dar. Es ist für manche Systeme jedoch von Vorteil Simulationsboxen zu verwenden, deren Wigner-Seitz Zelle einer Kugelgeometrie ähnlicher ist als ein einfacher Würfel, da bei gleichbleibendem Abstand zum nächsten periodischen Abbild ein geringeres Volumen benötigt wird. Die kugelähnlichste raumfüllende Geometrie stellt der Rhombendodekaeder dar. Die Einsparung der Rechenzeit, aufgrund des um 29% verringerten Volumens für solvatisierte Proteine, wird dabei durch eine gesteigerte Komplexität der Auswerteroutinen erkauft.

Der prinzipielle Ablauf der Systemerzeugung und Auswertung unter Vernachlässigung technischer Details erfolgt für alle Systeme auf folgende Weise:

Es wird eine Startkonfiguration des Systems erstellt, indem die Anfangskoordinaten aller Teilchen festgelegt werden. Dieser Schritt erfolgt in komplexen Systemen durch iterative Kombination der Systemkomponenten. Dabei ist es häufig erforderlich das System mittels Energieminimierungsmethoden zu relaxieren, um einen Systemabsturz aufgrund unvorteilhafter Konfigurationen und den damit verbundenen großen Kräften zu vermeiden. Im Anschluss wird das System mittels des *Parrinello-Rahman Ba-*

*rostats*¹⁵⁹ bis zur Einstellung des Zieldrucks von $p = 1$ bar im *NPT-Ensemble* simuliert. Dabei wird der Druck über die Variation der Simulationsboxgröße eingestellt. Die Temperatur wird über den Nosé-Hoover Thermostat¹⁶⁰ kontrolliert. Konvergieren Druck, Temperatur und potentielle Energie des Systems, wird dieses im Anschluss im *NVT-Ensemble* simuliert. Dadurch werden Artefakte bei der Berechnung der Observablen, die im NPT-Ensemble aufgrund der fluktuierenden Simulationsbox auftreten, vermieden. Abhängig von der zu untersuchenden Dynamik werden Systemzustände in regelmäßigen Intervallen gespeichert, welche nach Abschluss der Simulation die zu untersuchende Systemtrajektorie darstellen. Statische Größen, werden durch die Mittelung mehrerer Systemzustände berechnet. Bei der Berechnung dynamischen Größen, wird ein Auswerte-Zeitfenster festgelegt und anschließend wird über die Ergebnisse für verschiedene Startzeitpunkte gemittelt.

3.2 Observablen

In MD Simulationen liegt die vollständige mikroskopische Information in Form der Teilchenpositionen zu allen Zeitpunkten vor. Dies unterscheidet sich fundamental von Experimenten, in welchen aufgrund endlicher Auflösung stets räumlich und zeitlich gemittelte Größen gemessen werden. Die Berechnung dieser Observablen aus den Simulationsdaten erfolgt mit den Methoden der statistischen Mechanik. Um aus experimentell gemessenen Observablen auf die molekularen Zusammenhänge zu schließen, müssen häufig Modellannahmen gemacht werden. Im Gegensatz dazu erlaubt die Systemtrajektorie der MD Simulationen eine modell-freie Berechnung der dynamischen und strukturellen Observablen durch numerische Verfahren. In den meisten Fällen eignen sich deren formale mathematische Beschreibung, die aus theoretischen Überlegungen stammen, jedoch nicht für eine direkte Umsetzung.^{161,162} Aus diesem Grund folgen einige allgemeine Vorüberlegungen, um die folgenden Abschnitte verständlich zu machen.

Ein wichtiges Konzept der statistischen Mechanik ist das Ensemblemittel. Der Erwartungswert einer Observablen A ergibt sich dabei, als Mittelung über ein Ensemble von Mikrozuständen. Ein statistisches Ensemble ist dabei eine idealisierte repräsentative Verteilung von Mikrozuständen, die mit vorgegebenen makroskopischen Parametern eines Systems vereinbar ist. Formal ergibt sich diese Mittelung als gewichtetes Phasenraumintegral der Observable A :

$$\langle A \rangle_{\text{Ens}} = \int d\Gamma \rho(\Gamma) A(\Gamma) \quad (3.7)$$

Dabei ist $\Gamma(\vec{r}^N(t), \vec{p}^N(t))$ die Phasenraumtrajektorie und $\rho(\Gamma)$ eine Wahrscheinlichkeitsdichte, deren Form von der Wahl des Ensembles abhängt.

Alternativ kann der Erwartungswert einer Observable als Mittelwert der zeitlichen Evolution aufgefasst werden:

$$\langle A \rangle_t = \lim_{t \rightarrow \infty} \frac{1}{t} \int_0^t dt' A(\Gamma(t')) \quad (3.8)$$

Zur Berechnung von Observablen wird implizit die Gültigkeit der Ergodizitätshypothese angenommen, die besagt, dass das Ensemble- und Zeitmittel einer Observablen A identisch sind. Das ist der Fall, wenn die zeitliche Entwicklung der Phasenraumtrajektorie $\Gamma(\vec{r}^N(t), \vec{p}^N(t))$ des Systems über die Evolutionszeit den gesamten Phasenraum durchläuft. Streng genommen ist diese Annahme in metastabilen Systemen, wie unterkühlten Flüssigkeiten und biologischen Makromolekülen, nicht erfüllt. Analog zu Überlegungen in Abschnitt 2.1 kann das System jedoch als ergodisch betrachtet werden, wenn sich dessen zeitliche Evolution auf der Zeitskala der Untersuchung auf einen Bereich des Phasenraumes beschränkt, innerhalb dessen es als im Gleichgewicht befindlich betrachtet werden kann.^{163,164}

In MD Simulationen werden Observablen numerisch über das diskrete zeitliche Mittel über N_t Zeitpunkte bestimmt:

$$\langle A \rangle_{\text{MD}} = \frac{1}{N_t} \sum_{i=1}^{N_t} A(t_i) \quad (3.9)$$

In den meisten Fällen beinhaltet die Berechnung der Observablen eines Systems eine zusätzliche Mittelung über äquivalente Teilsysteme. Um Verwechslungen mit Summen, die aus Mehrteilchen-Effekten resultieren, zu vermeiden, werden diese in den folgenden Formeln explizit ausgeschrieben.

Die numerische Berechnung der Integrale in formalen Definitionen ist in MD Simulationen eng mit der Methode der Monte-Carlo-Integration verknüpft, bei der ein Integral durch den Mittelwert einer repräsentativen Stichprobe dargestellt wird.¹⁶⁵

$$V_{\Omega} = \int_{\Omega} d\Omega' \quad (3.10)$$

$$\frac{1}{V_{\Omega}} \int_{\Omega} d\Omega' f(\Omega') \approx \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N f(x_i) = \langle f \rangle \quad (3.11)$$

Dabei ist es für die Berechnung wesentlich das korrekte Integrationsvolumen V_{Ω} zu berücksichtigen.

Hängt die zu bestimmende Größe von der Position benachbarten Teilchen ab, erfolgt die Berechnung über die Bildung eines Histogramms mit entsprechend normierten disjunkten Raumbereichen, welche als *Bins* bezeichnet werden. Darüber hinaus muss darauf geachtet werden, dass zur Berechnung von Mehrteilchen-Wechselwirkungen periodische Abbilder nicht mehrfach berücksichtigt werden. In der Praxis bedeutet das, dass die auswertbare maximale Reichweite einer Observablen auf einen Grenzabstand r_c (*cutoff*) beschränkt wird, welche die halbe Minimaldistanz periodischer Abbilder nicht überschreiten darf. Bei gegebener Teilchenzahl bedeutet dies effektiv, dass sich der maximale Auswertungsradius um den Faktor $\sqrt{2}$ erhöht, wenn dodekaedrische periodische Randbedingungen anstelle von kubischen Randbedingungen verwendet werden.

3.2.1 Struktur und Dynamik

Aufgrund der vollständigen mikroskopischen Information stellt die orts- und zeitabhängige Van-Hove-Funktion¹⁶⁶

$$G(\vec{r}, t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \sum_k^N \delta[\vec{r} - (\vec{r}_i(t + t_0) - \vec{r}_k(t_0))] \right\rangle, \quad (3.12)$$

für MD Simulationen den natürlichen Ausgangspunkt für die Berechnung von Observablen dar, die in Neutronenstreu-Experimenten gemessen werden.³ Sie beschreibt die bedingte Wahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt $t_0 + t$ ein Teilchen am Ort \vec{r} zu finden,

wenn sich zum Zeitpunkt t_0 ein Teilchen im Ursprung befand. Da die Startzeitpunkte für ergodische Systeme beliebig gewählt werden können, wird in allen folgenden Gleichungen $t_0 = 0$ gesetzt.

Mit der mikroskopischen Teilchenzahldichte

$$\rho(\vec{r}, t) = \sum_{i=1}^N \delta(\vec{r} - \vec{r}_i(t)) \quad (3.13)$$

$$\delta(\vec{r}) = \lim_{\Delta V \rightarrow 0} \begin{cases} \frac{1}{\Delta V} & \text{für } \vec{r} \in \Delta V \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (3.14)$$

ergibt sich mit den Eigenschaften der Delta-Distribution

$$\int_{-\infty}^{\infty} dx \delta(x) = 1 \quad (3.15)$$

$$\int_{-\infty}^{\infty} dx \delta(x) f(x) = f(0) \quad (3.16)$$

dass $G(\vec{r}, t)$ als Dichte-Autokorrelationsfunktion

$$G(\vec{r}, t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \sum_k^N \int_V d^3 r' \delta[\vec{r}' - \vec{r}_k(0)] \delta[\vec{r}' + \vec{r} - \vec{r}_i(t)] \right\rangle \quad (3.17)$$

$$= \frac{1}{N} \left\langle \int_V d^3 r' \rho(\vec{r}', 0) \rho(\vec{r}' + \vec{r}, t) \right\rangle \quad (3.18)$$

$$= \frac{1}{N} V \langle \rho(\vec{0}, 0) \rho(\vec{r}, t) \rangle = \frac{\langle \rho(\vec{0}, 0) \rho(\vec{r}, t) \rangle}{\rho_0} \quad (3.19)$$

ausgedrückt werden kann,^{167,168} wobei $\rho_0 = N/V$ die mittlere Teilchenzahldichte ist. Die Summation in Gleichung (3.12) lässt sich dabei in einen Selbst- (self) und einen Fremdanteil (**distinct**)

$$G(\vec{r}, t) = G_s(\vec{r}, t) + G_d(\vec{r}, t) \quad (3.20)$$

$$G_s(\vec{r}, t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \delta[\vec{r} + \vec{r}_i(0) - \vec{r}_i(t)] \right\rangle \quad (3.21)$$

$$G_d(\vec{r}, t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \sum_{k \neq i}^{N-1} \delta[\vec{r} + \vec{r}_k(0) - \vec{r}_i(t)] \right\rangle \quad (3.22)$$

auftrennen.

Die statische Paarverteilungsfunktion $g(\vec{r})$ ergibt sich dabei aus dem Fremdanteil der Van-Hove-Funktion bei $t = 0$

$$G_d(\vec{r}, 0) = \rho_0 g(\vec{r}). \quad (3.23)$$

Die korrekte Normierung des Histogramms zur Berechnung der richtungsabhängigen Paarverteilungsfunktion $g(\vec{r})$ ist trivial, da alle Bins eine einheitliche Größe haben. In isotropen Systemen hängt $g(r)$ nur vom Abstand $r = |\vec{r}|$ ab und wird dann auch als radiale Verteilungsfunktion bezeichnet. Um eine bessere Statistik zu erhalten, bietet es sich an über verschiedene Richtungen zu mitteln, was im expliziten Fall ebenfalls trivial ist.

Eine implizite Mittelung über alle Raumrichtungen ergibt sich, wenn das Histogramm $\text{Hist}_i(r)$ eines Teilchens i über die Abstände der Teilchenpaare $r_{ik} = |\vec{r}_i - \vec{r}_k|$ gebildet wird. In diesem Fall entsprechen die Bins des Histogramms Kugelschalen der Dicke Δr , mit dem Volumen

$$\Delta V_{\text{Bin}}(r) = \frac{4}{3}\pi [(r + \Delta r)^3 - r^3] \quad (3.24)$$

$$= \frac{4}{3}\pi [3r^2\Delta r + 3r\Delta r^2 + \Delta r^3] \approx 4\pi r^2\Delta r, \quad (3.25)$$

womit sich

$$g(r) = \rho_0^{-1} \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \sum_{k \neq i}^{N-1} \delta[r - |\vec{r}_i - \vec{r}_k|] \right\rangle \quad (3.26)$$

$$= \rho_0^{-1} \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \frac{\text{Hist}_i(r)}{4\pi r^2 \Delta r} \right\rangle \quad (3.27)$$

ergibt.

Über die räumliche Fouriertransformation erhält man aus $G(\vec{r}, t)$ die experimentell zugängliche *kohärente intermediäre Streufunktion*

$$F(\vec{q}, t) = \int G(\vec{r}, t) e^{-i\vec{q}\cdot\vec{r}} d^3r \quad (3.28)$$

mit dem Streuvektor \vec{q} . Ihre zeitlich Fouriertransformierte ist der *dynamische Strukturfaktor*

$$S(\vec{q}, \omega) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} F(\vec{q}, t) e^{i\omega t} dt. \quad (3.29)$$

und entspricht somit dem Frequenzspektrum der kohärenten intermediären Streufunktion.

Die translative Dynamik der einzelnen Teilchen ist im Selbstanteil $G_s(\vec{r}, t)$ aus Gleichung (3.21) enthalten. Analog zur vorherigen Betrachtung ergibt sich durch räumliche Fouriertransformation die *inkohärente intermediäre Streufunktion* (*incoherent intermediate scattering function – ISF*)

$$F_s(\vec{q}, t) = \int G_s(\vec{r}, t) e^{-i\vec{q}\cdot\vec{r}} d^3r \quad (3.30)$$

$$= \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N e^{i\vec{q}\cdot(\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0))} \right\rangle. \quad (3.31)$$

In isotropen Systemen hängt die ISF lediglich vom Betrag des Streuvektors $q = |\vec{q}|$ ab, wodurch sich folgende Vereinfachung ergibt:

$$F_s(q, t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N \frac{\sin(q|\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|)}{q|\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|} \right\rangle \quad (3.32)$$

Häufig lässt diese sich durch eine KWW-Funktion aus Gleichung (2.3) beschreiben. Die Zeitskala des Korrelationsabfalls ist ein Maß der translativen Dynamik auf einer Längenskala $2\pi/|q|$. Wird q so gewählt, dass die gemessene Längenskala dem mittleren Abstand zu den Nachbarpartikeln – dem „Käfig“ – entspricht, so ist die aus der ISF bestimmte Korrelationszeit τ ein Maß der Strukturrelaxation. In Proteinsystemen wird ein extrem gestreckter Abfall beobachtet, der sich nicht immer durch eine KWW-Funktion beschreiben lässt. Aus diesem Grund wird die Korrelationszeit, sofern nicht anders angegeben, in diesen Systemen über $F_s(q, \tau) = e^{-1}$ bestimmt.

Aus der inkohärenten intermediären Streufunktion lässt sich die mittlere quadratische Verschiebung $\langle r^2 \rangle$ (*mean-square displacement – MSD*) bestimmen¹⁶⁷

$$F_s(q, t) \approx e^{-\left(\frac{q^2 \langle r^2 \rangle}{6}\right)}, \quad (3.33)$$

wenn die Verteilung der Verschiebungen als gauß-förmig angenommen wird. In MD Simulationen wird das MSD hingegen direkt aus den vorliegenden Teilchenpositionen berechnet

$$\langle r^2(t) \rangle = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N |\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(0)|^2 \right\rangle \quad (3.34)$$

$$= 2n_d D t, \quad (3.35)$$

mit der Diffusionskonstante D und der Anzahl der Raumdimensionen n_d .

Die Quantifizierung der Reorientierungsdynamik erfolgt über die Bestimmung der Korrelationszeit einer Rotations-Autokorrelationsfunktion C_l . Die allgemeine Form ergibt sich mit dem Legendrepolynom P_l vom Grade l und den Einheitsvektoren \vec{e}_i , welche die zu untersuchende Orientierung charakterisieren, zu

$$C_l(t) = \frac{1}{N} \left\langle \sum_i^N P_l[\vec{e}_i(t) \cdot \vec{e}_i(0)] \right\rangle. \quad (3.36)$$

In Simulationen können beliebige Orientierungen untersucht werden, experimentell hängt die Wahl von der verwendeten Messmethode ab. So werden in der NMR mit dem Molekülsystem verknüpfte Tensororientierungen (mit $l = 2$) gemessen, in der dielektrischen Spektroskopie hingegen molekulare Dipolmomente (mit $l = 1$).

3.2.2 Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1

Um die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 aus der Trajektorie der Simulation berechnen zu können, ist es notwendig die entsprechenden Zusammenhänge auf der Teilchenebene zu verstehen. In Experimenten wird jedoch stets das Mittel über ein ganzes Teilchenensemble gemessen. Von diesen Messergebnissen ausgehend versucht man über Modellannahmen auf die Molekulardynamik zu schließen. In Molekulardynamiksimulationen wird der umgekehrte Weg beschritten. Aus diesem Grund sind die Darstellungen in der Literatur, besonders im Hinblick auf den Prozess der Mittelung, häufig nicht ausreichend explizit.^{161,162} Darüber hinaus sind die entsprechenden Darstellungen nicht einheitlich, was den Zugang zusätzlich erschwert. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle eine kurze Zusammenfassung der für die Berechnung der Spin-Gitter-Relaxationszeit aus Simulationsdaten relevanten Zusammenhänge gegeben. Der Ausdruck für die Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 hängt von der Wahl der Definition für die Spektraldichten $J^{(m)}$ (i.A. von der Normierung der Fouriertransformation) und der Form der Korrelationsfunktionen $G^{(m)}$ ab. Welche Form die Korrelationsfunktionen haben hängt von der Darstellung des Dipol-Hamiltonoperators ab. Generell wird dieser in Funktionen faktorisiert, welche jeweils nur von der räumlichen Struktur oder von Spin-Operatoren abhängen. Darüber hinaus ist es auch möglich die Spin-Operatoren mit Hilfe von irreduziblen sphärischen Tensoroperatoren darzustellen, welche unter Rotation wie Kugelflächenfunktionen transformieren. Abragam¹⁶⁹ faktorisiert den Dipolhamiltonian folgendermaßen mit entsprechend gewählten Spinoperatoren $A^{(m)}$:

$$\mathcal{H}_D = \sum_{m=-2}^2 F^{(m)} A^{(m)} \quad (3.37)$$

$$F^{(m)} = a_m \frac{Y_2^{(m)}(\theta, \phi)}{r^3} \quad (3.38)$$

$$a_0 = \sqrt{\frac{16\pi}{5}} \quad a_1 = \sqrt{\frac{8\pi}{15}} \quad a_2 = \sqrt{\frac{32\pi}{15}} \quad (3.39)$$

Die Kugelkoordinaten r , θ und ϕ sind zeitabhängig und beschreiben den Verbindungsvektor zweier Spins im raumfesten Koordinatensystem. Die Raumwinkel werden im folgenden mit Ω zusammengefasst. Die $Y_2^{(m)}$ sind Kugelflächenfunktionen zweiten Gra-

des mit der Normierung $\int_{\Omega} |Y_2^{(m)}(\Omega')|^2 d\Omega' = 1$. Als Spin-Gitter-Relaxationszeit T_1 für zwei gleichartige Spins in Wechselwirkung erhält man in SI-Einheiten:

$$1/T_1 = \frac{3}{2} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma^4 \hbar^2 I(I+1) [J^{(1)}(\omega) + J^{(2)}(2\omega)] \quad (3.40)$$

$$= \frac{3}{2} K I(I+1) [J^{(1)}(\omega) + J^{(2)}(2\omega)] \quad (3.41)$$

$$K = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma^4 \hbar^2 \quad (3.42)$$

$$J^{(m)}(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} G^{(m)}(t) e^{-i\omega t} dt \quad (3.43)$$

$$G^{(m)}(t) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} J^{(m)}(\omega) e^{i\omega t} d\omega \quad (3.44)$$

$$G^{(m)}(0) = \frac{1}{2\pi} \int_{-\infty}^{\infty} J^{(m)}(\omega) d\omega \quad (3.45)$$

Die Korrelationsfunktionen $G^{(m)}$ sind reell und gerade, weshalb gilt:

$$J^{(m)}(\omega) = 2 \int_0^{\infty} G^{(m)}(t) \cos(\omega t) dt \quad (3.46)$$

Diese Beziehung ist relevant, da die Korrelationsfunktionen $G^{(m)}$ langsam variierende Funktionen sind und die Spektraldichten $J^{(m)}$ somit numerisch mit dem Filon-Algorithmus¹⁷⁰ berechnet werden können. Es ist nicht unüblich die Spektraldichte auf den halben Wert der in Gl.(3.46) gegebenen Definition festzulegen und dies im Ausdruck für die Relaxationsrate Gl.(3.40) durch den Faktor 2 zu berücksichtigen.^{171–173} Wechselwirken k gleichartige Spins ergibt sich unter der Annahme unkorrelierter Relativbewegung:

$$1/T_1 = \frac{3}{2} K I(I+1) \sum_k [J_k^{(1)}(\omega) + J_k^{(2)}(2\omega)] \quad (3.47)$$

Diese Annahme trifft für Moleküle mit mehr als einem Spin nicht zu, die Abweichung ist jedoch für Systeme mit drei oder vier äquidistanten Spins vernachlässigbar.^{169,174} Gleichung (3.47) gilt für einen Spin. Ist dieser nicht repräsentativ für das Gesamtsystem, so muss über ein repräsentatives Ensemble gemittelt werden:

$$1/T_1 = \frac{3}{2} K I(I+1) \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N [J_{ik}^{(1)}(\omega) + J_{ik}^{(2)}(2\omega)] \quad (3.48)$$

Dabei ist es wichtig über welchen Bereich die zweite Summe läuft. In den in Simulationen auftretenden endlichen Systemen muss darauf geachtet werden, dass die zweite Summe die Isotropie erhält: Alle Nächste-Nachbar-Spins mit Index k liegen innerhalb

einer Kugel mit Radius r_c um den Spin mit Index i und es dürfen nicht mehrere periodische Abbilder innerhalb dieser Kugel liegen. Dies bedeutet insbesondere, dass die Elemente der zweiten Summe jeweils vom Element der ersten Summe abhängen. Die Fouriertransformation ist eine lineare Operation und mit Gl.(3.48) und Gl.(3.43) ergeben sich für die Korrelationsfunktionen $G^{(m)}$:

$$1/T_1 = \frac{3}{2} K I(I+1) \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N \left[\int_{-\infty}^{\infty} G_{ik}^{(1)}(t) e^{-i\omega t} dt + \int_{-\infty}^{\infty} G_{ik}^{(2)}(t) e^{-i2\omega t} dt \right] \quad (3.49)$$

$$= \frac{3}{2} K I(I+1) \int_{-\infty}^{\infty} \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N \left[G_{ik}^{(1)}(t) e^{-i\omega t} + G_{ik}^{(2)}(t) e^{-i2\omega t} \right] dt \quad (3.50)$$

$$F_{ik}^{(m)}(t) = a_m \frac{Y_2^{(m)}(\Omega_{ik})}{r_{ik}^3} \quad (3.51)$$

$$G^{(m)}(t) = \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N F_{ik}^{(m)}(0) F_{ik}^{(m)*}(t) \quad (3.52)$$

Bei isotroper Zufallsbewegung gibt es keine Korrelation zwischen den stochastisch fluktuierenden Funktionen $F^{(m)}$ mit ungleicher Ordnung m . Für die Startwerte der Korrelationsfunktionen gilt:

$$G^{(m)}(0) = a_m^2 \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N \frac{|Y_2^{(m)}(\Omega_{ik}(0))|^2}{r_{ik}(0)^6} \quad (3.53)$$

Weiter folgt unter der Annahme eines isotropen Ensembles und der Normierung der Kugelflächenfunktionen bei Integration über den vollen Raumwinkel

$$\int |Y_2^{(m)}(\Omega')|^2 d\Omega' = 1 \quad (3.54)$$

und dem Zusammenhang zwischen Mittelwert und Integral

$$4\pi \langle |Y_2^{(m)}(\Omega)|^2 \rangle = \int |Y_2^{(m)}(\Omega')|^2 d\Omega', \quad (3.55)$$

dass Gl.(3.53) sich vereinfacht zu

$$G^{(m)}(0) = \frac{a_m^2}{4\pi} \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N \frac{1}{r_{ik}(0)^6}. \quad (3.56)$$

Der Mittelwert über die Summen der Abstände benachbarter Spins kann durch ein RauminTEGRAL über die lokale Spindichte ersetzt werden. Die lokale Spindichte ist gegeben durch das Produkt der mittleren Spindichte ρ_H und der radialen Verteilungsfunktionen $g_H(r)$.

$$G^{(m)}(0) = \frac{a_m^2}{4\pi} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} \int_0^R \frac{\rho_H g_H(r)}{r^6} r^2 \sin \theta \, d\theta \, d\phi \, dr \quad (3.57)$$

$$= a_m^2 \rho_H \int_0^R \frac{g_H(r)}{r^4} dr \quad (3.58)$$

Wird $g_H(r)$ durch eine Stufenfunktion ersetzt (minimaler Abstand fester Kugeln bei unifermer Dichte)

$$g_H(r) = \begin{cases} 1 & \text{für } r \geq d \\ 0 & \text{für } r < d \end{cases} \quad (3.59)$$

dann gilt für $R \rightarrow \infty$

$$G^{(m)}(0) = a_m^2 \rho_H \int_d^\infty \frac{1}{r^4} dr \quad (3.60)$$

$$= \frac{a_m^2 \rho_H}{3d^3} \quad (3.61)$$

Die normierten Kugelflächenfunktionen transformieren unter Rotation gemäß:¹⁷⁵

$$Y_2^{(m)}(\Omega) = \sum_{m'=-2}^2 Y_2^{(m')}(\Omega') D_{m'm}^2(\alpha, \beta, \gamma) \quad (3.62)$$

Dabei sind die $D_{m'm}^2(\alpha, \beta, \gamma)$ die Wignerschen D-Matrizen und α, β und γ die Eulerwinkel einer entsprechenden Drehung, welche im Folgenden symbolisch mit Ψ dargestellt werden. Für das Produkt zweier Kugelflächenfunktionen gilt demnach:¹⁷⁶

$$Y_2^{(m)}(\Omega_0) Y_2^{(m)*}(\Omega_t) = \sum_{m'=-2}^2 \sum_{m''=-2}^2 Y_2^{(m')}(\Omega_0') Y_2^{(m'')}(\Omega_t') D_{m'm}^2(\Psi) D_{m''m}^2(\Psi) \quad (3.63)$$

Es gilt die Orthogonalitätsrelation für Wignerschen D-Matrizen

$$\int_0^{2\pi} \int_0^\pi \int_0^{2\pi} D_{m'm}^2(\Psi) D_{m''m}^2(\Psi) \, d\alpha \, \sin \beta \, d\beta \, d\gamma = \delta_{m'm''} \frac{8\pi^2}{5} \quad (3.64)$$

Damit folgt aus Gl.(3.63) analog zu Gl.(3.55) für die Mittelung über alle möglichen Orientierungen

$$8\pi^2 \langle |Y_2^{(m)}(\Omega)|^2 \rangle_{\text{rot}} = \frac{8\pi^2}{5} \sum_{m=-2}^2 Y_2^{(m)}(\Omega_0) Y_2^{(m)}(\Omega_t) \quad (3.65)$$

und zusammen mit dem Additionstheorem für Kugelflächenfunktionen¹⁷⁷ und dem zweiten Legendre-Polynom P_2

$$\frac{1}{5} \sum_{m=-2}^2 Y_2^{(m)}(\Omega_0) Y_2^{(m)}(\Omega_t) = \frac{1}{4\pi} P_2(\cos(\Delta\theta_t)) \quad (3.66)$$

$$= \frac{1}{4\pi} \frac{3 \cos^2(\Delta\theta_t) - 1}{2} \quad (3.67)$$

mit der relativen Winkeländerung $\Delta\theta_t$ zur Zeit t . Es folgt, dass sich die $G^{(m)}(t)$ bei isotropem Teilchenmittel nur um einen konstanten Faktor unterscheiden.

$$G^{(m)}(t) = \frac{a_m^2}{4\pi} \frac{1}{N} \sum_i \sum_{k \neq i}^N \frac{3 \cos^2(\Delta\theta_{ik}(t)) - 1}{2 r_{ik}(0)^3 r_{ik}(t)^3} \quad (3.68)$$

Es gilt

$$G^{(1)}(t) = \frac{1}{6} G^{(0)}(t) = \frac{1}{4} G^{(2)}(t) = \frac{8\pi}{15} G(t) \quad (3.69)$$

Daraus folgt Gl.(3.56) direkt. Es wird eine m -unabhängige Korrelationsfunktion definiert

$$G(t) = a_m^{-2} G^{(m)}(t) \quad (3.70)$$

mit der m -unabhängigen Spektraldichte

$$J(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} G(t) e^{-i\omega t} dt. \quad (3.71)$$

3.2.3 Force Free Hard Spheres Modell (FFHS)

Aus dem FFHS Modell¹⁷⁸ ergeben sich für den Korrelationsabfall aufgrund von Translationsdiffusion der beteiligten Spins folgende Gleichungen:

$$G_{\text{FFHS}}(t) = \frac{18 \rho_H}{\pi d^3} \int_0^{\infty} \frac{u^2}{81 + 9u^2 - 2u^4 + u^6} e^{-t u^2 / \tau_{\text{trans}}} du \quad (3.72)$$

$$G_{\text{FFHS}}(0) = \frac{18 \rho_H}{\pi d^3} \int_0^{\infty} \frac{u^2}{81 + 9u^2 - 2u^4 + u^6} du \quad (3.73)$$

$$G_{\text{FFHS}}(0) = \frac{18 \rho_H}{\pi d^3} \frac{\pi}{54} = \frac{\rho_H}{3d^3} \quad (3.74)$$

$$(3.75)$$

Gl.(3.74) stimmt mit Gl.(3.60) überein.

Es werden folgende Normierungen festgelegt:

$$g(t) = \frac{G(t)}{G(0)} \quad (3.76)$$

$$j(\omega) = \int_{-\infty}^{\infty} g(t) e^{-i\omega t} dt \quad (3.77)$$

$$\pi = \int_0^{\infty} j(\omega) d\omega \quad (3.78)$$

Es ergibt sich

$$g_{\text{FFHS}}(t) = \frac{54}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{u^2}{81 + 9u^2 - 2u^4 + u^6} e^{-t u^2/\tau_{\text{trans}}} du \quad (3.79)$$

$$j_{\text{FFHS}}(\omega) = \frac{54}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{u^2}{81 + 9u^2 - 2u^4 + u^6} \frac{2u^2 \tau_{\text{trans}}}{u^4 + (\omega \tau_{\text{trans}})^2} du \quad (3.80)$$

$$\frac{1}{T_{1,\text{FFHS}}} = \frac{1}{5} K I(I+1) \frac{4\pi \rho_{\text{H}}}{3 d^3} [j_{\text{FFHS}}(\omega) + 4 j_{\text{FFHS}}(2\omega)] \quad (3.81)$$

In allgemeiner Form für normierte Spektraldichten gilt somit:

$$1/T_1 = \frac{1}{5} K I(I+1) [j(\omega) + 4j(2\omega)] 4\pi G(0) \quad (3.82)$$

$$= \frac{1}{5} K I(I+1) [j(\omega) + 4j(2\omega)] \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{k \neq i} r_{ik}^{-6} \quad (3.83)$$

$$1/T_{1,\text{FFHS}} = \frac{1}{5} K I(I+1) [j(\omega) + 4j(2\omega)] \frac{4\pi \rho_{\text{H}}}{3 d^3} \quad (3.84)$$

$$= \frac{1}{5} K I(I+1) [j(\omega) + 4j(2\omega)] \int_d^{r_c} \frac{4\pi \rho_{\text{H}} g(r)}{r^4} dr \quad (3.85)$$

3.2.4 NMR Observablen für Glycerin Analysen

In diesem Abschnitt werden Observablen der NMR beschrieben deren Auswertung auf die Glycerinsysteme beschränkt ist. Um konsistent zu vorangegangenen experimentellen Arbeiten¹⁷¹⁻¹⁷³ zu bleiben, wird für die Spektraldichten $j(\omega)$ folgende Normierung gewählt.

$$j(\omega) = \int_0^{\infty} g(t) \cos(\omega t) dt. \quad (3.86)$$

$$\frac{\pi}{2} = \int_0^{\infty} j(\omega) d\omega \quad (3.87)$$

Für diese Normierung ergibt sich für die Relaxationsrate R_1

$$R_1(\omega) = \frac{1}{1/T_1(\omega)} \quad (3.88)$$

$$R_1(\omega) = \frac{2}{5} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma^4 \hbar^2 I(I+1) \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \sum_{k \neq i} r_{ik}^{-6} [j(\omega) + 4j(2\omega)] \quad (3.89)$$

$$\equiv K_{\text{dip}} [j(\omega) + 4j(2\omega)], \quad (3.90)$$

wobei die Kopplungsstärke der Dipol-Dipol-Wechselwirkung in der dipolaren Kopplungskonstante K_{dip} zusammengefasst ist.

Die Simulationen erlauben eine getrennte Analyse der intra- und intermolekularen Relaxationsanteile durch entsprechende Einschränkungen der Summationen der dipolaren Korrelationsfunktionen in Gleichung (3.52). Auf diese Weise lässt sich die Gesamrelaxationsrate R_1 in die entsprechenden Beiträge aufteilen:^{169,179}

$$R_1(\omega) = R_{1,\text{intra}}(\omega) + R_{1,\text{inter}}(\omega) \quad (3.91)$$

Für den intramolekularen Anteil der Relaxationsrate $R_{1,\text{intra}}(\omega)$ ist die Abstandsmodulation der beteiligten Spins aufgrund der molekularen Bindungen gering. Das hat zur Folge, dass der Korrelationsabfall der intramolekularen Reorientierung fast ausschließlich aus der molekularen Rotationsbewegung resultiert. Daher werden die Spektraldichten $j_{\text{rot}}(\omega) \equiv j_{\text{intra}}(\omega)$ mit der Cole-Davidson¹⁸⁰ (CD) Funktion

$$j_{\text{CD}}(\omega) = \frac{\sin[\beta_{\text{CD}} \arctan(\omega\tau_{\text{CD}})]}{\omega[1 + (\omega\tau_{\text{CD}})^2]^{\beta_{\text{CD}}/2}} \quad (3.92)$$

approximiert, für die bekannt ist, dass sie die Reorientierungsdynamik glasbildender Flüssigkeiten gut beschreiben. Mit der Zeitkonstanten τ_{CD} und dem Parameter der spektralen Breite β_{CD} ergeben sich die Korrelationszeiten $\tau_{\text{rot}} = \tau_{\text{CD}} \beta_{\text{CD}}$.

Da anzunehmen ist, dass molekulare Rotationsprozesse auch zu einer Abstandsvariation der Spins benachbarter Moleküle führen können, ergibt sich der intermolekulare Anteil der Relaxationsrate $R_{1,\text{inter}}(\omega)$ aus Translations- und Rotationsbewegungen. Vor allem in Molekülen mit anisotroper Spinverteilung wird der Effekt der Exzentrizität^{181,182} erwartet, was in vorangegangenen Arbeiten bestätigt wurde.¹⁷³ Unter Einbeziehung des Exzentrizitätseffektes ergibt sich für $R_{\text{inter}}(\omega)$ eine Zerlegung in $R_{1,\text{inter}}^{\text{rot}}(\omega)$ und $R_{1,\text{inter}}^{\text{trans}}(\omega)$. In einem heuristischen Ansatz, dessen Validität anhand der Simulationsergebnisse geprüft wird, wird angenommen, dass $R_{1,\text{inter}}^{\text{rot}}(\omega)$ und $R_{1,\text{intra}}^{\text{rot}}(\omega)$ identisch sind,^{173,183,184} wodurch $R_1(\omega)$ über

$$R_1(\omega) = R_{1,\text{intra}}^{\text{rot}}(\omega) + R_{1,\text{inter}}^{\text{rot}}(\omega) + R_{1,\text{inter}}^{\text{trans}}(\omega) \quad (3.93)$$

$$\simeq R_1^{\text{rot}}(\omega) + R_1^{\text{trans}}(\omega) \quad (3.94)$$

durch einen Rotations- und einen Translationsanteil beschrieben werden kann. Es gab in der Vergangenheit einige Ansätze zur Beschreibung des Translationsanteils auf

Grundlage von Diffusionsbewegung.¹⁷⁹ Im folgenden wird für die Translationsdynamik angenommen, dass diese sich mit dem im vorigen Abschnitt vorgestellten FFHS Modell beschreiben lässt. Mit der in Gleichung (3.86) gewählten Normierung ergibt sich j_{trans} zu

$$j_{\text{trans}}(\omega) = \frac{54}{\pi} \int_0^{\infty} \frac{u^2}{81 + 9u^2 - 2u^4 + u^6} \frac{u^2 \tau_{\text{trans}}}{u^4 + (\omega \tau_{\text{trans}})^2} du \quad (3.95)$$

wobei, dem Zusammenhang aus Gleichung (3.90) entsprechend, der Wert der Kopplungskonstante^{178,185}

$$K_{\text{trans}} = \frac{8\pi}{15} \frac{\rho_{\text{H}}}{d^3} \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \right)^2 \gamma^4 \hbar^2 I(I+1) \quad (3.96)$$

beträgt.

Die Korrelationszeit τ_{trans} ist mit der relativen Diffusionskonstante D_{rel} verknüpft. Werden ausschließlich gleichartige Moleküle untersucht, ergibt diese sich aus dem doppelten Wert des Selbstdiffusions-Koeffizienten D .¹⁸⁶ Es gilt

$$\tau_{\text{trans}} = \frac{d^2}{D_{\text{rel}}} = \frac{d^2}{2D} \quad (3.97)$$

mit dem minimalen Molekülabstand d .

In ¹H SLR Messungen schließt sich an den Bereich der α -Relaxation anschließend der sogenannte *Hochfrequenzflügel*¹⁸⁷ (*excess-wing*), der es erforderlich macht, den Bereich der Reorientierungsdynamik durch eine Überlagerung zweier CD Funktionen zu approximieren. Zusammengefasst ergibt sich, dass die experimentellen Daten der ¹H SLR durch

$$\begin{aligned} R_1(\omega) = & k_{\text{trans}} (j_{\text{trans}}(\omega) + 4j_{\text{trans}}(2\omega)) \\ & + k_{\text{rot}}^{\alpha} (j_{\text{rot}}^{\alpha}(\omega) + 4j_{\text{rot}}^{\alpha}(2\omega)) \\ & + k_{\text{rot}}^{\text{ew}} (j_{\text{rot}}^{\text{ew}}(\omega) + 4j_{\text{rot}}^{\text{ew}}(2\omega)) \end{aligned} \quad (3.98)$$

beschrieben werden können. Um die intra- und intermolekularen Beiträge zu separieren, werden Experimente mit *Isotopenverdünnung*^{173,188–190} durchgeführt, bei welchen die intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch die Beimischung vollständig deuterierter Moleküle unterdrückt wird. Durch entsprechende Isotopenmarkierung – der Teil-Deuterierung einer bestimmten Protonen-Klasse – können Reorientierungsprozesse unterschiedlicher Molekülbestandteile separat untersucht werden. Es werden zwei Glycerinvarianten erzeugt, bei denen die Moleküle selektiv an den Kohlenstoffatomen (Glycerin-h3, CD₅OH₃) oder an den Sauerstoffatomen (Glycerin-h5, CH₅OD₃) deuteriert werden. Dabei unterscheiden sich die partiellen Kopplungskonstanten $k_{\text{trans/rot}}$ für die beiden Glycerinvarianten aufgrund der unterschiedlichen Spinverteilung. In den ¹H SLR Daten wird der Bereich hoher Frequenzen von mikroskopischen Fluktuationen dominiert, da es nicht möglich ist Temperaturen zu simulieren,

die tief genug für eine ausreichende Separation der Dynamik wären. Dieser Bereich wird daher bei der Bestimmung der Regressionsparameter der Simulationen ignoriert. Folglich wird im Falle der Simulationen festgelegt, dass $k_{\text{rot}}^{\text{ew}} = 0$, da der Hochfrequenzflügel nicht beobachtet wird.

Im diffusiven Regime wird für ausreichend lange Zeiten ein Korrelationsabfall $g_{\text{trans}} \propto t^{-3/2}$ erwartet, welcher im Falle kleiner Frequenzen zu einer R_1^{trans} Dispersion der Form^{173,178,185,191–193}

$$R_1^{\text{trans}}(\omega) = R_1^{\text{trans}}(0) - \frac{B}{D^{3/2}} \cdot \sqrt{\omega} + \dots \quad (3.99)$$

mit $B = \left(\frac{\mu_0}{4\pi} \hbar \gamma^2\right)^2 \left(\frac{1+4\sqrt{2}}{30}\right) \pi \rho_{\text{H}}$ führt. Weil, aufgrund des schnelleren Korrelationsabfalls des Rotationsanteils, für lange Zeiten stets der Translationsanteil dominiert, gilt der vorherige Zusammenhang auch für die Gesamtrelaxationsrate

$$R_1(\omega) = R_1(0) - \frac{B}{D^{3/2}} \cdot \sqrt{\omega} + \dots \quad (3.100)$$

mit $R_1(0) = R_1^{\text{trans}}(0) + R_1^{\text{rot}}(0)$ im Grenzfall $\omega \rightarrow 0$. Über die mit

$$\tau_{\text{res}} = \left(\frac{B}{D^{3/2}R_1(0)}\right)^2, \quad (3.101)$$

reskalierte Frequenz ergibt sich bei Renormierung mit $R_1(0)$ für den niederfrequenten Bereich eine universelle Masterkurve^{194,195}

$$\frac{R_1(\omega)}{R_1(0)} = 1 - \sqrt{\omega \tau_{\text{res}}} + \dots \quad (3.102)$$

Aus dem Selbstdiffusions-Koeffizienten D und der Rotationskorrelationszeit τ_{rot} kann, bei Gültigkeit der Stokes-Einstein-Debye (SED) Relation, der hydrodynamische Radius R_{H} über die Gleichung^{169,196,197}

$$D\tau_{\text{rot}} = \frac{2}{9}R_{\text{H}}^2 \quad (3.103)$$

bestimmt werden. Umgekehrt, kann aus den Annahmen des FFHS Modells über Gleichung (3.97) auf die vorhergesagte Separation der Translations- und Rotationsdynamik

$$r = \frac{\tau_{\text{trans}}}{\tau_{\text{rot}}} \quad (3.104)$$

des SED Modells geschlossen werden. Eine einfache Umstellung liefert $D = d^2/2\tau_{\text{trans}}$. Eine sinnvolle Annahme für den Wert des hydrodynamischen Radius ist der halbe Minimalabstand des FFHS Modells, $d = 2R_{\text{H}}$.^{169,197} Daraus ergibt sich $r = 9$. Aus diesem

hydrodynamischen Ansatz ergibt sich somit eine moderate Separation zwischen den Zeitskalen der Translations- und Rotationsdynamik, die unabhängig von der Größe des Moleküls ist. Es ist jedoch bekannt, dass die r -Werte für bestimmte Flüssigkeiten, darunter auch Glyzerin, viel größer sind. Daraus folgen unphysikalisch kleine R_H , die auf eine Verletzung der SED Relation hinweisen.

Aus der Bestimmung von d und r im Rahmen des FFHS-Ansatzes, lässt sich mit Gleichung (3.97) der hydrodynamische Radius R_H direkt über die folgende Relation berechnen:

$$R_H = \sqrt{\frac{9d^2}{4r}} = \frac{3d}{2\sqrt{r}} \quad (3.105)$$

Um die direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu anderen Methoden, wie etwa der dielektrischen Spektroskopie, zu gewährleisten, werden die Relaxationsraten R_1 , unter Ausnutzung des Fluktuations-Dissipations-Theorems, in die Suszeptibilitätsdarstellung^{195,198,199}

$$\omega R_1(\omega) = K_{\text{dip}} [\chi''(\omega) + 2\chi''(2\omega)] \equiv \chi''_{\text{NMR}}(\omega) \quad (3.106)$$

überführt. Neben der besseren Vergleichbarkeit, ermöglicht diese Darstellung die direkte Konstruktion von Masterkurven. Dazu werden die Suszeptibilitätskurven, welche bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen werden, entlang der Frequenzachse verschoben, um eine Superposition der Form $\chi''_{\text{NMR}}(\omega\tau)$ zu erhalten.^{198–200} Die Voraussetzung für dieses Vorgehen ist die Temperaturunabhängigkeit der Form des Verlaufs der α -Relaxation.²⁰¹ Die Gültigkeit dieser Eigenschaft wird Frequenz-Temperatur-Superposition (*frequency-temperature-superposition*, FTS) und Zeit-Temperatur-Superposition (*time-temperature-superposition*, TTS) genannt. Auf diese Weise kann der zur Verfügung stehende Frequenzbereich in Simulationen und Experimenten erweitert werden. Zusätzlich ergibt sich bei Auftragung über die reduzierten Frequenzen $\omega\tau$ eine unmittelbare Vergleichbarkeit zwischen Experiment und Simulation, da beide Methoden die Dynamik auf unterschiedlichen Zeitskalen messen und ohne Skalierung eine direkte Vergleichbarkeit der Kurvenformen nicht möglich wäre. Selbstverständlich würden Messungen bei hohen Temperaturen nicht das selbe Spektrum wie das der Masterkurven zeigen, weil im Bereich hoher Frequenzen die mikroskopische Dynamik dominiert. Der Gesamtverlauf des Spektrums der Masterkurve entspricht dem Spektrum der tiefsten Temperatur, die zur Konstruktion der Masterkurve herangezogen wurde.

3.3 Weitere Methoden

In diesem Abschnitt werden weitere Methoden erklärt, die keine direkte experimentelle Entsprechung besitzen. In Molekulardynamik-Simulationen liegt die vollständige Information über Ort und Impuls jedes Teilchens zu jedem Simulationszeitschritt vor. Aus diesem Grund ist die Menge der Möglichkeiten zur Auswertung der Struktur und Dynamik praktisch unbegrenzt. Diese Tatsache wird in dieser Arbeit ausgiebig ausgenutzt. Auswertungsdetails werden daher nach Möglichkeit an entsprechender Stelle benannt. Einige Methoden sind in ihrer Komplexität so umfangreich, dass eine ausführliche Beschreibung den Lesefluss erheblich stören würde. Daher werden diese im folgenden Abschnitt behandelt.

3.3.1 Bestimmung der Confinementgröße

Zur Untersuchung einer postulierten Kopplung von Lösungsmittel- und Proteindynamik soll die Lösungsmitteldynamik systematisch variiert werden. Ziel ist es, beispielsweise die Lösungsmitteldynamik mittels verschiedener Confinementgrößen zu variieren und den Einfluss auf die Proteindynamik zu untersuchen. In den meisten Experimenten ist eine exakte Kontrolle der Confinementgröße nicht möglich. In der Regel wird Bezug auf die Herstellerangaben genommen. Zudem liegt produktionsbedingt stets eine Verteilung verschiedener Porenradien vor. Außerdem lässt sich nicht kontrollieren, ob sich bei der Probenpräparation oder der Messung das Porenmaterial verändert. So ist es beispielsweise denkbar, dass bei der Untersuchung unterkühlter Flüssigkeiten einsetzende Kristallisation das Porengerüst beschädigt. Diese Probleme treten bei Simulationen nicht auf. Es können beliebige Geometrien vorgegeben und über den gesamten Untersuchungszeitraum stabil gehalten werden. Die Definition der Porengröße ist bei unregelmäßiger Struktur, wie diese beispielsweise bei solvatisierten Proteinen vorliegt, jedoch nicht eindeutig. Üblicherweise wird die Größe implizit über den Solvatationsgrad, dem Verhältnis zwischen Lösungsmittel- und Proteinmasse, angegeben. Der Zusammenhang zwischen Solvatationsgrad und der Dicke der umgebenden Lösungsmittelschicht wird jedoch von Dichte und Struktur des Proteins beeinflusst. Das untersuchte Elastinmodell hat eine höhere Dichte als die untersuchten Myoglobin- und Lysozymmoleküle. Um diesen Effekt zu berücksichtigen, muss die Dicke der Solvathülle ermittelt werden und es ist erstaunlich, dass die Bestimmung dieser Größe nicht trivial ist. In diesem Abschnitt werden verschiedene Möglichkeiten am Beispiel hydratisierter Proteine im Confinement vergleichend gegenübergestellt.

Eine erste Näherung der Wasserschichtdicke kann dadurch erfolgen, dass das Protein durch eine Kugel approximiert wird. Dazu werden die äußeren Proteinatome durch ihren Abstand zum nächsten Wassermolekül bestimmt und anschließend wird eine Kugeloberfläche an diese angepasst. Eine zweite Kugel wird auf die gleiche Weise über die äußeren Wandatome bestimmt. Die Differenz der Kugelradien entspricht der mittleren Wasserschichtdicke. Eine genauere Schätzung wird erreicht, wenn die Kugeln durch Ellipsoide ersetzt werden. Die mittlere Wasserschichtdicke ergibt sich in diesem Fall aus dem geometrischen Mittel der Differenzen der Halbachsen.

Eine weitere, aus Simulationssicht naheliegende, Lösung nutzt die Abstandsbestimmung der Wassermoleküle zu den nächsten Wand- und Proteinatomen. Dazu wird die Hydratationsschicht in Abhängigkeit des Raumwinkels um den Proteinschwerpunkt in kleinere Einheiten unterteilt. Für alle Wassermoleküle einer Einheit werden beide Abstände, zum nächsten Wand- und nächstem Proteinatome, addiert. Die Abstandssummen einer Einheit werden für verschiedene Zeiten ausgewertet. Der Mittelwert der Abstandssummen einer Einheit wird mittels Anpassung einer Normalverteilung bestimmt. Über alle Einheiten gemittelt sollte dieser Wert ein sinnvolles Maß der mittleren Dicke der Hydratationsschicht sein. Ein Problem dieser Methode ist die nicht-kugelförmige Geometrie des Proteins, wodurch eine Einteilung nach Raumwinkeln nicht zu gleichmäßigen Einheiten führt. Die Lösung dieses Problems wird im Zusammenhang mit einer anderen Methode erläutert. Darüber hinaus ergibt sich vor allem für niedrige Solvatationsgrade das Problem, dass die Abstandsvektoren zu den nächs-

ten Wand- oder Proteinatomen nicht senkrecht zu dem liegen, was ein Mensch bei der Betrachtung des Systems als Oberfläche definieren würde – wobei die Definition entsprechender Grenzflächen ebenfalls nicht eindeutig ist.^{202,203} Eine simple Lösung ist es, jeden Punkt des Raumes einer Domäne – Lösungsmittel, Protein oder Wand – in Abhängigkeit der Domänen-Zugehörigkeit des nächst gelegenen Atoms zuzuordnen. Bei dieser Einteilung wird der gesamte zur Verfügung stehende Raum einem Bereich zugeordnet, was zu unphysikalischen Partitionen führen könnte. Eine Korrektur dieses Effekts durch die Einführung eines maximal Abstandes (oder andernfalls Einteilung als freies Volumen) löst das Problem der Geometrie und Auflösungsabhängigkeit nicht. Ein regelmäßiges Gitter könnte bei den starr vorgegebenen Wandatompositionen zu Artefakten führen. Aus diesem Grund wird ein Monte-Carlo-Ansatz verfolgt: Mittels Gleichverteilung werden Punkte zufällig über die gesamte Simulationsbox verteilt und anschließend wird über verschiedene Punkteverteilungen gemittelt. Um die Abstände senkrecht zu den Oberflächen zu bestimmen, wird ein Punktgitter in die Wasserschicht gelegt. Auf diesem Punktgitter wird die lokale Flächennormale einer *impliziten Oberfläche*²⁰⁴ mit Hilfe eines Regressionsverfahrens berechnet. Der Vorteil dieser Methode ist die adjustierbare Größenordnung der relevanten Oberflächendetails, sodass irrelevante Oberflächenvariationen heraus-gemittelt werden können.

Ein interessanter Zusatzeffekt ist, dass es mit diesem Ansatz möglich ist, die Oberflächendiffusion auch für lange Zeiten zu bestimmen. Üblicherweise wird die Diffusionskonstante nur für kurze Zeiten berechnet, da in diesem Fall der Einfluss der Krümmung auf Grund der beschränkten zurückgelegten Distanz gering ist. Die zurückgelegte Distanz lässt sich in diesem Fall direkt aus dem räumlichen Abstand zwischen Anfangs- und Endpunkt berechnen. Für kurze Zeiten ist es unter Umständen nicht möglich eindeutig zu bestimmen, ob die betrachteten Teilchen bereits das diffusive Regime erreicht haben, da der lineare Langzeitverlauf zu kurz für eine eindeutige Bestimmung der Steigung sein kann. Dies ist bei Betrachtung der schematischen Darstellung in Abbildung 2.2b unmittelbar ersichtlich.

Zur korrekten Berechnung der Langzeitdiffusion werden die zurückgelegten Strecken mit dem Dijkstra-Algorithmus²⁰⁵ ermittelt. Dabei wird die kürzeste Verbindung von Start und Endpunkt über die Gitterpunkte bestimmt. Im Anschluss wird der Weg mit einem Polynomzug dritten Grades geglättet.

4 Glycerin

Die Molekulardynamik flüssigen Glycerins wurde in der Forschung mittels verschiedenster experimenteller Methoden umfangreich untersucht. Aufgrund seiner geringen Neigung zur Kristallisation eignet es sich hervorragend als Modellsystem zur Erforschung des Glasübergangs. Für die damit assoziierten Reorientierungsprozesse wurden über einen weiten Temperaturbereich Zeitkonstanten ermittelt, welche von wenigen Picosekunden bis zu einigen Sekunden reichen. Um diesen Zeitbereich abzudecken wurden insbesondere Ergebnisse aus Lichtstreuexperimenten^{201,206–209} und dielektrischer Spektroskopie^{210–213} zusammengetragen.

Die Interpretation des Relaxationsspektrums der Reorientierungsdynamik ist dabei verhältnismäßig einfach,^{195,213,214} da die Charakterisierung des Hauptprozesses, der α -Relaxation, zusammen mit dessen Hochfrequenzflügel,²¹⁴ nicht durch das Auftreten eines sekundären β -Prozesses beeinträchtigt wird. Der Hochfrequenzflügel folgt einem Potenzgesetz und bleibt auch unterhalb der Glasübergangstemperatur $T_g = 186$ K erhalten, wo sich eine exponentielle Temperaturabhängigkeit zeigt.¹⁸⁷

In ihrer bahnbrechenden Arbeit in 1948 konnten Bloembergen, Purcell und Pound²¹⁵ (BPP) den Zusammenhang zwischen der Rate der Spin-Gitter-Relaxation (*spin-lattice relaxation*, SLR) R_1 der Protonen und der Spektraldichte, welche die Fluktuationen ihrer magnetischen Dipol-Dipol-Wechselwirkung beschreibt, aufzeigen. Ihr Ansatz die gemessenen Relaxationsraten R_1 bei unterschiedlichen Larmor Frequenzen ω mit Hilfe von lorentzförmigen Spektraldichten, entsprechend exponentiell abfallenden Korrelationsfunktionen, zu erklären, scheiterte jedoch bei Glycerin. Das war der Auslöser für zahlreiche weitere Messungen über einen weiten Frequenzbereich, um die Details der Spektraldichte von Glycerin zu entschlüsseln. Dabei lieferten Noack et al. 1969 und 1971 bedeutende Beiträge,^{216,217} in deren Rahmen sie Relaxationsraten im Bereich von 10 kHz bis 117 MHz gemessen hatten. Ihre Ansätze zur Beschreibung von $R_1(T, \omega)$ konnten jedoch nicht vollends überzeugen. Die folgenden drei Jahrzehnten brachten wenig Fortschritt beim Verständnis der Protonen SLR. Dies änderte sich erst zum Ende der 90er Jahre mit dem Aufkommen kommerzieller NMR-Spektrometer, die eine zyklische Variation der Feldstärke (*field-cycling*, FC) erlaubten. Mit diesen war es mit vergleichsweise geringem Aufwand und besserem Auflösungsvermögen möglich $R_1(T, \omega)$ in einem Frequenzbereich von 10 kHz bis 30 MHz zu messen. Einige Arbeitsgruppen erreichten mit eigens konstruierten Spektrometern sogar Messbereiche von 100 Hz bis 40 MHz.^{200,218–220}

Wie in Abschnitt 3.2.4 beschrieben, wird die Analyse der Protonen-SLR dadurch erschwert, dass die dominierende Dipol-Dipol-Wechselwirkung sowohl inter- als auch intramolekulare Anteile enthält.¹⁶⁹ Im intramolekularen Anteil wird hauptsächlich Rotationsdynamik gemessen, da die Molekülbindungen die Variation der Abstände zwischen den einzelnen Bestandteilen des Moleküls stark einschränkt. Der intermolekulare Anteil wird jedoch, vor allem bei intermediären Zeiten, sowohl von Rotations- als auch von Translationdynamik bestimmt. Durch die Überlagerung von Messkurven, welche bei verschiedenen Temperaturen aufgenommen und entsprechend der relevanten Dynamik in ihrer Frequenz und Zeit skaliert wurden (*frequency-temperature superposition*, FTS und *time-temperature superposition*, TTS), ist es möglich Überlagerungskur-

ven, sogenannte Masterkurven, zu konstruieren. In einer aktuellen Veröffentlichung¹⁹⁵ wurden auf diese Weise Masterkurven erstellt, die sich über 15 Dekaden erstrecken und nahezu perfekt $R_1(T, \omega)$ reproduzieren. Der Rotationsanteil der Spektraldichte und die damit verbundene Suszeptibilität waren dabei in guter Übereinstimmung, genauso wie der Hochfrequenzflügel, welcher $R_1(T)$ nahe T_g dominiert. Der Translationsanteil konnte mit dem *force-free hard spheres*^{178,185} (FFHS) Modell reproduziert werden. Dieser Ansatz erlaubte die Bestimmung von Diffusionskoeffizienten $D(T)$, welche mit den Messergebnissen der Feldgradienten-NMR übereinstimmen.^{173,193,195} An dieser Stelle sei erwähnt, dass die Analyse von $R_1(T, \omega)$ mit Hilfe der Deuteronen-NMR vereinfacht würde, da bei dieser die intramolekulare quadrupolare Wechselwirkung dominiert und diese somit hauptsächlich molekulare Reorientierung misst.¹⁶⁹ Entsprechende ²H FC Experimente sind in ihrer Durchführung jedoch technisch anspruchsvoller und scheitern an den derzeit verfügbaren Spektrometern,²²¹ obwohl diesbezüglich in jüngster Zeit Fortschritte berichtet wurden.²²² Auf der anderen Seite lieferten andere ²H-NMR Methoden wertvolle Einsichten zur Reorientierungsdynamik von Glycerin.²²³

Trotz aller Komplikationen, die sich bei der Analyse der ¹H FC Messdaten ergeben, ist Glycerin in besonderer Weise geeignet, da die Rotations- und Translationsanteile im Zeit- und Frequenzbereich besonders weit auseinander liegen. Aus diesem Grund können die intra- und intermolekularen Relaxationsanteile gut unterschieden werden, was zu einem bimodalen Relaxationsspektrum führt, welches die Translations- und Rotationsbewegung abbildet. In einer vorangegangenen FC Studie¹⁷³ wurde mittels Isotopenverdünnung die theoretische Annahme¹⁶⁹ bestätigt, dass die niederfrequente Dispersion die Translationsdynamik beschreibt, wohingegen der Hochfrequenzbereich von Rotationsbewegungen herrührt. Eine genauere Betrachtung zeigt, dass die intermolekulare Wechselwirkung nicht nur durch Translationsdynamik sondern auch durch molekulare Rotation moduliert wird. Dies ergibt sich aus der Struktur des Glycerinmoleküls. Eine Rotation des Moleküls bewirkt effektiv eine Verschiebung, da der „Schwerpunkt“ der Spins und der Massenschwerpunkt des Moleküls nicht übereinstimmen. Trotz seines signifikanten Einflusses wurde dieser Effekt der Exzentrizität^{181,182} bisher selten berücksichtigt.

Üblicherweise wird die Separation zwischen Translations- und Rotationsdynamik durch das Verhältnis r der entsprechenden Korrelationszeiten $r = \tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}}$ charakterisiert. Dabei ist die Separation für Glycerin und dessen Homologe²²⁴ viel größer als es aufgrund der Stokes-Einstein-Debye Relation erwartet würde.¹⁹⁷ Der Ursprung dieses Verhaltens könnte im ausgeprägten Wasserstoffbrückennetzwerk liegen, jedoch sind die mikroskopischen Prozesse bisher noch unverstanden. Aus diesem Grund bietet sich eine detaillierte Betrachtung mit Hilfe von Molekulardynamik-Simulationen an.

Aufgrund der enorm gestiegenen verfügbaren Rechenleistung entwickelten sich Simulationen zur molekularen Dynamik innerhalb der letzten Jahrzehnte zu einem umfangreichen Werkzeug zur Untersuchung der komplexen Bewegungen in glasbildenden Systemen. Der limitierten Rechenkapazität geschuldet, beschränkten sich frühe Arbeiten häufig auf die Simulation von Lennard-Jones Systemen oder Kugel-Modellen.²²⁵⁻²²⁷ Trotz dieser Beschränkung gelang es zu zeigen, dass die kooperative Teilchenbewe-

gung für die Glasdynamik von hoher Relevanz ist. Mit der Zeit war es möglich die aufwendig zu berechnende Elektrostatik explizit miteinzubeziehen, was beispielsweise die detaillierte Untersuchung an ionischen Silica-Modellen ermöglichte.^{228–231} Heutzutage sind Simulationsstudien zu molekularen Flüssigkeiten auf Basis von atomistischen Modellen Standard, wobei die Bandbreite der untersuchten Systeme von einfachen Wassermolekülen^{232–234} bis hin zu Polymeren,^{108,235–237} mit einer großen Zahl an internen Freiheitsgraden, reicht. Darüber hinaus wurden in den vergangenen Jahren eine Vielzahl an Glycerinmodellen entwickelt.^{238–244} Giovambattista et al. haben die Eigenschaften fünf prominenter voll-atomistischer (*all-atom*) Kraftfelder (*force-field*, FF) verglichen und kamen zu dem Ergebnis, dass keines der untersuchten Modelle alle thermodynamischen, strukturellen und dynamischen Eigenschaften flüssigen Glycerins gleichzeitig reproduziert.²⁴⁵ Einige Modelle zeigten eine gute Übereinstimmung mit experimentell bestimmten Diffusionskoeffizienten,^{239–244} jedoch fehlt eine detaillierte Betrachtung der glasartigen Dynamik von Glycerin bisher. MD-Simulationen, sowie artverwandte Ab-Initio-Methoden, erwiesen sich als geeignet, um SLR Daten zu berechnen.^{186,246–253} Die Berechnung von Autokorrelationen, wie sie beispielsweise in ²H and ¹⁴N Experimenten aufgrund der dort dominierenden quadrupolaren Wechselwirkung auftreten, sind verhältnismäßig simpel. Bei ¹H-NMR überwiegt jedoch die dipolare Wechselwirkung, bei welcher Kreuzterme berücksichtigt werden müssen. Trotz dieser Schwierigkeit, konnten MD-Simulationsstudien im *Grenzfall schneller Dynamik (extreme-narrowing limit)* erfolgreich die intra- und intermolekularen Beiträge bestimmen.^{186,250–252} Der Vergleich simulierter und gemessener SLR-Daten bietet sich somit an und hat in der Vergangenheit im Bereich der Polymerdynamik bereits wertvolle Erkenntnisse erbracht.²⁵⁴

In den folgenden Abschnitten werden Ergebnisse von MD- und FC-Studien zur ¹H SLR flüssigen Glycerins verglichen, um die Dynamik dieser glasbildenden Flüssigkeit zu erforschen, insbesondere die Ursache der ungewöhnlich großen Separation der Rotations- und Translationszeitskalen. Diese Vergleiche werden über einen weiten Frequenz- und Temperaturbereich direkt auf der Ebene der $R_1(\omega)$ Dispersionen durchgeführt, wobei analog zu Meier et al.¹⁷³ Wasserstoffe in aliphatischen Bindungen und in Hydroxygruppen getrennt aufgelöst werden. Auf diese Weise ist eine Unterscheidung zwischen intra- und intermolekularen Anteilen zur Relaxation möglich. Darüber hinaus erlaubt dieses Vorgehen eine gezielte Untersuchung des dynamischen Verhaltens der einzelnen Molekülbestandteile, was Rückschlüsse über die Relevanz der internen Molekülflexibilität erlaubt. In den meisten Arbeiten, die sich mit dem Glasübergang molekularer Flüssigkeiten befassen, wird implizit angenommen, dass sich die Dynamik durch eine einzige Zeitskala, die der strukturellen Relaxation, beschreiben ließe. Es kann jedoch a priori nicht angenommen werden, dass alle Rotationsfreiheitsgrade eines anisotropen und flexiblen Moleküls wie Glycerin an die strukturelle Relaxation koppeln. Dies gilt in besonderer Weise für den Bereich niedriger Viskosität. Aus diesem Grund wird in dieser Arbeit explizit untersucht, welchen Einfluss die Berücksichtigung der internen Flexibilität des Glycerinmoleküls auf dessen Reorientierungsdynamik hat. Darüber hinaus wird über die intermolekulare Dipolkopplung die Diffusionsbewegung flüssigen Glycerins bestimmt, was Rückschlüsse über die Validität des FFHS-Modells

und die Relevanz des Exzentrizitätseffektes ermöglicht. In experimentellen Untersuchungen erlaubte diese Betrachtung die Interpretation des niederfrequenten Spektralbereiches, welcher einem Wurzelgesetz folgt und sich aus der Diffusionsbewegung dipolar gekoppelter Spins ergibt.^{173,193,195} Die Details sind im Abschnitt 3.2.4 in Gleichung (3.100) aufgeführt. Aufgrund der langreichweitigen Natur ist dessen akkurate Berechnung sehr aufwändig und wurde daher nur in wenigen Simulationsarbeiten erfolgreich zur Berechnung von Diffusionskoeffizienten genutzt.^{186,246,252}

4.1 Simulationsdetails

Die experimentellen Daten wurden von M. Becher über FC Relaxometrie an teildeuterten Glycerinproben über einen Temperaturbereich von 180–360 K ermittelt. Dabei wurden die Proben selektiv an den Kohlenstoffatomen (Glycerin-h3, CD₅OH₃) oder an den Sauerstoffatomen (Glycerin-h5, CH₅OD₃) deuteriert. Die experimentellen Details finden sich in einer gemeinsamen Publikation.²⁵⁵ Die Ergebnisse zu Glycerin-h8 werden einer vorangegangenen Studie entnommen.¹⁹⁵

In den MD Simulationen werden jeweils 2800 Glycerinmoleküle bei Temperaturen von 300K bis 540K in einer kubischen Simulationsbox mit einer Kantenlänge von ~7 nm bei periodischen Randbedingungen mit dem *GROMACS*^{256,257} Softwarepaket (Version 2018.3) simuliert. Als Kraftfeld wird die ladungsneutrale Variante²⁴² des auf *AMBER* basierenden Glycerin-Modells verwendet, welches von Chelli et al.^{240,241} entwickelt und von Blieck et al.²⁴³ modifiziert wurde. Dieses Modell ist etabliert und reproduziert experimentelle Befunde hinsichtlich Dynamik und interner Struktur besser als vergleichbare Modelle.^{245,258} Der Integrationszeitschritt beträgt 2 fs, die Lennard-Jones- und die Coulombwechselwirkungen werden bis zu einer Distanz von 1.2 nm direkt berechnet und für größere Abstände jeweils durch das Particle-Mesh-Ewald Verfahren mit einem Gitterpunktabstand von 0.12 nm approximiert. Die Systeme werden zunächst bei entsprechender Temperatur und konstantem Druck von $p = 1$ bar equilibriert. Dabei werden der Velocity-Rescale Thermostat (*v-rescale*) und der Parrinello-Rahman Barostat²⁵⁹ verwendet. Die NpT Simulationszeit variiert in einem Bereich von 50 ns bis 450 ns. Anschließend werden die equilibrierten Systeme im kanonischen Ensemble (NVT) für 5 ns bis 1.16 μ s simuliert. Die Länge der NVT-Trajektorie übertrifft in jeder Simulation die Zeitkonstante der Strukturrelaxation um mindestens das dreißigfache und gewährleistet so eine hinreichende Statistik. Die zeitliche Auflösung der Simulation richtet sich dabei aus Gründen des Speicherplatzbedarfs nach der Simulationszeit. Um Daten für die Analyse dynamischer Größen bei kurzen Zeiten zu erhalten, wurden zusätzlich kürzere Simulationen mit einer zeitlichen Auflösung von 0.001 ps erzeugt. In Abschnitt 4.2.4 wird gezeigt, dass dieses Vorgehen gerechtfertigt ist.

4.2 Ergebnisse

Glycerin ist ein einfach aufgebautes und gut untersuchtes Molekül. Trotzdem sind viele seiner Eigenschaften unverstanden. Ein umfangreicher Vergleich zwischen experimentell ermittelten und in Simulationen reproduzierten Ergebnissen soll zunächst zeigen, wie valide die aus Simulationen gewonnen Erkenntnisse sind. Dabei wird die Stär-

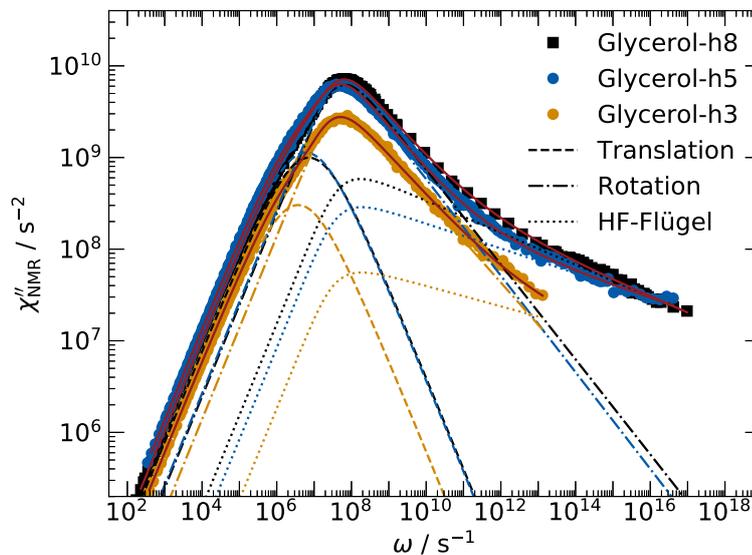


Abbildung 4.1: Masterkurven zu den NMR-Suszeptibilitäten von Glycerin-h3, -h5 (Referenztemperaturen 270 K) und -h8 (Referenztemperaturen 273 K), ermittelt aus Einzelmessungen bei $180 \text{ K} < T < 360 \text{ K}$. Die roten Regressionskurven sind eine Überlagerung aus dem Translationsanteil (FFHS Modell, Strichlinien) und zwei Rotationsanteilen (CD Funktionen), welche jeweils den α -Prozess (Strichpunktlinien) und der Hochfrequenzflügel (Punktlinien) beschreiben.

ke der molekularen Auflösung der MD-Simulationen genutzt, um Erklärungsansätze zu offenen Fragen zu finden. Der Erfolg dieses Vorgehens rechtfertigt die detaillierte Betrachtung wesentlich komplexerer Proteinsysteme.

4.2.1 Intra- und intermolekulare Anteile der ^1H SLR

Um die Simulationsergebnisse besser einordnen zu können, werden zuerst die experimentellen Ergebnisse²⁵⁵ der ^1H FC Relaxometrie ausführlich betrachtet. In Abbildung 4.1 sind die NMR Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{NMR}}(\omega)$ als Masterkurven dargestellt. Dabei werden verschiedene Deuterierungszustände unterschieden. Mit Glycerin-h8 wird der undeuterierte Zustand beschrieben. Werden die aliphatischen Wasserstoffe mit Deuterium ersetzt so erhält man Glycerin-h3, bei welchem nur die Wasserstoffe der Hydroxygruppen zum ^1H FC Signal beitragen. Im umgekehrten Fall erhält man Glycerin-h5 und es werden ausschließlich die aliphatischen Wasserstoffe im Rückgrat des Moleküls gemessen. Die in der Abbildung gezeigten Daten sind über die absolute Frequenz aufgetragen, die sich bei den Referenztemperaturen von 273 K, bzw. 270 K für die teildeuterierten Systeme, ergeben. Es zeigt sich, dass der Verlauf des Spektrums für alle drei Systeme ähnlich ist. Im Bereich hoher Frequenzen ist ein Abflachen der Kurve zu erkennen. Dies entspricht in doppelt-logarithmischer Darstellung einem Übergang von einem Potenzgesetz mit höherem Exponenten, zu einem mit einem kleineren Exponenten. Der linke Teil der Kurve ist mit dem α -Prozess assoziiert und geht bei

Steigerung der Frequenz ω in den *excess-wing* über, in Übereinstimmung mit Ergebnissen der dielektrischen Spektroskopie^{213,260} und dynamischen Lichtstreuung.^{201,209} Die Ähnlichkeit der Kurvenverläufe im Bereich hoher Frequenzen für die unterschiedlich deuterierten Glycerinmoleküle lässt darauf schließen, dass die Abweichung des α -Prozesses vom einfachen Debye-Modell für alle Molekülbestandteile gleich ist. Bei niedrigen Frequenzen schiebt sich ein Schulterbereich aus dem Hauptpeak. Dieser kann auf die intermolekulare dipolare Relaxation, welche von der Translationsdynamik der Moleküle herrührt, zurückgeführt werden. Diese Zuordnung wurde durch eine experimentelle Studie zur Isotopenverdünnung bestätigt.¹⁷³ Die Autoren dieser Studie beobachteten, dass bei der Verdünnung von protoniertem Glycerin mit volldeuteriertem Glycerin die Ausbildung des Schulterbereiches unterdrückt wird, wohingegen der Hauptpeak unverändert blieb. Vollständig deuteriertes Glycerin trägt nicht zum Signal der ^1H FC Relaxationsmessung bei, wodurch bei steigendem Grad der Verdünnung die räumlichen Abstände zwischen den beitragenden Molekülen vergrößert werden. Dieses Ergebnis bestätigt die Interpretation, dass die Ausbildung der Schulter intermolekularen Beiträgen entstammt. Der Hauptpeak resultiert demnach aus der intramolekularen Relaxation, welche im wesentlichen durch Reorientierungsprozesse der Glycerinmoleküle verursacht wird.

Es ist auffällig, dass die Amplitude für Glycerin-h3 kleiner als für die beiden anderen Systeme ist, was sich auf die geringere Protonendichte zurückführen lässt, welche das zweite Moment der dipolaren Wechselwirkung und somit die Stärke der Kopplungskonstante K_{dip} bestimmt, siehe Gleichung (3.90). Dessen ungeachtet liegen alle Maxima bei der gleichen Frequenz, sodass die Rotations-Korrelationszeiten τ_{rot} nicht vom betrachteten Teilsystem abhängen. Dieses Ergebnis ist überraschend, denn in einwertigen Alkoholen hängt die Position des Hauptpeaks davon ab, zu welcher chemischen Gruppe die Protonen gehören,²⁶¹ was auf anisotrope molekulare Bewegung oder gruppenabhängige interne Dynamik schließen lässt. Im Gegensatz dazu ist die Erkenntnis, dass die Rotationsdynamik von Glycerin-h3 und Glycerin-h5 auf der gleichen Zeitskala stattfindet, ein Hinweis darauf, dass Glycerin isotrope Reorientierung als starres Molekül vollzieht. Tatsächlich merkten Schnauss et al.²⁶² bereits 1992 an, dass sich das Glycerinmolekül im Rahmen des α -Prozesses als Einheit verhalte, auch wenn es in Wahrheit flexibel ist – „*the glycerol 'molecule' moves as an entity as far as the alpha process is concerned*“. Dieser Punkt wird bei Betrachtung der Simulationsergebnisse, die eine große zeitliche Separation der internen Flexibilität und der Reorientierungsdynamik aufzeigen, ausführlicher diskutiert.

Dem Ansatz vorangegangener Arbeiten¹⁹⁵ folgend werden die NMR-Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{NMR}}(\omega)$ durch drei Beiträge beschrieben. Die niederfrequente Schulter wird mittels eines Modells frei diffundierender harter Kugeln (*force-free hard spheres*, FFHS) beschrieben und der der α -Relaxation entsprechende Hauptpeak und der Hochfrequenzflügel jeweils mit einer Cole-Davidson (CD) Funktion. Die zufriedenstellende Übereinstimmung der so ermittelten Regressionskurven ist in Abbildung 4.1 zu sehen. Die zugehörigen Fit-Parameter sind in Tabelle 4.2 aufgelistet. Obwohl es den dargestellten Relaxationsspektren nicht direkt anzusehen ist, weicht der Regressionsparameter für die Breite des Hauptpeaks für Glycerin-h3 ($\beta_{\text{CD}}^{\alpha} = 0.48$) im Vergleich zu Glycerin-

h5 ($\beta_{\text{CD}}^{\alpha} = 0.58$) und Glycerin-h8 ($\beta_{\text{CD}}^{\alpha} = 0.57$) nach unten ab. Bei Betrachtungen in der Zeit-Domäne sind gestreckte Exponentialfunktionen (*Kohlrausch-Williams-Watts*, KWW) zur Approximation üblicher, weshalb an dieser Stelle erwähnt werden soll, dass die letzteren Werte für $\beta_{\text{CD}}^{\alpha}$ einem Streckungsparameter $\beta_{\text{KWW}}^{\alpha} \approx 0.71$ entsprechen.²⁶³ Darüber hinaus ist Tabelle 4.2 zu entnehmen, dass sich die relativen Beiträge zur Gesamtrelaxation, ausgedrückt durch die entsprechenden Kopplungskonstanten k_{trans} , k_{rot}^{α} und $k_{\text{rot}}^{\text{ew}}$ für die drei Glycerinsysteme unterscheiden. Während der Hauptpeak aus der Reorientierung der Moleküle entstammt, entspringt der Hochfrequenzflügel einem der α -Relaxation vorgelagerten Sekundärprozess. Die Interpolation des Gesamtspektrums dient dazu, die dynamischen Eigenschaften der unterschiedlichen Komponenten zu vergleichen. Aus Gleichung (3.96) wird der durchschnittliche Minimalabstand d und die dazugehörige Spindichte ρ_{H} bestimmt. Es zeigt sich, dass der Wert für d für Glycerin-h3 größer als für Glycerin-h5 ist. Im Abschnitt 4.2.3 zur Translationsdynamik wird dieses Ergebnis anhand des statischen Strukturfaktors $S(q)$ mit Hilfe der Simulationsergebnisse erläutert. Jedoch liegen beide Werte in der Größenordnung des Doppelten des Van-der-Waals-Radius $r_{\text{vdW}} = 0.27 \text{ nm}$ für Glycerin.¹⁹⁶ Die Rotationskorrelationszeiten der verschiedenen Glycerinsysteme sind im Wesentlichen identisch, jedoch unterscheiden sich die entsprechenden Streckungsparameter geringfügig. Um einen direkten Vergleich zu den Simulationsergebnissen zu ermöglichen, werden zwei-komponentige Regressionskurven bestimmt, bei denen der Anteil des Hochfrequenzflügels ignoriert wird. Bei Temperaturen weit oberhalb der Glasübergangstemperatur T_{g} dominiert im Hochfrequenzbereich die mikroskopische Dynamik der Moleküle. Eine Separation zwischen dieser und anderen Prozessen erfolgt erst bei tieferen Temperaturen, die aufgrund der langsamen Dynamik sehr aufwändig zu simulieren wären. Folglich wird dieser Bereich in den Simulationsergebnissen nicht betrachtet. Die sich daraus ergebenden Regressionsparameter für die Breite des Hauptpeaks β_{CD} sind ebenfalls in Tabelle 4.2 aufgeführt. Diese sind für die unterschiedlichen Glycerinsysteme praktisch identisch, weichen im Vergleich der Werte für $\beta_{\text{CD}}^{\alpha}$ der drei-komponentigen Regressionsfunktion jedoch deutlich nach unten ab. Offensichtlich hat der relative Beitrag des Hochfrequenzflügels zum Gesamtspektrum einen großen Einfluss auf die gemessene Breite des Hauptpeaks. Des Weiteren wird der Vergleich der Ergebnisse dadurch erschwert, dass die Parameter der zwei-komponentigen Regressionskurven von der Wahl des berücksichtigten Intervalls abhängen,²⁶⁴ welches so gewählt wurde, dass die Region des Hauptpeaks bestmöglich approximiert wurde.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der MD Simulationen von Glycerin-h3 und -h5 beschrieben. In Abbildung 4.2 sind die aus den Korrelationsfunktionen berechneten Suszeptibilitäten χ''_{NMR} über die reduzierte Frequenz $\omega\tau_{\text{rot}}$ dargestellt. Anders als in den experimentellen Analysen erfolgt die Bestimmung der Zeitkonstanten $\tau_{\text{rot}}(T)$ nicht aus der Anpassung (engl. *fit*) von Regressionskurven an das Spektrum des Gesamtsystems. Stattdessen ermöglicht die Simulation die Separation intra- und intermolekularer Anteile der Relaxation. Daher wird zur Bestimmung der Rotationskorrelationszeiten $\tau_{\text{rot}}(T)$ der intramolekulare Anteil ausgewertet, bei welchem Translationsdynamik aufgrund der Molekülbindungen stark unterdrückt ist (vgl. Einschub Abb. 4.4). Die in Abbildung 4.2 dargestellten Überlagerung der Kurven ergibt sich durch Reskalierung der Zeitachse ohne weitere Anpassung. Beim Vergleich der experimentell gemessenen

Tabelle 4.1: Parameter der an die gemessenen und simulierten (sim) NMR-Suszeptibilitäten von Glycerin-h3, -h5 und -h8 angepassten Regressionsfunktion (3.98). Zur Bestimmung der Breite wurden jeweils zwei (β_{CD}^α) or eine CD Funktion (β_{CD}) genutzt.

sample	h3	h5	h8	h3 sim	h5 sim
k_{trans} in s^{-2}	$2.61 \cdot 10^8$	$9.54 \cdot 10^8$	$8.43 \cdot 10^8$	$2.60 \cdot 10^8$	$7.14 \cdot 10^8$
k_{rot}^α in s^{-2}	$2.56 \cdot 10^9$	$4.95 \cdot 10^9$	$5.64 \cdot 10^9$	$2.85 \cdot 10^9$	$5.84 \cdot 10^9$
k_{rot}^{ew} in s^{-2}	$2.74 \cdot 10^8$	$1.09 \cdot 10^9$	$1.32 \cdot 10^9$		
k_{rot}^{ew}/K_{dip}	0.09	0.16	0.17		
k_{trans}/K_{dip}	0.08	0.14	0.11	0.08	0.11
β_{CD}^α (2), ± 0.01	0.48	0.58	0.57		
β_{CD} (1), ± 0.01	0.45	0.47	0.48	0.27	0.48
d in nm	0.45	0.35	0.42	0.45	0.38

Suszeptibilitäten in Abb. 4.1 mit den aus Simulationen berechneten in Abb. 4.2 können die folgenden qualitativ beschriebenen Gemeinsamkeiten festgestellt werden: Der Ansatz der Frequenz-Zeit-Superposition funktioniert für beide Datensätze und führt jeweils zu einer Masterkurve mit geringer Streuung. Im Bereich niedriger Frequenzen ist die Ausbildung eines Schulterbereichs zu erkennen, welcher durch die Fluktuationen der intermolekularen Dipol-Wechselwirkung als Resultat relativer Translation der Moleküle hervorgerufen wird. Die Position der Hauptpeaks unterscheidet sich nicht für Glycerin-h3 und Glycerin-h5. Die Amplitude des Hauptpeaks ist für Glycerin-h3 kleiner als für Glycerin-h5, wobei die Absolutwerte für Simulation und Experiment in guter Übereinstimmung sind. Die Flanke nach dem Hauptpeak ist in beiden Fällen für Glycerin-h3 flacher als für Glycerin-h5.

Um die Ergebnisse in quantitativer Form vergleichen zu können, werden analog zur experimentellen Untersuchung zwei-komponentige Regressionsfunktionen an die Simulationsdaten, unter Aussparung des von interner Dynamik dominierten Hochfrequenzbereiches, angepasst. Die Ergebnisse dieser Analyse sind ebenfalls in Tabelle 4.2 mit aufgeführt und in Abb. 4.2 mit abgebildet. Die auf diese Weise bestimmten β_{CD} stimmen für Glycerin-h5 gut überein, wohingegen für Glycerin-h3 die Simulationen einen kleineren Wert liefern. Obwohl die entsprechenden Korrelationszeiten der beiden Glycerinvarianten praktisch identisch sind, zeigt die Abweichung der Streckungsparameter, dass ein klassisches Modell, wie es in MD Simulationen genutzt wird, nicht in der Lage ist die Dynamik der Wasserstoffbrückenbindungen vollständig realistisch abzubilden. Auf der anderen Seite stimmen die Werte von k_{trans} und k_{rot}^α für Glycerin-h3 gut überein, wohingegen das Verhältnis k_{trans}/k_{rot}^α für Glycerin-h5 im Experiment größer ist als in der Simulation. Dies könnte ein Hinweis auf eine unzureichende Reproduktion der Konformationsverteilung im verwendeten Glycerinmodell sein. Es ist bekannt, dass die molekulare Konfiguration stark von den verwendeten Kraftfeldparametern abhängt²⁴⁵ und auch aus experimenteller Sicht ist die genaue Verteilung keinesfalls geklärt.²⁶⁵ Auf dieses Problem wird an späterer Stelle in diesem Abschnitt eingegangen. Dessen ungeachtet ergeben sich mit beiden Methoden ähnliche Werte für den

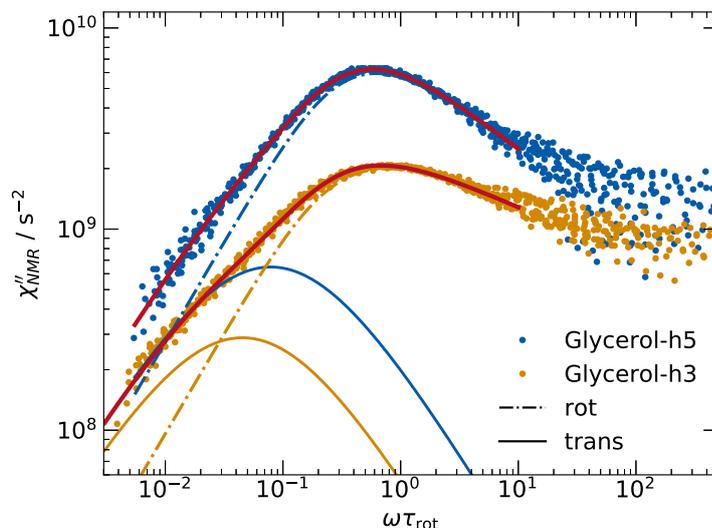


Abbildung 4.2: Simulierte NMR-Suszeptibilitäten von Glycerin-h3, -h5 und -h8 als Funktion der reduzierten Frequenz $\omega\tau_{\text{rot}}$. Die Rotationskorrelationszeiten τ_{rot} der untersuchten Temperaturen $300\text{ K} < T < 540\text{ K}$ wurden direkt aus den intramolekularen Anteilen (s. Einschub in Abb. 4.4) ermittelt. Die roten Regressionskurven sind eine Überlagerung aus dem Translationsanteil (FFHS Modell, Volllinien) und einem Rotationsanteil (CD Funktion, Strichpunktlinien). Der von der schnellen internen Dynamik dominierte Hochfrequenzbereich wurde von der Analyse ausgeschlossen.

molekularen Minimalabstand d der entsprechenden Glycerinvariante.

Im Folgenden werden Zeitkonstanten τ_α des α -Prozesses, welche mittels verschiedener experimenteller Methoden ermittelt wurden, mit den Ergebnissen der Simulation verglichen. Dazu sind in Abbildung 4.3 die Rotationskorrelationszeiten τ_{rot} der simulierten intramolekularen Anteile (s. Einschub Abb. 4.4) zusammen mit Zeitkonstanten dargestellt, welche über verschiedene experimentelle Methoden bestimmt wurden. Es zeigt sich über einen großen Temperaturbereich eine gute Übereinstimmung. Bei näherer Betrachtung der MD Ergebnisse fällt jedoch auf, dass die Temperaturabhängigkeit der τ_{rot} im Vergleich zu den experimentellen Werten geringfügig kleiner ist. Dies wird bei der Betrachtung der $\tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}}$ Verhältnisse an späterer Stelle relevant. Darüber hinaus zeigt sich, dass sich die Zeitkonstanten der Glycerinvarianten nicht wesentlich unterscheiden, was dafür spricht, dass die betrachteten Glycerinmoleküle eine überwiegend isotrope Reorientierung als Einheit vollführen.

Wie bereits erwähnt ist die Separation von intra- und intermolekularen Relaxationsbeiträgen in MD Simulationen möglich. Abbildung 4.4 zeigt die intramolekularen Suszeptibilitäten χ''_{intra} am Beispiel von χ''_{intra} von Glycerin-h5. Im Einschub der Grafik zeigt sich, dass sich die $\chi''_{\text{intra}}(\omega)$ mittels einfacher CD Funktionen gut approximieren lassen. Die auf diese Weise ermittelten τ_{rot} des α -Prozesses wurden in den Abbildun-

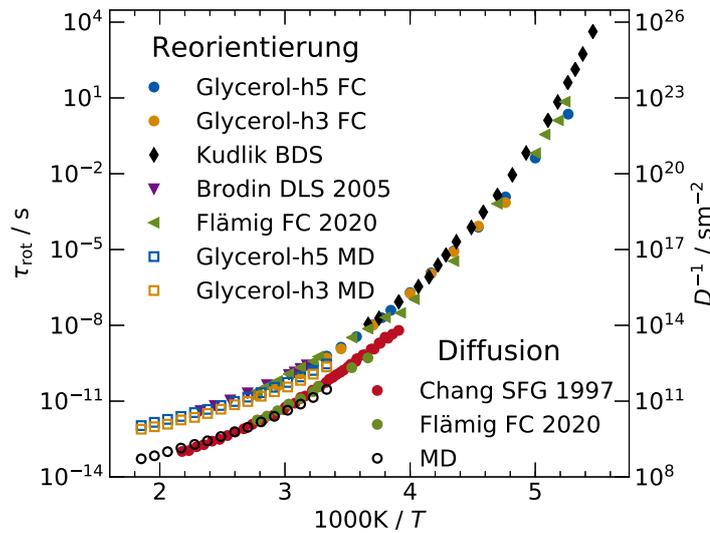


Abbildung 4.3: Korrelationszeiten der α -Relaxation τ_{rot} und inverse Selbstdiffusionskoeffizienten D^{-1} von Glycerin. Eigene MD-Ergebnisse im Vergleich zu experimentellen Daten: FC Relaxometrie an Glycerin-h3 und -h5²⁵⁵, breitbandige dielektrische Spektroskopie²⁶⁶ (BDS), dynamische Lichtstreuung²⁶⁷ (DLS), Diffusometrie im statischem Feldgradienten²⁶⁸ (SFG) und FC Relaxometrie an Glycerin-h8¹⁹⁵ (Flämig).

gen 4.2 und 4.3 genutzt. Weiter dienen diese zur Skalierung der Frequenz, wie im Hauptteil der Grafik dargestellt. Die so skalierten Kurven überlappen zu einer einzigen Masterkurve und bestätigen damit, dass der Ansatz der FTS für die Rotationsdynamik des untersuchten Glycerinmodells funktioniert, wie es bereits in Abbildung 4.2 zu vermuten war. Abweichungen ergeben sich lediglich im Bereich hoher Frequenzen aufgrund der internen Moleküldynamik, welche schneller abläuft als die α -Relaxation. Zum Vergleich ist die entsprechende experimentelle Masterkurve, welche mittels Isotopenverdünnung¹⁷³ experimentell ermittelt wurde, mit eingezeichnet. Es zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen Simulation und Experiment. Kleinere Abweichungen treten lediglich im Bereich hoher Frequenzen auf.

In Abbildung 4.5 werden die frequenzskalierten intermolekularen Suszeptibilitäten χ''_{inter} von Glycerin-h5 für verschiedene Temperaturen gezeigt. Vor allem bei tiefen Temperaturen ist zu erkennen, dass sich das Spektrum aus drei Beiträgen zusammensetzt. Bei hohen Frequenzen zeigt sich schnelle Dynamik. Diese wird durch die Vibrationsbewegung der Moleküle und der damit verbundenen kleinamplitudigen Abstandsmodulation zwischen den Spins, verursacht. Wie erwartet steigt die Separation der Frequenzbereiche zwischen molekularer Vibrationsbewegung und nachgelagerten dynamischen Prozessen bei einem Absenken der Temperatur. Der Rest des Spektrums besteht aus dem Hauptpeak und einem Schulterbereich bei niedrigen Frequenzen. Dabei zeigt sich anhand des Hauptpeaks der Effekt der Exzentrizität: Die Spins liegen im Allgemeinen nicht im Massenschwerpunkt der Glycerinmoleküle, wodurch Rotati-

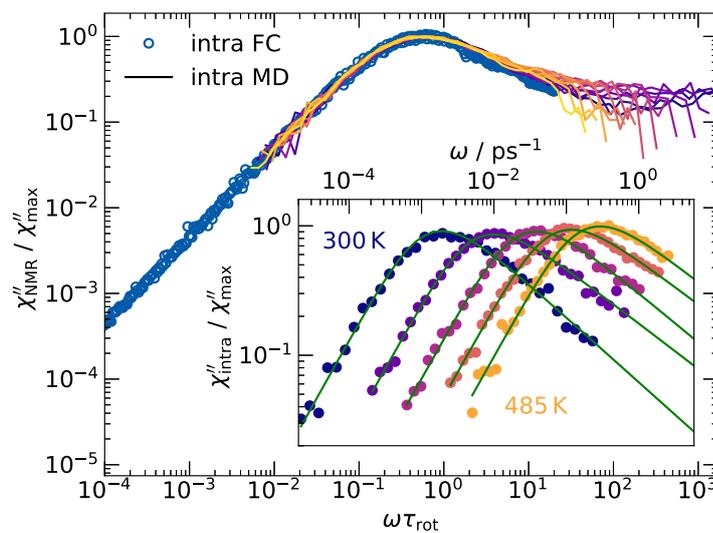


Abbildung 4.4: Masterkurven der intramolekularen Suszeptibilität χ''_{intra} aufgetragen über die reduzierte Frequenz $\omega \tau_{\text{rot}}$. Die MD Daten werden mit Werten einer experimentellen Studie¹⁷³ verglichen. Zur besseren Vergleichbarkeit wurden die Amplituden in der Höhe auf die entsprechenden Maxima χ''_{max} skaliert. Der Einschub zeigt die simulierten $\chi''_{\text{intra}}(\omega) / \chi''_{\text{max}}(T = 485 \text{ K})$ für verschiedene Temperaturen über die unskalierte Frequenz. Der von interner Dynamik dominierte Hochfrequenzbereich wurde ausgeblendet. Die grünen Linien zeigen CD Fits die zur Bestimmung von τ_{rot} genutzt wurden.

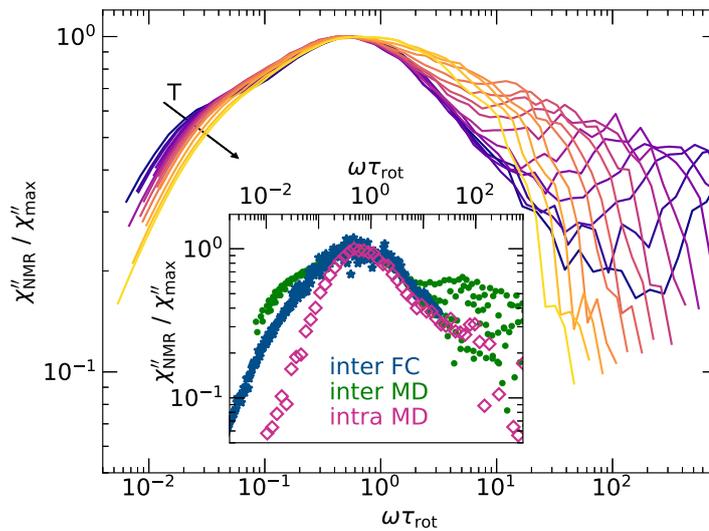


Abbildung 4.5: Intermolekulare Suszeptibilität χ''_{inter} von Glycerin-h5 über reduzierte Frequenz $\omega\tau_{\text{rot}}$ aufgetragen. Der Hauptteil der Grafik zeigt MD Ergebnisse über einen Temperaturbereich $300\text{ K} < T < 540\text{ K}$. Im Einschub der Grafik werden experimentelle (FC) intermolekulare Suszeptibilitäten mit simulierten (MD) intra- und intermolekularen verglichen. Die Kurven wurden in ihren Höhen über die entsprechenden Maxima χ''_{max} skaliert.

onsprozesse unweigerlich eine intermolekulare Abstandsmodulation bewirken, welche die intermolekulare dipolare Wechselwirkung beeinflusst. Dass molekulare Rotationsbewegungen nicht nur auf die intramolekularen sondern auch auf die intermolekularen Relaxationsbeiträge einen großen Einfluss haben, wurde über allgemeine Überlegungen in Gleichung (3.93) bereits antizipiert. Der Schulterbereich wird von der relativen Diffusion der Moleküle verursacht. Dies wird in Abschnitt 4.2.3 näher erläutert. Es zeigt sich, dass die Separation zwischen Diffusionsschulter und Hauptpeak mit einem Absenken der Temperatur steigt, was an Hand experimenteller Befunde nicht zu erwarten war. Dies hat zur Folge, dass das Verhältnis $r = \tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}}$ temperaturabhängig ist und damit der Ansatz der FTS anders als im Experiment für das simulierte Glycerinmodell nicht gültig ist. Jedoch ist die Abweichung so gering, dass diese in den Gesamtspektren in Abb. 4.2 nicht zu erkennen ist.

Im Einschub der Abbildung 4.5 sind die simulierten χ''_{inter} und χ''_{intra} dargestellt, um die Sinnhaftigkeit der oben beschriebenen Zuordnung zu unterstreichen. Es ist auch zu sehen, dass der Hauptpeak, welcher dem Rotationsanteil entspricht, in beiden Beiträgen sehr ähnlich verläuft, was die heuristisch eingeführte Zusammenfassung der beiden Rotationsanteile in Gleichung (3.94) rechtfertigt. Darüber hinaus ist auch der intermolekulare Anteil der experimentellen Daten abgebildet. Es zeigt sich im Bereich des Hauptpeaks ein ähnlicher Kurvenverlauf, jedoch ist der relative Anteil des Diffusionsbeitrags bei den Simulationsdaten größer. Es muss jedoch erwähnt werden, dass bei

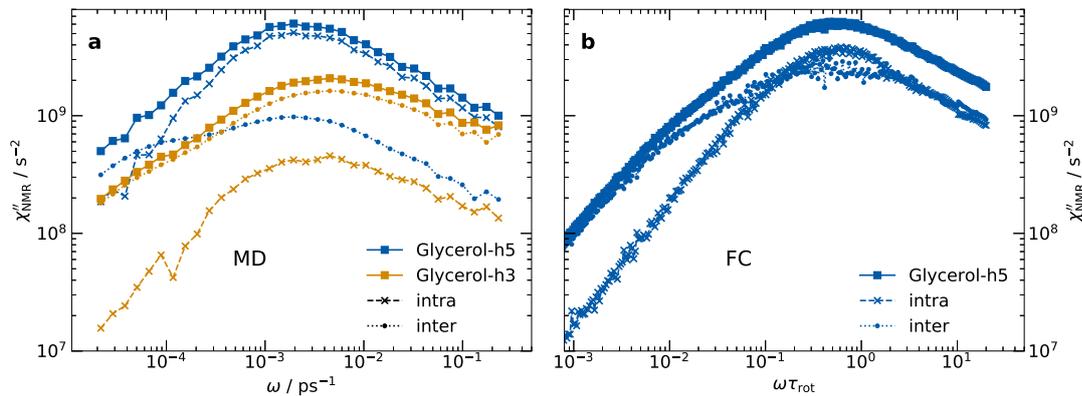


Abbildung 4.6: (a) Simulierte NMR Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{NMR}}(\omega)$ von Glycerin-h3 und Glycerin-h5 bei 300 K zusammen mit den entsprechenden intramolekularen (χ''_{intra}) und intermolekularen (χ''_{inter}) Beiträgen. (b) Entsprechende experimentelle Masterkurven für Glycerin-h5.¹⁷³

der Konstruktion der intermolekularen Masterkurven, wie in vorangegangenen Studien diskutiert,^{173,269} ein gewisser Handlungsspielraum vorhanden ist.

Als nächstes wird der Frage nachgegangen, in welchem Verhältnis die intra- und intermolekulare Relaxationen zur Gesamtre Relaxation beitragen. Dieses hängt von der Verteilung der Protonen ab, welche über die molekulare Konformation bestimmt wird. Darüber hinaus unterscheiden sich diese, je nachdem, ob die betrachteten Protonen Teil einer Hydroxygruppe oder einer aliphatischen Verbindung sind. In Abbildung 4.6 sind die Gesamtsuszeptibilitäten $\chi''_{\text{NMR}}(\omega)$ für Glycerin-h5 und Glycerin-h3 in ihre intra- und intermolekulare Beiträge zerlegt. In 4.6a sind die Ergebnisse der Simulation bei 300 K gezeigt. Das Gesamtspektrum von Glycerin-h3 wird fast ausschließlich von dessen intermolekularem Anteil $\chi''_{\text{inter}}(\omega)$ bestimmt, dessen Beitrag fast eine Größenordnung über dem des intramolekularen liegt. Im Gegensatz dazu wird die Suszeptibilität $\chi''_{\text{NMR}}(\omega)$ bei Glycerin-h5 vom intramolekularen Anteil $\chi''_{\text{intra}}(\omega)$ dominiert, bis auf den niederfrequenten Bereich, in welchem der intermolekulare Anteil $\chi''_{\text{inter}}(\omega)$ überwiegt. Dieser Unterschied kann mit der unterschiedlichen Position der Protonen im Glycerinmolekül begründet werden. Die in Glycerin-h3 betrachteten Hydroxy-Wasserstoffe bilden intermolekulare Wasserstoffbrückenbindungen und sind aus diesem Grund Protonen anderer Moleküle näher als denen des eigenen Moleküls. Im Gegensatz dazu ist der Abstand der direkt benachbarten Wasserstoffe der Methylengruppen in Glycerin-h5 viel geringer als intermolekulare Abstände. In Abbildung 4.6b sind die experimentellen Entsprechungen für Glycerin-h5 abgebildet.¹⁷³ Auch hier zeigt sich, dass $\chi''_{\text{inter}}(\omega)$ den Bereich niedriger Frequenzen dominiert, während $\chi''_{\text{intra}}(\omega)$ im Bereich des Hauptpeaks überwiegt. Der Unterschied zwischen den Beiträgen ist im Experiment geringer als in den Simulationen, was als weiterer Beleg für eine unzureichend reproduzierte Konformationsstatistik gewertet werden kann. Malcolm Levitt²⁷⁰ merkt an, dass die schnelle Librationsbewegung der Protonen effektiv zu einer Absenkung der Kopplungskonstante gegenüber theoretisch ermittelten Werten führt. Der Einfluss dieses Effekts ist für die

direkt benachbarten Wasserstoffe der Methylengruppe am größten und kann durch die klassischen Modelle der MD Simulation nicht realistisch nachgebildet werden.

4.2.2 Simulationsergebnisse zur molekularen Reorientierung

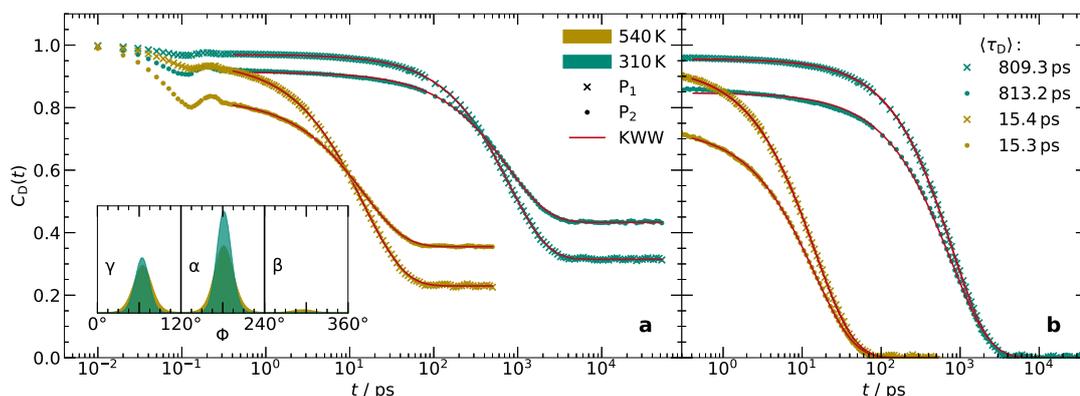


Abbildung 4.7: (a) Diederkorrelationsfunktionen $C_D(t)$ der OCCC-Diederwinkel Φ für Glycerin bei 310 K und 540 K ausgewertet mit den Legendrepolynomen ersten (P_1) bzw. zweiten Grades (P_2). Im Einschub sind die Verteilungen der Diederwinkel Φ abgebildet, welche die Höhe der Langzeitplateaus beeinflussen. (b) $C_D(t)$, renormiert nach Subtraktion des Langzeit-Plateaus. Die mittleren Korrelationszeiten $\langle \tau_D \rangle$ sind praktisch identisch für beide Legendrepolynome.

In diesem Abschnitt werden die Stärken der MD Simulation ausgenutzt, um die molekulare Reorientierungsdynamik von Glycerin im Detail zu untersuchen. Insbesondere wird die im Vorfeld aufgeworfene Frage geklärt, inwieweit Glycerin als starres Molekül aufgefasst werden kann. Üblicherweise wird die Konformation eines Glycerinmoleküls über die beiden Diederwinkel Φ definiert, welche die relative Lage des äußeren Sauerstoffatoms (O) zu der von den drei Kohlenstoffatomen (C) aufgespannten Ebene beschreiben.²⁷¹ Aus sterischen Gründen gibt es drei Vorzugsorientierungen, welche

Tabelle 4.2: Regressionsparameter der KWW-Funktionen, welche an die in Abbildung 4.8 dargestellten Korrelationskurven für Glycerin bei 300 K angepasst wurden.

	a	τ_k in ps	β_k	$\langle \tau \rangle$ in ps
C_2 : CH	0.858	218	0.624	312
C_2 : OH	0.826	81.2	0.503	160
G_{intra} : h5	0.860	232	0.632	327
G_{intra} : h3	0.807	138	0.519	258
C_D : OCCC	0.854	1139	0.874	1420

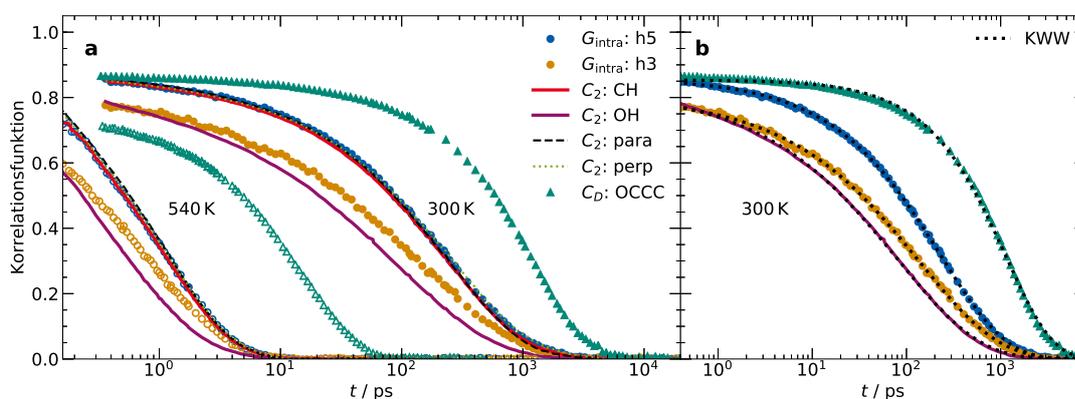


Abbildung 4.8: (a) Korrelationsfunktionen zur Reorientierungsdynamik der Glycerinmoleküle bei 300 K und 540 K. Insbesondere werden $G_{\text{intra}}(t)$ der Glycerinvarianten h3 und h5 mit den Rotationsautokorrelationsfunktionen $C_2(t)$ der C–H und O–H Bindungsvektoren verglichen. Zusätzlich werden $C_2(t)$ der Einheitsvektoren entlang des Molekürückgrats (para) und senkrecht (perp) zu der von diesen C aufgespannten Ebene dargestellt. Darüber hinaus sind die Diederkorrelationsfunktionen $C_D(t)$, welche die internen Torsionsbewegung und damit inhärente Flexibilität der Moleküle charakterisieren, abgebildet. (b) KWW-Regressionskurven (Punktlinien) für Glycerin bei 300 K. Die entsprechenden Regressionsparameter sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst.

mit griechischen Buchstaben bezeichnet werden. Mit α wird die Anordnung im Diederwinkelbereich $120^\circ < \Phi \leq 240^\circ$ bezeichnet, $240^\circ < \Phi \leq 360^\circ$ entspricht β und $0^\circ < \Phi \leq 120^\circ$ entspricht γ . Die Verteilungen des verwendeten Glycerinmodells sind im Einschub der Grafik 4.7 dargestellt.

Um die interne Flexibilität der Glycerinmoleküle zu klären, wird unter anderem die zeitliche Variation der Diederwinkel betrachtet. Es gibt viele Möglichkeiten dies zu tun und in der Literatur gibt es keine einheitliche Methode. In Analogie zu dielektrischen Experimenten und NMR-Größen bietet es sich an Korrelationsfunktionen aus dem ersten oder zweiten Legendrepolynom der zeitlich veränderlichen Diederwinkeldifferenz $\Delta\Phi(t)$ zu bilden. In Abbildung 4.7a sind diese bei 310 K und 540 K für den OCCO-Diederwinkel, welcher die Konformation des Glycerinmoleküls definiert, dargestellt. Die Präsenz bevorzugter Winkel Φ führt dazu, dass auch für lange Zeiten kein vollständiger Korrelationsabfall erfolgen kann, weshalb die Korrelationsfunktionen nicht gegen Null sondern gegen ein Langzeitplateau streben. Um zu verstehen warum die Plateauhöhen temperaturabhängig sind, sind im Einschub der Grafik die entsprechenden Diederwinkelverteilungen abgebildet. Es zeigt sich, dass die Verteilung bei höheren Temperaturen verbreitert ist. Zusätzlich ist zu erkennen, dass der energetisch unvorteilhafte Winkelbereich β bei höheren Temperaturen stärker besetzt ist. Durch Abzug des entsprechenden Langzeitplateaus und anschließender Renormierung erhält man die in Abbildung 4.7b gezeigten Korrelationsfunktionen. Die mittels KWW-Funktionen ermittelten mittleren Korrelationszeiten $\langle\tau_D\rangle$ sind für beide Legendrepolynome praktisch identisch. Ein zeitlicher Korrelationsabfall bedeutet, dass das genutzte Glycerinmodell in der Lage ist, Konformationsänderungen aufgrund interner Torsionsbewegung zu vollführen. Der Grad an interner Flexibilität nimmt wie erwartet mit steigender Temperatur zu. Um die Reorientierung der Moleküle besser charakterisieren zu können, werden Rotationsautokorrelationsfunktionen $C_2(t)$ weiterer Vektoren berechnet, die die Orientierung des Moleküls charakterisieren. Diese sind für die Temperaturen 300 K und 540 K in Abbildung 4.8 zusammen mit den Diederkorrelationsfunktionen $C_D(t)$ dargestellt. Alle Kurven lassen sich gut durch KWW-Funktionen approximieren, wie in Abbildung 4.7b für die Daten zu 300 K gezeigt wird. Die entsprechenden Regressionsparameter sind in Tabelle 4.2 zusammengefasst. Zunächst wird die Betrachtung auf die Korrelationsabfälle der $C_2(t)$ für die C–H Bindungsvektoren fokussiert. Es zeigt sich, dass diese mit den Kurvenverläufen der Funktionen $g_{\text{intra}}(t)$ der aliphatischen Wasserstoffe von Glycerin-h5 übereinstimmen. Da die C–H Bindungen bis auf Vibrationsbewegungen relativ starr sind, kann eine Abstands- und Winkelmodulation nur durch molekulare Konformationsänderungen des Glycerinmoleküls oder durch eine Reorientierung des Gesamtmoleküls erfolgen. Konformationsänderungen gehen einher mit Diederwinkelsprüngen, die zu einem Abfall der Diederkorrelationsfunktion $C_D(t)$ führen. Wie an deren relativen Lage zu den restlichen Korrelationsabfällen in Abbildung 4.7 ersichtlich ist, erfolgt deren Abfall auf einer Zeitskala, die sich um eine Größenordnung von der übrigen Dynamik unterscheidet. Das bedeutet, dass das simulierte Glycerinmodell zwar nicht starr ist, die die interne Flexibilität charakterisierende Dynamik jedoch auf einer anderen Zeitskala als die Reorientierungsdynamik stattfindet. Dieser Befund erklärt, weshalb Glycerin aus Sicht des α -Prozesses als starres Molekül wirkt.²⁶² Zusätzlich werden in der gleichen Abbildung $C_2(t)$ der Einheitsvektoren

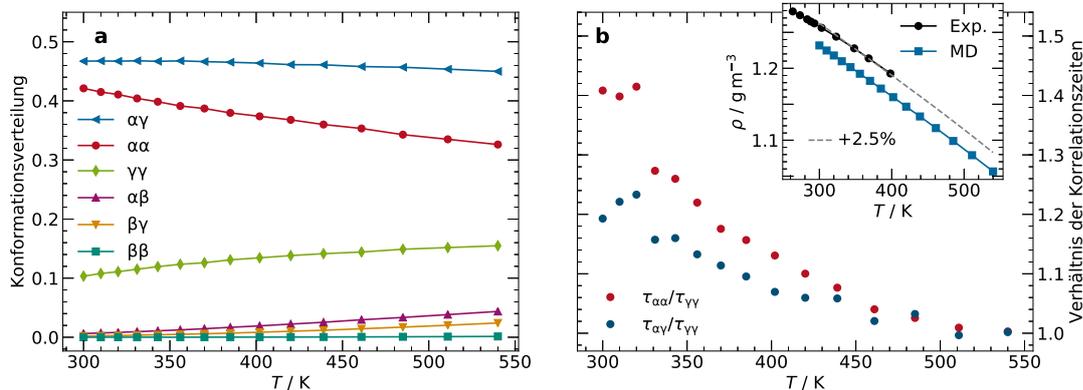


Abbildung 4.9: (a) Temperaturabhängige Konformationsverteilung des simulierten Glycerinmodells. (b) Temperaturabhängiges Verhältnis der Korrelationszeiten der Rotations-Autokorrelationsfunktionen C_2 der C–H Bindungsvektoren für verschiedene Glycerinkonformationen. Im Einschub sind experimentelle Werte²⁷² der Massendichte ρ den simulierten gegenübergestellt. Die Strichlinie zeigt die um 2.5% nach oben skalierten MD Daten.

entlang des Molekürückgrats und senkrecht zur Ebene, welche von den Kohlenstoffatomen aufgespannt wird, gezeigt. Beide Kurven fallen ebenfalls mit $g_{\text{intra}}(t)$ der aliphatischen Wasserstoffe zusammen. Das bedeutet, dass die Reorientierungsdynamik des Gesamtmoleküls isotrop erfolgt und vollständig durch die Protonen der aliphatischen Bindungen charakterisiert wird. Es fällt auf, dass $C_2(t)$ für die O–H Bindungsvektoren und g_{intra} für die Hydroxywasserstoffe von Glycerin-h3 schneller abfallen als die zuvor betrachteten Kurven, welche die Gesamtmolekül-Reorientierung charakterisieren. Die schnellere Dynamik ergibt sich aus der Tatsache, dass die O–H Bindungsvektoren in der Lage sind unabhängig vom Rest des Moleküls zu rotieren. Darüber hinaus ist die Bewegung komplexer, weil neben der internen Molekülbewegung über Wasserstoffbrückenbindungen auch die Reorientierung benachbarter Moleküle Einfluss auf die Dynamik der Hydroxygruppen hat. Die Wasserstoffbrückenbindungsdynamik ist somit geringfügig von der Reorientierung des Gesamtmoleküls entkoppelt. Folglich unterscheiden sich $C_2(t)$ der O–H Bindungsvektoren und $g_{\text{intra}}(t)$ der Hydroxywasserstoffe geringfügig. Darüber hinaus ist in der Zeitdomäne die größere Streckung der Kurven der Hydroxywasserstoffe direkt ersichtlich.

Es stellt sich die Frage, welchen Einfluss die Konformationsverteilung auf die Reorientierungsdynamik hat. Ob sich verschiedene Konformationen hinsichtlich ihrer Rotationsdynamik unterscheiden ist noch nicht geklärt.^{245,265} Für dieses Glycerinmodell überwiegen $\alpha\alpha$ und $\alpha\gamma$ Konformationen, gefolgt von der $\gamma\gamma$ Konfiguration.^{241,245} Der im Rahmen dieser Arbeit bestimmte Temperaturverlauf der Konformationsverteilung ist in Abbildung 4.9a dargestellt. In Übereinstimmung mit vorangegangenen Arbeiten²⁴⁵ zeigt sich, dass bei Absenkung der Temperatur der Anteil der kompakten $\gamma\gamma$ Konformation abnimmt und im gleichen Maße der der stärker ausgedehnten $\alpha\alpha$ Konformation

zunimmt. Die energetisch ungünstigen²⁴¹ Konformationen mit Diederwinkeln in β -Anordnung nehmen zwar mit steigender Temperatur zu, liegen kumuliert jedoch stets unter 8% und werden daher für die weitere Betrachtung vernachlässigt.

In Abbildung 4.8 wurde gezeigt, dass der Übergang zwischen den OCCC-Diederwinkeln langsam auf der Zeitskala der α -Relaxation ist. Daher ist es möglich die Rotationsdynamik der verschiedenen Glycerinkonformationen getrennt voneinander zu betrachten. Zu diesem Zweck werden die Korrelationszeiten der Rotationsautokorrelationsfunktionen $C_2(t)$ der C–H Bindungsvektoren verschiedener Glycerinkonformationen verglichen. Diese sind, wie in Abbildung 4.8 gezeigt, äquivalent zu $g_{\text{intra}}(t)$ und τ_{rot} für Glycerin-h5 und charakterisieren die Reorientierung des Gesamtmoleküls. Maßgeblich für die Zuordnung ist die Konformation, die das Molekül zum jeweiligen Startzeitpunkt t_0 der Auswertung hatte. Das Ergebnis dieser Analyse ist in Form der Korrelationszeitquotienten in Abbildung 4.9b zusammengefasst. Es zeigt sich, dass die Rotationsdynamik der kompakten $\gamma\gamma$ Konformation am schnellsten und die der eher gestreckten $\alpha\alpha$ Konformation am langsamsten ist. Die Geschwindigkeit der Reorientierung der Moleküle in $\alpha\gamma$ Konfiguration liegt dazwischen. Bei Raumtemperatur betragen die Verhältnisse $\tau_{\alpha\alpha}/\tau_{\gamma\gamma} \sim 1.4$ und $\tau_{\alpha\gamma}/\tau_{\gamma\gamma} \sim 1.2$. Bei höheren Temperaturen gleichen sich die Zeitkonstanten an. Das bedeutet, dass bei Raumtemperatur die Konformationsverteilung zur dynamischen Heterogenität beiträgt. Der relative Zuwachs der langsameren $\alpha\alpha$ Konformation und die Abnahme der schnelleren $\gamma\gamma$ Konformation sorgen bei Betrachtung der über das Ensemble gemittelten Korrelationszeiten für eine zusätzliche Verlangsamung der Dynamik. Es ist jedoch nicht auszuschließen, dass dieser Effekt für tiefere Temperaturen verschwindet. Wie aus der Abnahme der zeitlichen Differenzen der entsprechenden Kurven in Abbildung 4.8a ersichtlich, ist die Temperaturabhängigkeit der Torsionsdynamik geringer als die der α -Relaxation. Bei Extrapolation des Trends ist zu erwarten, dass bei niedrigeren Temperaturen Konformationsübergänge auf der Zeitskala der α -Relaxation stattfinden und sich etwaige dynamischen Unterschiede der Konformationen durch zeitliche Mittelung aufheben. Es ist anzunehmen, dass eine gänzlich unphysikalische Temperaturabhängigkeit der Konformationsverteilung im Temperaturprofil der Massendichte ρ zu erkennen wäre. Im Einschub der Abbildung 4.9b wird der Temperaturverlauf der Massendichte ρ dieses Glycerinmodells mit experimentellen Messungen verglichen. Es zeigt sich, dass die Dichte nur um 2.5% nach unten abweicht, im überlappenden Temperaturbereich jedoch die gleiche Steigung aufweist. Um eine Abweichung feststellen zu können, müssten tiefere Temperaturbereiche simuliert werden, wodurch sich aufgrund der langsamen Dynamik eine enorme Steigerung der benötigten Rechenzeit ergäbe.

4.2.3 Translationsbewegung

Zur Einordnung der in dieser Arbeit produzierten Simulationsergebnisse werden diese mit experimentelle Daten verglichen. Die Analyse der translativen Diffusionsbewegung erfolgt über die Bestimmung der Selbstdiffusionskoeffizienten $D(T)$. Diese können bei FC Messungen durch Gleichung (3.100) direkt aus den Relaxationsdispersionen $R_1(\omega)$ bei niedrigen Frequenzen gewonnen werden. Wie für verschiedene Flüssigkeiten gezeigt¹⁹³, ist es für diese Analyse nicht notwendig Masterkurven zu konstruieren.^{191,192}

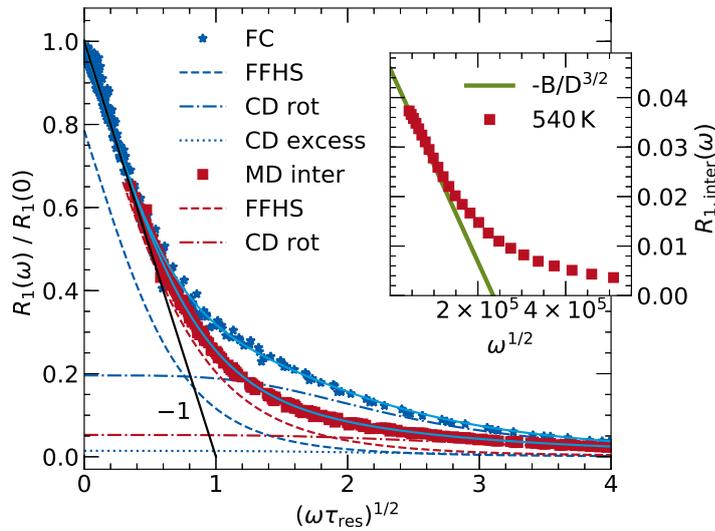


Abbildung 4.10: Normierte Relaxationsrate $R_1(\omega)/R_1(0)$ über Quadratwurzel der reskalierten Frequenz $\omega\tau_{\text{res}}$. Für Glycerin-h5 werden FC Messergebnisse der Gesamtrelaxationsrate R_1 bei 200–360 K mit aus MD Simulationen berechneten $R_{1,\text{inter}}$ bei 300–540 K verglichen. Die hellblauen Volllinien sind Regressionskurven, die sich aus Rotations- (CD Funktionen) und Translationsanteilen (FFHS Modell) zusammensetzen. Die schwarze Volllinie markiert den aus Gleichung (3.100) erwarteten theoretischen Wert im Niederfrequenzbereich. Im Einschub sind für 540 K die unskalierten Simulationsdaten $R_{1,\text{inter}}(\omega)$ über $\sqrt{\omega}$ aufgetragen. Die grüne Volllinie zeigt die erwartete Wurzelabhängigkeit; der verwendete Diffusionskoeffizient wurde unabhängig von $R_{1,\text{inter}}(\omega)$ direkt aus der Diffusionsbewegung der Molekül-Massenschwerpunkte bestimmt.

Die auf diese Weise aus FC Experimenten^{173,195} ermittelten Werte der Diffusivität stimmen mit denen überein, die in Diffusionsmessungen im statischen Feldgradienten gemessen wurden.²⁶⁸ In MD Simulationen können die Diffusionskoeffizienten D direkt aus dem Langzeitverhalten der mittleren quadratischen Verschiebung (*mean square displacement*, MSD) $\langle r^2(t) \rangle$ berechnet werden. Die experimentell gemessenen und die in dieser Arbeit aus MD Simulationen berechneten $D(T)$ sind in Abbildung 4.3 enthalten. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen zur Reorientierungsdynamik zeigt sich auch für die Translationsdynamik eine gute Übereinstimmung der verschiedenen Methoden. Das simulierte Glycerinmodell ist in der Lage die experimentellen Diffusionskoeffizienten D zu reproduzieren. Es zeigt sich aber analog zur Reorientierungsdynamik eine geringfügig schwächere Temperaturabhängigkeit der aus den Simulationen berechneten Werte, die bereits in vorangegangenen Simulationsarbeiten beobachtet wurde.^{243,245}

In Abbildung 4.10 wird das Niederfrequenz-Verhalten der ^1H SLR Dispersion $R_1(\omega)$ im Detail untersucht. In diesem Frequenzbereich überwiegt aufgrund der langreichweitigen Translationsbewegung der intermolekulare Relaxationsbeitrag, weshalb für

$R_1(\omega)$ dort das Langzeitverhalten $g_{\text{trans}} \propto t^{-3/2}$ gilt, das laut Gleichung (3.100) zu einer Wurzelabhängigkeit der Relaxationsdispersion führt. Um die Allgemeingültigkeit dieses Gesetzes zu prüfen werden normierte Relaxationsraten über die Quadratwurzel der reskalierten Frequenzen $\omega\tau_{\text{res}}$ abgebildet. Die reskalierten Korrelationszeiten τ_{res} werden in Gleichung (3.101) definiert. In dieser Darstellung sollten sich die Kurven zu einer Masterkurve überlagern und im Bereich niedriger Frequenzen gegen eine Gerade mit Steigung -1 konvergieren. Die Experimentellen Daten zeigen dieses Verhalten in Übereinstimmung mit der theoretischen Erwartung, dass $R_1^{\text{rot}}(\omega)$ im Bereich niedriger Frequenzen konstant ist. Somit bietet die Konstruktion von Masterkurven im Niederfrequenzbereich in linearer Darstellung mit Argument $\sqrt{\omega}$ direkten Zugang zu den reskalierten Zeitkonstanten τ_{res} , welche über Gleichung (3.101) zur Berechnung der Diffusionskoeffizienten D genutzt werden können.

Im Folgenden konzentriert sich die Betrachtung der Simulationsergebnisse auf die für Translationsbewegung relevanten intermolekularen Ratenanteile $R_{1,\text{inter}}$. Die Vergleichbarkeit entsprechender Untersuchungen in MD Simulationsarbeiten ist stark eingeschränkt, da diese entweder an simpleren Lennard-Jones Systemen^{246,273}, ohne Exzentrizitätseffekte, oder über einen eingeschränkten Temperaturbereich erfolgten.^{186,252,274} Die Untersuchung des universellen Niederfrequenzverhaltens mittels Computersimulationen ist aufwändig, da lange Trajektorien in großen Systemen erstellt werden müssen, um die langreichweitige relative Diffusion räumlich weit entfernter Protonenpaare zu berechnen. Die Unterschiede der Kurvenverläufe in Abbildung 4.10 zwischen Experiment und Simulation lassen sich darauf zurückführen, dass die Betrachtung der Simulationsdaten auf den intermolekularen Anteil beschränkt ist, in welchem der Anteil der Rotationsdynamik geringer ist als in der Gesamtrelaxation (vgl. Abb. 4.6). Um zu zeigen, dass diese Analyse nicht von der Konstruktion der Masterkurven abhängig ist, sind im Einschub der Abbildung 4.10 beispielhaft die Absolutwerte von R_1 der Simulationsergebnisse bei 540 K über $\sqrt{\omega}$ dargestellt und werden mit den laut Theorie erwarteten Werten aus Gleichung (3.100) verglichen. Die Absolutwerte der Relaxationsrate $R_{1,\text{inter}}(0)$ werden, wie zuvor beschrieben, durch Regression einer Überlagerung von FFHS und CD Funktionen bestimmt. Im Gegensatz dazu wird die Asymptote unabhängig über Gleichung (3.100) aus den Diffusionskoeffizienten, welche aus dem Langzeitverhalten der mittlere quadratische Verschiebung $\langle r_{\text{COM}}^2(t) \rangle$ der Molekül-Massenschwerpunkte ermittelt wurde ($D = 1.92 \cdot 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$, vgl. Abb. 4.12), berechnet. Es zeigt sich für die Simulationsergebnisse, dass diese für niedrigen Frequenzen gegen das für $R_1(\omega)$ postulierte Wurzelgesetz streben.

Bevor im Folgenden die Validität des FFHS Modells, welches für die experimentell bestimmten Werte von zentraler Bedeutung ist, anhand der Simulationsergebnisse überprüft wird, sind einige Vorbemerkungen zu simulationstechnischen Details von Nöten.

Es ist bekannt, dass die Dipol-Dipol-Wechselwirkung ein langreichweitiger Effekt ist.^{275–277} Naiver Weise würde man bei der Betrachtung von Gleichung 3.52 aufgrund der Abstandsabhängigkeit von r^{-6} davon ausgehen, dass eine hohe Genauigkeit be-

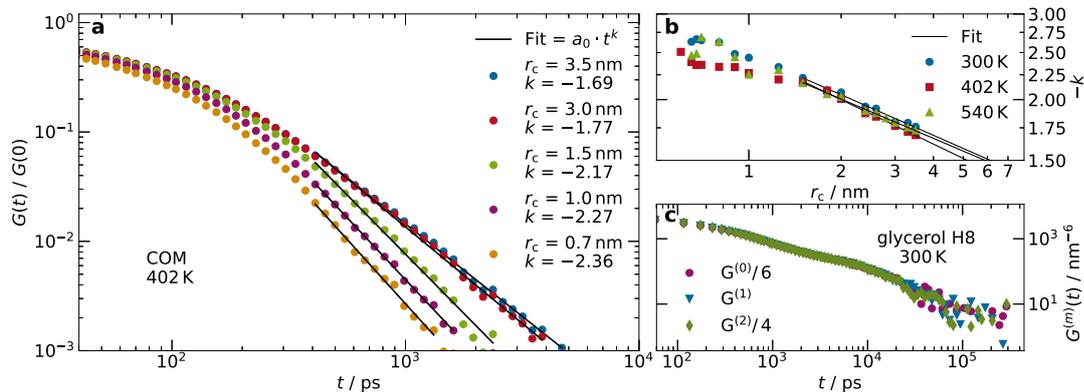


Abbildung 4.11: (a) Normierte Korrelationsfunktion $G(t)$ der Molekülschwerpunkte bei 402 K für verschiedene Auswerteradien r_c . Die Steigung k des Langzeitabfalls in doppelt logarithmischer Darstellung wird mit einer Potenzfunktion bestimmt. (b) Steigung k in Abhängigkeit des Auswerteradius r_c für verschiedene Temperaturen. (c) Korrelationsfunktion $G^{(m)}(t)$ aller Wasserstoffatome bei 300 K für verschiedene Ordnungen m .

reits bei Berücksichtigung weniger Nachbaratome erreicht wird. Jedoch wächst die Zahl der zu berücksichtigenden Teilchen zur Berechnung des intermolekularen Anteils mit r^2 . Zusätzlich ist die Korrelationszeit abhängig von der Zeitskala der Diffusion über die Oberfläche einer Kugel mit Radius des Abstands, welche ebenfalls mit r^2 skaliert. Somit ist die effektive Abstandsabhängigkeit r^{-2} .²⁷⁵ Der Rechenaufwand steigt bei trivialer Implementierung mittels Exhaustionsmethode mit dem Quadrat der Anzahl der berücksichtigten nächsten Nachbaratomen. Aus diesem Grund wird für die Suche auf die Implementierung eines k-d-Baums²⁷⁸ des Python-Softwarepaketes *scipy*²⁷⁹ zurückgegriffen. Eine effiziente Berechnung erfordert es, die Koordinaten der benötigten Teilchen im Arbeitsspeicher zu halten. Bei vielen Teilchen kann es daher erforderlich sein, die Berechnung iterativ über kleine Untermengen der Gesamtteilchenzahl auszuführen, wodurch sich die Rechenzeit unter anderem durch häufige Suchanfragen verlängert. In jedem Fall gilt es für akzeptable Resultate eine Abwägung zu treffen. Zusätzlich ist auch die Simulationszeit ein beschränkender Faktor für die Systemgröße. Um zu untersuchen, wie sehr die Ergebnisse von der Wahl der Reichweite der Dipol-Dipol-Wechselwirkung abhängen, werden die Korrelationsfunktionen $G(t)$ für alle Temperaturen für verschiedene Reichweiten r_c ausgewertet. Die Kantenlänge der Simulationsbox beträgt 7 nm, weshalb die maximale Reichweite auf 3.5 nm begrenzt ist. Ein größerer Wert verletzt die Isotropiebedingung, da mehrere periodischer Abbilder in die Berechnung einfließen, was zu Artefakten aufgrund korrelierter Teilchenbewegung führt. Für lange Zeiten wird bei diffusiver Dynamik ein Potenzgesetz der Form $G(t \gg 1) \propto t^{-3/2}$ erwartet. In Abbildung 4.11a wird die normierte Korrelationsfunktion $g(t)$ der Molekül-Massenschwerpunkte (*center of mass*, COM) bei 402 K für fünf unterschiedliche Auswerteradien r_c dargestellt. Die Reduktion auf

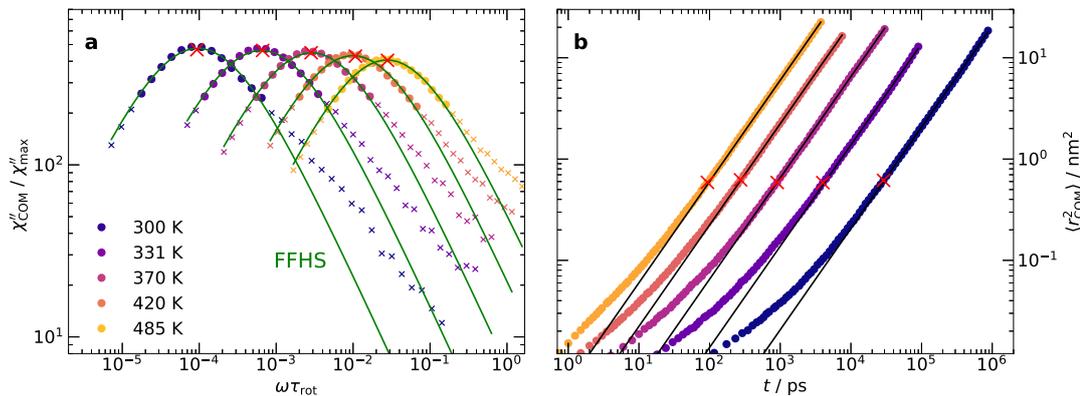


Abbildung 4.12: Überprüfung des FFHS Modells an Hand der Bewegung der Massenschwerpunkte (COM) der Glycerinmoleküle bei verschiedenen Temperaturen. (a) Berechnete NMR Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{COM}}(\omega)$ und Regressionskurven basierend auf Gleichung (3.81). (b) Simuliertes MSD $\langle r_{\text{COM}}^2(t) \rangle$ mit Regressionsgeraden im Langzeitbereich, womit über $\langle r_{\text{COM}}^2(t) \rangle = 6Dt$ Diffusionskoeffizienten D bestimmt werden. Die Kreuze geben an, welcher Zeitpunkt der Frequenz maximaler Suszeptibilität entspricht.

Molekülschwerpunkte ermöglicht die direkte und effiziente Berechnung der Korrelationsfunktion für den maximalen Auswerteradius. Zudem wird durch die zentrale Lage des Schwerpunkts der kurzreichweitige intramolekulare Anteil der Korrelationsfunktion unterdrückt. Die Steigung k des Langzeitabfalls in doppelt logarithmischer Darstellung wird mit einer Potenzfunktion bestimmt. Es zeigt sich, dass für $r_c = 3.5$ nm die beobachtete Steigung mit $k = -1.69$ um rund $\sim 15\%$ unter der erwarteten Steigung liegt. Außerdem ist ersichtlich, dass der Sprung von von 3 nm auf 3.5 nm – das entspricht einer Steigerung des Volumens und entsprechend auch der Teilchenzahl um knapp 60% – nur zu einer Änderung der Steigung von $\sim 5\%$ führt.

Für eine genauere Abschätzung der erstrebenswerten Systemgröße werden in Abbildung 4.11b die Exponenten $-k$ der an den Langzeitabfall angepassten Potenzfunktionen für verschiedene Temperaturen in Abhängigkeit des Auswerteradius r_c in doppelt logarithmischer Darstellung aufgetragen. In dieser Darstellung erkennt man einen linearen Zusammenhang. Eine einfache Extrapolation der Daten lässt darauf schließen, dass für eine korrekte Reproduktion des Langzeitverhaltens ein Auswerteradius von ~ 6 nm benötigt wird. Daraus folgt, dass für eine korrekte Reproduktion des Langzeitverhaltens eine Simulationsbox mit einer Kantenlänge im Bereich von 12 nm von Nöten ist. Dies entspräche dem fünffache Volumen der in dieser Arbeit untersuchten Systeme und einer Simulation von 200000 Atomen. Die Größenordnung deckt sich mit Überlegungen zu Wassersystemen²⁷⁶, wonach zur Berechnung von 99% der dipolaren Wechselwirkung einige hunderttausend Wassermoleküle benötigt würden.

An dieser Stelle soll auf ein weiteres Detail der Analyse der Simulationsdaten hingewiesen werden. Den Ausgangspunkt für die Analyse der Spinrelaxation aufgrund der

Dipol-Dipol-Wechselwirkung bildet bei Simulationen die Berechnung der Korrelationsfunktion $G^{(m)}(t)$ gemäß Gleichung 3.52. Wie in Abschnitt 3.2.2 dargelegt, ist deren Form im Falle isotroper Teilchenverteilung und isotroper Bewegung unabhängig von der Ordnung m . Dies wird in Abbildung 4.11c exemplarisch anhand der Korrelationsfunktionen für das System bei 300 K gezeigt. Die Kurven wurden den theoretischen Amplitudenverhältnissen aus Gleichung 3.69 entsprechend in der Höhe skaliert. Wie erwartet, zeigt sich über den gesamten Zeitbereich der Auswertung bis in den Bereich des statistischen Rauschens eine vollständige Überlagerung. Somit genügt es lediglich eine der drei Korrelationsfunktionen zu bestimmen. Für alle Simulationsergebnisse bildet stets die Bestimmung von $G^{(0)}$ die Grundlage, da sich die Kugelflächenfunktionen für $m = 0$ am effizientesten berechnen lassen. An dieser Stelle sei für zukünftige Arbeiten darauf hingewiesen, dass die Anwendung der vereinfachten Gleichung 3.68 im Falle gegebener Isotropie gerechtfertigt ist und geprüft wurde.

In Abbildung 4.12a sind die NMR Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{COM}}(\omega)$ abgebildet, die aus den Trajektorien der Massenschwerpunkte bestimmt wurden. Wie zuvor erwähnt, entsprechen diese den intermolekularen Relaxationsanteilen ohne Rotationsbeitrag aufgrund der Exzentrizität der molekularen Spinverteilung. Das Regressionsintervall wird durch die Kreissymbole angegeben und wurde so gewählt, dass der Hoch- und Tieffrequenzbereich von der Analyse ausgeschlossen werden. Der Hochfrequenzbereich entspricht kurzen Zeiten zu denen subdiffusives Verhalten vorliegt. Dieser Bereich ist nicht Bestandteil des FFHS Modells und wird daher bei der Analyse vernachlässigt. Der Bereich niedriger Frequenzen entspricht dem Langzeit Diffusionsverhalten, welches aufgrund der endlichen Systemgröße bei der Berechnung der langreichweitigen Dipol-Dipol-Wechselwirkung nicht optimal reproduziert werden kann (vgl. Abb. 4.11a). Die Regressionskurven approximieren den Bereich des Suszeptibilitätsmaximums perfekt und die antizipierte Abweichung bei niedrigen Frequenzen ist in dieser Darstellung nur schwer zu erkennen. Abbildung 4.12b zeigt die mittleren quadratischen Verschiebungen $\langle r_{\text{cm}}^2(t) \rangle$ der Massenschwerpunkte. Die Bestimmung der Diffusionskoeffizienten D in Abbildung 4.3 erfolgt durch Regressionsgeraden der Form $\langle r_{\text{COM}}^2(t) \rangle = 6Dt$, die an den linearen Langzeitbereich angepasst werden. Die Kreuzsymbole markieren die Korrelationszeiten τ_{trans} , die den Maxima der Suszeptibilitäten $\chi''_{\text{cm}}(\omega)$ entsprechen. Diese liegen für alle Temperaturen innerhalb des diffusiven Regimes bei Verschiebungen von ~ 0.8 nm, was dem 1.8-fachen molekularen Abstand entspricht.

4.2.4 Hydrodynamischer Radius R_{H}

Die über die Schwerpunktsbewegung berechneten τ_{trans} werden mit den zuvor aus den intramolekularen Relaxationsanteilen ermittelten τ_{rot} zur Bestimmung der Separation der Zeitskalen zwischen Translations- und Rotationsdynamik als Verhältnis $r = \tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}}$ genutzt und sind in Abbildung 4.13 dargestellt. Darüber hinaus sind in der Grafik die aus den Masterkurven der experimentellen Daten ermittelten r enthalten. Beide Methoden liefern Werte für r , die deutlich über der theoretischen Vorhersage des SED Modells von $r_{\text{SED}} = 9$ liegen. Bei hohen Temperaturen stimmen die experimen-

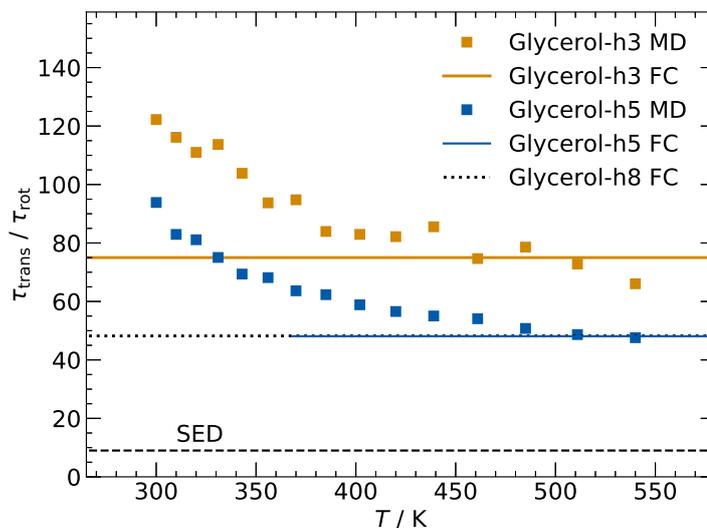


Abbildung 4.13: Temperaturabhängige Separation der Zeitskalen zwischen Translations- und Rotationsdynamik beider Glycerinvarianten. Das Verhältnis $r = \tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}}$ aus FC Relaxationsmessungen (Linien) wird mit MD Simulationsergebnissen (Quadrate) verglichen.

tellen und rechnerischen Werte gut überein. Im Falle von Glycerin-h5 ergibt sich $r = 49$ und für Glycerin-h3 $r = 75$. Der Unterschied zwischen den Glycerinvarianten wird nicht durch Abweichungen im dynamischen Verhalten verursacht, sondern von der Protonenverteilung im Molekül, die sich für beide Varianten unterscheidet. Diese führt zu unterschiedlichen Minimalabständen d (vgl. Tab. 4.2) und somit zu abweichenden $\tau_{\text{trans}} \propto d^2/D$. Insbesondere ergeben sich für diese aus Gleichung (3.105) sehr ähnliche hydrodynamische Radien $R_{\text{H}, \text{h5}} = 0.075 \text{ nm}$ und $R_{\text{H}, \text{h3}} = 0.078 \text{ nm}$, welche beide unphysikalisch klein sind. Übereinstimmend berichten Chang und Sillescu von einem unerwartet kleinen hydrodynamischen Radius $R_{\text{H}} = 0.096 \text{ nm}$ in ihrer Studie zu Glycerin-h8.²⁶⁸ Die Ergebnisse der Simulationsanalyse bestätigen, dass der Ansatz der Konstruktion von Masterkurven der in FC NMR gemessenen Daten geeignet ist, r und d in einem einzigen Experiment zu bestimmen und zusätzlich über Gleichung (3.105) zur Bestimmung verlässlicher Werte des hydrodynamischen Radius R_{H} taugt. Für die Systeme unterhalb von 400 K ergeben sich Abweichungen zwischen den experimentell bestimmten und aus Simulationen berechneten Werten für r . Bei niedrigen Temperaturen steigt der Wert für r stark an, wohingegen die experimentellen Daten konstruktionsbedingt temperaturunabhängig sind. Bei der Konstruktion der experimentellen Masterkurven wird explizit angenommen, dass Diffusions- und Rotationsbewegung der Moleküle die gleiche Temperaturabhängigkeit zeigen. Dies wird durch die große Übereinstimmung der überlagerten experimentellen Suszeptibilitäten begründet. Passend dazu berichten auch Chang und Sillescu in ihrer Studie von einer praktisch ununterscheidbaren Temperaturabhängigkeit beider Prozesse im Temperaturbereich 250–370 K.²⁶⁸ Der Anstieg der simulierten r -Werte bedeutet, dass die Translationsdynamik eine stärkere Temperaturabhängigkeit als die Rotationsdynamik aufweist. Es liegt na-

he dieses Verhalten mit den strukturellen Eigenschaften des verwendeten Glycerinmodells, insbesondere der Konformationsverteilung²⁴⁵, zu begründen. Ein Anstieg der r -Werte bedeutet, dass sich die Rotationsbewegung relativ zur Translationsbewegung beschleunigt. Wie in Abbildung 4.9 gezeigt, steigt bei einer Temperaturabsenkung der Anteil der $\alpha\alpha$ -Konformation auf Kosten der $\gamma\gamma$ -Konformation. Da die Rotationsdynamik der $\alpha\alpha$ -Konformation in Relation zur $\gamma\gamma$ -Konformation jedoch bei sinkenden Temperaturen zunehmend langsamer wird, kann die Konformationsverteilung nicht die Ursache für steigende r -Werte sein. Eine weitere Erklärung bietet die bei sinkender Temperatur abnehmende Separation der Zeitskalen zwischen Rotationsdynamik und Torsionsdynamik, die sich in Abbildung 4.8a zeigt. Es ist möglich, dass bei sinkenden Temperaturen ein zunehmender Teil des Korrelationsabfalls durch Reorientierungsprozesse aufgrund von Konformationsübergängen verursacht wird, was durch die damit verbundene Abnahme der Rotationskorrelationszeiten τ_{rot} zu einem Anstieg der r -Werte führt. In

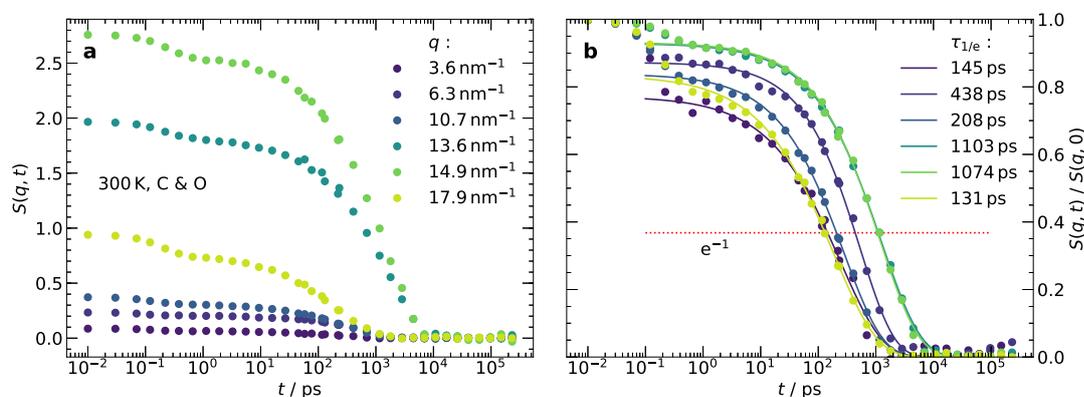


Abbildung 4.14: (a) Kohärente Streufunktionen $S(q, t)$ für Kohlenstoffatome (C) und Sauerstoffatome (O) bei 300 K. (b) $S(q, t)$, zum direkten Vergleich renormiert, mit angepassten KWW-Funktionen (Volllinien). Beispielhaft werden Zeiten $\tau_{1/e}$ für Korrelationsabfall auf $1/e$ aufgeführt.

vorangegangene Simulationsarbeiten²⁴³ wurde ein schwacher Vorpeak im statischen Strukturfaktor $S(q, t = 0)$ beobachtet, übereinstimmend mit experimentellen Befunden der Neutronen-Streuung.²⁸⁰ Um zu ermitteln, ob dieses Ergebnis die bei sinkender Temperatur steigenden r -Werte der Simulation erklärt, werden kohärente Streufunktionen $S(q, t)$ für verschiedene Streuvektoren \vec{q} berechnet. Aufgrund gegebener Isotropie (vgl. Abb. 4.11c) ist $S(q, t)$ nur vom Betrag des Streuvektors q abhängig. Zusätzlich wird vereinfachend vernachlässigt, dass sich der Wirkungsquerschnitt für verschiedene Atome unterscheidet. In Abbildung 4.14a sind $S(q, t)$ für Kohlenstoffatome und Sauerstoffatome bei 300 K für verschiedene q gezeigt. Im Bereich um 100 ps ist die Überlappung der Ergebnisse der Kurzzeit- und Langzeit-Simulationen als leichte Streuung zu erkennen. Diese Überlappung ist bei allen Auswertungen vorhanden, jedoch funktioniert die Zusammensetzung so gut, dass sie in den vorangegangenen Abbildungen nicht zu erkennen ist. Die Amplitudenvariation entspricht dem statischen Strukturfaktor $S(q, t = 0)$. In Abbildung 4.14b sind die Kurven auf 1 skaliert, sodass in einem

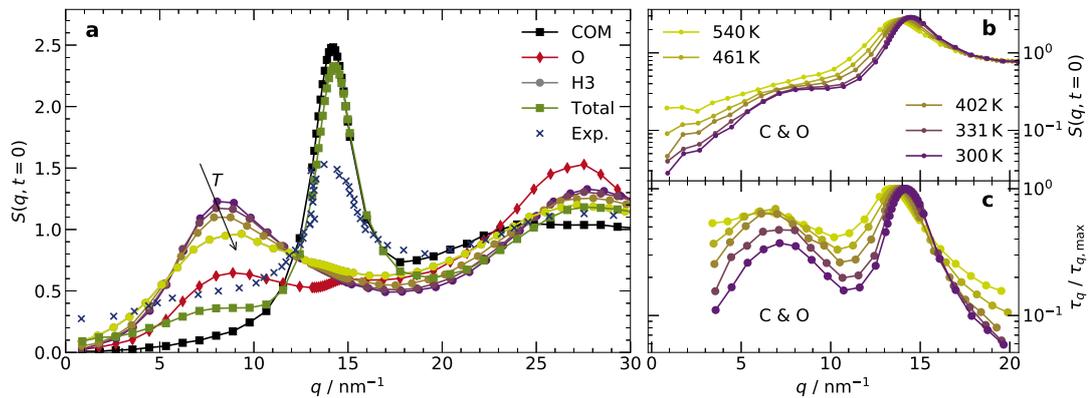


Abbildung 4.15: (a) Statischer Strukturfaktor $S(q, t = 0)$ des simulierten Glycerinmodells für alle Atome (Total), Sauerstoffatome (O) und Molekülschwerpunktspalten (COM) bei 331 K und $S(q, t = 0)$ für Hydroxy-Wasserstoffatome (H3) für Temperaturen im Bereich 300–540 K. Zusätzlich sind experimentelle Ergebnisse abgebildet.²⁸⁰ (b) $S(q, t = 0)$ für Kohlenstoffatome (C) und Sauerstoffatome (O) bei verschiedenen Temperaturen. (c) Korrelationszeiten τ_q der kohärenten Streufunktion $S(q, t)$ für C und O bei verschiedenen Temperaturen, skaliert um jeweiliges Maximum.

direkten Vergleich die Variation der Korrelationszeiten ersichtlich ist. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die Zeitkonstanten $\tau_{1/e}$ für einen Korrelationsabfall auf $1/e$ in der Legende aufgeführt. Diese Analyse kann für verschiedene Glycerinbestandteile separat durchgeführt werden, um zu bestimmen, welcher Anteil für den Vorpeak im statischen Strukturfaktor $S(q, t = 0)$ verantwortlich ist. In Abbildung 4.15 sind $S(q, t = 0)$ für die Sauerstoffatome, alle Atome und Schwerpunktspalten bei 331 K dargestellt. Zusätzlich werden $S(q, t = 0)$ der Hydroxy-Wasserstoffatome für verschiedene Temperaturen gezeigt. Es ist klar ersichtlich, dass sich der Vorpeak bei $q \sim 8 \text{ nm}^{-1}$ aus den polaren Gruppen des Glycerinmoleküls ergibt. Das Maximum des Vorpeaks steigt bei absinkender Temperatur. Insbesondere ist ersichtlich, dass der partielle statische Strukturfaktor für die Sauerstoffatome und Hydroxy-Wasserstoffatome keinen Hauptpeak bei $\sim 14 \text{ nm}^{-1}$ besitzt, der aus dem Molekülschwerpunktspaltenabstand von $\sim 0.45 \text{ nm}$ resultiert. Stattdessen zeigen sich zwei Maxima bei größeren und kleineren q . Der Peak bei $\sim 27 \text{ nm}^{-1}$ entspricht einem Abstand von $\sim 0.23 \text{ nm}$ und wird durch die Formation von Wasserstoffbrückenbindungen verursacht. Der Peak bei $\sim 8 \text{ nm}^{-1}$ spricht für die Existenz von Strukturen in der Größenordnung von $\sim 0.8 \text{ nm}$. Es ist naheliegend anzunehmen, dass die Ausbildung von intermolekularen Wasserstoffbrücken dazu führt, dass die tendenziell polaren Seiten des Glycerinmoleküls einander gegenüberliegen. Diese Anordnung führt dazu, dass die Abstände zu den Hydroxy-Wasserstoffen weiterer Moleküle aufgrund entsprechender Ausrichtung der umliegenden Moleküle größer ist, als der mittlere Abstand der Schwerpunkte. In diesem Zusammenhang berichtet eine vorangegangene Simulationsstudie, dass die Korrelationszeiten τ_q der kohären-

ten Streufunktion $S(q, t)$ in der Nähe des Vorpeaks ein zweites Maximum besitzen.²⁴³ Das Anwachsen des $S(q)$ Vorpeaks bei sinkender Temperatur legt die Vermutung nahe, dass dieser Effekt mit der Zunahme der r -Werte verknüpft sein könnte. Die Ausbildung zusätzlicher Strukturen auf Längenskalen, die für $j_{\text{trans}}(\omega)$ relevant sind, könnten dazu führen, dass die Protonenabstands-Korrelation verzögert abfällt. Um diese Vermutung zu überprüfen, werden die Korrelationszeiten τ_q der kohärenten Streufunktion $S(q, t)$ der schweren Atome für verschiedene Temperaturen in Abbildung 4.15c gezeigt. Dies ermöglicht die Charakterisierung der Glyzerindynamik auf verschiedenen Längenskalen. Für die folgende Betrachtung sind die absoluten Werte, die mit steigender Temperatur abnehmen, irrelevant. Zu diesem Zweck werden die Korrelationszeiten um das jeweilige Maximum reskaliert. Um die relative Lage der Korrelationszeitmaxima besser einschätzen zu können sind in Abbildung 4.15b die entsprechenden Struktur-faktoren dargestellt. Das Hauptmaximum der Korrelationszeiten liegt in der Nähe des ersten scharfen Beugungspeaks bei $q \sim 14\text{nm}^{-1}$. Ein weiteres Maximum ist deutlich bei $q \sim 7\text{nm}^{-1}$ in der Nähe des Vorpeaks zu sehen. Durch die Reskalierung wird deutlich, dass die Korrelationszeit bei $\sim 7\text{nm}^{-1}$ in Relation zum Hauptpeak mit sinkender Temperatur abnimmt, was zu einer relativen Beschleunigung der Translationsdynamik führt. Selbst, wenn das zweite Maximum der τ_q mit dem unerwartet großen r -Wert verknüpft ist, so liefern die vorliegenden Ergebnisse keine Erklärung für dessen Zunahme unterhalb von 400 K in den Simulationsauswertungen.

Die Simulation erlauben es zu überprüfen, ob das Auftreten des Vorpeaks tatsächlich mit der Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen assoziiert ist oder ob sich dieser aus rein geometrischen Gründen für das Glyzerinmolekül zwingend ergeben muss. Es ist möglich die Partiaalladungen der Atome des Glyzerinmodells zu verändern. Werden diese verringert, so nimmt die Polarität des Moleküls ab. Eine solche Skalierung hat den größten Einfluss auf die polaren Gruppen, da an diesen der Ladungsgradient am größten ist. Eine Absenkung der Polarität führt dazu, dass die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen unterdrückt wird. In diesem Fall sollte, bei korrekter Interpretation der vorangegangenen Ergebnisse, der Vorpeak verschwinden. In Abbildung 4.16 werden die statischen Struktur-faktoren $S(q, t = 0)$ der Kohlenstoffatome und Sauerstoffatome, stellvertretend für das Gesamtmolekül, denen der Sauerstoffatomen und Wasserstoffatomen der polaren Gruppe gegenübergestellt. Zusätzlich werden entsprechende Auswertungen für zwei Systeme mit reduzierten Partiaalladungen abgebildet. Dabei bezeichnet f_c den Faktor mit dem die Ladungen skaliert werden. Die schwarze Linie zeigt ein System ohne Partiaalladungen, in welchem die elektrostatische Wechselwirkung vollständig eliminiert wird. In Abbildung 4.16a ist zu erkennen, dass der Vorpeak für die Systeme reduzierter Partiaalladungen verschwindet. In Abbildung 4.16c ist zu erkennen, dass dieser Effekt auf die polaren Gruppen zurückzuführen ist. Somit ist gezeigt, dass das Ausbilden des Vorpeaks nicht auf geometrischen Effekten beruht, sondern die Bildung von Wasserstoffbrücken ursächlich ist. Besonders deutlich wird das in den Abbildungen der radialen Paarverteilungsfunktionen $g(r)$, die den entsprechenden Sachverhalt im Ortsraum darstellen. Während sich diese in Abbildung 4.16b für die schweren Atome qualitativ nicht unterscheiden, zeigt sich in Abbildung 4.16d für die Atome der polaren Gruppe, dass der erste Peak bei $\sim 2\text{nm}$, der typi-

schen Längenskala für Wasserstoffbrückenbindungen, im Falle der Ladungsskalierung verschwindet.

Es ist naheliegend die Dynamik der ladungsskalierten Systeme untersuchen zu wollen. Es stellt sich die Frage, in welcher Weise die Anomalie der r -Werte von der Ausbildung eines Wasserstoffbrückennetzwerkes abhängig ist. Dies sollte das Ziel weiterführender Untersuchungen sein, in deren Rahmen eine systematische Variation der Partialladungen alle Unterschiede der dynamischen Eigenschaften berücksichtigt. Es ist beispielsweise davon auszugehen, dass eine Verringerung der Polarität der Hydroxygruppen, aufgrund der reduzierten intramolekularen Wasserstoffbrücken, zu höheren Übergangsraten zwischen den verschiedenen Konformationszuständen führt. Aufgrund des komplexen Zusammenspiels der sorgfältig gewählten Kraftfeldparameter, ist im Vorfeld nicht abzusehen, wie sich eine Veränderung dieser auf die Dynamik auswirken wird. Daher wird es erforderlich sein, die übrigen Kraftfeldparameter in geeigneter Weise anzupassen, um die übrigen Eigenschaften des Glycerinmodells zu erhalten.

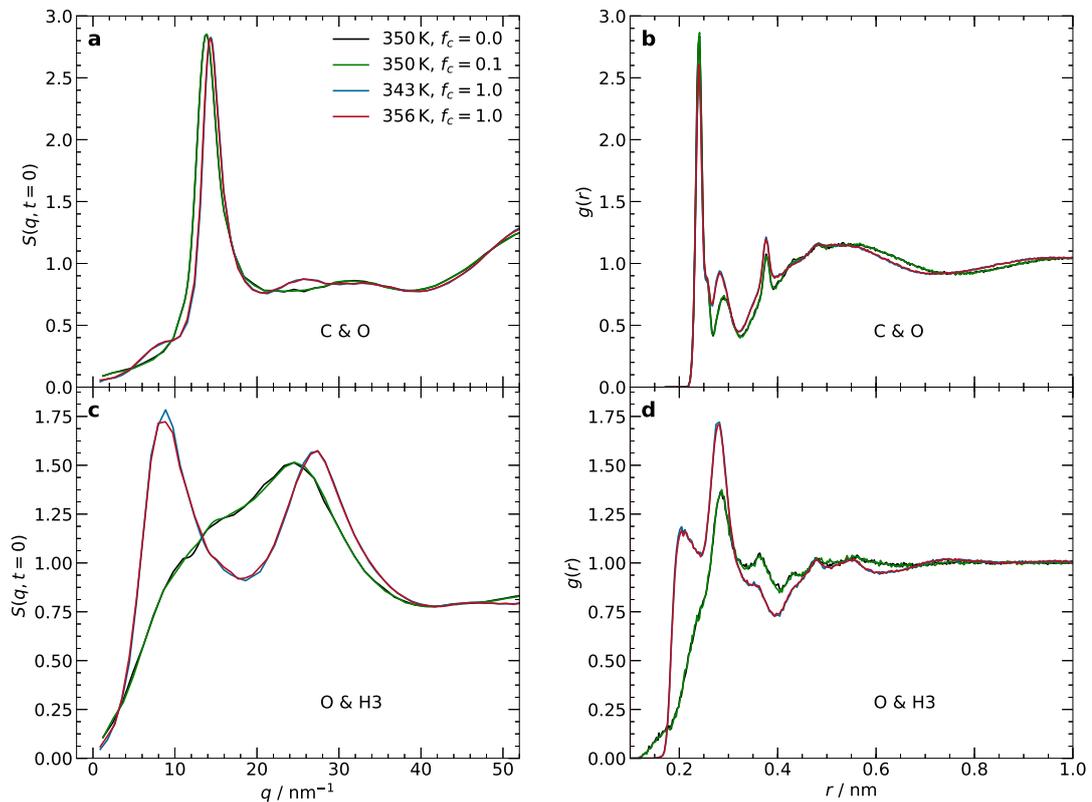


Abbildung 4.16: Simulationsresultate zum statischen Strukturfaktor $S(q, t = 0)$ und zur radialen Paarverteilungsfunktion $g(r)$ der, mit dem Faktor f_c ladungsskalierten, Glycerinmodelle. (a) und (b) zeigen die Auswertung über die schweren Atome (C und O), (c) und (d) die Auswertung über die polaren Gruppen (O und H3).

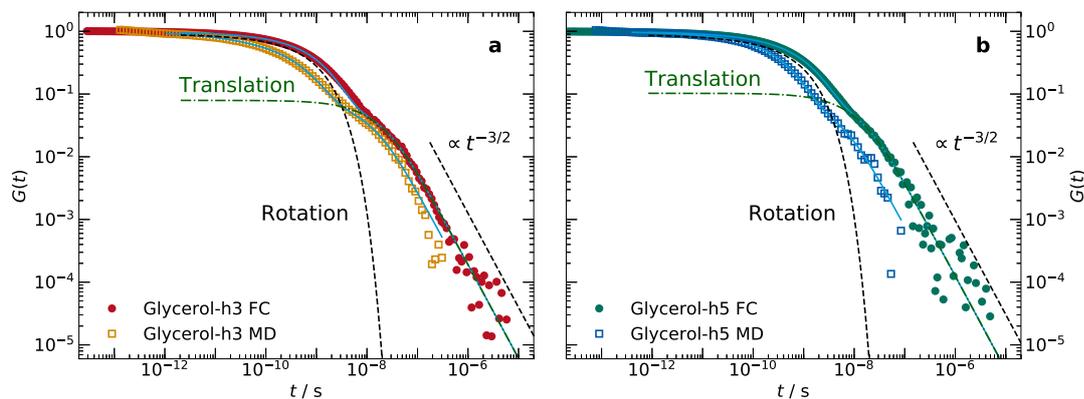


Abbildung 4.17: Normierte Korrelationsfunktionen $g(t)$ von (a) Glycerin-h3 und (b) Glycerin-h5 aus FC Experimenten und MD Simulationen bei 300 K. Die Volllinien sind Regressionskurven mit Translations- (FFHS Modell) und Rotationsanteilen (CD Modell). Bei langen Zeiten zeigt sich die für Diffusionsbewegung universelle Abhängigkeit der Form $t^{-3/2}$.

4.2.5 Darstellung in der Zeitdomäne

Wie erwähnt beginnt die Analyse der ^1H SLR mit der Berechnung der Korrelationsfunktionen. Aus diesem Grund werden in diesem Abschnitt experimentelle Ergebnisse und Simulationsdaten in der Zeitdomäne dargestellt und verglichen. In Abbildung 4.17 werden die normierten Korrelationsfunktionen $g(t)$ für Glycerin-h3 und Glycerin-h5 abgebildet. Dabei werden die experimentellen Korrelationsfunktionen aus den mittels Filon-Algorithmus¹⁷⁰ Fourier-transformierten Masterkurven der Spektraldichten berechnet. In dieser Darstellung zeigt sich der bimodale Charakter des Relaxationsprozesses in einem zweistufigen Abfall der Korrelationsfunktionen. Für die experimentellen Daten ist die Zerlegung in Rotations- und Translationsanteil gezeigt. Die Zeitskala des Abfalls unterscheidet sich geringfügig zwischen Experiment und Simulation für beide Glycerinvarianten, jedoch ist die Form des Kurvenverlaufs in beiden Fällen praktisch identisch. Beide Methoden zeigen die für Diffusion charakteristische Langzeitabhängigkeit $t^{-3/2}$. Auch in dieser Repräsentation zeigt sich eine gute Übereinstimmung zwischen den Methoden der experimentellen FC Relaxometrie und der MD Simulation.

4.2.6 Diskussion der Glycerinresultate

In diesem Kapitel wurden die Ergebnisse zur Dynamik des Glasbildners Glycerin der MD Simulationen ausführlich mit experimentellen Befunden verglichen. Insbesondere wurden die berechneten ^1H SLR Raten R_1 aus den Simulationstrajektorien den experimentellen Messungen an teil-deuterten Systemen Glycerin-h3, -h5 und -h8 gegenübergestellt. Dabei wurden die relevanten Dipol-Dipol-Wechselwirkungen der Protonen über einen weiten Frequenz- und Temperaturbereich ermittelt und die resultierenden Relaxationsspektren in ihre Rotations- und Translationsanteile zerlegt. Es zeigt sich, dass es mit MD Simulationen von chemisch realistischen Modellen glas-

bildender Flüssigkeiten möglich ist, ^1H SLR Daten zu berechnen. Dies ist möglich, obwohl die Simulation realistischer Modelle aufgrund der langreichweitigen elektrostatischen Wechselwirkung und der großen Zahl intramolekularer Freiheitsgrade sehr rechenaufwendig ist. Die Methodik erlaubt die Analyse der Fluktuation intramolekularer Dipol-Dipol-Wechselwirkung aufgrund der mit der α -Relaxations verbundenen Rotationsbewegung. Darüber hinaus gelingt es den niederfrequenten Bereich der intermolekularen Dipol-Dipol-Wechselwirkung zu ermitteln, welcher Aufschluss über die translatorische Diffusion ermöglicht. In diesem Fall wird der Rechenaufwand durch die erforderlichen Systemgrößen und die benötigten langen Simulationszeiten zusätzlich gesteigert. Zur Simulation wurde ein etabliertes Kraftfeld,^{240,241} welches für die Reproduktion verschiedener Aspekte der Glycerindynamik bekannt ist,²⁴⁵ in einer leicht modifizierten Form^{242,243} verwendet. Aus den damit berechneten ^1H SLR Raten R_1 folgen Korrelationszeiten und Selbstdiffusions-Koeffizienten, die auf logarithmischer Skala mit experimentellen Daten übereinstimmen und die die für glasbildende Flüssigkeiten charakteristische Abweichung von der Arrhenius-Temperaturabhängigkeit aufweisen. Durch das Vorliegen der vollständigen Teilchentrajektorien ist die Auswertung nicht auf experimentelle Observablen beschränkt. In weiterführenden Analysen, die nur auf Grundlage der MD Simulationsdaten erfolgen können, konnten weitere experimentelle Befunde unabhängig qualitativ reproduziert werden. So zeigt sich auch in den Simulationen eine stärkere Streckung der Relaxation für die Glycerin-h3 Variante im Vergleich zu Glycerin-h5, obwohl sich die resultierenden Zeitkonstanten für beide Varianten kaum unterscheiden. Die so ermittelten Zeitkonstanten ermöglichen die Berechnung reduzierter Frequenzen. In der Suszeptibilitätsdarstellung der simulierten Relaxationsdaten führt die Auftragung über die reduzierte Frequenz, ohne zusätzliche Skalierung, zu einer idealen Überlagerung der Kurven. Das zeigt, dass für die Reorientierungsdynamik FTS gilt und die Konstruktion von Masterkurven aus FC Messergebnissen somit gerechtfertigt ist. Erstmals konnte das FFHS Modell der relativen Translationsbewegung direkt geprüft werden. Dazu wurden die Molekül-Schwerpunktsbewegungen, die experimentell nicht zugänglich sind, explizit ausgewertet, um Exzentrizitätseffekte aufgrund der molekularen Geometrie und intramolekularen Flexibilität zu unterdrücken. Es zeigt sich, dass das FFHS Modell die Simulationsdaten gut beschreibt. Abweichungen bei hohen Frequenzen ergaben sich aus den Einschränkungen des FFHS Modells, welches subdiffusives Verhalten nicht abbildet. Die aufgrund der endlichen Systemgröße erwartete Abweichung im Bereich niedriger Frequenzen ist für die Auswertung der Translationsdynamik vernachlässigbar. Unabhängig vom FFHS Modell wird in den Simulationen das universelle Wurzelgesetz für $R_1(\omega)$ bei niedrigen Frequenzen, welches dem $t^{-3/2}$ Potenzgesetz der Korrelationsfunktionen $G_{\text{inter}}(t)$ entspricht, reproduziert. Ein Befund, der in der Literatur bisher wenig Beachtung findet.^{186,281} Zusätzlich bestätigen die gezeigten MD Ergebnisse die unerwartet große Separation der Translations- und Rotationsdynamik in Glycerin, welche zuvor in FC Experimenten beobachtet wurde und durch die Verhältnisse $r = \tau_{\text{trans}}/\tau_{\text{rot}} \gg 9$ charakterisiert wird.^{197,200} Somit weichen Glycerin und dessen Homologe,²²⁴ im Gegensatz zu anderen Flüssigkeiten, vom theoretisch erwarteten Wert $r = 9$ des SED Modells ab.

Die Ergebnisse der MD Analyse rechtfertigen den Ansatz, die ^1H SLR Dispersion

$R_1(\omega)$ mittels eines bimodalen Modells zu beschreiben. Dabei beschreibt der FFHS Beitrag den Korrelationsabfall aufgrund translatorischer Diffusionsbewegung und der CD Beitrag den Effekt der Reorientierungsdynamik der intra- und intermolekularen Relaxation. Die simultane Berücksichtigung der Rotations- und Translationsbewegung, sowie deren variable Separation in Zeit und Frequenz, sind für das Verständnis der Protonen-Relaxationsdispersionen in Flüssigkeiten von zentraler Bedeutung. Die vorliegenden Simulationsergebnisse bestätigen, dass die FC Relaxometrie die Bestimmung der Rotations- und Translationsdynamik in einem Experiment vereint. Insbesondere, weil Breitband-Spektren, welche bis zu sechs Dekaden in der Frequenz überspannen können, in Eigenbauten aufgenommen werden können und ein solches Relaxationsspektrum bei geeigneter Temperatur die Bestimmung des r -Wertes und des molekularen Minimalabstandes d erlaubt und damit verlässliche Werte für den hydrodynamischen Radius R_H liefert.

Trotz der großen qualitativen Übereinstimmung zwischen Experiment und Simulation zeigen sich einige quantitative Abweichungen. Die Streckung des Rotations-Relaxationsbeitrags ist im Falle der Glycerin-h3 Variante in der Simulation größer als im Experiment (vgl. Tab. 4.2), was für eine unzureichende Reproduktion der Wasserstoffbrückenbindungsdynamik spricht. Für $k_{\text{rot}}/k_{\text{trans}}$ ergeben sich zu große Werte für Glycerin-h5 (vgl. Tab. 4.2), was auf eine Abweichung von der, derzeit nicht vollends geklärten,^{245,265} realen Konformationsverteilung hinweisen könnte. Die Separation der Translations- und Rotationsbewegung r nimmt in den Simulationen bei Abkühlung zu, was experimentell nicht beobachtet wird und nicht mit einer möglichen Entkopplung der Translations- und Rotationsdynamik in der Nähe der Glasübergangstemperatur T_g , wie sie beispielsweise in experimentellen Studien zu o-Terphenyl berichtet wird,^{196,282} verwechselt werden darf.

Die Stärken der MD Simulation ausnutzend, wurden die mikroskopischen Mechanismen untersucht, die für die Temperaturabhängigkeit der r -Werte ursächlich sein könnten. Insbesondere wurden Auswertungen auf unterschiedliche Teilsysteme beschränkt, was es ermöglicht die dynamischen Eigenschaften unterschiedlicher Molekülbestandteile auf verschiedenen Längenskalen aufzulösen. Durch die Analyse von Rotationskorrelationsfunktionen verschiedener Vektoren, die bezüglich des Bezugssystems des Moleküls definiert sind, konnte gezeigt werden, dass die polaren Gruppen eine geringfügig schnellere und signifikant stärker gestreckte Reorientierungsdynamik als die unpolaren Gruppen aufweisen, was verdeutlicht, dass die Bestimmung einer eindeutigen α -Relaxationszeit nicht trivial ist. Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind jedoch moderat und es zeigt sich, dass die Reorientierungsdynamik des Glycerinmoleküls als Einheit isotrop ist. Für Moleküle mit besonders anisotroper Reorientierungsdynamik weit oberhalb der Glasübergangstemperatur T_g sind größere Unterschiede zu erwarten, wie beispielsweise für Toluol,²²¹ wohingegen für Temperaturen nahe T_g vorhergesagt wird, dass der Effekt unterdrückt wird.^{283,284} Des Weiteren ist anzunehmen, dass Monoalkohole, mit ihren besonderen Wasserstoffbrücken-Konfigurationen, eine größere Separation der einzelnen Zeitskalen zeigen können.^{261,285}

Die Auswertung der Torsionsbewegung ergab, dass die Übergänge zwischen verschiedenen Konformationszuständen im untersuchten Temperaturbereich für das simulierte

Glyzerinmodell langsam im Vergleich zur α -Relaxation sind. Dies bestätigt den experimentellen Befund, dass sich die Moleküle bei Betrachtung der Reorientierungsdynamik als starre Körper zeigen.²⁶² Somit ist es möglich, die Reorientierungsbewegung der verschiedenen Glyzerinkonformationen separat zu untersuchen. Es zeigt sich, dass die Rotationsbewegung der Moleküle in der kompakten $\gamma\gamma$ Konformation schneller ist als die der Moleküle, welche in der eher gestreckten $\alpha\alpha$ Konformation vorliegen. Das bedeutet, dass die experimentellen Korrelationszeiten eine Mittelung über die Dynamik verschiedener Konformationen darstellen, was die Vorstellung eines universellen α -Relaxationsprozesses, zumindest für Flüssigkeiten moderater Viskosität, zusätzlich in Frage stellt.

Da in einer vorangegangene Simulationsarbeit²⁴³ berichtet wurde, dass ein vorgelagertes sekundäres Maximum im statischen Strukturfaktor $S(q, t = 0)$, welches bei kleinerem Streuvektorbetrag q als dem des ersten scharfen Beugungsmaximums auftritt, mit einem Maximum der Korrelationszeiten τ_q der kohärenten Streufunktion $S(q, t)$ einher geht, wurde im Rahmen dieser Arbeit Ursprung und Auswirkung dieses temperaturabhängigen Effektes untersucht. Die Auswertung ergab, dass der Vorpeak im statischen Strukturfaktor aus der Trennung polarer und unpolarer molekularer Gruppen resultiert. Während ein Anstieg des Vorpeaks bei Abkühlung auf eine steigende strukturelle Inhomogenität hinweist, zeigt die simultane relative Abnahme der entsprechenden Korrelationszeit-Maxima, dass die mit diesem Phänomen assoziierten Auswirkungen auf die Translationsdynamik nicht die Temperaturabhängigkeit der r -Werte erklären kann. Somit liefert keine der Untersuchungen eine abschließende und vollständige Erklärung über den Ursprung der unerwartet großen Werte für r und deren Anstieg bei niedrigen Temperaturen. Es bleibt unklar, ob die große zeitliche Separation zwischen Translations- und Rotationsbewegung dieses Glasbildners mit der strukturellen Heterogenität aufgrund der amphiphilen Natur des Moleküls verbunden ist oder mit dem Vorhandensein einer langsamen rheologischen Mode, die nur in Scher-Experimenten beobachtet wird und dort der Starrheit des dreidimensionalen Wasserstoffbrücken-Netzwerk zugeschrieben wird.²⁸⁶

Abschließend ergibt sich, dass die wesentlichen experimentellen Befunde durch die MD Simulationen bestätigt werden. Darüber hinaus konnten durch die explizite Betrachtung einzelner Molekülbestandteile Auswertungsmethoden der experimentellen Daten, die bis dato auf Grundlage allgemeiner Überlegungen erfolgten, gerechtfertigt werden. Im Gegenzug folgt aus der Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen, dass MD Simulationen ein geeignetes Mittel sind, das komplexe Verhalten glasbildender Flüssigkeiten auf molekularer Ebene zu verstehen. Der Zugewinn des Verständnisses über die experimentellen Untersuchungen wurde insbesondere durch die Auswertung und Interpretation experimentell nicht zugänglicher Eigenschaften der untersuchten Glyzerinsysteme ermöglicht. Das Vorliegen der vollständigen molekularen Information ermöglicht die isolierte Betrachtung einzelner Teilaspekte des Systems. Der Erfolg dieses Ansatzes rechtfertigt die detaillierten Untersuchungen zur Proteindynamik, teilweise an experimentell nicht umsetzbaren Modellsystemen, die im nächsten Kapitel folgen. Jedoch gilt es zu berücksichtigen, dass die hier verwendeten Simulationsmethoden zur molekularen Dynamik auf rein klassischer Physik beruhen.

Simulationsmethoden, die explizit quantenmechanische Rechnungen nutzen, sind mit der derzeit verfügbaren Rechenkapazität viel zu rechenaufwendig, um die benötigten Systemgrößen und langen Simulationszeiten zu erreichen. Die Beschränkung auf klassische Modelle führt zwangsläufig zu Abweichungen von realen Systemen. Im vorliegenden Fall könnte die Abweichung der Rotationsdynamik der polaren Gruppen auf eine unzureichende Abbildung der inhärent quantenmechanischen Wasserstoffbrückenbindungsdynamik hindeuten. Trotz dieser Einschränkungen sind die quantitativen Übereinstimmungen des Glyzerinmodells, welches nicht explizit auf die Reproduktion der ^1H SLR Messdaten optimiert wurde, erstaunlich akkurat. Jedoch handelt es sich bei den Simulationen an Glyzerin um vergleichsweise einfache Systeme. Bei den wesentlich umfangreicheren Proteinsystemen wird der Vergleich zu experimentellen Ergebnissen, vor allem wenn die simulierten Modellsysteme keine experimentelle Entsprechung besitzen, überwiegend qualitativ erfolgen. Ziel ist es, Erklärungsansätze auf molekularer Ebene für bisher unverstandene Phänomene zu finden. Die Untersuchungen theoretischer Modelle mittels Exploration der Vorhersagen sind, vor allem im Falle analytischer Lösungen, auf extrem vereinfachte Annahmen angewiesen. Simulationen zur molekularen Dynamik erlauben die numerische Approximation mit realistischeren Annahmen und schlagen somit beim Verständnis der physikalischen Prozesse die Brücke zwischen Theorie und Experiment.

5 Topologieporen

Um die Wechselwirkung zwischen Protein und Wasser im Confinement – dem Einschluss in beschränkten Geometrien – zu ermitteln, wird die Tatsache genutzt, dass MD-Simulationen eine vollständige Kontrolle und systemische Variation des Modells sowie komponentenweise und räumlich aufgelöste Analysen ermöglichen. Es wird ein elastinähnliches Molekül simuliert, welches von einer Hydratationsschicht umgeben ist, die in ihrer Dicke variiert wird. Darüber hinaus wird die Steifigkeit der begrenzenden Wand über die Mobilität der Wandatome eingestellt. Der Ansatz zeigt auffällige dynamische Kopplungen an der Protein-Wasser-Grenzfläche in Kombination mit starken räumlichen Schwankungen der Protein- und Wasserdynamik. Explizit werden Änderungen in der Mobilität der Hydratationsschale als Reaktion auf veränderte Einschlussbedingungen von Änderungen in der Mobilität der Proteinoberfläche begleitet, was sich in einer Kopplung der jeweiligen Korrelationszeiten zeigt. Darüber hinaus beschleunigt sich mit zunehmendem Abstand zur Protein-Wasser-Grenzfläche die Wasserdynamik und verlangsamt sich die Proteindynamik, wobei jedoch die internen und globalen Proteinbewegungen quantitative Unterschiede aufweisen. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Verständnis biologischer Funktionen die Berücksichtigung gegenseitiger Abhängigkeiten von Protein- und Wasserdynamik, starker Mobilitätsgradienten über das Proteinmolekül und die Hydratationshülle, sowie Unterschieden zwischen internen Bewegungen und großamplitudigen Verschiebungen und Rotationen des Gesamtmoleküls erfordert. Darüber hinaus zeigt sich, dass die Wirkung der einschließenden Wände sehr stark, aber kurzreichweitig ist. Infolgedessen wird die Proteindynamik unter strengen Einschlussbedingungen erheblich verändert, wohingegen sich bei einem Hydratationslevel ab ~ 1.5 g/g Bulkverhalten einstellt.

Viele biologische Prozesse in lebenden Systemen werden von Proteinfunktionen angetrieben. Um diese Funktionen erbringen zu können, muss das Protein entsprechende Konformationsänderungen vollführen und zeigt somit dynamische Eigenschaften, die speziell auf die Erfordernisse zugeschnitten sind. Im Allgemeinen werden die dynamischen Eigenschaften der biologischen Makromoleküle stark durch ihre Umgebung beeinflusst. Proteinfunktionalität erfordert üblicherweise die Anwesenheit eines geeigneten Lösungsmittels – hauptsächlich, aber nicht ausschließlich Wasser²⁸⁷ – in ausreichender Menge, obwohl enzymatische Aktivität auch für sehr niedrige Hydratationsgrade beobachtet wird.^{122,288} Trotz der großen Anzahl experimenteller und rechenmethodischer Studien sind die wechselseitigen Einflüsse zwischen Protein- und Lösungsmitteldynamik noch nicht vollständig geklärt.^{1,102,289-291}

Ein weithin akzeptiertes gedankliches Konzept ist das von Frauenfelder et al. vorgeschlagene Slaving-Model,^{117,292} welches das Protein als dynamisch passive Maschine betrachtet, die durch die Bewegungen des Lösungsmittels angetrieben wird. Dabei wird angenommen, dass die internen Bewegungen des Proteins durch Fluktuationen der Solvatationsschale an der Proteinoberfläche angetrieben werden und die großamplitudigen Konformitätsänderungen durch die strukturelle Relaxation des bulkartigen Lösungsmittels in größeren Abständen. Andere Forscher verwarfen jedoch

diese Auffassung von vollständig „versklavten“ Proteinen.^{147,293} So wurde beispielsweise vorgeschlagen, dass das Lösungsmittel als Weichmacher wirkt und die für die Proteindynamik relevanten Energiebarrieren moduliert.^{1,120} Darüber hinaus wurde berichtet, dass sich die Dynamik von Proteinen und Lösungsmitteln gegenseitig beeinflussen.¹⁴⁵ In lebenden Systemen sind Proteine nicht von reinem Wasser umgeben, sondern von Kosolvenzien, und darüber hinaus werden sie durch verschiedene Arten von Makromolekülen räumlich stark eingeschränkt. In Kombination mit den Protein-Lösungsmittel-Kopplungen führen diese heterogenen Umgebungen zu sehr komplexem dynamischen Verhalten. Trotz dieser Tatsache beschränkten sich die meisten früheren Studien auf die Untersuchungen stark verdünnter wässriger Proteinlösungen. Erst in jüngster Zeit gewann die Bedeutung von Kosolvenzien- und Crowding-Effekten für die Faltung und Funktion von Proteinen zunehmend an Interesse.^{294,295} Zum Beispiel wurde gezeigt, dass Proteine ihre Funktionalität beibehalten, wenn sie in Silicaglas eingebettet sind.²⁹⁴ Aufgrund der hohen Komplexität solcher Systeme ist das bisherige Verständnis von Kosolvenzien- und Crowding-Effekten sehr eingeschränkt.

Molekulardynamiksimulationen sind ein gängiges Instrument zur Untersuchung des komplexen Verhaltens von Proteinen auf mikroskopischer Ebene.^{296,297} Besonders die Möglichkeit räumlich aufgelöste Einblicke in die Systemtrajektorie zu erhalten,^{298,299} sind ein Vorteil gegenüber experimentellen Methoden, in welchen diese nur schwer zu erreichen sind. Hier wird diese Möglichkeiten genutzt, um die gegenseitige Abhängigkeit der Protein- und Wasserdynamik als Funktion des Abstands zur Protein-Wasser-Grenzfläche unter verschiedenen Confinement-Bedingungen zu untersuchen. Diese Analyse wird im folgenden Abschnitt für ein elastinähnliches Polypeptid (ELP) durchgeführt. Konkret wird (VPGVG)₅₀ untersucht, wobei angenommen wird, dass die VPGVG-Aminosäuresequenz als einfaches Modell für die elastischen Einheiten des Elastins betrachtet werden kann.^{94,95} ELPs haben eine große Vielfalt an biotechnologischen und biomedizinischen Anwendungen.^{98,99} Darüber hinaus sind sie auch Modellsysteme für intrinsisch ungeordnete Proteine, da sie keine definierten Sekundärstruktur motive aufweisen, sondern eher eine zufällige, spiralförmige Konformation.⁹⁸ MD-Simulationen erlauben die präzise Steuerung und systematische Variation der Proteinumgebung. Wie eingangs erwähnt, können in lebenden Systemen Protein-Lösungsmittel-Kopplungen durch Kosolvenzien- und Confinement-Effekte modifiziert werden, wobei letztere wiederum sowohl aus störenden Wechselwirkungen als auch aus geometrischen Einschränkungen durch die Confinement-Matrix resultieren können. Um diese Vielzahl von Einflussfaktoren entflechten zu können, werden geeignete Modellsysteme entworfen. Um Kosolvenzieneffekte zu vermeiden, wird reines Wasser als Lösungsmittel verwendet. Um darüber hinaus störende Wechselwirkungen an den Wänden zu vermeiden und die Auswirkungen der räumlichen Beschränkung auf die Dynamik von Protein-Wasser-Gemischen zu isolieren, werden chemisch neutrale Poren generiert.^{298,299} Bei diesem Ansatz wird das Protein zunächst in einer ausreichend großen Menge Wasser aufgelöst. Nach der Äquilibrierung wird das Wasser in zwei Fraktionen aufgeteilt. Während die Moleküle in größeren Abständen zum Protein so fixiert werden, dass sie ein Confinement bilden, wird die Dynamik der Moleküle in kleineren Abständen zusammen mit dem Protein weiter simuliert, wodurch diese die

Hydratationshülle des Proteins bilden. Die Verwendung solcher neutralen Umschließungen hat mehrere wichtige Vorteile. Erstens gibt es keine zusätzlichen Wechselwirkungen an den Begrenzungsflächen, welche den Einfluss geometrischer Einschränkung überlagern könnten. Darüber hinaus erlaubt dieser Ansatz, je nach Aufteilung in festgehaltene und mobile Wassermoleküle, Confinements beliebiger Form und Größe zu erzeugen und somit diese Parameter systematisch zu variieren. Es werden neutrale Confinements konstruiert, indem wir zwischen Wassermolekülen oberhalb und unterhalb eines gewählten Mindestabstands von der Proteinoberfläche unterscheiden, so dass die Form der Confinements der des Proteins entspricht. Durch die Verwendung solcher proteinförmiger Confinements vermeiden wir, dass einfache Porengeometrien Proteinstrukturen erzwingen, die weit von der nativen Struktur entfernt sind, insbesondere unter strengen Confinement-Bedingungen mit einem geringen Anteil mobiler Wassermoleküle. Zudem wird die Größe des Confinements und damit die Dicke der Hydratationsschicht variiert, was wiederum die Wassermobilität verändert. Schließlich wird die Steifigkeit der Begrenzungswände durch die Anwendung harmonischer Potentiale zum Anheften der Matrixmoleküle durch die Variation der Kraftkonstante dieser Pinning-Potentiale abgestimmt. Diese systematische Variation der Einschlussbedingungen in Kombination mit räumlich aufgelösten Analysen der Protein- und Wasserdynamik ermöglicht es, die Existenz etwaiger Mobilitätsgradienten aufzuzeigen und somit ein tieferes Verständnis zu den Einflüssen geometrischer Beschränkungen auf Protein-Wasser-Systeme zu erlangen.

5.1 Simulationsdetails

Es werden MD-Simulationen eines (VPGVG)₅₀ ELP-Moleküls durchgeführt, welches in 10432 Wassermolekülen gelöst ist. Dazu wird *GROMACS* (Version 5.1.4) genutzt.^{300,301} Die Simulationen verwenden das *GROMOS96 45a3* United-Atoms-Kraftfeld³⁰² zusammen mit *SPC/E* Wasser,³⁰³ sofern nicht anders angegeben. Zusätzliche Daten werden für das All-Atom-Kraftfeld *AMBER03ws*³⁰⁴ in Kombination mit *TIP4P/2005*-Wasser erzeugt.³⁰⁵ Die elektrostatischen Wechselwirkungen werden mit der *Particle-Mesh-Ewald*-Methode mit einem Gitterabstand von 0.12 nm und einem Realraum-Cutoffradius von 1.4 nm berechnet. Die Lennard-Jones-Wechselwirkungen werden ebenfalls bei 1.4 nm abgeschnitten. Der Simulationszeitschritt beträgt 2 fs und es werden periodische Randbedingungen in kubischen Simulationsboxen genutzt. Alle MD-Simulationen werden bei der Temperatur $T = 300$ K durchgeführt, wobei der *Nosé-Hoover*-Thermostat zum Einsatz kommt.^{160,306} Die untersuchten Systeme werden zunächst für einen Zeitraum von 20 ns bei einem konstanten Druck von $P = 1$ bar, d.h. im NPT-Ensemble, unter Verwendung des Parrinello-Rahman-Barostaten äquilibriert.¹⁵⁹ Anschließend werden geeignete Teilmengen von Wassermolekülen durch Anlegen zusätzlicher harmonischer Potentiale an die Sauerstoffatome in ihrer Bewegung eingeschränkt. Im folgenden werden diese als Pinning-Potentiale bezeichnet. Schließlich werden Produktionsläufe von 50 ns Länge im kanonischen NVT-Ensemble durchgeführt, wobei die Volumina $V \simeq 7$ nm³ aus den NPT-Läufen gewonnen werden. Um eine Äquilibrierung der ELP-Konfiguration innerhalb der neutralen Confinements zu ermöglichen, werden die die ersten 5 ns der Produktionsläufe verworfen und die Analysen auf die restlichen 45 ns

beschränkt. Um einschränkende Matrizen zu erzeugen, die aus festen Wassermolekülen bestehen und die Form des ELP-Moleküls haben, werden Sauerstoffatome der Wassermoleküle jenseits eines gewählten Schwellenwerts für den Abstand zum nächsten ELP-Atom durch harmonische Potentiale in ihrer Mobilität gehindert, während jene, die sich näher an der ELP-Oberfläche befinden, sich frei bewegen können. Die endgültigen Systeme bestehen somit aus mobilen und festgehaltenen Wassermolekülen, die als Hydratationswasser bzw. Matrixwasser bezeichnet werden. Der Abstand der Porenwand wird im Bereich von $\sim 5 - 13 \text{ \AA}$ variiert, was zu proteinförmigen Einschlüssen mit Durchmessern zwischen etwa 3.7 und 5.1 nm führt. Die entsprechenden Hydratationsgrade h , die im gesamten Manuskript als Massenanteil von ELP zu Hydratationswasser angegeben werden, liegen im Bereich von 0.6 – 3.0 g/g, siehe Tabelle 5.1. Für jedes untersuchte GROMOS96-SPC/E-System werden die Simulationen für zwei unabhängige Ausgangskonfigurationen verglichen, um die statistische Unsicherheit dieses Ansatzes abzuschätzen. Um die innere Dynamik der Proteinbestandteile von der Gesamtbewegung des Moleküls zu trennen, werden nicht nur die nativen Trajektorien, sondern auch davon abgeleitete Trajektorien untersucht, bei denen die Bewegung des ELP-Moleküls als Ganzes herausgerechnet wurde. Konkret wird die in *Gromacs* enthaltene Methode *trjconv-fit progressive* genutzt, um sowohl die Translation als auch die Rotation um den Masseschwerpunkt des ELP-Moleküls aus den ursprünglichen Trajektorien zu entfernen und verarbeitete Trajektorien zu erhalten, die somit von der Gesamttranslation und der „Taubelbewegung“ des Gesamtmoleküls befreit sind und somit die interne ELP-Dynamik widerspiegeln.

Es ist naheliegend die Gesamtbewegung des Proteins dadurch unterdrücken zu wollen, dass einzelne Bestandteile – vorzugsweise im Proteininneren – analog zu den Wandatomen in ihrer Bewegung eingeschränkt werden. Bei ersten Versuchen zeigte sich jedoch, dass dies einen „Gummiband-Effekt“ zur Folge hat, bei welchem eine sich langsam aufbauende Verschiebung des Molekülschwerpunkts dazu führt, dass sich das Molekül ruckartig in seine Ruhelage begibt. Dadurch wird die ursprüngliche Struktur des Proteins stärker verändert, als es in Bulk-Simulationen beobachtet wird. Es ist anzunehmen, dass die Tertiärstruktur geordneter Proteine dabei zerstört würde. Zudem kann das System in diesem Fall nicht mehr als quasi-ertgodisch betrachtet werden.

Wird der gesamte Proteinkern in seiner Bewegung eingeschränkt, so verändert dies den Mobilitätsgradienten, der sich in den freien Systemen zeigt. Dies hat Auswirkungen auf die äußeren Proteinbestandteile, die mit den Wassermolekülen der Hydratationsschicht in Kontakt steht. Aus diesem Grund wurden die Proteine ohne weitere Einschränkung ihrer Mobilität simuliert.

Um Einblicke in den Einfluss harter im Vergleich zu weichen Grenzen zu erhalten, wird das Hydratationsniveau bei $h = 1 \text{ g/g}$ gehalten und die Kraftkonstante k der Pining-Potentiale zwischen 3500 und $10^6 \text{ kJ mol}^{-1} \text{ nm}^{-2}$ variiert. Um die jeweilige Steifigkeit der begrenzenden Wände zu charakterisieren, werden die mittleren quadratischen Verschiebungen der Matrix-Sauerstoffe im Langzeit-Plateau-Regime bestimmt. Aus Tabelle 5.2 geht hervor, dass die Amplitude der Matrixschwingungen als Reaktion auf die Änderung der Potentiale um mehr als eine Größenordnung variiert. Um den Einfluss der

Confinementgröße zu untersuchen, werden ausschließlich Systeme mit harten Wänden verwendet.

Tabelle 5.1: Hydratationsgrade h , Grenzabstand d_T und Porendurchmesser D_p der untersuchten Systeme.

h (g/g)	d_T (nm)	D_p (nm)
0.6	0.47	3.7
0.7	0.52	3.7
0.8	0.57	3.8
0.9	0.61	3.9
1.0	0.65	4.0
1.5	0.82	4.3
2.0	0.98	4.6
3.0	1.26	5.1

5.1.1 Analysemethoden

In den orts aufgelösten Analysen werden die Struktur und die Dynamik des Hydrationswassers als Funktion der Abstände zur Proteinoberfläche, d_{elp} , und/oder der begrenzenden Wand, d_{wal} , charakterisiert. Dies ist in Abbildung 5.2 schematisch dargestellt. Die Position des Hydratwassers wird über die momentane Position der Sauerstoffatome bestimmt. Dabei ist d_{elp} der Abstand zwischen dem Sauerstoffatom eines betrachteten Wassermoleküls und dem nächstgelegenen ELP-Nichtwasserstoffatom der aktuellen Konfiguration. Analog dazu ist d_{wal} der Abstand zwischen einem Hydratationssauerstoff und dem nächstgelegenen Matrixsauerstoff. Darüber hinaus wird zwischen dem Verhalten im Proteinkern und an der Proteinoberfläche unterschieden. Dazu wird der Abstand d_{hyd} zwischen einem betrachteten Proteinatom und dem nächstgelegenen Sauerstoffatom des Hydrationswassers ermittelt.

Um die Wasserstruktur an der Proteinoberfläche zu untersuchen, wird die Anzahl der Sauerstoffatome $N_{\perp}(d_{elp})$ in dünnen Schichten zwischen $d_{elp} - \Delta d$ und $d_{elp} + \Delta d$, wobei $\Delta d = 0.5 \text{ \AA}$. Diese Daten ermöglichen den Zugriff auf die Wasserverteilungsfunktion $g_{\perp}(d_{elp})$ senkrecht zur Proteinoberfläche.^{291,307} Allerdings ist eine angemessene Normalisierung in diesem System schwierig, aufgrund der fluktuierenden und unregelmäßigen Formen der Schichten und der Tatsache, dass einige Regionen durch die Matrix oder das Protein ausgeschlossen sind. Daher werden für alle untersuchten Konfiguration die zugänglichen Schichtvolumen $dV(d_{elp})$ explizit bestimmt. Zu diesem Zweck werden in einem Monte-Carlo Ansatz 10^6 Punkte zufällig über die gesamte Simulationsbox verteilt. Im Anschluss wird über den Anteil der Punkte, die sich in jeder Hydratationsschicht befinden das Volumen ermittelt. Dabei werden Punkte, die sich in-

nerhalb der Porenwand oder innerhalb des Proteins befinden, vernachlässigt. Anhand dieser Informationen wird die Wasserverteilungsfunktion gemäß

$$g_{\perp}(d_{\text{elp}}) = \frac{N_{\perp}(d_{\text{elp}})}{\rho_n dV(d_{\text{elp}})} \quad (5.1)$$

bestimmt, wobei ρ_n der Teilchenzahldichte von SPC/E Wasser im Bulk entspricht. Um das dynamische Verhalten des Proteinmoleküls und des Hydratationswassers zu charakterisieren, wird die ISF $F_s(q, t)$ gemäß Gleichung (3.32) bestimmt. Dabei werden Untergruppen anhand der Abstände d_{elp} , d_{wal} und d_{hyd} unterteilt. Im Folgenden wird der Betrag des Streuvektors $q = 2.27 \text{ \AA}^{-1}$ gesetzt. Wie in Abschnitt 3.2.1 erläutert, ist die ISF somit auf einer Längenskala von $\sim 2.8 \text{ nm}$ sensitiv, was dem mittleren Sauerstoffabstand in Bulkwasser entspricht. Die Korrelationszeit τ wird definiert als $F_s(t) = e^{-t/\tau}$.

Bei der Analyse der Dynamik des Hydratationswassers ist es wichtig Moleküle zu vernachlässigen, die in die Wand oder das oder das Protein eingedrungen und stecken geblieben sind, so dass sie eine artifiziell geringe Mobilität aufweisen. Deshalb wurde ein Algorithmus entwickelt, der solche Moleküle identifiziert und von der Analyse ausschließt. Dieser Algorithmus ordnet die Abstände zwischen einem bestimmten Hydratationswassermolekül und den anderen Hydratations Wassermolekülen auf der Grundlage der Positionen der Sauerstoffatome an. Dann wird der Abstand des i -ten Nachbarn (für $i = 1, \dots, 5$) mit dem durchschnittlichen Abstand des i -ten Nachbarn im Hydratationswasser verglichen. Wenn der Unterschied 2 \AA für mindestens einen der fünf nächsten Nachbarn überschreitet, gehört das Wassermolekül nicht zu einer kontinuierlichen Hydratationsschale und wird daher aus der Analyse ausgeschlossen. Es zeigt sich, dass weniger als 4% der Hydratationswassermoleküle die härteste Wand durchdringen, jedoch steigt dieser Anteil für kleinere Kraftkonstanten k der Pinning-Potentiale auf bis zu 8% für die weichste Wand an.

Um eine bessere Vorstellung der untersuchten Systeme zu bekommen, ist in Abbildung 5.1 ein Querschnitt durch die Simulationsbox abgebildet. Das gelbe ELP-Molekül ist von mobilen Wassermolekülen (rot) umgeben. Die immobilen Wassermoleküle (blau) bilden die Porenmatrix.

5.2 Ergebnisse

Um die Ergebnisse der Untersuchung der dynamischen Eigenschaften der Systeme besser verstehen zu können, wird zunächst ihre Struktur charakterisiert. Es wird deutlich, dass die orts aufgelöste Analyse für das Verständnis der beobachteten Phänomene unerlässlich ist. Anhand der im Folgenden vorgestellten orts aufgelösten Strukturanalyse werden die verwendeten Methoden greifbarer. Anschließend wird der Frage nachgegangen, wie sich Protein- und Lösungsmitteldynamik gegenseitig beeinflussen.

5.2.1 Struktur der Proteinsysteme

Zur Visualisierung der untersuchten Protein-Wasser-Gemische in neutraler Umgebung werden die atomaren Trajektorien auf die xy -Ebene projiziert. Abbildung 5.2 zeigt Pro-

Tabelle 5.2: Kraftkonstanten k und entsprechende Plateaus des Root-Mean-Squared-Displacements, welche die Wandhärte charakterisieren.

k (kJ mol ⁻¹ nm ⁻²)	rmsd (nm)
1.0×10^6	0.004
1.0×10^5	0.011
5.0×10^4	0.016
1.0×10^4	0.030
7.5×10^3	0.034
5.0×10^3	0.040
4.0×10^3	0.044
3.5×10^3	0.047

jektionen für Hydratationsgrade h von 1.0 und 3.0 g/g und für harte bzw. weiche Wände. Abbildung 5.2d zeigt eine schematische Darstellung, welche die zuvor definierten Abstände für die folgenden räumlich aufgelösten Analysen veranschaulicht. Der Farbcode unterscheidet Protein (grün), Hydratationswasser (blau) und Matrixwasser (orange). Für $h = 1.0$ g/g zeigt sich, dass die Verwendung proteinartiger Poren zu Hydratationsschalen führt, die in allen Raumrichtungen gleichmäßig dick sind, so dass dieser Ansatz auch bei strengen geometrischen Einschränkungen gut definierte Bedingungen liefert. Darüber hinaus wird deutlich, dass ein kleinerer Teil des verfügbaren Matrixvolumens in harten Wänden exploriert wird, was eine Folge der heterogenen Schwingungsamplituden in weichen Wänden ist. Für $h = 3.0$ g/g zeigt sich eine asymmetrische Anordnung des Proteins in dem größeren Confinement. Somit hat sich das Protein im Simulationsverlauf aus dem Zentrum weg bewegt und befindet sich in unmittelbarer Nähe der Porenwand. Das Protein ist jedoch nicht an der Wand adsorbiert; eine dünne Hydratationsschicht verhindert einen kontinuierlichen Kontakt. Eine ähnliche Verschiebung des Proteins wird in allen Simulationen für ausreichend große Poren beobachtet, was darauf hindeutet, dass eine Position in der Nähe der Wand, aber nicht an dieser adsorbiert, dem Gleichgewichtszustand des Proteins unter diesen Bedingungen entspricht. Daher wurden die ersten 5 ns der Produktionsläufe, in denen sich das Protein vom Zentrum zur Wand bewegt, vernachlässigt, und alle Analysen wurden für die verbleibenden 45 ns der simulierten Trajektorien durchgeführt. Darüber hinaus wurden Hydratationswassermoleküle, die sich innerhalb der Matrix oder des Proteins befinden, mit dem im vorherigen Abschnitt beschriebenen Algorithmus identifiziert und von allen Betrachtungen ausgeschlossen. Die Tatsache, dass in den Projektionen kein Hydratationswasser innerhalb der Matrix oder des Proteins zu finden ist, belegt, dass das oben beschriebene Verfahren funktioniert.

Als nächstes wird die räumliche Anordnung des Hydratationswassers in Abhängigkeit der Entfernung von der Proteinoberfläche d_{elp} untersucht. Abbildung 5.3a zeigt für verschiedene Hydratationsgrade in hartem Confinement $N_{\perp}(d_{\text{elp}})$, die zeitlich gemittelten Teilchenzahlen der Hydratationswassermoleküle in Schichten der Dicke 1 Å bei

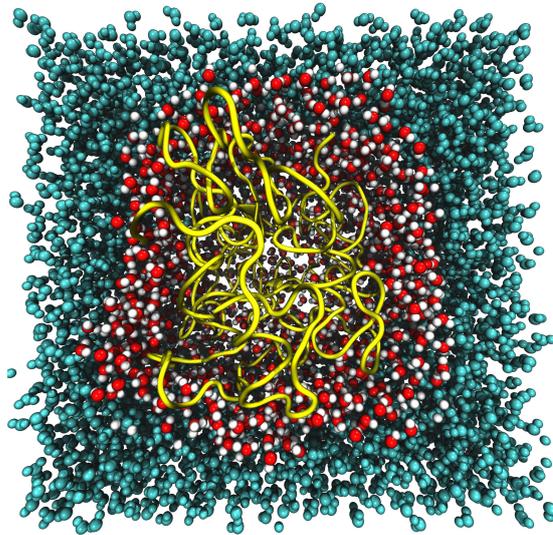


Abbildung 5.1: Visualisierung des simulierten Systems mit $h = 1$ g/g. Das ELP-Molekül (gelb) ist umgeben von mobilem Wasser (rot). Die festgehaltenen Wassermoleküle (blau) bilden die Porenmatrix.

den Abständen d_{elp} . Bei $d_{\text{elp}} \sim 2.9 \text{ \AA}$ ist ein kleiner Peak zu erkennen, der von Wasserstoffatomen stammt, die über Wasserstoffbrückenbindungen an die Amidgruppen des Proteins gebunden sind, und einen Hauptpeak bei $\sim 3.8 \text{ \AA}$, der Wassersauerstoff an anderen Positionen auf der Proteinoberfläche widerspiegelt. An dieser Stelle sei darauf hingewiesen, dass frühere Studien über Peaks bei $\sim 1.5 - 2 \text{ \AA}$ und $\sim 2.5 - 3.5 \text{ \AA}$ berichten.^{291,308} Die Diskrepanz zu den hier dargestellten Abstandsprofilen ergibt sich aus der Tatsache, dass diese Studien *all-atom* Kraftfelder verwenden. Bei dem hier genutzten Kraftfeld *GROMOS96* handelt es sich jedoch um ein *united-atom* Modell, in welchem die Bestandteile einiger funktioneller Gruppen – darunter aliphatische Gruppen – nicht explizit, sondern als Einheit zusammengefasst betrachtet werden. Diese werden in der Simulation als „ein Atom“ dargestellt, weshalb sich die Analyse auf die übrigen Atome beschränkt.

Für größere Abstände hängt $N_{\perp}(d_{\text{elp}})$ stark vom Hydratationsgrad ab, was die verschiedenen Porengrößen widerspiegelt. Allerdings gibt es aufgrund der bevorzugten asymmetrischen Lage des Proteins innerhalb der Pore keinen scharfen Abfall, wie dieser für harte Wände zu erwarten wäre. Für $h \leq 1$ g/g befindet sich der größte Teil des Hydratationswassers bei $d_{\text{elp}} \leq 5.5 \text{ \AA}$ und somit gibt es unter strengen geometrischen Einschränkungen im Wesentlichen nur eine einzige Hydratationsschicht. Um die räumliche Anordnung des Hydratationswasser für verschiedene Hydratationsgrade genauer vergleichen zu können, ist es sinnvoll, die Volumenausschluss-Effekte zu eliminieren. Zu diesem Zweck wurden entsprechend normierte Wasserverteilungsfunktionen $g_{\perp}(d_{\text{elp}})$ berechnet, welche in Abb. 5.3b dargestellt werden. Es zeigen sich sehr ähnliche Verläufe für alle Hydratationsgrade h , was darauf hinweist, dass die Porengröße die Wasserstruktur nahe der Proteinoberfläche kaum beeinflusst. Es gibt eine gut definierte erste Hydratationsschale und, falls vorhanden, eine weniger ausgeprägte zweite Hydrata-

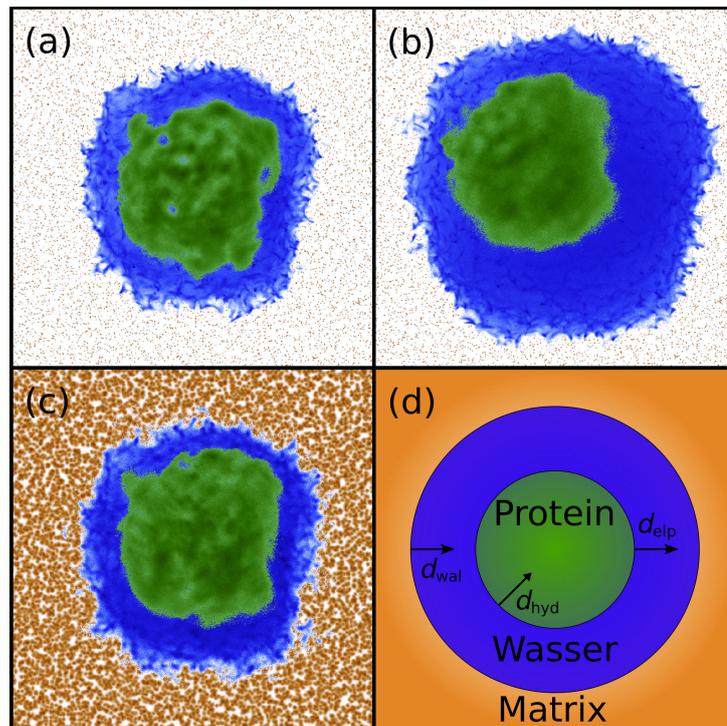


Abbildung 5.2: Visualisierung der untersuchten Protein-Wasser-Gemische in neutraler Umgebung: Die Atompositionen werden mit einem Zeitschritt von 10 ps über ein Zeitintervall von 45 ns entlang der z-Achse auf die xy-Ebene projiziert. Sauerstoffatome des Matrix- und Hydratationswassers sind orange bzw. blau eingefärbt. Die ELP-Atome sind in Grün dargestellt. Hydratationswasser, welches sich innerhalb der Matrix oder des Proteins befindet, ist nicht abgebildet, wie im Text erläutert wird. Projektionen für verschiedene Confinementgrößen und Matrixsteifigkeiten werden verglichen: (a) Hydratationsgrad von 1.0 g/g und hartes Confinement, (b) Hydratationsgrad von 3.0 g/g und hartes Confinement, (c) Hydratationsgrad von 1.0 g/g und weiches Confinement, und (d) schematische Darstellung der verschiedenen Abstände, die bei räumlich aufgelösten Analysen genutzt werden.

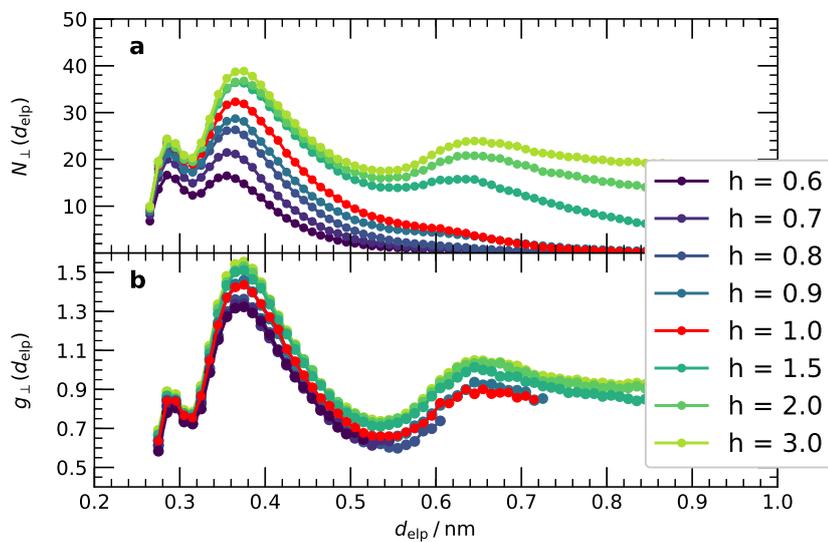


Abbildung 5.3: Räumliche Verteilung des Hydratationswassers in der Nähe der ELP-Oberfläche für verschiedene Hydratationsgrade h in hartem Confinement: (a) Anzahl der Hydratationswassermoleküle in Schichten der Dicke 1 \AA in Abständen d_{elp} zur Proteinoberfläche, $N_{\perp}(d_{elp})$, und (b) normierte Verteilungsfunktion für Wasser senkrecht zur Proteinoberfläche $g_{\perp}(d_{elp})$. Die Normierung berücksichtigt die unregelmäßigen und fluktuierenden Formen der Schichten und lässt das durch das Protein und die Matrix belegte Volumen außer Acht, siehe Text für weitere Erläuterungen.

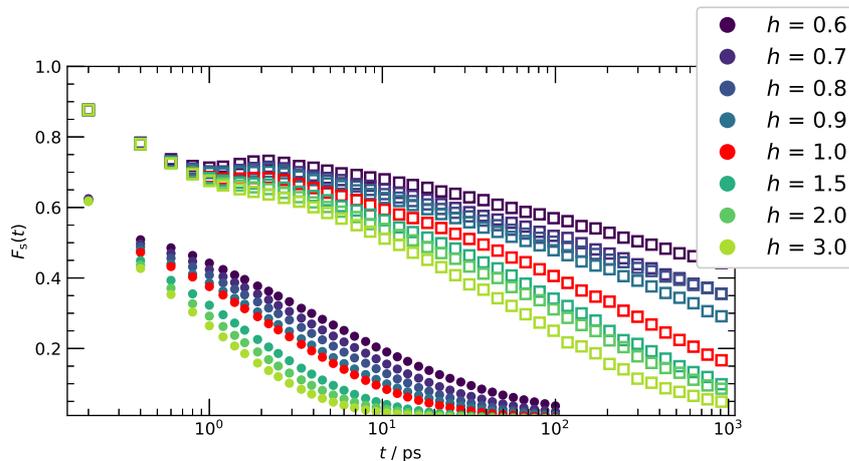


Abbildung 5.4: Intermediäre Streufunktionen $F_s(q, t)$ der Wassersauerstoffatome (gefüllte Kreise) und der Nicht-Wasserstoffatome im ELP-Rückgrat (offene Quadrate) für $q = 2.27 \text{ \AA}^{-1}$ und verschiedene Hydratationsgrade h im Bereich von $0.6 - 3.0 \text{ g/g}$, entsprechend Porendurchmessern zwischen ~ 3.7 und 5.1 nm . In allen Fällen werden harte Confinements betrachtet.

tionsschale, bevor die Korrelationen zwischen den Protein- und Wasserpositionen bei größeren Abständen d_{elp} verschwinden.

5.2.2 Protein- und Wasserdynamik

Um die Auswirkungen der geometrischen Einschränkung auf die molekulare Dynamik hydratisierter Proteine zu untersuchen, werden die ISF-Korrelationsabfälle für die Sauerstoffatome des Hydratationswassers und die Atome des ELP-Rückgrats berechnet. Zunächst wird über das gesamte Confinement eine Ensemble-Mittelung durchgeführt. Abbildung 5.4 zeigt die über das Gesamt-Porenvolumen gemittelten Ergebnisse für verschiedene Hydratationsgrade im harten Confinement. Offensichtlich verschieben sich die Korrelationsabfälle zu längeren Zeiten wenn der Hydratationsgrad h von 3.0 auf 0.6 g/g reduziert wird, siehe Tabelle 5.1. Folglich ist die Mobilität der Wassermoleküle in einer einzelnen Hydratationsschicht, die zwischen dem Proteinmolekül und der Begrenzungswand eingeschlossen ist, erheblich gehemmt. Gleichzeitig verlangsamt sich auch die Proteindynamik stark mit abnehmender Dicke der Hydratationsschicht. Die Ergebnisse für die *AMBER-TIP4P/2005*-Kraftfelder stimmen qualitativ mit den hier gezeigt Daten der *GROMOS96-SPC/E*-Kraftfelder überein, jedoch ist die Dynamik für erstere langsamer, was die Analyse erschwert, weshalb sie nicht weiter betrachtet wurden.³⁰⁹

Um die Abhängigkeit vom Hydratationsgrad h zu quantifizieren, werden die Korrelationszeiten τ_{pro} der Proteindynamik und τ_{wat} der Wasserdynamik aus den jeweiligen Korrelationsverläufen bestimmt. Abbildung 5.5 zeigt τ_{pro} und τ_{wat} für die untersuchten Hydratationsniveaus. Es zeigt sich, dass die Korrelationszeiten bei $h < 1 \text{ g/g}$ stark

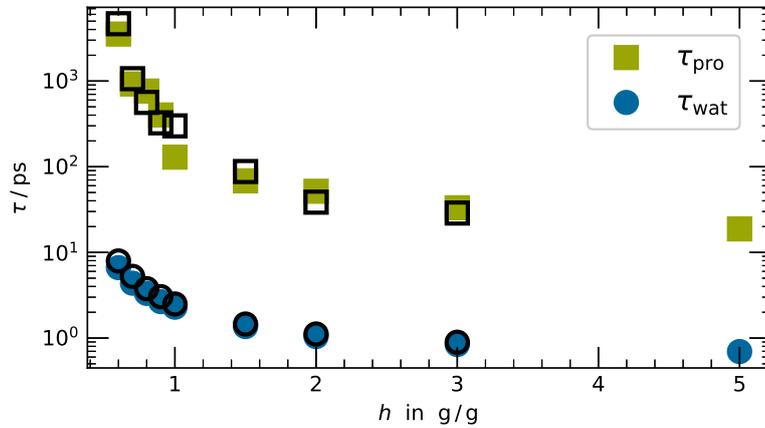


Abbildung 5.5: Korrelationszeiten der ELP-Rückgrat- τ_{pro} und der Wassersauerstoffatome τ_{wat} in Abhängigkeit des Hydratationsgrades h im harten Confinement. Daten, die aus einer zweiten, unabhängigen Startkonfiguration resultieren sind als schwarze Symbole abgebildet. Alle Ergebnisse wurden über $F_s(t) = e^{-1}$ aus den ISF-Kurven ermittelt.

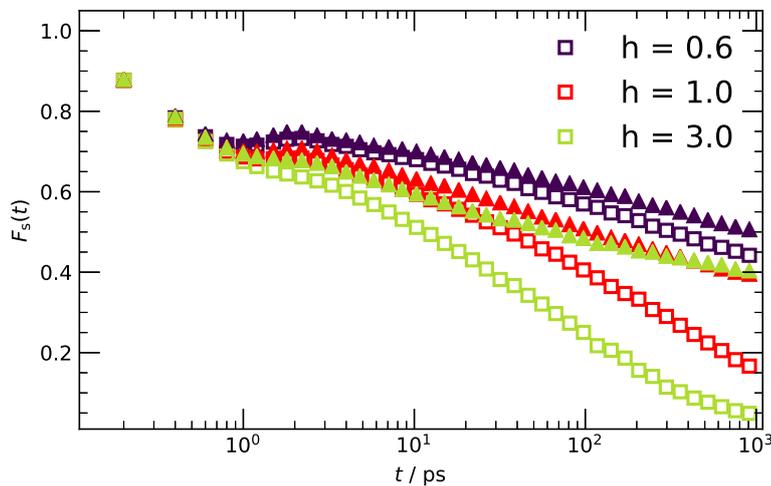


Abbildung 5.6: Intermediäre Streufunktionen $F_s(t)$ der schweren Protein-Rückgrat- $q = 2.27 \text{ \AA}^{-1}$, wie sie aus den ursprünglichen (offene Quadrate) und modifizierten (volle Dreiecke) Trajektorien berechnet werden. Bei letzteren wurde die Gesamtmolekülbewegung des Proteins entfernt. Es werden mehrere Hydratationsgrade verglichen.

vom Hydratationsgrad abhängen, während sie bei $h > 2 \text{ g/g}$ im Wesentlichen unabhängig vom Wassergehalt sind. Daher ist ein Hydratationsgrad von $\sim 1.5 \text{ g/g}$ und dementsprechend eine Porengröße von $\sim 4.3 \text{ nm}$ für die volle Mobilität des Protein-Wasser-Systems erforderlich. In Übereinstimmung mit diesen Ergebnissen zeigten experimentelle Arbeiten an Myoglobin unter Einschluss in Silica-Poren eine vom Hydratationsgrad abhängige Verringerung der Mobilität des Proteins.³¹⁰ Die Ähnlichkeit der Hydratationsgrad-Abhängigkeit weist auf eine starke Kopplung zwischen Protein- und Wasserdynamik hin. Der Vergleich der Daten für zwei unabhängige Startkonfigurationen zeigt eine gute Übereinstimmung, was darauf hindeutet, dass trotz der Betrachtung eines einzelnen $(\text{VPGVG})_{50}$ -Moleküls, die statistischen Unsicherheiten gering sind. Es ist daher ausreichend, sich in den folgenden Analysen überwiegend auf eine Ausgangskonfiguration zu beschränken.

Bei der Interpretation von Beobachtungen zur Proteindynamik ist es wichtig zu berücksichtigen, dass atomare Positionsveränderungen sowohl von internen als auch von Gesamtmolekülbewegungen des Proteins herrühren können. Um den Anteil beider Beiträge zu untersuchen, werden die ISF-Korrelationsabfälle von ursprünglichen und modifizierten Trajektorien berechnet, d.h. vor und nach Eliminierung der allgemeinen molekularen Translations- und Reorientierungsbewegung. In Abb. 5.6 ist zu sehen, dass die Eliminierung der globalen Bewegungen starke Auswirkungen auf hohe Hydratationsgrade hat, aber nur geringe Auswirkungen auf niedrige. Insbesondere lässt sich feststellen, dass die Schwerpunkts- und die „Tumelbewegung“ des Gesamtmoleküls zu Abfällen der ISF führen, die sich bei Erhöhung des Wassergehalts stark zu kürzeren Zeiten verschieben, so dass dieser Beitrag für $h = 3.0 \text{ g/g}$ dominant und für $h = 0,6 \text{ g/g}$ praktisch vernachlässigbar ist. Die interne Proteindynamik verursacht stark gestreckte Zerfälle, die nur schwach vom Wassergehalt abhängen. In einer aktuellen Studie wurden ähnliche stark nicht-exponentielle, der Form eines Potenzgesetz folgende ISF-Korrelationsabfälle für nicht-eingeschlossene, niedrig hydratisierte Proteinmodelle beobachtet, darunter $(\text{VPGVG})_{50}$.³¹¹ Dort wurden die Ergebnisse auf eine sehr breite sekundäre Relaxation der Rückgratotope zurückgeführt, welche korrelierte Hin- und Rücksprünge beinhalten, die eine hohes Maß an Kooperativität zeigen. Räumlich aufgelöste Analysen ermöglichen einen tieferen Einblick in das dynamische Verhalten von Protein-Wasser-Mischungen im Confinement. Zunächst ist es sinnvoll, die Wasserdynamik in verschiedenen Regionen der Pore zu betrachten. Dazu werden die Korrelationszeiten τ_{wat} als Funktion der Abstände zu Wand- und Proteinoberfläche bestimmt. In Abbildung 5.7 ist anhand des Systems mit $h = 3.0 \text{ g/g}$ exemplarisch das Ergebnis dieser Analyse in Form einer zweidimensionalen Heatmap dargestellt. Der Farbcode gibt den Wert der Korrelationszeit τ_{wat} des Hydratationswassers an, die Achsen die Abstände zur entsprechenden Oberfläche d_{elp} und d_{wat} . Bei großen Abständen zu beiden Oberflächen tritt eine schnelle, fast bulk-artige Wasserdynamik auf, die in der Abbildung als hellgelber Bereich erscheint. In der Nähe der Oberflächen verlangsamt sich die Wasserdynamik. Dieser Effekt ist in der Nähe der Porenwand viel ausgeprägter als an der Proteinoberfläche. Um die Auswirkungen der einzelnen Oberfläche zu bestimmen, gehen wir von der 2D-Darstellung zu 1D-Projektionen über. Um den Einfluss einer bestimmten Oberfläche zu isolieren, müssen jedoch die Beiträge

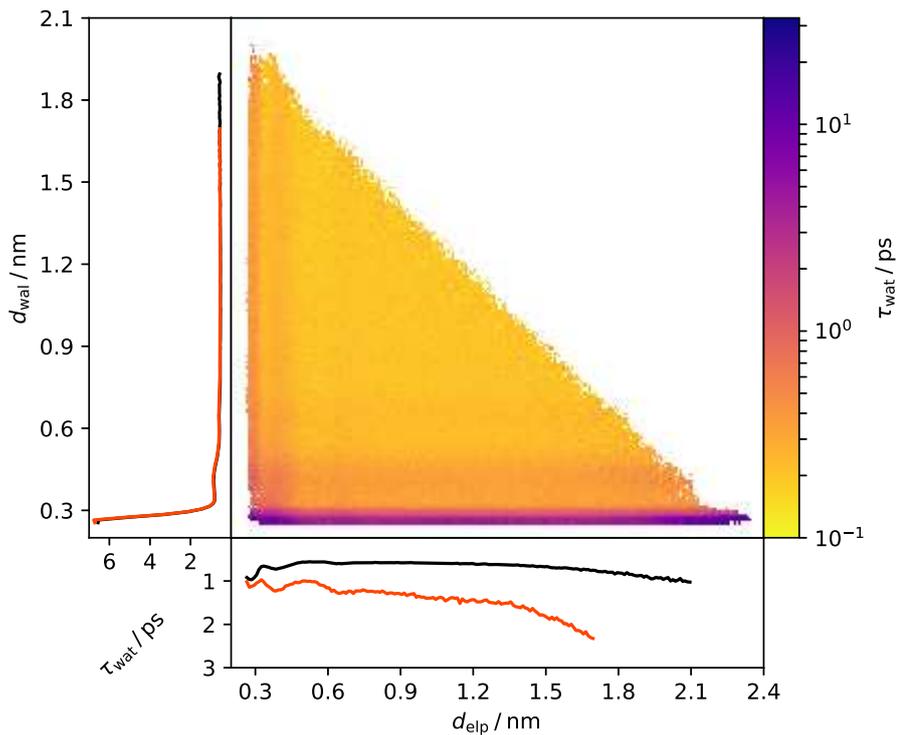


Abbildung 5.7: Abhängigkeit der Korrelationszeiten τ_{wat} von den Abständen der Wassermoleküle zu der Porenwand (d_{wal}) und zur Proteinoberfläche (d_{elp}). Der Farbcode gibt den Wert der Korrelationszeit an. Die Daten entstammen dem System mit Hydratationsgrad $h = 3.0 \text{ g/g}$ im harten Confinement. Die schwarzen Kurven an den Rändern entsprechen denen der Abbildung 5.8, siehe Text. Die roten Kurven ergeben sich, wenn Wasser, das sich an der nicht betrachteten Oberfläche befindet, nicht entfernt wird, siehe Text.

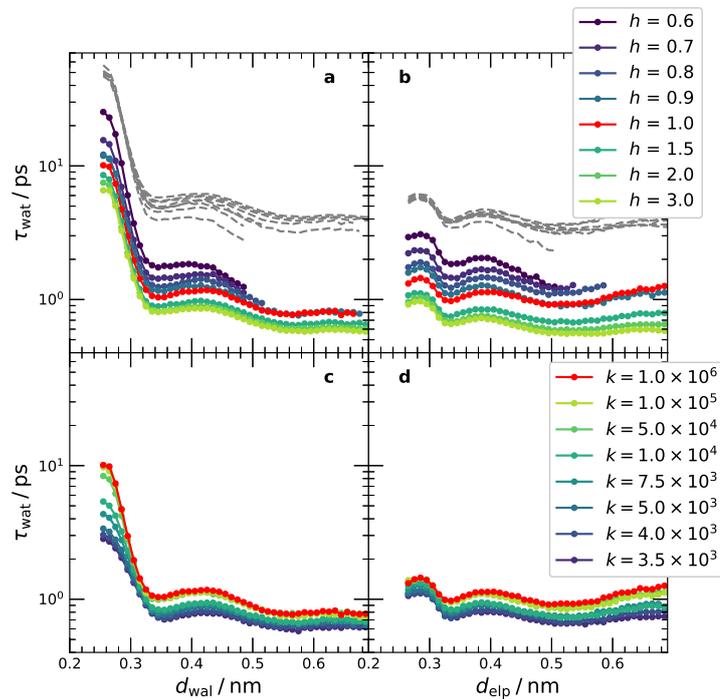


Abbildung 5.8: Räumlich aufgelöste Korrelationszeiten des Hydratationswassers: τ_{wat} ist dargestellt als Funktion des Abstandes zur (a & c) Porenwand d_{wal} und (b & d) zur Proteinoberfläche d_{elp} . (a & b) zeigen verschiedene Hydratationsgrade im harten Confinement. Die grauen Linien sind die selben Daten, jedoch in der Höhe skaliert für maximale Überlagerung bei kurzen Abständen. (c & d) zeigen Daten bei für $h = 1.0$ g/g für verschiedene Wandstarrheiten, charakterisiert über die Kraftkonstanten k der harmonischen Pinning-Potentiale.

der anderen eliminiert werden. Es wird die Kurzreichweitigkeit des Oberflächeneffekts ausgenutzt, indem Wassermoleküle von der Berechnung ausgeschlossen werden, wenn diese näher als 3 \AA an der nicht-berücksichtigten Oberfläche sind. Auf diese Weise wird vermieden, dass die starke Verlangsamung in Porenwandnähe die schwächeren Effekte in der Nähe des Proteins überlagert. Anhand der roten Kurven in Abb. 5.7 kann man sehen, wie stark dieser Effekt den Kurvenverlauf von $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{elp}})$ beeinflussen würde. Die resultierenden räumlich aufgelösten Korrelationszeiten der Wasserdynamik, $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{wal}})$ und $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{elp}})$ sind in Abbildung 5.8 dargestellt.

Zunächst werden die Auswirkungen der Porenwand untersucht. In Abb. 5.8a, zeigt sich eine sehr starke Verlangsamung der Wasserdynamik, die sich jedoch auf die unmittelbare Umgebung der Wand beschränkt. Insbesondere sind die Korrelationszeiten τ_{wat} für Wassermoleküle in der ersten Schicht an der Wand um knapp eine Größenordnung länger als in den übrigen Regionen des Confinements, obwohl die Stärke

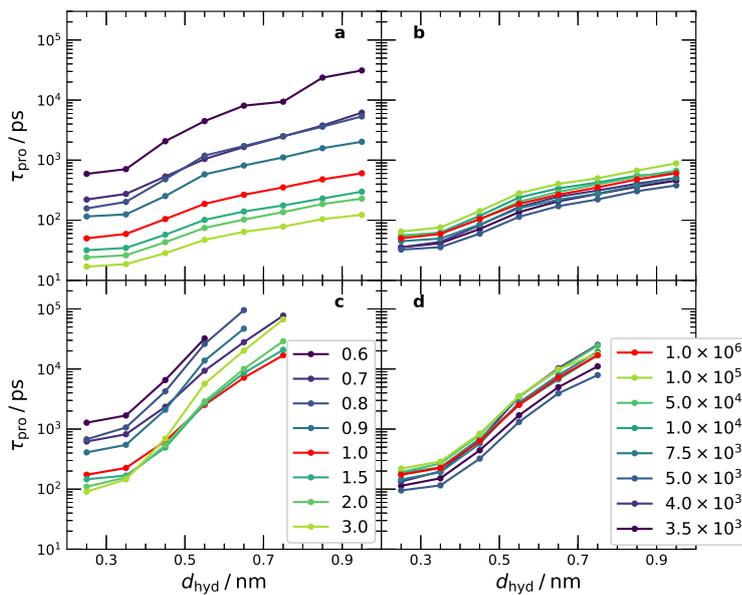


Abbildung 5.9: Korrelationszeiten τ_{pro} der ELP-Rückgratotope als Funktion des Abstandes d_{hyd} zur Hydratationshülle. Die Ergebnisse in (a & b) wurden aus den ursprünglichen Trajektorien bestimmt, wohingegen jene in (c & d) aus modifizierten Trajektorien, bei welchen die Gesamtmolekülbewegung entfernt wurde, bestimmt wurden. (a & c) zeigen Korrelationszeiten für verschiedene Hydratationsgrade h in hartem Confinement. (b & d) vergleichen die Ergebnisse für verschiedene Wandhärten bei $h = 1.0 \text{ g/g}$. Die Wandstarrheit wird charakterisiert über die Kraftkonstante k der harmonischen Pinning-Potentiale.

der Wasser-Matrix-Wechselwirkungen im Falle neutralen Confinements nicht über der Wasser-Wasser-Wechselwirkungen liegt. Darüber hinaus verlangsamt sich die Wasserdynamik mit abnehmendem Hydratationsgrad und somit mit abnehmendem Porendurchmesser. Um die Form der dynamischen Profile $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{wal}})$ für unterschiedliche Wasseranteile besser vergleichen zu können werden diese in der Höhe skaliert, sodass sich diese für kurze Abstände überlagern. In diesem Fall wird der Effekt verschiedener Wasseranteile entfernt, wie anhand der grauen Linien in Abb. 5.8 zu erkennen ist. Man erkennt, dass die skalierten Daten über das gesamte Confinement hinweg beinahe vollständig übereinander liegen, was bedeutet, dass der beobachtete Mobilitätsgradient größtenteils unabhängig vom Hydratationsgrad h ist.

Im Folgenden wird der Einfluss der Wandsteifigkeit auf die Wasserdynamik untersucht. Dazu variieren wir die Kraftkonstante k der auf die Matrixatome wirkenden Pinning-Potentiale und damit die Amplitude ihrer Schwingungsbewegung. In Abb. 5.8c ist zu sehen, dass eine Abnahme der Kraftkonstante k zu einer geringeren Verlangsamung an der Wand führt. Somit sind die zuvor beobachteten starken Mobilitätsgradienten in der Nähe von harten Wänden in der Nähe weicher Wände schwächer. Zur Bestimmung der Auswirkungen der Proteinoberfläche auf die Wasserdynamik, ist in Abbildung 5.8b $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{elp}})$ dargestellt. Die Verlangsamung von Wasser in der Nähe der Proteinoberfläche ist viel schwächer als in der Nähe der Matrixoberfläche. Außerdem bestätigen die $\tau_{\text{wat}}(d_{\text{elp}})$ -Kurven die reduzierte Gesamtmobilität des Wassers bei niedrigeren Hydratationsgraden. Bei Betrachtung entsprechend skalierten Daten zeigt sich, dass die dynamischen Profile in Bezug auf die Proteinoberfläche auch weitgehend unabhängig von der Größe des Confinements sind. Auch dass das Protein weniger starr ist als die Porenwand, verträgt sich mit der vorangegangenen Beobachtung, dass die Verlangsamung stärker an harten Wänden ist als an weichen. Schließlich ist aus Abb. 5.8d ersichtlich, dass die Wasserdynamik an der Proteinoberfläche nicht wesentlich von der Starrheit der Porenwand abhängig ist. Dies lässt sich mit der kurzen Reichweite des Wandeffekts in Kombination mit dem verwendeten Eliminationsverfahren für Hydratationswasser, das direkt an der Wand sitzt, erklären.

Für eine räumlich aufgelöste Charakterisierung der Proteindynamik werden die ISF-Korrelationsabfälle der Rückgrat-Atome in verschiedenen Abständen von der Hydratationsschale separat analysiert. Abbildung 5.9 zeigt die resultierenden Korrelationszeiten $\tau_{\text{pro}}(d_{\text{hyd}})$. Offensichtlich gibt es starke Mobilitätsgradienten innerhalb des Proteins. Die Korrelationszeiten in den äußeren Teilen des Proteins, d.h. bei kleinen Abständen zum Hydratationswasser, sind mindestens um mindestens eine Größenordnung kürzer als die in den inneren Teilen, d.h. bei großen d_{hyd} -Werten. Betrachtet man die beiden oberen Abbildungen, so stellt man fest, dass der Effekt signifikant vom Hydratationsgrad abhängt, wohingegen er sich für harte und weiche Confinements nur geringfügig unterscheidet. Um einen Einblick zu erhalten über den Ursprung der Abhängigkeit vom Hydratationsgrad, insbesondere die Bedeutung der allgemeinen und internen Proteindynamik, vergleichen wir diese Ergebnisse aus den ursprünglichen Trajektorien mit denen von modifizierten Trajektorien, die von allgemeiner molekularer Translation und Gesamtmolekül-Rotationsbewegungen befreit sind und daher in-

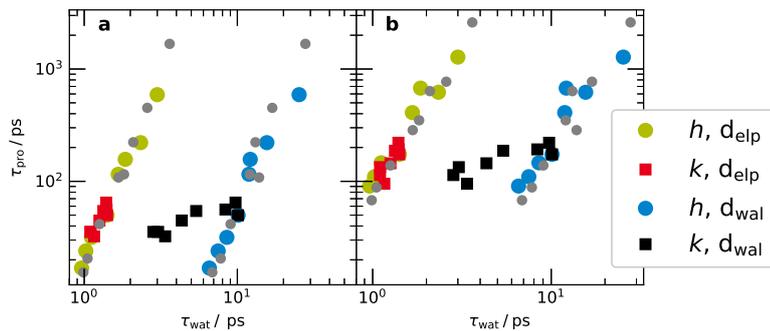


Abbildung 5.10: Korrelationszeiten τ_{pro} der äußeren ELP-Atome als Funktion der Korrelationszeiten τ_{wat} der Wassermoleküle, die sich nahe der Proteinoberfläche (d_{elp}) oder Porenwand d_{elp} befinden. (a) zeigt Daten, die aus den ursprünglichen Trajektorien ergeben und (b) aus den Daten für die die Gesamtmolekülbewegung entfernt wurde. In beiden Darstellungen werden h und k variiert. Zudem sind die Daten aus der zweiten Startkonfiguration (grau) enthalten. Die Werte für τ_{pro} wurden für $d_{\text{hyd}} < 0.3 \text{ nm}$ bestimmt, die τ_{wat} für $d_{\text{elp}} = 0.275 \text{ nm}$ und $d_{\text{wal}} = 0.255 \text{ nm}$, was den Positionen ihrer Maxima in Abb. 5.8 entspricht.

terne Bewegungen widerspiegeln. In den unteren beiden Abbildungen zeigt sich, dass die dynamischen Profile noch steiler sind, wenn globale Bewegungen entfernt werden, was zu Unterschieden von mehr als zwei Größenordnungen zwischen den Korrelationszeiten in den inneren und äußeren Teilen des Proteinmoleküls führt. Abgesehen von einer leichten globalen Verschiebung hängen die dynamischen Profile $\tau_{\text{pro}}(d_{\text{hyd}})$ der internen Proteindynamik kaum vom Grad der Hydratation ab. Zusammengefasst zeigen die Beobachtungen in Abb. 5.9, dass es eine starke Variation der internen Proteindynamik durch das gesamte Protein hindurch gibt, die weitgehend unabhängig von den Einschlussbedingungen ist. Dies deutet darauf hin, dass der Effekt durch die Wechselwirkung mit der ersten Hydratationsschicht verursacht wird. Bei der Untersuchung der kombinierten Wirkung von interner und der Gesamtdynamik, wird der Mobilitätsgradient durch das Taumeln des Gesamtmoleküls bei höheren Hydratationsgraden abgeschwächt, weil dieser Beitrag bei hohem Wasseranteil und langsamer interner Dynamik dominiert, was im Vergleich zur Betrachtung rein intramolekularer Bewegung zu reduzierten Korrelationszeiten τ_{pro} führt – besonders im Proteininneren bei großen Hydratationsgraden. Mit einfachen Worten: Die kleineren Mobilitätsgradienten ergeben sich bei großen Hydratationsgraden und somit in großen Confinements als Folge der Zunahme der Gesamtmolekülbewegung.

Zum Abschluss wird eine mögliche Kopplung zwischen Protein und Wasserbewegung untersucht. Zu diesem Zweck werden die Korrelationszeiten τ_{pro} in den äußeren Teilen des Proteinmoleküls mit den Korrelationszeiten τ_{wat} des Hydratationswassers in verschiedenen Regionen in Abb. 5.10 korreliert. Die Kombination der Ergebnisse für

verschiedene Hydratationsgrade und Wandhärten, unter Einbeziehung der Daten, die aus unabhängigen Startkonfigurationen gewonnen wurden, liefert die selbe starke Korrelation zwischen τ_{pro} und τ_{wat} der Wassermoleküle an der Proteinoberfläche. Insbesondere gibt es eine lineare Korrelation zwischen $\log \tau_{\text{pro}}$ und $\log \tau_{\text{wat}}$. Diese Korrelation hängen nicht davon ab, dass die Gesamtmolekülbewegung entfernt wird. Das bedeutet, dass es eine Starke Kopplung der Protein-Wasser-Dynamik an der gemeinsamen Grenzfläche gibt. Im Gegensatz dazu ist die Beziehung zwischen τ_{pro} und τ_{wat} der Wassermoleküle an den angrenzenden Wänden unterschiedlich, wenn Daten für verschiedene Hydratationsgrade oder unterschiedliche Wandhärten verwendet werden. Diese Diskrepanz deutet darauf hin, dass aufgrund der kurzen Reichweite des Wandeffekts, die Verlangsamung der Wasserdynamik in der Nähe der Porenwand die Proteindynamik nur schwach beeinflusst. Dennoch ist die Steigung von $\tau_{\text{pro}}(\tau_{\text{wat}})$ in einer doppelt-logarithmischen Darstellung bei Variation des Wertes von h für Wasser an der Poren- oder Proteinoberfläche ähnlich. Das folgt aus der Tatsache, dass das Profil der Wassermobilität praktisch unabhängig von der Dicke der Hydratationsschicht ist, dass die dynamischen Profile $\tau_{\text{wat}}(\tau_{\text{elp}})$ und $\tau_{\text{wat}}(\tau_{\text{wal}})$ für verschiedene Hydratationsgrade lediglich zueinander verschoben sind, wie in Abbildung 5.8 ersichtlich ist.

5.2.3 Diskussion

Es wurden Protein-Wasser-Mischungen im Nanoconfinement untersucht, zu dessen Zweck neutrale Matrizen in Form des eingeschlossenen Proteins erzeugt wurden. Dies gelang durch den Einsatz harmonischer Potentiale, die auf Wassermoleküle wirken, die in einen frei-wählbaren Abstand zur Proteinoberfläche überschreiten. Dadurch wurde vermieden zusätzliche Wechselwirkungen in das System zu tragen, was einen wichtigen Vorteil dieser Methode darstellt. Gleichzeitig war es so möglich, homogene Hydratationshüllen mit klar definierter Dicke zu erzeugen – auch im Falle starker geometrischer Restriktion. Somit ist es möglich, die Schichtdicke, und somit den Hydratationsgrad h systematisch zu variieren. Auf diese Weise lassen sich detaillierte Einblicke über den Einfluss geometrischer Einschränkungen auf dynamische Systeme gewinnen. Zusätzlich konnte die Starrheit der so konstruierten Pore über die Wahl der Kraftkonstante k der harmonischen Potentiale, die zur Fixierung der Matrixmoleküle dienen, frei gewählt werden. Somit konnten die Einflüsse harter und weicher Confinements auf die Dynamik der Protein-Wasser-Mischungen direkt verglichen werden. Alle Simulationen wurden an dem elastin-artigen Polypeptid (VPGVG)₅₀ bei 300 K durchgeführt.

Es zeigte sich, per Design, dass die Wasserstruktur nicht von neutralen Confinements beeinflusst wird.^{298,299,312} Im Gegenzug zeigten Wasserverteilungsfunktionen g_{\perp} markante Wasserlagen an der Proteinoberfläche. Es zeigte sich, dass, bei ausreichend großer Porengröße, das ELP eine Position in der Nähe der Wand präferiert, ohne jedoch adsorbiert zu werden, da sich stets mobiles Wasser zwischen Porenwand und Proteinoberfläche befindet. Bezüglich der Dynamik zeigte sich, dass ein Hydratationsgrad $h \sim 1.5$ g/g Bereiche großer und geringer Hydratationsgradabhängigkeiten der Protein-Wasser-Mischung trennt. Im Bereich zwischen 0.6 und 1.5 g/g ändern sich die system-gemittelten Korrelationszeiten um fast eine Größenordnung, wohingegen ab

1.5 g/g ein Sättigungseffekt in Kraft tritt und bulk-artiges Verhalten einsetzt. Somit wird dieser Wert, entsprechend einer Confinementgröße von ~ 4.3 nm, benötigt, um die vollständige Flexibilität des Proteins herzustellen und möglicherweise, volle biologische Funktionalität zu gewährleisten. Darüber hinaus legt die Analyse der Korrelationszeiten τ_{pro} und τ_{wat} eine enge Beziehung zwischen Protein- und Wasserdynamik nahe.

Ortsaufgelöste Analysen ermöglichen tiefere Einsichten in das dynamische Verhalten von Mischungen in räumlich beschränkten Systemen. Für Hydratationswasser zeigt sich an beiden Grenzflächen, dass der Einfluss sehr kurzreichweitig ist und nur 1 – 2 molekulare Lagen betrifft. Es zeigte sich eine starke Verlangsamung des Wassers an den Porenwänden, wohingegen Verlangsamung an der Proteinoberfläche gering ist. Diese Erkenntnis deckt sich mit vorangegangenen Ergebnissen aus Studien an Wasser in neutralem Confinement.^{298,299,312} Die geringe Verlangsamung an Proteinoberflächen wurde auch in Proteinlösungssystemen im Bulk beobachtet, jedoch ist ein direkter Vergleich schwierig aufgrund der Heterogenität der Wasserdynamik in Anwesenheit polarer und unpolare Gruppen.^{313–316}

Die Variation der Wassermenge, und somit implizit der Confinementgröße, bewirkt einen Versatz des gesamten $\tau_{\text{wat}}(\tau_{\text{wal}})$ - und $\tau_{\text{wat}}(\tau_{\text{elp}})$ -Profils um einen Faktor 3, in der untersuchten Spannweite, wobei sich jedoch kaum die Mobilitätsgradienten an beiden Grenzflächen verändern. Somit kann die Hydratationsgradabhängigkeit der systemgemittelten Korrelationszeiten für das Wasser auf die allgemeine Verlangsamung und auf die Tatsache zurückgeführt werden, dass bei größeren Hydratationsgraden der Einfluss von langsamem Oberflächenwasser aufgrund des geringeren Anteils weniger stark ins Gewicht fällt. Im Gegensatz zum Hydratationsgrad hat die Härte der Porenwand einen signifikanten Einfluss auf die Stärke der Mobilitätsgradienten. Konkret bedeutet das, dass die harte Wand eine stärkere Verlangsamung der angrenzenden Wassermoleküle zur Folge hatte, wobei die Reichweite der Verlangsamung für harte und weiche Confinements ähnlich gering ist.

Auch für die Proteindynamik wurden starke Mobilitätsgradienten beobachtet. Proteinatome im Proteininneren sind sehr viel langsamer, als Atome, die sich auf der Oberfläche befinden. Um Beiträge dieses Effekts, die aus interner und der Gesamtmolekülbewegung herrühren, zu entflechten, wurden die Trajektorien so modifiziert, dass in diesen der Einfluss der Gesamtmolekülbewegung stark unterdrückt ist. Aufgrund der inhärenten Flexibilität des Proteins ist eine vollständige Entkopplung nie möglich, jedoch weisen die Ergebnisse darauf hin, dass die Methode funktioniert. So zeigte sich in dieser Analyse, dass die inneren Proteinatome, weitestgehend unabhängig vom Hydratationsgrad, um etwa zwei Größenordnungen langsamer als die äußeren sind. Auf der anderen Seite wird durch ein größeres Confinement vermehrt die Bewegung des Gesamtmoleküls ermöglicht. Dadurch tragen die globalen Proteinbewegungen im Falle großer Hydratationsgrade signifikant zur atomaren Verschiebung der inneren Proteinatome bei. Dadurch sind die Mobilitätsgradienten in ursprünglichen Trajektorien bei höherem Hydratationsgrad geringer. Anders als die Größe des Confinements hat dessen Härte keine Auswirkung auf die Proteindynamik. Das liegt an der geringen Reichweite

des Wandeffekts. Vermutlich würde eine Variation der Wandhärte in kleineren Confinements auf die Proteine durchschlagen, wenn die Proteinoberfläche nur durch eine dünne Wasserschicht von der Wand abgeschirmt ist. Interessanterweise wurde in einer vorherigen Arbeit zu Myoglobin in Silica-Matrizen und hydrierten Pulvern argumentiert, dass die unterschiedliche Dynamik des Proteins über die veränderte Mobilität von Oberflächenwasser aufgrund von unterschiedlichen Wandstarrheiten herrührt.³¹⁰

Für eine umfassende Untersuchung der dynamischen Kopplungen der Komponenten wurde die Proteindynamik in den äußeren Teilen des Moleküls in Bezug auf die Wasserdynamik in verschiedenen Regionen des Confinements analysiert. Es fanden sich Hinweise auf starke dynamische Kopplungen an der Protein-Wasser-Grenzfläche, obwohl sich die Korrelationszeiten der Komponenten um mehrere Größenordnungen unterscheiden. Explizit, zeigt sich ein linearer Zusammenhang der Logarithmen der Korrelationszeiten beim Vergleich der Protein- und Wasserdynamik in der Nähe der Grenzfläche, was auf ein Potenzgesetz zwischen τ_{pro} und τ_{wat} hindeutet. Die gleiche Korrelation gilt, wenn sich das dynamische Verhalten als Reaktion auf eine veränderte Größe oder Steifigkeit des Confinements ändert. Außerdem wird eine Korrelation festgestellt, die unabhängig davon ist, ob die Gesamttranslation und -rotation des des Proteinmoleküls entfernt werden. Allerdings müssen τ_{pro} und τ_{wat} in viel größeren Bereichen variiert werden, z.B. in zukünftigen temperaturabhängigen Studien, um zu aussagekräftigen Schlussfolgerungen zu gelangen in Bezug auf das Vorhandensein einer Potenzgesetzbeziehung zwischen diesen Korrelationszeiten. Im Gegensatz dazu gibt es unter moderaten, d.h. nicht sehr strengen Confinement-Bedingungen keine gemeinsame Beziehung zwischen der Dynamik in der Proteinhülle und der Wasserdynamik an der Confinement-Wand, was wiederum durch die kurze Reichweite des Wandeffekts erklärt werden kann. Insgesamt geht eine starke dynamische Kopplung an der Protein-Wasser-Schnittstelle mit ausgeprägten räumlichen Gradienten der Protein- und Wassermobilität einher. Die dynamische Kopplung bedeutet nicht, dass die Bewegungen der Komponenten auf der gleichen Zeitskala ablaufen, sondern vielmehr, dass Änderungen der Wasserdynamik als Reaktion auf veränderte Bedingungen an die Proteindynamik weitergegeben werden. Wenn man sich von der Protein-Wasser-Grenzfläche entfernt, so verlangsamt sich die Proteindynamik, während Wasserdynamik beschleunigt wird. Die Existenz dieser Mobilitätsgradienten zeigt, dass eine gegenseitige Abhängigkeit von Protein- und Wasserdynamik besteht. Ein weiteres Ergebnis dieser räumlichen Variation wird die Bedeutung der dynamischen Kopplung für biologische Prozesse sein, die im Inneren eines Proteins ablaufen. Diese werden für verschiedene Proteine unterschiedlich sein, da die erhöhte Mobilität an der Proteinoberfläche nur teilweise an den Proteinkern weitergegeben wird, abhängig von der Molekülgröße und wahrscheinlich auch von der Struktur. Schließlich sind die Auswirkungen von einschränkenden Matrizen zwar sehr stark, dafür jedoch kurzreichweitig. Infolgedessen kann die Proteindynamik erheblich von der Größe und Steifigkeit des Confinements abhängen. Es zeigt sich jedoch schnell Bulkverhalten, wenn die Beschränkung gelockert wird. Die volle Beweglichkeit des untersuchten elastin-artigen Polypeptids wird bei Einschlussdurchmessern von mehr als als 4.3 nm erreicht, was einem Hydratations-

grad von über 1.5 g/g entspricht. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese Zahlen von der Größe des Proteins abhängen.

6 Fazit

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass MD-Simulationen eine geeignete Methode zur Untersuchung unverstandener Phänomene sind. Durch die Auswertung der Glycerin-Simulationen konnten experimentelle Befunde bestätigt werden. Die durch explizite Betrachtung einzelner Molekülbestandteile gewonnenen Informationen rechtfertigen die Analysemethoden der experimentellen Daten, deren Anwendung zuvor alleinig auf Grundlage allgemeiner Überlegungen erfolgte. Die Übereinstimmung mit experimentellen Ergebnissen rechtfertigen im Gegenzug die Nutzung von MD Simulationen. Mit Hilfe dieser lässt sich das komplexe Verhalten glasbildender Flüssigkeiten untersuchen und besser verstehen. Dies gelang in dieser Arbeit insbesondere durch die Analyse experimentell nicht zugänglicher Systemeigenschaften. Die Betrachtung einzelner Systemkomponenten wird dabei durch das Vorliegen der vollständigen molekularen Information ermöglicht. Der Erfolg der Studie zu Glycerin, eines vergleichsweise simplen Moleküls, rechtfertigt somit das weitere Vorgehen in Bezug auf die Auswertungen der Proteinsysteme.

Die prinzipbedingt klassische Behandlung der molekularen Dynamik geht jedoch auch mit Nachteilen einher. Die Nutzung klassischer Modelle führt zwangsläufig zu Abweichungen von realen Systemen. Im vorliegenden Fall könnte die Abweichung der Rotationsdynamik der polaren Gruppen auf eine unzureichende Abbildung der inhärent quantenmechanischen Wasserstoffbrückenbindungsdynamik hindeuten. Jedoch wären die in dieser Arbeit durchgeführten Analysen mit Simulationen, die explizit quantenmechanische Effekte berücksichtigen, nicht möglich gewesen, da die dazu notwendigen Rechenkapazitäten derzeit noch nicht existieren. Die klassische Betrachtung entsprach in ihrem Anspruch an die Computerleistung bereits den maximalen Möglichkeiten, die im Rahmen dieser Arbeit realisiert werden konnten, da die untersuchten Phänomene sowohl lange Simulationszeiten als auch große Simulationssysteme erforderten.

Es bietet sich an, in Folgestudien den Einfluss der Wasserstoffbrückenbindungsdynamik durch deren Unterdrückung zu untersuchen. Dazu könnten – physikalisch unrealistische – Simulationen durchgeführt werden, bei denen die Teilladungen der Hydroxygruppen systematisch reduziert werden. In diesem Fall könnte es jedoch erforderlich sein, das Glycerin-Kraftfeld zu reparametrisieren, sodass das modifizierte Glycerinmodell Teile seiner Eigenschaften beibehält, die nicht mit den Wasserstoffbrückenbindungen zusammenhängen, da sich die Eigenschaften des Modells immer aus dem Zusammenspiel aller Parameter ergeben.

Trotz der zuvor beschriebenen Einschränkungen sind die quantitativen Übereinstimmungen des Glycerinmodells, welches nicht explizit auf die Reproduktion der ^1H SLR Messdaten optimiert wurde, erstaunlich akkurat.

Zusätzlich wurden Protein-Wasser-Mischsysteme in neutralen, geometrisch beschränkten Systemen untersucht, deren Form an die Ausgangskonfiguration des Proteins angepasst wurde. Die Größe der so entstandenen Pore und die Starrheit der begrenzenden Wand können systematisch variiert werden. Die präzise Variation der Umgebungspara-

meter erlaubte es, die Interdependenz zwischen Protein- und Lösungsmitteldynamik zu belegen. So wurde für Moleküle des Hydratationswassers bei zunehmender Entfernung von der gemeinsamen Wasser-Protein-Grenzfläche eine Beschleunigung, für Proteinatome hingegen eine Verlangsamung der Dynamik beobachtet. Somit widersprechen die Ergebnisse dieser Arbeit Frauenfelders *Slaving-Model*,^{117,292} welches einen einseitigen Einfluss des Lösungsmittels auf die Proteindynamik postuliert. Stattdessen legen die Ergebnisse nahe, dass das Lösungsmittel eher als *Abschirmung*,^{129,130} *Schmiermittel*^{131,132} oder *Weichmacher*^{133,134} wirkt. Der funktionale Zusammenhang der Korrelationszeiten für Systemkomponenten in der Nähe der gemeinsamen Grenzfläche deutet auf eine Abhängigkeit in Form eines Potenzgesetzes hin. Um dies gesichert belegen zu können, müsste die Spannweite der Korrelationszeiten erhöht werden. Konkret folgt daraus, dass längere Simulationen generiert werden müssten, um die antizipierte langsame Dynamik bei ausreichend niedrigen Hydratationsgraden dennoch auswerten zu können.

Unterhalb eines kritischen Hydratationsgrades nimmt die Proteinmobilität bei weiterer Verringerung des Hydratationswassers rapide ab; oberhalb stellt sich bulk-artige Dynamik ein. In den untersuchten Systemen betrug dieser Wert $h = 1.5 \text{ g/g}$. Es ist jedoch davon auszugehen, dass dieser Wert nicht universell gültig ist. Für ein Protein mit größerer Massendichte ergäbe sich bei vorgegebenem Hydratationsgrad effektiv eine dickere Hydratationshülle. Mit Hilfe der ortsaufgelösten Analysen wurde gezeigt, dass die Wirkung der Porenwand auf die Wasserdynamik zwar stark, jedoch sehr kurzreichweitig und damit im Wesentlichen auf die ersten beiden Wasserschichten beschränkt ist. Es liegt nahe, dass die dickere Hydratationshülle aufgrund des größeren abschirmenden Effektes zu einer, im Vergleich zum Protein mit niedrigerer Dichte, beschleunigten Dynamik führen müsste. Vermutlich wäre die direkte Angabe der Dicke der Hydrathülle ein geeigneteres Maß für den Einfluss der Hydratation, jedoch ist dieser Wert experimentell nicht zugänglich und auch anhand der Simulationsdaten nicht eindeutig definiert.

Die Untersuchungen theoretischer Modelle mittels Exploration der Vorhersagen sind, vor allem im Falle analytischer Lösungen, auf extrem vereinfachte Annahmen angewiesen. Simulationen zur molekularen Dynamik erlauben die numerische Approximation mit realistischeren Annahmen und schlagen somit beim Verständnis der physikalischen Prozesse eine Brücke zwischen Theorie und Experiment. Neben den physikalischen Erkenntnissen zu den untersuchten Systemen ist die Optimierung bestehender und die Implementierung neuer Analysemethoden ein weiteres Produkt dieser Arbeit. Auf vorangegangenen Arbeiten aufbauend wächst die Zahl der unmittelbar verfügbaren Methoden stetig. Gleichzeitig birgt diese Fülle an Möglichkeiten aber auch die Gefahr, die wirklich wissenschaftlich relevanten Fragen aus den Augen zu verlieren.

Literatur

- [1] W. Doster. “The dynamical transition of proteins, concepts and misconceptions”. In: *European Biophysics Journal* 37.5 (2008), pp. 591–602.
- [2] W. Doster. “The protein-solvent glass transition”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics* 1804.1 (2010), pp. 3–14.
- [3] K. L. Ngai. *Relaxation and diffusion in complex systems*. Springer Science & Business Media, 2011.
- [4] A. Warshel and R. P. Bora. “Perspective: Defining and quantifying the role of dynamics in enzyme catalysis”. In: *The Journal of chemical physics* 144.18 (2016), p. 180901.
- [5] W. Götze and L. Sjogren. “Relaxation processes in supercooled liquids”. In: *Reports on progress in Physics* 55.3 (1992), p. 241.
- [6] M. D. Ediger, C. A. Angell, and S. R. Nagel. “Supercooled liquids and glasses”. In: *J. Phys. Chem.* 100.31 (1996), pp. 13200–13212.
- [7] C. A. Angell et al. “Relaxation in glassforming liquids and amorphous solids”. In: *Journal of applied physics* 88.6 (2000), pp. 3113–3157.
- [8] P. G. Debenedetti and F. H. Stillinger. “Supercooled liquids and the glass transition”. In: *Nature* 410.6825 (2001), pp. 259–267.
- [9] R. Böhmer et al. “Dynamics of supercooled liquids and glassy solids”. In: *Prog. Nucl. Mag. Res. Sp.* 39.3 (2001), pp. 191–267.
- [10] A. Cavagna. “Supercooled liquids for pedestrians”. In: *Physics Reports* 476.4 (2009), pp. 51–124.
- [11] L. Berthier and G. Biroli. “Theoretical perspective on the glass transition and amorphous materials”. In: *Reviews of modern physics* 83.2 (2011), p. 587.
- [12] M. H. Cohen and D. Turnbull. “Molecular Transport in Liquids and Glasses”. In: *The Journal of Chemical Physics* 31.5 (1959), pp. 1164–1169.
- [13] M. L. Williams, R. F. Landel, and J. D. Ferry. “The temperature dependence of relaxation mechanisms in amorphous polymers and other glass-forming liquids”. In: *Journal of the American Chemical society* 77.14 (1955), pp. 3701–3707.
- [14] G. Adam and J. H. Gibbs. “On the Temperature Dependence of Cooperative Relaxation Properties in Glass-Forming Liquids”. In: *The Journal of Chemical Physics* 43.1 (1965), pp. 139–146.
- [15] M. Goldstein. “Viscous liquids and the glass transition: a potential energy barrier picture”. In: *J. Chem. Phys.* 51.9 (1969), pp. 3728–3739.
- [16] A. Heuer. “Exploring the potential energy landscape of glass-forming systems: from inherent structures via metabasins to macroscopic transport”. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 20.37 (2008), p. 373101.

-
- [17] U. Bengtzelius, W. Götze, and A. Sjolander. “Dynamics of supercooled liquids and the glass transition”. In: *Journal of Physics C: solid state Physics* 17.33 (1984), p. 5915.
- [18] E. Leutheusser. “Dynamical model of the liquid-glass transition”. In: *Physical Review A* 29.5 (1984), p. 2765.
- [19] P. D. Shankar. “Mode-coupling theory and the glass transition in supercooled liquids”. In: *Reviews of modern physics* 76.3 (2004), p. 785.
- [20] L. Janssen. “Mode-coupling theory of the glass transition: A primer”. In: *Frontiers in Physics* 6 (2018), p. 97.
- [21] T. R. Kirkpatrick, D. Thirumalai, and P. G. Wolynes. “Scaling concepts for the dynamics of viscous liquids near an ideal glassy state”. In: *Physical Review A* 40.2 (1989), p. 1045.
- [22] V. Lubchenko and P. G. Wolynes. “Theory of structural glasses and supercooled liquids”. In: *Annu. Rev. Phys. Chem.* 58 (2007), pp. 235–266.
- [23] K. L. Ngai and R. W. Rendell. “Cooperative dynamics in relaxation: A coupling model perspective”. In: *Journal of Molecular Liquids* 56 (1993), pp. 199–214.
- [24] D. Turnbull. “Under what conditions can a glass be formed?” In: *Contemporary physics* 10.5 (1969), pp. 473–488.
- [25] C. A. Angell. “Relaxation in liquids, polymers and plastic crystals—strong/fragile patterns and problems”. In: *Journal of Non-Crystalline Solids* 131 (1991), pp. 13–31.
- [26] J. C. Maxwell. “IV. On the dynamical theory of gases”. In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London* 157 (1867), pp. 49–88.
- [27] J. P. Hansen and I. R. McDonald. *Theory of simple liquids: with applications to soft matter*. Academic press, 2013.
- [28] G. G. Stokes. *On the effect of the internal friction of fluids on the motion of pendulums*. Vol. 9. Pitt Press Cambridge, 1851.
- [29] A. Einstein. “Über die von der molekularkinetischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen”. In: *Annalen der Physik* 322.8 (1905), pp. 549–560.
- [30] P. J. W. Debye. *Polar molecules*. Chemical Catalog Company, Incorporated, 1929.
- [31] A. Fick. “V. On liquid diffusion”. In: *London, Edinburgh, and Dublin Phil. Mag. and J. of Science* 10.63 (1855), pp. 30–39.
- [32] R. Brown. “A brief account of microscopical observations made in the months of June, July and August 1827, on the particles contained in the pollen of plants; and on the general existence of active molecules in organic and inorganic bodies”. In: *The philosophical magazine* 4.21 (1828), pp. 161–173.
- [33] H. B. Callen and T. A. Welton. “Irreversibility and Generalized Noise”. In: *Phys. Rev.* 83 (1 1951), pp. 34–40.

-
- [34] R. Kubo. “Statistical-mechanical theory of irreversible processes. I. General theory and simple applications to magnetic and conduction problems”. In: *Journal of the Physical Society of Japan* 12.6 (1957), pp. 570–586.
- [35] R. Kubo, M. Yokota, and S. Nakajima. “Statistical-Mechanical Theory of Irreversible Processes. II. Response to Thermal Disturbance”. In: *Journal of the Physical Society of Japan* 12.11 (1957), pp. 1203–1211.
- [36] E. R. Weeks. “Introduction to the Colloidal Glass Transition”. In: *ACS Macro Letters* 6.1 (2017), pp. 27–34.
- [37] K. L. Ngai and M. Paluch. “Classification of secondary relaxation in glass-formers based on dynamic properties”. In: *The Journal of chemical physics* 120.2 (2004), pp. 857–873.
- [38] K. L. Ngai. “Relation between some secondary relaxations and the α relaxations in glass-forming materials according to the coupling model”. In: *The Journal of chemical physics* 109.16 (1998), pp. 6982–6994.
- [39] V. W. Oldekop. “Theoretische betrachtungen über die Zähigkeit von Gläsern”. In: *Glas. Berichte* 30 (1957), pp. 8–14.
- [40] W. T. Laughlin and D. R. Uhlmann. “Viscous flow in simple organic liquids”. In: *The Journal of Physical Chemistry* 76.16 (1972), pp. 2317–2325.
- [41] C. A. Angell and W. Sichina. “Thermodynamics of the glass transition: empirical aspects”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 279.1 (1976), pp. 53–67.
- [42] C. A. Angell. “Perspective on the glass transition”. In: *Journal of Physics and Chemistry of Solids* 49.8 (1988), pp. 863–871.
- [43] S. Arrhenius. “Über die Reaktionsgeschwindigkeit bei der Inversion von Rohrzucker durch Säuren”. In: *Zeitschrift für physikalische Chemie* 4.1 (1889), pp. 226–248.
- [44] K. J. Laidler. “The development of the Arrhenius equation”. In: *Journal of chemical Education* 61.6 (1984), p. 494.
- [45] H. Vogel. “Das Temperaturabhängigkeitsgesetz der Viskosität von Flüssigkeiten”. In: *Phys. Z.* 22 (1921), pp. 645–646.
- [46] G. S. Fulcher. “Analysis of recent measurements of the viscosity of glasses”. In: *Journal of the American Ceramic Society* 8.6 (1925), pp. 339–355.
- [47] G. H. W. Z. Tammann and W. Hesse. “Die Abhängigkeit der Viskosität von der Temperatur bei unterkühlten Flüssigkeiten”. In: *Zeitschrift für anorganische und allgemeine Chemie* 156.1 (1926), pp. 245–257.
- [48] G. P. Johari and M. Goldstein. “Viscous liquids and the glass transition. II. Secondary relaxations in glasses of rigid molecules”. In: *The Journal of chemical physics* 53.6 (1970), pp. 2372–2388.
- [49] G. P. Johari. “GLASS TRANSITION AND SECONDARY RELAXATIONS IN MOLECULAR LIQUIDS AND CRYSTALS”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 279.1 (1976), pp. 117–140.

-
- [50] “The past, present, and future of the Johari–Goldstein relaxation”. In: *Journal of Non-Crystalline Solids* 357.2 (2011). 6th International Discussion Meeting on Relaxation in Complex Systems, pp. 249–250. ISSN: 0022-3093.
- [51] R. Kohlrausch. “Theorie des elektrischen Rückstandes in der Leidener Flasche”. In: *Annalen der Physik* 167.2 (1854), pp. 179–214.
- [52] G. Williams and D. C. Watts. “Non-symmetrical dielectric relaxation behaviour arising from a simple empirical decay function”. In: *Transactions of the Faraday society* 66 (1970), pp. 80–85.
- [53] R. Böhmer et al. “Dynamic heterogeneity in supercooled ortho-terphenyl studied by multidimensional deuterium NMR”. In: *Europhys. Lett.* 36.1 (1996), p. 55.
- [54] M. D. Ediger. “Spatially heterogeneous dynamics in supercooled liquids”. In: *Annual review of physical chemistry* 51.1 (2000), pp. 99–128.
- [55] S. C. Glotzer. “Spatially heterogeneous dynamics in liquids: insights from simulation”. In: *Journal of Non-Crystalline Solids* 274.1-3 (2000), pp. 342–355.
- [56] P. Almeida. *Proteins: concepts in biochemistry*. Garland Science, 2016.
- [57] D. Whitford. *Proteins: structure and function*. John Wiley & Sons, 2013.
- [58] J. F. Díaz-Villanueva, R. Díaz-Molina, and V. García-González. “Protein folding and mechanisms of proteostasis”. In: *International journal of molecular sciences* 16.8 (2015), pp. 17193–17230.
- [59] D. Balchin, M. Hayer-Hartl, and F. U. Hartl. “In vivo aspects of protein folding and quality control”. In: *Science* 353.6294 (2016), aac4354.
- [60] C. Levinthal. “How to fold graciously”. In: *Mossbauer spectroscopy in biological systems* 67 (1969), pp. 22–24.
- [61] M. Rooman et al. “What is paradoxical about Levinthal paradox?” In: *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 20.3 (2002), pp. 327–329.
- [62] R. Elber and M. Karplus. “Multiple conformational states of proteins: a molecular dynamics analysis of myoglobin”. In: *Science* 235.4786 (1987), pp. 318–321.
- [63] C. N. Pace et al. “Contribution of hydrophobic interactions to protein stability”. In: *Journal of molecular biology* 408.3 (2011), pp. 514–528.
- [64] C. Tanford. “How protein chemists learned about the hydrophobic factor”. In: *Protein Science* 6.6 (1997), pp. 1358–1366.
- [65] C. Tanford. “Contribution of hydrophobic interactions to the stability of the globular conformation of proteins”. In: *Journal of the American Chemical Society* 84.22 (1962), pp. 4240–4247.
- [66] S. Clancy. “Genetic mutation”. In: *Nature Education* 1.1 (2008), p. 187.
- [67] G. B. Irvine et al. “Protein aggregation in the brain: the molecular basis for Alzheimer’s and Parkinson’s diseases”. In: *Molecular medicine* 14.7 (2008), pp. 451–464.

-
- [68] R. Harada, Y. Sugita, and M. Feig. “Protein crowding affects hydration structure and dynamics”. In: *Journal of the American Chemical Society* 134.10 (2012), pp. 4842–4849.
- [69] R. J. Ellis. “Macromolecular crowding: obvious but underappreciated”. In: *Trends in biochemical sciences* 26.10 (2001), pp. 597–604.
- [70] F. Despa, D. P. Orgill, and R. C. Lee. “Molecular crowding effects on protein stability”. In: *Annals of the New York Academy of Sciences* 1066.1 (2006), pp. 54–66.
- [71] A. P. Minton. “Implications of macromolecular crowding for protein assembly”. In: *Current opinion in structural biology* 10.1 (2000), pp. 34–39.
- [72] A. C. Miklos et al. “Protein crowding tunes protein stability”. In: *Journal of the American Chemical Society* 133.18 (2011), pp. 7116–7120.
- [73] Y. Wang et al. “Macromolecular crowding and protein stability”. In: *Journal of the American Chemical Society* 134.40 (2012), pp. 16614–16618.
- [74] L. A. Benton et al. “Unexpected effects of macromolecular crowding on protein stability”. In: *Biochemistry* 51.49 (2012), pp. 9773–9775.
- [75] V. N. Uversky. “Natively unfolded proteins: a point where biology waits for physics”. In: *Protein science* 11.4 (2002), pp. 739–756.
- [76] A. K. Dunker et al. “Intrinsic disorder and protein function”. In: *Biochemistry* 41.21 (2002), pp. 6573–6582.
- [77] R. Van Der Lee et al. “Classification of intrinsically disordered regions and proteins”. In: *Chemical reviews* 114.13 (2014), pp. 6589–6631.
- [78] A. K. Dunker et al. “Function and structure of inherently disordered proteins”. In: *Current opinion in structural biology* 18.6 (2008), pp. 756–764.
- [79] H. J. Dyson and P. E. Wright. “Intrinsically unstructured proteins and their functions”. In: *Nature reviews Molecular cell biology* 6.3 (2005), pp. 197–208.
- [80] P. E. Wright and H. J. Dyson. “Intrinsically disordered proteins in cellular signalling and regulation”. In: *Nature reviews Molecular cell biology* 16.1 (2015), pp. 18–29.
- [81] V. I. Timofeev et al. “X-ray investigation of gene-engineered human insulin crystallized from a solution containing polysialic acid”. In: *Acta Crystallographica Section F: Structural Biology and Crystallization Communications* 66.3 (2010), pp. 259–263.
- [82] A. E. Aleshin et al. “Regulation of hexokinase I: crystal structure of recombinant human brain hexokinase complexed with glucose and phosphate”. In: *Journal of molecular biology* 282.2 (1998), pp. 345–357.
- [83] H. L. Hui et al. “Structural and functional properties of human hemoglobins reassembled after synthesis in *Escherichia coli*”. In: *Biochemistry* 38.3 (1999), pp. 1040–1049.

-
- [84] P. J. Artymiuk et al. "The structures of the monoclinic and orthorhombic forms of hen egg-white lysozyme at 6 Å resolution". In: *Acta Crystallographica Section B: Structural Crystallography and Crystal Chemistry* 38.3 (1982), pp. 778–783.
- [85] G. S. Kachalova, A. N. Popov, and H. D. Bartunik. "A steric mechanism for inhibition of CO binding to heme proteins". In: *Science* 284.5413 (1999), pp. 473–476.
- [86] K. D. Jurgens et al. "Myoglobin: just an oxygen store or also an oxygen transporter?" In: *Physiology* 15.5 (2000), pp. 269–274.
- [87] D. J. Garry and P. Mammen. "Molecular insights into the functional role of myoglobin". In: *Hypoxia and tHe circulation* (2007), pp. 181–193.
- [88] C. M. Venkatachalam and D. W. Urry. "Development of a linear helical conformation from its cyclic correlate. β -Spiral model of the elastin poly (pentapeptide)(VPGVG) n". In: *Macromolecules* 14.5 (1981), pp. 1225–1229.
- [89] B. Li, D. O. V. Alonso, and V. Daggett. "The molecular basis for the inverse temperature transition of elastin". In: *Journal of molecular biology* 305.3 (2001), pp. 581–592.
- [90] S. M. Mithieux and A. S. Weiss. "Elastin". In: *Advances in protein chemistry* 70 (2005), pp. 437–461.
- [91] S. Perticaroli et al. "Elasticity and inverse temperature transition in elastin". In: *The journal of physical chemistry letters* 6.20 (2015), pp. 4018–4025.
- [92] D. W. Urry et al. "Temperature of polypeptide inverse temperature transition depends on mean residue hydrophobicity". In: *Journal of the American Chemical Society* 113.11 (1991), pp. 4346–4348.
- [93] D. W. Urry et al. "Elastin: a representative ideal protein elastomer". In: *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B: Biological Sciences* 357.1418 (2002), pp. 169–184.
- [94] D. W. Urry et al. "Carbon-13 NMR relaxation studies demonstrate an inverse temperature transition in the elastin polypentapeptide". In: *Biochemistry* 24.19 (1985), pp. 5182–5189.
- [95] E. Schreiner et al. "Folding and unfolding of an elastinlike oligopeptide: "inverse temperature transition," reentrance, and hydrogen-bond dynamics". In: *Physical review letters* 92.14 (2004), p. 148101.
- [96] X. Ma et al. "Thermal hysteresis in the backbone and side-chain dynamics of the elastin mimetic peptide [VPGVG] 3 revealed by 2H NMR". In: *The Journal of Physical Chemistry B* 116.1 (2012), pp. 555–564.
- [97] B. Zhao et al. "LCST behavior is manifested in a single molecule: elastin-like polypeptide (VPGVG) n". In: *Biomacromolecules* 17.1 (2016), pp. 111–118.
- [98] S. Roberts, M. Dzuricky, and A. Chilkoti. "Elastin-like polypeptides as models of intrinsically disordered proteins". In: *FEBS letters* 589.19 (2015), pp. 2477–2486.

-
- [99] J. R. McDaniel, D. C. Radford, and A. Chilkoti. “A unified model for de novo design of elastin-like polypeptides with tunable inverse transition temperatures”. In: *Biomacromolecules* 14.8 (2013), pp. 2866–2872.
- [100] A. Tarakanova et al. “Computational smart polymer design based on elastin protein mutability”. In: *Biomaterials* 127 (2017), pp. 49–60.
- [101] S. Rauscher and R. Pomes. “The liquid structure of elastin”. In: *Elife* 6 (2017), e26526.
- [102] P. Ball. “Water as an active constituent in cell biology”. In: *Chemical reviews* 108.1 (2008), pp. 74–108.
- [103] S. Khodadadi and A. P. Sokolov. “Protein dynamics: from rattling in a cage to structural relaxation”. In: *Soft Matter* 11 (25 2015), pp. 4984–4998.
- [104] A. P. Sokolov et al. “Dynamics of strong and fragile glass formers: Differences and correlation with low-temperature properties”. In: *Physical review letters* 71.13 (1993), p. 2062.
- [105] N. V. Surovtsev et al. “Light-scattering spectra of fast relaxation in glasses”. In: *Physical Review B* 58.22 (1998), p. 14888.
- [106] S. Mirigian and K. S. Schweizer. “Unified theory of activated relaxation in liquids over 14 decades in time”. In: *The Journal of Physical Chemistry Letters* 4.21 (2013), pp. 3648–3653.
- [107] Vidal R. E. and N. E. Israeloff. “Direct observation of molecular cooperativity near the glass transition”. In: *Nature* 408.6813 (2000), pp. 695–698.
- [108] M. Vogel. “Conformational and Structural Relaxations of Poly(ethylene oxide) and Poly(propylene oxide) Melts: Molecular Dynamics Study of Spatial Heterogeneity, cooperativity, and Correlated Forward-Backward Motion”. In: *Macromolecules* 41 (2008), pp. 2949–2958.
- [109] A. Bormuth, P. Henritzi, and M. Vogel. “Chain-length dependence of the segmental relaxation in polymer melts: Molecular dynamics simulation studies on poly (propylene oxide)”. In: *Macromolecules* 43.21 (2010), pp. 8985–8992.
- [110] A. Bormuth et al. “Chain-length dependence of polymer dynamics: A comparison of results from molecular dynamics simulations and field-cycling 1H NMR”. In: *Macromolecules* 46.19 (2013), pp. 7805–7811.
- [111] M. Rubinstein, R. H. Colby, et al. *Polymer physics*. Vol. 23. Oxford university press New York, 2003.
- [112] W. Doster, S. Cusack, and W. Petry. “Dynamical transition of myoglobin revealed by inelastic neutron scattering”. In: *Nature* 337.6209 (1989), pp. 754–756.
- [113] R. M. Daniel et al. “The role of dynamics in enzyme activity”. In: *Annual review of biophysics and biomolecular structure* 32.1 (2003), pp. 69–92.
- [114] S. Magazu, F. Migliardo, and A. Benedetto. “Puzzle of protein dynamical transition”. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 115.24 (2011), pp. 7736–7743.

-
- [115] U. Lehnert et al. “Thermal motions in bacteriorhodopsin at different hydration levels studied by neutron scattering: correlation with kinetics and light-induced conformational changes”. In: *Biophysical journal* 75.4 (1998), pp. 1945–1952.
- [116] H. J. C. Berendsen and S. Hayward. “Collective protein dynamics in relation to function”. In: *Current Opinion in Structural Biology* 10.2 (2000), pp. 165–169. ISSN: 0959-440X.
- [117] H. Frauenfelder et al. “A unified model of protein dynamics”. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106.13 (2009), pp. 5129–5134.
- [118] Z. Liu et al. “Dynamical transition of collective motions in dry proteins”. In: *Physical Review Letters* 119.4 (2017), p. 048101.
- [119] K. L. Ngai et al. “Uncovering a novel transition in the dynamics of proteins in the dry state”. In: *Journal of Molecular Liquids* 286 (2019), p. 110810.
- [120] W. Doster. “The two-step scenario of the protein dynamical transition”. In: *Journal of Non-Crystalline Solids* 357.2 (2011), pp. 622–628.
- [121] T. Yagi et al. “Hydrogenase activity in the dry state”. In: *Journal of the American Chemical Society* 91.10 (1969), pp. 2801–2801.
- [122] P. A. Lind et al. “Esterase catalysis of substrate vapour: enzyme activity occurs at very low hydration”. In: *Biochim. Biophys. Acta* 1702 (2004), pp. 103–110.
- [123] J. M. Bragger, R. V. Dunn, and R. M. Daniel. “Enzyme activity down to- 100° C”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology* 1480.1-2 (2000), pp. 278–282.
- [124] R. M. Daniel et al. “Enzyme activity below the dynamical transition at 220 K”. In: *Biophysical Journal* 75.5 (1998), pp. 2504–2507.
- [125] R. V. Dunn et al. “Enzyme activity and dynamics: xylanase activity in the absence of fast anharmonic dynamics”. In: *Biochemical Journal* 346.2 (2000), pp. 355–358.
- [126] A. L. Tournier, J. Xu, and J. C. Smith. “Translational hydration water dynamics drives the protein glass transition”. In: *Biophysical Journal* 85.3 (2003), pp. 1871–1875.
- [127] D. Vitkup et al. “Solvent mobility and the protein’glass’ transition”. In: *Nature structural biology* 7.1 (2000), pp. 34–38.
- [128] S. Dellerue et al. “Radially softening diffusive motions in a globular protein”. In: *Biophysical Journal* 81.3 (2001), pp. 1666–1676.
- [129] S. Bone. “Time-domain reflectometry studies of water binding and structural flexibility in chymotrypsin”. In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology* 916.1 (1987), pp. 128–134.
- [130] R. Affleck et al. “Enzymatic catalysis and dynamics in low-water environments.” In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 89.3 (1992), pp. 1100–1104.

-
- [131] P. L. Poole and J. L. Finney. "Hydration-induced conformational and flexibility changes in lysozyme at low water content". In: *International Journal of Biological Macromolecules* 5.5 (1983), pp. 308–310.
- [132] S. Cinelli et al. "Thermal stability and internal dynamics of lysozyme as affected by hydration". In: *Physical Chemistry Chemical Physics* 6.13 (2004), pp. 3591–3595.
- [133] W. Doster and M. Settles. "Protein–water displacement distributions". In: *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Proteins and Proteomics* 1749.2 (2005), pp. 173–186.
- [134] L. Slade and H. Levine. "A food polymer science approach to structure-property relationships in aqueous food systems: non-equilibrium behavior of carbohydrate-water systems". In: *Water relationships in foods* (1991), pp. 29–101.
- [135] A. M. Tsai, D. A. Neumann, and L. N. Bell. "Molecular dynamics of solid-state lysozyme as affected by glycerol and water: a neutron scattering study". In: *Biophysical journal* 79.5 (2000), pp. 2728–2732.
- [136] A. Paciaroni, S. Cinelli, and G. Onori. "Effect of the environment on the protein dynamical transition: a neutron scattering study". In: *Biophysical journal* 83.2 (2002), pp. 1157–1164.
- [137] E. Cornicchi et al. "Controlling the protein dynamical transition with sugar-based bioprotectant matrices: a neutron scattering study". In: *Biophysical journal* 91.1 (2006), pp. 289–297.
- [138] M. Tarek and D. J. Tobias. "The role of protein–solvent hydrogen bond dynamics in the structural relaxation of a protein in glycerol versus water". In: *European Biophysics Journal* 37.5 (Apr. 2008), p. 701. ISSN: 1432-1017.
- [139] M. Karplus and G. A. Petsko. "Molecular dynamics simulations in biology". In: *Nature* 347.6294 (1990), pp. 631–639.
- [140] H. Frauenfelder, S. G. Sligar, and P. G. Wolynes. "The energy landscapes and motions of proteins". In: *Science* 254.5038 (1991), pp. 1598–1603.
- [141] P. W. Fenimore et al. In: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 99 (2002), pp. 16047–16051.
- [142] P. W. Fenimore et al. "Bulk-solvent and hydration-shell fluctuations, similar to - and -fluctuations in glasses, control protein motions and functions". In: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 101.40 (2004), pp. 14408–14413. ISSN: 0027-8424.
- [143] H. Frauenfelder et al. "Protein folding is slaved to solvent motions". In: *Proc. Natl. Acad. Sci.* 103.42 (2006), pp. 15469–15472. ISSN: 0027-8424.
- [144] G. Chen et al. "Protein fluctuations explored by inelastic neutron scattering and dielectric relaxation spectroscopy". In: *Philosophical magazine* 88.33-35 (2008), pp. 3877–3883.
- [145] S. Khodadadi et al. "Dynamics of biological macromolecules: not a simple slaving by hydration water". In: *Biophysical journal* 98.7 (2010), pp. 1321–1326.

-
- [146] F. X. Gallat et al. “Dynamical coupling of intrinsically disordered proteins and their hydration water: comparison with folded soluble and membrane proteins”. In: *Biophysical journal* 103.1 (2012), pp. 129–136.
- [147] S. H. Chong and S. Ham. “Anomalous dynamics of water confined in protein–protein and protein–DNA interfaces”. In: *The journal of physical chemistry letters* 7.19 (2016), pp. 3967–3972.
- [148] Y. H. Kuo and Y. W. Chiang. “Slow dynamics around a protein and its coupling to solvent”. In: *ACS central science* 4.5 (2018), pp. 645–655.
- [149] S. Capaccioli et al. “The JG β -relaxation in water and impact on the dynamics of aqueous mixtures and hydrated biomolecules”. In: *The Journal of Chemical Physics* 151.3 (2019), p. 034504.
- [150] S. Capaccioli et al. “The dynamics of hydrated proteins are the same as those of highly asymmetric mixtures of two glass-formers”. In: *ACS omega* 6.1 (2020), pp. 340–347.
- [151] N. Shinyashiki et al. “Relaxation processes of water in the liquid to glassy states of water mixtures studied by broadband dielectric spectroscopy”. In: *Journal of Physics: Condensed Matter* 19.20 (2007), p. 205113.
- [152] P. Bauer, B. Hess, and E. Lindahl. *GROMACS 2022.1 Manual*. Version 2022.1. Apr. 2022.
- [153] P. Prabhu et al. “A survey of the practice of computational science”. In: *SC’11: Proceedings of 2011 International Conference for High Performance Computing, Networking, Storage and Analysis*. IEEE. 2011, pp. 1–12.
- [154] W. F. Tichy. “Should computer scientists experiment more?” In: *Computer* 31.5 (1998), pp. 32–40.
- [155] T. Hansson, C. Oostenbrink, and W.F. van Gunsteren. “Molecular dynamics simulations”. In: *Current opinion in structural biology* 12.2 (2002), pp. 190–196.
- [156] J. A. Lemkul. “Pairwise-additive and polarizable atomistic force fields for molecular dynamics simulations of proteins”. In: *Progress in Molecular Biology and Translational Science* 170 (2020), pp. 1–71.
- [157] T. Darden, D. York, and L. Pedersen. “Particle mesh Ewald: An $N \cdot \log(N)$ method for Ewald sums in large systems”. In: *The Journal of chemical physics* 98.12 (1993), pp. 10089–10092.
- [158] C. L. Wennberg et al. “Direct-space corrections enable fast and accurate Lorentz–Berthelot combination rule Lennard–Jones lattice summation”. In: *Journal of chemical theory and computation* 11.12 (2015), pp. 5737–5746.
- [159] M. Parrinello and A. Rahman. “Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method”. In: *Journal of Applied physics* 52.12 (1981), pp. 7182–7190.
- [160] S. Nosé. “A molecular dynamics method for simulations in the canonical ensemble”. In: *Molecular physics* 52.2 (1984), pp. 255–268.

-
- [161] B. Cowan and B. P. Cowan. *Nuclear magnetic resonance and relaxation*. Vol. 427. Cambridge University Press Cambridge, 1997.
- [162] J. McConnell. *The Theory of Nuclear Magnetic Relaxation in Liquids*. 1st Edition. Cambridge University Press Cambridge, 2009.
- [163] R. G. Palmer. “Broken ergodicity”. In: *Advances in Physics* 31.6 (1982), pp. 669–735.
- [164] J. C. Mauro and M. M. Smedskjaer. “Statistical mechanics of glass”. In: *Journal of non-crystalline solids* 396 (2014), pp. 41–53.
- [165] M. P. Allen and D. J. Tildesley. *Computer simulation of liquids*. Oxford university press, 2017.
- [166] L. Van Hove. “Correlations in space and time and Born approximation scattering in systems of interacting particles”. In: *Physical Review* 95.1 (1954), p. 249.
- [167] T. Brückel et al., eds. *Neutron Scattering. Lectures of the JCNS Laboratory Course held at Forschungszentrum Jülich and at the Heinz Maier-Leibnitz Zentrum Garching In cooperation with RWTH Aachen and University of Münster*. Vol. 84. Forschungszentrum Jülich GmbH Zentralbibliothek, Verlag, 2014.
- [168] J.-P. Hansen and I. R. McDonald. *Theory of simple liquids: with applications to soft matter*. Academic press, 2013.
- [169] A. Abragam. *The Principles of Nuclear Magnetism*. 2nd Revised ed. Oxford: Clarendon Press, 1961.
- [170] L. N. G. Filon. “III.—On a quadrature formula for trigonometric integrals”. In: *Proc. R. Soc. Edinb.* 49 (1930), pp. 38–47.
- [171] N. Fatkullin, A. Gubaidullin, and S. Stapf. “Features of polymer chain dynamics as revealed by intermolecular nuclear magnetic dipole-dipole interaction: Model calculations and field-cycling NMR relaxometry”. In: *The Journal of Chemical Physics* 132.9 (2010), p. 094903.
- [172] D. Kruk, R. Meier, and E. A. Rössler. “Translational and Rotational Diffusion of Glycerol by Means of Field Cycling ^1H NMR Relaxometry”. In: *J. Phys. Chem. B* 115.5 (2011), pp. 951–957.
- [173] R. Meier et al. “Intermolecular relaxation in glycerol as revealed by field cycling ^1H NMR relaxometry dilution experiments”. In: *J. Chem. Phys.* 136.3 (2012), p. 034508.
- [174] J. Hubbard. “The description of collective motions in terms of many-body perturbation theory. II. The correlation energy of a free-electron gas”. In: *Proceedings of the Royal Society of London. Series A. Mathematical and Physical Sciences* 243.1234 (1958), pp. 336–352.
- [175] P. S. Hubbard. “Rotational brownian motion”. In: *Physical Review A* 6.6 (1972), p. 2421.
- [176] M. E. Rose and B. T. Feld. “Elementary Theory of Angular Momentum”. In: *Physics Today* 10.11 (1957), p. 30.

-
- [177] A. R. Edmonds. *Angular momentum in quantum mechanics*. Princeton university press, 2016.
- [178] L.-P. Hwang and J. H. Freed. “Dynamic effects of pair correlation functions on spin relaxation by translational diffusion in liquids”. In: *J. Chem. Phys.* 63.9 (1975), pp. 4017–4025.
- [179] R. Kimmich and N. Fatkullin. “Self-diffusion studies by intra- and intermolecular spin-lattice relaxometry using field-cycling: Liquids, plastic crystals, porous media, and polymer segments”. In: *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 101 (2017), pp. 18–50.
- [180] P. A. Beckmann. “Spectral densities and nuclear spin relaxation in solids”. In: *Phys. Rep.* 171.3 (1988), pp. 85–128.
- [181] Y. Ayant et al. “Effet des interactions dipolaires magnétiques intermoléculaires sur la relaxation nucléaire de molécules polyatomiques dans les liquides”. In: *J. Phys.* 38.3 (1977), pp. 325–337.
- [182] E. Belorizky and P. H. Fries. “Comment on nuclear spin relaxation by translational diffusion in liquids: effects of the eccentricity of the nuclei”. In: *J. Phys. C: Solid State Phys.* 14.19 (1981), pp. L521–L523.
- [183] R. Meier et al. “Inter- and Intramolecular Relaxation in Molecular Liquids by Field Cycling ^1H NMR Relaxometry”. In: *Appl. Magn. Reson.* 44.1 (Feb. 2013), pp. 153–168.
- [184] E. A. Rössler, M. Hofmann, and N. Fatkullin. “Application of Field-cycling ^1H NMR Relaxometry to the Study of Translational and Rotational Dynamics in Liquids and Polymers”. In: *Field-cycling NMR Relaxometry: Instrumentation, Model Theories and Applications*. Ed. by R. Kimmich. 18. Royal Society of Chemistry, 2018, pp. 181–206.
- [185] Y. Ayant et al. “Calcul des densités spectrales résultant d’un mouvement aléatoire de translation en relaxation par interaction dipolaire magnétique dans les liquides”. In: *J. Phys.* 36.10 (1975), pp. 991–1004.
- [186] P. Henritzi, A. Bormuth, and M. Vogel. “Interpretation of ^1H and ^2H spin-lattice relaxation dispersions: Insights from molecular dynamics simulations of polymer melts”. In: *Solid State Nucl. Magn. Reson.* 54 (2013), pp. 32–40.
- [187] C. Gainaru et al. “On the nature of the high-frequency relaxation in a molecular glass former: A joint study of glycerol by field cycling NMR, dielectric spectroscopy, and light scattering”. In: *J. Chem. Phys.* 128.17 (2008), p. 174505.
- [188] J. F. Harmon and B. H. Muller. “Nuclear Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquid Ethane”. In: *Phys. Rev.* 182 (2 1969), pp. 400–410.
- [189] P. Lindner, E. Rössler, and H. Sillescu. “NMR study of molecular motion in solid and molten polystyrene: Application of the deuteron dilution technique”. In: *Die Makromolekulare Chemie* 182.12 (1981), pp. 3653–3669.

-
- [190] M. Poeschl and H. G. Hertz. “Intramolecular Thermal Motions in Liquid n-Propanol (+ Glycerol), A Proton Magnetic Relaxation Study. 2”. In: *The Journal of Physical Chemistry* 98.33 (1994), pp. 8195–8208.
- [191] J. F. Harmon and B. H. Muller. “Nuclear Spin Relaxation by Translational Diffusion in Liquid Ethane”. In: *Phys. Rev.* 182 (2 June 1969), pp. 400–410.
- [192] C. A. Sholl. “Nuclear spin relaxation by translational diffusion in liquids and solids: high- and low-frequency limits”. In: *J. Phys. C: Solid State Phys.* 14.4 (Feb. 1981), pp. 447–464.
- [193] D. Kruk, R. Meier, and E. A. Rössler. “Nuclear magnetic resonance relaxometry as a method of measuring translational diffusion coefficients in liquids”. In: *Phys. Rev. E* 85.2 (2012), p. 020201.
- [194] R. Meier et al. “Long-Time Diffusion in Polymer Melts Revealed by ^1H NMR Relaxometry”. In: *ACS Macro Lett.* 2.2 (2013), pp. 96–99.
- [195] M. Flämig et al. “NMR Relaxometry: The Canonical Case Glycerol”. In: *J. Phys. Chem. B* 124.8 (2020), pp. 1557–1570.
- [196] I. Chang and H. Sillescu. “Heterogeneity at the glass transition: Translational and rotational self-diffusion”. In: *J. Phys. Chem. B* 101.43 (1997), pp. 8794–8801.
- [197] R. Meier, E. Schneider, and E. A. Rössler. “Change of translational-rotational coupling in liquids revealed by field-cycling ^1H NMR”. In: *J. Chem. Phys.* 142.3 (2015), p. 034503.
- [198] S. Kariyo et al. “From a Simple Liquid to a Polymer Melt: NMR Relaxometry Study of Polybutadiene”. In: *Phys. Rev. Lett.* 97 (20 Nov. 2006), p. 207803.
- [199] D. Kruk, A. Herrmann, and E. A. Rössler. “Field-cycling NMR relaxometry of viscous liquids and polymers”. In: *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 63 (2012), pp. 33–64.
- [200] M. Flämig, M. Hofmann, and E. A. Rössler. “Field-cycling NMR relaxometry: the benefit of constructing master curves”. In: *Mol. Phys.* 117.7-8 (2019), pp. 877–887.
- [201] N. Petzold et al. “Evolution of the dynamic susceptibility in molecular glass formers: Results from light scattering, dielectric spectroscopy, and NMR”. In: *J. Chem. Phys.* 138.12 (2013), 12A510.
- [202] L. P. Albou et al. “Defining and characterizing protein surface using alpha shapes”. In: *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 76.1 (2009), pp. 1–12.
- [203] S. Gui et al. “Frontiers in biomolecular mesh generation and molecular visualization systems”. In: *Visual Computing for Industry, Biomedicine, and Art* 1.7 (2018).
- [204] J. Klein and G. Zachmann. “Point cloud surfaces using geometric proximity graphs”. In: *Computers & Graphics* 28.6 (2004), pp. 839–850.

-
- [205] E. W. Dijkstra. “A note on two problems in connexion with graphs”. In: *Edsger Wybe Dijkstra: His Life, Work, and Legacy*. 2022, pp. 287–290.
- [206] H. Z. Cummins et al. “Dynamics of supercooled liquids and glasses: comparison of experiments with theoretical predictions”. In: *Z. Phys. B - Cond. Matt.* 103.3 (1997), pp. 501–519.
- [207] Adam Patkowski, Marian Paluch, and Hartmut Kriegs. “Dynamic light scattering studies of supercooled phenylphthalein–dimethylether dynamics under high pressure”. In: *J. Chem. Phys.* 117.5 (2002), pp. 2192–2198.
- [208] D. L. Sidebottom, B. V. Rodenburg, and J. R. Changstrom. “Connecting structure and dynamics in glass forming materials by photon correlation spectroscopy”. In: *Phys. Rev. B* 75.13 (2007), p. 132201.
- [209] J. P. Gabriel et al. “Intermolecular cross-correlations in the dielectric response of glycerol”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 22.20 (2020), pp. 11644–11651.
- [210] P. K. Dixon et al. “Scaling in the relaxation of supercooled liquids”. In: *Phys. Rev. Lett.* 65.9 (1990), p. 1108.
- [211] P. Lunkenheimer et al. “Glassy dynamics”. In: *Contemp. Phys.* 41.1 (2000), pp. 15–36.
- [212] T. Blochowicz et al. “Susceptibility functions for slow relaxation processes in supercooled liquids and the search for universal relaxation patterns”. In: *J. Chem. Phys.* 118.16 (2003), pp. 7544–7555.
- [213] T. Blochowicz et al. “The dynamic susceptibility in glass forming molecular liquids: The search for universal relaxation patterns II”. In: *J. Chem. Phys.* 124.13 (2006), p. 134503.
- [214] P. Lunkenheimer and A. Loidl. “Dielectric spectroscopy of glass-forming materials: α -relaxation and excess wing”. In: *Chem. Phys.* 284.1-2 (2002), pp. 205–219.
- [215] N. Bloembergen, E. M. Purcell, and R. V. Pound. “Relaxation Effects in Nuclear Magnetic Resonance Absorption”. In: *Phys. Rev.* 73 (7 Apr. 1948), pp. 679–712.
- [216] F. Noack and G. Preissing. “Magnetische Relaxation in glycerin”. In: *Z. Naturforsch. A* 24.1 (1969), pp. 143–153.
- [217] G. Preissing et al. “Zur Deutung der Protonenspinrelaxation in Glycerin”. In: *Z. Phys.* 246.1 (1971), pp. 84–90.
- [218] F. Fujara, D. Kruk, and A. F. Privalov. “Solid state Field-Cycling NMR relaxometry: Instrumental improvements and new applications”. In: *Prog. Nucl. Magn. Reson. Spectrosc.* 82 (2014), pp. 39–69.
- [219] B. Kresse et al. “ ^1H NMR at Larmor frequencies down to 3 Hz by means of Field-Cycling techniques”. In: *J. Magn. Reson.* 277 (2017), pp. 79–85.
- [220] B. Kresse and A. F. Privalov. “Broadband Fast Field-cycling Relaxometer: Requirements, Instrumentation and Verification”. In: *Field-cycling NMR Relaxometry: Instrumentation, Model Theories and Applications*. Ed. by R. Kimmich. 18. Royal Society of Chemistry, 2018, pp. 88–117.

-
- [221] M. Flämig et al. “Perspectives of Deuteron Field-Cycling NMR Relaxometry for Probing Molecular Dynamics in Soft Matter”. In: *J. Phys. Chem. B* 120.31 (2016), pp. 7754–7766.
- [222] E. A. Galitskaya et al. In: *J. Chem. Phys.* 154 (2021), p. 034904.
- [223] R. Böhmer and G. Hinze. “Reorientations in supercooled glycerol studied by two-dimensional time-domain deuteron nuclear magnetic resonance spectroscopy”. In: *J. Chem. Phys.* 109.1 (1998), pp. 241–248.
- [224] R. Meier et al. “Comparative studies of the dynamics in viscous liquids by means of dielectric spectroscopy and field cycling NMR”. In: *J. Phys. Chem. A* 114.30 (2010), pp. 7847–7855.
- [225] C. Donati et al. “Stringlike Cooperative Motion in a Supercooled Liquid”. In: *Phys. Rev. Lett.* 80 (1998), pp. 2338–2341.
- [226] B. Doliwa and A. Heuer. “Cage Effect, Local Anisotropies, and Dynamic Heterogeneities at the Glass Transition: A Computer Study of Hard Spheres”. In: *Phys. Rev. Lett.* 80 (1998), pp. 4915–4918.
- [227] Y. Gebremichael, M. Vogel, and S. C. Glotzer. “Particle dynamics and the development of string-like motion in a simulated monoatomic supercooled liquid”. In: *J. Chem. Phys.* 120 (2004), pp. 4415–4427.
- [228] I. Saika-Voivod, P. H. Poole, and F. Sciortino. “Fragile-to-Strong Transition and Polyamorphism in the Energy Landscape of Liquid Silica”. In: *Nature* 412 (2001), p. 514.
- [229] J. Horbach and W. Kob. “Relaxation Dynamics of a Viscous Silica Melt: The Intermediate Scattering Function”. In: *Phys. Rev. E* 64 (2001), p. 041503.
- [230] M. Vogel and S. C. Glotzer. “Spatially Heterogeneous Dynamics and Dynamic Facilitation in a Model of Viscous Silica”. In: *Phys. Rev. Lett.* 92 (2004), p. 255901.
- [231] A. Saksengwijit, J. Reinisch, and A. Heuer. “Origin of the Fragile-to-Strong Crossover in Liquid Silica as Expressed by its Potential-Energy Landscape”. In: *Phys. Rev. Lett.* 93 (2004), p. 235701.
- [232] P. Gallo et al. “Slow Dynamics of Water Molecules in Supercooled States”. In: *Phys. Rev. Lett.* 76 (1996), pp. 2730–2733.
- [233] N. Giovambattista et al. “Connection between Adam-Gibbs Theory and Spatially Heterogeneous Dynamics”. In: *Phys. Rev. Lett.* 90 (2003), p. 085506.
- [234] D. Laage and J. T. Hynes. “A Molecular Jump Mechanism of Water Reorientation”. In: *Science* 311 (2006), pp. 832–835.
- [235] J. Baschnagel et al. “Bridging the Gap Between Atomistic and Coarse-Grained Models of Polymers: Status and Perspectives”. In: *Adv. Polym. Sci.* 152 (2000), pp. 41–156.
- [236] W. Paul and G. D. Smith. “Structure and Dynamics of Amorphous Polymers: Computer Simulations Compared to Experiment and Theory”. In: *Rep. Prog. Phys.* 67 (2004), pp. 1117–1185.

-
- [237] J. Colmenero et al. “Atomistic Motions in the $\alpha\beta$ -Region of Glass-Forming Polymers: Molecular versus Mode Coupling Theory Approach”. In: *J. Phys.: Condens. Matter* 19 (2007), p. 205127.
- [238] W. L. Jorgensen, D. S. Maxwell, and J. Tirado-Rives. “Development and Testing of the OPLS All-Atom Force Field on Conformational Energetics and Properties of Organic Liquids”. In: *J. Am. Chem. Soc.* 118 (1996), pp. 11225–11236.
- [239] S. Reiling, M. Schlenkrich, and J. Brickmann. “Force Field Parameters for Carbohydrates”. In: *J. Comput. Chem.* 17 (1996), pp. 450–468.
- [240] R. Chelli et al. “Glycerol Condensed Phases Part I. A Molecular Dynamics Simulation Study”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1 (1999), pp. 871–877.
- [241] R. Chelli et al. “Glycerol Condensed Phases Part II. A Molecular Dynamics Study of the Conformational Structure and Hydrogen Bonding”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 1 (5 1999), pp. 879–885.
- [242] A. V. Egorov, A. P. Lyubartsev, and A. Laaksonen. “Molecular Dynamics Simulation Study of Glycerol-Water Liquid Mixtures”. In: *J. Phys. Chem. B* 115.49 (2011), pp. 14572–14581.
- [243] J. Blicek et al. “Molecular Dynamics Simulation of Glycerol Glass-Forming Liquid”. In: *Chem. Phys.* 317 (2005), pp. 253–257.
- [244] C. Caleman et al. “Force Field Benchmark of Organic Liquids: Density, Enthalpy of Vaporization, Heat Capacities, Surface Tension, Isothermal Compressibility, Volumetric Expansion Coefficient, and Dielectric Constant”. In: *J. Chem. Theory Comput.* 8 (2012), pp. 61–74.
- [245] D. A. Jahn, F. O. Akinkunmi, and N. Giovambattista. “Effects of Temperature on the Properties of Glycerol: A Computer Simulation Study of Five Different Force Fields”. In: *J. Phys. Chem. B* 118 (2014), pp. 11284–11294.
- [246] M. Odellius et al. “Intermolecular dipole-dipole relaxation. A molecular dynamics simulation”. In: *J. Magn. Reson. A* 105.3 (1993), pp. 289–294.
- [247] G. D. Smith et al. “Dynamics of Poly(oxyethylene) Melts: Comparison of ^{13}C Nuclear Magnetic Resonance Spin-Lattice Relaxation and Dielectric Relaxation as Determined from Simulations and Experiments”. In: *J. Chem. Phys.* 106 (1997), pp. 3798–3805.
- [248] G. D. Smith et al. “ ^{13}C NMR Spin-Lattice Relaxation and Conformational Dynamics in a 1,4-Polybutadiene Melt”. In: *Macromolecules* 34 (2001), pp. 5192–5199.
- [249] J. Schmidt et al. “Beyond isotropic tumbling models: nuclear spin relaxation in liquids from first principles”. In: *ChemPhysChem* 9.16 (2008), pp. 2313–2316.
- [250] P. M. Singer et al. “Molecular Dynamics Simulation of NMR Relaxation and Diffusion of Bulk Hydrocarbons and Water”. In: *J. Magn. Reson.* 277 (2017), pp. 15–24.
- [251] P. M. Singer et al. “Role of Internal Motions and Molecular Geometry on the NMR Relaxation of Hydrocarbons”. In: *J. Chem. Phys.* 148 (2018), p. 164507.

-
- [252] A. Philips and J. Autschbach. “Proton NMR relaxation from molecular dynamics: intramolecular and intermolecular contributions in water and acetonitrile”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 21.48 (2019), pp. 26621–26629.
- [253] A. Philips et al. “Quadrupolar ^{14}N NMR Relaxation from Force-Field and Ab Initio Molecular Dynamics in Different Solvents”. In: *J. Chem. Theory Comput.* 15 (2019), pp. 509–519.
- [254] A. Bormuth et al. “Chain-Length Dependence of Polymer Dynamics: A Comparison of Results from Molecular Dynamics Simulations and Field-Cycling ^1H NMR”. In: *Macromolecules* 46 (2013), pp. 7805–7811.
- [255] M. Becher et al. “Molecular dynamics simulations vs field-cycling NMR relaxometry: Structural relaxation mechanisms in the glass-former glycerol revisited”. In: *The Journal of Chemical Physics* 154.12 (2021), p. 124503.
- [256] D. Van Der Spoel et al. “GROMACS: Fast, flexible, and free”. In: *J. Comput. Chem.* 26.16 (2005), pp. 1701–1718.
- [257] B. Hess et al. “GROMACS 4: Algorithms for Highly Efficient, Load-Balanced, and Scalable Molecular Simulation”. In: *J. Chem. Theory Comput.* 4 (2008), pp. 435–447.
- [258] F. O. Akinkunmi, D. A. Jahn, and N. Giovambattista. “Effects of temperature on the thermodynamic and dynamical properties of glycerol–water mixtures: A computer simulation study of three different force fields”. In: *The Journal of Physical Chemistry B* 119.20 (2015), pp. 6250–6261.
- [259] M. Parrinello and A. Rahman. “Polymorphic transitions in single crystals: A new molecular dynamics method”. In: *J. Appl. Phys.* 52 (1981), pp. 7182–7190.
- [260] U. Schneider et al. “Excess wing in the dielectric loss of glass formers: A Johari-Goldstein β relaxation?” In: *Phys. Rev. Lett.* 84.24 (2000), p. 5560.
- [261] C. Gainaru et al. “Nuclear-magnetic-resonance measurements reveal the origin of the Debye process in monohydroxy alcohols”. In: *Phys. Rev. Lett.* 105.25 (2010), p. 258303.
- [262] W. Schnauss, F. Fujara, and H. Sillescu. “The molecular dynamics around the glass transition and in the glassy state of molecular organic systems: A ^2H -nuclear magnetic resonance study”. In: *J. Chem. Phys.* 97.2 (1992), pp. 1378–1389.
- [263] C. P. Lindsey and G. D. Patterson. “Detailed comparison of the Williams–Watts and Cole–Davidson functions”. In: *J. Chem. Phys.* 73.7 (1980), pp. 3348–3357.
- [264] T. Körber et al. “Systematic differences in the relaxation stretching of polar molecular liquids probed by dielectric vs magnetic resonance and photon correlation spectroscopy”. In: *J. Chem. Phys.* 153.12 (2020), p. 124510.
- [265] J. J. Towey, A. K. Soper, and L. Dougan. “The Structure of Glycerol in the Liquid State: A Neutron Diffraction Study”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (2011), pp. 9397–9406.

-
- [266] A. Kudlik et al. “The dielectric response of simple organic glass formers”. In: *J. Mol. Struct.* 479.2-3 (1999), pp. 201–218.
- [267] A. Brodin and E. A. Rössler. “Depolarized light scattering study of glycerol”. In: *Europ. Phys. J. B - Cond. Matt. and Compl. Sys.* 44.1 (2005), pp. 3–14.
- [268] I. Chang et al. “Translational and rotational molecular motion in supercooled liquids studied by NMR and forced Rayleigh scattering”. In: *J. Non-Cryst. Solids* 172–174 (1994), pp. 248–255.
- [269] A. Herrmann et al. “Mean square displacement and reorientational correlation function in entangled polymer melts revealed by field cycling ^1H and ^2H NMR relaxometry”. In: *Macromolecules* 45.16 (2012), pp. 6516–6526.
- [270] M. H. Levitt. *Spin dynamics: basics of nuclear magnetic resonance*. John Wiley & Sons, 2013.
- [271] O. Bastiansen. “Intramolecular Hydrogen Bonds in Ethylene Glycol, Glycerol, and Ethylene Chlorohydrin”. In: *Acta Chem. Scand.* 3 (1949), pp. 415–421.
- [272] M. Wolfe and J. Jonas. “Reorientational motions in compressed viscous fluids: Selectively deuterated glycerol”. In: *The Journal of Chemical Physics* 71.8 (1979), pp. 3252–3262.
- [273] A. M. Gladkii and V. A. Daragan. “Electronic-computer simulation of nuclear magnetic-relaxation processes in a Lennard-Jones Liquid”. In: *Zh. Fiz. Khim.* 58.5 (1984), pp. 1083–1087.
- [274] J. T. Gerig. “Simulations of nuclear spin relaxation in liquid acetonitrile”. In: *Mol. Simul.* 38.13 (2012), pp. 1085–1093.
- [275] B. Halle. “Cross-relaxation between macromolecular and solvent spins: The role of long-range dipole couplings”. In: *The Journal of Chemical Physics* 119.23 (2003), pp. 12372–12385.
- [276] J. P. Grivet. “NMR relaxation parameters of a Lennard-Jones fluid from molecular-dynamics simulations”. In: *The Journal of Chemical Physics* 123.3 (2005), p. 034503.
- [277] S. Gabl et al. “Pair dynamics and the intermolecular nuclear Overhauser effect (NOE) in liquids analysed by simulation and model theories: Application to an ionic liquid”. In: *The Journal of Chemical Physics* 140.18 (2014), p. 184503.
- [278] S. Maneewongvatana and D. Mount. “It’s Okay to Be Skinny, If Your Friends Are Fat”. In: *Center for Geometric Computing 4th Annual Workshop on Computational Geometry* (Jan. 1999).
- [279] J. Eric, O. Travis, P. Pearu, et al. *SciPy: Open source scientific tools for Python*. 2001–.
- [280] D. C. Champeney, R. N. Joarder, and J. C. Dore. “Structural Studies of Liquid D-Glycerol by Neutron Diffraction”. In: *Mol. Phys.* 58 (1986), pp. 337–347.
- [281] M. Luhmer, A. Moschos, and J. Reisse. “Intermolecular dipole-dipole spin relaxation of xenon-129 dissolved in benzene. A molecular-dynamics simulation study”. In: *J. Magn. Reson. A* 113.2 (1995), pp. 164–168.

-
- [282] F. Fujara et al. “Translational and rotational diffusion in supercooled orthoterphenyl close to the glass transition”. In: *Z. Phys. B - Cond. Matt.* 88.2 (1992), pp. 195–204.
- [283] E. Rössler. “Corresponding states concept for simple supercooled liquids identifying a change of diffusion mechanism above the glass transition temperature”. In: *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 94.3 (1990), pp. 392–399.
- [284] G. Hinze, H. Sillescu, and F. Fujara. “Anisotropic motion of toluene above and below the glass transition studied by ^2H NMR”. In: *Chem. Phys. Lett.* 232.1-2 (1995), pp. 154–158.
- [285] M. Pöschl and H. G. Hertz. “Intramolecular thermal motions in liquid n-propanol (+ glycerol), a proton magnetic relaxation study. 2”. In: *J. Phys. Chem.* 98.33 (1994), pp. 8195–8208.
- [286] M. H. Jensen et al. “Slow Rheological Mode in Glycerol and Glycerol-Water Mixtures”. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 20 (2018), pp. 1716–1723.
- [287] A. M. Klibanov. In: *Nature* 409 (2001), pp. 241–246.
- [288] Rao H. Valivety, Peter J. Halling, and Alasdair R. Macrae. In: *FEBS Lett.* 301 (1992), pp. 258–260.
- [289] Y. Levy and J. N. Onuchic. In: *Annu. Rev. Biophys.* 35 (2006), pp. 389–415.
- [290] D. Laage, T. Elsaesser, and J. T. Hynes. “Water Dynamics in the Hydration Shells of Biomolecules”. In: *Chem. Rev.* 117.16 (2017), pp. 10694–10725. ISSN: 15206890.
- [291] A. R. Bizzarri and S. Cannistraro. In: *J. Phys. Chem. B* 106.26 (2002), pp. 6617–6633.
- [292] H. Frauenfelder, P. W. Fenimore, and B. H. McMahon. “Hydration, slaving and protein function”. In: *Biophys. Chem.* 98.1-2 (2002), pp. 35–48. ISSN: 03014622.
- [293] P. K. Nandi et al. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 19 (2017), pp. 318–329.
- [294] L. M. Ellerby et al. “Encapsulation of proteins in transparent porous silicate glasses prepared by the sol-gel method”. In: *Science* 255.5048 (1992), pp. 1113–1115.
- [295] D. R. Martin, J. E. Forsmo, and D. V. Matyushov. In: *J. Phys. Chem. B* 122 (2018), pp. 3418–3425.
- [296] S. A. Adcock and J. A. McCammon. In: *Chem. Rev.* 106 (2006), pp. 1589–1615.
- [297] K. Kämpf, B. Kremmling, and M. Vogel. In: *Phys. Rev. E* 89 (2014), p. 032710.
- [298] F. Klameth and M. Vogel. In: *J. Chem. Phys.* 138.13 (2013).
- [299] J. Geske et al. “Molecular Dynamics Simulations of Water, Silica, and Aqueous Mixtures in Bulk and Confinement”. In: *Z. Phys. Chem.* 232 (2018), pp. 1187–1225.
- [300] David Van Der Spoel et al. In: *J. Comput. Chem.* 26 (2005), pp. 1701–1718.

-
- [301] Berk Hess et al. In: *J. Chem. Theory Comput.* 4 (2008), pp. 435–447.
- [302] Lukas D. Schuler, Xavier Daura, and Wilfred F. van Gunsteren. In: *J. Comput. Chem.* 22 (2001), pp. 1205–1218.
- [303] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera, and T. P. Straatsma. “The missing term in effective pair potentials”. In: *The Journal of Physical Chemistry* 91.24 (1987), pp. 6269–6271.
- [304] R. B. Best, W. Zheng, and J. Mittal. “Balanced protein–water interactions improve properties of disordered proteins and non-specific protein association”. In: *Journal of chemical theory and computation* 10.11 (2014), pp. 5113–5124.
- [305] J. L. F. Abascal and C. Vega. “A general purpose model for the condensed phases of water: TIP4P/2005”. In: *The Journal of chemical physics* 123.23 (2005), p. 234505.
- [306] W. G. Hoover. “Canonical dynamics: Equilibrium phase-space distributions”. In: *Phys. Rev. A* 31 (1985), pp. 1695–1697.
- [307] V. Lounnas, B.M. Pettitt, and G.N. Phillips. “A global model of the protein-solvent interface”. In: *Biophys. J.* 66 (1994), pp. 601–614.
- [308] W. Gu and B. P. Schoenborn. In: *Proteins* 22 (1995), pp. 20–26.
- [309] T. Wohlfromm and M. Vogel. “On the coupling of protein and water dynamics in confinement: Spatially resolved molecular dynamics simulation studies”. In: *The Journal of chemical physics* 150.24 (2019), p. 245101.
- [310] G. Schiro et al. “Dynamics of myoglobin in confinement: An elastic and quasi-elastic neutron scattering study”. In: *Chemical Physics* 345.2-3 (2008), pp. 259–266.
- [311] K. Kämpf, F. Klameth, and M. Vogel. In: *J. Chem. Phys.* 137 (2012), p. 205105.
- [312] F. Klameth, P. Henritzi, and M. Vogel. In: *J. Chem. Phys.* 140 (2014), p. 144501.
- [313] David A. C. Beck, Darwin O. V. Alonso, and V. Daggett. “A microscopic view of peptide and protein solvation”. In: *Biophys. Chem.* 100 (2002), pp. 221–237.
- [314] F. Sterpone et al. “Water Hydrogen-Bond Dynamics around Amino Acids: The Key Role of Hydrophilic Hydrogen-Bond Acceptor Groups”. In: *J. Phys. Chem. B* 114 (2010), pp. 2083–2089.
- [315] G. Stirnemann, J. T. Hynes, and D. Laage. “Water Hydrogen Bond Dynamics in Aqueous Solutions of Amphiphiles”. In: *J. Phys. Chem. B* 114 (2010), pp. 3052–3059.
- [316] M. Heyden and M. Havenith. “Combining THz spectroscopy and MD simulations to study protein-hydration coupling”. In: *Methods* 52 (2010), pp. 74–83.

Akademischer Werdegang

Timothy Wohlfromm

Geboren am 24. Oktober 1988 in Lampertheim

2013 – 2016 M.Sc Physik, Technische Universität Darmstadt

2008 – 2013 B.Sc Physik, Technische Universität Darmstadt

1999 – 2008 Abitur, Lessing-Gymnasium Lampertheim

Publikationen & Konferenzbeiträge

Becher M., Wohlfromm, T., Rössler, E.A. and Vogel, M. *Molecular dynamics simulations vs field-cycling NMR relaxometry: Structural relaxation mechanisms in the glass-former glycerol revisited*. J. Chem. Phys. 154, 124503 (2021)

Wohlfromm, T. and Vogel, M. *On the coupling of protein and water dynamics in confinement: Spatially resolved molecular dynamics simulation studies*. J. Chem. Phys. 150, 245101 (2019)

Geske, J., Harrach, M., Heckmann, L., Horstmann, R., Klameth, F., Müller, N., Pafong, E., Wohlfromm, T., Drossel, B., and Vogel, M. *Molecular Dynamics Simulations of Water, Silica, and Aqueous Mixtures in Bulk and Confinement*. Z. Phys. Chem., 232, 1187 (2018)

Vortrag: *MD Simulation Studies of Protein Dynamics in Molecule-Shaped Confinement*, DPG Frühjahrstagung, Regensburg (2019)

Poster: *MD Simulation Studies of Protein Dynamics in Neutral Confinement*, DPG Frühjahrstagung, Dresden (2017)

Poster: *MD Simulation Studies of Protein Dynamics in Neutral Confinement*, 8th International Discussion Meeting on Relaxations in Complex Systems, Wisła (2017)

Danksagung

Ich möchte an dieser Stelle all den Menschen danken, die mich auf dem Weg zur Fertigstellung meiner Dissertation unterstützt haben. Es sind zu viele, als dass ich sie alle aufzählen könnte, ohne Einzelnen Unrecht zu tun. Ich möchte mich bei allen Mitgliedern der Arbeitsgruppe für die gemeinsame Zeit bedanken, die ich sehr vermissen werde. Neben dem Wissensaustausch werde ich vor allem die vielen schönen Momente abseits der Arbeit in Erinnerung behalten. Ein besonderer Dank gilt allen, die mich mit ihrem Zuspruch – vor allem in der Schlussphase – aufgemuntert haben.

Meinem Doktorvater Michael Vogel danke ich für das Vertrauen, das er mir entgegenbrachte, sowie für die gute Betreuung und für all die Ratschläge, die ich mir allzu oft erst nach Irrwegen zu Herzen nahm.

Meiner Mutter danke ich dafür, dass sie mich zu einem neugierigen und wissbegierigen Menschen erzogen hat und mir die Freiheit gab, aus meinen eigenen Fehlern zu lernen.

Bei meiner Partnerin Laura möchte ich mich dafür entschuldigen, dass ich in den letzten Jahren aufgrund meiner Arbeit nicht genug Zeit mit ihr verbringen konnte. Ihre unendliche Geduld, ihr Verständnis und ihre Unterstützung haben mir die Kraft gegeben, weiterzumachen. Ihre ermutigenden Worte halfen mir, den Überblick zu behalten, wenn ich den Fokus verlor und von Zweifeln geplagt wurde. Ohne ihren moralischen Rückhalt wäre ich nicht in der Lage gewesen, diese Dissertation abzuschließen. Ich bin aus tiefstem Herzen dankbar, sie an meiner Seite zu haben.
