

Computersimulation des Protonentransports in Wasser und durch eine Biomembran

Vom Fachbereich Chemie
der Technischen Universität Darmstadt

zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

genehmigte
Dissertation

vorgelegt von

Dipl.- Phys. Dirk Zahn

aus Bad Oldesloe

Berichterstatter:	Prof. Dr. J. Brickmann
Mitberichterstatter:	Prof. J. Kübler, Ph. D. Prof. Dr. N. A. Dencher
Tag der Einreichung:	6. Dezember 1999
Tag der mündlichen Prüfung:	24. Januar 2000

Darmstadt 2000

Meiner Patentante

Die vorliegende Arbeit wurde im Fachbereich Chemie, Fachgebiet Physikalische Chemie I, auf Anregung und unter Anleitung von Herrn Prof. Dr. J. Brickmann in der Zeit von Juni 1997 bis Januar 2000 durchgeführt.

Teile dieser Arbeit sind in der folgenden Publikation veröffentlicht:

D. Zahn, J. Brickmann, Israel Journal of Chemistry, 39 (1999) in press.

Mein Dank gilt an dieser Stelle

Herrn Prof. Dr. J. Brickmann für das Ermöglichen der Arbeit, die stetige Unterstützung und die mir gewährte Entfaltungsfreiheit,

Herrn Dipl.-Ing. M. Keil für die unermüdliche Hilfestellung in computertechnischen Fragen,

den Herren Dr.-Ing. H.J. Bär, Dr.-Ing. S.M. Kast, Dipl.-Ing. B. Schilling und Dipl.-Ing K.F. Schmidt für zahlreiche interessante und anregende Diskussionen,

allen Mitgliedern des Arbeitskreises für die freundschaftliche Atmosphäre,

sowie der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Förderung im Rahmen des Graduiertenkollegs „Kinetik und Mechanismen von Ionen-Reaktionen“ an der TU Darmstadt.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Modellierung von Protonentransferreaktionen in wäßriger Umgebung	3
2.1	Das <i>time-dependent-self-consistent-field</i> (TDSCF) Verfahren	5
2.2	Kraftfeldnäherung und klassische Molekular Dynamik Simulationen	9
2.3	Das Protonentransfer Modell	10
2.4	Quantenmechanische Formulierung des Protonentransfers innerhalb eines H_5O_2^+ Komplexes	11
2.5	Wechselwirkung zwischen den quantenmechanischen und den klassischen Freiheitsgraden	16
2.6	Grenzen des Modells	19
3	Simulation der Protonendiffusion in Wasser	20
3.1	Protonenverteilung in einem H_5O_2^+ Komplex	20
3.2	Lebensdauer von H_9O_4^+ Komplexen	22
3.3	Diffusionskonstante des Protonentransports	24
3.4	Mechanismen der Protonentransferreaktion	25
3.4.1	Bildung von H_5O_2^+ Komplexen	25
3.4.2	Lokalisierung des Protons an ein Wassermolekül	28
3.4.3	Einfluß des Solvens auf den Protonentransfer	28
4	Protonentransport durch eine Phospholipidmembran	32
4.1	Strukturelle Eigenschaften der Membran	34
4.1.1	Verteilung entlang der Oberflächennormalen der Membran	35
4.1.2	Hydratation der Lipide	37
4.1.3	Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lipidmolekülen	40
4.2	Protonendiffusion durch die Membran	41
4.3	Protonentransport entlang einer Wasserpore	45
5	Zusammenfassung	51
	Anhang	53
A	Numerische Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen in der MD Simulation	53
B	Kraftfelder	55
C	Paarverteilungsfunktion g	58
	Literatur	59

1 Einleitung

Bei einer Vielzahl chemischer und biologischer Fragestellungen spielen Protonentransferreaktionen in wäßriger Umgebung eine zentrale Rolle. Ein grundlegender Aspekt ist hierbei die Untersuchung der Migration von Protonen in Wasser. Bereits vor einigen Jahrzehnten wurden verschiedene Modelle zur Erklärung der protonischen Leitung in Wasser publiziert [1-8]. Durch diese klassischen Ansätze konnten jedoch nur jeweils einige Aspekte des Protonentransports reproduziert werden. Beispielsweise sagt das Modell von Eigen und DeMaeyer [4,5] für Eis eine höhere Protonenmobilität als in Wasser voraus, während Stillinger und Onsager [7,8] zu gegenteiligen Ergebnissen kamen. Beide Modelle weisen Diskrepanzen zu experimentellen Befunden auf [9].

Die Komplexität des Protonentransports in Wasser ist in Übersichtsartikeln von Hynes [10], Marx und Parrinello [11], sowie von Agmon [12] beschrieben. Vor wenigen Jahren konnten Simulationen auf vollständig quantenmechanischer Ebene einen großer Beitrag zum heutigen Verständnis des Protonentransfers in wäßriger Umgebung leisten [11,13]. Aufgrund des extrem großen Rechenaufwands derartiger Simulationen ist ihre Anwendung jedoch auf kleine Systeme (einige 10 Moleküle) und kurze Simulationszeiträume (einige 10 Pikosekunden) beschränkt. Die Berechnung von Systemeigenschaften erfordert vielfach eine weit größere statistische Vielfalt als sich aus solchen Simulationen ergibt. Dennoch konnten durch vollständig quantenmechanische Simulationen tiefere Einblicke in die Protonentransferreaktion in Wasser gewonnen werden [10-13].

Durch die begrenzte Anwendbarkeit dieser Methoden wird die Formulierung vereinfachter Ansätze motiviert. Die Qualität derartiger Modelle wird durch zwei Kriterien bestimmt. Zum einen sollte ihre numerische Umsetzung auf so effiziente Weise erfolgen, daß größere Teilchenzahlen und längere Simulationszeiten möglich werden. Auf der anderen Seite müssen sie jedoch die Ergebnisse aus vollständig quantenmechanischen Simulationen richtig wiedergeben. Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines Modells, welches diesen Anforderungen genügt. Durch die Erweiterung von Systemgrößen und Simulationszeiten sollte darüber hinaus die Untersuchung von bislang nicht durch Simulationen zugänglichen Fragestellungen ermöglicht werden.

Eine besondere Herausforderung stellt die Reduktion der rechenintensiven quantenmechanischen Berechnungen dar. Diese kann im Rahmen von gemischt klassisch-quantenmechanischen Ansätzen erfolgen. In dieser Arbeit sollte lediglich das transferierende Proton

quantenmechanisch behandelt werden. Die Wassermoleküle wurden durch die klassische Molekulardynamik (MD) Methode simuliert.

Stellvertretend für Protonentransferreaktionen in komplexen Systemen sollte in dieser Arbeit der Protonentransport durch eine Biomembran untersucht werden. Der Transport von Ionen durch Lipidmembrane ist ein wesentlicher Bestandteil vieler biologischer Prozesse.

Am Beispiel dieser Fragestellung sollte gezeigt werden, daß das entwickelte Modell zur Untersuchung von Protonentransportprozessen in komplexen Systemen geeignet ist.

Die Arbeit ist wie folgt gegliedert:

Im zweiten Kapitel werden zunächst die Grundzüge der gemischt klassisch-quantenmechanischen MD Simulation im Rahmen des *time-dependant-self-consistant-field*-Formalismus zusammenfassend dargestellt. Auf dieser Grundlage wird ein neues Modell zur Simulation von Protonentransferreaktionen in wäßriger Umgebung vorgestellt.

Daraufhin wird die Eignung des Modells überprüft. Dies erfolgt an einem relativ einfachen System, über welches aus anderen Arbeiten bereits sehr viele Erkenntnisse vorliegen. Kapitel drei beschreibt die Untersuchung der Migration eines Protons in Wasser. Durch den Vergleich mit vollständig quantenmechanischen Simulationen sowie mit experimentellen Befunden kann gezeigt werden, daß das entwickelte Modell zur Simulation des Protonentransports in wäßriger Umgebung geeignet ist.

Im vierten Kapitel ist die Anwendung auf eine komplexe Fragestellung beschrieben. Hier wird der Protonentransport durch eine Phospholipidmembran untersucht.

Abschließend werden die Ergebnisse der Arbeit zusammengefaßt und diskutiert.

2 Modellierung von Protonentransferreaktionen in wäßriger Umgebung

Die Dynamik von Wassermolekülen kann in guter Näherung klassisch, d.h. durch die Newtonschen Bewegungsgleichungen beschrieben werden. Ihre Simulation kann daher anhand der rein klassischen Methode der MD Simulation erfolgen. Der Protonentransfer muß jedoch auf quantenmechanischen Wege behandelt werden [11]. Die Simulation der Migration von Protonen in Wasser erfordert daher eine Erweiterung der klassischen MD Methode zur Einbettung von Quantenfreiheitsgraden. Die wesentliche Problematik liegt hierbei in der Berechnung des Quantensystems und ihrer Ankopplung an die klassischen Freiheitsgrade. Die Dynamik eines Quantenteilchens in einem Doppelminimumpotential (DMP) wurde in den Arbeiten von Brickmann et al. [14-17] behandelt. Unter der Annahme von Modellpotentialen konnte die Kinetik des Übergangs von einer Potentialmulde zur anderen bestimmt werden. In den letzten Jahren wurden verschiedene Ansätze zur Simulation von Protonentransportprozessen auf mikroskopischer Ebene vorgestellt. In diesen Arbeiten wurde zunächst der Protonentransfer zwischen zwei unbeweglichen Atomen untersucht. Das Proton wurde hierbei eindimensional entlang der Verbindungsachse der beiden angelagerten Atome beschrieben. Borgis et al. [18-20] bestimmten anhand solcher $A-H\cdots B \Leftrightarrow A\cdots H-B$ Systeme die Reaktionsraten des nicht-adiabatischen Protonentransfers in polarer, aprotischer Umgebung. Diese Untersuchungen wurden anschließend für den adiabatischen Grenzfall angestellt [21,22]. Die Ergebnisse wurden mit der aus einem *curve crossing* Ansatz abgeschätzten Übergangswahrscheinlichkeit verglichen [23]. Laria et al. [24] erweiterten die adiabatische Methode auf eine dreidimensionale Beschreibung des Quantenfreiheitsgrades. Hammes-Schiffer und Tully [25-27] wendeten den *surface-hopping* Algorithmus [28-31] auf Protonentransferreaktionen an. Diese Methode erlaubt die gleichzeitige Berechnung der Übergangsraten sowohl im adiabatischen Limit als auch im allgemeinen nicht-adiabatischen Fall. Obwohl hierbei das Modellsystem von Borgis et al. [21] verwendet wurde, differierten die resultierenden Transferraten um eine Größenordnung. Die Ursache für diese Abweichung ist in der unterschiedlichen Behandlung des nicht-adiabatischen Kopplungsterms zu finden. Borgis benutzte eine Näherungslösung während Hammes-Schiffer und Tully zu jedem Zeitschritt eine numerische Berechnung durchführten. Eine weitere nicht-adiabatische Methode wurde von Mavri und Berendsen vorgestellt [32-34]. Sie berechneten den zeitlichen Verlauf der Dichte-Matrix des transferierenden Protons eines Hydrogenmalonations. Die ersten Simulationen, die den Protonentransfer zwischen frei beweglichen Molekülen untersuchten wurden von Parrinello und Mitarbeitern [11,35] sowie Voth et al. [13] vorgestellt.

Parrinello und Mitarbeiter behandelten zunächst alle Atome klassisch und berechneten nur die elektronischen Freiheitsgrade quantenmechanisch [36-39]. Diese *ab initio* MD Simulation wurde mit der von Car und Parrinello entwickelten Car-Parrinello (CP) Methode [36] an einem System von 32 Molekülen schweren Wassers und einem zusätzlichen Proton durchgeführt [40]. Durch die Kombination von *ab initio* MD Methoden mit Feynman Pfadintegral (PI) Methoden zur quantenmechanischen Berechnung der Protonen [41] kann der Protonentransport in wässriger Lösung vollständig quantenmechanisch simuliert werden. Lobaugh und Voth verwendeten einen *empirical valence bond* (EVB) Ansatz [42,43] zur Beschreibung der elektronischen Freiheitsgrade. Sie bestimmten die Eigenschaften eines überschüssigen Protons innerhalb der Wasserstoffbrückenbindung eines H_5O_2^+ Komplexes in Wasser. Dies erfolgte sowohl auf der Basis einer klassischen als auch einer quantenmechanischen Behandlung der Protonen [13]. Cao und Voth entwickelten die *centroid* MD (CMD) Methode [13] welche die Orts- bzw. Geschwindigkeitskorrelationsfunktion eines Vielteilchen-Quantensystems näherungsweise aus den Trajektorien klassischer Pseudopartikel in einem effektiven Zentroidpotential bestimmt. Diese Methode wurde kürzlich auf die Simulation eines überschüssigen Protons und 125 Wassermolekülen angewendet [44,45]. Aus den Arbeiten von Parrinello und Voth geht hervor, daß die Dynamik eines zusätzlichen Protons in Wasser nur im Rahmen einer quantenmechanischen Beschreibung behandelt werden kann. Die vollständig quantenmechanischen Methoden stellen daher die bestmöglichen Ansätze für derartige Simulationen dar. Bedauerlicherweise sind diese Berechnungsverfahren außerordentlich rechenintensiv. So ist es daher gegenwärtig erforderlich, die Zahl der Moleküle auf einige Zehn bzw. die Simulationszeit auf wenige Pikosekunden zu beschränken. Zur Gewinnung umfassender Statistiken und zur Berücksichtigung von langsamen Relaxationsprozessen ist eine Reduktion des Rechenzeitaufwands unter Beibehaltung der wesentlichen Eigenschaften des Systems unumgänglich. Eine derartige Möglichkeit bieten gemischt klassisch-quantenmechanische Verfahren. Die rechenintensiven Quantenmethoden werden hierbei auf Teile des Systems beschränkt. Die verbleibenden Freiheitsgrade werden klassisch behandelt. In dieser Arbeit wurde ausschließlich das bei der Reaktion transferierte Proton quantenmechanisch behandelt. Die verbleibenden Atome wurden als klassische Teilchen angenähert. Die Dynamik der Elektronen wurde nicht explizit berechnet. Ihre Wechselwirkung mit den nuklearen Freiheitsgraden wurde durch Potentialhyperflächen approximiert.

2.1 Das *time dependent self consistent field* (TDSCF) Verfahren [46]

Die Dynamik molekularer Systeme kann auf der Grundlage der zeitabhängigen Quantenmechanik beschrieben werden. Die Berechnung der zeitlichen Propagation der quantenmechanischen Freiheitsgrade wurde im Rahmen des TDSCF Formalismus [46] durchgeführt. In diesem Abschnitt wird dieses Verfahren und seine Anwendung auf gemischt klassisch-quantenmechanische Systeme beschrieben.

Die gesamte Information des Systems ist in der Ortswellenfunktion $\Phi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N; t)$ enthalten, wobei die Vektoren \mathbf{r}_i die Position des i -ten Atoms darstellen und t für die Zeit steht. Die Berechnung der Wellenfunktion erfolgt anhand der zeitabhängigen Schrödingergleichung.

$$i\hbar \frac{\partial \Phi(\mathbf{r}; t)}{\partial t} = \hat{H} \Phi(\mathbf{r}; t) \quad (2.1)$$

Hierbei ist H der Hamiltonian des N -Teilchensystems und $\mathbf{r} = (\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N)$. Durch formale Separation eines Subsystems läßt sich der Hamilton Operator wie folgt schreiben.

$$\begin{aligned} \hat{H}(\hat{x}, \hat{p}_x, \hat{y}, \hat{p}_y) &= \hat{h}_x(\hat{x}, \hat{p}_x) + \hat{h}_y(\hat{y}, \hat{p}_y) + \hat{W}(\hat{x}, \hat{y}, \hat{p}_x, \hat{p}_y) \\ r &= (r_1, r_2, \dots, r_N) = (\hat{x}, \hat{y}) \end{aligned} \quad (2.2)$$

Darin sind $\hat{h}_x(\hat{x}, \hat{p}_x)$ und $\hat{h}_y(\hat{y}, \hat{p}_y)$ Hamilton Operatoren, welche jeweils nur von einem der komplementären Koordinatensätze x, p_x und y, p_y abhängen. Die Kopplung beider Moden ist im Term $\hat{W}(\hat{x}, \hat{y}, \hat{p}_x, \hat{p}_y)$ enthalten. Die Lösung der Schrödingergleichung zum Hamiltonian nach Gl. (2.2) kann als Produktwellenfunktion geschrieben werden [46].

$$|\Phi\rangle = \sum_{k=1}^{\infty} |\varphi_k^x\rangle_t |\psi_k^y\rangle_t \quad (2.3)$$

Hierbei sind die Zustände $|\varphi_k^x\rangle_t$ und $|\psi_k^y\rangle_t$ jeweils Funktionen von x und t bzw. von y und t .

Eine zur exakten Lösung konvergente Näherungslösung läßt sich im Rahmen der *multi configuration time dependent self consistent field* (MCTDSCF) Darstellung angeben. Dies erfolgt durch Beschränkung der Summation in Gl. (2.3) auf endlich viele Zustände N .

$$|\Phi\rangle \approx \sum_{k=1}^N |\varphi_{k>t}^x\rangle |\psi_{k>t}^y\rangle \quad (2.4)$$

Die Funktionen $|\varphi_{k>t}^x\rangle$ und $|\psi_{k>t}^y\rangle$ können durch das Frenkel-Dirac-Variationsverfahren bestimmt werden [46,47]. Unter Verwendung einer solchen zeitabhängigen Basis nimmt $|\Phi\rangle$ die Form

$$|\Phi\rangle \approx \sum_{i=1}^{N_1} \sum_{j=1}^{N_2} a_{ij}(t) |u_{i>t}^x\rangle |v_{j>t}^y\rangle \quad (2.5)$$

an. Hierbei stellen die Funktionen $\{|u_{j>t}^x\rangle |v_{i>t}^y\rangle\}$ eine zeitabhängige, endlich dimensionale Basis für die x bzw. y Mode und $a_{ij}(t)$ ebenfalls zeitabhängige Koeffizienten dar. Es existieren eine Vielzahl von Verfahren zur Konstruktion geeigneter Basisfunktionen [48-51]. Die MCTDSCF-Approximation hat sich in der Behandlung von Systemen mit mehreren Freiheitsgraden als sehr erfolgreich erwiesen. Als Beispiel sei hier die Verwendung Gaußscher Wellenpakete zur Beschreibung der Mehrzahl der Freiheitsgrade in multidimensionalen Systemen hervorgehoben [48,52-55].

Die folgenden Betrachtungen sind auf den Fall beschränkt, in denen eine Mode durch eine einzige Funktion dargestellt werden kann, d.h. $N_1 = N_2 = 1$ in Gl. (2.5). Im Gegensatz zur MCTDSCF-Lösungsfunktion besteht die Ansatzfunktion nun aus nur einer Produktfunktion. Diese wird als TDSCF-Lösung bezeichnet. Das TDSCF Verfahren wurde in einer Vielzahl von Arbeiten verwendet [49,56,57]. In diesem Fall läßt sich die Lösung von Gl. (2.1) wie folgt schreiben:

$$|\Phi_{>t}\rangle = a_{11}(t) \cdot |\varphi'_{x>t}\rangle |\psi'_{y>t}\rangle = |\varphi_{x>t}\rangle |\psi_{y>t}\rangle, \quad (2.6)$$

$$\text{wobei } |a_{11}(t)| = 1 \Rightarrow a_{11}(t) = e^{iFt} = e^{iF_x t} \cdot e^{iF_y t}.$$

Die Phasenfaktoren $e^{iF_x t}$ und $e^{iF_y t}$ können explizit bestimmt werden [58]. Sie sind jedoch ohne Relevanz, da im folgenden nur Erwartungswerte benötigt werden. Substitution von Gl. (2.6) und Gl. (2.2) in Gl. (2.1) und Multiplikation von links mit $\langle\psi_y|$ bzw. $\langle\varphi_x|$ ergibt:

$$\begin{aligned}
i \hbar \frac{\partial}{\partial t} |\varphi_x\rangle &= \left[\hat{h}_x + \langle \psi_y | \hat{W}(\hat{x}, \hat{y}) | \psi_y \rangle \right] |\varphi_x\rangle \equiv \hat{h}_x^{SCF} |\varphi_x\rangle \\
i \hbar \frac{\partial}{\partial t} |\psi_y\rangle &= \left[\hat{h}_y + \langle \varphi_x | \hat{W}(\hat{x}, \hat{y}) | \varphi_x \rangle \right] |\psi_y\rangle \equiv \hat{h}_y^{SCF} |\psi_y\rangle
\end{aligned} \tag{2.7, 2.8}$$

Die Gleichungen (2.7) und (2.8) können derart interpretiert werden, daß die Propagation jeder Mode durch das mittlere Feld des jeweils anderen Subsystems bestimmt wird. Im folgendem sei nun angenommen, daß die y-Moden im Ortsraum über einen sehr kleinen Bereich lokalisiert seien. Der Begriff „klein“ ist hierbei so zu verstehen, daß die Varianz des Wechselwirkungspotentials W in Gl. 2.7 im Vergleich zum Erwartungswert $\langle W \rangle$ vernachlässigbar gering ist. Für diesen Fall können die y-Moden mit genügender Genauigkeit als klassische Teilchen angesehen werden. Ihre Dynamik ergibt sich aus den Trajektorien der Schwerpunkte der Wellenpakete, die sich nach dem Ehrenfest Theorem [59] bestimmen lassen.

$$\frac{d}{dt} \langle \hat{y} \rangle = \left\langle \frac{\partial \hat{h}_y^{SCF}}{\partial \hat{p}_y} \right\rangle, \quad \frac{d}{dt} \langle \hat{p}_y \rangle = - \left\langle \frac{\partial \hat{h}_y^{SCF}}{\partial \hat{y}} \right\rangle \tag{2.9}$$

Unter der Annahme, daß die y-Moden sowohl im Orts- als auch im Impulsraum stark lokalisiert sind, kann der Mittelwert einer Funktion F dieser Koordinaten durch den Funktionswert der Erwartungswerte approximiert werden.

$$\langle F(\hat{y}, \hat{p}_y) \rangle \approx F(\langle \hat{y} \rangle, \langle \hat{p}_y \rangle) \tag{2.10}$$

Diese Beziehung gilt exakt, falls die Wellenfunktion punktförmig lokalisiert ist, d.h. die y-Moden klassische Koordinaten darstellen. Es sei:

$$y = \langle \hat{y} \rangle, \quad p_y = \langle \hat{p}_y \rangle \tag{2.11}$$

Einsetzen von Gl. (2.10) in Gl. (2.9) ergibt dann:

$$\frac{d}{dt} y = \frac{\partial h_y^{cl}(y, p_y)}{\partial p_y} \tag{2.12}$$

und

$$\frac{d}{dt} p_y = - \frac{\partial}{\partial y} h_y^{cl}(y, p_y) - \langle \varphi_x | \frac{\partial \hat{W}(\hat{x}, y)}{\partial y} | \varphi_x \rangle, \quad (2.13)$$

wobei

$$h_y^{cl}(y, p_y) = h_y^{cl}(\langle y \rangle, \langle p_y \rangle) \approx \langle \psi_y | \hat{h}_y | \psi_y \rangle. \quad (2.14)$$

Die zeitliche Propagation des gemischt klassisch-quantenmechanischen Systems ist durch die Gleichungen (2.7) und (2.13),(2.14) gegeben.

Die Anwendung dieses Schemas auf den Protonentransport in Wasser soll nun derart erfolgen, daß möglichst viele Freiheitsgrade auf klassischem Wege behandelt werden. Die Dynamik eines Hydroniumions in Wasser kann im Prinzip klassisch simuliert werden. Für den Fall der Ausbildung eines H_5O_2^+ Komplexes kann das Proton jedoch von einem Wassermolekül zum benachbarten übertragen werden. Nur dieser Freiheitsgrad x soll quantenmechanisch beschrieben werden. In der einfachsten Darstellung läßt sich das Proton als zwei-Niveau System schreiben.

$$|\psi_y\rangle = c_1|1\rangle + c_2|2\rangle \quad (2.15)$$

Hierbei stellen $|1\rangle$ und $|2\rangle$ jeweils die Zustände dar, bei denen das Proton an der Akzeptorstelle des Wassermoleküls 1 bzw. 2 lokalisiert ist. Die Betragsquadrate der Koeffizienten c_1 und c_2 können als Protonierungswahrscheinlichkeiten der entsprechenden Moleküle verstanden werden. Alle atomaren Orts- und Impulskoordinaten, einschließlich der Koordinaten der Akzeptorstellen bilden die klassischen y -Moden. Die Matrixelemente des Hamiltonians könnten durch die EVB Methode parametrisiert werden. In dieser Arbeit soll jedoch die Schrödingergleichung anhand eines umfassenderen Basissatzes gelöst werden. Mit der so bestimmte Wellenfunktion werden dann die Hellman-Feynman Kräfte berechnet. Durch Projektion auf das zwei-Niveau System ergeben sich die Protonierungswahrscheinlichkeiten p_1 und p_2 , die ihrerseits in die klassischen Bewegungsgleichungen eingehen. Bevor dies näher beschrieben wird, sollen noch die zugrunde liegenden Kraftfelder aufgeführt werden.

2.2 Kraftfeldnäherung und klassische Molekular Dynamik Simulationen

Die elektronischen Freiheitsgrade könnten im Rahmen des TDSCF Formalismus behandelt werden. Da in den hier behandelten Molekülen elektronisch angeregte Zustände bei Normalbedingungen nur mit vernachlässigbar geringer Wahrscheinlichkeit populiert sind, können die Elektronen adiabatisch behandelt werden. Ihre Wellenfunktion kann also durch die Eigenlösung des energetischen Grundzustands approximiert werden. Aufgrund der wesentlich geringeren Masse der Elektronen erfolgt ihre Dynamik auf einer im Vergleich zur Bewegung der Atomkerne deutlich kleineren Zeitskala. Die Atomkerne bewegen sich daher im Vergleich zu den Elektronen so langsam, daß sie bei der Bestimmung der elektronischen Wellenfunktion als ruhend angesehen werden können (Born-Oppenheimer Approximation). Auch auf der Grundlage dieser Vereinfachungen ist die explizite Berechnung der Elektronenverteilung im Verlaufe der Simulation (*ab initio* MD) noch äußerst rechenzeitaufwendig. Sehr viel schneller kann die Berechnung der Wechselwirkungen auf der Grundlage von Kraftfeldnäherungen erfolgen. Die anhand von *ab initio* Berechnungen bestimmten Wechselwirkungspotentiale der Atome und Moleküle werden hierbei durch Funktionen beschrieben. In den in dieser Arbeit verwendeten Kraftfeldern beschreiben diese Funktionen jeweils die Wechselwirkung innerhalb eines Moleküls bzw. die Interaktion zwischen zwei Molekülen. Das Gesamtpotential größerer System kann nach dem Superpositionsprinzip zusammengesetzt werden. Die Bestimmung der Potentialhyperflächen erfolgt in Abhängigkeit der Koordinaten sog. Kraftzentren. In den in dieser Arbeit vorkommenden Kraftfeldern entspricht jede Kernkoordinate einem derartigen Kraftzentrum. Klassische MD Simulationen beruhen auf der numerischen Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen für die Kraftzentren.

$$m_i \cdot \ddot{\vec{r}}_i = \vec{F}_i = -\nabla_{\vec{r}_i} V(\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N) \quad (2.16)$$

Der Index $i = 1..N$ steht hierbei für das jeweilige Kraftzentrum. Die numerische Integration von Gl. 2.16 erfolgte nach dem Verlet-Algorithmus (Anhang A). Die zugrundeliegenden Kraftfelder wurden der Literatur entnommen [13,60-62] (siehe auch Anhang B).

2.3 Das Protonentransfer Modell

In der vorliegenden Arbeit wurde ausschließlich die Protonentransferkoordinate quantenmechanisch beschrieben. Die Formulierung eines solchen Modells wurde durch die Veröffentlichungen von Borgis und Vuilleumier [63,64] motiviert. Ihre Simulationen zeigen, daß das Proton in wäßriger Umgebung nur äußerst selten über mehr als zwei Moleküle verteilt vorliegt. Dies wurde später durch die Arbeit von Voth und Schmitt [65] bestätigt. Das zusätzliche Proton liegt zumeist in Form eines Hydroniumions (Eigen Komplex [66]) vor. Nur für den Fall der Ausbildung eines H_5O_2^+ Komplexes (Zundel Komplex [66]) hat das Proton die Möglichkeit, über zwei Moleküle zu delokalisieren. Diese Eigenschaft wurde auch von Brickmann et al. [67-69] in einer Monte-Carlo ähnlichen Simulation beobachtet.

Um die Protonendiffusion über mehrere Wassermoleküle hinweg auf sehr effiziente Weise berechnen zu können, wurde ein spezielles Modell zum Protonentransfer entwickelt. Darin wird stets ein Proton in einer besonders starken Wasserstoffbrückenbindung quantenmechanisch behandelt (A und B in Fig. 2.1), während der Rest des Systems klassisch beschrieben wird. Wenn sich nun ein Molekül (C in Fig. 2.1) an eines dieser Wassermoleküle annähert (hier: A), besteht die Möglichkeit, daß das Proton in der A-B Bindung am Molekül A lokalisiert wird. Dann kann das Proton der A-C Wasserstoffbrücke eine neue Bindung ausbilden. In diesem Falle soll die quantenmechanische Protonenbeschreibung vom A-B- zum A-C-Komplex wechseln. Dieser Beschreibungswechsel wird immer dann durchgeführt, wenn das Proton in der neuen Bindung stärker delokalisiert wäre als das zuvor quantenmechanisch behandelte Proton. Somit wird stets dasjenige Proton quantenmechanisch beschrieben, welches mit der größten Wahrscheinlichkeit auf ein benachbartes Molekül übergehen könnte. Die Problematik eines solchen Verfahrens wird in Abschnitt 2.6 besprochen. Die Zulässigkeit der zugrundeliegenden Näherungen wird zum Beginn des dritten Kapitels gezeigt.

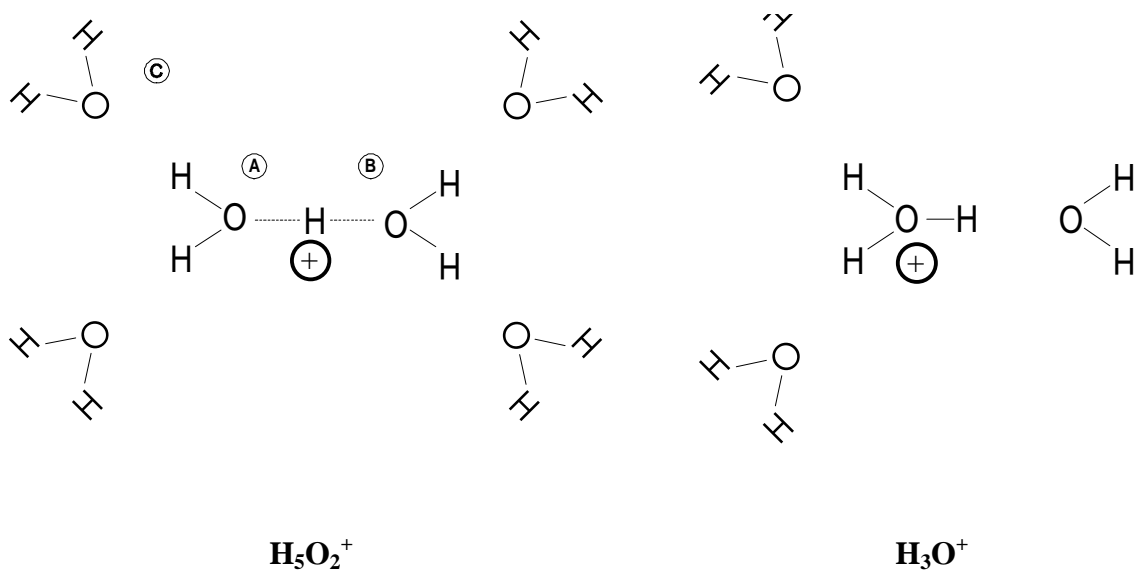


Fig. 2.1 Zundel (H_5O_2^+ , links) und Eigen (H_9O_4^+ , rechts) Komplex.

2.4 Quantenmechanische Formulierung des Protonentransfers innerhalb eines H_5O_2^+ Komplexes

Das Potential eines Protons in einem H_5O_2^+ Komplex ist aus *ab initio* Rechnungen bekannt [67-69]. Der Verlauf wird im wesentlichen von zwei Koordinaten bestimmt. Dies ist zum einen der Abstand der Sauerstoffatome und zum anderen die Position des Protons entlang der Verbindungsachse der nächstbenachbarten Akzeptorplätze. Die Akzeptorplätze sind hierbei diejenigen Positionen, an denen das Proton in einem H_3O^+ - H_2O bzw. H_2O - H_3O^+ Komplex anzutreffen wäre (Fig. 2.2).

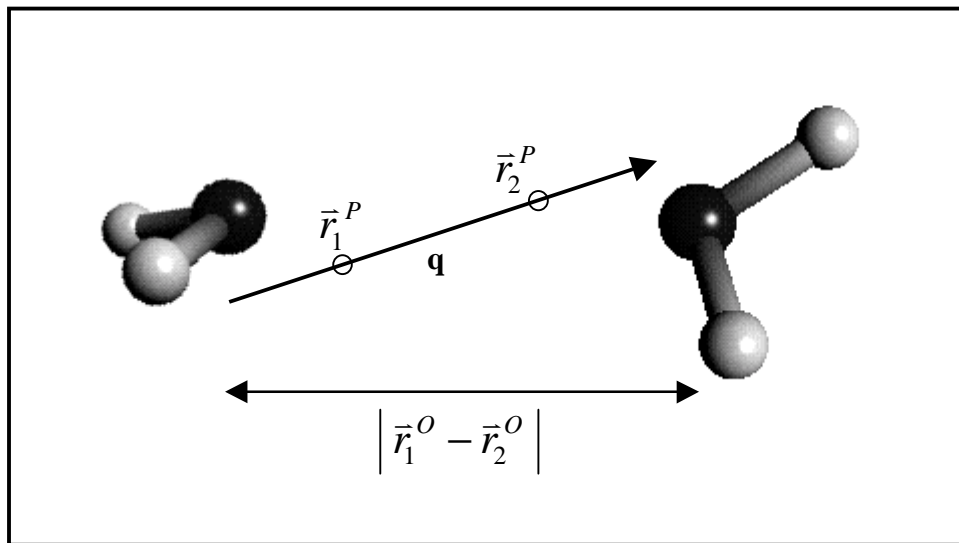


Fig. 2.2 Koordinatensystem der quantenmechanischen Beschreibung eines Protons zwischen zwei benachbarten Wassermolekülen. Die Transferkoordinate q verläuft entlang der Verbindungsachse der Akzeptorstellen in Molekül 1 bzw. 2.

Der Übergang zwischen beiden Grenzstrukturen kann durch eine einfache „Umschaltfunktion“ modelliert werden.

$$w(q) = \frac{1}{2} \left(1 + \tanh \left(\frac{q}{q_{sw}} \right) \right) \quad (2.17)$$

Die Partialladungen eines $\text{H}_2\text{O}-\text{H}^+-\text{H}_2\text{O}$ -Komplexes sind hierbei durch eine Interpolation der Ladungen des Produkts bzw. Reaktantenzustands gegeben.

$$Q_{atom} = (1 - w(q)) \cdot Q_{atom}^{H_2O} + w(q) \cdot Q_{atom}^{H_3O^+} \quad (2.18)$$

Das Dipolmoment eines H_5O_2^+ Komplexes in Abhängigkeit der Position q des transferierten Protons ist aus *ab initio* Berechnungen bekannt [67-69]. Die Parameterisierung von $q_{sw} = 0.25$ Å wurde durch Anpassung des Verlaufs des Dipolmoments nach Gl. 2.18 an die aus den *ab initio* Rechnungen resultierende Kurve durchgeführt. Das sich so ergebende Dipolmoment ist in Fig. 2.3 gezeigt.

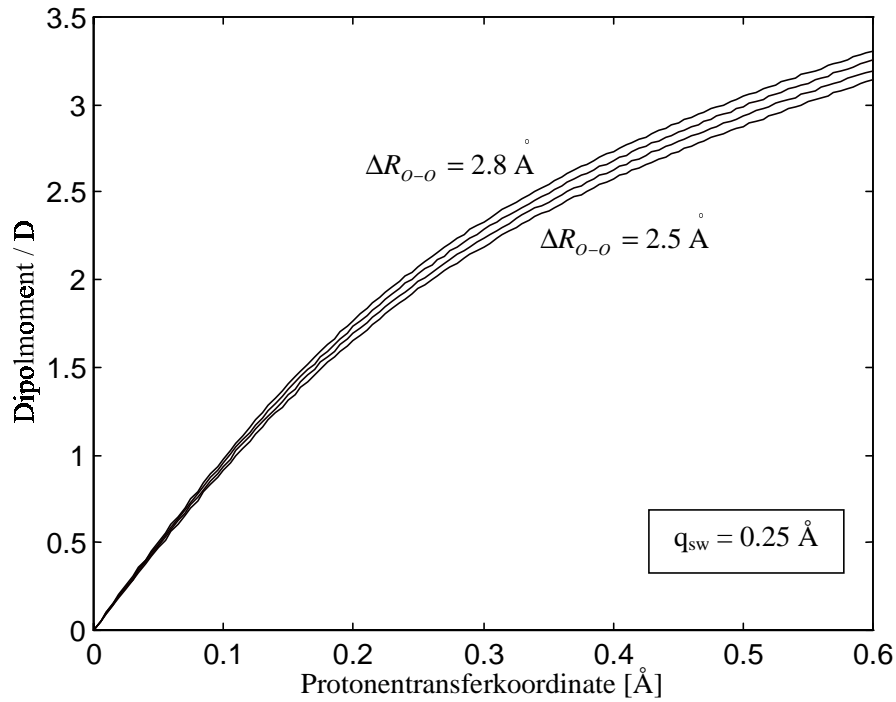


Fig. 2.3 Dipolmoment des H_5O_2^+ Komplexes in Abhängigkeit der Position des Protons entlang der Transferkoordinate q nach Gl. 2.18 (gefittete Kurve). Die Grafiken wurden für verschiedene O-O Abstände $\Delta R_{\text{O-O}}$ erstellt. Die berechneten und die gefitteten Kurven sind nahezu identisch.

Die Umschaltfunktion wurde ferner zur Gestaltung des Übergangs der Kraftfelder beider Grenzstrukturen genutzt. Folglich erfahren die solvatisierenden Moleküle eine Wechselwirkung, die der Verteilung des Protons im H_5O_2^+ Komplex entspricht. Für das transferierte Proton ergibt sich dann der Hamiltonian $H(q)$ in der folgenden Form:

$$\begin{aligned}
 H(q) = & -\frac{\hbar^2}{2m_p} \Delta_q + V_{\text{vacuum}}^{\text{HB}}(q; \|\Delta \bar{R}_{\text{O-O}}\|) \\
 & + \left[\Delta V_1 + \frac{m_p}{2} (\dot{\vec{r}}_1^P)^2 \right] \cdot w_1(q) \\
 & + \left[\Delta V_2 + \frac{m_p}{2} (\dot{\vec{r}}_2^P)^2 \right] \cdot \{1 - w_1(q)\}
 \end{aligned} \tag{2.19}$$

hierbei sei:

q die Koordinate entlang der Verbindungsachse der Akzeptorpositionen \vec{r}_1^P und \vec{r}_2^P (siehe auch Fig. 2.2).

ΔV_j die Änderung der potentiellen Energie, die durch Ersetzen von H_2O durch H_3O^+ an der Stelle des Moleküls j ($j=1,2$) entsteht.

$$\Delta V_j = V_j^{\text{H}_3\text{O}^+} - V_j^{\text{H}_2\text{O}}$$

$w_1(q)$ die Umschaltfunktion für den Übergang ΔV_1 zu ΔV_2 in Abhängigkeit der Reaktionskoordinate.

$$w_2(q) = 1 - w_1(q)$$

Unter Normalbedingungen sind elektronisch angeregte Zustände nicht nennenswert populiert. Zur Berücksichtigung angeregter Protonenzustände wurde in einer adiabatischen Simulation die Differenz $E_1 - E_0$ der ersten beiden Energie-Eigenzustände bestimmt. Fig. 2.4 zeigt die Häufigkeitsverteilung der ersten Anregungsenergie in Einheiten von $k_B T$ ($T = 300\text{K}$). Bei Zimmertemperatur können angeregte protonische Zustände vernachlässigt werden. Folglich kann die Simulation adiabatisch im Rahmen der TDSCF Näherung durchgeführt werden. Die Berücksichtigung höherer Vibrationszustände ist grundsätzlich möglich, erfordert jedoch die Implementierung eines MC-TDSCF Ansatzes. In diesem Falle kann das angeregte Proton nicht mehr als einfaches Wellenpaket angesehen werden. Seine Wahrscheinlichkeitsverteilung kann einen bimodalen Verlauf annehmen. Damit wird die Berechnung der Hellman-Feynman Kräfte im Rahmen des TDSCF Ansatzes unzulässig, da die zugrundeliegende Mittelung eine zu grobe Vereinfachung der Protonenverteilung darstellt [49]. Eine MC-TDSCF Simulation des Protonentransfers in Wasser wurde von Hammes-Schiffer und Tully vorgestellt [26,27]. Hierbei wurde die Ausbildung mehrerer Konfigurationen anhand des *surface hopping* Verfahrens modelliert. Kürzlich veröffentlichte Hammes-Schiffer eine Gegenüberstellung der TDSCF und MC-TDSCF Ansätze für die Behandlung des Protonentransfers [70]. Hier konnte die Eignung des *surface hopping* Verfahrens zur Simulation von Systemen, die nur unzureichend durch den TDSCF-Ansatz beschrieben werden, gezeigt werden.

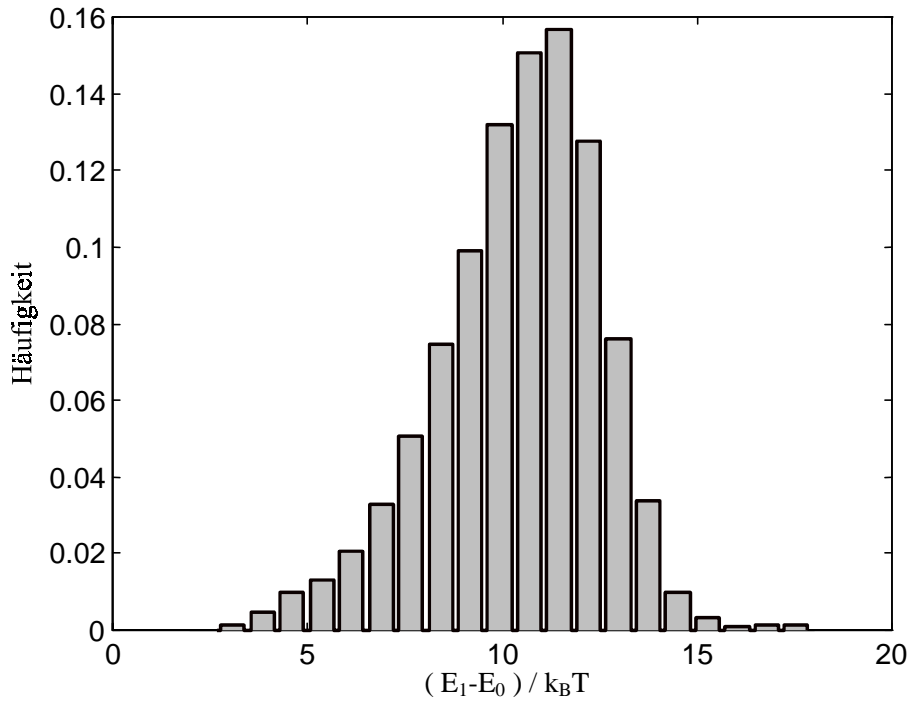


Fig. 2.4 Häufigkeitsverteilung der zur Anregung aus dem Grundzustand benötigten Energie in Einheiten von $k_B T$ ($T=300K$).

Als Basisfunktionen zur Lösung der Eigenwertgleichung des Hamiltonians nach Gl. (2.19) durch einen TDSCF-Ansatz bieten sich die Eigenlösungen des isolierten $H_5O_2^+$ -Komplexes an. Der Ansatz für den protonischen Zustand $|\psi(t)\rangle$ liebt sich damit als:

$$|\psi(t)\rangle = \sum_i c_i \cdot |\phi_i^{vacuum}\rangle \quad (2.20)$$

Die Basisfunktionen wurden für verschiedene O-O-Abstände berechnet. Zu jedem Zeitschritt wird die Wellenfunktion in derjenigen Basis dargestellt, die dem vorliegenden O-O Abstand entspricht. Dadurch reduziert sich der Erwartungswert der Energie auf die Form:

$$\begin{aligned}
\langle H \rangle &= \sum_{i,j} c_j^* c_i \cdot \langle \varphi_j^{vacuum} | H | \varphi_i^{vacuum} \rangle \\
&= \sum_i |c_i|^2 \mathcal{E}_i^{vacuum} \\
&\quad + \left[\Delta V_1 + \frac{m_P}{2} (\dot{\tilde{r}}_1^P)^2 \right] \cdot \sum_{i,j} c_j^* c_i \langle \varphi_j^{vacuum} | w_1 | \varphi_i^{vacuum} \rangle \\
&\quad + \left[\Delta V_2 + \frac{m_P}{2} (\dot{\tilde{r}}_2^P)^2 \right] \cdot \sum_{i,j} c_j^* c_i \langle \varphi_j^{vacuum} | w_2 | \varphi_i^{vacuum} \rangle
\end{aligned} \tag{2.21}$$

Die in Gl. (2.21) vorkommenden Matrixelemente sowie die für die Basistransformationen benötigten Skalarprodukte wurden im Vorfeld der Simulation berechnet und tabellarisiert. Diese Wahl der Basisfunktionen erwies sich als besonders effizient. Zur Beschreibung der ersten beiden Protonenzustände reichen bereits die ersten sechs Vakuum-Eigenlösungen aus. Die Lösung der Schrödingergleichung reduziert sich damit auf die Diagonalisierung einer 6x6 Matrix.

2.5 Wechselwirkung zwischen den quantenmechanischen und klassischen Freiheitsgraden

Der Einfluß der klassischen Freiheitsgrade auf das Quantensystem kann durch die im vorigem Abschnitt beschriebenen effektiven Potentiale gewährleistet werden. Die Modellierung der Wechselwirkung des quantenmechanisch behandelten Protons auf seine Umgebung muß auf konsistente Weise erfolgen. Im Rahmen des TDSCF Formalismus werden die entsprechenden Kräfte anhand des Hellmann-Feynman Theorems modelliert. Diese Kräfte werden damit durch Erwartungswerte beschrieben.

$$\begin{aligned}
\bar{F}_{atom} &= -\nabla_{\tilde{r}_{atom}} \langle H \rangle \\
&= -\nabla_{\tilde{r}_{atom}} \left\langle -\frac{\hbar^2}{2m_P} \Delta_q + V_{vacuum}^{HB} (\Delta R_{O-O}) \right\rangle \\
&\quad - \nabla_{\tilde{r}_{atom}} \left\langle w_1 \cdot \Delta V_1 + w_1 \frac{m_P}{2} (\dot{\tilde{r}}_1^P)^2 \right\rangle \\
&\quad - \nabla_{\tilde{r}_{atom}} \left\langle (1-w_1) \cdot \Delta V_2 + (1-w_1) \frac{m_P}{2} (\dot{\tilde{r}}_2^P)^2 \right\rangle
\end{aligned} \tag{2.22}$$

Der erste Term in diesem Ausdruck verschwindet in der Berechnung der Kräfte auf die Atome außerhalb des H_5O_2^+ -Komplexes. Der Rest kann in die folgende Form umgewandelt werden:

$$\begin{aligned}
 \vec{F}_{\text{solv.atom}} &= - \nabla_{\vec{r}_{\text{solv.atom}}} \left\langle w_1 \cdot \Delta V_1 + w_1 \frac{m_P}{2} (\dot{\vec{r}}_1^P)^2 \right\rangle \\
 &\quad - \nabla_{\vec{r}_{\text{solv.atom}}} \left\langle (1-w_1) \cdot \Delta V_2 + (1-w_1) \frac{m_P}{2} (\dot{\vec{r}}_2^P)^2 \right\rangle \\
 &= - p_1 \cdot \nabla_{\vec{r}_{\text{solv.atom}}} \Delta V_1 - p_2 \cdot \nabla_{\vec{r}_{\text{solv.atom}}} \Delta V_2 \\
 p_1 &= \langle w_1 \rangle \quad p_2 = 1 - p_1
 \end{aligned}
 \tag{2.23}$$

Interpolation der Potentialterme werden auch die Hellmann-Feynman Kräfte durch einen stetigen Übergang des Kraftfelds modelliert. Anstelle der Modulation durch die Umschaltfunktion treten hier ihre Erwartungswerte und damit die Protonierungswahrscheinlichkeiten. Bei der Berechnung der Kräfte auf die klassisch behandelten Atome des H_5O_2^+ -Komplexes müssen alle Terme der Gl. (2.22) berücksichtigt werden. Die Differentiation des ersten Terms ergibt die Wechselwirkung der beiden Moleküle innerhalb des Komplexes. Da das Protonenpotential nur nach der Transferkoordinate und dem Sauerstoffabstand parametrisiert wurde, kann der daraus abgeleitete Kraftterm die Abhängigkeit von der Orientierung der Wassermoleküle nicht wiedergeben. Eine Ausdehnung des Parameterraums auf alle beteiligten Freiheitsgrade würde jedoch den Aufwand der *ab initio* Rechnung vervielfachen. Daher wurde anstelle dieses Kraftterms das Hydronium-Wasser Kraftfeld verwendet. Dieses reproduziert die Abstandsabhängigkeit und liefert eine Näherung für die Richtungsabhängigkeit. Bei der Bestimmung des zweiten Kraftterms kann analog zu Gl. (2.23) verfahren werden. Es muß jedoch berücksichtigt werden, daß die Protonenakzeptorpositionen von den Koordinaten der klassisch behandelten Atome des Komplexes abhängen.

$$\begin{aligned}
\bar{F}_{compl.atom} &= -\nabla_{\bar{r}_{compl.atom}} \left\langle -\frac{\hbar^2}{2m_P} \Delta_q + V_{vacuum}^{HB} (\Delta R_{O-O}) \right\rangle \\
&\quad - \nabla_{\bar{r}_{compl.atom}} \left\langle w_1 \cdot \Delta V_1 + w_1 \frac{m_P}{2} (\dot{\bar{r}}_1^P)^2 \right\rangle \\
&\quad - \nabla_{\bar{r}_{compl.atom}} \left\langle w_2 \cdot \Delta V_2 + w_2 \frac{m_P}{2} (\dot{\bar{r}}_2^P)^2 \right\rangle \\
&= -\nabla_{\bar{r}_{compl.atom}} \left\langle -\frac{\hbar^2}{2m_P} \Delta_q + V_{vacuum}^{HB} (\Delta R_{O-O}) \right\rangle \\
&\quad - p_1 \cdot \partial_{\bar{r}_{compl.atom}} \Delta V_1 - p_2 \cdot \partial_{\bar{r}_{compl.atom}} \Delta V_1 \\
&\quad - p_1 \cdot \frac{d\bar{r}_1^P}{d\bar{r}_{compl.atom}} \cdot \partial_{\bar{r}_1^P} \left(\Delta V_1 + \frac{m_P}{2} (\dot{\bar{r}}_1^P)^2 \right) \\
&\quad - p_2 \cdot \frac{d\bar{r}_2^P}{d\bar{r}_{compl.atom}} \cdot \partial_{\bar{r}_2^P} \left(\Delta V_2 + \frac{m_P}{2} (\dot{\bar{r}}_2^P)^2 \right)
\end{aligned} \tag{2.24}$$

Die beiden letzten Summanden lassen sich eliminieren, falls in die klassische Molekular Dynamik Simulation zwei virtuelle Teilchen integriert werden:

$$\begin{aligned}
&p_i \cdot \partial_{\bar{r}_i^P} \left(\Delta V_i + \frac{m_P}{2} (\dot{\bar{r}}_i^P)^2 \right) \\
&= p_i \cdot \partial_{\bar{r}_i^P} \Delta V_i + p_i \cdot m_P \dot{\bar{r}}_i^P \frac{\partial \dot{\bar{r}}_i^P}{\partial \bar{r}_i^P} = -\bar{F}_i^P + m_i \ddot{\bar{r}}_i^P = 0 \\
&\left(m_i = p_i \cdot m_P ; \bar{F}_i^P = -p_i \cdot \partial_{\bar{r}_i^P} \Delta V_i \right) \quad i = 1, 2
\end{aligned} \tag{2.25}$$

Dies zeigt, daß in der klassischen Simulation das Proton in zwei virtuelle Teilchen entsprechend der Protonierungswahrscheinlichkeiten p_1 und p_2 aufgeteilt wird. Die Trajektorien der Akzeptorplätze der Moleküle 1 und 2 werden durch die klassische Dynamik behandelt. Der einzige Quantenfreiheitsgrad ist somit die Möglichkeit des Protonenübergangs von einer Akzeptorstelle zur nächstgelegenen. Alle verbleibenden Freiheitsgrade werden klassisch beschrieben.

2.6 Grenzen des Modells

Die Beschränkung der Quantenfreiheitsgrade auf nur ein Proton stellt eine starke Vereinfachung dar. Dies ist besonders dann problematisch, wenn die Beschreibungsart von quantenmechanisch zu klassisch bzw. umgekehrt wechselt. Die Umwandlung eines Quantenteilchens in ein klassisches Teilchen entspricht im Rahmen dieses Modells der Veränderung der Protonierungswahrscheinlichkeiten in die diskreten Werte Eins bzw. Null. Für die Zulässigkeit dieser Vereinfachung ist es daher erforderlich, daß in einem solchen Falle die Wellenpakete stark lokalisiert sind, d.h. die Protonierungswahrscheinlichkeiten Werte nahe Eins bzw. Null haben. Durch die Abweichungen von diesen „klassischen“ Werten bewirken die Beschreibungswechsel Fluktuationen in der Energie und im Impuls des Systems. Die Lokalisierung der Wellenpakete zum Zeitpunkt des Beschreibungswechsels wird im folgendem Abschnitt untersucht. Die damit verbundenen Schwankungen erwiesen sich als vernachlässigbar.

Im folgendem Kapitel wird gezeigt, daß das Modell trotz seiner Vereinfachungen geeignet ist, um die Migration eines Protons in wäßriger Umgebung zu simulieren. Aufgrund seiner numerischen Vorteile können darüber hinaus Probleme, die durch mangelnde statistische Vielfalt oder langsame Relaxationsprozesse entstehen, bewältigt werden.

3 Simulation der Protonendiffusion in Wasser

Das im vorigen Kapitel beschriebene Modell wurde zunächst zur Simulation der Diffusion eines Protons in Wasser verwendet. Das überschüssige Proton wurde hierbei in eine im Gleichgewicht vorliegende Simulationsbox von 1000 Wassermolekülen eingefügt. Bei geeigneter Auswahl der Anfangskonfiguration stellt sich das System bereits innerhalb weniger Pikosekunden weitgehend auf die zusätzliche Ladung ein. Dennoch wurde vor der Aufnahme der Trajektorien weitere 25 ps äquilibriert, um sicherzustellen, daß das Proton im Gleichgewicht vorliegt.

Die folgenden Daten basieren auf 50 Trajektorien über jeweils 50 ps Simulationszeit.

3.1 Protonenverteilung in einem H_5O_2^+ Komplex

Zunächst wurde das Verhalten eines Protons innerhalb eines $\text{H}_3\text{O}^+\text{-H}_2\text{O} \Leftrightarrow \text{H}_2\text{O-H}_3\text{O}^+$ - Systems in wäßriger Umgebung untersucht. Fig. 3.1 zeigt den Verlauf der Protonierungswahrscheinlichkeit eines der beiden angrenzenden Wassermoleküle in einem Zeitraum von 10 ps. Anhand des in Abschnitt 2.3 beschriebenen Transfermodells wurde dann die Diffusion des Protons in Wasser simuliert. Die Protonierungswahrscheinlichkeiten zum Zeitpunkt des Beschreibungswechsels sind stets nahe Null bzw. Eins (Fig. 3.2). Da stets das Proton mit der größten Delokalisierung als Quantenteilchen behandelt wird, bedeutet dies, daß Delokalisierungen über mehr als zwei Wassermoleküle nicht von Relevanz sind. Das in Abschnitt 2.3 formulierte Transfermodell ist somit zur Beschreibung des Grotthuss-Mechanismusses [71] geeignet.

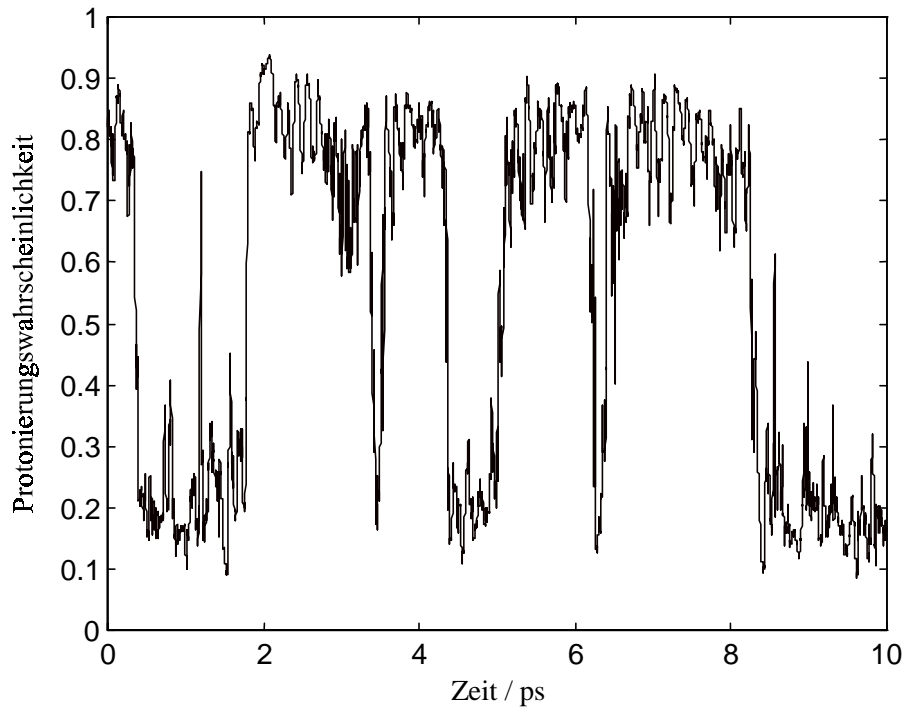


Fig. 3.1 Protonierungswahrscheinlichkeit eines Wassermoleküls in einem $\text{H}_3\text{O}^+-\text{H}_2\text{O}$ System in Wasser als Funktion der Zeit.

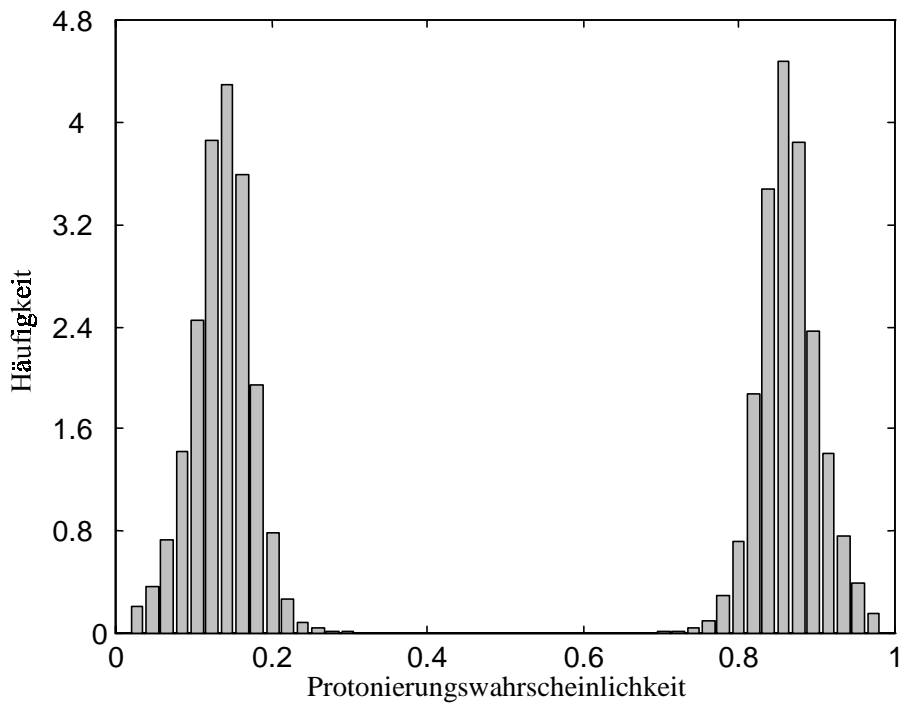


Fig. 3.2 Häufigkeitsverteilung der Protonierungswahrscheinlichkeiten der an das transferierende Proton angrenzenden Wassermoleküle zum Zeitpunkt des Beschreibungswechsels der Protonen.

Die in Fig. 3.1 erkennbare Dominanz von Protonierungswahrscheinlichkeiten nahe Null bzw. nahe Eins ist charakteristisch für die Solvatation von überschüssigen Protonen in Wasser. Das

Proton ist zu etwa 90 % an ein einzelnes Wassermolekül fixiert. H_5O_2^+ Komplexe liegen zu etwa 10 % vor (siehe Fig. 3.3).

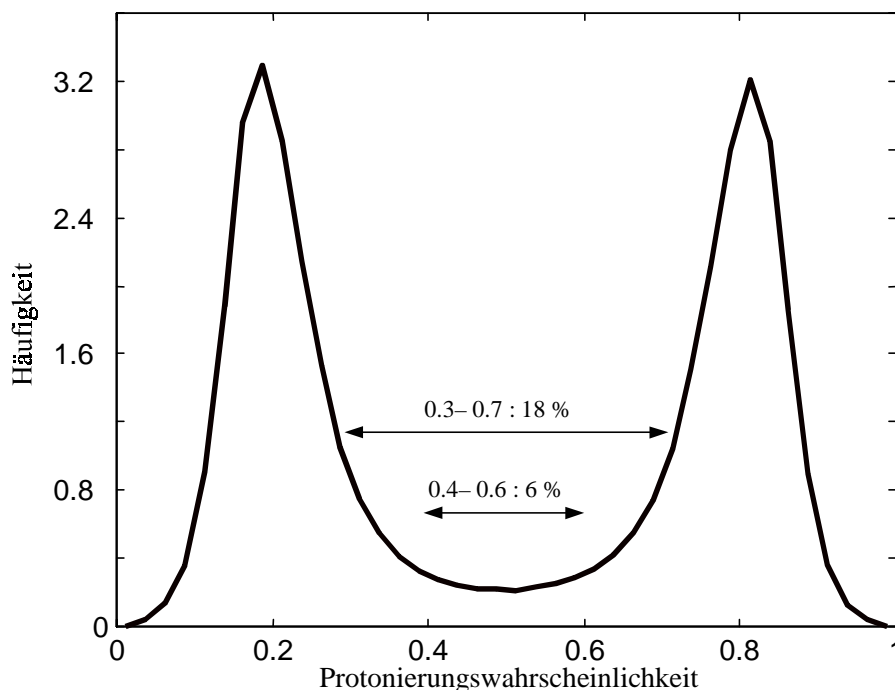


Fig. 3.3 Häufigkeitsverteilung der Protonierungswahrscheinlichkeiten der an das transferierende Proton angrenzenden Wassermoleküle. Die Integration der Bereiche $p = 0.3-0.7$ bzw. $p = 0.4-0.6$ ergeben Wahrscheinlichkeiten von 18 % und 6 % für das Antreffen von Zundel Komplexen.

3.2 Lebensdauer von H_9O_4^+ Komplexen

Das überschüssige Proton ist in Wasser zumeist an ein einzelnes Molekül angelagert. Es kann also durch eine Folge von H_9O_4^+ Strukturen unter zwischenzeitlicher Bildung von H_5O_2^+ Komplexen beschrieben werden. Die Geschwindigkeitskonstante der Reaktion $\text{H}_3\text{O}^+ \cdot \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} \cdot \text{H}_3\text{O}^+$ ist experimentell zugänglich [72-74]. Die daraus abgeleitete mittlere Lebensdauer der Eigenkomplexe variiert zwischen 1.2 ps und 1.7 ps.

Diese Zeit kann jedoch nicht direkt mit der Verweildauer des Protons bei einem Wassermolekül verglichen werden. Im Falle eines H_5O_2^+ Komplexes kann das Proton sehr schnell innerhalb derselben Wasserstoffbrücke vor und zurück transferiert werden, ohne das sich dabei Eigenkomplexe ausbilden (Fig. 3.1, siehe auch [45,63]). Diese Fluktuationen in den Protonierungswahrscheinlichkeiten verlaufen etwa eine Größenordnung schneller als der Wechsel von einer H_9O_4^+ Struktur zur anderen. Es existieren folglich zwei Transferprozesse auf unterschiedlichen Zeitskalen; ein reiner Nicht-Markov Prozeß innerhalb derselben

Wasserstoffbrücke und der Übergang zwischen Eigenkomplexen, der den eigentlichen Transport der protonischen Ladung bewirkt. Die oben aufgeführten Lebensdauern entsprechen der Verweildauer des Protons innerhalb eines H_9O_4^+ Komplexes. Ihre Berechnung aus den Simulationsdaten nach dem folgenden Schema durchgeführt.

Das Proton befinde sich zum Zeitpunkt t_i beim Molekül B in Fig. 2.1. Zu einem späteren Zeitpunkt t' werde die Protonierungswahrscheinlichkeit eines benachbarten Moleküls A größer als 0.5. Nun befindet sich das Proton zum größten Teil bei A, es ist jedoch noch unbestimmt, ob es zurück transferiert wird, oder einen neuen Eigenkomplex bildet. Im ersten Fall wird die Zeit t' verworfen. Wird das Proton im weiteren zeitlichen Verlauf nicht zu A, sondern zu einem anderen Molekül C transportiert, so markiert t' das Ende des Eigenkomplexes um B und den Beginn eines neuen H_9O_4^+ Komplexes mit A als zentralem Wassermolekül, i.e. $t_{i+1} = t'$. Die Verteilung der nach diesem Algorithmus bestimmten Verweildauern $\tau_i = t_{i+1} - t_i$ ist in Fig. 3.4 gezeigt. Die mittlere Lebensdauer der Eigenkomplexe ergab sich zu $\tau(\text{H}_9\text{O}_4^+) = 1.3$ ps. Dieses Ergebnis liegt in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den experimentellen Befunden [72-74].

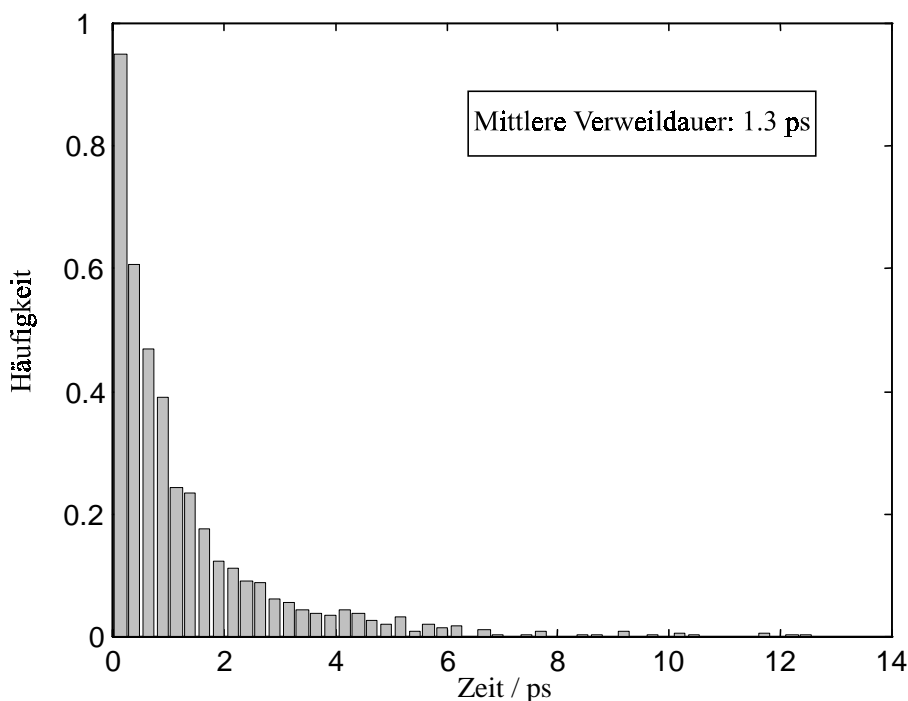


Fig. 3.4 Häufigkeitsverteilung der Verweilzeiten des überschüssigen Protons innerhalb von H_9O_4^+ Komplexen.

3.3 Diffusionskonstante des Protonentransports

Das gemischt klassisch quantenmechanische Modell erwies sich zur Simulation der Quanteneigenschaften des Protonentransports in Wasser als geeignet. Aufgrund seiner numerischen Effizienz können darüber hinaus relativ lange Simulationszeiträume erreicht werden. Dies ermöglichte die Berechnung des Selbstdiffusionskoeffizienten D der protonischen Ladung in Wasser. Hierzu wurde die Einsteinrelation verwendet.

$$D = \frac{\langle |\vec{r}(t) - \vec{r}(t_0)|^2 \rangle}{6 \cdot (t - t_0)} \quad (3.1)$$

Da im Mittel keinerlei gerichtete Kräfte auf das Proton wirken, muß seine Diffusion in alle Raumrichtung gleichartig erfolgen. Die Quadrate der Verschiebungen entlang drei senkrechter Raumrichtungen $\langle x^2 \rangle$, $\langle y^2 \rangle$ und $\langle z^2 \rangle$ wurden daher separat aufgetragen (Fig. 3.5). Aus den linearen Regressionen ermittelte sich die Diffusionskonstante zu $D = 12 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$, der experimentelle Wert liegt bei $9.31 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ [75]. In Anbetracht der Einfachheit des Modells ist diese Übereinstimmung als sehr gut zu bewerten.

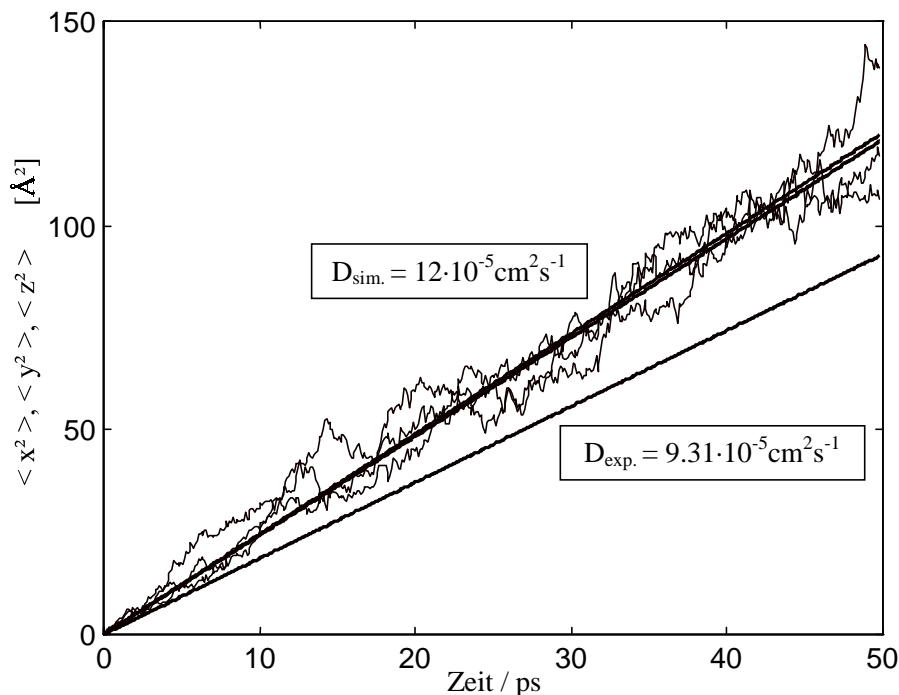


Fig. 3.5 Mittleres Verschiebungsquadrat des Protons in drei orthogonale Raumrichtungen als Funktion der Zeit. Durch lineare Regression läßt sich die Diffusionskonstante zu $12 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ bestimmen.

3.4 Mechanismen der Protonentransferreaktion

In den Arbeiten von Schmidt und Brickmann [67-69] wurde die Diffusionskonstante eines starren H_3O^+ Ions zu $1.3 \cdot 10^{-5} \text{cm}^2 \text{s}^{-1}$ bestimmt. Der überwiegende Anteil des Ladungstransports erfolgt demnach durch den Grothuss Mechanismus [71]. Dieser kann in zwei Unterstufen aufgeteilt werden:

- (i) Die Formierung eines H_5O_2^+ Komplexes, i.e. die assoziative Reaktion
$$\text{H}_3\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_5\text{O}_2^+ \text{ und}$$
- (ii) Die Lokalisierung des Proton bei einem Wassermolekül, i.e. die Dissoziation
$$\text{H}_5\text{O}_2^+ \rightleftharpoons \text{H}_3\text{O}^+ + \text{H}_2\text{O}.$$

3.4.1 Bildung von H_5O_2^+ Komplexen

Die Analyse der Protonenverteilung in Abhängigkeit vom O-O Abstand der angrenzenden Wassermoleküle (Fig. 3.6) zeigt, das die Bildung von H_5O_2^+ Komplexen ($p \approx 0.5$) nur für Sauerstoffabstände unterhalb von 2.5 \AA vorkommt. Diese Bedingung ist für die meisten beobachteten Konfigurationen erfüllt (Fig. 3.7). Die starke Abhängigkeit der Protonierungswahrscheinlichkeiten vom O-O Abstand ist auf die Tatsache zurückzuführen, daß für geringe Abstände die Potentialbarriere des Protonenpotentials nahezu verschwindet (Fig. 3.8a, [67-69]). Das symmetrische Potential des Vakuumkomplexes wird durch die Wechselwirkung mit den umgebenden Molekülen moduliert. Dieser Einfluß kann sehr dominant werden, so daß das effektive Protonenpotential stark asymmetrisch wird. Der Solvent begünstigt die Lokalisierung des Protons an ein Wassermolekül, der so bewirkte Energieunterschied zwischen den beiden Akzeptorplätzen beträgt im Mittel ca. $\Delta V = \Delta V_2 - \Delta V_1 \approx 110 \text{ kJmol}^{-1}$ (siehe auch Gl. 2.19). Das für das solvatisierte $\text{H}_3\text{O}^+ - \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \text{H}_2\text{O} - \text{H}_3\text{O}^+$ System typische Protonenpotential ist in Fig. 3.8b dargestellt.

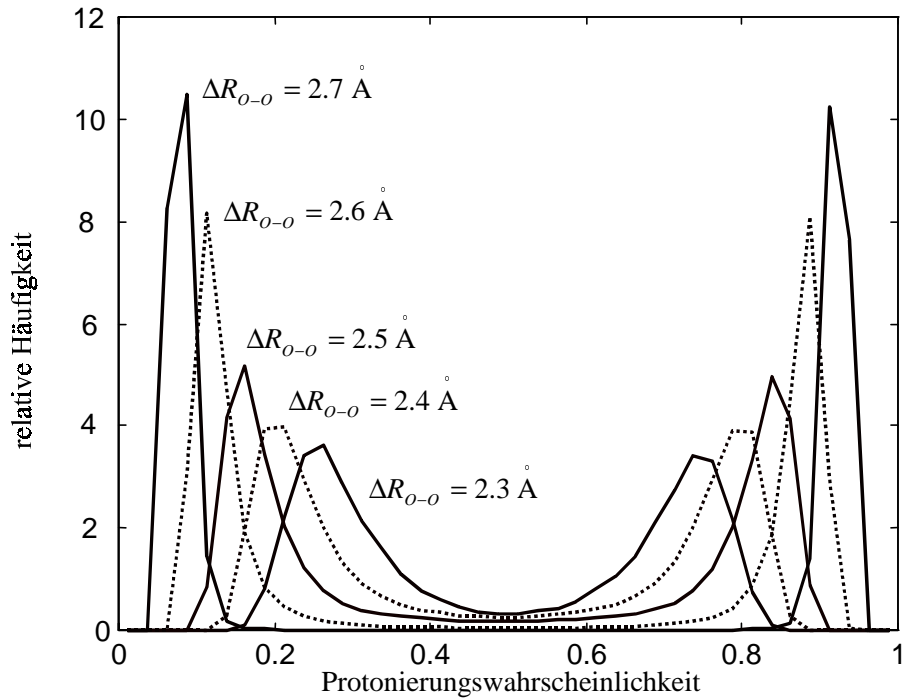


Fig. 3.6 Relative Häufigkeitsverteilungen der Protonierungswahrscheinlichkeiten der an das transferierende Proton angrenzenden Wassermoleküle. Die Darstellungen sind für jeden aufgeführten O-O Abstand separat normiert.

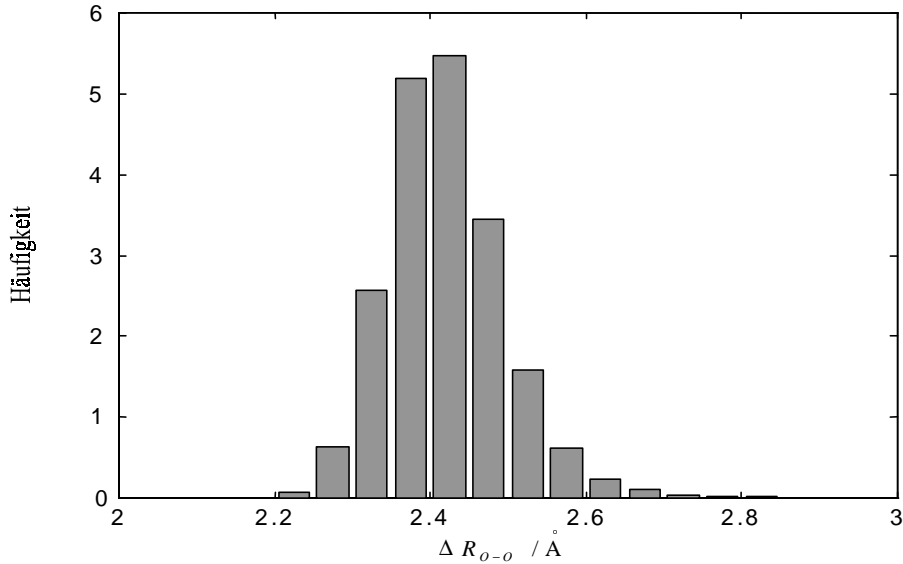


Fig. 3.7 Verteilung der O-O Abstände der beiden Wassermoleküle, die an das quantenmechanisch beschriebene Proton angrenzen.

Die Bedingung für die O-O Abstände zur Bildung von Zundel Komplexen ist somit nur hinreichend, jedoch nicht ausreichend. Die Formierung von H_5O_2^+ erfordert außerdem das Vorliegen eines symmetrischen Solventpotentials.

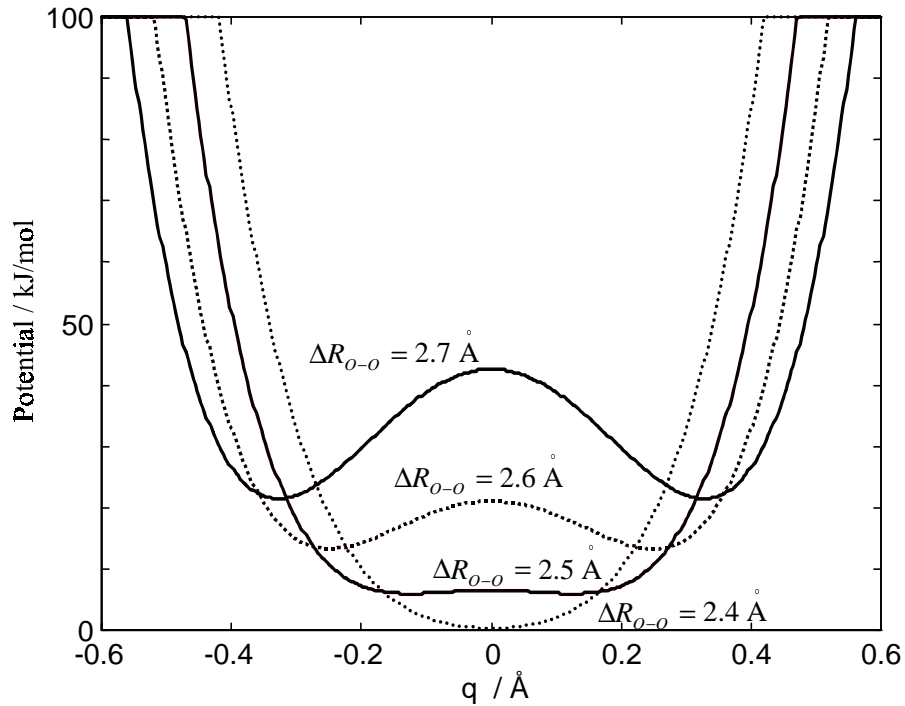


Fig. 3.8a Protonenpotential des isolierten H_5O_2^+ Systems. Bei abnehmenden O-O Abständen verringert sich die Potentialbarriere und verschwindet schließlich gänzlich. Ab 2.5 Å liegt die Barriere unterhalb der Grundzustandsenergie des Protons.

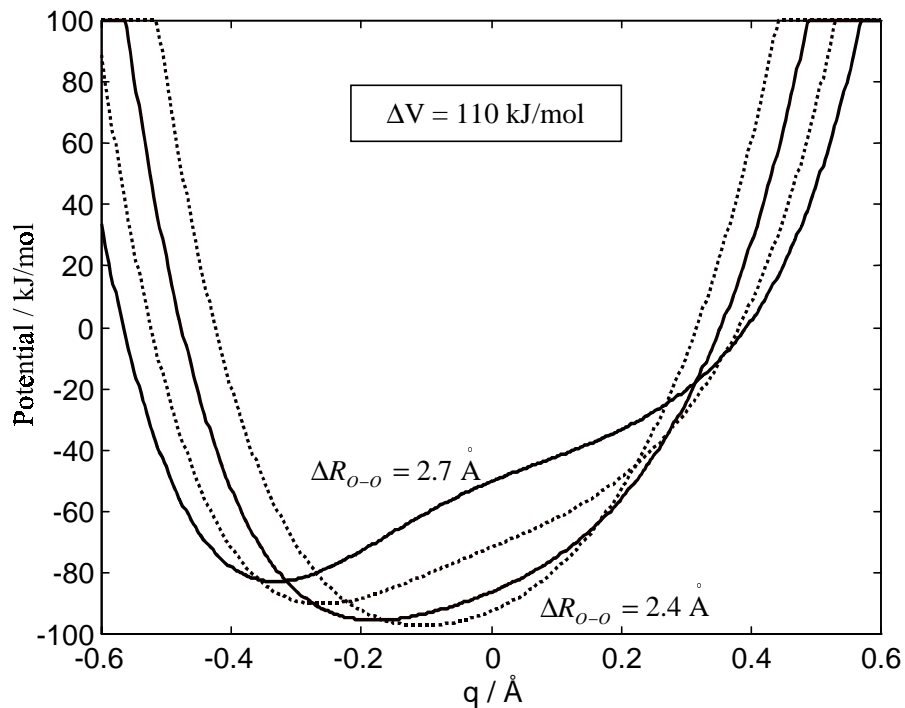


Fig. 3.8b Potential des Protons in einem asymmetrisch solvatisierten H_5O_2^+ System. Die Energiedifferenz von $\Delta V = 110 \text{ kJ/mol}$ ist typisch in wässriger Umgebung.

3.4.2 Lokalisierung des Protons ein Wassermolekül

Die Auflösung eines H_5O_2^+ Komplexes in ein Hydroniumion und ein Wassermolekül wird durch das solvatisierende Medium begünstigt. Eine geringe Bevorzugung einer Zuordnung durch ein asymmetrisches Protonenpotential verstärkt die Lokalisierung des Protons auf ein Wassermolekül. Hierdurch wird die Ausrichtung der Umgebung auf diese Seite des H_5O_2^+ Komplexes wiederum begünstigt. Diese sich gegenseitig verstärkende Effekte sind für die bevorzugte Ausbildung von Hydroniumionen verantwortlich zu machen. Der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Transferreaktion ist daher die Formierung des H_5O_2^+ Komplexes. Ein gegensätzliches Resultat wurde von Schmidt und Brickmann [67-69] auf der Grundlage einer Simulation starrer H_2O und H_3O^+ Moleküle erhalten. Dieses Modell basierte jedoch nur auf dem Sauerstoffabstandskriterium. Die quantenmechanische Betrachtung des H_5O_2^+ Komplexes ist daher für eine adäquate Beschreibung des Protons im Wasser unumgänglich.

3.4.3 Einfluß des Solvens auf den Protonentransfer

In diesem Abschnitt wird der Zusammenhang der Transferreaktion mit der umgebenden Wasserphase untersucht. Hierzu wurden die Abstandsverteilungen der Atome des Hydroniumions zu den Sauerstoffatomen der benachbarten Wassermoleküle bestimmt (siehe auch Anhang C). Es läßt sich erkennen, daß das Hydroniumion stets von drei Wassermolekülen umgeben ist (Fig. 3.9a). Dabei ist an die Wasserstoffatome des Ions jeweils das Sauerstoffatom eines Wassermoleküls angelagert (Fig. 3.9b). Bemerkenswerter Weise ändert sich diese Koordinierung auch dann nicht, wenn sich die Protonierungswahrscheinlichkeit des betrachteten Wassermoleküls verringert. Daraus kann geschlossen werden, daß sowohl das Molekül, auf welches das Proton übergeht, wie auch das Molekül, an dem das Proton zuvor angelagert war, ebenfalls nur dreifach koordiniert ist.

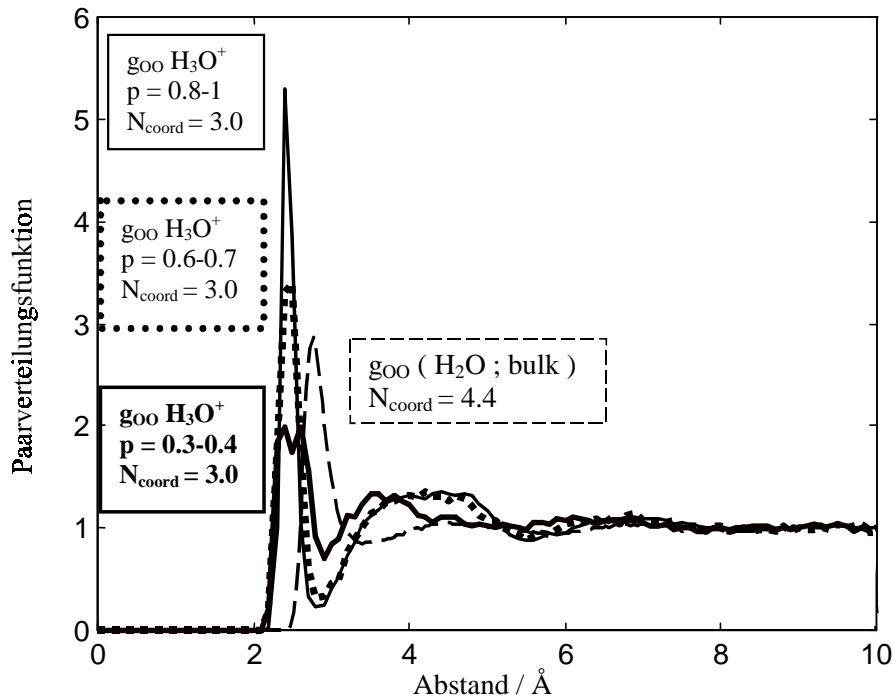


Fig. 3.9a Paarverteilungsfunktionen der Sauerstoffabstände eines Moleküls des H_5O_2^+ Komplexes und der umgebenden Wassermoleküle. Die g-Funktionen sind für verschiedene Protonierungswahrscheinlichkeiten des ausgewählten Moleküls getrennt dargestellt.

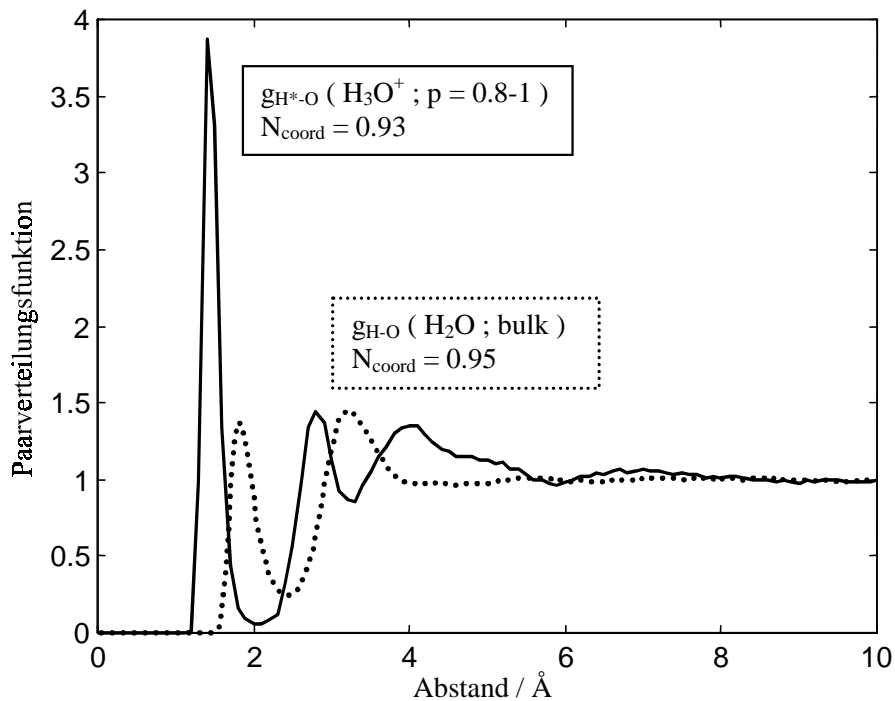


Fig. 3.9b Paarverteilungsfunktionen der Abstände der Wasserstoffatome eines Moleküls des H_5O_2^+ Komplexes und den Sauerstoffatomen der umgebenden Wassermoleküle.

Eine Betrachtung der g -Funktionen der Moleküle der ersten Solvatschale zeigt eine Veränderung der Koordinierung in Abhängigkeit von der Protonierungswahrscheinlichkeit des umlagerten Ions (Fig. 3.10). Die Nachbarmoleküle eines Hydroniumions haben eine Koordinationszahl von 3.6. Verringert sich die Protonierungswahrscheinlichkeit des Ions, so nähert sich die Koordinationszahl der von Wasser in der „bulk“-Phase an. Für diese Zusammensetzung der ersten Solvatschale läßt sich die folgende Erklärung angeben. Zwei der drei Wassermoleküle der unmittelbaren Umgebung des Protons sind „wasserartig“ koordiniert ($KZ \approx 4$). Das verbleibende Molekül ist hingegen „hydroniumartig“ koordiniert ($KZ \approx 3$). Dies ist das Molekül, auf welches das Proton bevorzugt übergeht. Dies deckt sich mit der Erfahrung, daß das überschüssige Proton sehr häufig innerhalb einer Wasserstoffbrücke zwischen zwei Molekülen vor und zurück wechselt.

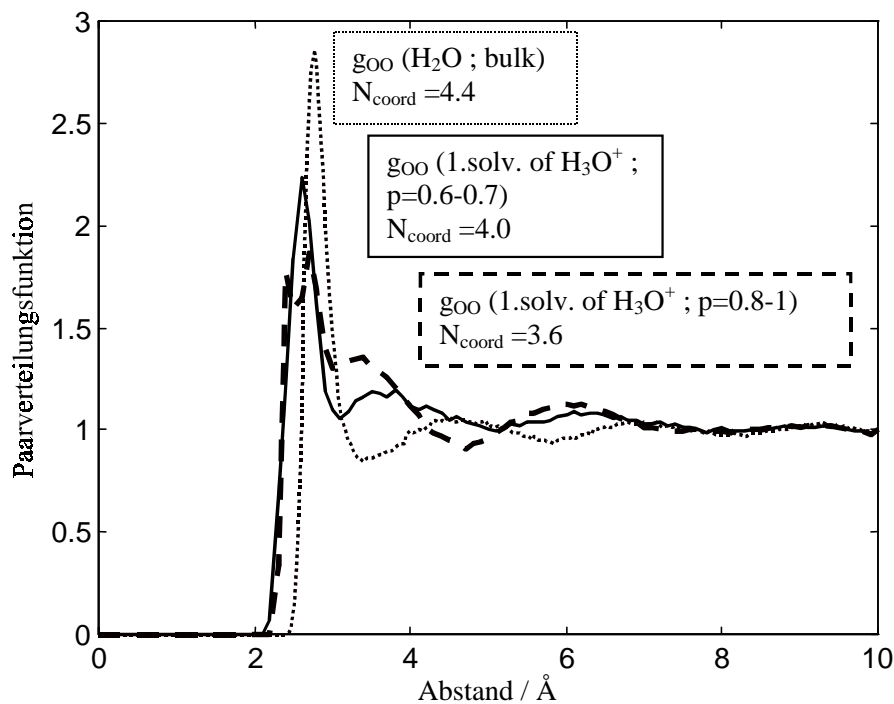


Fig. 3.10 Paarverteilungsfunktionen der Wassermoleküle der ersten Solvatschale des Wassermoleküls, an dem das Proton mit der größten Wahrscheinlichkeit lokalisiert ist. Die g -Funktionen sind für verschiedene Protonierungswahrscheinlichkeiten aufgetragen.

Das Proton lagert sich bevorzugt an unterkoordinierte Wassermoleküle an. Der Übergang des Protons auf ein benachbartes Molekül erfordert, daß dieses von nur drei Wassermolekülen umgeben ist. Die Transferreaktion basiert also auf der Abspaltung von Molekülen aus der zweiten Solvatschale des Hydroniumions.

Diese Ergebnisse stehen in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den Arbeiten von Marx und Parrinello [11,35], Voth et al. [13,44,45] sowie Borgis und Vuilleumier [63,64]. Somit konnte gezeigt werden, daß das vorgestellte Modell zu Simulation des Protonentransports in Wasser geeignet ist.

4 Protonentransport durch eine Phospholipidmembran

Anhand der Simulation der Protonenmigration in Wasser konnte die Eignung des Modells gezeigt werden. Nun kann die Anwendung auf größere Systeme erfolgen. In diesem Kapitel wird die Untersuchung der Protonenpermeation von Lipidmembrane beschrieben.

Das Grundgerüst biologischer Membrane besteht aus einer Doppelschicht von Lipidmolekülen. Unter den vorkommenden Lipiden nehmen die Phospholipide dabei den Hauptbestandteil der Membran ein. Diese Moleküle lassen sich in drei Teilbereiche unterteilen (Fig. 4.1, hier: DLPE). Eine polare Kopfgruppe, die sich aus einer negativ geladenen Phosphatgruppe und einem in der Regel positiv geladenen Fragment (hier: Ethanolamin) zusammensetzt. Die Phosphatgruppe ist mit einer Hydroxylgruppe des Rückgrats verestert. Das Rückgrat (*backbone*) des Lipids, meistens Glycerin, ist über die verbleibenden Hydroxylgruppen mit Fettsäuren verestert.

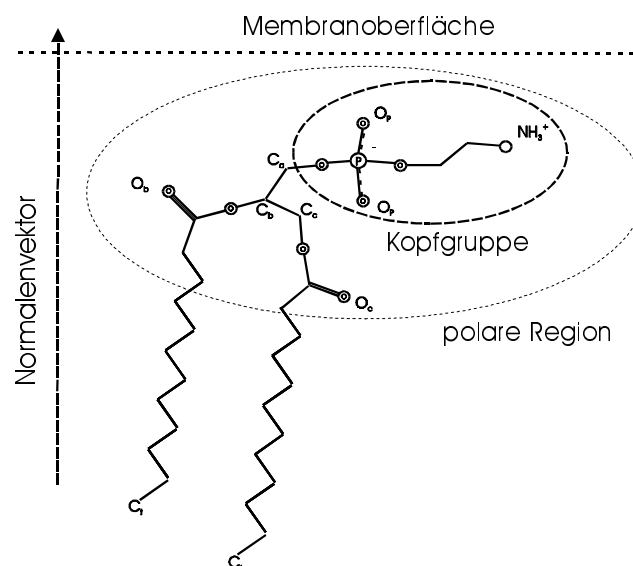


Fig. 4.1 2,3 Dilauroylphosphatidylethanolamin (DLPE).

Durch den Aufbau aus einer polaren Region und den hydrophoben Alkylketten sind die Phospholipide amphiphil. In wäßriger Umgebung ordnen sie sich daher so an, daß die hydrophile Regionen zum Wasser hin ausgerichtet sind und die hydrophoben Alkylketten aus der Wasserphase heraus weisen. Dies kann durch Bildung von Micellen oder Doppelschichten erfolgen (Fig. 4.2). Innerhalb der Lipiddoppelschichten sind die Lipidmoleküle beweglich und können als zweidimensionale Flüssigkeit angesehen werden. Darin gelöst können sich Proteine befinden durch die (u.a.) der primäre Stoffwechsel erfolgt.

Als sekundärer Stoffwechsel wird der Transport durch die Phospholipidschicht ohne Unterstützung durch andere Membranmoleküle bezeichnet.

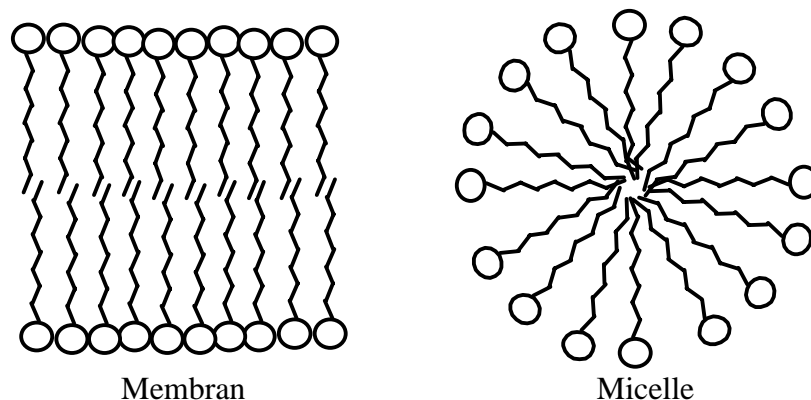


Fig. 4.2 Schematische Darstellung bevorzugter Anordnungen von Phospholipiden in Wasser.

Zur Erklärung der Ionenpermeation durch reine Lipidmembranen wird im Allgemeinen auf zwei unterschiedliche Mechanismusvorschläge zurückgegriffen. Nach dem *solubility-diffusion* Mechanismus [76-78] erfolgt der Transport über drei Zwischenstufen. Zunächst muß sich das transportierte Molekül aus der Wasserphase abtrennen und in den hydrophoben Bereich der Membran eindringen. Der Durchgang durch die Membran wird als diffuser Prozeß angenommen. Schließlich folgt das Auflösen in der Wasserphase auf der entgegengesetzten Seite der Membran. Der *pore* Mechanismus [79-86] geht von der Existenz von Wasserfäden in der Membran aus. Diese Poren können den Transport von hydrophilen Substanzen durch den hydrophoben Bereich erleichtern. Dieser Mechanismus erscheint insbesondere für den Transport von Ionen geeignet, da diese besonders hydrophil sind und daher nur mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit durch den hydrophoben Teil der Membran diffundieren.

Beide Transportmechanismen können durch makroskopische Modelle beschrieben werden. Hierin ist der Permeabilitätskoeffizient als Funktion des Durchmessers der Membran und anderer Größen gegeben. Die Abhängigkeit der Ionendurchlässigkeit von der Länge der Alkylketten der Lipid ist dabei unterschiedlich. Auf der Grundlage des *solubility-diffusion* Mechanismus würde die Permeabilitätszahl mit dem reziproken Membrandurchmesser abnehmen [76-78,87]. Die Stabilität und damit auch die Wahrscheinlichkeit der Existenz von Wasserporen verringert sich viel deutlicher bei zunehmender Membrandicke. Hier wird ein exponentielles Verhalten vorhergesagt [84,85].

In den Arbeiten von Deamer et al. [88,89] wurde die Durchlässigkeit von Protonen und Kalium sowie einiger nichtgeladener Referenzmoleküle für Phospholipiddoppelschichten

unterschiedlicher Alkylkettenlänge gemessen. Hieraus geht hervor, dass der diffusive Mechanismus stets zur molekularen Permeabilität beiträgt. Für hinreichend dünne Membranen dominiert jedoch der Transport durch Wasserporen. Der Übergang zwischen den beiden Mechanismen erfolgte bei einer Kettenlänge von 16-18 Kohlenstoffatomen. Dieses Ergebnis konnte durch MD Simulationen künstlich geformter Wasserfäden unterstützt werden. Berendsen et al. [90] bestimmten die Lebensdauer einer Wasserkette in einer Dipalmitoylphosphatidylcholin (DPPC, Kettenlänge: 16) Membran. Die Wasserpore zerfiel hierbei nach wenigen Pikosekunden. Ähnliche Simulationen wurden von Brickmann und Zahn an einer Dilauroylphosphatidylethanolamin (DLPE, Kettenlänge: 12) Membran durchgeführt [91,92]. Die Lebensdauer lag hier um 100 ps.

Für Doppelschichten genügend kurzkettiger Lipide sollte sich daher die bevorzugte Ionenleitung über Wasserporen zeigen lassen. Für Protonen gilt dies insbesondere, da die unterschiedlichen Größenordnungen der Permeabilitäten von Protonen (10^{-3} bis 10^{-6} cm s⁻¹) und anderen Ionen (10^{-12} bis 10^{-14} cm s⁻¹) als weiteres Indiz für die Existenz von Wasserfäden gewertet werden können [93]. Innerhalb von Wasserporen wäre die vergleichsweise große Durchlässigkeit der Protonen durch den Grothuss Mechanismus (vergl. Kap. 3) erklärbar. Bevor der Protonentransport durch eine DLPE Doppelschicht beschrieben wird, sollen noch einige strukturelle Eigenschaften der Membran zusammengefasst werden. Die Betrachtungen beschränken sich hierbei auf die für die Diskussion des Protonenpermeation benötigten Informationen über die Membran.

4.1 Strukturelle Eigenschaften der Biomembran

Im Rahmen der Dissertation von Dr. H. Vollhardt wurde eine Simulation der Membran im Gleichgewicht durchgeführt. Das behandelte System besteht aus 96 Lipid- und 2072 Wassermolekülen. Die hieraus berechneten strukturellen Eigenschaften befinden sich in ausgezeichneter Übereinstimmung mit von anderen Gruppen publizierten Abstands- und Dichteverteilungen ähnlicher Phospholipid-Membranen [94-98]. In den Abschnitten 4.1.1-4.1.3 beschriebenen Daten wurden durch Mittelwertbildungen von 2400 Konfigurationen aus insgesamt 1.2 ns Simulationszeit berechnet. Zur Vereinfachung ihrer Diskussion sei dabei die folgende Notation festgelegt (siehe auch Fig. 4.1).

O_{Wasser}	Sauerstoffatome der Wassermoleküle
N	Stickstoffatome der Ammoniumgruppen
H_{N}	Wasserstoffatome der Ammoniumgruppen
P	Phosphoratome der Phosphatgruppen
O_{P}	nichtveresterte Sauerstoffatome der Phosphatgruppen
$O_{\text{b}}, O_{\text{c}}$	Carbonyl-Sauerstoffatome der Fettsäurereste
C_{t}	terminale Kohlenstoffatome der Alkylketten

Tab. 4.1 Abkürzungen ausgewählter Atome des Systems

4.1.1 Verteilungen entlang der Oberflächennormalen der Membran

In Fig. 4.3a-d ist die Dichteverteilung entlang der Membransenkrechten einiger ausgewählter Atome dargestellt. Hierzu wurde die Projektion der Koordinaten auf die Normale der Membranoberfläche aufgemittelt. Der Beginn der Lipidschicht wird durch die Ammoniumgruppen markiert (Fig. 4.3b, durchgezogene Linie). Diese haben den gleichen Abstand vom Zentrum der Membran wie die Phosphoratome der Lipide (Fig. 4.3b, gestrichelte Linie). Folglich weisen die Kopfgruppen nicht aus der Membran heraus, sondern verlaufen eher parallel zur Membranoberfläche. Dies läßt sich durch die Ausbildung von Salzbrücken erklären. Eine genauere Untersuchung ist in Abschnitt 4.1.3 beschrieben. Die Wassermoleküle dringen bis zu etwa 10 Å in die Membran ein (Fig. 4.3a). Dies ist auf die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen an die Carboxyl-Sauerstoffatome der Alkylester ($O_{\text{b}}, O_{\text{c}}$) zurückzuführen. Diese liegen ca. 10 Å unterhalb der Kopfgruppen (Fig. 4.3c). Auf diesen Zusammenhang wird im folgenden Abschnitt näher eingegangen. Fig. 4.3d zeigt die Dichteverteilung der endständigen Kohlenstoffatome C_{t} der Alkylketten der oberen (gestrichelt) und unteren (durchgezogen) Lipidmoleküle. Aufgrund der periodischen Randbedingungen dringen Atome, welche die Boxgrenzen verlassen durch die gegenüberliegende Boxgrenze wieder in die Simulationszelle ein. Die Überschneidung beider Dichteverteilungen deutet eine Verzahnung der Alkylketten beider Monoschichten an.

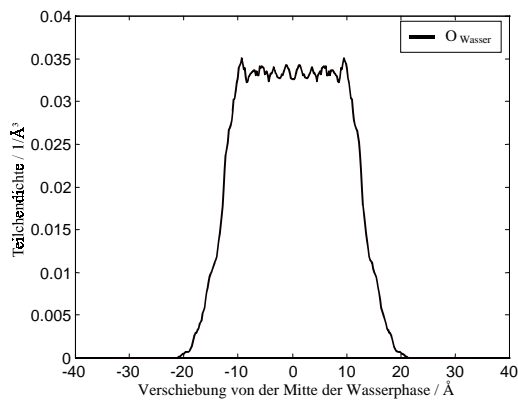


Fig. 4.3a
Häufigkeitsverteilung der
Sauerstoffatome der
Wassermoleküle

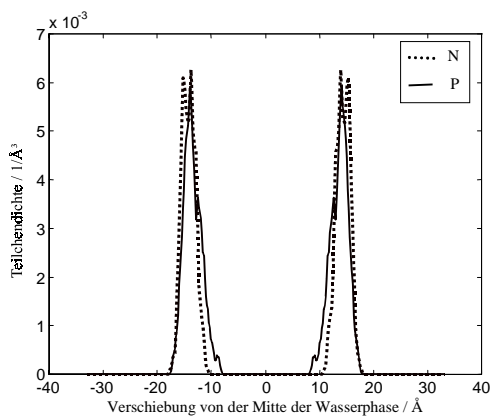


Fig. 4.3b
Häufigkeitsverteilung der
Phosphor- und Stickstoffatome der
Lipide

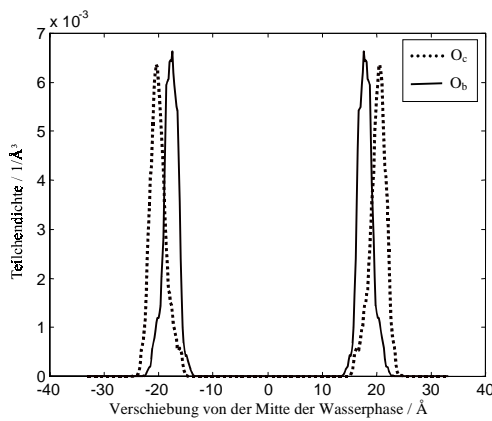


Fig. 4.3c
Häufigkeitsverteilung der
Carbonyl-Sauerstoffatome der
Lipide

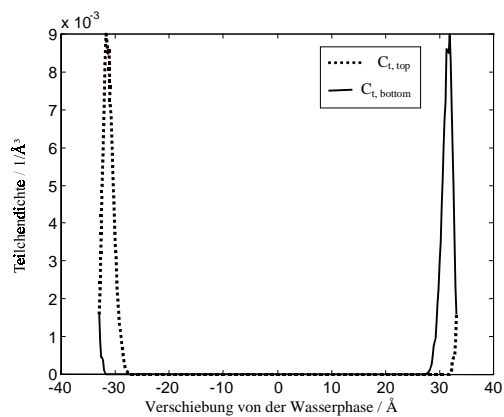


Fig. 4.3d Häufigkeitsverteilung
der äußersten Kohlenstoffatome
der Alkylketten

4.1.2 Hydratation der Lipide

Der Kopfbereich der Phospholipidmoleküle bietet einige Möglichkeiten zur Bildung von Wasserstoffbrücken. Diese werden nur teilweise mit Wassermolekülen ausgebildet. Die Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lipidmolekülen werden im folgenden Abschnitt beschrieben.

Die Analyse der Wasserstoffbrücken wurde anhand der radialen Abstandsverteilungsfunktion g durchgeführt (Anhang C).

Zunächst wurde die Verteilung der Abstände der Wasserstoffatome H_N der Ammoniumgruppe mit den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle berechnet. Die Integration über den ersten Peak liefert eine mittlere Koordinierung der Wasserstoffatome von 0.6 Sauerstoffatomen. Die Ammoniumgruppe ist demnach im Mittel von 1.8 Wassermolekülen benachbart (Fig. 4.4a). Die Paarkorrelationsfunktion der beiden nichtveresterten Sauerstoffatome O_p der Phosphatgruppe mit den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle ist in Fig. 4.4b dargestellt. Die Integration des ersten Maximums ergab eine Koordinationszahl von 1.9. Insgesamt sind 5 Wassermoleküle an die Phosphatgruppe angelagert (Fig. 4.4c). Zu den Carbonyl-Sauerstoffatome O_b , O_c der Alkylester dringen nur wenige Wassermoleküle vor. Die g -Funktionen der Abstände der Carbonyl-Sauerstoffatome O_b , O_c zu den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle weisen Koordinationszahlen von 0.7 bzw. 0.3 auf (Fig. 4.4d).

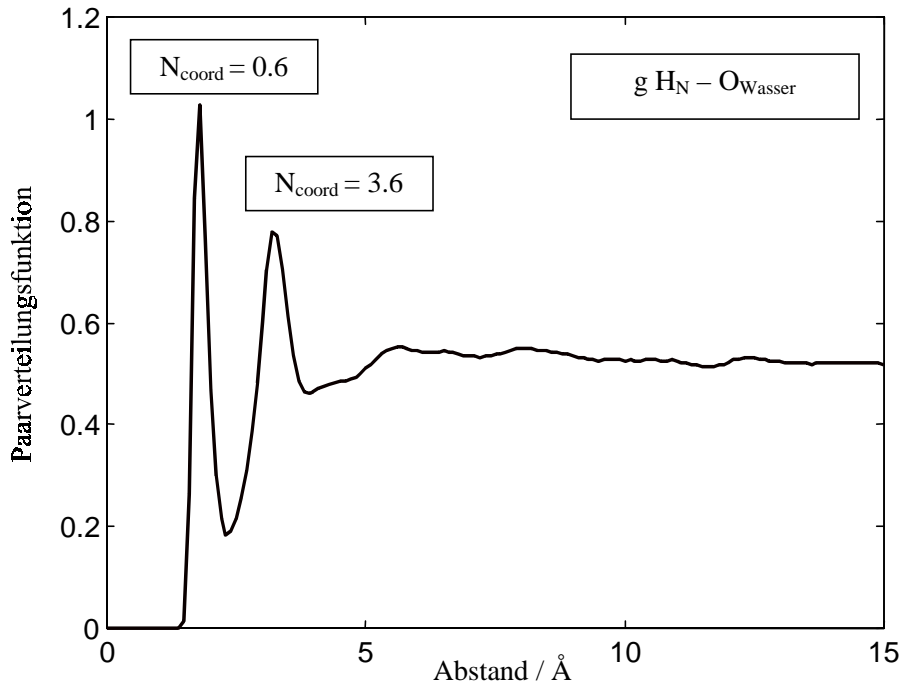


Fig. 4.4a Paarkorrelationsfunktion der Wasserstoffatome H_N der Ammoniumgruppe und den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle. Durch Integration des ersten Peaks ist eine Koordinierung der Ammoniumgruppe durch im Mittel ca. zwei Wassermoleküle festzustellen.

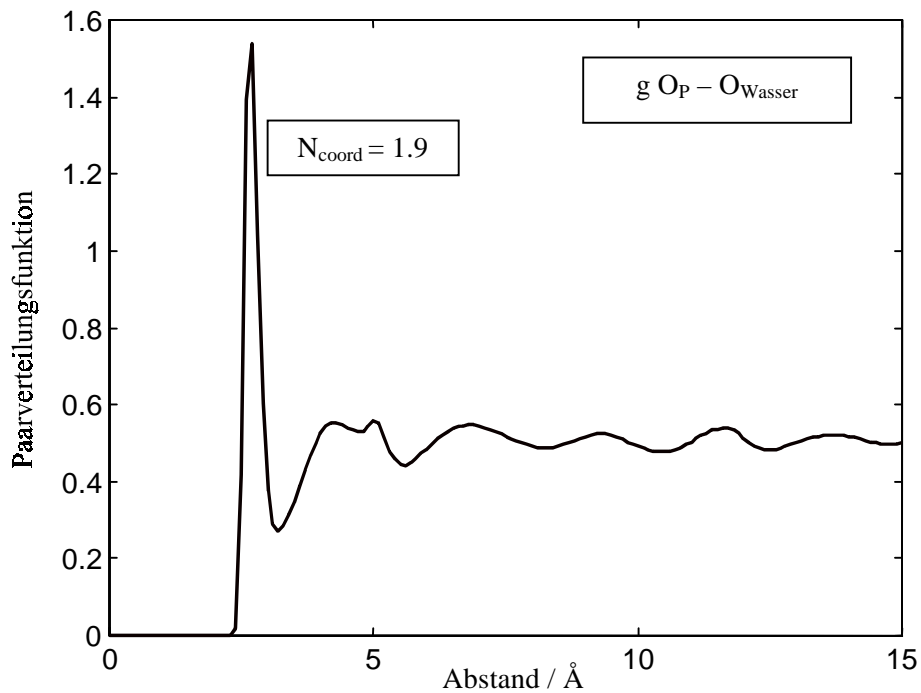


Fig. 4.4b Paarkorrelationsfunktion der nicht veresterten Sauerstoffatome O_P der Phosphatgruppe und den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle. Im Mittel sind ca. zwei Wassermoleküle an jedes dieser Sauerstoffatome gebunden.

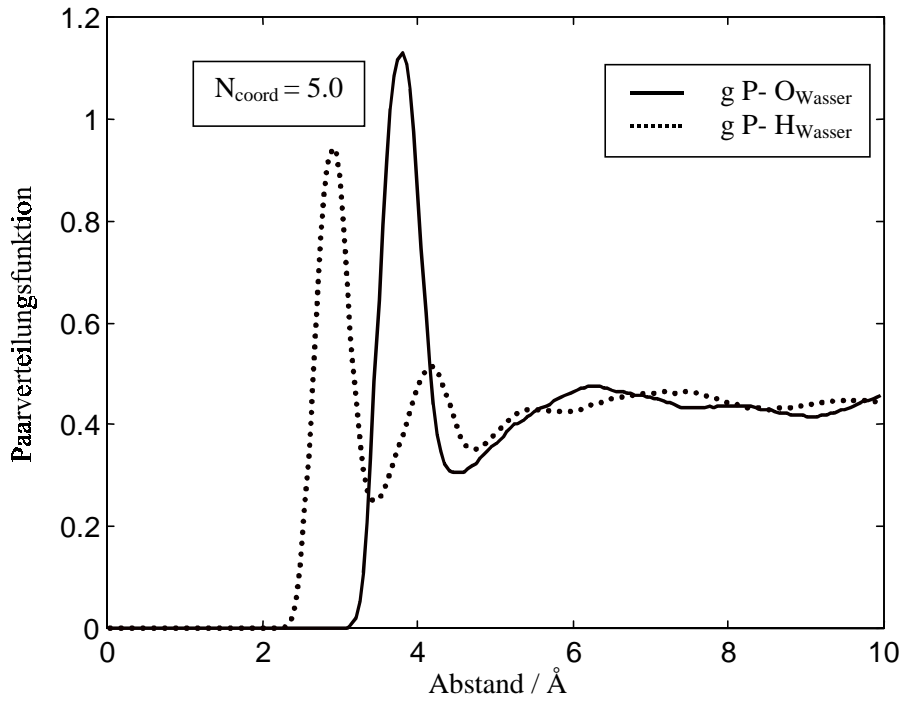


Fig. 4.4c Paarkorrelationsfunktion der Phosphoratome P und den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle.

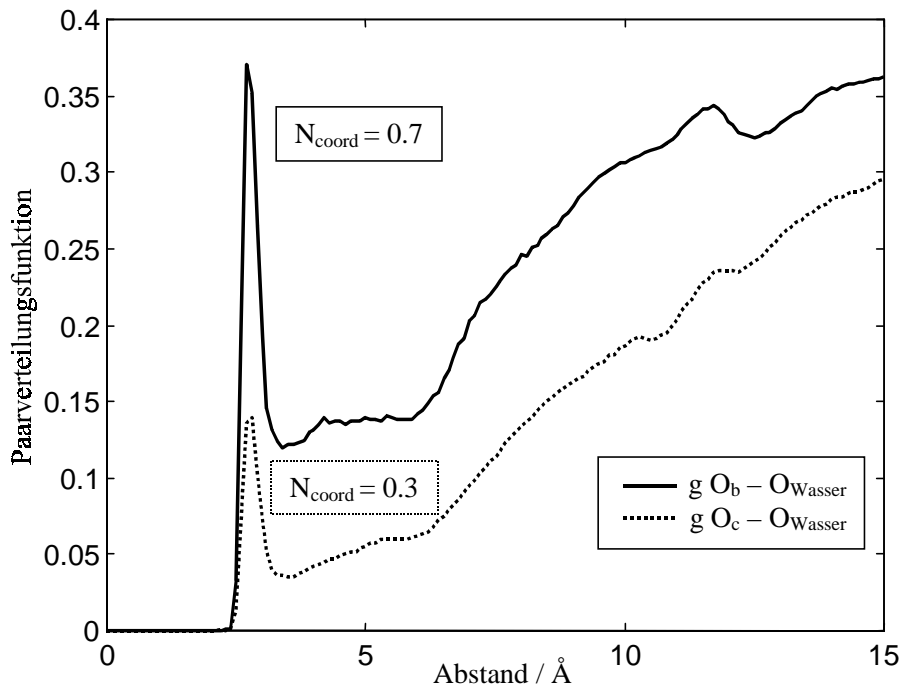


Fig. 4.4d Paarkorrelationsfunktion der Carbonyl-Sauerstoffatome O_b , O_c und den Sauerstoffatomen O_{Wasser} der Wassermoleküle.

4.1.3 Wasserstoffbrückenbindungen zwischen den Lipidmolekülen

In diesem Abschnitt soll die Fähigkeit der Ammoniumgruppe zur Ausbildung von Wasserstoffbrücken zu den endständigen Sauerstoffatomen O_p Phosphatgruppe (Fig. 4.5a) und zu den Carbonyl-Sauerstoffatome O_b , O_c der Alkylester (Fig. 4.5b) untersucht werden. Analog zum Vorgehen im Abschnitt 4.1.2 wurden die Paarkorrelationsfunktionen der Abstände der Stickstoffatome N der Ammoniumgruppen zu den Atomen O_p bzw. O_b und O_c berechnet. Die dargestellten Abstandsverteilungen beinhalten hierbei die Abstände von sowohl intra- als auch intermolekularen Wasserstoffbrücken. In den Darstellungen (Fig. 4.5a,b) ist die Normierungskonstante n nach Gl. C.1 so gewählt, daß die Paarverteilungsfunktion asymptotisch gegen eins geht.

Im Mittel ist jede Ammoniumgruppe etwa an ein Sauerstoffatom der Phosphatgruppe angelagert (Fig. 4.5a). Unter Berücksichtigung der umgebenden Wassermoleküle (Abschnitt 4.1.2, Fig. 4.4a) bildet also jedes Wasserstoffatom der Ammoniumgruppe eine Wasserstoffbrücke aus. Davon werden etwa zwei mit Wassermolekülen und eine mit einer Phosphatgruppe gebildet. Eine Anbindung an die Carbonyl-Sauerstoffatome erfolgt nur selten. Es ergaben sich Koordinationszahlen von 0.02 (O_b) bzw. 0.14 (O_c) (Fig. 4.5b).

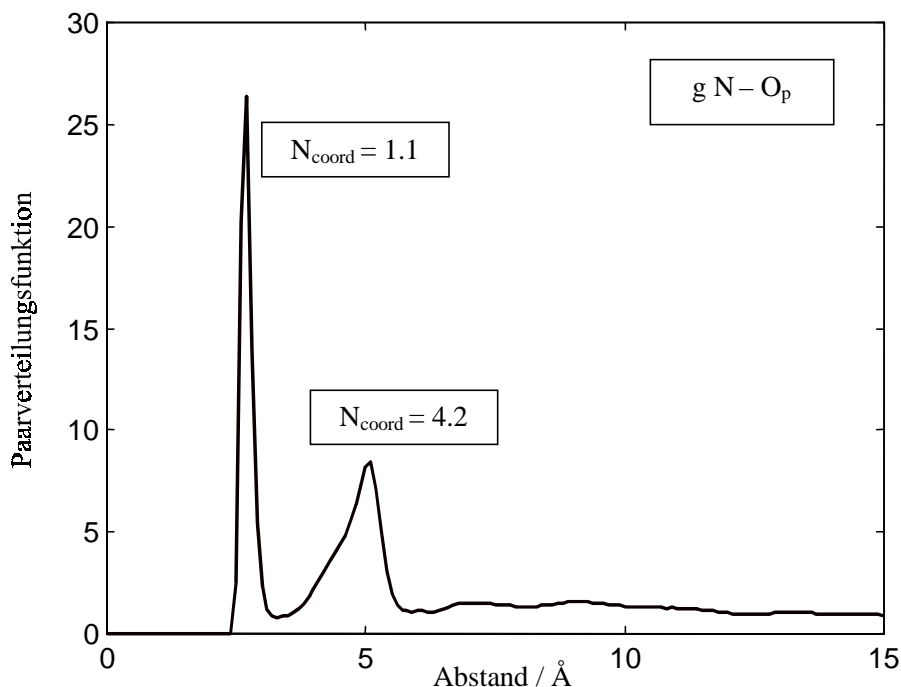


Fig. 4.5a Paarverteilungsfunktion der Abstände der Stickstoffatome N und den nichtveresterten Sauerstoffatomen O_p der Phosphatgruppe. Im Mittel ist jede Ammoniumgruppe an eine Phosphatgruppe angelagert.

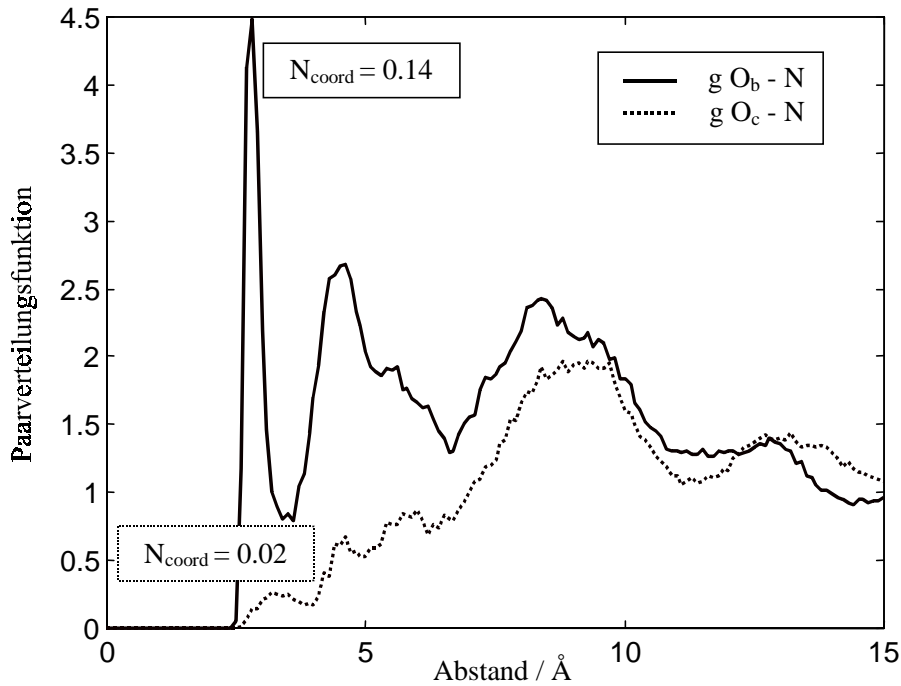


Fig. 4.5b Paarverteilungsfunktion der Abstände der Stickstoffatome N und den Carbonyl-Sauerstoffatomen O_b , O_c der Lipide.

4.2 Protonendiffusion durch die Membran

Zunächst wurde der Transport von Protonen auf der Grundlage des *solubility-diffusion* Mechanismus [76-78], d.h. die Permeabilität in Abwesenheit von Wasserporen untersucht. Hierzu wurde als Reaktionskoordinate r die Projektion des Ortsvektors des Schwerpunkts der protonischen Ladung auf den Normalenvektor der Membran gewählt. Entlang dieser Koordinate wurde das *potential of mean force* (PMF) [99] des Protons bestimmt. Als PMF wird die (ortsabhängige) Freie Energie bezeichnet, die sich unter der Annahme einer Boltzmann-Statistik aus der Aufenthaltsverteilung $\rho(r)$ des betrachteten Teilchens ergibt.

$$\text{PMF}(r) = -k_B T \ln \rho(r) + C \quad (4.1)$$

Hierbei ist r die Reaktionskoordinate, k_B die Boltzmann Konstante, T die Temperatur und ρ die Häufigkeitsverteilung des Protons. Die Integrationskonstante C kann frei gewählt werden. In den energetisch ungünstigen Bereichen ist das zu untersuchende Teilchen nur selten anzutreffen. Um hier die Statistik zu verbessern, können zusätzlich künstliche Potentiale in die Simulation eingeführt werden. Zweckmäßiger Weise werden solche *umbrella* Potentiale U so angelegt, daß das resultierende Potential ein Minimum im zu untersuchendem Teilbereich

der Reaktionskoordinate einnimmt. Das PMF berechnet sich dann aus der resultierenden Aufenthaltsverteilung ρ_U .

$$\text{PMF}(r) = -k_B T \ln \rho_U(r) + C - U(r) . \quad (4.2)$$

In dieser Arbeit wurde die Reaktionskoordinate in mehrere Teilbereiche unterteilt. Um aus den sich so ergebenden Abschnitten das gesamte PMF zu bestimmen, müssen die Integrationskonstanten der Bereichslösungen von Gl. 4.2 eliminiert werden. Dies kann durch einfache Differentiation nach der Reaktionskoordinaten geschehen. Der Gradient des PMF kann dann durch gewichtete Überlagerung der einzelnen Sequenzen i bestimmt werden.

$$\frac{d}{dr} \text{PMF}(r) = \frac{\sum_i \hat{\rho}_i(r) \cdot \frac{d}{dr} \{-k_B T \ln \hat{\rho}_i(r) - U_i(r)\}}{\sum_i \hat{\rho}_i(r)} \quad (4.3)$$

Das PMF ergibt sich schließlich aus der Integration von Gl. 4.3. Die Integrationskonstante sei hier so gewählt, daß das PMF in der Wasserphase des Systems zu Null werde.

Die Implementierung des einhüllenden Potentials $U(r)$ in den Hamiltonian des Quantensystems erfolgte analog zu der Einbeziehung des Solventpotentials ΔV wie in Abschnitt 2.4 beschrieben. Hierzu wurde U für den Reaktanten- (U_1) und den Produktzustand (U_2) bestimmt. Anhand der Umschaltfunktion (2.21) wurde U entlang der Transferkoordinate q interpoliert. Gl. 2.23 wird damit zu:

$$\begin{aligned} H(q) = & -\frac{\hbar^2}{2m_p} \Delta_q + V_{\text{vacuum}}^{HB} \left(q; \left\| \Delta \bar{R}_{O-O} \right\| \right) \\ & + \left[U_1 + \Delta V_1 + \frac{m_p}{2} \left(\dot{\bar{r}}_1^P \right)^2 \right] \cdot w_1(q) \\ & + \left[U_2 + \Delta V_2 + \frac{m_p}{2} \left(\dot{\bar{r}}_2^P \right)^2 \right] \cdot \{1 - w_1(q)\} \end{aligned} \quad (4.4)$$

Zunächst wurde das PMF für die Annäherung des Protons an die Membran ausgehend von der Wasserphase berechnet (Fig. 4.9). Das Potential steigt hierbei zunächst an. Dies ist auf die abnehmende Wasserdichte (vgl. Fig. 4.3a) und die eingeschränkte Fähigkeit der Wassermoleküle, Solvatstrukturen um das Proton auszubilden zurückzuführen. Dringt das Proton in die Region der Kopfgruppen der Lipide ein (vgl. Fig. 4.3b), so kann es sich an die

negativ geladenen Phosphatgruppen anlagern. Dies bewirkt ein lokales Minimum im PMF im Abstand von etwa 11 Å von der Mitte der Membran. Die Anbindung an die Lipide erfolgt dabei nicht durch Ausbildung von Wasserstoffbrücken mit den nicht veresterten Sauerstoffatomen der Phosphatgruppe, sondern durch Einlagerung von H_3O_4^+ Komplexen unterhalb der Kopfgruppen. Dies läßt sich aus der Verteilung der Abstände des Sauerstoffatoms O^* , an welches das zusätzliche Proton mit der größten Wahrscheinlichkeit lokalisiert ist und der Sauerstoffatome O der umliegenden Wassermoleküle erkennen. Die Integration des ersten Peaks liefert eine Koordinationszahl von drei; eine Abweichung von der Abstandsverteilung in reinem Wasser tritt erst ab der zweiten Solvatschale auf (Fig. 4.6a). Eine Erklärung für das geringe Vorkommen von direkten Anbindungen an die Phosphatgruppe kann durch die in Abschnitt 4.1.3 beschriebene Salzbrückenstruktur der Kopfgruppen gegeben werden. Demnach ist das lokale Maximum im Abstand von ca. 15 Å von der Membranmitte auf die Verdrängung der Ammoniumgruppen zurückzuführen.

Der diffusive Durchgang des Protons durch den hydrophoben Mittelteil der Membran erwies sich als extrem energieaufwendig. Das PMF für einen solchen Transportprozess zeigte einen sehr steilen Anstieg (Fig. 4.9, gestrichelte Linie). Nach experimentellen Befunden sollte die Aktivierungsenergie bei 20 kcal/mol liegen. Aufgrund der bereits aus der unvollständiger Bestimmung des aus der Simulation abgeleiteten Verlaufs erkennbaren starken Abweichung wurde diese Berechnung nicht über den gesamten Bereich durchgeführt. Auch beim Eindringen in den hydrophoben Teil der Membran behielt das Proton seine erste Solvatschale in nahezu unveränderter Form bei (Fig. 4.6b). Der Protonentransport nach dem *solubility-diffusive* Mechanismus erfordert somit die simultane Permeation von (mindestens) vier Wassermolekülen. Der enorme Anstieg des PMF ist auf die Verdrängung dieser Wassermoleküle aus dem hydrophoben Bereich der Membran zurückzuführen.

Die PMF Berechnung basiert auf der Annahme, daß zumindest die für den betrachteten Prozeß bedeutendsten Freiheitsgrade genügend schnell relaxieren, um innerhalb des Simulationszeitraumes einen Gleichgewichtszustand einnehmen zu können. Der unrealistisch steile Anstieg des PMF ist auf eine Verletzung dieser Voraussetzung zurückzuführen.

Die PMF-Berechnung wurde abschnittsweise für Teilbereiche von 3-5 Å durchgeführt. Hierzu wurden jeweils parallele Simulationen durchgeführt. In jedem dieser Simulationsläufe konnten Zeiträume von bis zu 100 ps behandelt werden. Die Aufenthaltsverteilung des zusätzlichen Protons wurde zunächst in getrennten Zeitintervallen von jeweils etwa 10 ps Länge beobachtet. Bereits wenige 10 ps nach der Einführung eines *umbrella*-Potentials U (vgl. Gl. 4.2) zeigte die Aufenthaltsverteilung der mittleren Protonenposition einen (quasi-)

stationären Verlauf. Dies kann auf die folgende Weise interpretiert werden: Durch eine Verdrängung der Alkylketten wurde das Eindringen des Protons in das Innere der Membran ermöglicht. Das System befindet sich nun in einem meta-stabilen Zustand. Um in den tatsächlichen Gleichgewichtszustand des Systems zu gelangen, erscheint jedoch die Einbeziehung von Konformationsänderungen der Lipidmoleküle unumgänglich. Derartige Umlagerungsprozesse laufen auf Zeitskalen ab, die weit über den in der vorgestellten Simulation zugänglichen Zeiträumen von einigen 100 ps liegen. So benötigte beispielsweise der Positionsaustausch zweier benachbarter Lipide Zeiten um 100 ns.

Eine ähnliche Situation liegt bei der im folgenden Abschnitt beschriebenen Simulation des Protonentransports entlang einer Wasserpore vor. Aus dem Vergleich der Verläufe des PMF nach dem *solubility-diffusion*- [76-78] und dem *pore*- [79-86] Mechanismus sollte dennoch die bevorzugte Leitung über Wasserporen erkennbar werden.

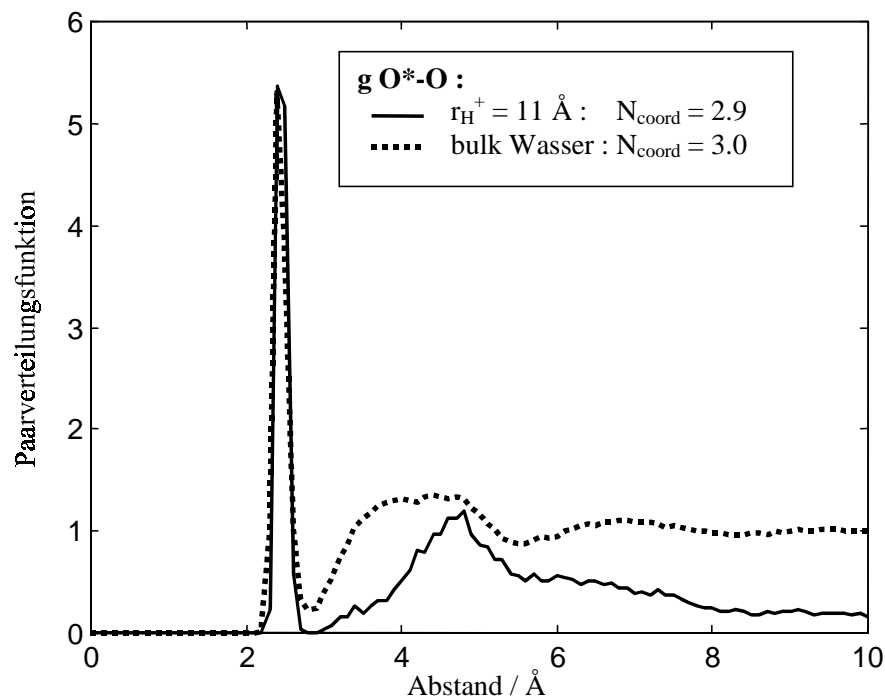


Fig. 4.6a Abstandsverteilung der Sauerstoffatome des Wassermoleküls mit der höchsten Protonierungswahrscheinlichkeit und den umliegenden Wassermolekülen. Das Proton befindet sich hierbei in einem Abstand von ca. 11 Å vom Zentrum der Membran.

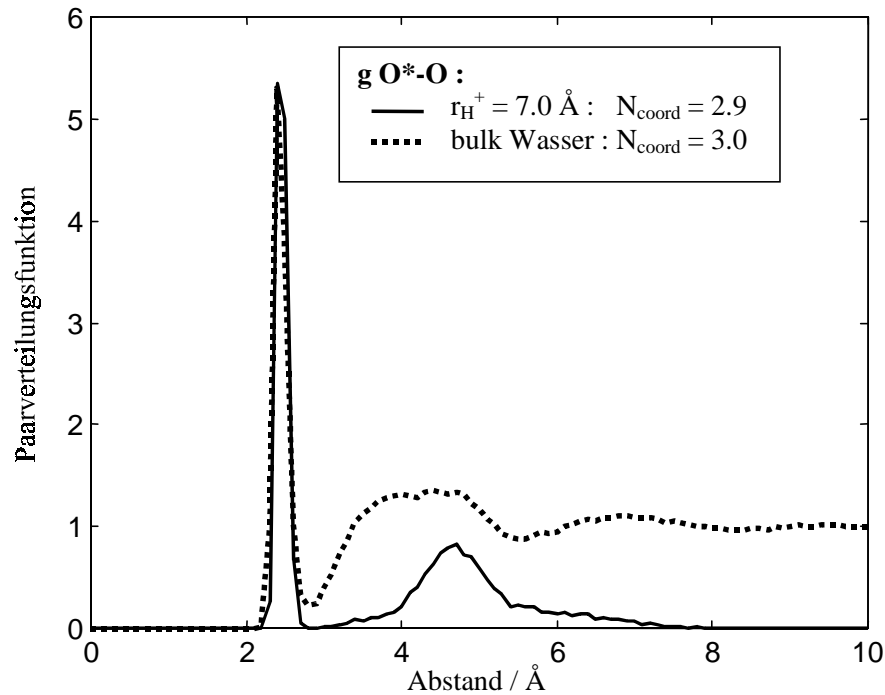


Fig. 4.6b Abstandsverteilung der Sauerstoffatome des Wassermoleküls mit der höchsten Protonierungswahrscheinlichkeit und den umliegenden Wassermolekülen. Das Proton befindet sich hierbei in einem Abstand von ca. 7 Å vom Zentrum der Membran.

4.3 Protonentransport entlang einer Wasserpore

Das Eindringen des Protons in den hydrophilen Teil der Membran erfordert die Überwindung einer Aktivierungsenergie von ca. 20 kcal/mol. Das lokale Minimum im PMF beschreibt die Assoziation des Protons an die Membran. Diese erfolgt durch die Anlagerung an die negativ geladenen Phosphatgruppen. Für die Dissoziation ergibt sich eine Barriere von ca. 10 kcal/mol (Fig. 4.9). Im folgenden wird zunächst die Auswirkung der Protonenassoziation an die Membran beschrieben.

Die Einlagerung des Protons an die Phosphatgruppen der Lipide führte zum Eindringen von Wassermolekülen in die Membran. Dies ist darauf zurückzuführen, daß das Proton sehr hydrophil ist. Auch nach seiner Anlagerung an einzelne Wassermoleküle kann es noch weitere Wassermoleküle anziehen. Aufgrund der Ladung des Protons werden die polaren Wassermoleküle durch Coulombkräfte in $\text{H}(\text{H}_2\text{O})_n^+$ Aggregaten gebunden.

Zur Visualisierung dieses Effekts ist die Analyse der Paarkorrelationsfunktionen nur begrenzt geeignet. Daher wurde hierfür eine Korrelationsfunktion d [91,92] herangezogen. Diese

Funktion kann als eindimensionale Dichteverteilung der Wassermoleküle in Abhängigkeit der Reaktionskoordinaten r interpretiert werden.

$$d(r,t) = \sum_{i=1}^N \begin{cases} 1 - \frac{|r(t) - r_i(t)|}{2.8\text{\AA}}, & \text{für } |r(t) - r_i(t)| \leq 2.8\text{\AA} \\ 0 & , \text{sonst} \end{cases} \quad (4.4)$$

Die Summation wird für jedes Wassermolekül i durchgeführt. Zur Dichtefunktion wird dabei jeweils ein Peak addiert. Dieser nimmt den maximalen Wert eins an der Koordinaten r_i an, die aus der Projektion des Ortsvektors des Sauerstoffatoms auf die Membrannormale resultiert. Jenseits von r_i fällt der Peak linear bis auf Null ab. Die Breite der Dreieckspeaks ist hierbei so gewählt, daß für eine Kette von Wassermolekülen, die senkrecht zur Membranoberfläche verläuft, die Dichtefunktion konstant gleich eins wäre.

Fig. 4.7 zeigt die Dichtefunktion für die hydratisierte Membran im Falle der Einlagerung eines Protons ca. 11 Å oberhalb der Membranmitte. Die steilen Anstiege in d sind auf den Beginn der Wasserphasen ober- bzw. unterhalb der Lipide zurückzuführen (vgl. Fig. 4.3a). In der Umgebung des Protons ist eine Zunahme der Wasserdichte zu erkennen. Die große Neigung des Protons Wassermoleküle um sich anzulagern, bewirkt eine Stabilisierung von Wassermolekülen im hydrophoben Bereich der Membran. Das an die Lipide gebundene Proton erzeugt somit eine Art Vorstufe zu einer Wasserpore.

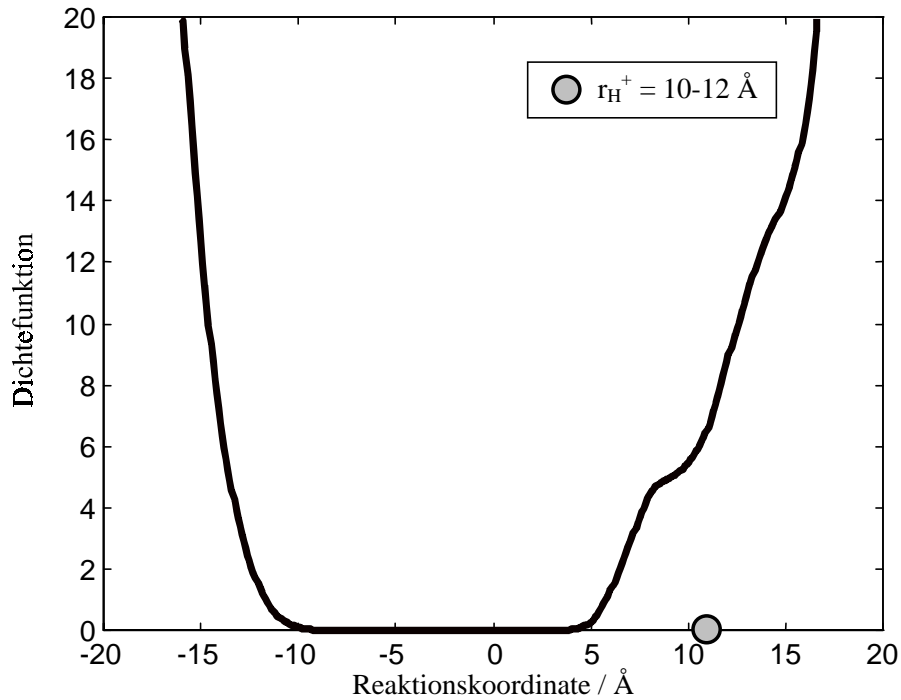


Fig. 4.7 Dichtefunktion der Wassermoleküle entlang des Normalenvektors der Membran bei Einlagerung des Protons unterhalb der Kopfgruppen der Lipide.

Die natürliche Formierung von Wasserporen in Phospholipiddoppelschichten kann nicht in den derzeit möglichen MD Simulationen beobachtet werden. Dies wird durch die Komplexität des Systems bedingt. Das hier behandelte System beinhaltet den Ausschnitt einer Membran von einer Größe von wenigen nm^2 . Aus der experimentell bestimmten Permeabilität von Wasser lässt sich die zu erwartende Rate des Übergangs von Wassermolekülen innerhalb des betrachteten Ausschnittes berechnen. Der Transport eines einzelnen Wassermoleküls würde demnach einige μs benötigen. Für die Ausbildung von Strukturen aus mehreren Wassermolekülen dürften die erforderlichen Zeiträume weitaus größer sein. Die derzeit zugänglichen Simulationszeiten liegen jedoch in der Gegend von ns.

In dieser Arbeit wurde eine Wasserpore künstlich erzeugt. Als Ausgangspunkt diente hierbei die oben beschriebene Vorstufe, die sich aufgrund des in die Membran eingelagerten Protons bildete. Beim Einziehen des Protons in die Membranmitte entstand eine Wasserpore, die aus Wassermolekülen besteht, die mit dem Proton in die Membran gezogen wurden. Um diesen Effekt näher zu untersuchen, wurde das Proton unter Verwendung künstlicher Potentiale bis zu den gegenüberliegenden Kopfgruppen hindurch gezogen. Als maximale

Permeationsgeschwindigkeit wurde 0.5 \AA/ps festgelegt. Dieser Wert wurde so gewählt, daß sich die Bildung der Pore über eine Zeitspanne von ca. 50 ps erstreckte.

Bei diesem Prozeß wurde nicht nur das Wassermolekül, an welches sich das Proton anlagerte, sondern auch die erste Solvatschale des Hydroniumions mitgezogen (vgl. Abschnitt 4.2). Durch die Anziehung der protonischen Ladung konnten darüber hinaus Wassermoleküle, die an den H_9O_4^+ Komplex angrenzten in den hydrophoben Teil der Membran eindringen. Auf diese Weise bildete sich zwischen den Alkylketten eine Wasserpore, die sich vom H_9O_4^+ Komplex bis zur Wasserphase erstreckte. Der Durchgang des Protons durch die Membran bewirkte schließlich die Entstehung einer Wasserpore, die über den gesamten Bereich der Membran verlief.

Der Protonentransport entlang dieses künstlich erzeugten Wasserfadens wurde anhand von PMF Berechnungen untersucht. Die Bestimmung des PMF erfordert die Simulation von Gleichgewichtszuständen (vgl. Definition durch Gl. 4.1). Wasserporen sind jedoch nicht stabil. Eine PMF Bestimmung ist daher nur dann zulässig, wenn die Lebensdauer der Pore den für die Erstellung der Verteilungstatistiken erforderlichen Zeitrahmen übersteigt. Die hier geformte Pore erwies sich als hierfür genügend stabil. Im Verlaufe der PMF Rechnungen, die jeweils ca. 50 ps Simulationszeit benötigten entstand zu keinem Zeitpunkt eine „Lücke“ in der Wasserpore. Die Werte der Dichtefunktion fluktuierten um 2, fielen jedoch nie unter 1. Nach Gl. 4.4 kann dies so interpretiert werden, daß stets ein durchgehender Wasserfaden in der Membran vorlag.

Im zeitlichen Mittel hatte die Pore einen annähernd konstanten Dickeverlauf im Inneren der Membran. Eine Abweichung hiervon ließ sich in der Umgebung der zusätzlichen Ladung beobachten. Dort sammelten sich weitere Wassermoleküle an. Ein Vergleich der Fadenstrukturen (Fig. 4.8a-c) zeigt, daß der Protonentransport mit der Translation einer lokalen Verdickung der Pore einher ging.

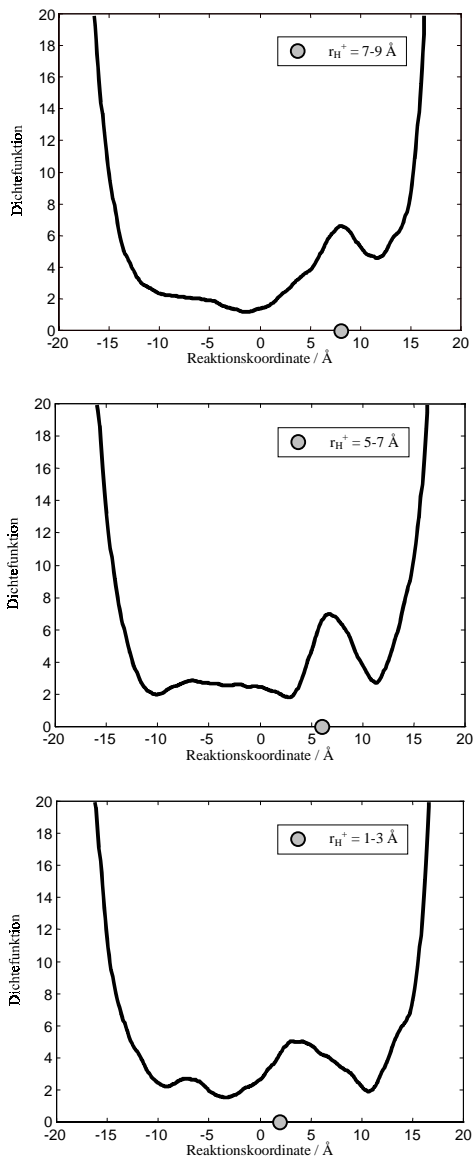


Fig. 4.8 a-c
Struktur der
Wasserpore
während des
Protonentransports.

Das so berechnete PMF darf nicht als allgemeingültig angesehen werden. Es beschreibt lediglich den Protonentransport entlang einer willkürlich generierten Pore. So ist es zu verstehen, daß die aus Fig. 4.9 entnommene Barriere von ca. 45 kcal/mol etwa doppelt so groß ist, wie die experimentell bestimmte Aktivierungsenergie des Transportprozesses. Dennoch kann auf dieser Grundlage eine Gegenüberstellung des im vorigem Abschnitt behandelten *solubility-diffusion* Mechanismus mit dem *pore* Mechanismus durchgeführt werden. Fig. 4.9 zeigt eine deutliche Abnahme im PMF des Protons für den Fall, das der Transport durch eine Wasserpore unterstützt wird. Auch bei der Simulation des Protonentransport über eine Wasserpore konnten keine langsamen Konformationsänderungen der Lipide berücksichtigt werden, so daß die Berechnungen des PMF beider Transportprozesse zu zu großen Energien führt. Sie eignen sich daher nicht zur Bestimmung

absoluter Werte wie beispielsweise der Aktivierungsenergie. Aus dem relativen Vergleich der Verläufe beider Kurven kann jedoch eine signifikante Erhöhung der Protonenpermeabilität in Gegenwart einer Wasserpore abgeleitet werden.

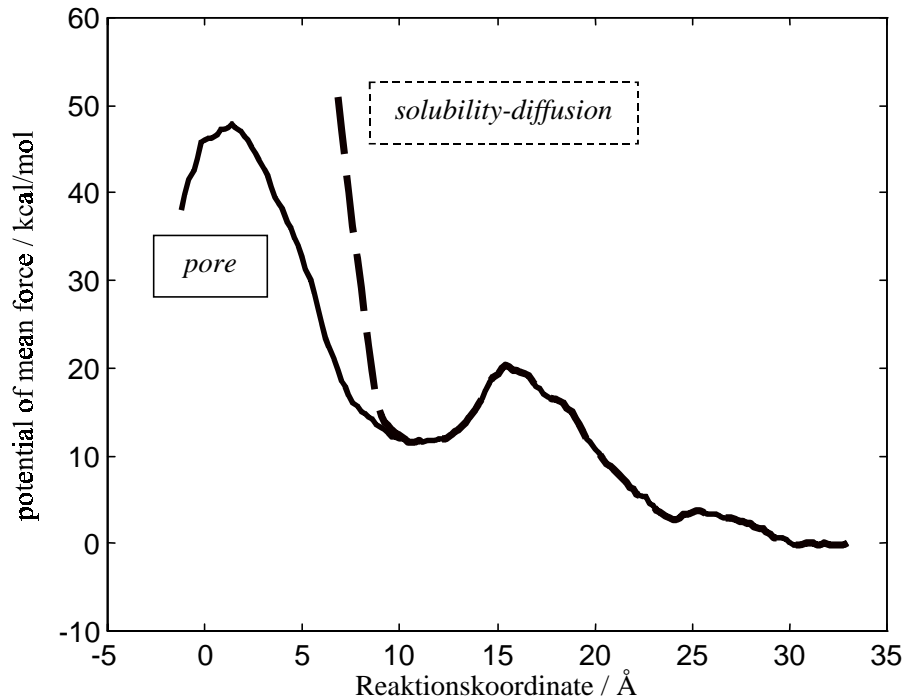


Fig. 4.9 Potential of mean force für den Durchgang des Protons durch die Membran. Die gestrichelte Linie entspricht dem Verlauf in Abwesenheit einer Wasserpore (Abschnitt 4.2). Die dünne Kurve wurde für den Transport entlang eines künstlich erzeugten Wasserfadens bestimmt (Abschnitt 4.3).

5 Zusammenfassung

In der vorgelegten Arbeit wurde eine molekulardynamische Computersimulation des Protonentransports in wässriger Umgebung beschrieben. Hierzu wurde ein gemischt klassisch-quantenmechanisches Modell auf der Basis des *time dependent self-consistent field* Verfahrens entwickelt. Darin konnten nahezu alle Freiheitsgrade durch die Newtonschen Bewegungsgleichungen beschrieben werden. Als Quantenfreiheitsgrad wurde die Möglichkeit des Protonentransfers zwischen zwei benachbarten Wassermolekülen behandelt. Die Berechnung der protonischen Wellenfunktion erfolgte auf der Grundlage eines zeitabhängigen Basissatzes. Hier erwiesen sich die Eigenlösungen des H_5O_2^+ Komplexes im Vakuum als besonders geeignet. Der Wechsel zwischen klassischer und quantenmechanischer Beschreibung der Protonen ermöglichte die Beschränkung des rechenintensiven Quantensubsystems auf das für die Transferreaktion bedeutendste Proton. In diesem Modell wurde damit die Migration von Protonen in Wasser auf der Grundlage von H_9O_4^+ und H_5O_2^+ Komplexen beschrieben.

Zunächst wurde die Diffusion eines überschüssigen Protons in Wasser simuliert. Der Mechanismus der Protonentransferreaktion konnte in ausgezeichneter Übereinstimmung mit den Resultaten vollständig quantenmechanischer Rechnungen bestimmt werden. Das Proton lagert sich demnach bevorzugt an unterkoordinierte Wassermoleküle an. Der Übergang zu einem benachbarten Molekül erfordert, daß dieses von nur drei Wassermolekülen umgeben ist. Dies entspricht der Koordinierung eines H_3O^+ Ions. Das überschüssige Proton liegt zumeist in Form von H_9O_4^+ Komplexen vor. Die mittlere Verweildauer des Proton in diesen Komplexen wurde zu 1.3 ps bestimmt. Dies liegt in ausgezeichneter Übereinstimmung mit experimentellen Angaben. Außerdem konnte die Selbstdiffusionskonstante der zusätzlichen Ladung im Einklang mit experimentellen Daten bestimmt werden. Somit konnte die Eignung des entwickelten Modells zur Simulation der Protonendiffusion in wässriger Umgebung unter Beweis gestellt werden. Aufgrund des relativ geringen numerischen Aufwands des Verfahrens kann nun die Anwendung auf größere Systeme erfolgen.

Für den Transport von Protonen durch Phospholipidmembranen existieren zwei alternative Mechanismen. Der auf Diffusion des Protons basierende Mechanismus und die Protonenleitung entlang einer Wasserpore wurden gegenübergestellt. Hierbei konnte die deutliche Erhöhung der Protonendurchlässigkeit in der Gegenwart eines Wasserfadens gezeigt werden. Die bevorzugte Migration des zusätzlichen Protons in Form von H_9O_4^+ Komplexen zeigte sich auch innerhalb des hydrophoben Bereichs der Membran. Die

Diffusion der überschüssigen Ladung durch die Membran entspricht daher dem Transport eines Hydroniumions einschließlich seiner ersten und Teile der zweiten Solvatschale. Sie ist somit im Vergleich zur Permeation von ungeladenen Molekülen ein seltenes Ereignis. Die Protonenleitung innerhalb einer Wasserpore kann analog des in Wasser beobachteten Grotthuss Mechanismus erfolgen. Dies führt zu wesentlich größeren Transportraten.

Die Leistungsfähigkeit des in dieser Arbeit entwickelten Modells konnte somit in zweierlei Hinsicht gezeigt werden: Es kann Protonentransferreaktionen in wässriger Umgebung mit ausgezeichneter Genauigkeit beschreiben und aufgrund seiner numerischen Effizienz ermöglicht es die Simulation von Systemen, die zu umfangreich sind, um in absehbarer Zeit durch vollständig quantenmechanische Verfahren behandelt werden zu können.

Anhang A: Numerische Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen in der MD Simulation

Die klassischen Bewegungsgleichungen eines Systems von mehr als drei Teilchen können nicht mehr analytisch gelöst werden. In dieser Arbeit wurden die Trajektorien der Atome anhand des Verlet-Algorithmus [99] auf numerischem Wege durchgeführt.

Addiert man die Taylor-Reihen für den Ortsvektor \vec{r}_i eines Atoms i zum Zeitpunkt $t - \Delta t$ bzw. $t + \Delta t$:

$$\vec{r}(t + \Delta t) = \vec{r}(t) + \Delta t \cdot \dot{\vec{r}}(t) + \frac{1}{2} \Delta t^2 \cdot \ddot{\vec{r}}(t) + \frac{1}{6} \Delta t^3 \cdot \dddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^4) \quad (\text{A.1})$$

$$\vec{r}(t - \Delta t) = \vec{r}(t) - \Delta t \cdot \dot{\vec{r}}(t) + \frac{1}{2} \Delta t^2 \cdot \ddot{\vec{r}}(t) - \frac{1}{6} \Delta t^3 \cdot \dddot{\vec{r}}(t) + O(\Delta t^4) \quad (\text{A.2})$$

So erhält man schließlich ein Integrationsverfahren vierter Ordnung:

$$\vec{r}_i(t + \Delta t) = 2\vec{r}_i(t) - \vec{r}_i(t - \Delta t) + \ddot{\vec{r}}_i(t) \cdot \Delta t^2 + O(\Delta t^4) \quad (\text{A.3})$$

Die Zeitintegration erfolgt demnach in kleinen Einzelschritten Δt . Der Zeitschritt Δt ist hierbei genügend klein zu wählen, da sonst erhebliche Integrationsfehler auftreten können. Erfahrungsgemäß sollte die schnellste Schwingungsmode eines Systems durch wenigstens 10 Zwischenschritte unterteilt werden. In dieser Arbeit ist die O-H Schwingung in den Wassermolekülen hierfür ausschlaggebend. Deren Schwingungsdauer liegt bei etwa 10 fs. Der Zeitschritt wurde daher zu $\Delta t = 0.5$ fs gewählt.

NVT-Simulationen

Das simulierte System wurde als NVT-Ensemble behandelt. Die Erhaltung von Teilchenzahl N und Volumen V in MD-Simulationen ist trivial. Um die Simulation bei konstanter Temperatur T zu ermöglichen, wurde ein sog. Temperierer eingesetzt. Die Temperierung kann auf verschiedene Weise vorgenommen werden. Hier wurde ein von Dr. S. M. Kast entwickeltes Verfahren verwendet [100]. Es beruht auf der Simulation von Stoßprozessen mit einem virtuellen Wärmebad mit der gewünschten Temperatur. Die Masse der an das System angekoppelten virtuellen „Temperierer-Teilchen“ wurde auf das 10^{-3} -fache der Masse der „realen“ Teilchen festgelegt. So konnte die Temperatur auf $300\text{K} \pm 5\text{K}$ gehalten werden. Um

die Beeinflussung durch die Ankopplung an das Wärmebad möglichst klein zu halten, muß die Kopplungskonstante möglichst gering eingestellt sein. Auch bei der vorgenommenen Einstellung kann jedoch eine Beeinflussung der Berechnung dynamischer Eigenschaften des Systems durch den Temperierer nicht vollständig ausgeschlossen werden.

Simulation mit periodischen Randbedingungen

Die Simulation unendlich ausgedehnter Systeme ist nicht explizit möglich. Eine Methode zur Modellierung unendlicher Systeme ist die Einführung periodischer Randbedingungen. Hierbei wird der Raum in endliche Volumenelemente gleicher Dimensionen unterteilt. In jede dieser Zellen wird ein Abbild des Systems kopiert. Die Berechnung der Kräfte auf einzelne Teilchen kann so auf der Grundlage endlich vieler Koordinaten (unter Berücksichtigung ihrer unendlich vielen Abbilder) erfolgen. So ist jedoch nur die Bestimmung von Eigenschaften möglich, die auf Längenskalen verlaufen, welche deutlich unterhalb der Periodenlänge der Zelleneinteilung liegen. Bei beiden Simulationssystemen wurde dies berücksichtigt. Die Berechnung der Wechselwirkungen erfolgte nicht durch Ewald-Summation, sondern nach der weit weniger rechenintensiven *minimum-image*-Konvention. Hier werden jeweils nur die nächstbenachbarten Zellen berücksichtigt. Die Wechselwirkungspotentiale werden hierbei nach einem Abschneide-Radius gleich Null gesetzt.

Anhang B: Kraftfelder

In den folgenden Gleichungen kennzeichnet s_{AB} den Abstand zwischen Kraftzentrum A und B . Der von drei Zentren A, B, C aufgespannte Winkel sei als θ_{ABC} notiert. Die jeweiligen Gleichgewichtsgrößen sind durch anhängen einer 0 im Subscript markiert.

Die intramolekulare Wechselwirkung der Wassermoleküle wurde durch das Kraftfeld von Bopp et al. [60] beschrieben (Tabelle 1).

$$V_{intra} = \frac{1}{2} \sum_{i=1,2} \left[k_{OH} (s_{OH}^i - s_{OH,0})^2 + k_{\theta} (\theta_i - \theta_0)^2 \right] + \frac{1}{2} k_{HH} (s_{HH}^i - s_{HH,0})^2 \quad (\text{B.1})$$

Für das Hydroniumion wurde das von Voth et al. [13] entwickelte Potential angewandt (Tabelle 2).

$$V_{intra} = \frac{1}{2} \sum_{i=1}^3 \left[k_{OH} (s_{OH}^i - s_0)^2 + k_{\theta} (\theta_{HOH}^i - \theta_0)^2 \right] \quad (\text{B.2})$$

Für die intermolekulare Wechselwirkung der Wassermoleküle wurde das TIP3P [61] Kraftfeld gewählt (Tabelle 3).

$$V_{inter}^{ab} = 4\epsilon \left[\left(\frac{\sigma}{|\vec{r}_o^a - \vec{r}_o^b|} \right)^{12} - \left(\frac{\sigma}{|\vec{r}_o^a - \vec{r}_o^b|} \right)^6 \right] + \sum_{i,j} \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{1}{|\vec{r}_i^a - \vec{r}_j^b|} \quad (\text{B.3})$$

Die Hydronium-Wasser Wechselwirkung wurde durch ein Potential von Fornilli et al. [62] beschrieben (Tabelle 4).

$$V_{inter}^{ij} = -\frac{A_{ij}}{r_{ij}^3} + \frac{B_{ij}}{r_{ij}^8} - \frac{C_{ij}}{r_{ij}^4} + \frac{q_i q_j}{4\pi\epsilon_0} \cdot \frac{1}{r_{ij}} \quad (\text{B.4})$$

Tabelle 1: Parameter des intramolekularen Wasserkraftfelds:

k_{OH}	4410.8 kJmol ⁻¹ Å ⁻²
$s_{OH,0}$	0.9572 Å
k_{θ}	317.4 kJmol ⁻¹
θ_0	104.52 deg
k_{HH}	333.6 kJmol ⁻¹ Å ⁻²
$s_{HH,0}$	1.5139 Å

Tabelle 2: Parameter des intramolekularen Hydroniumkraftfelds:

k_{OH}	2284,5 kJmol ⁻¹ Å ⁻²
s_O	0.98 Å
k_{θ}	186,4 kJmol ⁻¹
θ	110 deg

Tabelle 3: Parameter des Wasser-Wasserkraftfelds:

σ	3.15 Å
ϵ	6.364 kJmol ⁻¹
q_H	0.3271 e ₀
q_O	-0.6542 e ₀

Tabelle 4a,b: Parameter des Hydronium-Wasserkraftfelds:

q_{H^*}	0.4722 e ₀
q_{O^*}	-0.4166 e ₀
q_H	0.3271 e ₀
q_O	-0.6542 e ₀

Atome i,j	A [kJmol ⁻¹ Å ³]	B [kJmol ⁻¹ Å ⁸]	C [kJmol ⁻¹ Å ⁴]
O* - O	-2005.56	65044.46	3738.86
O* - H	1587.70	21353.46	-3181.93
H* - O	658.73	37.23	-602.75
H* - H	-319.44	911.48	417.92

* Atome des Hydroniummoleküls.

Die Wechselwirkungspotentiale der Membran wurden der Dissertation von Dr. H. Vollhardt (TH Darmstadt, 1997) entnommen und sind hier nicht explizit aufgeführt. Die in der Arbeit

von Dr. H. Vollhardt beschriebenen Kraftfelder setzen sich aus inter- und intramolekularen Potentialtermen zusammen. Zur Simulation des Protons in der Membran mußte ein Hydronium-Lipidmolekül-Wechselwirkungspotential modelliert werden. Dies erfolgte ausgehend vom Wasser-Lipidmolekül-Kraftfeld, welches sich aus einem Lennard-Jones- und einem Coulomb-Anteil zusammensetzt. Die Lennard-Jones Parameter des Wassers wurden übernommen. Die Partialladungen wurden gemäß Tabelle 4a angepaßt.

Anhang C: (Abstands-) Paarverteilungsfunktion g

Die Paarverteilungsfunktion wurde nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$g_{A-B}(r) = \frac{1}{n} \sum_i \frac{1}{4\pi r^2} \delta(r - |\vec{r}_B^i - \vec{r}_A|)$$
$$\delta(r - |\vec{r}_B^i - \vec{r}_A|) = \begin{cases} \frac{1}{\Delta r} & \text{für } |\vec{r}_B^i - \vec{r}_A| - \frac{\Delta r}{2} \leq r < |\vec{r}_B^i - \vec{r}_A| + \frac{\Delta r}{2} \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases}$$

(C.1)

Gl. 2.1 beschreibt die Verteilung der Abstände eines Atoms A zu den Atomen i des Typs B . Für jeden Atom-Atom-Abstand wird ein rechteckiger Peak der Breite Δr auf die Funktion g addiert. Die Höhe des Peaks ist so normiert, daß die Integration über δ den Wert eins ergibt. Die Normierungskonstante n wird im Allgemeinen gleich der Teilchendichte gewählt. Somit ist gewährleistet, daß bei homogen verteilten Atomen i die Funktion g gleich eins ist. Im Falle der Berechnung von g für die Abstände von Atomen der Lipide zu den Atomen der Wassermoleküle nimmt die Paarverteilungsfunktion für große Abstände r in etwa den asymptotischen Wert von 0.5 an. Dies ist darauf zurückzuführen, daß sich die Wassermoleküle nur ober- bzw. unterhalb der Membran befinden und nicht den gesamten Raum ausfüllen.

Die Bestimmung von Koordinationszahlen kann durch Integration der Abstandsverteilung erfolgen. Hierbei wurde jeweils über den Bereich zwischen zwei Minima integriert.

Literatur

- [1] J.D. Bernal und R.H. Fowler, *J. Chem. Phys.* 1 (1933) 515.
- [2] B.E. Conway, J.O.M. Bockris und H. Linton, *J. Chem. Phys.* 24 (1956) 834.
- [3] B.E. Conway, in: *Modern Aspects of Electrochemistry*, Ed. J.O.M. Bockris und B.E. Conway (Butterworths, London, Vol. 3, 1964) p. 43.
- [4] M. Eigen und L. DeMaeyer, *Proc. Royal Soc. London A* 247 (1958) 505.
- [5] M. Eigen und L. DeMaeyer, in: *The Structure of Electrolytic Solutions*, Ed. W.J. Hamer (Wiley, New York, 1959) p. 64.
- [6] M. Eigen, *Ang. Chem. Intl. ed.* 3 (1964) 1.
- [7] F.H. Stillinger, in: *Theoretical Chemistry, Advances and Perspectives*, Ed. H. Eyring und D. Henderson (Academic, New York, Vol. 3, 1978) p. 177.
- [8] L. Onsager, in: *Physics and Chemistry of Ice*, Ed. E. Whalley, S.J. Jones und L.W. Gold (Royal Soc. Canada, Ottawa, 1973) p. 10.
- [9] E.U. Franck, D. Hartmann, F. Hensel, *Disc. Faraday Soc.* 39 (1965) 200.
- [10] J.T. Hynes, *Nature* 397 (1999) 565.
- [11] D. Marx, M. Tuckerman, J. Hutter, M. Parrinello, *Nature* 397, 601 (1999).
- [12] N. Agmon, *Israel J. Chem.* 1999, in press.
- [13] J. Lobaugh und G.A. Voth, *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 2056 und Verweise darin.

- [14] J. Brickmann und H. Zimmermann, *Z. Naturforsch.* 23a (1968) 11.
- [15] J. Brickmann und H. Zimmermann, *J. Chem. Phys.* 50 (1969) 1608.
- [16] J. Brickmann, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 74 (1970) 331.
- [17] J. Brickmann, in: *The Hydrogen Bond - Recent Developments in Theory and Experiment*, Eds. P. Schuster, G. Zundel und C. Sandorfy (North Holland, Amsterdam 1975) p. 217-245.
- [18] D. Borgis, S. Lee und J.T. Hynes, *Chem. Phys. Lett.* 162 (1989) 19.
- [19] D. Borgis und J.T. Hynes, *J. Chem. Phys.* 94 (1991) 3619.
- [20] D. Borgis und J.T. Hynes, *Chem. Phys.* 170 (1993) 315.
- [21] D. Borgis, G. Tarjus und H. Azzouz, *J. Phys. Chem.* 96 (1992) 3188.
- [22] D. Borgis, G. Tarjus, H. Azzouz, *J. Chem. Phys.* 97 (1992) 1390.
- [23] H. Azzouz und D. Borgis, *J. Chem. Phys.* 98 (1993) 7361.
- [24] D. Laria, G. Ciccotti, M. Ferrario und R. Kapral, *J. Chem. Phys.* 97 (1992) 378.
- [25] S. Hammes-Schiffer und J.C. Tully, *J. Chem. Phys.* 101 (1994) 4657.

- [26] S. Hammes-Schiffer und J.C. Tully, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 5793.
- [27] S. Hammes-Schiffer, *J. Chem. Phys.* 105 (1996) 2236.
- [28] J.C. Tully und R.K. Preston, *J. Chem. Phys.* 55 (1971) 562.
- [29] J.C. Tully, in: *Dynamics of Molecular Collisions*, Ed. W.H. Miller (Plenum, New York, 1976, Part B) p. 217.
- [30] J.C. Tully, *J. Chem. Phys.* 93 (1990) 1061.
- [31] J.C. Tully, *Int. J. Quant. Chem.: Quant. Chem. Symp.* 25 (1991) 299.
- [32] H.J.C. Berendsen und J.Mavri, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 13464.
- [33] J. Mavri, H.J.C. Berendsen und W.F. van Gunsteren, *J. Phys. Chem.* 97 (1993) 13469.
- [34] J. Mavri und H.J.C. Berendsen, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 12711.
- [35] M. Tuckerman, K. Laasonen, M. Sprik, M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* 103 (1995) 150.
- [36] R. Car und M. Parrinello, *Phys. Rev. Lett.* 55 (1985) 2471.
- [37] R. Car und M. Parrinello, in: *Simple Molecular Systems at Very High Density*, Eds. A. Poliani, P. Louberyre und N. Boccara (Plenum, New York, 1989) p. 455.
- [38] D.K. Remler und P.A. Madden, *Mol. Phys.* 70 (1990) 921.
- [39] C. Galli und M. Parrinello, in: *Computer Simulations in Material Science*, Eds. M. Meyer und V. Pontikis (Kluwer, Dordrecht, 1991) p. 283.
- [40] M. Tuckerman, K. Laasonen, M. Sprik und M. Parrinello, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 5749.
- [41] D. Marx, M. Parrinello, *J. Chem. Phys.* 104 (1996) 4077.
- [42] A. Warshel und R.M. Weiss, *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980) 6218.
- [43] A. Warshel, *Computer Modeling of Chemical Reactions in Enzymes und Solutions*, Wiley, New York 1991.
- [44] U.W. Schmitt und G.A. Voth, *Israel J. Chem.* submitted.
- [45] U.W. Schmitt und G.A. Voth, *J. Chem. Phys.* in press.
- [46] J. Brickmann, U.W. Schmitt, in: *Molecular Dynamics: From Classical to Quantum Methods*, Eds. P. B. Balbuena und J. M. Seminario, V.7, Theoretical und Computational Series, Elsevier Science Publishers, Amsterdam 1999 , p. 31-60.
- [47] J. Frenkel, *Wave Mechanics*, Clarendon, Oxford, 1934; P.A.M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 26 (1930) 376; S.I. Sawada, R. Heather, B. Jackson und H. Metiu, *J. Chem. Phys.*, 83 (1985) 3009; F.Y. Hansen, N.E. Henriksen und G.D. Billing, *J. Chem. Phys.* 90 (1989) 3060.
- [48] Billing, G.D., *Mixed Quantum Classical Methods*, in: *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. v. R.; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.;

- Kollman, P. A.; Schaefer III, H. F.; Schreiner, P. R., Eds.; (John Wiley & Sons, Chichester, 1998)
- [49] N. Makri und W.H. Miller, *J. Chem. Phys.* 87 (1987) 5781.
- [50] Z. Kotler, A. Nitzan und R. Kosloff, *Chem. Phys. Lett.* 153 (1988) 483.
- [51] H.D. Meyer, U. Manthe und L.S. Cederbaum, *Chem. Phys. Lett.* 165 (1990) 73.
- [52] E.J. Heller, *J. Chem. Phys.* 62 (1975) 1544.
- [53] G.D. Billing, *J. Chem. Phys.* 99 (1993) 8849.
- [54] G.D. Billing, *Chem. Phys.* 189 (1994) 523.
- [55] J. Manz, *Molecular Wavepacket Dynamics: Theory for Experiments 1926-1996*, in: *Femtochemistry and Femtobiology: Ultrafast Reaction Dynamics at Atomic-Scale Resolution? Nobel Symposium 101*, V. Sundström, Ed. (Imperial College Press, London 1997) p. 80-318.
- [56] P.A.M. Dirac, *Proc. Cambridge Phil. Soc.* 26 (1933) 376.
- [57] R.B. Gerber, V. Buch und M.A. Ratner, *J. Chem. Phys.* 77 (1982) 3022; M.A. Ratner und R.B. Gerber, *J. Phys. Chem.* 90 (1986) 20; R.B. Gerber und M.A. Ratner, *J. Phys. Chem.* 92 (1988) 3252; R.B. Gerber und M.A. Ratner, *Adv. Chem. Phys.* 70 (1988) 97.
- [58] T. Gunkel, H.-J. Bär, M. Engel, E. Yurtsever und J. Brickmann, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 98 (1994) 1552.
- [59] A. Messiah, *Quantum Mechanics*, Wiley, New York, 1966.
- [60] Ph.A. Bopp, G. Jancsó, und K. Heinzinger, *Chem. Phys. Lett.* 98 (1983) 129.
- [61] L.X. Dang, B.M. Pettitt, *J. Phys. Chem.* 91 (1987) 3349.
- [62] S.L. Fornilli, M. Migliore, M.A. Palazzo, *Chem. Phys. Lett.* 125 (1986) 419.
- [63] R. Vuilleumier, D. Borgis, *Chem. Phys. Lett.* 284 (1998) 71.
- [64] R. Vuilleumier, D. Borgis, *J. Phys. Chem. B* 102 (1998) 4261.
- [65] U.W. Schmitt, G.A. Voth, *J. Phys. Chem. B* 102 (1998) 5547.
- [66] P. Janoschek in *The Hydrogen Bond – Recent Developments in Theory and Experiment*, P. Schuster, G. Zundel, C. Sandorfy, Eds. (North Holland, Amsterdam, 1975) p. 165-217.
- [67] R. G. Schmidt, Dissertation, Technische Hochschule Darmstadt (1996)
- [68] R. G. Schmidt, *J. Brickmann, Solid State Ionics* 77 (1995) 9.
- [69] R. G. Schmidt, *J. Brickmann, Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 101 (1997) 1816.
- [70] J.Fang, S. Hammes-Schiffer, *J. Chem. Phys.* 110 (1999) 11166.
- [71] de Grotthuss, *Ann. Chim. LVIII* (1806) 54.
- [72] N. Agmon, *Chem. Phys. Lett.* 244 (1995) 456.

- [73] S. Meiboom, *J. Chem. Phys.* 34 (1961) 375.
- [74] H. G. Hertz, R.Z. Maurer, *Phys. Chem. Neue Folge* 135 (1983) 89.
- [75] P.W. Atkins, *Physical Chemistry*, Oxford University Press, 3rd ed. (1990).
- [76] H. Hauser, D. Oldani, M.C. Phillips, *Biochemistry* 12 (1973) 4507.
- [77] V.S. Markin, M.M. Kozlov, *Biol. Membr.* 2 (1985) 404.
- [78] R.B. Gennis, *Biomembranes: Molecular Structure and Function*. Springer Verlag, New York (1989). 241-247.
- [79] J.F. Nagle, H.L. Scott, *Biochim. Biophys. Acta.* 513 (1978) 236.
- [80] J.W. Nichols, D.W. Deamer, *Proc. Natl. Acad. Sci USA* 77 (1980) 2038.
- [81] K. Elamrani, A. Blume, *Biochim. Biophys. Acta.* 727 (1983) 22.
- [82] R. Lawaczeck, *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* 92 (1988) 961.
- [83] D.W. Deamer, J.W. Nichols, *J. Membr. Biol.* 107 (1989) 91.
- [84] R.T. Hamilton, E.W. Kaler, *J. Phys. Chem.* 94 (1990) 2560.
- [85] R.T. Hamilton, E.W. Kaler, *J. Membr. Sci.* 54 (1990) 259.
- [86] J.H. Ipsen, K. Jorgensen, O.G. Mouritsen, *Biophys. J.* 58 (1990) 1099.
- [87] A. Finkelstein, *Water Movement Through Lipid Bilayers, Pores und Plasma Membranes: Theory and Reality*, Wiley Interscience, New York (1987).
- [88] S. Paula, A.G. Volkov, A.N. Van Hoek, T.H. Haines, D.W. Deamer, *Biophys. J.* 70 (1996) 339.
- [89] S. Paula, A.N. Volkov, T.H. Haines, D.W. Deamer, *Biophys. J.* 74 (1998) 319.
- [90] S.J. Marrink, F. Jähnig, H.J.C. Berendsen, *Biophys. J.* 71 (1996) 632.
- [91] D. Zahn, *Diplomarbeit*, Technische Hochschule Darmstadt (1997).
- [92] D. Zahn, J. Brickmann, in *Vorbereitung*.
- [93] S. Grzesiek, N.A. Dencher, *Biophys. J.* 50 (1986) 265.
- [94] K.V. Damodaran, K.M. Jr. Merz, B.P. Gaber, *Biochemistry* 31 (1992) 7656.
- [95] F. Zhou, K. Schulten, *J. Phys. Chem.* 99 (1995) 2194.
- [96] S. Marrink, H.J.C. Berendsen, *J. Phys. Chem.* 98 (1994) 4155.
- [97] S. Marrink, H.J.C. Berendsen, *J. Phys. Chem.* 100 (1996) 16729.
- [98] M. Pasenkiewicz-Gierula, Y. Takaoka, H. Miyagawa, K. Kitamura, A. Kusumi, *Biophys. J.* 76 (1999) 1228.
- [99] M.P. Allen und D.J. Tildesley, *Computer Simulation of Liquids*, Clarendon Press, Oxford (1987).
- [100] S.M. Kast, *Dissertation*, Technische Hochschule Darmstadt (1994).

Hilfsmittel

Das gemischt klassisch-quantenmechanische Modell wurde in ein im Arbeitskreis bereits vorhandenes Molekulardynamikprogramm implementiert. Die Simulationen wurden auf dem Hessischen Höchstleistungsrechner vpp300 in Darmstadt durchgeführt.

Teile der Auswertung und die Visualisierung wurden mit MATHLAB erstellt. Der vorliegende Text wurde mit WORD97 geschrieben.

Lebenslauf

Name: Dirk Zahn
Geburtsdatum: 05.01.1972
Geburtsort: Bad Oldesloe

Schule: 1978-1984 Elly-Heuss-Knapp Schule Darmstadt
1984-1991 Georg-Büchner Schule Darmstadt.

Studium: 1991-1997 Studium der Physik an der
Technischen Hochschule Darmstadt
Abschluß: Diplom

Promotion: 1997-2000 Promotion im Arbeitskreis von Prof. Dr. J. Brickmann,
Institut für Physikalische Chemie I
TU Darmstadt

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich meine Dissertation selbständig und nur mit den angegebenen Hilfsmitteln angefertigt habe.

Darmstadt, Dezember 1999