

Das Generalized Hybrid Orbitals-Verfahren als parametrisierungsfreie ab-initio-Methode zur Absättigung gebrochener Bindungen

Dissertation

**zur Erlangung des akademischen Grades
des Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)**

**an der Universität Konstanz
Naturwissenschaftliche Sektion**

Fachbereich Chemie

vorgelegt von
Simon M. Eckard

Tag der mündlichen Prüfung: 02. 08. 2010

Referent: Prof. Dr. Thomas E. Exner

Referent: Prof. Dr. Karin Hauser

August 2010

Danksagung

Die Entwicklungen und Berechnungen, auf denen die vorliegende Arbeit basiert, wurden im Zeitraum von Juni 2006 bis Juni 2010 in der Arbeitsgruppe Theoretische Chemische Dynamik von Thomas E. Exner an der Universität Konstanz durchgeführt.

Die Arbeit wurde mit finanzieller Unterstützung des **Fonds der Chemischen Industrie** (FCI-Doktorandenstipendium) und Abschn. 3.6 mit Hilfe des **Deutschen Akademischen Auslandsdienstes** (DAAD-Kurzstipendium für Doktoranden) angefertigt, wofür ich beiden Institutionen sehr dankbar bin.

Bedanken möchte ich mich an dieser Stelle außerdem bei

- meinem Betreuer Thomas E. Exner für die interessante Themenstellung und die vielseitige Unterstützung bei der Erstellung dieser Arbeit,
- der Arbeitsgruppe Theoretische Chemische Dynamik für die harmonische und humorvolle Atmosphäre, die vielen konstruktiven Gespräche und die vielen Abendessen in der „Arche“, bei Tim ten Brink besonders für die schöne Zeit im selben Büro und bei Jens Gimmler für die vielen außerdienstlichen Gespräche,
- Karin Hauser für die freundliche Übernahme des Zweitgutachtens,
- Dr. Jingzhi Pu am Department of Chemistry and Supercomputer Institute der University of Minnesota dafür, daß er mir freundlicherweise seine Version des CHARMM/GAMESSPLUS-Programmpakets zur Verfügung stellte, sowie für seine hilfreichen Hinweise,
- meinen Kooperationspartnern Dr. Peter Warburton und Prof. Raymond Poirier von der Memorial University of Newfoundland, deren wertvolle Anregungen mir sehr geholfen haben und denen ich für die Erlaubnis, den ACEnet-Cluster benutzen zu dürfen, sehr dankbar bin,
- meiner Verlobten Sonja, die mich dank dieser Arbeit nicht anders als nörgelnd, gestresst, schlechtgelaunt und nervlich zerrüttet kennt und trotzdem eingewilligt hat, mich direkt im Anschluß daran zu heiraten,
- meinen Eltern, die mich während meines gesamten Studiums in jeder Hinsicht unterstützt haben,
- meinen Freunden, die meine langen Abwesenheitszeiten jederzeit klaglos hingenommen haben und mir als Freunde erhalten geblieben sind,
- Jesus Christus, ohne dessen rege und spürbare Mithilfe diese Arbeit nicht fertig geworden wäre, und seinen Nachfolgern in der SMD Konstanz, deren fachlicher und persönlicher Rat für mich sehr oft hilfreich, wertvoll und stärkend war.

Für Sonja

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
1.1	Theoretische Chemie im Überblick	1
1.2	Makromoleküle — interessant und problematisch	2
1.3	Die „goldene Mitte“: QM/MM- und verwandte Verfahren	4
1.4	Das GHO-Verfahren	5
1.5	Überblick über die vorliegende Arbeit	6
2	Grundlagen	7
2.1	Hartree-Fock-Theorie und das Self-Consistent-Field-Verfahren	8
2.1.1	Theorie	8
2.1.2	Anwendungen	12
2.2	Fragmentbasierte und QM/MM-Verfahren	14
2.2.1	Problematik	14
2.2.2	QM/MM-Verfahren	15
2.2.3	Fragmentbasierte Verfahren	19
2.3	Absättigung	24
2.3.1	Problematik	24
2.3.2	Ansätze zur Behebung des Absättigungsproblems	25
2.4	Eigene Vorarbeiten	34
2.5	Aufgabenstellung der Dissertation	35
3	Methodische Entwicklungen	37
3.1	Die Implementierung des GHO-Verfahrens in GAMESS	37
3.1.1	Motivation	37
3.1.2	Stand vor Beginn der Dissertation	37
3.1.3	Umsetzung	38
3.2	Die Bindungsrichtung bei GHO-Atomen	40
3.2.1	Motivation	40
3.2.2	Stand vor Beginn der Dissertation	41
3.2.3	Untersuchung der Auswirkungen bei unterschiedlicher Bindungs- und Orbitalrichtung	41
3.3	Die Hybridisierung und Ladungsbesetzung der Hybridorbitale	43
3.3.1	Motivation	43

3.3.2	Stand vor Beginn der Dissertation	43
3.3.3	Korrekte Bindungsrichtung: Die PROPER-Hybridisierung	44
3.3.4	Unterscheidung nach sp^2/sp^3 : Die SP2-Hybridisierung	45
3.3.5	Hybridisierung nach Bindungsrichtung: Die SPX-Hybridisierung	47
3.3.6	Herleitung der Gradientenbeiträge für die MM-Atome	51
3.4	Berücksichtigung der 1s-Elektronen	54
3.4.1	Motivation	54
3.4.2	Stand vor Beginn der Dissertation	54
3.4.3	Umsetzung	55
3.5	Stickstoff-Atome als GHO-Atome	55
3.5.1	Motivation	55
3.5.2	Stand vor Beginn der Dissertation	56
3.5.3	Umsetzung	56
3.6	Verwendung von höheren Basissätzen auf GHO-Atomen	59
3.6.1	Motivation	59
3.6.2	Stand vor Beginn der Dissertation	60
3.6.3	Umsetzung	60
3.7	Lokalisierung der GHO-Partialladung	66
3.7.1	Motivation	66
3.7.2	Stand vor Beginn der Dissertation	66
3.7.3	Umsetzung	66
4	Anwendungen	68
4.1	Testrechnungen an einer Serie kleiner Moleküle	68
4.1.1	Auswahl der verschiedenen Parameter	68
4.1.2	Auswirkungen der Bindungsverhältnisse	71
4.1.3	Auswirkungen der Hybridorbital-Konstruktionen	72
4.1.4	Auswirkungen der Ladungsbesetzung der Hilfsorbitale	73
4.1.5	Auswirkungen des GHO-1s-Orbitals	75
4.1.6	Betrachtung von Stickstoff als GHO-Atom	78
4.1.7	Bedeutung von <i>split valence</i> -Basissätzen auf GHO-Atomen	79
4.1.8	Auswirkungen der Lokalisierung der GHO-Partialladung	80
4.1.9	Untersuchung der Kombination aller Parameter	82
4.2	Untersuchung von α -Conotoxin PnIB	83
4.2.1	Vorbereitung des Peptids	84
4.2.2	Berechnungsdetails	87
4.2.3	Ergebnisse	89
5	Zusammenfassung und Ausblick	94
5.1	Zusammenfassung	94
5.2	Ausblick und zukünftige Anwendungen	95

A Herleitungen	99
A.1 Ableitung der Einheitsvektoren	99
A.2 Ableitung der Rotationsmatrix T_q	100
A.3 Ableitung der Hybridisierungsmatrix B_q	100
B Ergebnisse der Testrechnungen	102
B.1 STO-3G als Basissatz im QM-Teilsystem	103
B.1.1 Gradienten	103
B.1.2 Vergrößerte Ansicht der Gradienten	105
B.1.3 Dichtematrix	107
B.1.4 Diagonalelemente der Dichtematrix	109
B.2 6-31G als Basissatz im QM-Teilsystem	111
B.2.1 Gradienten	111
B.2.2 Vergrößerte Ansicht der Gradienten	113
B.2.3 Dichtematrix	115
B.2.4 Diagonalelemente der Dichtematrix	117
C Koordinaten der untersuchten Moleküle	119
C.1 Testserie kleiner Moleküle	120
C.1.1 QM-Teilsysteme	120
C.1.2 MM-Teilsysteme	121
C.2 α -Conotoxin PnIB (1akg)	128
C.2.1 Koordinaten des gesamten Moleküls im PDB-Format	128
C.2.2 Koordinaten der Fragmente im PDB-Format	132
D GH0-Eingabedatei für GAMESS	163
E Eingesetzte Software	164
F Hilfsprogramme	165
Abbildungsverzeichnis	169
Tabellenverzeichnis	171
Literaturverzeichnis	172

1 Einführung

1.1 Theoretische Chemie im Überblick

Der Berechnung chemischer und physikalischer Eigenschaften verschiedenster Moleküle gilt zunehmend großes Interesse – wobei der Grad dieses Interesses mit den Schwierigkeiten ansteigt, die überwunden werden müßten, um diese Moleküle real mit chemischen Methoden, spektroskopisch oder anderweitig untersuchen zu können. Dies gilt in besonderer Weise für biologische Makromoleküle wie Proteine, DNA oder RNA, deren Reaktivität und Funktionsweise oft noch sehr wenig verstanden ist und die in den meisten Fällen nur mit großem zeitlichen und finanziellen Aufwand zu synthetisieren sind. Die theoretische Chemie kann hier auf verschiedene Weise eine wertvolle Hilfe sein, um diese Kosten einzusparen.

Sind kleinere Moleküle (je nach gewünschter Genauigkeit bis zu einigen hundert Atomen) der Gegenstand der Untersuchung und sollen physikalische Kenngrößen wie Absorptionsmaxima oder Ionisierungsenergien bestimmt werden, können diese unter Verwendung quantenmechanischer Methoden unterschiedlicher Qualität mit einer der Fragestellung angemessenen Genauigkeit berechnet werden. Hierbei entscheiden die gewünschten Eigenschaften, welches quantenmechanische Verfahren zur Anwendung kommt, da semiempirische Methoden, Hartree-Fock-Theorie (HF), das *Coupled Cluster*- und *Configuration Interaction*-Verfahren (CC/CI) und die Dichtefunktionaltheorie (DFT) jeweils eigene Stärken und Schwächen besitzen. Quantenmechanische Methoden sind prinzipiell in der Lage, eine beliebig hohe Genauigkeit zu erreichen.

Größere Moleküle dagegen, bei denen häufig andere Fragestellungen behandelt werden, lassen sich mit molekularmechanischen Verfahren berechnen. Oft ist von Interesse, welche Konformation ein bestimmter Teil des Moleküls, beispielsweise die Bindetasche eines Enzyms, annimmt, welche Substratmoleküle eine solche Bindetasche bevorzugt bindet (*Docking*) oder wie die Molekülstruktur durch das umgebende Lösungsmittel beeinflusst wird. Auch Energieunterschiede unterschiedlicher Konformationen und Umwandlungen zwischen diesen lassen sich mit kraftfeldbasierten Verfahren wie der Molekulardynamik (MD), verschiedener Docking-Algorithmen oder der Molekularmechanik behandeln. Molekularmechanische Methoden enthalten eine Reihe von Näherungen und sind damit nur nach einer aufwendigen Parametrisierung zu einer Reproduktion exakter Ergebnisse in der Lage.

1.2 Makromoleküle — interessant und problematisch

Chemische Reaktionen und Anregungsprozesse in biologischen Makromolekülen nehmen in theoretischen Untersuchungen eine gewisse Sonderstellung ein. Einerseits sind sie durch ihre Größe prädestiniert zu einer Behandlung mit molekularmechanischen Methoden; andererseits sind die untersuchten Probleme oft charakterisiert durch sehr geringe Veränderungen der Molekülstruktur, die vergleichsweise weitreichende Auswirkungen nach sich ziehen, was das Verhalten des Moleküls und seine Eigenschaften betrifft. Solche Prozesse lassen sich aufgrund der benötigten höheren Genauigkeit besser (oder überhaupt nur) quantenmechanisch behandeln. Die Betrachtung zweier extremer Probleme – die Sauerstoffaffinität von Hämoglobin und die Bestimmung der Anregungswellenlänge des GFP-verwandten asFP595 – verdeutlicht die damit verknüpfte Problematik. Die beschriebenen Problemstellungen konnten in dieser Arbeit leider nicht behandelt werden. Sie bieten sich jedoch als Anwendungsbeispiele im Anschluß an diese Arbeit an.

Hämoglobin ist ein Proteinverbund aus zweimal zwei Untereinheiten mit 141 bzw. 146 Aminosäuren, der je Untereinheit einen Protoporphyrin-IX-Ring enthält. Diese sind in der Lage, jeweils ein über die Lunge aufgenommenes Sauerstoffmolekül zu binden. Dabei nimmt die Affinität des Hämoglobins zum Sauerstoff mit zunehmender Anzahl gebundener Sauerstoffmoleküle zu. Eine sehr kleine Änderung der Molekülgeometrie führt hier zu einem deutlich veränderten Verhalten des Hämoglobins, zu dessen Verständnis quantenmechanische Methoden zum Einsatz kommen müßten. Diese sind jedoch schon im günstigsten Fall nicht für Berechnungen in dieser Größenordnung geeignet. Da jedoch ein elektronenreiches Metallatom – das Eisenzentrum des Protoporphyrinrings – die Wechselwirkung vermittelt, können diese einfachen Methoden gar nicht zur Anwendung kommen; es werden deutlich rechenzeitintensivere Verfahren oder detailliertere Modelle benötigt, die ggf. relativistische Effekte berücksichtigen. Molekularmechanische Methoden andererseits bieten weder die erforderliche Genauigkeit, noch sind sie in der Lage, die Bindungsbildung zum Sauerstoff oder das metallspezifische Verhalten des Eisenzentrums zu simulieren.

Das fluoreszente asFP595, das als zweites Beispiel dienen soll, gehört zur Klasse der GFP (*Green Fluorescent Protein*)-Moleküle, die bevorzugt in der Molekularbiologie als Marker verwendet werden. Der Austausch von Alanin gegen Serin bewirkt, daß das Protein als reversibler Photo-Switch reagiert. Bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge geht es vom aktiven, fluoreszenten Zustand in einen inaktiven Zustand über, aus dem es nach einiger Zeit oder durch Bestrahlung mit Licht einer anderen Wellenlänge wieder in den aktiven Zustand zurückkehrt. Dieser Wechsel wird durch eine lichtinduzierte *cis-trans*-Isomerisierung im Chromophor des Proteins hervorgerufen. Hier wäre beispielsweise eine theoretische Untersuchung von Bedeutung, die mögli-

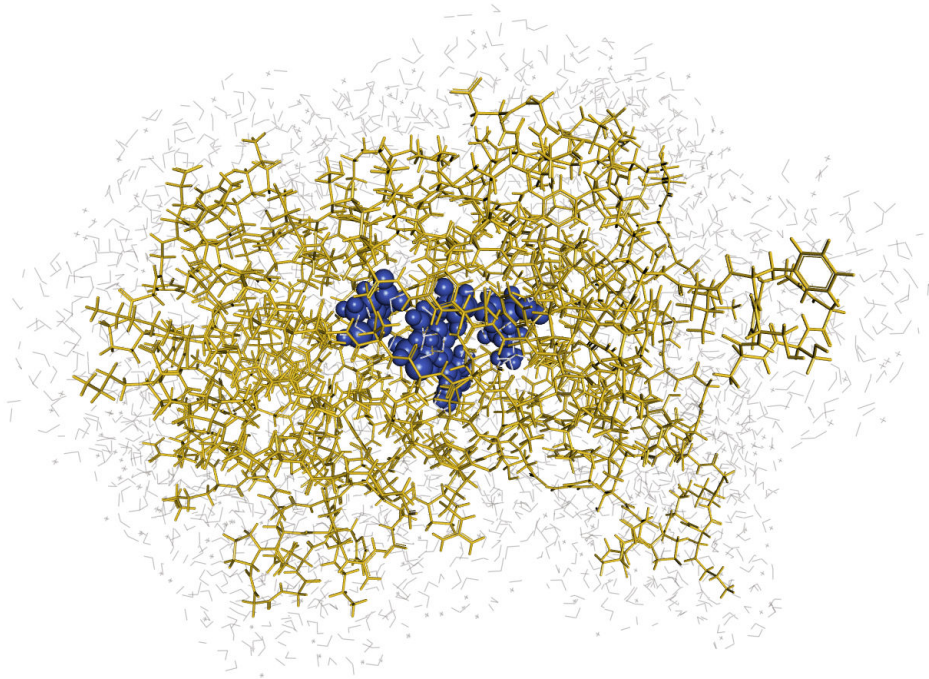


Abbildung 1.1: Das Fluoreszenzmarkerprotein asFP595. Unterteilung des Moleküls in ein quantenmechanisches (QM, blau) und ein molekularmechanisches (MM, gelb) Teilsystem. Das QM-System enthält den Chromophor und die angrenzenden Aminosäuren. Das umgebende, ebenfalls molekularmechanisch behandelte Solvens (Wasser) ist grau dargestellt. Mit dieser Unterteilung können bspw. die Absorptionsmaxima des Proteins in relativ guter Näherung erhalten werden, ohne eine vollständige quantenmechanische Rechnung durchführen zu müssen.

che Umwandlungen anderer GFP-Proteine in reversible Photo-Switches behandelt. Da FP595 jedoch mit 232 Aminosäuren je Molekül ebenfalls weit oberhalb der Grenze dessen liegt, was mit quantenmechanischen Verfahren angemessener Genauigkeit untersucht werden kann, und molekularmechanische Methoden keine Anregungszustände beschreiben können, liegt hier dasselbe Problem wie beim Hämoglobin vor. Benötigt werden Methoden, die sowohl die Vorteile der quantenmechanischen als auch der molekularmechanischen Verfahren kombinieren.

1.3 Die „goldene Mitte“: QM/MM- und verwandte Verfahren

Um die genannten Schwierigkeiten zu umgehen, werden entweder sogenannte QM/MM-Verfahren eingesetzt, die ein Hybrid aus quanten- und molekularmechanischer Behandlung darstellen, oder es werden damit verwandte fragmentbasierte Methoden angewandt. In beiden Fällen wird die starke Abstandsabhängigkeit quantenmechanischer Wechselwirkungen ausgenutzt, um den Rechenaufwand drastisch zu reduzieren.

QM/MM-Verfahren werden vor allem dann angewandt, wenn nur ein bestimmter Teil des untersuchten Moleküls von näherem Interesse ist, das übrige Molekül jedoch für das Verhalten dieses Teils nicht vollständig vernachlässigt werden kann. Dies trifft besonders bei enzymatischen Reaktionen zu, aber auch bei der oben beschriebenen Untersuchung der Anregungswellenlänge von asFP595 kann eine solche Aufteilung in zwei Teilsysteme vorgenommen werden. Dasjenige dieser Teilsysteme, in dem Anregungs-, Bindungsbruch- oder -bildungsprozesse und ähnliche Vorgänge stattfinden, wird mit einer quantenmechanischen Theorie berechnet, während das andere Teilsystem molekularmechanisch behandelt wird, siehe Abb. 1.1.

Fragmentbasierte Verfahren stellen in gewissem Sinne eine Erweiterung dieses Prinzips dar. Hierbei wird nicht nur ein bestimmter Molekülteil quantenmechanisch berechnet. Das Molekül wird vielmehr in Fragmente aufgeteilt, die jeweils aus einem quantenmechanischen und einem molekularmechanischen Teil bestehen, so daß jedes Atom im Molekül in einem dieser Fragmente quantenmechanisch behandelt wird. Fragmentbasierte Methoden sind daher prinzipiell QM/MM-Rechnungen *en masse*. Wie genau die Fragmentierung geschieht und wie die so erzielten Ergebnisse wieder zusammengeführt werden, hängt von dem verwendeten Verfahren ab.

Das grundlegendste Problem aller QM/MM- und Fragmentverfahren besteht in der korrekten Behandlung der Grenzfläche zwischen den Teilsystemen. Quantenmechanische und molekularmechanische Verfahren sind auf grundsätzlicher Ebene nicht miteinander vereinbar, so daß Wechselwirkungen zwischen den Teilsystemen nicht in einer einheitlichen Weise beschrieben werden können. Insbesondere der Bruch kovalenter Bindungen, der sich bei der beschriebenen Aufteilung nicht vermeiden läßt, bereitet hier Schwierigkeiten, da die Quantenmechanik das Konzept expliziter Bindungen nicht kennt, wohingegen solche in der Molekularmechanik auf Grundlage eines methodenabhängigen Prinzips den beteiligten Atomen zugewiesen werden. Dieses Problem der freien Valenzen nach einer Fragmentierung, das mit dem Begriff „Absättigung“ überschrieben wird, kann auf verschiedene Weisen angegangen werden.

Die einfachste Art der Absättigung einer solchen Bindung besteht darin, die freie Valenz mit einem Wasserstoffatom zu besetzen. Dieses besitzt eine dem Kohlenstoff ähnliche Elektronegativität, so daß besonders unpolarisierte C–C-Bindungen für diese Methode in Frage kommen. Das Wasserstoffatom ersetzt gewissermaßen den Kohlen-

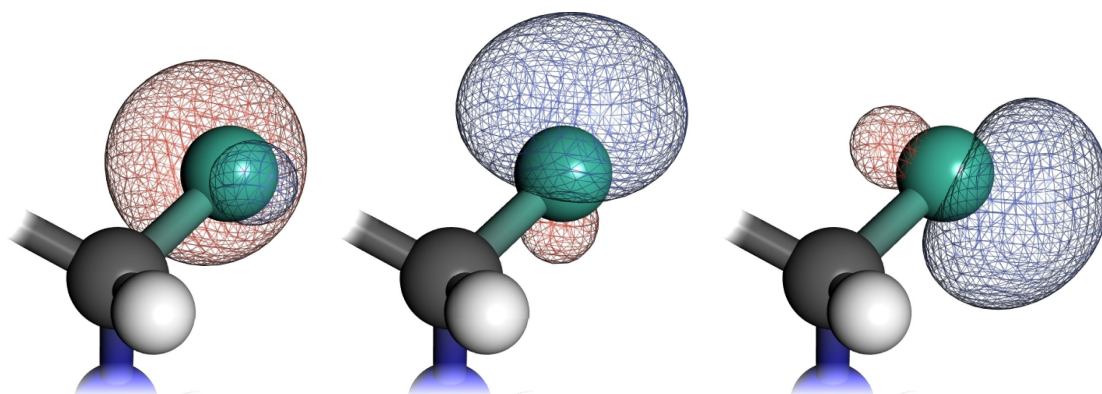


Abbildung 1.2: Die drei im GHO-Verfahren eingesetzten Hilfsorbitale bei Absättigung einer gebrochenen Bindung.

stoff in der quantenmechanischen Rechnung. Hierbei wird der Bindungsabstand der von C–C zu C–H modifizierten Bindung verändert. Bei der Absättigung freier Valenzen ist es jedoch wichtig, die bisher vorliegende Geometrie der an der gebrochenen Bindung beteiligten Atome so weit wie möglich beizubehalten [1]. Eine Abweichung von diesem Prinzip führt zwangsläufig zu größeren Fehlern bei der Berechnung.

Um diesem Problem zu entgehen, wurden weitere Verfahren entwickelt, die das Ersatzatom an dieselbe Stelle setzen wie das ursprüngliche Atom. Hierbei kommen u.a. speziell parametrisierte Basissätze für Pseudohalogenatome [2–4], fixierte Bindungsortbitale im Sinn der LSCF-Methode [5–10] und Hybridorbitale (GHO-Verfahren) [11] zum Einsatz. Viele dieser Entwicklungen sind jedoch auch nach Jahren der Weiterentwicklung nicht in der Lage, die mit Hilfe der Wasserstoffabsättigung erzielten Ergebnisse zu übertreffen.

1.4 Das GHO-Verfahren

Der Grund hierfür kann darin gesehen werden, daß die angewandten Verfahren zu wenig flexibel sind, um auf eine Vielzahl von Molekülen angewandt zu werden. Zwar haben umfangreiche Parametrisierungen sämtlicher in Peptiden vorkommenden Bindungsortbitale zu einer Bibliothek an LSCF-Bindungen geführt, mit deren Hilfe deutliche Verbesserungen gegenüber der Wasserstoffabsättigung erreicht wurden [12–14]. Dem gegenüber steht jedoch der immense Arbeitsaufwand für eine solche Parametrisierung.

Das von Pu, Gao und Truhlar entwickelte *Generalized Hybrid Orbitals* (GHO)-Verfahren dagegen kommt weitgehend ohne molekülspezifische Parametrisierungen aus [11, 15]. Es bietet sich daher als Ersatz für die Absättigung mit Wasserstoffatomen in unterschiedlichsten Einsatzgebieten an. Durch die kürzlich erfolgte Erweiterung auf den

Einsatz in *ab initio*-Methoden wie Hartree-Fock, DFT und anderen Verfahren [16–18] können unterschiedlichste Fragestellungen wie die Berechnung von Schwingungsspektren, Enzymkinetik oder Konformationsanalyse behandelt werden. Nachteilig ist einzig die bisher nur sehr spärlich publizierte Anwendung und die lediglich zu *proof-of-principle*-Rechnungen erfolgte, recht aufwendige Implementierung. Dies verhinderte bislang eine allgemein verwendbare Anwendung in QM/MM- und Fragmentmethoden. In meiner Diplomarbeit konnte jedoch gezeigt werden, daß einer solchen Anwendung prinzipiell nichts im Wege steht [19].

1.5 Überblick über die vorliegende Arbeit

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Weiterentwicklung und Optimierung des GHO-Verfahrens sowie seiner Anwendung in einem praktischen Beispiel. Zunächst wird in Kap. 2 ein kurzer Abriß über die für das Verständnis der methodischen Entwicklungen notwendigen Themen gegeben, wobei ein besonderer Schwerpunkt auf die beiden zentralen Verfahren dieser Arbeit, das GHO-Verfahren und die ADMA-Methodik, gelegt wird. Diese beiden Themen werden in den Abschnitten 2.3.2.1 und 2.2.3.2 behandelt. In Kap. 3 werden die Weiterentwicklungen des GHO-Verfahrens beschrieben, die den Kern dieser Arbeit bilden. Kap. 4 schließlich behandelt die Anwendung des verbesserten Verfahrens auf verschiedene Fragestellungen und den Vergleich mit der ursprünglichen Methode und mit der Absättigung durch Wasserstoff. In Kap. 5 werden die in dieser Arbeit erreichten Fortschritte und mögliche Anwendungen und Weiterentwicklungen abschließend zusammengefaßt.

2 Grundlagen

Die vorliegende Arbeit behandelt die mögliche Absättigung gebrochener Bindungen in fragmentbasierten quantenmechanischen Berechnungen mit Hilfe des GH0-Verfahrens. Obwohl hierbei prinzipiell alle quantenmechanischen Methoden zum Einsatz kommen können, nimmt doch die Hartree-Fock-Theorie als grundlegendste *ab initio*-Methode eine besondere Schlüsselrolle ein. Die meisten höheren Verfahren sind sogenannte *post*-Hartree-Fock-Verfahren, die eine bereits durchgeführte HF-Rechnung voraussetzen, oder sie verwenden die aus einer solchen Rechnung resultierenden Orbitale. Die HF-Theorie dient also gewissermaßen als Einstieg in genauere Methoden; was hierfür an Methodiken entwickelt wird, läßt sich aufgrund des analogen Ablaufs der Berechnungen auf DFT-Methoden und höhere Theorien übertragen. Aufgrund dieser fundamentalen Stellung soll in Abschn. 2.1 zunächst ein kurzer Abriß über Hartree-Fock-Theorie gegeben werden. Hierbei liegt der Schwerpunkt vor allem auf den Aspekten, die für das Verständnis des GH0-Verfahrens eine besondere Bedeutung besitzen.

Der nächste Abschnitt 2.2 befaßt sich dann mit QM/MM- und fragmentbasierten Verfahren im Allgemeinen und mit dem ADMA/FA-ADMA-Verfahren im Speziellen. Aufgrund seiner Besonderheiten bietet das ADMA-Verfahren eine komfortable Möglichkeit, die Qualität verschiedener Absättigungsmethoden miteinander zu vergleichen, weshalb hier besonders darauf eingegangen wird. Ein weiterer Vorteil ist die einfache Erweiterung auf Gradientenberechnungen.

In Abschn. 2.3 wird dann detaillierter auf das sogenannte Absättigungsproblem eingegangen, das auftritt, wenn bei *in silico*-Fragmentierungen eines Moleküls kovalente Bindungen gebrochen werden müssen. Da sich diese Arbeit so gut wie ausschließlich mit dem *Generalized Hybrid Orbitals*-Verfahren befaßt, welches zuerst von Pu, Gao und Truhlar veröffentlicht wurde [11, 15], wird dieses in einem gesonderten Abschnitt ausführlich vorgestellt.

2.1 Hartree-Fock-Theorie und das Self-Consistent-Field-Verfahren

2.1.1 Theorie

Auf das Hartree-Fock-Verfahren und seine Implementierung nach C. C. J. Roothaan und G. G. Hall wird hier etwas näher eingegangen, da zur Verwendung des GHO-Verfahrens wesentliche Veränderungen daran vorgenommen werden müssen.

Grundlage aller quantenmechanischen Berechnungen ist die 1926 von E. Schrödinger aufgestellte Schrödingergleichung [20]

$$\hat{H}\Psi_i = \epsilon_i\Psi_i, \quad (2.1)$$

deren selbstadjungierter Operator $\hat{H}$ als Eigenvektoren die orthonormierten Funktionen Ψ_i mit den Eigenwerten ϵ_i besitzt. Die Lösung der sich daraus ergebenden Probleme für verschiedene Formen von $\hat{H} = \hat{T} + \hat{V}$ (d.h., für verschiedene Systeme, die jeweils eine spezielle Form des Potentialoperators $\hat{V}$ aufweisen) ist schon für einfache Systeme nichttrivial und oft nur numerisch möglich.

Insbesondere sind allgemeine, auf dem Wasserstoff-System aufbauende (d.h., molekulare) quantenmechanische Probleme jenseits des Wasserstoff-Atoms selber grundsätzlich nicht analytisch zu lösen. Die theoretische Chemie ist daher intrinsisch auf Näherungen angewiesen. Die wichtigste dieser Näherungen ist die Behandlung molekularer Systeme im Sinn der Born-Oppenheimer-Näherung. Hierbei wird davon ausgegangen, daß die (als punktförmig angenommenen) Atomkerne so langsam ihre Position verändern, daß sich die Elektronenhülle einer solchen Änderung umgehend anpassen kann. Kern- und Elektronenbewegung können so getrennt voneinander behandelt werden.

In der Hartree-Näherung wird nun weiterhin davon ausgegangen, daß sich das elektronische Verhalten des Systems anhand nur einer Zustandsfunktion $\Psi(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \dots, \mathbf{r}_N,)$ für die Elektronenbewegung beschreiben läßt und daß sich das jeweils betrachtete Elektron im gemittelten Feld aller Elektronen im System bewegt. Hierdurch reduziert sich das n -Körper-Problem auf ein Ein-Körper-Problem im statischen elektrischen Feld; die Wechselwirkung mit einem Feld läßt sich wesentlich einfacher beschreiben als die mit den anderen sich bewegenden $n - 1$ Elektronen. Hartree-Fock-Berechnungen enthalten jedoch immer einen Fehler, der von der sogenannten *self interaction* und dem Fehlen der dynamischen Elektron-Elektron-Korrelation herrührt. Zu weiteren Einzelheiten sei auf die Artikel von D. R. Hartree, J. C. Slater, V. Fock und J. A. Gaunt aus den Jahren 1927-1930 verwiesen, die im *Self-Consistent Field* (SCF)-Verfahren resultieren [21-25].

Da die genaue funktionale Form einer allgemeinen Molekülwellenfunktion nicht bekannt ist, bot sich an, diese als Linearkombination von auf den Atomen zentrierten Basisfunktionen zu beschreiben. Da die Lösung des Wasserstoffproblems Exponentialfunktionen mit negativem Exponenten nahelegt, wurden anfangs solche sogenannten

Slaterfunktionen im SCF-Verfahren verwendet. Problematisch für die computerbasierte Anwendung des Verfahrens ist aber, daß sich die dabei auftretenden Vierzentrenintegrale nicht analytisch lösen lassen, sondern numerisch bestimmt werden müssen. Dies ist zum einen schwierig zu implementieren, zum anderen aber auch zu rechenzeitintensiv. C. C. J. Roothaan und G. G. Hall entwickelten daher 1951 unabhängig voneinander die LCAO (*Linear Combination of Atomic Orbitals*)-Methodik, die eine extrem vereinfachte Implementierung in Computerprogrammen erlaubt [26,27]. Hierbei werden statt der Exponentialfunktionen Gaußfunktionen als Basis verwendet. Die implizite Orthogonalität der Basisfunktionen auf demselben Zentrum, ein wesentlicher Vorteil der Exponentialfunktionen, geht zwar auf diese Weise ebenso verloren wie die korrekte Beschreibung der Knotenkugeln (Gaußorbitale besitzen keine Knoten im Radialanteil); die im Verlauf der Hartree-Fock-Rechnung auftretenden Integrale lassen sich jedoch *allgemein* analytisch berechnen, da das Produkt zweier Gaußfunktionen wieder eine am Schwerpunkt der beiden Funktionen zentrierte, skalierte Gaußfunktion ist. Für Details sei hier wieder auf Ref. [28] verwiesen.

Da die Gaußfunktionen nicht *per se* orthogonal zueinander sind, verändert sich das Schrödingersche Eigenwertproblem zu

$$\hat{\mathbf{H}}\Psi = \mathbf{S}\epsilon\Psi \quad (2.2)$$

bzw., in der für die Implementierung üblichen Matrix-Schreibweise,

$$\mathbf{F}\mathbf{C} = \mathbf{S}\mathbf{C}\epsilon. \quad (2.3)$$

Hierbei ist $\mathbf{F}$ die sogenannte Fock-Matrix und $\mathbf{S}$ die Überlappmatrix der einzelnen Basisfunktionen ϕ_i mit $S_{ij} = \langle \phi_i | \phi_j \rangle$ (im Fall einer Orthonormalbasis gilt $\mathbf{S} = \mathbf{I}_n$ bzw. $S_{ij} = \delta_{ij}$). Diese modifizierte Eigenwertgleichung läßt sich nicht mehr ohne weiteres lösen, solange $\mathbf{S}$ nicht gleich der Einheitsmatrix ist.

Diese Schwierigkeit, die auch später im GH0-Verfahren eine wichtige Rolle spielt (s. Abschn. 2.3.2.1), läßt sich am elegantesten mit Hilfe der symmetrischen Orthogonalisierung von P. O. Löwdin überwinden [29]. Hierbei wird die inverse Wurzel $\mathbf{Q} = \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}$ der $\mathbf{S}$ -Matrix gebildet. Mit Hilfe dieser Matrix kann nun die nichtorthogonale Basis der Gaußfunktionen, deren Koeffizienten $\mathbf{C}$ enthält, in eine orthogonalisierte Basis umgewandelt werden ($\mathbf{C}_{\text{ortho}}$):

$$\mathbf{C}_{\text{ortho}} = \mathbf{Q}^{-1}\mathbf{C} \text{ oder } \mathbf{C} = \mathbf{Q}\mathbf{C}_{\text{ortho}} \quad (2.4)$$

Mit Hilfe dieser Transformation läßt sich $\mathbf{C}$ in Gl. 2.3 ersetzen:

$$\mathbf{F}\mathbf{Q}\mathbf{C}_{\text{ortho}} = \mathbf{S}\mathbf{Q}\mathbf{C}_{\text{ortho}}\epsilon \quad (2.5)$$

Multiplikation von links mit $\mathbf{Q}^\dagger$ liefert

$$\mathbf{Q}^\dagger\mathbf{F}\mathbf{Q}\mathbf{C}_{\text{ortho}} = \mathbf{Q}^\dagger\mathbf{S}\mathbf{Q}\mathbf{C}_{\text{ortho}}\epsilon \quad (2.6)$$

Mit $\mathbf{F}_{\text{ortho}} := \mathbf{Q}^\dagger \mathbf{F} \mathbf{Q}$ und $\mathbf{Q}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{Q} = \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{S}^{\frac{1}{2}} \mathbf{S}^{\frac{1}{2}} \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}} = \mathbf{I}_n$ wird Gl. 2.3 so zu einer Matrix-Eigenwertgleichung:

$$\mathbf{F}_{\text{ortho}} \mathbf{C}_{\text{ortho}} = \epsilon \mathbf{C}_{\text{ortho}} \quad (2.7)$$

Gaußfunktionen verhalten sich grundlegend anders als Exponentialfunktionen, besonders für die Fälle $r \approx 0$ und $r \rightarrow \infty$. Generell spielt bei chemischen Fragestellungen besonders ersterer eine wesentliche Rolle, da langreichweitige Wechselwirkungen durch ihren geringen Betrag nicht wesentlich ins Gewicht fallen. Exponentialfunktionen $e^{-\zeta|r|}$ besitzen an der Stelle $r = 0$ eine Spitze, während Gaußfunktionen dort die Steigung 0 haben. Dies führt zwangsläufig zu einer falschen Beschreibung der Elektronenbewegung in der Nähe des Atomkerns.

Bei der SCF-Berechnung von *Atomwellenfunktionen* werden dennoch einzelne Gaußfunktionen verwendet, da diese eine (wenn auch notwendig unvollständige) Basis des Funktionenraums darstellen und somit ebenso zur Beschreibung der Wellenfunktion geeignet sind wie entsprechende Slaterfunktionen [30]. Bei *Molekülen* werden mehrere Gaußfunktionen so linear kombiniert, daß eine entsprechende Slaterfunktion bestmöglich angenähert wird. Je mehr Gaußfunktionen in einem solchen Funktionenfit verwendet werden, desto besser gelingt die Approximation der Spitze bei $r = 0$. Das Verhältnis der Koeffizienten der Gaußfunktionen innerhalb eines solchen Funktionenverbunds wird eingefroren, um eine entsprechende Ähnlichkeit zu den Slaterfunktionen auch während der SCF-Berechnung zu erhalten; diese Funktionen „pakete“ werden als *kontrahierte Gaußfunktionen* bezeichnet [30]. Soll das radiale Verhalten der Slaterfunktionen besser beschrieben werden, insbesondere die Knotenkugeln, werden sogenannte *split valence*-Basissätze mit mehreren Schalen aus kontrahierten Gaußfunktionen verwendet, was einer partiellen Dekontraktion gleichkommt.

Eine Sammlung solcher Sätze an Gaußfunktionen für verschiedene Elemente wird Basissatz genannt. Sie erlaubt, je nach Anzahl der verwendeten Gaußfunktionen je Kontraktion, eine vergleichsweise genaue Simulation der zugrundeliegenden Slaterfunktion und vereint damit die Vorteile beider Funktionentypen für quantenmechanische Berechnungen.

Die oben vorgestellten Entwicklungen in Verbindung mit solchen Basissätzen ermöglichen es, das iterative SCF-Verfahren zur Anwendung auf verschiedenste Moleküle in Computerprogrammen zu implementieren. Bei einer solchen HF-SCF-Berechnung werden solange aus der Fockmatrix deren Eigenvektoren bestimmt und diese zur Konstruktion einer neuen Fockmatrix benutzt, bis sich die Eigenwerte ϵ_i nicht mehr wesentlich ändern. Fig. 2.1 faßt den Ablauf einer solchen Rechnung schematisch zusammen.

Vor der eigentlichen SCF muß zunächst eine Ausgangskonfiguration erzeugt („geraten“) werden. Dies geschieht meist durch Berechnung der Ein-Teilchen-Wechselwirkungsmatrix $\mathbf{H}$ oder durch eine *extended*-Hückel-Rechnung [31] in einem minimalen Basissatz mit anschließender Projektion in die gewünschte Basis [32]. Aus der initialen

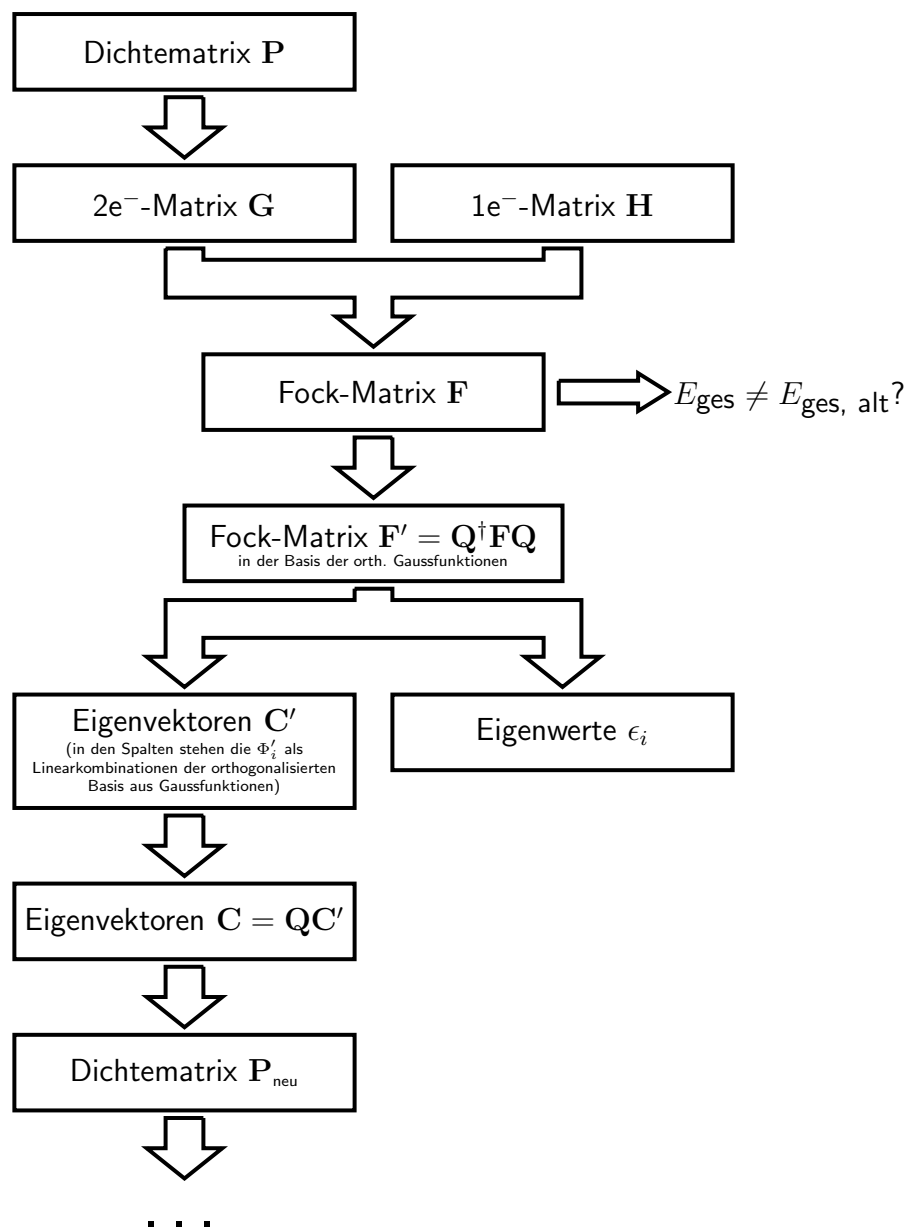


Abbildung 2.1: Flußdiagramm Hartree-Fock SCF

Konfiguration wird zunächst die *Bindungsordnungsdichtematrix* (kurz *Dichtematrix*) $\mathbf{P}$ erzeugt. Diese Matrix enthält sämtliche Wechselwirkungen zwischen je zwei Orbitalen, $P_{ij} = \langle \varphi_i | \varphi_j \rangle$, und kommt damit als mögliche Grundlage zur Bestimmung sämtlicher physikalischer Eigenschaften des Systems in Frage.

Aus der Dichtematrix wird nun die *Zwei-Teilchen-Wechselwirkungsmatrix* $\mathbf{G}$ berechnet. Durch Addition von $\mathbf{G}$ und $\mathbf{H}$ wird die *Fockmatrix* $\mathbf{F}$ erhalten, die Matrixrepräsentation des Hamilton-Operators in der Hartree-Näherung. Aus dieser Fockmatrix werden nun im Sinne von Gl. 2.7 die Eigenwerte ϵ_i und Eigenvektoren $\mathbf{C}$ bestimmt. Über

$$\mathbf{P} = \mathbf{C}^\dagger \mathbf{M}_{occ} \mathbf{C} \quad (2.8)$$

erhält man dann mit Hilfe der Besetzungszahlmatrix $\mathbf{M}_{occ}$ (mit $M_{ij} = n_{occ,i} \delta_{ij}$) die Dichtematrix der nächsten SCF-Iteration, aus der wiederum $\mathbf{G}$ und $\mathbf{F}$ bestimmt werden usw.

Die Eigenwerte ϵ_i werden zwar in jeder Iteration neu bestimmt, sie dienen jedoch nur zum Ordnen der Molekülorbitale (MOs) am Ende der Berechnung. Die SCF-Rechnung wird als *erfolgreich konvergiert* betrachtet (und somit beendet), wenn sich die in zwei aufeinanderfolgenden Iterationen berechneten Gesamtenergien und/oder Dichtematrizen um weniger als eine vorher festgesetzte Toleranz unterscheiden.

2.1.2 Anwendungen

Aus den erhaltenen Eigenfunktionen bzw. der daraus gebildeten Dichtematrix lassen sich grundsätzlich alle physikalischen und chemischen Eigenschaften des Moleküls im Rahmen der Hartree-Fock-Näherung berechnen. Die dabei erhaltenen Werte sind jedoch von unterschiedlicher Güte. Am bekanntesten ist hier sicher die gravierende Diskrepanz in der Qualität der Ionisierungsenergien verglichen mit den Elektronenaffinitäten, die nach Koopmans' Theorem erhalten werden [33]. Während Ionisierungsenergien recht genau reproduziert werden können, ergeben sich zwischen berechneten und gemessenen Elektronenaffinitäten große Unterschiede. Ein Grund für diese Abweichung ist, daß bei der Berechnung von Elektronenaffinitäten ein unbesetztes, in der HF-Terminologie *virtuelles* Molekülorbital besetzt werden muß. Da die virtuellen Orbitale unbesetzt sind, somit nicht in die Fockmatrix eingehen und im SCF-Verfahren nicht optimiert werden, erfüllen sie lediglich die Orthogonalitätsbedingung untereinander und zu den besetzten Orbitalen. Das energetisch niedrigste virtuelle Orbital zu besetzen, um die Elektronenaffinität zu bestimmen, bedeutet deswegen nicht, eine Konfiguration zu erzeugen, die der realen Elektronenverteilung optimal ähnelt. Andere Effekte wie die fehlende Korrelationsenergie spielen ebenfalls eine Rolle. Während sich Korrelationseffekte und andere Fehler (wie die nicht berücksichtigte Relaxation der Elektronenhülle) im Fall der Ionisierungsenergien weitgehend kompensieren, wirken sie bei Elektronenaffinitäten in dieselbe Richtung, so daß Hartree-Fock – im Gegensatz zur Dichtefunktionaltheorie – nicht zur Berechnung von E_a geeignet ist.

Interessant für die vorliegende Arbeit sind vor allem die *Molekül-Gesamtenergie* E_{ges} , die über

$$E_{\text{ges}} = \frac{1}{2} \sum_i \sum_j P_{ji} (H_{ij} + F_{ij}) \quad (2.9)$$

erhalten wird, die *Elektronendichte* $\rho(\mathbf{r})$, die mittels

$$\rho(\mathbf{r}) = |\Psi|^2 = \sum_{i=1}^n \phi_i^2 \mathbf{M}_{\text{occ},ii} \quad (2.10)$$

über das Betragsquadrat der Wellenfunktion erhalten wird (die ϕ_i sind hier die ortho-normalen Spalten der Matrix $\mathbf{C}$), und der *Gradient der Energie* ∇E_{ges} .

Der Gradient der Energie ist die Ableitung nach den verschiedenen Kernkoordinaten. Er dient als Grundlage für jegliche Geometrieoptimierung eines Moleküls. Von allen mittels des HF-SCF-Verfahrens zugänglichen Eigenschaften eines Moleküls mit einer gegebenen Geometrie stellt der Gradient der Molekülenergie vielleicht die wichtigste – oder doch zumindest die nützlichste – dar. Mit seiner Hilfe läßt sich das zeitabhängige Verhalten eines quantenmechanischen Systems in beliebig genauer Näherung berechnen, also die Bewegung und Formänderung des Moleküls – oft mit höherer Genauigkeit als andere physikalische Größen, da nichtklassische Elektron-Elektron-Wechselwirkungen und insbesondere Korrelationseffekte hier eine etwas geringere Rolle spielen. Durch Bestimmung der Minima und Sattelpunkte der Potentialhyperfläche (also der simultanen Nullstellen des Gradienten) lassen sich so Gleichgewichts- und Übergangszustände sowie Zwischenprodukte einer Reaktion ermitteln. Entsprechende Anwendungen finden sich beispielsweise in der Pharmazie, wenn nicht nur Energiebarrieren medizinisch bedeutsamer Konformationsänderungen berechnet werden müssen, sondern der genaue Reaktionsverlauf, also der Weg des Substrats im Enzym, eine Rolle spielt.

Zur Berechnung des Gradienten ist es zunächst notwendig, eine vollständige Hartree-Fock-Rechnung durchzuführen, wobei die HF-Energie über

$$E_{\text{HF}} = 2 \sum_k \langle \phi_k | \mathbf{H} | \phi_k \rangle + \sum_{k,l} (2 \langle \phi_k^2 | r_{12}^{-1} | \phi_l^2 \rangle - \langle \phi_k \phi_l | r_{12}^{-1} | \phi_k \phi_l \rangle) \quad (2.11)$$

$$= \sum_{rs} H_{rs} P_{rs} + \sum_{rskl} \langle \chi_r \chi_s | r_{12}^{-1} | \chi_k \chi_l \rangle (2 P_{rs} P_{kl} - P_{rk} P_{sl}) \quad (2.12)$$

erhalten wird (s. Gl. 2.9). Hierbei ist $\mathbf{H}$ die in Abschn. 2.1.1 erwähnte Ein-Elektron-Matrix und $\mathbf{P}$ die Dichtematrix; die ϕ_k sind die Molekül- und die χ_k die Basisorbitale. Mit Hilfe der gewonnenen Dichtematrix werden dann die verschiedenen ersten Ableitungen der Hartree-Fock-Energie nach den Kernkoordinaten $\partial E / \partial q_{i,x/y/z}$ der im Molekül vorhandenen Atomkerne bestimmt,

$$\frac{\partial E}{\partial q_{i,x/y/z}} = \sum_k \langle \phi_k | \frac{\partial \mathbf{H}}{\partial q_{i,x/y/z}} | \phi_k \rangle + 2 \langle \frac{\partial \phi_k}{\partial q_{i,x/y/z}} | \mathbf{H} | \phi_k \rangle. \quad (2.13)$$

Hierbei wird wieder von der in Abschn. 2.1.1 erwähnten LCAO-Entwicklung Gebrauch gemacht, insbesondere von dem Prinzip, daß sämtliche Gauß-Atomorbitalfunktionen auf dem zugehörigen Atomkern auch bei einer Ortsveränderung desselben zentriert bleiben (von P. Pulay „*orbital following*“ genannt [34], da die Orbitale den Atomen folgen). Der erste Term auf der rechten Seite von Gl. 2.13 ist die sogenannte Hellmann-Feynman-Kraft, der zweite wird als Wellenfunktions-Kraft bezeichnet. Die dabei benötigten Ableitungen der Dichtematrix lassen sich nun mittels

$$\frac{\partial \mathbf{P}}{\partial q_{i,x/y/z}} = -\mathbf{P} \frac{\partial \mathbf{S}}{\partial q_{i,x/y/z}} \mathbf{P} \quad (2.14)$$

über die der Überlappmatrix $\mathbf{S}$ bestimmen. Sind diese für alle drei Ortskoordinaten aller Atome bekannt, so können daraus die Komponenten der Wellenfunktions-Kraft erhalten werden [34].

Die Anteile des Gradienten, die auf Kern-Kern-Wechselwirkungen zurückzuführen sind, besitzen aufgrund ihrer als klassisch angenommenen Natur die mathematisch am wenigsten anspruchsvolle Form und tragen am wenigsten zur benötigten Rechenzeit bei. Sie lassen sich - ausgehend vom Coulomb-Potential - über

$$\frac{\partial E_{\text{Kern-Kern}}}{\partial Q_{K,x/y/z}} = \sum_{L \neq K}^{N_K} Z_K Z_L \frac{\partial r_{KL}^{-1}}{\partial x_K/y_K/z_K} \quad (2.15)$$

$$= \sum_{L \neq K}^{N_K} Z_K Z_L \frac{\partial r_{KL}^{-1}}{\partial r_{KL}} \cdot \frac{\partial r_{KL}}{\partial x_K/y_K/z_K} \quad (2.16)$$

$$= \sum_{L \neq K}^{N_K} Z_K Z_L \left(-\frac{1}{r_{KL}^3} \right) \cdot (x_K/y_K/z_K - x_L/y_L/z_L) \quad (2.17)$$

berechnen, ihre Anzahl skaliert daher insgesamt lediglich mit $\mathcal{O}(N_K^2)$.

2.2 Fragmentbasierte und QM/MM-Verfahren

2.2.1 Problematik

Das Grundproblem fast aller quantenmechanischen Berechnungen, die für reale Problemstellungen von Belang sind, ist das außergewöhnlich schnelle Wachstum der Rechenzeit mit steigender Teilchenzahl im betrachteten System. Der Zusammenhang dieser beiden Größen wird als Skalierungsverhalten bezeichnet. Meist tragen dabei mehrere verschiedene mathematische Terme zur Gesamtwechselwirkung aller Teilchen bei, die jeweils unterschiedliches Verhalten zeigen; von diesen wird dann jeweils nur der limitierende, d.h. am ungünstigsten skalierende Term betrachtet. So sind z.B. beim

nicht durch Symmetrieüberlegungen voroptimierten Hartree-Fock-SCF-Verfahren ein Ein-Teilchen-Term und zwei Zwei-Teilchen-Terme enthalten, welche jeweils zu Zwei- bzw. Vierzentrenintegralen führen. Daraus folgt, daß für große Teilchenzahlen das HF-Verfahren mit $\mathcal{O}(n^4)$ skaliert, da die Zweizentrenterme dann, verglichen mit den Vierzentrenintegralen, nur einen unbedeutenden Einfluß auf die Rechenzeit haben. Daraus folgt faktisch eine Versechzehnfachung der Rechenzeit bei Verdopplung der Systemgröße.

Günstigerweise fällt die Stärke quantenmechanischer Wechselwirkungen zwischen Elementarteilchen mit zunehmendem Abstand schnell ab, meist mit r^{-1} oder $e^{-\zeta r}$. Ist man bereit, geringe Ungenauigkeiten hinsichtlich des Ergebnisses in Kauf zu nehmen, kann man durch Vernachlässigung von Termen, welche Wechselwirkungen zwischen Teilchen mit einem Abstand oberhalb einer gewählten Grenze beschreiben, zu einer zwar nur genäherten, dafür aber Rechenzeit-effizienteren Methode übergehen. Im Programm GAUSSIAN03 ist eine solche Näherung standardmäßig als Voreinstellung implementiert; hier wird ab einem bestimmten Abstand automatisch eine rechnerisch effiziente Multipolapproximation der Mehrzentrenintegrale vorgenommen.

Bei diesem Übergang von der rein quantenmechanischen Behandlung hin zu Näherungen unterschiedlichen Grades empfiehlt sich häufig eine Aufteilung des betrachteten Systems in einen quantenmechanischen (QM-) und einen auf klassischen Prinzipien beruhenden molekularmechanischen (MM-)Teil; man spricht allgemein von *QM/MM-Methoden*. Hierbei wird ausgenutzt, daß spezifisch quantenmechanische Wechselwirkungen im Vergleich zur klassischen Coulomb-Wechselwirkung oft ausgesprochen kurzreichweitig sind und oberhalb eines bestimmten Abstandes in sehr guter Näherung durch die klassisch-mechanische Betrachtungsweise ersetzt werden können. Diese klassischen Rechenmethoden besitzen meist ein Skalierungsverhalten von maximal $\mathcal{O}(n^2)$, resultierend aus den nichtbindenden Coulomb- und Lennard-Jones-Termen, und sind daher wesentlich schneller als quantenmechanische Verfahren. Der Abstand, bei dem diese Unterscheidung erfolgt, muß jedoch so gewählt werden, daß der so verursachte Fehler unter die gewünschte Genauigkeit des Ergebnisses sinkt.

Spezielle Schwierigkeiten, die bei QM/MM-Methoden zu überwinden sind, betreffen vor allem die Wechselwirkung zwischen den beiden Teilsystemen. Während sich Einflüsse bspw. der klassisch-mechanischen Punktladungen auf die geometrischen Gradienten des QM-Teilsystems verhältnismäßig leicht berechnen lassen, treten nichttriviale Schwierigkeiten auf, wenn es um die Behandlung des Grenzbereiches zwischen QM- und MM-System geht.

2.2.2 QM/MM-Verfahren

Wie eingangs erwähnt, kommen QM/MM-Verfahren häufig bei der Untersuchung von chemischen Reaktionen in Makromolekülen zum Einsatz, wobei lediglich ein kleiner Teil des betrachteten Systems von Interesse ist. Wegweisend waren hier unter anderem

die Arbeiten von Arieh Warshel und Michael Lewitt [35] in den 70er Jahren des 20. Jahrhunderts.

Grundprinzip aller QM/MM-Verfahren ist die Unterteilung des betrachteten Systems in ein „interessantes“ und ein „uninteressantes“ Teilsystem. Die erwähnten Enzymreaktionsstudien sind ein hervorragendes Beispiel dafür: Das aktive Zentrum des Enzyms mit einem Substratmolekül ist der Bereich, dessen Verhalten untersucht werden soll, während der Rest des Proteins sowie eventuell vorhandene Wasser- oder Solvensmoleküle die zwar uninteressante, für ein korrektes Verhalten des „interessanten“ Teils aber notwendige Umgebung darstellen. Das aktive Zentrum wird dann, abhängig vom gewählten Verfahren, mit einer genaueren (meist quantenmechanischen) Methode beschrieben als die Umgebung, so daß gegenüber einer quantenmechanischen Behandlung des Gesamtsystems ein deutlicher Gewinn an Rechenzeit erreicht wird. Die Qualität der für das aktive Zentrum verwendeten Methode kann dadurch wesentlich höher gewählt werden, ohne daß sich deswegen die erforderliche Rechenzeit deutlich verlängert.

Die Umgebung wird meist mit molekularmechanischen Verfahren behandelt, da hier Phänomene wie Bindungsbruch und -bildung im Rahmen der untersuchten Vorgänge nicht vorkommen sollten und die Wechselwirkungen aufgrund der größeren Entfernung zum aktiven Zentrum näherungsweise als klassisch-mechanisch beschreibbar angesehen werden können. Da das Augenmerk insbesondere bei enzymatischen Prozessen eher auf den geometrischen als den elektronischen Auswirkungen liegt und Konformationsänderungen des Enzyms während der Reaktion eine wesentliche Rolle spielen, ist dieses Vorgehen sehr zweckmäßig und effektiv.

Sind das QM- und das MM-Teilsystem räumlich voneinander getrennt und existieren keine kovalenten Bindungen zwischen Atomen des einen und des anderen Teils, gestaltet sich die Wechselwirkung zwischen den Teilbereichen relativ einfach. Es müssen lediglich die van-der-Waals- und Coulomb-Wechselwirkungen zwischen QM- und MM-System berücksichtigt werden, für deren Berechnung alle Voraussetzungen in den verwendeten Theorien gegeben sind. Die Behandlung dieser Wechselwirkungen kann auf unterschiedliche Arten geschehen, die als *embedding schemes* („Einbettungsansätze“) bezeichnet werden [36].

Das *Mechanical Embedding (ME)* ist die einfachste dieser Möglichkeiten. Wechselwirkungen zwischen dem QM- und dem MM-Teilsystem werden auf einer rein molekularmechanischen Ebene gehandhabt, d.h., Coulomb-Wechselwirkungen werden zwischen den MM-Punktladungen und den aus der zuvor erfolgten quantenmechanischen Berechnung des QM-Teils erhaltenen Atom-Partialladungen berechnet. Die sterische Abstoßung oder Anziehung zwischen MM- und QM-Atomen wird ebenfalls über einen entsprechenden MM-Term abgehandelt, wobei meist das Lennard-Jones-Potential zur Anwendung kommt. Das *ME* stellt daher eine stark vereinfachte Form einer Interaktion zwischen QM- und MM-System dar. Die Wirkung der umgebenden Ladungen auf die Elektronenverteilung im QM-System wird nicht berücksichtigt. Die Berechnung

des QM-Teilsystems erfolgt als isoliertes System ohne Umgebung, die Wechselwirkung mit dem MM-System liefert lediglich einen zusätzlichen Beitrag in der Gesamtenergie des Systems. Das *ME* ist daher für Problemstellungen mit einer stark anisotropen Ladungsverteilung um das „interessante“ Teilsystem schlecht geeignet, ebenso wie für fragmentbasierte Methoden (für eine deutliche Darstellung der Probleme siehe [37]).

Rechnerisch aufwendiger, aber entsprechend genauer ist das sogenannte *Electric Embedding (EE)*. Hierbei wird zwischen Punktladungen und delokalisierten Ladungen unterschieden: Coulomb-Wechselwirkungen zwischen dem QM- und dem MM-Teil werden in Punktladung-Kern- und Punktladung-Elektron-Wechselwirkungen unterteilt und letztere (analog zur rein quantenmechanischen Behandlung der Kern-Elektron-Anziehung) exakt, d.h. über Integralberechnung behandelt, so daß die quantenmechanische Seite ihren delokalisierten Charakter behält. Die sterischen Wechselwirkungen werden analog zum *ME* behandelt.

Das am ehesten dem realen Verhalten entsprechende Prinzip ist als *Polarized Embedding (PE)* bekannt. Hierbei wird zusätzlich noch die starre Belegung eines MM-Atoms mit einer festen, durch das verwendete Kraftfeld bestimmten Punktladung aufgegeben, so daß Einflüsse des QM-Systems auf den MM-Bereich ebenfalls berücksichtigt werden können. Auf diese Weise werden Polarisierungseffekte in die Rechnung einbezogen, die durch Veränderungen im QM-Teilsystem hervorgerufen werden. Im QM/MM-Forschungsfeld sind polarisierbare Kraftfelder aufgrund des unverhältnismäßig höheren Aufwands für eine vergleichsweise geringe Steigerung der Qualität noch relativ unüblich. Da sich die bisher publizierten polarisierbaren Kraftfelder noch in der Entwicklung befinden, existieren nur wenige Veröffentlichungen, die einen sinnvollen Vergleich mit den anderen *embedding schemes* zulassen. *PE* bietet sich eher für die in Abschn. 2.2.3 behandelten Methoden an, bei denen es auf eine quantenmechanische Behandlung des gesamten Moleküls ankommt. Hierbei treten Polarisierungseffekte im Lauf eines betrachteten Prozesses eher in entsprechender Stärke auf.

Die bisher geschilderten Vorgehensweisen gehen alle von einer deutlichen Trennung zwischen QM- und MM-Teilsystem ohne „intersystemische“ kovalente Bindungen aus. Diese Voraussetzung ist jedoch gerade bei den am häufigsten mit QM/MM-Methoden behandelten biologischen Systemen nicht gegeben, da zum Beispiel das aktive Zentrum eines Enzyms in aller Regel einen integralen Bestandteil des restlichen Proteins bildet und mit diesem während der Reaktion über kovalente Bindungen verbunden bleibt und wechselwirkt. In solchen Fällen ist es zusätzlich erforderlich, die Wirkungen dieser Bindungen auf beide Teilsysteme zu berücksichtigen.

Hierbei ist zunächst zu erwähnen, daß eine *Bindung* im eigentlichen Sinn in der Quantenmechanik nicht existiert. Bindungseffekte werden hier rein über – verglichen mit dem freien Atom – An- oder Abreicherungen an Elektronendichte in einem bestimmten Bereich beschrieben. Dieser delokalisierten Beschreibung steht das Modell einer Bindung im molekularmechanischen Bild als definierter Entität (mit dieser spe-

ziellen Bindung entsprechenden Formeltermen) zwischen zwei Atomen gegenüber. Die Behandlung solcher durch die QM-MM-Grenzfläche verlaufenden Bindungen, die gemeinhin mit dem Begriff „Absättigung“ bezeichnet wird, muß daher immer von einer gewissen chemischen Intuition und Erfahrung begleitet werden und es muß unter allen Umständen vermieden werden, die Grenzfläche durch Bindungen zu legen, welche in dieser Erfahrung einen unklaren Charakter besitzen. Beispiele hierfür wären etwa Phenylgruppen mit ihrer stark delokalisierten Elektronenhülle oder auch Peptidbindungen mit ihrem konjugierten Bindungscharakter. Es kann für gewöhnlich nicht erwartet werden, daß sich Bindungsbrüche in solchen Konstellationen durch eine allgemein gültige Näherung sinnvoll beschreiben ließen.

Das Absättigungsproblem wird in Abschn. 2.3 noch ausführlich behandelt, so daß hier nur die grundsätzliche Problematik kurz ausgeführt werden soll. Verläuft die Systemgrenze zwischen QM- und MM-Bereich durch eine kovalente Bindung, so wird diese gebrochen — das eine Atom wird dem QM-, das andere dem MM-Teilbereich zugerechnet. Hierdurch verliert das MM-Atom seine delokalisierte Elektronenhülle, die für die Beschreibung der Bindung aus quantenmechanischer Sicht unerläßlich ist. Eine Lösung besteht darin, ein – wie auch immer geartetes – *Capping-Atom* einzuführen, das an die Stelle des MM-Atoms tritt und so die quantenmechanische Beschreibung der Bindung wieder ermöglicht. Dieses Capping-Atom darf lediglich eine freie Valenz besitzen, da das Problem sonst auf die von diesem Atom ausgehenden Bindungen verlagert würde. Es bieten sich daher vor allem Wasserstoffatome und Halogenatome als Capping-Atome an, wobei Wasserstoff durch seine Elektronenarmut und fehlende zweite Schale, Halogenatome dagegen durch ihre vollkommen andere Elektronegativität problematisch sind. H-Atome haben sich jedoch, besonders als Ersatz für aliphatischen Kohlenstoff mit seiner sehr ähnlichen Elektronegativität, als hervorragende Wahl für Capping-Atome erwiesen. Eine dritte Möglichkeit bieten kleine funktionelle Gruppen, mit denen die freie Valenz abgesättigt wird; diese verlagern jedoch lediglich das Problem, ohne es zu lösen.

Alternativ kann auch versucht werden, die Bindung an sich (statt des fehlenden Atoms) zu ersetzen. Hier existieren im wesentlichen zwei orbitalbasierte Verfahren, das *Local Self-Consistent Field (LSCF)*-Verfahren und das *Generalized Hybrid Orbitals*-Prinzip, wobei letzteres die Grundlage der vorliegenden Arbeit bildet und in Abschn. 2.3.2.1 detailliert beschrieben wird.

Ziel einer QM/MM-Berechnung ist meist eine Molekülstruktur oder die angenäherte molekulare Gesamtenergie, bei Enzymen oft im komplexierten Zustand mit dem Substrat in unterschiedlichen Konformationen. Reaktionsstudien mit der Erzeugung von Energieprofilen für einen vorgegebenen Reaktionsweg sind ebenfalls üblich. Damit sind die QM/MM-Methoden auf der deutlich anwendungsbezogenen und auch für die pharmazeutische Industrie sehr interessanten Seite einzuordnen.

2.2.3 Fragmentbasierte Verfahren

Fragmentbasierte Verfahren werden dann angewandt, wenn das quantenmechanische Verhalten des gesamten betrachteten Moleküls berücksichtigt werden muß, was insbesondere bei der Parametrisierung von neuen molekularmechanischen Methoden von Bedeutung ist. Hierbei ist ein auf (näherungsweise) exakten Verfahren basierender Standard wichtig, der nicht auf anderen parameterabhängigen Methoden beruht. Da molekularmechanische Verfahren speziell für große Moleküle verwendet werden, ist eine Parametrisierung unter Verwendung kleiner Testmoleküle eine nur durch die verminderte Rechenzeit begründete, nicht jedoch wünschenswerte Lösung, da z.B. Effekte wie die Polarisierung in solchen Molekülen nicht oder in sehr geringem Ausmaß auftreten; gleichzeitig existieren jedoch so gut wie keine Alternativen, da exakte Berechnungen großer Moleküle – zumal in der für eine empirische Parametrisierung benötigten Anzahl – aus den erwähnten Gründen meist nicht möglich sind. Fragmentbasierte Verfahren, die Ergebnisse von annähernd quantenmechanischer Qualität liefern, können diese Lücke füllen. Da die Fragmentierung zu beliebig vielen Fragmenten *derselben* Größe führt, stellt zumindest die fragmentbasierte Berechnung ein linear mit der Systemgröße skalierendes Verfahren dar. Abweichungen von diesem linearen Verhalten können jedoch durch die Auswertung dieser Rechnungen auftreten.

Des weiteren ist quantenmechanische Genauigkeit auch bei anderen Problemstellungen von Bedeutung, wenn angeregte Zustände, Bindungsbruch und -bildung oder andere, nicht klassisch beschreibbare Phänomene untersucht werden sollen. Molekularmechanische Methoden können hier nur unterstützend eingesetzt werden.

2.2.3.1 Grundprinzip fragmentbasierter Verfahren: Die Abstandsabhängigkeit physikalischer Wechselwirkungen

Um ein System mit Hilfe fragmentbasierter Methoden behandeln zu können, ist es zunächst notwendig, die vorkommenden Wechselwirkungen nach ihrer Reichweite zu klassifizieren. Natürlich besitzen letzten Endes alle real vorkommenden Wechselwirkungen eine unendliche Reichweite, was sich schon allein aus der unendlichen Ausdehnung der Elektron-Wellenfunktionen ergibt. Im Vergleich zeigt sich jedoch, daß manche Wechselwirkungen mit steigendem Abstand schnell genug abfallen, um außerhalb eines bestimmten Radius' vernachlässigt werden zu können, während dies für andere nicht gilt. Diese Klassifikation ist davon abhängig, welche Genauigkeit gewünscht wird. (Eine solche Unterteilung in relevante und nicht relevante Wechselwirkungen wird prinzipiell bereits bei den MM-Methoden oder, allgemeiner, in allen klassisch-mechanischen Bereichen vorgenommen, wobei die quantenmechanischen Wechselwirkungen insgesamt als *kurzreichweitig* und somit vernachlässigbar betrachtet werden. Die *langreichweitige* Coulomb-Wechselwirkung muß dagegen berücksichtigt werden, da sie nicht so schnell abfällt wie beispielsweise die Spin-Spin-Interaktion zwischen zwei Elektronen.)

Prinzipiell müßte nun für jeden vorkommenden Wechselwirkungsterm zwischen zwei Teilchen untersucht werden, ob der Beitrag dieses Terms weit genug unterhalb der gewünschten Genauigkeit liegt, um vernachlässigt werden zu können. Einfacher ist es jedoch, generell alle Wechselwirkungen zwischen Teilchen zu vernachlässigen, deren *Abstand* größer ist als ein zuvor festgelegter Schrankenwert.

Für ein beliebiges Atom im zu untersuchenden Molekül können daher sämtliche anderen Atome aufgrund dieser Einteilung als für dieses Atom *relevant* oder *nicht relevant* charakterisiert werden. Auf dieser Grundlage können nun Fragmente des Gesamtmoleküls so erzeugt werden, daß für eine zentrale Untermenge aller Atome in diesem Fragment mindestens alle *relevanten* Atome in diesem Fragment enthalten sind.

Prinzipiell existieren drei wichtige fragmentbasierte Ansätze, die alle im Wesentlichen innerhalb der letzten zehn Jahre entstanden sind: der für die Semiempirik und die Dichtefunktionaltheorie (DFT) von W. Yang entwickelte Divide&Conquer-Ansatz [38, 39], die FMO-Methode von Kitaura *et al.* [40, 41] und das ADMA/FA-ADMA-Verfahren von Mezey, Exner *et al.* [37, 42]. Alle drei enthalten keine explizite Untersuchung nach der Reichweite der vorkommenden Wechselwirkungen; stattdessen wird die gewünschte Genauigkeit anhand einer für die meisten Wechselwirkungen einheitlichen Fragmentgröße festgelegt. Der Einfachheit halber wird dieser Fragmentradius für alle quantenmechanischen Wechselwirkungen zusammen bestimmt, während die klassischen Coulomb-Wechselwirkungen mit weiter entfernten Punktladungen im FA-ADMA-Verfahren keinem Abstandskriterium unterliegen.

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit der Verbesserung des GH0-Verfahrens (s. Abschn. 2.3.2.1), welches zur Verbesserung der Qualität von FA-ADMA-Berechnungen eingesetzt wird. Aus diesem Grund werden das ADMA-Verfahren und sein Nachfolger, das FA-ADMA-Verfahren, nachfolgend ausführlich vorgestellt. Zwar steht einer Verwendung von GH0-Atomen im Divide&Conquer-Ansatz, eine passende Implementierung vorausgesetzt, prinzipiell nichts entgegen, dies wird in dieser Arbeit jedoch nicht behandelt.

2.2.3.2 Das ADMA-Verfahren

Das *Adjustable Density Matrix Assembler*-(ADMA-)Verfahren [42] beruht auf der Bindungsordnungs- oder Coulson-Dichtematrix als der zentralen Größe zur Berechnung molekularer Eigenschaften. Einer der wichtigsten Vorteile dieses Verfahrens gegenüber anderen fragmentbasierten Methoden ist seine extreme konzeptuelle Einfachheit. Das Gesamtmolekül wird, ähnlich wie bei der FMO-Methode [40], in kleine (d.h. meist aus weniger als 20 Atomen bestehende) Fragmente unterteilt, die sich nicht überschneiden. Jedes dieser Fragmente bildet dann den Kern eines sogenannten *parent molecules*, also eines Moleküls, das neben dem Fragment noch seine Umgebung im ursprünglichen Molekül bis zu einem vordefinierten Abstand enthält, der so gewählt wird, daß die kurzreichweitigen Wechselwirkungen in der gewünschten Genauigkeit approximiert werden.

Die Hartree-Fock-Dichtematrix P^{Frag_k} jedes dieser *parent molecules* wird nun mit der gewählten quantenmechanischen Methode berechnet und aus den Fragmentdichtematrizen werden, dem Mulliken-Mezey-Prinzip folgend [42], die Elemente P_{ij} extrahiert, deren beteiligte Atomorbitale auf einem oder auf zweien der Atome des Fragments k im Zentrum des *parent molecule* lokalisiert sind. Ist nur eines der beteiligten Atome im Fragment enthalten, wird der Beitrag halbiert:

$$P_{ij} = \begin{cases} P_{ij}^{\text{Frag}_k} & \text{wenn } i, j \in \text{Frag}_k \\ \frac{1}{2} (P_{ij}^{\text{Frag}_k} + P_{ij}^{\text{Frag}_l}) & \text{wenn } i \in \text{Frag}_k \wedge j \in \text{Frag}_l \text{ (oder umgekehrt)} \\ 0 & \text{sonst} \end{cases} \quad (2.18)$$

Dieses Vorgehen gewährleistet, daß jedes Dichtematrixelement, dessen Zentren einen geringeren als den vorbestimmten Abstand haben, auch in die zusammengesetzte Dichtematrix des Gesamtmoleküls eingeht, daß aber Elemente mit einem größeren Abstand nicht berücksichtigt werden.

Das ADMA-Verfahren beinhaltet keine Coulomb-Wechselwirkung mit dem MM-Teil des jeweiligen *parent molecule*. Diese ist aber durch ihre r^{-1} -Abhängigkeit in wesentlich stärkerem Maße als „langreichweitig“ zu betrachten als die verschiedenen rein quantenmechanischen Wechselwirkungen. Eine wichtige Weiterentwicklung des Verfahrens stellt daher die *Field-Adapted* ADMA-Methode (FA-ADMA) dar, bei der die nicht im *parent molecule* enthaltenen Atome als Punktladungen in die Berechnung eingehen und darüber ein deutlicher Qualitätsgewinn erzielt wird [37].

Eine deutliche Betonung liegt beim ADMA- und FA-ADMA-Verfahren auf dem Prinzip, die verschiedenen *parent molecules* ausschließlich aus vollständigen Fragmenten zusammenzusetzen. Dies liegt nicht in einer fragmentbasierten Herangehensweise an sich begründet; vielmehr muß auf eindeutige Weise sichergestellt werden, daß die nach Gl. 2.18 berechneten Außerdiagonalelemente zwischen Fragment- und Umgebungsortitalen tatsächlich in allen Fällen doppelt auftreten, daß also für jedes Element $P_{ij}^{\text{Frag}_k}$ mit $i \in \text{Frag}_k, j \notin \text{Frag}_k$ ein entsprechendes Element $P_{ij}^{\text{Frag}_l}$ mit $i \notin \text{Frag}_l, j \in \text{Frag}_l$ existiert.

Zur Verdeutlichung sei folgende Situation gegeben (s. Abb. 2.2): Atom **A** befinde sich in einem anderen Fragment k des untersuchten Moleküls als **B** und **C**, die sich in Fragment l befinden mögen. **B** befinde sich innerhalb, **C** dagegen außerhalb des Radius' um das Fragment k . In diesem Fall, der *grundsätzlich* auftritt, wenn keine vollständigen Fragmente zum Aufbau der *parent molecules* verwendet werden, würden die Dichtematrixbeiträge zwischen den Atomen Atom **A** und **B** sowohl bei der Berechnung des *parent molecules* von Fragment k als auch von Fragment l jeweils mit einem Gewichtungsfaktor von 0.5 in die angenäherte Gesamtdichtematrix eingehen, während die Beiträge zwischen **A** und **C** nur im *parent molecule* von Fragment l auftreten. Da ein entsprechendes „Gegenstück“ fehlt, geht diese Wechselwirkung nur einfach in

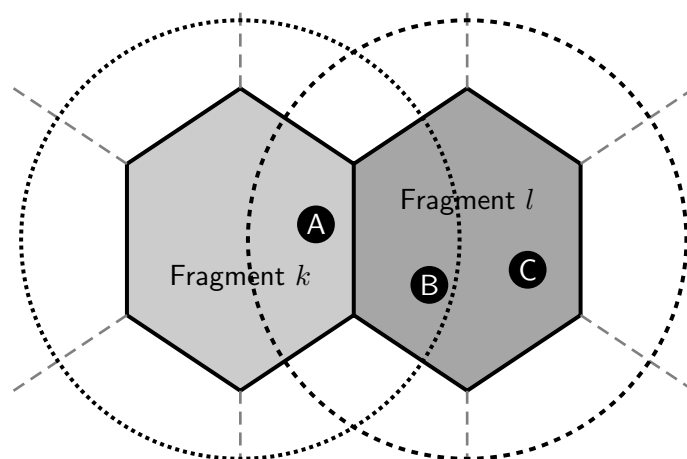


Abbildung 2.2: Zur Verdeutlichung der Problematik bei Verwendung unvollständiger Fragmente in *parent molecules* im ADMA-Verfahren. Die gestrichelten Kreise deuten den Radius um das Fragment an, also die Größe des *parent molecule* unter Vernachlässigung der Fragmentengrenzen.

die Gesamtdichtematrix ein, allerdings wiederum mit dem Gewichtungsfaktor von 0.5. Hierdurch tritt eine unphysikalische Unterbewertung dieser Wechselwirkungen auf.

Bei Gradientenberechnungen, die analog zur Dichtematrixberechnung vorgenommen werden können, ist eine solche Beschränkung trotz fehlender Außerdiagonalelemente prinzipiell ebenfalls notwendig, da die Beiträge zu den Atomgradienten zwar symmetrisch, aber für jedes Atom gerichtet sind. Die Summe aller Kräfte im Molekül würde daher bei Mißachtung der Fragmentengrenzen nicht Null ergeben und einen unphysikalischen Translations- und/oder Rotationsanteil verursachen. Dieser ist allerdings, wie später gezeigt werden wird, bei einem Radius der Fragmentumgebung von mehr als zwei Bindungslängen vernachlässigbar klein. Es muß weiter angenommen werden, daß auch bei Beachtung der Fragmentengrenzen ein solcher Effekt auftritt, da bereits das intrinsische Vernachlässigen der vielen sehr kleinen Gradientenbeiträge außerhalb des Fragmentradius' zu einer solchen, wenn auch wesentlich schwächeren, Verschiebung führt.

Um mit dieser Methode möglichst genaue Ergebnisse zu erhalten, ist es notwendig, die ADMA-Dichtematrix zu reskalieren. Grundsätzlich kann die Anzahl an Elektronen in einem System mit Hilfe der Dichtematrix über

$$N_e = \text{tr}(\mathbf{PS}) \quad (2.19)$$

erhalten werden. Bei der Bildung der angenäherten ADMA-Dichtematrix werden jedoch bei jedem Fragment einige Diagonalelemente der entsprechenden Rechnung ignoriert, da sie nicht im Fragment selber enthalten sind, sondern zu Atomen des umgebenden *parent molecule* gehören oder auf eventuell vorhandenen Absättigungsatomen (s.

Kap. 2.3) zentriert sind. Die Spur der verbleibenden (Fragment-)Dichtematrix ist daher aufgrund der immer vorhandenen internen Polarisierung des *parent molecule* nicht gleich der Anzahl der Elektronen, die dem Fragment durch eine Mulliken-Populationsanalyse der Gesamtrechnung zugewiesen würde, was in diesem Kontext der „korrekten“ Anzahl entspräche. Eine deutliche Polarisierung im Gesamtmolekül macht sich ebenfalls durch einen Über- oder Unterschub an Elektronen bemerkbar.

Dies kann auf zwei Arten behoben werden. Entweder kann jede Fragmentdichtematrix für sich reskaliert werden, oder aber die vollständige ADMA-Dichtematrix wird auf die korrekte Gesamtzahl an Elektronen korrigiert. Da das erste Verfahren zu nicht eindeutig beantwortbaren Fragen führt, was die korrekte Anzahl an Elektronen im Fragment als Grundlage der Reskalierung betrifft, wird nur das zweite Verfahren angewandt.

Prinzipiell erlaubt das ADMA-Verfahren die Berechnung beliebig genauer Werte für alle Größen, die auch mittels HF-Theorie zugänglich sind, da lediglich die am Ende (d.h., im Fall eines SCF-Verfahrens nach Erreichen der Konvergenz) eingesetzte Dichtematrix betroffen ist. Praktisch ergibt sich bedauerlicherweise ein wesentliches Problem. Soll eine beliebige symmetrische quadratische Matrix als Dichtematrix im Sinne einer Hartree-Fock-Berechnung fungieren, muß sie neben der Idempotenzbedingung $\mathbf{PSP} = 2\mathbf{P}$, die sich aus der Doppelbesetzung der Molekülorbitale ergibt und vergleichsweise einfach erreicht werden kann, auch die Bedingung der N -Repräsentierbarkeit erfüllen. Dies bedeutet, daß $\mathbf{P}$ sich aus einem Satz von Orbitalen $\{\varphi_i\}$ gemäß $P_{ij} = \langle \varphi_i | \varphi_j \rangle$ erzeugen lassen muß, wobei die mittels $\mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}$ orthonormierten φ_i frei wählbar sind. Anderenfalls verliert das Variationsprinzip für diese Dichtematrix seine Gültigkeit, so daß Molekülenergien unterhalb des Hartree-Fock-Limits erhalten werden können, welche damit unphysikalisch und nicht mehr zuverlässig sind. Da bislang nur Kriterien für N -Repräsentierbarkeit gefunden wurden, die entweder zu restriktiv oder zu schwach sind, um eine gegebene Matrix auf ihre N -Repräsentierbarkeit zu überprüfen (oder sie N -repräsentierbar zu machen), existiert keine Möglichkeit, dies bei den Dichtematrixapproximationen des ADMA-Verfahrens sicherzustellen.

Eine – wenn auch unbequeme – Lösung dieses Problems besteht darin, die ADMA-Dichtematrix lediglich als Quelle einer Fockmatrix zu verwenden, welche wiederum einen Satz von Orbitalen als Eigenfunktionen besitzt, aus denen die eigentlich gültige und für Berechnungen verwendete Dichtematrix erzeugt wird. Dies entspricht formal einer Iteration im SCF-Prozeß, womit auch der größte Nachteil dieses Verfahrens deutlich wird: Die Rechenzeiterparnis durch das ADMA-Verfahren wird so bei Energieberechnungen durch die Notwendigkeit, *sämtliche* Wechselwirkungsintegrale im Molekül für diesen einen Schritt berechnen zu müssen, zu einem großen Teil zunichte gemacht. Bedauerlicherweise existiert aktuell keine Alternative. Bei Gradientenberechnungen ergeben sich dagegen keine solchen Probleme.

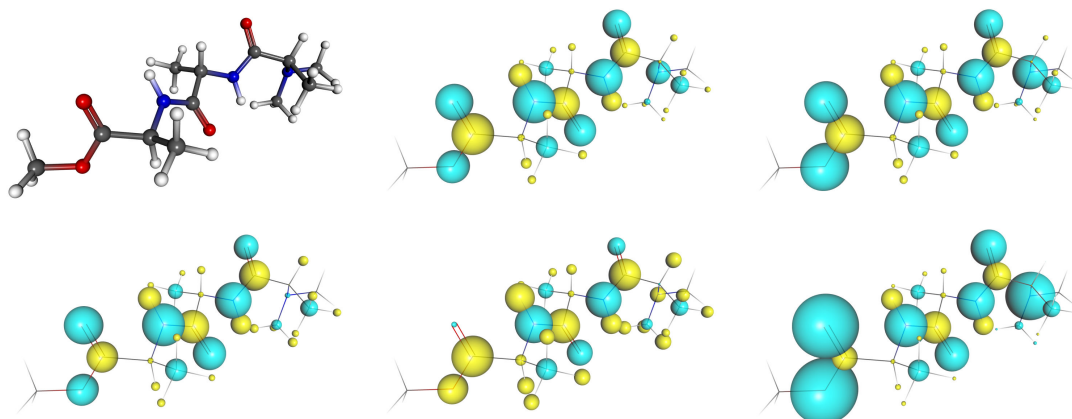


Abbildung 2.3: Vergleich der berechneten Partialladungen für das Peptid Trialanin (links oben). Die Methylgruppe links unten wurde als MM-System abgetrennt und die gebrochene Bindung abgesättigt. Von oben links nach unten rechts: exakte Rechnung, Absättigung mit H-Atomen, radikalischer Bindungsbruch, kationischer Bindungsbruch, anionischer Bindungsbruch (türkis = negativ, gelb = positiv). Der Radius einer Kugel beträgt das Doppelte der berechneten Partialladung in Ångström. Es ist deutlich zu sehen, daß selbst für ein so wenig polarisiertes Molekül wie Trialanin keine sinnvolle Absättigung mittels heterolytischem Bindungsbruch erreicht werden kann. Die in der Grafik überraschend genau reproduziert erscheinenden Ladungen bei homolytischem Bindungsbruch lassen sich auf die geringe Polarität des Moleküls zurückführen.

2.3 Absättigung

2.3.1 Problematik

Bei den in Abschn. 2.2 erwähnten Methoden, insbesondere bei dem in dieser Arbeit verwendeten ADMA/FA-ADMA-Verfahren (s. Abschn. 2.2.3.2), ist es notwendig, die untersuchten Moleküle in kleinere Fragmente zu unterteilen und diese als separate Teilmoleküle zu behandeln. Dies führt zu dem gravierenden Problem, daß bei der Fragmentierung kovalente Bindungen zwischen Atomen des QM- und des MM-Teils gebrochen werden. Werden diese gebrochenen Bindungen nicht adäquat abgesättigt, entstehen polyradikalische Systeme, da jede der betreffenden Bindungen homolytisch gebrochen wird. Diese polyradikalischen Systeme zeigen ein gänzlich anderes Verhalten als die Atome im ursprünglichen Gesamtmolekül. Eine andere Möglichkeit ist der heterolytische Bindungsbruch. Die dabei erzielten Resultate sind jedoch noch weitaus weniger aussagekräftig. Dies wird anhand von Abb. 2.3 deutlich.

Die in Abschn. 2.2.3.1 beschriebene FMO-Methode stellt diesbezüglich einen Sonderfall dar. Sie beruht auf der Verwendung vorparametrisierter Orbitalsätze, so daß die Fragmentierung nicht in der eigentlichen Berechnung stattfindet, sondern in den Pa-

rametrisierungsprozeß vorgezogen wird. Sie kommt damit ohne *explizite* Absättigung aus, da die Fragmente weiterhin im ursprünglichen Bindungsverbund belassen werden. Dagegen beinhaltet sie jedoch eine *implizite* Absättigung, da die Fragmentorbitale an kleinen Molekülen (ohne freie Valenzen) und nicht an radikalischen Molekülteilen berechnet werden. Die Art der Bindungsabsättigung beeinflusst hier quasi nicht direkt, sondern über die verwendeten Orbitale die berechneten Eigenschaften des Gesamtmoleküls.

2.3.2 Ansätze zur Behebung des Absättigungsproblems

Prinzipiell existieren viele verschiedene Ansätze zur Behebung der gebrochenen Bindungen. Bedauerlicherweise stehen auch hier oft Komplexität der verwendeten Methode und Qualität der erzielten Resultate in einem deutlichen Zusammenhang. Es bereitet keinerlei Probleme, die Bindungsstellen mit *Wasserstoffatomen* abzusättigen, die Ergebnisse lassen jedoch häufig zu wünschen übrig. Diese einfachste aller Varianten funktioniert aber in vielen Fällen, besonders beim Ersatz von Kohlenstoffatomen, so gut (und ist unabhängig von der quantenmechanischen Theorie, dem verwendeten Computerprogramm und dem betrachteten Molekül), daß sie sich trotz ihrer Nachteile großer Beliebtheit erfreut. Diese Nachteile bestehen darin, daß die mittels Wasserstoffabsättigung berechneten Werte der Dichte- und Fockmatrizen unphysikalische Beiträge enthalten und damit nicht übertragbar sind (letzteres auch wegen der unterschiedlichen Basissatzparameter für Wasserstoff und das ursprünglich an dieser Stelle befindliche Atom). Diese unphysikalischen Beiträge resultieren aus dem Fehlen des Atoms jenseits der QM/MM-Grenzfläche und den zusätzlichen Wechselwirkungen mit dem Capping-Wasserstoff, der – um sinnvolle Berechnungen durchführen zu können – nicht exakt an derselben Position sitzen darf, sondern auf der Achse der gebrochenen Bindung so verschoben wird, daß ein für Wasserstoffatome an dieser Stelle üblicher Bindungsabstand erhalten wird. Diese Beiträge lassen sich aufgrund ihrer nichtlinearen Natur nicht einfach herausrechnen. Vergleichsweise unproblematisch ist ihre Verwendung jedoch bei QM/MM-Reaktionsstudien und verwandten Gebieten, da diese – anders als das in Abschn. 2.2.3.2 beschriebene ADMA-Verfahren – nicht auf eine klare Zuweisung der berechneten Beiträge zu den jeweiligen Atomen angewiesen sind. Dies erklärt die große Beliebtheit der Absättigung mittels Wasserstoffatomen – QM/MM-Methoden existieren seit den siebziger Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts, während fragmentbasierte Verfahren erst in den letzten Jahren einen akzeptablen Entwicklungsstand erreicht haben.

Etwas ausgefeilter als die Absättigung mit Capping-Wasserstoffen ist die *Pseudo-bond*-Methode von Y. Zhang, T.-S. Lee und W. Yang, bei der speziell parametrisierte Atome mit nichtbindenden Orbitalen das Verhalten der abgetrennten Teilchen simulieren sollen. Der abgetrennte Kohlenstoff wird hierbei durch ein Atom mit einem Fluor-Basissatz, einem effektiven Kernpotential (ECP) und sieben Elektronen er-

setzt [4]. Zu weiteren, verwandten Methoden sei auf Ref. [36] verwiesen. Zwei weitere, wenig bekannte Ansätze sind das *Redistributed Charge/Redistributed Charge and Dipole*-(RC/RCD-)Verfahren von H. Lin und D.G. Truhlar, welches mit einem Satz von Punktladungen arbeitet, die um das abgetrennte Atom herum angeordnet sind und dessen Ladungs- und Dipoleigenschaften approximieren sollen, sowie das *Double Iteration*-Prinzip von Morokuma, Bersuker *et al.* [43, 44]. All diesen Verfahren ist jedoch dieselbe Problematik zu eigen, die schon für H-Atome geschildert wurde.

Orbitalbasierte Methoden bilden eine eigene Klasse für sich, da sie nicht das abgetrennte *Atom*, sondern die *Bindung* ersetzen. Während beim LSCF-Verfahren von Rivail [5–10] das Bindungssorbital selber an kleinen Molekülen vorparametrisiert und im Sinne eines Bindungsbaukastens verwendet wird, kommen im FMO-Verfahren von Ohta, Morokuma und Kitaura ganze Sätze von Orbitalen auf funktionellen Gruppen zum Einsatz, die der molekularen Umgebung im Gesamtmolekül ähneln und diese simulieren sollen [40, 41]. Das GHO-Verfahren schließlich, das die Grundlage dieser Arbeit bildet und daher im Folgenden genauer erläutert werden soll, beläßt das Bindungssorbital in der Menge der SCF-Orbitale und simuliert die elektrostatischen Wechselwirkungen der Umgebung mittels dreier fest parametrisierter Hybridorbitale [11, 15].

2.3.2.1 Das Generalized Hybrid Orbitals-Verfahren

Die *Generalized Hybrid Orbitals*(GHO)-Methode zur Absättigung von bei der Fragmentierung gebrochenen kovalenten Bindungen wurde 1998 von J. Gao, M.J. Field *et al.* erstmals vorgestellt [11, 15], allerdings zunächst nur für semiempirische Anwendungen. J. Pu, J. Gao und D. G. Truhlar veröffentlichten dann 2004 die dieser Arbeit zugrundeliegenden Formalismen für die Verwendung von GHO-Atomen in Hartree-Fock [16]- und SCC-DFT-TB-Berechnungen [18] und erweiterten die Anwendbarkeit 2005 auf den Bereich der Dichtefunktionaltheorie [17]. In dieser Arbeit werden ausschließlich Weiterentwicklungen der GHO-*ab initio*-Hartree-Fock-Variante (GHO-AIHF) beschrieben.

Die dem GHO-Verfahren zugrundeliegenden Prinzipien unterscheiden sich wesentlich von denen anderer Absättigungsmethoden, was in Abb. 2.4 deutlich wird. Während die QM/MM-Grenze bei den *capping atom*-Ansätzen und beim LSCF-Verfahren durch die Bindung zwischen den Atomen **A** und **B** verläuft, wird sie im GHO-Verfahren durch das Atom **B** selber gelegt, welches so gleichzeitig QM- und MM-Atom ist. An quantenmechanischen Attributen werden ihm vier Hybridorbitale zugewiesen, von denen eines, das **aktive Orbital** η_B , zusammen mit den übrigen Atomorbitalen im quantenmechanischen Teil des Systems bei der SCF-Prozedur optimiert wird. Die anderen drei Orbitale η_X , η_Y und η_Z dagegen werden starr gehalten und im Fall von Kohlenstoff mit jeweils einem Elektron besetzt. Sie dienen lediglich dazu, die fehlende elektronische Umgebung um das GHO-Atom anzunähern. Da die 1s-Elektronen nicht berücksichtigt werden, muß dabei auch die Kernladung des GHO-Atoms um 2 reduziert werden.

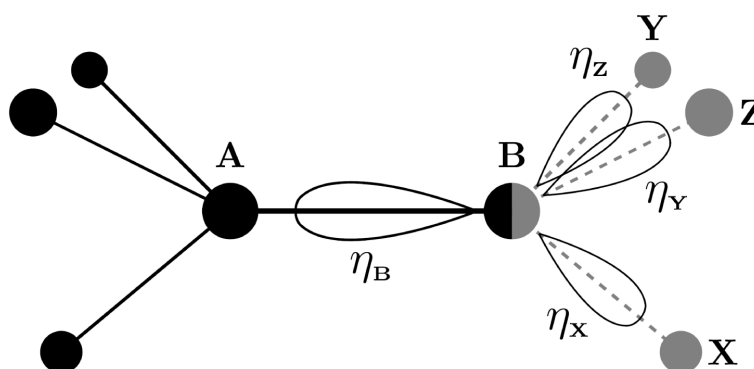


Abbildung 2.4: Bezeichnung der Atome und Orbitale an der QM/MM-Grenzfläche: A Grenzatome/*frontier atom*, B GHO-Atom, X/Y/Z MM-Nachbaratome; η_B aktives Orbital, $\eta_{X/Y/Z}$ Hilfsorbitale.

Gleichzeitig wird dem GHO-Atom eine molekularmechanische Partialladung zugewiesen und zu gleichen Teilen auf die Hilfsorbitale verteilt, die es zusätzlich zu seiner Kernladung trägt. Hierdurch wird in großer Entfernung das Verhalten einer molekularmechanischen Punktladung erreicht, da sich Kern- und Elektronenladung genau kompensieren. Nicht berücksichtigt wird hierbei, daß durch die Teilnahme des aktiven Orbitals am SCF-Verfahren bereits ein Teil dieser Ladung auf quantenmechanischem Wege entsteht. Dies kann unter Umständen zu einer – wenn auch geringen – Überkompensation führen.

Die Implementierung des HF-SCF-Verfahrens in GAMESS (und in den meisten anderen für quantenmechanische Berechnungen geeigneten Programmen) sieht eine gesonderte Behandlung einzelner Orbitale nicht vor. Um das GHO-Verfahren anwendbar zu machen, waren daher umfangreiche Änderungen am SCF-Code notwendig.

Die Hybridisierungsmatrix Den Kern der Änderungen bildet die Hybridisierungsmatrix $\mathbf{X} = \mathbf{BT}$, eine reelle, unitäre Transformationsmatrix, welche die Umwandlung der Hybrid- in Atomorbitale bewerkstelligt. Die Formulierung der Hybridisierungsmatrix als Produkt zweier Matrizen erlaubt es, eine allgemein gültige unitäre Transformationsmatrix $\mathbf{B}$ zu formulieren, die unabhängig von der tatsächlichen räumlichen Lage des GHO-Atoms und seiner Nachbarn ist. Die Rotationsmatrix dient dann lediglich dazu, diese allgemeine Transformation in die korrekte Richtung zu drehen. $\mathbf{X}$ besitzt Block-

diagonalform, da jedes der n GH-Atome seine eigene 4×4 -Transformationsmatrix besitzt,

$$\mathbf{X} = \mathbf{B} \cdot \mathbf{T} = \begin{pmatrix} \mathbf{I}_N & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{B}_1 \cdot \mathbf{T}_1 & \mathbf{0} & \mathbf{0} \\ \dots & \dots & \ddots & \vdots \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{0} & \mathbf{B}_n \cdot \mathbf{T}_n \end{pmatrix}. \quad (2.20)$$

Sowohl die $\mathbf{T}$ - als auch die $\mathbf{B}$ -Matrix enthalten für alle reinen (das heißt, nicht auf GH-Atomen zentrierten) Atomorbitale eine Einheitsuntermatrix $\mathbf{I}_N$, da diese keiner Umwandlung bedürfen.

Die für jedes GH-Atom q verschiedenen Matrizen $\mathbf{T}_q$ sind 4×4 -Rotationsmatrizen, welche den ursprünglichen Satz von Valenzatomorbitalen $\{s, p_x, p_y, p_z\}_q$ in einen gedrehten Atomorbitalsatz $\{s, p_{x'}, p_{y'}, p_{z'}\}_q$ überführen. Die x' -Richtung ergibt sich als negative Summe der normierten Bindungsvektoren $\vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}$, $\vec{\mathbf{B}\mathbf{Y}}$ und $\vec{\mathbf{B}\mathbf{Z}}$, während die y' -Achse in der von den Vektoren $\vec{n}_{x'}$ und $\vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}$ aufgespannten Ebene liegt und die z' -Achse senkrecht dazu steht,

$$\vec{n}_{x'} = -N (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}}), \quad (2.21)$$

$$\vec{n}_{z'} = N' \vec{n}_{x'} \times \vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}, \quad (2.22)$$

$$\vec{n}_{y'} = \vec{n}_{z'} \times \vec{n}_{x'}. \quad (2.23)$$

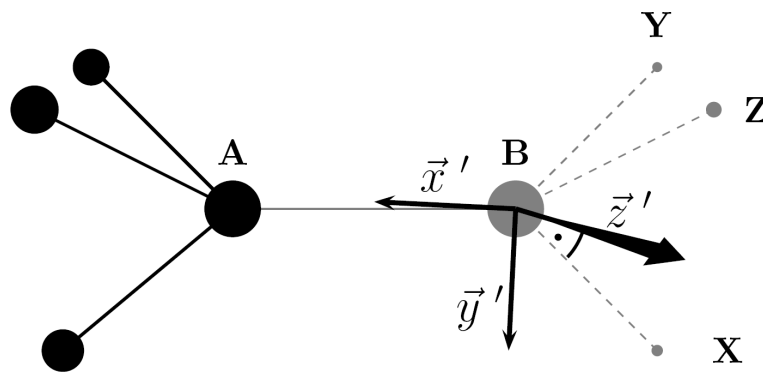
Die explizite Form der Rotationsmatrix $\mathbf{T}_q$ ist damit

$$\mathbf{T}_q = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & n_{x'}^x & n_{y'}^x & n_{z'}^x \\ 0 & n_{x'}^y & n_{y'}^y & n_{z'}^y \\ 0 & n_{x'}^z & n_{y'}^z & n_{z'}^z \end{pmatrix}, \quad (2.24)$$

wobei $n_{i'}^j$ das j -Element des Vektors $\vec{n}_{i'}$ bezeichnet ($i, j = x, y, z$). Da durch diese Konstruktion alle Hilfsorbitale denselben Winkel mit der x -Achse einschließen und damit dieselbe Hybridisierung besitzen, ermöglicht diese Vorgehensweise eine einfache allgemeine Bildung der Matrizen $\mathbf{B}_q$. Wie Ten-no *et al.* in einer kürzlich erschienenen Veröffentlichung zeigen konnten, ist dieses Prinzip besonders für Atome sinnvoll, bei denen die aus den Atomen $\mathbf{X}$, $\mathbf{Y}$, $\mathbf{Z}$ und $\mathbf{B}$ gebildete Pyramide (mit $\mathbf{B}$ als Spitze) gegen die Achse $\mathbf{A}\mathbf{B}$ verkippt ist.

Jede Hybridisierungsuntermatrix $\mathbf{B}_q$ ist eine unitäre reelle Transformationsmatrix von einem Satz von s - und p -Orbitalen in die entsprechenden Hybridorbitale,

$$\{s, p_{x'}, p_{y'}, p_{z'}\}_q \xrightarrow{\mathbf{B}_q} \{\eta_{\mathbf{B}}, \eta_{\mathbf{X}}, \eta_{\mathbf{Y}}, \eta_{\mathbf{Z}}\}_q, \quad (2.25)$$

Abbildung 2.5: Veranschaulichung der Konstruktion der $\mathbf{T}$ -Matrix.

wobei das in der ersten Spalte von $\mathbf{B}_q$ stehende Bindungsorbital durch die Transformation mit $\mathbf{T}_q$ exakt in x' -Richtung zeigt. Es enthält daher nur s - und $p_{x'}$ -Anteile. Das erste Hilfsorbital η_X enthält, da es in der (x', y') -Ebene liegt, nur s -, $p_{x'}$ - und $p_{y'}$ -Anteile. Die beiden verbleibenden Hilfsorbitale η_Y und η_Z enthalten gleiche s -, $p_{x'}$ - und $p_{y'}$ -Anteile, ihre $p_{z'}$ -Anteile haben jedoch unterschiedliche Vorzeichen, da sie symmetrisch zur (x', y') -Ebene liegen.

Dieses Aufbauprinzip ermöglicht es, die vier Hybridorbitale in einer allgemeinen Form orthonormal zu erzeugen. Einziger Parameter ist der Hybridisierungsgrad des aktiven Orbitals η_B , welcher über das Skalarprodukt der normierten Vektoren $\vec{n}_{x'}$ und $\vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}$ erhalten wird. Wie im vorletzten Absatz ausgeführt, ist dieses gleich dem Skalarprodukt mit den Vektoren $\vec{\mathbf{B}\mathbf{Y}}$ und $\vec{\mathbf{B}\mathbf{Z}}$. Der Hybridisierungsgrad (und damit der s -Koeffizient) des aktiven Orbitals ergibt sich dann, unter Verwendung der Annahme, daß die drei Hilfsorbitale untereinander gleich hybridisiert sind, über

$$k = \frac{\vec{n}_{x'} \cdot \vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}}{|\vec{\mathbf{B}\mathbf{X}}|} \quad (2.26)$$

$$= \vec{n}_{x'} \cdot \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} \quad (2.27)$$

$$c_{s,\mathbf{B}} = \sqrt{\frac{k}{1+k}}. \quad (2.28)$$

Damit ergeben sich die s -Koeffizienten über die Unitaritätsbedingung der Matrix $\mathbf{B}$ zu

$$c_{s,\mathbf{X}} = c_{s,\mathbf{Y}} = c_{s,\mathbf{Z}} = \sqrt{\frac{1 - c_{s,\mathbf{B}}^2}{3}}. \quad (2.29)$$

Ausgehend hiervon können nun schrittweise unter erneuter Verwendung der Unitarität die übrigen Koeffizienten erhalten werden (das Apostroph zur Kennzeichnung der transformierten Atomorbitalbasis wird hier aus Lesbarkeitsgründen weggelassen),

$$c_{x,B} \stackrel{\mathcal{N}_B}{=} \sqrt{1 - c_{s,B}^2} \quad (2.30)$$

$$c_{x,X} \stackrel{\mathcal{O}_{BX}}{=} -\frac{\sqrt{3}}{3} c_{s,B} \quad (2.31)$$

$$c_{x,Y} \stackrel{S_{XYZ}}{=} c_{x,X} \quad (2.32)$$

$$c_{x,Z} \stackrel{S_{XYZ}}{=} c_{x,X} \quad (2.33)$$

$$c_{y,X} \stackrel{\mathcal{N}_X}{=} \frac{\sqrt{6}}{3} \quad (2.34)$$

$$c_{y,Y} \stackrel{\mathcal{O}_{XY}}{=} -\frac{\sqrt{6}}{6} \quad (2.35)$$

$$c_{y,Z} \stackrel{S_{YZ}}{=} c_{y,Y} \quad (2.36)$$

$$c_{z,Y} \stackrel{\mathcal{N}_Y}{=} \pm \frac{\sqrt{2}}{2} \quad (2.37)$$

$$c_{z,Z} \stackrel{S_{YZ}}{=} -c_{z,Y} \quad (2.38)$$

Hierbei bezeichnet $\mathcal{O}_{PQ}$ die Orthogonalitätsbedingung der Orbitale η_P und η_Q , $\mathcal{N}_P$ die Normierungsbedingung für Orbital η_P und $S_{PQ[R]}$ die Symmetriebedingung der Hilfsorbitale η_P , η_Q und ggf. η_R ($P, Q, R \in \{B, X, Y, Z\}$). Das Vorzeichen der z -Komponente von η_Y kann beliebig gewählt werden, da in der Bestimmungsgleichung nur der Wert des quadrierten Koeffizienten auftritt.

Damit kann nun die allgemeine Form der Matrix B_q formuliert werden,

$$B_q = \begin{pmatrix} c_{s,B} & \sqrt{\frac{1-c_{s,B}^2}{3}} & \sqrt{\frac{1-c_{s,B}^2}{3}} & \sqrt{\frac{1-c_{s,B}^2}{3}} \\ \sqrt{1-c_{s,B}^2} & -\frac{\sqrt{3}}{3} c_{s,B} & -\frac{\sqrt{3}}{3} c_{s,B} & -\frac{\sqrt{3}}{3} c_{s,B} \\ 0 & \frac{\sqrt{6}}{3} & -\frac{\sqrt{6}}{6} & -\frac{\sqrt{6}}{6} \\ 0 & 0 & \pm \frac{\sqrt{2}}{2} & \mp \frac{\sqrt{2}}{2} \end{pmatrix}. \quad (2.39)$$

Der geänderte SCF-Ablauf und das Orthogonalisierungsproblem Das sich stellende Grundproblem bei der GHO-SCF-Prozedur ist, daß die gängigen Programmroutinen zur Bildung und Diagonalisierung der Fockmatrix, zum Erzeugen der Dichtematrix und zum Berechnen der Energie-Eigenwerte auf einem festen Satz von Atomorbitalen, deren Überlappmatrix S und der Ein-Teilchen-Wechselwirkungsmatrix H beruhen. Im

GHO-Verfahren nimmt dagegen ein *Hybridorbital* an der SCF-Prozedur teil, für das diese Matrizen keine Einträge enthalten. Eine grundlegende Änderung gegenüber dem „normalen“ SCF-Protokoll ist daher das ständige Transformieren der auf den GHO-Atomen zentrierten Gaußfunktionen zwischen Atom- und Hybridorbitalbasis. In Diagramm 2.6 sind die einzelnen Schritte und Unterschiede graphisch veranschaulicht.

Ein nicht offensichtliches Problem stellt die Orthogonalität der GHO-Orbitale zu den übrigen Orbitalen im quantenmechanischen Teilsystem dar. Beim SCF-Verfahren wird, wie in Abschn. 2.1.1 erläutert, zunächst eine symmetrische Orthogonalisierung der aus den Gaußfunktionen gebildeten Orbitale vorgenommen. Zwar ist diese Art der Orthogonalisierung diejenige, bei der die geringsten Änderungen der ursprünglichen Funktionen auftreten; dennoch werden hierbei Anteile der QM-Orbitale den GHO-Orbitalen beigemischt. Diese verlieren dadurch zum Teil ihren lokalisierten Charakter, während Teile des QM-Systems als lokalisiert behandelt werden.

Glücklicherweise ist der Überlapp der GHO-Hilfsorbitale mit den meisten QM-Orbitalen sehr gering, so daß sich diese Abweichungen vom strengen Lokalisierungsgedanken der Hilfsorbitale in Grenzen halten. Lediglich im Grenzbereich, besonders auf dem Grenzatom selber und dessen unmittelbaren Nachbarn, ist der Überlapp von nennenswerter Größe. Dennoch wurden beim ursprünglichen GHO-Verfahren verschiedene alternative Orthogonalisierungsoptionen implementiert, um gegebenenfalls auf Alternativen zurückgreifen zu können. In meiner Diplomarbeit [19] konnte zwar gezeigt werden, daß sich die mit unterschiedlichen Orthogonalisierungsmethoden erhaltenen Ergebnisse nur unwesentlich unterscheiden; die Wahl des Verfahrens zieht jedoch Konsequenzen nach sich, die von erheblichem Einfluß auf die Durchführbarkeit der Entwicklungen in Kap. 3.4 und Kap. 3.6 waren.

Die verschiedenen Orthogonalisierungsmethoden in der Reihenfolge ansteigender Komplexität werden mit *Neglect of Diatomic Differential Overlap* (NDDAO), *Local Lowdin Orthogonalization Method* (LLO), *Projected Basis Method* (PROJ) und *Global Lowdin Orthogonalization Method* (GLO) bezeichnet. Bei der NDDAO-Methode wird der Überlapp zwischen den verschiedenen GHO- und den restlichen QM-Orbitalen gemäß der semiempirischen Vorgehensweise *per definitionem* gleich Null gesetzt. Im LLO-Verfahren wird die Löwdin-Orthogonalisierung wahlweise nur zwischen den GHO-, den Grenzatom- und den Orbitalen der direkten Grenzatomnachbarn oder zwischen den GHO- und den QM-Orbitalen der näheren Grenzatomumgebung (mit einem wählbaren, die Anzahl der einbezogenen Bindungen festlegenden Abstandsparameter) vorgenommen, während der – meist vernachlässigbar kleine – Überlapp mit den übrigen QM-Atomen gleich Null gesetzt wird. Das PROJ-Verfahren dagegen nimmt eine echte Orthogonalisierung der GHO-Orbitale zu den QM-Orbitalen analog zum Gram-Schmidtschen Verfahren vor und vernachlässigt lediglich die Wechselwirkung zwischen den verschiedenen GHO-Orbitalen. Beim GLO-Verfahren wird lediglich die schon im Zuge der SCF-Vorbereitung berechnete $S^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix in die Hybridorbitalbasis transfor-

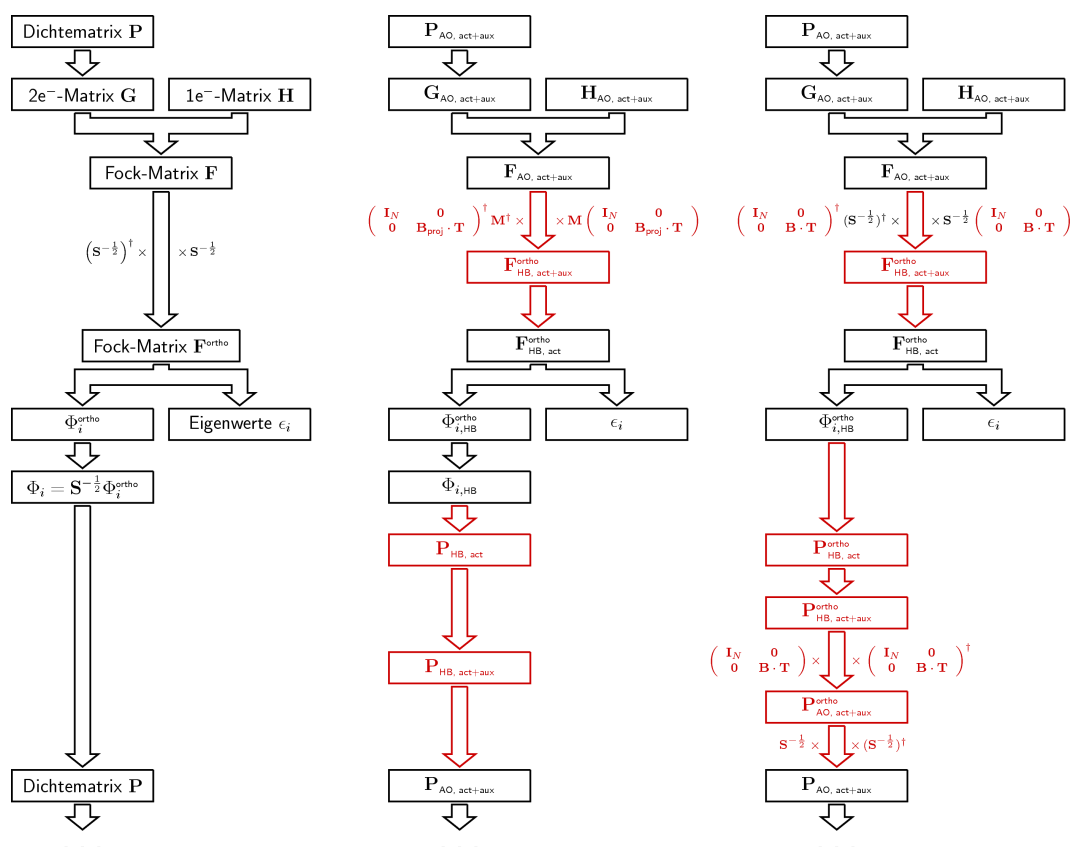


Abbildung 2.6: Vergleich des Ablaufs einer SCF-Rechnung im Hartree-Fock-Verfahren (links), bei Verwendung von GH0-Atomen mit der PROJ-Methode (Mitte) und bei Verwendung von GH0-Atomen mit der GLO-Methode (rechts). Prinzipielle Unterschiede im Ablauf des GH0-Verfahrens sind in rot dargestellt.

miert, so daß eine Orthogonalisierung jedes GH0-Orbitals zu allen anderen, auch den übrigen GH0-Orbitalen, erreicht wird. Das GLO-Verfahren unterscheidet sich von den anderen Methoden darin, daß es in jedem Schritt *entweder* die transformierte *oder* die untransformierte $S^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix verwendet, während die anderen drei Methoden als nachträgliche Modifikationen der ursprünglichen $S^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix zu verstehen sind. Näheres dazu kann in Ref. [16] nachgelesen werden.

Berechnung von Gradienten der molekularen Energie Für die Verwendung des GH0-Verfahrens in QM/MM-Berechnungen ist es notwendig, nicht nur den Einfluß des MM-Systems auf den quantenmechanischen Teil zu kennen, welcher über den Gradienten der Coulomb-Wechselwirkung direkt erhalten wird, sondern auch umgekehrt die Wirkung der QM-Atome auf die molekularmechanischen Teilchen. Eine speziel-

le Rolle nehmen hierbei die MM-Nachbarn der GHO-Atome (oder, allgemeiner, der zur Absättigung verwendeten Atome) ein, da sie in direktem Kontakt zur QM/MM-Grenzfläche stehen und folglich dieser Wechselwirkung am stärksten unterworfen sind. Alle übrigen Einflüsse werden bereits durch den Programmcode des jeweils verwendeten MM-Rechenprogramms behandelt.

Interessant ist in diesem Kontext der Anteil der Terme

$$\frac{\partial E_{\text{ges}}}{\partial x_{q,i,U}} \quad (q = \text{GHO-Index}, i = x, y, z, U = X, Y, Z), \quad (2.40)$$

der aus den GHO-Hybridorbitalen resultiert. Es ist daher notwendig, die GHO-Beiträge nach den MM-Kernkoordinaten abzuleiten, welche in den Hybridisierungsgrad sowie die Richtung der Hybridorbitale eingehen.

Der Herleitung von Ref. [16] folgend, setzt sich der Anteil $\partial E_{\text{Orbital}}/\partial x_{q,i,U}$ aus folgenden Komponenten zusammen:

$$\frac{\partial E_{\text{Orbital}}}{\partial x_{q,i,U}} = \frac{\partial E_{\text{Hartree-Fock}}}{\partial x_{q,i,U}} + \sum_{uv}^{N_{\text{QM}}+4N_{\text{GHO}}} \left(\frac{\partial P_{uv}^{\text{AO}}}{\partial x_{q,i,U}} \right) F_{uv}^{\text{AO}} - \sum_{uv}^{N_{\text{QM}}+4N_{\text{GHO}}} \left(\frac{\partial W_{uv}^{\text{AO}}}{\partial x_{q,i,U}} \right) S_{uv}^{\text{AO}}, \quad (2.41)$$

wobei $\mathbf{W}^{\text{AO}}$ die mit den Orbitalenergien gewichtete Dichtematrix in der Atomorbitalbasis ist. Diese Ableitungen sind nicht direkt erhältlich, da $\mathbf{P}^{\text{AO}}$ und $\mathbf{W}^{\text{AO}}$ ihrerseits von der GHO-Rotations- und Hybridisierungsmatrix $\mathbf{X}$ abhängen,

$$\frac{\partial P_{uv}^{\text{AO}}}{\partial x_{q,i,U}} = \frac{\partial \mathbf{X}_{\text{ortho}}}{\partial x_{q,i,U}} \mathbf{P}^{\text{HB}} \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger} + \mathbf{X}_{\text{ortho}} \frac{\partial \mathbf{P}^{\text{HB}}}{\partial x_{q,i,U}} \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger} + \mathbf{X}_{\text{ortho}} \mathbf{P}^{\text{HB}} \frac{\partial \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger}}{\partial x_{q,i,U}} \quad (2.42)$$

$$\frac{\partial W_{uv}^{\text{AO}}}{\partial x_{q,i,U}} = \frac{\partial \mathbf{X}_{\text{ortho}}}{\partial x_{q,i,U}} \mathbf{W}^{\text{HB}} \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger} + \mathbf{X}_{\text{ortho}} \frac{\partial \mathbf{W}^{\text{HB}}}{\partial x_{q,i,U}} \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger} + \mathbf{X}_{\text{ortho}} \mathbf{W}^{\text{HB}} \frac{\partial \mathbf{X}_{\text{ortho}}^{\dagger}}{\partial x_{q,i,U}}. \quad (2.43)$$

Die mit den Orbitalenergien gewichtete Dichtematrix $\mathbf{W}$ ergibt sich dabei über

$$\mathbf{W}_{uv}^{\text{HB}} = 2\delta_{u,v}\epsilon_i \text{ bzw.} \quad (2.44)$$

$$\mathbf{W}_{uv}^{\text{AO}} = \sum_{i=1}^{N_{\text{QM}}+4N_{\text{GHO}}} n_i^{\text{occ}} \epsilon_i c_{ui} c_{vi}. \quad (2.45)$$

Während sich die Orbitalenergien der QM- und aktiven Orbitale aus der SCF-Rechnung ergeben, müssen die GHO-Orbitalenergien als Eigenwerte der nicht auf die QM-Orbitale reduzierten Fockmatrix in der Hybridorbitalbasis bestimmt werden, was sich einfach gestaltet, da der relevante Teil der Fockmatrix hier Diagonalform besitzt,

$$\epsilon_{i,\text{hyb}} = F_{uu}^{\text{HB}} \quad (u = x, y, z). \quad (2.46)$$

Die Besetzungszahl n_i^{occ} ergibt sich dabei (abhängig von den in Abschn. 3.7 beschriebenen Varianten) entsprechend der gewählten Besetzung der Hilfsorbitale.

Die in Gl. 2.42 und Gl. 2.43 auftretende Ableitung der vollständigen orthogonalisierten Hybridisierungsmatrix in der GLO-Orthogonalisierung $\mathbf{X}_{\text{ortho}}$ läßt sich nach der Produktregel gemäß Ref. [15] schreiben,

$$\frac{\partial \mathbf{X}_{\text{ortho}}}{\partial x_{q,i,U}} = \frac{\partial (\mathbf{X} \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}})}{\partial x_{q,i,U}} = \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}} \frac{\partial (\mathbf{B}_q \mathbf{T}_q)}{\partial x_{q,i,U}} + \frac{\partial \mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}}{\partial x_{q,i,U}} \mathbf{B} \mathbf{T}. \quad (2.47)$$

Die $\mathbf{B}$ - und $\mathbf{T}$ -Anteile anderer GHO-Atome als q treten im linken Term nicht auf, da die Hybridisierungs- und Rotationsmatrix eines GHO-Atoms nur von den direkten MM- und QM-Nachbarn abhängt.

Die Ableitung der $\mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix nach den MM-Kernkoordinaten kann in Anhang A von Ref. [15] und Ref. [45] gefunden werden. Essentiell für die vorliegende Arbeit ist lediglich die analytische Form von $\partial (\mathbf{B}_q \mathbf{T}_q) / \partial x_{q,i,U}$, da sich diese aufgrund der in Abschn. 3.3 beschriebenen Modifikationen verändert.

Die Ableitungen der Matrizen $\mathbf{T}_q$ ergeben sich aus den Bestimmungsgleichungen 2.21-2.23. Die Matrizen $\mathbf{B}_q$ sind einfach abzuleiten, da alle Elemente nur von $c_{s,B}$ abhängen. Eine detaillierte Herleitung findet sich in Anh. A.

Im Fall der PROJ-Orthogonalisierung wird statt der Ableitung der $\mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix die der Projektions-Überlappmatrix $\mathbf{M}$ benötigt; die Herleitung erfolgt analog, würde hier aber zu weit führen. Eine erschöpfende Herleitung findet sich in Ref. [15].

Das GHO-Verfahren im CHARMM-GAMESS-Programmverbund Eine Besonderheit des ursprünglichen GHO-Verfahrens ist, daß es aktuell aufgrund seiner Entstehungsgeschichte mit zunächst semiempirischem Hintergrund nur im molekularmechanischen Programm CHARMM [46–48] mit einer modifizierten Form von GAMESS [49] (GAMESSPLUS [50]) als quantenmechanischem Modul zugänglich ist. Dies bedeutet eine erhebliche Einschränkung in der Flexibilität und Effektivität des Verfahrens, da es nicht möglich ist, den – vergleichsweise rechenintensiven – molekularmechanischen Teil zu überspringen, ein alternatives Kraftfeld zu wählen oder das GHO-Verfahren effizient in einem anderen als dem reinen QM/MM-Kontext, für den es implementiert wurde, zu verwenden. Zwar lassen sich Berechnungen dieser Art mit etwas Mühe automatisieren, wie dies für fragmentbasierte Verfahren bei einer großen Anzahl von Fragmenten notwendig ist; die Automatisierung erfordert allerdings erheblich mehr Aufwand als die einer in GAMESS selber durchgeführten Serie von Rechnungen.

2.4 Eigene Vorarbeiten

In meiner Diplomarbeit [19] wurde das GHO-Verfahren auf seine Anwendbarkeit in fragmentbasierten Verfahren untersucht, vor allem im ADMA/FA-ADMA-Verfahren, das

von T. E. Exner maßgeblich mitentwickelt wurde. Die dabei auftretenden Probleme beschränkten sich zunächst auf das Compilieren des GAMESSPLUS4.1-Codes, eines CHARMM-GAMESS-Hybrids für QM/MM- und ähnliche Rechnungen mit einigen Erweiterungen [50], sowie auf das Verstehen des fast völlig undokumentierten Codes. Nach Bewältigung dieser – anfangs erheblichen – Schwierigkeiten konnte gezeigt werden, daß bei Verwendung des GHO-Verfahrens auch unter nicht konstruierten Bedingungen eine wesentlich bessere Approximation der exakten Elektronendichte erhalten werden kann als mit Wasserstoff-Cappingatomen.

Daneben wurden die Auswirkungen der auf die Hilfsorbitale verteilten molekularmechanischen Partialladung auf den Atomen C_α , C_β und N des Proteinrückgrats in den 20 häufigsten natürlich vorkommenden Aminosäuren untersucht und eine, wenn auch geringe, Verbesserung der Resultate bei der Verwendung optimierter Partialladungswerte gefunden. Es gelang, einen Satz von empirisch berechneten, aminosäurespezifischen Partialladungen zu erstellen, wobei sich diese Werte oft gravierend von den ursprünglich verwendeten CHARMM-Partialladungen unterscheiden.

Schließlich wurde im Rahmen der damals existierenden Möglichkeiten mit der Implementierung von Stickstoff als GHO-Atom begonnen, da dieser bei der Proteinrückgrat-Fragmentierung benötigt wurde. Dabei konnte gezeigt werden, daß für Stickstoff-GHO-Atome bei einer angepaßten Elektronenzahl von fünf (bzw. bei Berücksichtigung der 1s-Elektronen sieben) Elektronen die besten Ergebnisse erzielt werden. Es gelang ebenfalls, eine modifizierte Orbitalkonstruktion zu implementieren, die dem von Kohlenstoff verschiedenen Bindungscharakter des Stickstoffs (dreibindig, nichtbindendes Elektronenpaar) Rechnung trägt. Zuvor waren nur vierbindige Kohlenstoffe als GHO-Atome möglich.

Ein abschließender Vergleich der Elektronendichte-Berechnungen mehrerer kleiner Polypeptide (α -Conotoxin PnIB aus *Conus pennaceus* (PDB-Kürzel 1akg), α -Conotoxin imi (1cni), menschliches Endothelin-1 (1edn) und ω -Conotoxin mviiia (1omg)) zeigte in drei Fällen deutlich bessere Resultate als bei der Absättigung durch Wasserstoffatome, in einem Fall (1cni) wurde jedoch auch eine leicht schlechtere Approximation gefunden. Dies konnte auf die unvollkommene Implementierung der Stickstoff-GHO-Atome zurückgeführt werden.

Die Ergebnisse der Diplomarbeit zeigen deutlich, daß GHO-Atome bei QM/MM-Methoden eine mögliche und sogar empfehlenswerte Alternative zu Wasserstoff-Cappingatomen sind. Eine entsprechende Veröffentlichung wurde kurz nach Fertigstellung der Arbeit publiziert [51].

2.5 Aufgabenstellung der Dissertation

Da in meiner Diplomarbeit einerseits das große Potential, andererseits aber auch die starken Beschränkungen des GHO-Verfahrens deutlich geworden waren, sollte es als all-

gemein verwendbare Methode etabliert werden. Ein besonderer Schwerpunkt lag dabei auf der Verwendung im FA-ADMA-Verfahren.

Zunächst sollte das GHO-Verfahren in einer eigenständigen GAMESS-Version von der alleinigen Verwendbarkeit mit dem molekularmechanischen Programm CHARMM losgelöst werden, um die Verwendung in Verbindung mit anderen Programmen oder in Fragestellungen ohne expliziten molekularmechanischen Kontext zu ermöglichen. Diese Version sollte dann zunächst im Blick auf die in meiner Diplomarbeit gefundenen Schwierigkeiten hin verbessert werden. Dies beinhaltete die wesentliche Verbesserung der Approximation von Stickstoff als GHO-Atom, die bislang lediglich in sehr rudimentärer Form existierte [51], dann des weiteren die Verbesserung des Konvergenzverhaltens der SCF-Prozedur bei Verwendung mehrerer GHO-Atome und schließlich die Behebung ernsthafter Fehler im Code, die bei der Ausführung des GAMESS-Programms zu Speicherüberläufen und illegalen Zugriffen führten.

Nach diesen grundsätzlichen Vorhaben sollte zunächst die Konstruktion der Hybridorbitale optimiert werden. Als nächster Schritt sollte die Auswirkung bei Berücksichtigung der $1s$ -Orbitale beobachtet und die Implementierung gegebenenfalls verbessert werden. Daneben sollte die Verwendung höherer *split valence*-Basissätze auf GHO-Atomen ermöglicht und auch hier die Auswirkungen untersucht werden. Schließlich sollte die Bedeutung der gleichzeitigen Verwendung von $1s$ -Orbitalen und *split valence*-Basissätzen geklärt werden.

Nach Abschluß dieser Weiterentwicklungen sollte das GHO-Verfahren dann zunächst zur Beurteilung der Bedeutung der verschiedenen Parameter auf eine Reihe kleiner Testfälle angewandt werden, wobei gleichzeitig die entsprechenden Berechnungen mit Absättigung durch Wasserstoff und die exakten Berechnungen durchgeführt werden sollten, um eine optimale Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Zuletzt sollte ein kleines Polypeptid einer Geometrieoptimierung unterworfen werden, wobei diese jeweils einmal nach dem FA-ADMA-Prinzip mit GHO- oder Wasserstoffabsättigung und einmal exakt durchgeführt werden sollte, um die verschiedenen Methoden miteinander vergleichen zu können.

3 Methodische Entwicklungen

3.1 Die Implementierung des GH0-Verfahrens in GAMESS

3.1.1 Motivation

Wie in Abschn. 2.3.2.1 bereits geschildert, existierte das GH0-Verfahren während meiner Diplomarbeit ausschließlich im CHARMM-GAMESS-Verbund GAMESSPLUS [50]. Die Handhabung war durch die unterschiedlichen Programmierrichtlinien der beiden Programme, die Notwendigkeit zweier unterschiedlicher Eingabedateien für jede Berechnung und die vergleichsweise lange Rechendauer selbst für kleine Moleküle deutlich eingeschränkt. Während dies bei kleinen Fragmenten noch in einem akzeptablen Rahmen lag, ergaben sich für große Polypeptide mit einer entsprechend umfangreichen Umgebung aus Punktladungen bereits deutliche Effizienzprobleme. Da der molekularmechanische Teil der Berechnungen in FA-ADMA-Berechnungen nicht benötigt wird und lediglich die Coulomb-Wechselwirkungen mit den Kernen und Elektronen des quantenmechanischen Teilsystems eine Rolle spielen, bot es sich an, das GH0-Verfahren vollständig in eine eigenständige GAMESS-Version einzubinden. Da GAMESS außerdem im Gegensatz zu CHARMM nicht kommerziell ist, sondern als Open Source zur Verfügung gestellt wird, erhöht sich auf diese Weise auch der Kreis möglicher späterer Anwender erheblich. Auch die Verwendung anderer molekularmechanischer Programme als CHARMM wird so erheblich vereinfacht. Die zum Compilieren von GAMESS benötigte Zeit ist ebenfalls wesentlich kürzer, was aus Entwicklersicht einen wesentlichen Vorteil bedeutet.

3.1.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Die Arbeitsgruppe um Prof. Truhlar am Department of Chemistry and Supercomputer Institute der University of Minnesota implementierte das GH0-AIHF-Verfahren in GAMESSPLUS4.1, ein CHARMM-GAMESS-Hybrid mit verschiedenen Erweiterungen wie Solvatationsmodellen [50]. Das hierbei verwendete, stark modifizierte GAMESS wird dabei als quantenmechanisches Modul von CHARMM aus angesprochen und ist nicht als eigenständiges Programm nutzbar; die Umwandlung des normalen, eigenständigen GAMESS-Codes in die mit CHARMM nutzbare Form wird durch ein

von den GAMESSPLUS-Entwicklern erstelltes Zusatzprogramm CGPLUS ausgeführt. CHARMM und GAMESS stellen entsprechende Routinen zur Verfügung (hauptsächlich GUKINI, RPMMM, CHGMIU und CHGMS), die die Kommunikation bewerkstelligen, die quantenmechanische Rechnung starten und die Ergebnisse dieser Rechnung an CHARMM zurück übermitteln.

Da CHARMM ein anderes Format für die Eingabedateien verwendet als GAMESS, werden zwei verschiedene Eingabedateien benötigt, um eine GAMESSPLUS-Rechnung mit GHO-Atomen zu starten. Die CHARMM-Eingabedatei enthält dabei neben den üblichen Angaben eine Reihe von Schlüsselwörtern für GHO-Optionen. Die GAMESS-Eingabedatei enthält lediglich den Teil, der bei normalen Eingabedateien den Kopf bildet und die zu verwendenden Optionen, aber keine Informationen über Koordinaten oder Kernladung der Atome enthält. Diese Daten werden direkt von CHARMM an GAMESS übermittelt. GAMESS erzeugt auch im Programmverbund eine eigene Ausgabedatei, so daß – wie z.B. in meiner Diplomarbeit geschehen – Dichtematrizen, Populationsanalysen und andere Informationen ohne Zugriff auf die CHARMM-Ausgabedatei erhalten werden können [19].

Sollen Ergebnisse verschiedener Rechnungen mit variierenden Kernkoordinaten verglichen werden, zeigt sich als erschwerende Tatsache, daß CHARMM ein anderes Einheitensystem als GAMESS verwendet, so daß Koordinaten, Energien etc. erst ineinander umgerechnet werden müssen. Dies ist nur ein kleiner Arbeitsschritt, er erschwert die Automatisierung jedoch erheblich.

Problematisch für die Verwendung von GHO-Atomen in einer eigenständigen GAMESS-Version war dagegen, daß Punktladungen ohne Basissatz in der vorliegenden Version (2003_07_03 R1) nicht verfügbar waren. Es war zwar möglich, Atome ohne Basissatz zu verwenden, diese durften jedoch nur ganzzahlige Ladungen besitzen. Für eine sinnvolle Anwendung im Rahmen des FA-ADMA-Verfahrens ist die Implementierung von Punktladungen jedoch aufgrund der berücksichtigten MM-Umgebung zwingend notwendig. Da sowohl CHARMM selber als auch das GHO-Verfahren im CHARMM-Verbund bereits über eine – wenn auch nicht eigenständig verwendbare – Implementierung für die Wechselwirkung von Punktladungen mit dem quantenmechanischen Teilsystem verfügt, war jedoch nicht mit einem übermäßig großen Programmieraufwand zu rechnen, da lediglich die bisher für den MM-Anteil der GHO-Atome gültigen Modifikationen auf beliebige, als Punktladung gekennzeichnete Atome zu erweitern waren.

3.1.3 Umsetzung

Die Ablösung des GHO-Verfahrens vom CHARMM-GAMESS-Verbund gliederte sich in mehrere Abschnitte. Zunächst war es notwendig, die für die Kommunikation zwischen den Programmteilen verantwortlichen Subroutinen zu identifizieren. Die dort stattfindenden Prozesse mußten dann aufgeklärt, ihre entsprechenden Gegenstücke im Code

des eigenständigen GAMESS-Programms gefunden und eine adäquate Anpassung vorgenommen werden. Dies erwies sich aufgrund der in FORTRAN77 noch existierenden Beschränkung für Variablen-, Funktionen- und Subroutinennamen auf nicht mehr als acht Zeichen als recht komplexe Aufgabe, zumal, wie erwähnt, so gut wie keine Dokumentation des Codes beider Programme existiert und die Variablen und Routinen daher nur aufgrund ihrer mathematischen Verwendung und Form eindeutig identifiziert werden können.

Der nächste Schritt bestand in der Anpassung der ursprünglich in CHARMM lokalisierten Routinen an die GAMESS-Programmierrichtlinien, was zwar ebenfalls durch die oft kryptischen Bezeichner erschwert wurde, sich jedoch insgesamt als der einfachste Teil herausstellte. Das größte Hindernis hierbei war, daß CHARMM globale Variablen nicht, wie sonst in FORTRAN77 üblich, in der betreffenden Subroutine selber als COMMON-Block deklariert, sondern sie aus zentralen COMMON-Dateien einbindet. Um dies in eine mit GAMESS kompatible Form zu bringen, muß daher jeder einzelne dieser COMMON-Blöcke aus der entsprechenden Datei in die Subroutine kopiert werden. Jeder dieser Arbeitsschritte muß von Hand ausgeführt werden, da es keine Auflistung gibt, die den COMMON-Blocknamen die sie enthaltende Datei zuweist.

Im Zuge dieser Änderungen wurde die Variable QMATMQ, welche in GAMESSPLUS lediglich die Partialladung des GHO-Atoms enthält, zu einer zentralen Variablen für das Verhalten des GHO-Atoms erweitert, welche zusätzlich noch die Information über die Anzahl der Elektronen auf dem GHO-Atom enthält. Eine weitere, neu eingeführte Variable EDAT enthält die entsprechenden Informationen über die Art der Verteilung der Elektronen in die Hilfsorbitale. Die Anzahl verwendbarer GHO-Atome wurde von fünf auf 200 erhöht, um das Berechnen größerer *parent molecules* (Radius > 2.0Å) zu ermöglichen.

Als dritter – und schwierigster – Schritt mußte nun die korrekte Reihenfolge gefunden werden, in der die neuen Subroutinen von GAMESS aufgerufen werden sollten. In GAMESSPLUS wurde die gesamte Hybridisierungs-, Bindungs- und Ladungsbesetzungsinformation vor dem Aufruf der eigentlichen quantenmechanischen Rechnung verarbeitet, da hierfür lediglich geometrische Daten (Position der MM- und QM-Nachbaratome) notwendig sind, die bereits in CHARMM verfügbar sind. In GAMESS dagegen steht diese Information erst nach Einlesen der Koordinaten und anderen Atomdaten und dem Speichern in den entsprechenden Arrays zur Verfügung. Folgerichtig wurde die Bestimmung der Hybridisierung und anderer GHO-bezogener Daten direkt hinter das Einlesen des \$DATA-Teils in der GAMESS-Eingabedatei plaziert.

Im vierten Schritt wurde die Verwendung von gebrochenzahligen Punktladungen in GAMESS ermöglicht. Hierzu wurde der für die GHO-Atome bereits vorhandene Code so modifiziert, daß nun Atome, deren Name mit PPP beginnt, als Punktladungen erkannt werden. Sie bekommen keinen Basissatz zugewiesen und wechselwirken lediglich bei der Berechnung der Einteilchenmatrix $\mathbf{H}$, der Kern-Kern-Abstoßung und (bei

Berechnung des Gradienten der molekularen Energie) der Hellmann-Feynman-Kraft (s. Abschn. 2.1.2) mit den quantenmechanischen Atomen.

Der letzte Schritt bestand nun darin, die Eingabe der GHO-spezifischen Parameter in einer eigenen \$GHO-Gruppe zu ermöglichen. Diese Parameter wurden in GAMESS-PLUS, wie oben beschrieben, über Schlüsselwörter in der CHARMM-Eingabedatei eingelesen. Eine solche Vorgehensweise ist besonders dann problematisch, wenn nicht nur einfache Ganzzahl- oder logische Variablen eingelesen werden sollen, sondern atomspezifische Werte übergeben werden, wie dies z.B. in der Untersuchung unterschiedlicher Besetzungen der Hilfsorbitale (Abschn. 4.1.4) notwendig wurde. Die Einleseroutine der neu eingeführten Eingabegruppe \$GHO wurde aufgrund der großen thematischen Nähe und der damit verbundenen Gegebenheiten (besonders bzgl. der vollständig eingelesenen Atominformationen) in die Subroutine LINKIN in der Datei qmmm.src eingefügt.

Aufgrund der fehlenden Bindungsanalyse in GAMESS konnten nicht alle Optionen vollständig übernommen werden. Hauptsächlich betroffen waren die in Abschn. 2.3.2.1 genannten Orthogonalisierungsoptionen. Während meiner Diplomarbeit waren sämtliche im GHO-Verfahren möglichen Orthogonalisierungsmethoden ohne weiteres anwendbar, da die dabei verwendete GHO-Version als Teil des CHARMM-GAMESS-Programmverbunds implementiert war. Es zeigte sich jedoch, daß die beiden LLO-Verfahren nur unter Zuhilfenahme einer Bindungsanalyse, wie sie in CHARMM existiert, sinnvoll verwendet werden kann. Eine solche ist in GAMESS nicht verfügbar und ließe sich höchstens durch eine Abstandsanalyse ersetzen. Das NDDAO-Verfahren dagegen resultiert, besonders bei mehreren, nah beieinander liegenden GHO-Atomen, in deutlichen Konvergenzproblemen. Daher habe ich mich in meiner Arbeit auf die Verwendung des PROJ- und besonders des GLO-Prinzips beschränkt. Ebenfalls nicht übernommen wurden die Solvationsmodelle aus GAMESSPLUS. Eine Besonderheit stellen die Teile dar, die sich mit der Berechnung der QM-Gradienten für die MM-Nachbarn der GHO-Atome befassen, da diese für eine allgemeine Anwendbarkeit des GHO-Verfahrens notwendig sind. Sie wurden, obwohl nicht für die in dieser Arbeit besprochenen Anwendungen notwendig, dennoch übernommen.

3.2 Die Bindungsrichtung bei GHO-Atomen

3.2.1 Motivation

Das primäre Ziel des GHO-Verfahrens ist neben der Annäherung der elektronischen Umgebung des abgetrennten GHO-Atoms in erster Linie die korrekte Beschreibung der gebrochenen Bindung. Hierbei ist es von essentieller Bedeutung, in welche Richtung das bindungsbildende aktive Hybridorbital zeigt. Zwar existieren Bindungsgeometrien, die nicht einem gestreckten, gestauchten oder sonst verzerrten Tetraeder entsprechen, wie er im GHO-Verfahren angenommen wird; diese zeichnen sich jedoch durch eine deutli-

che Spannung aus und treten in der Regel nicht in Bereichen auf, in denen GHO-Atome eingesetzt werden. Erwartet werden solche Bindungsverhältnisse, bei denen die Höhenachse des Tetraeders **BXYZ** in Abb. 2.4 gegenüber der Bindungsachse **AB** stark verkippt ist, entweder bei Bindungsbruch oder -neubildung oder aber in gespannten Ringsystemen, welche bei der Fragmentierung gesondert behandelt werden müssen. In all diesen Fällen ist eine Verwendung von GHO-Atomen jedoch eher unwahrscheinlich, da sich solche Atome eher in einem aktiven Enzym- oder anderen Reaktionszentrum befinden als in einem Randbereich des Systems.

3.2.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Pu *et al.* haben in ihrer Version des GHO-Verfahrens eine eher kontraintuitive Herangehensweise gewählt [16], die aus den mathematischen und programmiertechnischen Gegebenheiten zum Zeitpunkt der Implementierung des GHO-AIHF-Verfahrens resultiert [52–54]. Hierbei wird die Hybridisierung mittels zweier 4×4 -Matrizen vorgenommen, deren aufeinanderfolgende Multiplikation die vier Valenz-Atomorbitale des GHO-Atoms zuerst in die gewünschte Richtung rotiert und anschließend die Hybridisierung vorgenommen. Die x -Richtung des neuen Atomorbitalsatzes wird dabei nicht aus der Bindungsrichtung bestimmt, sondern als das Negative der addierten Einheitsvektoren in Richtung der MM-Nachbarn des GHO-Atoms berechnet, s. Abschn. 2.3.2.1.

Dies bewirkt, daß in den meisten praxisrelevanten Fällen das aktive Orbital ungefähr in Richtung der gebrochenen Bindung zeigt. In Fällen, bei denen die einzelnen Nachbarn des GHO-Atoms unterschiedliche sterische Ansprüche haben, sorgt die dadurch hervorgerufene Verzerrung der Bindungswinkel für eine mehr oder weniger starke Abweichung der Orbital- gegenüber der Bindungsrichtung. Ein deutliches Beispiel hierfür wäre ein GHO-Atom mit zwei H-Atomen und einer ^tButyl-Gruppe als molekularmechanische Nachbarn. Abgesehen von diesem eher symptomhaften Kritikpunkt ist anzumerken, daß eine solche Konstruktionsweise dem chemischen Sachverstand zuwiderläuft und die Tauglichkeit als *ab initio*-Methode in Frage stellt.

3.2.3 Untersuchung der Auswirkungen bei unterschiedlicher Bindungs- und Orbitalrichtung

Um die Auswirkungen dieser Orbitalkonstruktion auf die Ergebnisse von fragmentbasierten Rechnungen zu untersuchen, wurde an einem Modelltripeptid Ser-Met-Ser eine Reihe von Testrechnungen durchgeführt. Der QM-Teil bestand aus der Met-Ser-Gruppe mit dem Met-N als GHO-Atom, die restlichen Atome wurden als Punktladungen berücksichtigt. Hierbei wurden sowohl der Kippwinkel ϑ_2 zwischen dem aktiven Hybridorbital und der Bindungsrichtung in 5° -Schritten als auch der Rotationswinkel φ um diese Bindung in 10° -Schritten variiert, siehe Abb. 3.1. Für jedes Paar dieser Abweichungs-

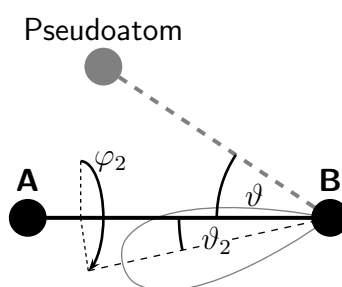


Abbildung 3.1: Schematische Darstellung der Verkippungswinkel ϑ , ϑ_2 und φ_2 .

winkel wurde der Winkel ϑ der Bindungsrichtung eines MM-Nachbarn zur gebrochenen Bindung zwischen 50° und 70° in 2.5° -Schritten variiert (die Beschränkung auf diesen Winkelbereich resultiert aus früheren Untersuchungen zum optimalen Winkel für das Pseudoatom, s. Abschn. 3.5). Der Grund hierfür ist, daß gleichzeitig untersucht werden sollte, ob eine diesbezügliche Korrektur bei GHÖ-Atomen mit nur zwei Nachbarn eventuell bessere Ergebnisse zu liefern imstande wäre. Betrachtet wurden hierbei die Auswirkungen auf die Dichtematrix.

Aus Abb. 3.2 geht deutlich hervor, daß für *alle* untersuchten Werte von φ_2 das Minimum der Abweichung zur exakten Rechnung bei einer Ausrichtung des aktiven Orbitals in Richtung der Bindungsachse liegt, wie es auch aufgrund chemischen Verständnisses zu erwarten gewesen wäre. Die hier durchgeführte Untersuchung fand aufgrund des hohen Rechenaufwands an nur einem Testmolekül statt. Sie besitzt daher keinen statistischen Wert, zeigt jedoch, daß auch bei einem GHÖ-Atom mit sterisch unterschiedlichen Nachbarn eine Ausrichtung des Orbitals entlang der Bindungsachse sinnvoll ist. Spätere Rechnungen mit dieser Modifikation in der Konstruktion bestätigen dies im Vergleich mit der ursprünglichen Konstruktionsmethode eindrucklich, da diese keine Bindung des aktiven Orbitals an die Bindungsrichtung aufweist.

Meist wird bei Berechnungen, in denen GHÖ-Atome verwendet werden, von einem im Gleichgewicht befindlichen und weitgehend ungespannten, also relaxierten System ausgegangen. Es lassen sich durchaus Bindungsverhältnisse und Molekülgeometrien konstruieren, für die die ursprüngliche Konstruktion ihre Vorteile hat; dies sind besonders solche Systeme weit entfernt von der Minimumsgeometrie, in denen die drei MM-Nachbarn des GHÖ-Atoms gemeinsam deutlich gegenüber der Bindungsachse verkippt wurden. Diesem Umstand wird in Abschn. 3.3.5 Rechnung getragen, was von Jung und Ten-no in ihrer kürzlich erschienenen Veröffentlichung, die das Problem zum Thema hat, bedauerlicherweise verschwiegen wird [55].

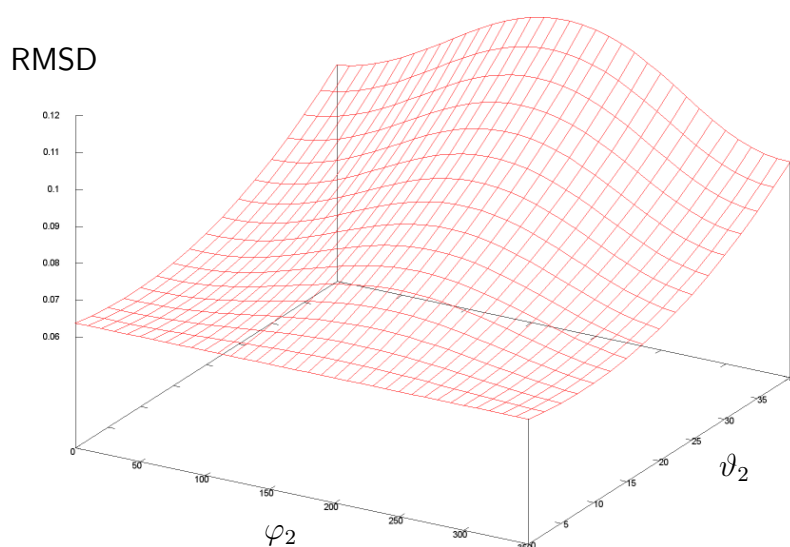


Abbildung 3.2: Abweichungen der Dichtematrixwerte für verschiedene Kipp- und Drehwinkel ϑ_2 und φ_2 für einen ϑ -Wert von 60° . Deutlich erkennbar ist das eindeutige Minimum bei einem ϑ_2 -Kippwinkel von 0° .

3.3 Die Hybridisierung und Ladungsbesetzung der Hybridorbitale

3.3.1 Motivation

Ausgehend vom ursprünglichen GHO-Verfahren stellte sich die Frage, inwiefern die Konstruktionsmethode für die Hybridorbitale verbessert werden kann. Der Grund hierfür ist, daß gerade in der Proteinberechnung nicht ausschließlich sp^3 -hybridisierte Atome auftreten. Bei fragmentbasierten Verfahren bereitet mit dieser Einschränkung selbst die Fragmentierung des Proteinrückgrates Schwierigkeiten, da in diesem Fall lediglich die C_α -Atome als GHO-Atome in Frage kommen. Es ist daher wünschenswert, auch andere Atome des Proteinrückgrates, speziell den Carbonyl-Kohlenstoff und den Amid-Stickstoff, als GHO-Atome verwendbar zu machen. Auf die speziellen Probleme, die die Verwendung von Stickstoff als GHO-Atom angehen, wird in Kap. 3.5 näher eingegangen.

3.3.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Die von Pu *et al.* publizierte Version der HF-GHO-Methode [16] verwendet eine Hybridisierung, die - wie in Kap. 3.2 beschrieben - nicht optimal ist. Hierbei werden die vier Atomorbitale der GHO-Valenzschale mittels einer 4×4 -Rotationsmatrix $\mathbf{T}$ zunächst in

die dort beschriebene Richtung gedreht. Anschließend werden die vier Orbitale mittels einer unitären Hybridisierungsmatrix $\mathbf{B}$ in die drei Hilfs- und das aktive Hybridorbital umgewandelt. Der Hybridisierungsgrad wird hierbei über das Skalarprodukt eines GHOMM-Bindungsvektors mit der x' -Achse, wie in Abschn. 2.3.2.1 beschrieben, bestimmt. Die Matrix $\mathbf{B}$ ergibt sich über Ausnutzung der Normierungs- und Orthogonalitätsbedingungen zu

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} c_s & \sqrt{\frac{1-c_s^2}{3}} & \sqrt{\frac{1-c_s^2}{3}} & \sqrt{\frac{1-c_s^2}{3}} \\ \sqrt{1-c_s^2} & -\frac{\sqrt{3}}{3}c_s & -\frac{\sqrt{3}}{3}c_s & -\frac{\sqrt{3}}{3}c_s \\ 0 & \frac{\sqrt{6}}{3} & -\frac{\sqrt{6}}{3} & -\frac{\sqrt{6}}{3} \\ 0 & 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} \end{pmatrix}. \quad (3.1)$$

Die gesamte Transformation der ursprünglichen Atomorbitale s, p_x, p_y, p_z in die Hybridorbitale $\eta_B, \eta_X, \eta_Y, \eta_Z$ kann dann über das Produkt dieser zwei Matrizen beschrieben werden:

$$\mathbf{X} = \mathbf{B}_{\text{AO} \rightarrow \text{HB}} \cdot \mathbf{T} \quad (3.2)$$

$$\begin{pmatrix} \eta_B \\ \eta_X \\ \eta_Y \\ \eta_Z \end{pmatrix} = \mathbf{X} \begin{pmatrix} s \\ p_x \\ p_y \\ p_z \end{pmatrix} \quad (3.3)$$

Die Vorgehensweise resultiert vermutlich, wie bereits erwähnt, aus den Vorarbeiten von Gao *et al.* im semiempirischen Gebiet [52–54]. Einige Probleme wurden bereits in Abschn. 2.3.2.1 und 3.2.3 angesprochen; ein weiteres ergibt sich aus der Berechnung der Einflüsse der Hilfsorbitale auf den molekularmechanischen Bereich im Fall einer QM/MM-Geometrieoptimierung. Da zur Berechnung des Beitrags zum MM-Gradienten die Ableitungen der beiden Matrizen gemäß der Produktregel gebildet werden müssen und diese Ableitungen ihrerseits von den Umformungen abhängen, die bei der Berechnung des Hybridisierungsgrades vorgenommen wurden, ergibt sich ein extrem komplexer Ausdruck für diese Ableitungen, s. a. Abschn. 2.3.2.1 [16].

3.3.3 Korrekte Bindungsrichtung: Die PROPER-Hybridisierung

Die PROPER-Hybridisierung unterscheidet sich lediglich in der Konstruktion der Rotationsmatrix $\mathbf{T}$ von der ursprünglichen Version. Statt die x -Richtung aus den gemittelten MM-Bindungsvektoren zu bestimmen, wird sie der Richtung der gebrochenen Bindung gleichgesetzt (s. Abb. 3.3),

$$\vec{n}_x = \frac{\overrightarrow{\mathbf{BA}}}{|\overrightarrow{\mathbf{BA}}|}. \quad (3.4)$$

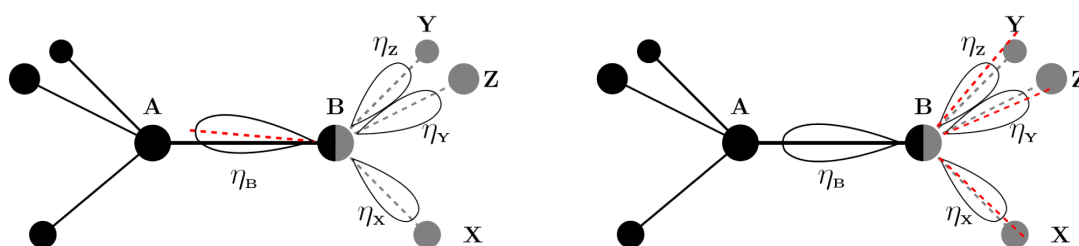


Abbildung 3.3: Vergleich der wesentlichen Charakteristika der ursprünglichen (links) und der korrigierten (rechts) Konstruktion. Das Bindungsbasisorbital zeigt nun in die Bindungsrichtung. Die Hilfsorbitale zeigen (anders als bei der ursprünglichen Konstruktion) nicht exakt in Richtung der $\mathbf{B}$ -[$\mathbf{X}/\mathbf{Y}/\mathbf{Z}$]-Richtungen.

Die y - und z -Richtung werden völlig analog zur ursprünglichen Konstruktion bestimmt. Die Berechnung des Hybridisierungsgrades und der Matrix $\mathbf{B}$ geschieht ebenfalls analog zur ursprünglichen Methode (Abschn. 3.3.2), wobei allerdings eine Mittelung über die MM-Atome erfolgt. Dies ist notwendig, da diese nun nicht mehr alle denselben Winkel mit der Bindungsachse einschließen:

$$k = \frac{\overrightarrow{\mathbf{BX}} \cdot \vec{n}_x}{3|\overrightarrow{\mathbf{BX}}|} + \frac{\overrightarrow{\mathbf{BY}} \cdot \vec{n}_x}{3|\overrightarrow{\mathbf{BY}}|} + \frac{\overrightarrow{\mathbf{BZ}} \cdot \vec{n}_x}{3|\overrightarrow{\mathbf{BZ}}|} \quad (3.5)$$

$$c_{s,\mathbf{B}} = \sqrt{\frac{k}{1+k}}. \quad (3.6)$$

GHO-Atome mit nur zwei MM-Nachbarn und damit teilweiser sp^2 -Hybridisierung müssen hierbei speziell behandelt werden. Hier wird die Konstruktion eines Pseudoatoms notwendig, s. Abschn. 3.5.3.1.

3.3.4 Unterscheidung nach sp^2/sp^3 : Die $SP2$ -Hybridisierung

Sollen auch Atome als GHO-Atome verwendet werden, die keine mehr oder weniger um die Bindungsrichtung rotationssymmetrische Hybridisierung besitzen, wird die Einführung von sp^2 -hybridisierten GHO-Atomen notwendig. Dies stellt eine Erweiterung der PROPER-Konstruktion dar, die x -Achse der Rotationsmatrix entspricht also weiterhin der Bindungsrichtung.

Ist das GHO-Atom ein vierbindiges Atom, so wird die PROPER-Konstruktion angewandt. Im Fall eines dreibindigen Atoms dagegen wird anhand einer willkürlich gewählten Grenze für den Winkel zwischen der Bindungsrichtung und der von dem GHO- und

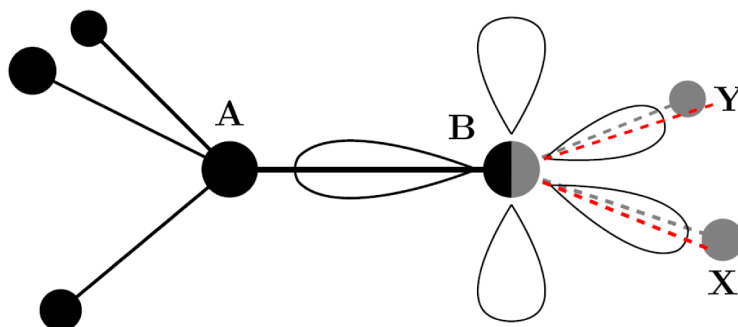


Abbildung 3.4: Die SP2-Konstruktion. Ist die Bindungsgeometrie des GH0-Atoms näherungsweise planar, wird ein in z -Richtung zeigendes p -Orbital eingeführt.

den beiden MM-Atomen aufgespannten Ebene entschieden, ob es sich um ein Atom handelt, das besser durch ein sp^2 -hybridisiertes GH0-Atom beschrieben würde:

$$\vec{q} = \frac{\overrightarrow{BX} \times \overrightarrow{BY}}{|\overrightarrow{BX} \times \overrightarrow{BY}|} \quad (3.7)$$

$$\text{Hybridisierung} = \begin{cases} \text{SP2} & \text{wenn } \vec{n}_x \cdot \vec{q} < 0.2 \\ \text{PROPER} & \text{sonst} \end{cases} \quad (3.8)$$

Der Wert 0.2 entspricht dabei einem Winkel von 11.5° . In diesem Fall wird die Richtung des freien Hybridorbitals als orthogonal zu den Vektoren $\overrightarrow{BA}$ und $\overrightarrow{BX}$ bestimmt, also parallel zur z' -Achse. Die s -Komponente des aktiven Orbitals wird prinzipiell analog zur PROPER-Konstruktion berechnet, allerdings ohne das fehlende dritte MM-Atom:

$$k = \frac{\overrightarrow{BX} \cdot \vec{n}_x}{2|\overrightarrow{BX}|} + \frac{\overrightarrow{BY} \cdot \vec{n}_x}{2|\overrightarrow{BY}|} \quad (3.9)$$

$$c_{s,B} = \sqrt{\frac{k^2}{1 - k^2}} \quad (3.10)$$

Die geänderte Formel 3.10 für den s -Anteil des aktiven Orbitals resultiert aus folgenden Überlegungen. Aus der Unitarität von $\mathbf{B}$ folgen die Beziehungen

$$c_{s,\text{akt}}^2 + 2c_{s,\text{aux}}^2 = 1 \quad (3.11)$$

$$c_{p_x,\text{akt}}^2 + 2c_{p_x,\text{aux}}^2 = 1 \quad (3.12)$$

$$2c_{p_y,\text{aux}}^2 = 1 \quad (3.13)$$

$$c_{s,\text{akt}}^2 + c_{p_x,\text{akt}}^2 = 1 \quad (3.14)$$

$$c_{s,\text{aux}}^2 + c_{p_x,\text{aux}}^2 + c_{p_y,\text{aux}}^2 = 1. \quad (3.15)$$

Gl. 3.13 liefert für $c_{py,aux}$ den Wert $\pm 1/\sqrt{2}$. Die vier verbleibenden Gleichungen mit den vier unbekannten $c_{s,akt}$, $c_{s,aux}$, $c_{px,akt}$ und $c_{px,aux}$ sind einfach unterbestimmt (Gl. 3.11 läßt sich aus den Gleichungen 3.12, 3.14 und 3.15 erhalten). Die benötigte vierte Bestimmungsgleichung liefert der Zusammenhang mit dem Skalarprodukt zwischen $\vec{n}_x$ und $\vec{BX}/\vec{BY}$,

$$\frac{c_{px,akt}c_{px,aux}}{c_{px,akt}\sqrt{c_{px,aux}^2 + c_{py,aux}^2}} = \frac{\vec{BX} \cdot \vec{n}_x}{2|\vec{BX}|} + \frac{\vec{BY} \cdot \vec{n}_x}{2|\vec{BY}|} = k, \quad (3.16)$$

in den ebenfalls wieder $c_{py,aux}$ eingesetzt wird. Das entstehende Gleichungssystem wird dann nach $c_{s,akt}$ in Abhängigkeit von k aufgelöst, was in Gl. 3.10 resultiert.

Damit ergibt sich folgende **B**-Matrix:

$$\mathbf{B} = \begin{pmatrix} c_s & \sqrt{\frac{1-c_s^2}{2}} & \sqrt{\frac{1-c_s^2}{2}} & 0 \\ \sqrt{1-c_s^2} & -\frac{\sqrt{2}}{2}c_s & -\frac{\sqrt{2}}{2}c_s & 0 \\ 0 & \frac{\sqrt{2}}{2} & -\frac{\sqrt{2}}{2} & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad (3.17)$$

Die Besetzung der Orbitale erfolgt im Fall des Kohlenstoff-GHO-Atoms anders als beim Stickstoff-GHO-Atom. Dies ist auf eine empirische Untersuchung zur Qualität der resultierenden Dichtematrix zurückzuführen, die für Kohlenstoff eine 3 : 3 : 4-Verteilung und für Stickstoff eine 1 : 1 : 2-Verteilung als Optimum ergab (siehe hierzu Abschn. 3.5.3.2). Kohlenstoff erhält damit auch bei einer sp^2 -Hybridisierung eine annähernd gleichverteilte Hilfsladungsdichte.

3.3.5 Hybridisierung nach Bindungsrichtung: Die SPX-Hybridisierung

Aus praktischer Sicht liefert der SP2-Ansatz bereits wesentlich bessere Resultate als der PROPER-Ansatz. Wünschenswert ist jedoch eine soweit wie möglich parameterfreie Konstruktion, die keine von einem empirischen Parameter abhängige Entscheidung zwischen rein rotationssymmetrischer und sp^2 -hybridisierter Orbitalanordnung benötigt. Die logische Konsequenz aus dieser Überlegung ist die SPX-Konstruktion. Hierbei werden die Hybridorbitalkoeffizienten direkt aus den Bindungsrichtungen der Nachbaratome berechnet. Da nun der Hybridisierungsgrad nicht mehr als für alle Orbitale gleichermaßen gültige Größe allgemein bestimmt werden kann, werden stattdessen die Orthogonalität und die Normierungsbedingung der Hybridorbitale als Grundlage genommen und keine Vorannahmen über die Hybridisierung getroffen. Dies liefert, sofern

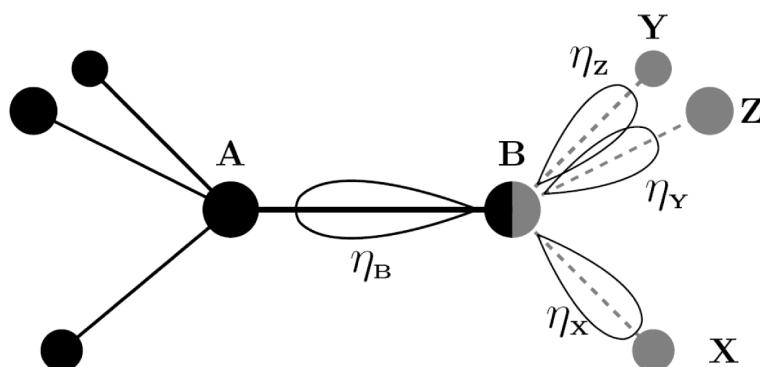


Abbildung 3.5: Die SPX-Konstruktion. Die Hilfsorbitale zeigen exakt in Richtung der Bindungen zwischen GH0- und MM-Atomen.

ein MM-Atom ignoriert wird, ein nichtlineares, aber dennoch einfach lösbares Gleichungssystem¹:

$$\sum_{i=s,x,y,z} c_{k,i}^2 \stackrel{!}{=} 1 \text{ (Normierung des Orbitals } k) \quad (3.18)$$

$$\sum_{i=s,x,y,z} c_{k,i} \cdot c_{l,i} \stackrel{!}{=} 0 \text{ (Orthogonalität der Orbitale } k \text{ und } l) \quad (3.19)$$

$$c_{1,i} = \frac{\vec{n}_{BA,i}}{c_{1,s}^2 + c_{1,x}^2 + c_{1,y}^2 + c_{1,z}^2}, \quad (i = x, y, z) \quad (3.20)$$

$$c_{2,i} = \frac{\vec{n}_{BX,i}}{c_{2,s}^2 + c_{2,x}^2 + c_{2,y}^2 + c_{2,z}^2}, \quad (i = x, y, z) \quad (3.21)$$

$$c_{3,i} = \frac{\vec{n}_{BY,i}}{c_{3,s}^2 + c_{3,x}^2 + c_{3,y}^2 + c_{3,z}^2}, \quad (i = x, y, z) \quad (3.22)$$

¹Das Gleichungssystem erscheint zunächst auch bei drei Nachbaratomen überbestimmt, da insgesamt $4 + 6 + 9 = 19$ Einzelgleichungen entstehen, aber nur 16 Variablen zu bestimmen sind (die 4×4 Koeffizienten der Hybridorbitale); bei näherem Hinsehen stellt sich jedoch heraus, daß von den neun Gleichungen 3.20-3.22 jeweils eine redundant ist, da durch Gl. 3.19 für beliebige x, y, z -Koeffizienten der Orbitale die s -Koeffizienten bereits bestimmt sind. Damit ist der Faktor, um den sich die Vektor- und die Orbitalkoeffizienten in den Gl. 3.20-3.22 unterscheiden, bereits bekannt. Bei einer Umformulierung, die dies verdeutlicht, nehmen diese Gleichungen die Form $c_{k,i} = q_k \cdot \vec{n}_{BU,i}$ an. Dies liefert die drei „fehlenden“ Variablen q_1, q_2, q_3 . In die bestehende Formulierung sind diese bereits eingesetzt.

Durch Umformung erhält man aus den Gleichungen 3.19-3.22 die s -Anteile der Orbitale in Richtung der bei der Konstruktion verwendeten drei Atome X , Y und A :

$$r_{12} = \vec{n}_{BA} \cdot \vec{n}_{BX} \quad (3.23)$$

$$r_{13} = \vec{n}_{BA} \cdot \vec{n}_{BY} \quad (3.24)$$

$$r_{23} = \vec{n}_{BX} \cdot \vec{n}_{BY} \quad (3.25)$$

Einsetzen in Gl. 3.19 liefert

$$s_1 \cdot s_2 + r_{12} = 0 \quad (3.26)$$

$$s_1 \cdot s_3 + r_{13} = 0 \quad (3.27)$$

$$s_2 \cdot s_3 + r_{23} = 0. \quad (3.28)$$

Wird nach s_i aufgelöst, ergibt sich

$$s_1 = \sqrt{-\frac{r_{12}r_{13}}{r_{23}}} \quad (3.29)$$

$$s_2 = \sqrt{-\frac{r_{12}r_{23}}{r_{13}}} \quad (3.30)$$

$$s_3 = \sqrt{-\frac{r_{13}r_{23}}{r_{12}}}. \quad (3.31)$$

Hierbei ist, wie leicht gezeigt werden kann, keine Normierung der Bindungsvektoren notwendig. Die s -Komponente des vierten Hybridorbitals ergibt sich erst später aus der Orthogonalitätsbedingung.

Für Kohlenstoff-GHO-Atome werden, ausgehend von der im SP2-Verfahren gefundenen optimalen Ladungsverteilung für sp^2 -hybridisierte GHO-Atome, die Verhältnisse der Besetzungszahlen anhand folgender Formel festgelegt:

$$p_{occ,i}^c = -\frac{6}{5} \cdot c_{s,i}^2 + \frac{4}{3} \quad (3.32)$$

Dies entspricht einer linearen Interpolation zwischen den (gleichverteilten) Besetzungszahlen im PROPER-Verfahren und den Besetzungen im SP2-Verfahren.

3.3.5.1 GHO-Atome mit zwei Nachbarn

Durch Gl. 3.20-3.22 sind die x, y, z -Komponenten der ersten drei Orbitale bis auf einen gemeinsamen Faktor bestimmt. Dieser ergibt sich aus der Normierungsbedingung (Gl. 3.18) unter Berücksichtigung der s -Komponente. Die Beträge der Komponenten des vierten Orbitals können nun zwanglos über die Normierungsbedingung der einzelnen Komponenten gewonnen werden, da die Transformation der Atom- in die Hybridorbitalbasis unitär ist. Lediglich die Vorzeichen der Koeffizienten müssen über die Orthogonalität bestimmt werden. Ein etwas komplizierterer Weg verwendet ausschließlich die Orthogonalitätsbedingungen (Gl. 3.19).

3.3.5.2 GHO-Atome mit drei Nachbarn

Wie bereits oben erwähnt, ist das Gleichungssystem 3.18-3.22 nur bei drei Nachbaratomen zum GHO-Atom exakt bestimmt. Bei vier Atomen ergibt sich durch die Überbestimmtheit das Problem, daß für obige Konstruktion ein Atom ignoriert werden muß. Das entsprechend konstruierte vierte Hybridorbital zeigt demnach nicht exakt, sondern nur näherungsweise in Richtung dieses vierten Atoms.

Der in dieser Arbeit verfolgte Lösungsansatz ist, diese Konstruktion dreimal durchzuführen, wobei jeweils eins der Atome **X**, **Y** und **Z** ignoriert wird (**A** wäre ebenfalls möglich, widerspricht jedoch dem in Abschn. 3.3.3 beschriebenen Befund, daß die Bindungsachse und die Richtung des bindungsbildenden Orbitals zusammenfallen sollten). Von diesen drei Konstruktionen wird nun diejenige verwendet, bei der der Winkel zwischen dem Vektor $\vec{n}_{BU}$ ($U = \mathbf{X}, \mathbf{Y}, \mathbf{Z}$) und der Richtung des vierten Orbitals minimal wird.

Eine ebenfalls implementierte Alternative ist, zunächst vier nicht orthogonale Hybridorbitale zu erzeugen, die exakt in die Bindungsrichtungen zeigen. Diese vier Orbitale werden dann wahlweise einer Löwdin- (oder symmetrischen) oder einer Gram-Schmidt-Orthogonalisierung unterzogen. Hierbei fallen jedoch verschiedene Nachteile auf.

Bei der Löwdin-Orthogonalisierung wird zunächst die Überlappmatrix der vier Orbitale gebildet,

$$S_{ij} = \langle \varphi_i | \varphi_j \rangle, \quad (3.33)$$

und aus dieser dann die Matrix $S^{-\frac{1}{2}}$ gebildet. Die Multiplikation dieser Matrix mit den vier Hybridorbitalen liefert dann einen neuen Satz von orthonormierten Orbitalen. Hierbei werden jedoch *sämtliche* Orbitalrichtungen verändert, so daß nicht einmal die Identität von Bindungsrichtung und -orbital gegeben ist. Mathematisch betrachtet ist die Löwdin-Orthogonalisierung zwar diejenige Orthogonalisierungsmethode, die die beteiligten Orbitale oder Vektoren am wenigsten verändert, in der praktischen Anwendung im GHO-Verfahren ist dies jedoch ungünstig, da sowohl die *s*- als auch die drei *p*-Komponenten der Orbitale verändert werden und kleine Änderungen in der *s*-Komponente durch größere in den *x*, *y*, *z*-Komponenten ausgeglichen werden. Testrechnungen mit dieser Orthogonalisierungsmethode an kleineren Molekülen zeigen starke Einbußen in der Qualität der Ergebnisse.

Das Gram-Schmidt'sche Verfahren beruht darauf, daß zunächst ein Orbital als Referenz gewählt wird. Das zweite wird zu diesem orthogonalisiert:

$$\varphi_{2,\text{orth.}} = N (\varphi_2 - \langle \varphi_1 | \varphi_2 \rangle \varphi_1) \quad (3.34)$$

Das dritte Orbital wird dann analog zu beiden orthogonalisiert:

$$\varphi_{3,\text{orth.}} = N (\varphi_3 - \langle \varphi_1 | \varphi_3 \rangle \varphi_1 - \langle \varphi_2 | \varphi_3 \rangle \varphi_2) \quad (3.35)$$

und so weiter. Dies hat den Vorteil, daß grundsätzlich immer eine Orbital- oder Vektorrichtung erhalten bleibt. Diese wird im Fall der Hybridorbitalkonstruktion zweckmäßig als die Bindungsrichtung bestimmt. Ungünstig ist allerdings, daß sich die Abweichungen von der ursprünglichen Richtung mit jedem Schritt erhöhen und die Richtung des letzten Orbitals daher stark von der entsprechenden Bindungsrichtung abweicht, was zu großen Fehlern in der Approximation der Elektronendichte führt. Dies läßt sich zwar durch eine Modifikation des Gram-Schmidt-Verfahrens leicht verbessern, bei der die Fehler gleichmäßiger auf die Orbitale aufgeteilt werden; Testrechnungen haben jedoch auch hier gezeigt, daß diese Vorgehensweise die Qualität der Ergebnisse nicht verbessert, sondern häufig wesentlich verschlechtert.

3.3.6 Herleitung der Gradientenbeiträge für die MM-Atome

Das FA-ADMA-Verfahren zur Berechnung angenäherter Dichtematrizen und die analoge Form der Gradientenberechnung machen lediglich von den rein quantenmechanischen Wechselwirkungen der GHO-Hybridorbitale Gebrauch. Eine Herleitung des Einflusses dieser Orbitale auf die MM-Nachbarn des GHO-Atoms (d.h. genauer gesagt auf die Punktladungen, die diese Nachbarn repräsentieren) ist daher in diesem Kontext nicht notwendig und stellt eine Art Seitenthema der vorliegenden Arbeit dar. Das Ziel dieser Dissertation ist jedoch eine *allgemeine* Anwendbarkeit des GHO-Verfahrens, welche auch QM/MM-Fragestellungen einschließt, weshalb im Folgenden auf die Herleitung dieser Beiträge eingegangen wird.

Pu *et al.* haben in ihrer Veröffentlichung diese Gradientenbeiträge für die ursprüngliche Konstruktion hergeleitet, s. a. Anh. A [16]. Da sich die PROPER- und die SP2-Konstruktion konzeptuell nicht wesentlich von dieser unterscheiden (abweichende Konstruktion der **T**-Matrix, unterschiedlicher Einfluß der Kernkoordinaten auf die Hybridisierung), gestaltet sich die Anwendung auf diese Fälle zwar aufwendig, aber vergleichsweise einfach. Die einzigen Unterschiede liegen in der Berechnung der Ableitungen $\partial \vec{n}_{x'}/\partial x_{i,U}$ und $\partial c_{s,B}/\partial x_{i,U}$. Hierbei ist es nur bei $\partial c_{s,B}/\partial x_{i,U}$ notwendig, zwischen PROPER und SP2 zu unterscheiden, da die x' -Richtung für beide Konstruktionen gleich bestimmt wird.

Die modifizierte Ableitung $\partial \vec{n}_{x'}/\partial x_{i,U}$ ergibt sich trivial zu

$$\frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,U}} = 0, \quad (3.36)$$

da $\vec{n}_{x'}$ ausschließlich von den Koordinaten des GHÖ- und Grenzatoms abhängt. Die Ableitung der s -Komponente $\partial c_{s,B}/\partial x_{i,U}$ läßt sich für die PROPER-Konstruktion über

$$\frac{\partial c_{s,B}}{\partial x_{i,U}} = \frac{\partial c_{s,B}}{\partial k} \cdot \frac{\partial k}{\partial x_{i,U}} \quad (3.37)$$

$$= (1 - k^2)^{-\frac{3}{2}} \cdot \left(\frac{\partial \frac{\vec{BX} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BX}|}}{\partial x_{i,U}} + \frac{\partial \frac{\vec{BY} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BY}|}}{\partial x_{i,U}} + \frac{\partial \frac{\vec{BZ} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BZ}|}}{\partial x_{i,U}} \right) \quad (3.38)$$

$$\frac{\partial \frac{\vec{BX} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BX}|}}{\partial x_{i,U}} = \begin{cases} \frac{\partial \frac{\vec{BX} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BX}|}}{\partial x_{i,X}} & (U = X) \\ 0 & (U \neq X) \end{cases} \quad (3.39)$$

$$\frac{\partial \frac{\vec{BX} \cdot \vec{n}_{x'}}{3|\vec{BX}|}}{\partial x_{i,X}} = \frac{\left(\frac{\partial \vec{BX}}{\partial x_{i,X}} \cdot \vec{n}_{x'} + \vec{BX} \cdot \frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,X}} \right) \cdot |\vec{BX}| + \vec{BX} \cdot \vec{n}_{x'} \frac{\partial |\vec{BX}|}{\partial x_{i,X}}}{3\vec{BX}^2} \quad (3.40)$$

erhalten. Die nun noch benötigten Ableitungen $\frac{\partial \vec{BX}}{\partial x_{i,X}}$ und $\frac{\partial |\vec{BX}|}{\partial x_{i,X}}$ werden in Anh. A.3 hergeleitet. Für die SP2-Konstruktion müssen in Gl. 3.38 bis 3.40 lediglich der Faktor 3 durch 2 ersetzt sowie der $\vec{BZ}$ -Anteil weggelassen werden.

Die Ableitung der B-Matrix bei der SPX-Konstruktion gestaltet sich etwas anders, da hier keine Rotationsmatrix mehr verwendet wird. Die Ableitungen nach den Koordinaten der ersten zwei MM-Nachbaratome sind sehr einfach, da hier die Bindungsvektoren direkt als Richtung der Hilfsorbitale verwendet werden:

$$\frac{\partial c_{1,i}}{\partial x_{i,U}} = 0, \quad (i = x, y, z) \quad (3.41)$$

$$\frac{\partial c_{2,i}}{\partial x_{i,U}} = \frac{\frac{\partial \vec{BX},i}{\partial x_{i,U}} (c_{2,s}^2 + c_{2,x}^2 + c_{2,y}^2 + c_{2,z}^2) + 2\vec{BX},i \frac{\partial c_{2,i}}{\partial x_{i,U}}}{(c_{2,s}^2 + c_{2,x}^2 + c_{2,y}^2 + c_{2,z}^2)^2}, \quad (i = x, y, z) \quad (3.42)$$

$$\frac{\partial c_{3,i}}{\partial x_{i,U}} = \frac{\frac{\partial \vec{BY},i}{\partial x_{i,U}} (c_{3,s}^2 + c_{3,x}^2 + c_{3,y}^2 + c_{3,z}^2) + 2\vec{BY},i \frac{\partial c_{3,i}}{\partial x_{i,U}}}{(c_{3,s}^2 + c_{3,x}^2 + c_{3,y}^2 + c_{3,z}^2)^2}, \quad (i = x, y, z) \quad (3.43)$$

Das eventuell vorhandene dritte MM-Nachbaratom geht entweder gar nicht in die Rechnung ein oder es wird, einem der beiden in Abschn. 3.3.5.2 beschriebenen Mittelungsverfahren folgend, ein einfacher Mittelwert über die Gradienten der drei Konstruktionen gebildet.

3.3.6.1 Ladungsbesetzung der Hilfsorbitale

Eine Möglichkeit, die Ergebnisse einer GHO-Rechnung zu verbessern, besteht in dem Versuch, die Anisotropie der Ladungsverteilung um das GHO-Atom herum anzunähern. Hierzu muß ein Weg gefunden werden, den Hilfsorbitalen ihre Ladung allgemeingültig, d.h. in Abhängigkeit von den MM-Nachbaratomen zuzuweisen.

Wie bereits erwähnt, erzeugt das ursprüngliche Konstruktionsverfahren jedoch eine Hilfselektronendichte, die rotationssymmetrisch um die konstruierte x' -Achse ist. Die PROPER-Konstruktion modifiziert lediglich die Symmetrieachse. In beiden Fällen wäre es zwar prinzipiell denkbar, die Hilfsorbitale mit einer unterschiedlichen Anzahl an Elektronen zu besetzen, praktisch ergeben sich jedoch Schwierigkeiten aus der Tatsache, daß die Hilfsorbitale im PROPER-Verfahren bewußt *nicht* notwendig in Bindungsrichtung zeigen und somit nicht eindeutig einem MM-Nachbaratom zugeordnet sind. Tenno *et al.* haben für die ursprüngliche Konstruktion eine solche Verteilung untersucht, bei der die Gewichtung mittels der Elektronegativitäten der Nachbaratome erfolgt [56].

Das SP2-Verfahren enthält bereits eine Ungleichverteilung. Hier wäre eine deutlich unterschiedliche Besetzung der zwei ungefähr sp^2 -hybridisierten Hilfsorbitale denkbar. Das SPX-Verfahren schließlich ist geradezu prädestiniert für eine solche Ungleichbesetzung, da die Hilfsorbitale hier eindeutig in Bindungsrichtung zeigen und eine Zuordnung zu einem bestimmten Nachbaratom problemlos möglich ist.

Versuchsweise wurde daher neben der Besetzung nach Hybridisierungsgrad eine Möglichkeit zur wahlweisen Gewichtung der Besetzung der Hilfsorbitale nach Valenz- oder Gesamtelektronenzahl der MM-Nachbaratome implementiert. Dies ließ sich sehr einfach über eine Modifikation der Wertezuweisung für das QMATMQ-Array in der Subroutine GHOHYB bewerkstelligen.

Prinzipiell ließe sich die Besetzung der Hilfsorbitale auch nur zum Teil durch die Nachbaratome bestimmen. Hierbei würde die Besetzungszahl dann zu einem (vorher zu bestimmenden) Prozentsatz durch Gleichverteilung der verfügbaren Elektronen oder Anwendung von Gl. 3.32 festgelegt, während die übrige Ladung proportional zur Valenz- oder Gesamtelektronenzahl der Nachbaratome verteilt würde. Ein solches Vorgehen läßt sich jedoch theoretisch nur schwer begründen, da – wie oben ausgeführt – die Polarisation bereits in den Punktladungen berücksichtigt wird. Ferner müßte das Verhältnis zwischen gleichverteilter und gewichtet verteilter Ladung empirisch bestimmt werden, woraus der Verlust der *ab initio*-Eigenschaft des GHO-Verfahrens folgen würde. Folgerichtig wurde diese Möglichkeit im Rahmen der vorliegenden Arbeit nicht untersucht.

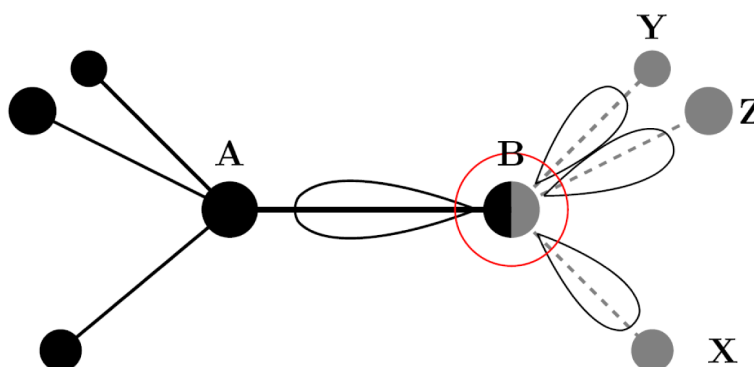


Abbildung 3.6: Schematische Darstellung der Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen im GHO-Verfahren.

3.4 Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen

3.4.1 Motivation

Im Standard-GHO-Verfahren wird dem GHO-Atom lediglich ein Valenzorbital-Basisatz zugewiesen, aus dem die vier Hybridorbitale gebildet werden [16]. Intuitiv würde man jedoch davon ausgehen, daß aus der Berücksichtigung der GHO- $1s$ -Elektronen ein deutlicher Qualitätsgewinn resultieren sollte. Die Hilfsorbitale geben lediglich die Bindungsverhältnisse wieder, nicht jedoch die tatsächlich in der Umgebung des GHO-Atoms vorherrschende Elektronendichte. Die Kompensation dieses Fehlers durch entsprechende Reduktion der Kernladung um zwei Einheiten gleicht diesen nicht völlig aus.

3.4.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Die bisherige Implementierung des GHO-Verfahrens enthält bereits die Möglichkeit, die Kernelektronen durch Setzen der GCORE-Variablen auf `.TRUE.` in die Rechnung mit einzubeziehen. Dabei wird das GHO- $1s$ -Orbital formal dem QM-Grenzatom A zugeordnet, so daß es als zweites aktives Orbital neben dem bindungsbildenden Hybridorbital fungiert und ebenfalls am SCF-Prozess beteiligt ist. Dies hat einen entscheidenden Vorteil: Ein großer Teil des schon existierenden Codes für die Behandlung von GHO-Atomen *ohne* innere Elektronen kann problemlos weiterverwendet werden. Es sind kaum tiefgreifende Änderungen erforderlich.

Problematisch ist dagegen, daß entgegen der ursprünglichen Annahme keine Verbesserung der Ergebnisse zu beobachten ist, im Gegenteil: Das Berücksichtigen der inneren Elektronen auf diese Weise liefert drastisch schlechtere Ergebnisse und größere Fehler, als wenn diese vernachlässigt werden [57].

Der Grund liegt darin, daß das GHO-Atom lediglich eine *statische* Elektronenverteilung liefert. Ein einzelnes veränderliches Orbital auf diesem Atom muß folglich sämtliche Ungenauigkeiten dieser Approximation ausgleichen, zusätzlich zu etwaigen Polarisierungseffekten. Die Folge ist eine Beteiligung des $1s$ -Orbitals an den Molekülorbitalen, die nicht der im Gesamtmolekül entspricht, sowie eine deutliche Fehlverteilung der Elektronendichte. Die Fehler, die durch diese Beteiligung der $1s$ -Elektronen eingeführt werden, bewirken eine derartige Verschlechterung der Ergebnisse, daß selbst die Absättigung mit Wasserstoffatomen bessere Resultate liefert.

Eine weitere Schwierigkeit dieser Herangehensweise lag anfangs darin, daß aufgrund der Art der Implementierung lediglich *ein* GHO-Atom auf diese Weise behandelt werden konnte. Obige Vergleiche konnten daher erst nach umfangreichen und tiefgehenden Modifikationen am Programmcode auch mit mehreren GHO-Atomen getestet werden.

3.4.3 Umsetzung

Die von mir gewählte alternative Implementierung der Kernelektronen beruht auf einer Erweiterung des ursprünglichen GHO-Prinzips. Das $1s$ -Orbital wird dabei neben den drei Hilfsorbitalen als viertes, mit zwei Elektronen fest besetztes statisches Orbital verwendet, so daß sich insgesamt vier konstante und ein aktives Orbital ergeben. Dies empfiehlt sich, da die Besetzung des $1s$ -Orbitals in Berechnungen des gesamten Moleküls bis auf extrem kleine Schwankungen immer fast exakt zwei Elektronen beträgt und somit keine weiteren empirischen Werte verwendet werden müssen.

Der einmalig in Kauf zu nehmende Nachteil dieser Variante war, daß der Programmcode in weiten Bereichen massiv verändert und angepaßt werden musste. Dieser Prozeß erwies sich als ausgesprochen aufwendig, da sämtliche GHO-relevanten Routinen entsprechend umgeschrieben werden mußten. Die effektivste Lösung, die auch Besonderheiten der in Abschn. 3.6.3 geschilderten Modifikationen berücksichtigte, bestand darin, ein neues Array GCORVEC einzuführen, dem entnommen werden kann, ob ein GHO-Atom oder Schalenatom (s. Abschn. 3.6.3) ein $1s$ -Orbital enthält oder nicht. Sämtliche Matrixtransformationen, Umwandlungen zwischen Atom- und Hybridorbitalbasis und Matrixverkleinerungs- oder -vergrößerungsprozesse wurden dementsprechend umgeschrieben. Etliche Speicherlecks sowie Mängel in der Speicherverwaltung wurden dabei ebenfalls entfernt und korrigiert.

3.5 Stickstoff-Atome als GHO-Atome

3.5.1 Motivation

Soll ein Protein oder ein anderes Makromolekül fragmentiert und abgesättigt werden, so läßt es sich nicht immer vermeiden, andere Elemente als Kohlenstoff für die GHO-

Atome zu verwenden. Insbesondere das Protein-Rückgrat läßt sich in einem automatisierten Verfahren leichter fragmentieren, wenn Stickstoffe als GHO-Atome zugelassen werden. Dies ist insbesondere für eine Verwendung im ADMA-Verfahren wichtig, da hier – wie in Abschn. 2.2 erläutert – die Molekülgrenzen nicht frei gewählt werden können, sondern den Fragmentgrenzen entsprechen müssen.

Bei der Verwendung von Stickstoff-GHO-Atomen werden gegenüber dem ursprünglichen GHO-Verfahren einige Änderungen notwendig. Stickstoff besitzt ein Elektron mehr und kommt in Biomolekülen (mit Ausnahme von protonierten Ammonium-Stickstoffatomen) fast nur dreibindig vor. Die Orbitalkonstruktionsroutine und die Elektronenverteilung in die Orbitale muß daher dementsprechend angepaßt werden.

3.5.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Das ursprüngliche GHO-Verfahren von Pu *et al.* sieht ausschließlich die Verwendung von Kohlenstoff als GHO-Atom vor. Dies ergibt sich aus der geplanten Verwendung des Verfahrens in QM/MM-Rechnungen, bei denen der QM-Bereich vergleichsweise frei wählbar ist und diese Einschränkung folglich kaum ins Gewicht fällt. Infolgedessen waren weite Teile des Programmcodes, oft sogar implizit (d.h., ohne direkte Bezugnahme auf die GHO-Atome und ohne Dokumentation), auf die Vorgaben von vier GHO-Elektronen und vier Bindungspartnern ausgelegt. Die Hauptschwierigkeit bestand daher neben den theoretischen Aspekten vor allem darin, diese Programmteile zu identifizieren und die erforderlichen Änderungen so einzubauen, daß sie auch für zukünftige Erweiterungen auf weitere Atomtypen wie Schwefel oder Sauerstoff verwertbar wurden. Einige dieser Vorarbeiten wurden bereits in meiner Diplomarbeit durchgeführt [19].

3.5.3 Umsetzung

3.5.3.1 Die Konstruktion der Hybridorbitale bei Stickstoff-GHO-Atomen

Die Implementierung von Stickstoff-GHO-Atomen, die bereits im Rahmen meiner Diplomarbeit erreicht wurde, beruhte auf einer stark vereinfachten Behandlung des Stickstoffs. Dies erwies sich im Laufe der Doktorarbeit als nicht ausreichend. Außerdem beinhaltete diese Behandlung die Verwendung diverser Zusatzprogramme, welche die Verwendung von GHO-Atomen für Außenstehende unnötig erschweren würden. Daher wurde, ausgehend von der ursprünglichen Konstruktion, bei jeder der in Kap. 3.3 beschriebenen Hybridisierungen eine Verbesserung der Stickstoff-Approximation angestrebt, was in den nachfolgend aufgeführten Änderungen resultierte.

Die ursprüngliche Hybridisierung Bei den noch in meiner Diplomarbeit vorgenommenen Versuchen, Stickstoff-GHO-Atome in das GHO-Verfahren zu implementieren, wurde ein „virtuelles“ drittes MM-Atom eingeführt, um die Konstruktionsroutinen für

vierbindige GHO-Atome weiterverwenden zu können. Die Bindungsrichtung zu diesem Atom wurde dabei als der Mittelwert der Normalenvektoren $\vec{n}_{\text{BXY}}$, $\vec{n}_{\text{BAX}}$ und $\vec{n}_{\text{BYA}}$ bestimmt (zu den Atombezeichnungen siehe Abb. 2.4):

$$\vec{n}_{\text{Z,orig.}} = \frac{1}{3} (\vec{n}_{\text{BXY}} + \vec{n}_{\text{BAX}} + \vec{n}_{\text{BYA}}) \quad (3.44)$$

Diese Konstruktion bewirkt, daß das Atom immer ungefähr senkrecht über der Ebene **ABD** steht; es befindet sich etwa an der Position, die ein viertes Nachbaratom bei einem Kohlenstoff-GHO-Atom einnehmen würde.

Der Grund, weshalb nicht einfach die Bindungsrichtungen der beiden MM-Nachbarn zur Berechnung des Hybridisierungsgrades herangezogen wurden, liegt darin, daß die sich aus den Hilfsorbitalen ergebende Elektronendichte sowohl die Bindungen zu den Atomen **X** und **Y** als auch das freie Orbital, das etwa in Richtung des „virtuellen“ Atoms zeigt, annähern soll und daß dieses Orbital als drittes Bindungsorbital gewichtet wird. Mit zunehmender *p*-Beteiligung im nichtbindenden Orbital nimmt der Winkel zwischen den Bindungen **BA** und **BX/BY** zu; im exakt sp^3 -hybridisierten Fall beträgt er $109,5^\circ$, im sp^2 -hybridisierten Fall 120° . Würde der Hybridisierungsgrad aller drei Hilfsorbitale im sp^2 -Fall aus den Positionen der Atome **X** und **Y** berechnet, ergäbe sich daher eine unrealistische Verschiebung der Elektronendichte weg von der QM/MM-Grenzfläche. Dies wird dadurch kompensiert, daß die Position des Pseudo-Atoms entsprechend näher an dieser Grenzfläche gewählt wird.

Nicht berücksichtigt wird bei dieser Konstruktion, daß das nichtbindende Orbital nach dem Valence-Bond-Modell mit zwei Elektronen besetzt ist und durch seine Ausdehnung einen größeren Einfluß ausübt als die anderen beiden Orbitale. Die Konstruktion von Pu *et al.* ist durch die geforderte Gleichbesetzung der Hilfsorbitale nicht in der Lage, solche Polarisierungseffekte wiederzugeben.

Die PROPER-Hybridisierung Die grundsätzliche Veränderung, die in der PROPER- gegenüber der im ursprünglichen Verfahren verwendeten Konstruktion eingeführt wurde, ist, daß die Richtung des „virtuellen“ oder Pseudoatoms nicht mehr ungefähr senkrecht zur Ebene **BXY** steht, sondern in Richtung des Atoms **A** um einen Winkel von 30° gegen die Senkrechte verkippt ist (s. Abb. 3.2). Dies wurde bei der empirischen Untersuchung zum Einfluß der Kipp- und Drehwinkel auf die Qualität der Approximation (Abschn. 3.2.3) in allen betrachteten Fällen als das Optimum bestimmt. Die im letzten Abschnitt beschriebene Verschiebung der Ladungsdichte weg von der QM/MM-Grenzfläche wird dadurch noch stärker kompensiert.

Die SP2-Hybridisierung Da die Einführung der SP2-Konstruktion maßgeblich durch die gewünschte Verwendung von Stickstoff als GHO-Atom motiviert war, sind hier keine speziellen Änderungen notwendig, es gelten die in Abschn. 3.3.4 aufgeführten Formeln.

Die Entscheidung zwischen sp^2 - und sp^3 -hybridisierten Atomen wird vollkommen analog zum normalen Fall (mit Kohlenstoff als GHO-Atom) getroffen.

Die SPX-Hybridisierung Im Fall der SPX-Hybridorbitalkonstruktion ergibt sich gegenüber dem Fall mit einem vierbindigen GHO-Atom eine entscheidende Vereinfachung. Während das Gleichungssystem zur Bestimmung der Hybridorbitalkoeffizienten bei vier Nachbarn überbestimmt ist und daher immer ein Nachbaratom vernachlässigt werden muß (siehe Abschn. 3.3.5), ist die Konstruktion bei drei Nachbarn eindeutig. Hier sind aus diesem Grund wie bei der SP2-Konstruktion keine Stickstoff-spezifischen Änderungen notwendig.

3.5.3.2 Die Elektronenverteilung im Stickstoff-GHO-Atom

Die eigentlich wichtigere Frage, die sich stellt, ist die nach der Elektronenverteilung in die Orbitale. Prinzipiell kann auch ein sp^2 -hybridisiertes Atom durch ein sp^3 -GHO-Atom beschrieben werden; dies wird an den guten Ergebnissen in meiner Diplomarbeit und bei Verwendung der PROPER-Hybridisierung deutlich. Die Elektronenverteilung muß jedoch auf jeden Fall geklärt werden, da ein GHO-Atom mit vier gleichverteilten Elektronen das Verhalten des Stickstoffs nur sehr unzureichend widerspiegelt.

Die ursprüngliche und die PROPER-Hybridisierung Prinzipiell bieten sich hier zwei Möglichkeiten an. Entweder werden die fünf Stickstoff-Valenzelektronen gleichmäßig auf alle vier Hybridorbitale (einschließlich des aktiven) verteilt, so daß jedes Orbital mit 1.25 Elektronen besetzt ist, oder die Besetzung des aktiven Orbitals mit einem Elektron wird beibehalten und das übrige Elektron gleichmäßig auf die drei Hilfsorbitale aufgeteilt, die dann jeweils mit 1.333 Elektronen besetzt sind.

Bei der ersten Möglichkeit ergeben sich nichtganzzahlige Gesamtzahlen an Elektronen innerhalb des rein quantenmechanischen Systems, was im HF-SCF-Verfahren zu Problemen führt; außerdem spricht der chemische Sachverstand dagegen, aufgrund dessen man das zusätzliche Elektron im Stickstoff eher dem nichtbindenden Orbital (das beim GHO-Atom durch ein Hilfsorbital ersetzt wird) zuweisen würde. Daher wurde die zweite Option gewählt. Eine ungleichmäßige Verteilung der Elektronen auf die Orbitale, die dem nicht rotationssymmetrischen Charakter der Ladungsverteilung Rechnung tragen würde, ist in der PROPER-Hybridisierung nicht möglich, da durch die Art der Konstruktion lediglich eine um die Achse **BA** rotationssymmetrische Elektronendichte erzeugt wird, ohne Berücksichtigung der eigentlichen Bindungsrichtungen. Obwohl die Hilfsorbitale prinzipiell als Ersatz für die Bindungsorbitale zu den MM-Nachbarn aus deren Koordinaten konstruiert werden, kann daher aufgrund der dabei auftretenden Abweichung von der ursprünglichen Bindungsrichtung keine eindeutige Zuordnung zwischen Hilfsorbital und MM-Atom getroffen werden. Es kann somit auch nicht eindeu-

tig entschieden werden, welches Orbital dem nichtbindenden am ehesten entsprechen würde, um dieses dann mit zwei Elektronen zu besetzen.

Die SP2-Hybridisierung Erweitert man die Hybridisierung auf den Fall eines sp^2 -hybridisierten GH0-Atoms, so stellt sich erneut die Frage, wie die Besetzungszahl der Orbitale bestimmt werden soll. Dem Valence-Bond-Modell zufolge sollten nun die zwei ungefähr sp^2 -hybridisierten Hilfsorbitale jeweils mit einem Elektron und das p -Orbital mit zwei Elektronen besetzt werden. Da das p -Orbital in dieser Konstruktionsvariante eindeutig als das dritte Hilfsorbital identifiziert ist, läßt sich dies problemlos bewerkstelligen. Statistisch nicht signifikante, aber zur Bestätigung der chemischen Intuition hilfreiche Testrechnungen an einem kleinen Tripeptid (Ser–Met–Ser), bei denen die Fragment-Dichtematrixelemente mit denen der exakten Rechnung verglichen wurden, zeigen, daß mit dieser Verteilung auch tatsächlich die besten Resultate erzielt werden.

Die SPX-Hybridisierung Bei der SPX-Hybridisierung muß ein neuer Weg eingeschlagen werden. Hier läßt sich die Besetzungsfrage aufgrund der von den Bindungsrichtungen abhängigen Hybridisierung nicht mehr nach einem starren Schema regeln. Daher wird die Besetzung der Orbitale, analog zur Besetzungszahlbestimmung für GH0-Kohlenstoff, über Interpolation zwischen dem reinen sp^2 -Fall (mit zwei Elektronen besetzt) und sp^3 (mit 1.333 Elektronen besetzt) anhand des s -Anteils des Orbitals bestimmt:

$$p_{\text{occ},i} = -\frac{8}{3} \cdot c_{s,i}^2 + 2 \quad (3.45)$$

3.6 Verwendung von höheren Basissätzen auf GH0-Atomen

3.6.1 Motivation

Es erschien im Lauf der Arbeit sinnvoll, die Verwendung von *split valence*-Basissätzen auf GH0-Atomen zu ermöglichen. Das FA-ADMA-Verfahren, für das die Vorteile der Anwendung von GH0-Atomen in meiner Diplomarbeit gezeigt werden konnte, beruht auf der Integrität und Verlässlichkeit der berechneten Fragment-Dichtematrix. Zwar existieren bereits seit einigen Jahren Basissätze unterschiedlicher Qualität, die aufeinander abgestimmt sind und bei gleichzeitiger Verwendung korrekte Werte für das Verhältnis zwischen kinetischer ($\langle \hat{T} \rangle$) und potentieller Energie ($\langle \hat{V} \rangle$) eines Moleküls liefern [58] (dieses sollte nach dem Virialsatz exakt $\langle \hat{T} \rangle = -2\langle \hat{V} \rangle$ betragen [59]); bedauerlicherweise gehören die STO- n G- und p - qr G-Basissätze von Pople *et al.* jedoch nicht zu dieser Kategorie. Bei Verwendung einer Mischung dieser sehr weit verbreiteten Parametersets muß daher noch stärker als sonst mit unkalkulierbaren Abweichungen

gerechnet werden. Diese könnten auf die einem einzelnen Basissatz eigenen Fehler reduziert werden, wenn ein solcher Mischbasissatz vermieden wird. Bei Verwendung von GHO-Atomen bedeutet dies zwangsläufig eine Erweiterung der dafür verfügbaren Basissätze.

3.6.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Die GHO-Implementierung von Pu *et al.* vermeidet das Problem höherer Basissätze als STO-6G auf GHO-Atomen völlig. Im Code existieren zwar Ansätze einer Implementierung für *split valence*-Basissätze wie Poples 6-31G, die jedoch nicht zu Ende geführt wurden und nicht funktionsfähig sind. Problematisch war hierbei, daß die Ansätze offensichtlich lediglich für ein einziges GHO-Atom geplant waren und daher eine vollständige Neuimplementierung notwendig war. Die Codeteile, die für die Parametrisierung der Atome gemäß den einzelnen Basissätzen zuständig sind, enthielten keine der dafür notwendigen Modifikationen.

3.6.3 Umsetzung

Um eine *split valence*-Basis auf einem GHO-Atom zu ermöglichen, müssen zwei prinzipielle Probleme gelöst werden. Zum einen besitzt ein GHO-Atom mit einem solchen Basissatz nicht mehr nur vier Hybridorbitale, wie es bei einem STO- n G-Basissatz der Fall ist, sondern $4m$, wobei m die Anzahl der enthaltenen Schalen mit p -Orbitalen ist (im Fall einer 6-31G-Basis wären dies also zwei Schalen). Leider ist der FORTRAN77-Code, in dem GAMESS geschrieben ist, zu unflexibel, um eine Behandlung der verschiedenen Atomparameter auf einer struct-Grundlage zu ermöglichen. Hier mußte daher eine Methode gefunden werden, die das Problem auf andere Weise löst oder umgeht.

Das zweite Problem betrifft die Verteilung der Elektronen auf die verschiedenen Schalen. Hierbei ist es nicht ratsam, für alle vorkommenden Möglichkeiten einfach ein festes Verhältnis zwischen den Schalen festzulegen. Dies würde nicht nur dem in dieser Arbeit verfolgten Prinzip widersprechen, die GHO-Methode möglichst frei von willkürlich oder empirisch gewählten Parametern zu halten, sondern müßte darüber hinaus an der schier unendlichen Zahl der möglichen Fälle scheitern. Hier muß daher ein allgemein gangbarer Weg gefunden werden, der ohne solche zusätzlichen Parametrisierungen auskommt.

Zuletzt ist es wünschenswert, auch die $1s$ -Orbitale eines GHO-Atoms mit *split valence*-Basissatz zu berücksichtigen, da diese Basissätze nicht auf eine Verwendung lediglich eines Teils der Schalen ausgelegt sind und dies zu Instabilitäten bei der Konvergenz der SCF-Iterationen führt, besonders dann, wenn ein Fragment mehrere dieser GHO-Atome enthält.

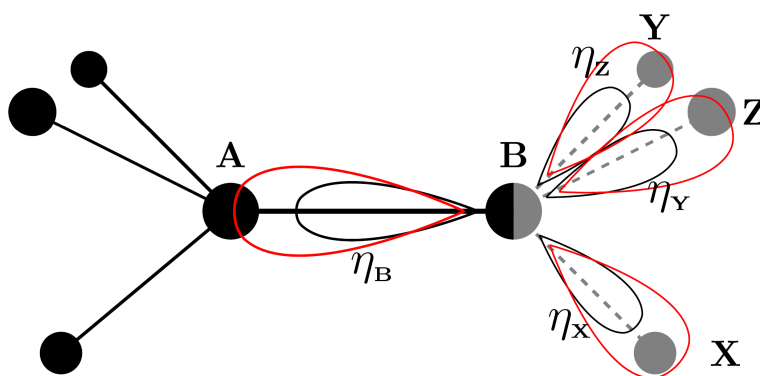


Abbildung 3.7: Schematische Darstellung der Verwendung höherer Basissätze im GH0-Verfahren.

3.6.3.1 Behandlung des Schalenproblems

Die bereits zu Beginn meiner Arbeit an der GH0-Methode vorhandene teilweise Implementierung von GH0-Atomen mit Basissätzen wie 6-31G [60–65] beruhte darauf, daß solche (physikalischen) GH0-Atome in ebensoviele „Teil-Atome“ aufgeteilt werden, wie der Basissatz (Valenz-)Schalen besitzt. Im Fall eines 6-31G-Basissatzes wären dies zwei Teil-Atome, unabhängig von einer etwaigen Berücksichtigung des $1s$ -Orbitals. Im Folgenden werden diese Atome *Schalen-GH0-Atome* genannt, da sie jeweils eine Orbitalschale eines GH0-Atoms repräsentieren. Eine Ausnahme bildet das $1s$ -Orbital, das immer der jeweils innersten Valenzschale zugeschlagen wird.

Nun werden diejenigen Informationen, die für das jeweilige GH0-Atom relevant sind, entsprechend modifiziert, sowie in den Variablenvektoren, welche Einträge nach den GH0-Atomen enthalten, diese entsprechend nach hinten kopiert, um ein Überschreiben zu verhindern. Dies sind im Einzelnen die Koordinatenvektoren und der Vektor mit den MM-Partialladungen. Die modifizierten Informationen betreffen die Start- und Endindices der Hybridorbitale des GH0-Atoms, die in den Hilfsorbitalen enthaltene Anzahl an Elektronen, die verschiedenen Nachbaratome, die Hybridisierungsmatrix (mit ihrer Transponierten und ihrer Ableitung nach den Koordinaten der MM-Nachbarn) und die Vektoren, die Informationen über die Rolle der Atome im GH0-Kontext enthalten. Diese Erzeugung der Schalen-GH0-Atome erfolgt in der Subroutine BSPLIT direkt nach dem Einlesen der Atomparameter (Koordinaten und Kernladung) und dem Ermitteln der Hybridisierungsinformationen. Da die Aufteilung in Schalen-GH0-Atome ausschließlich Auswirkungen auf die Behandlung als GH0-Atom, nicht jedoch auf die als QM-Atom hat, ist eine Änderung der im SCF-Prozeß verwendeten Größen wie der QM-Kernladung nicht notwendig. Das GH0-Atom wird hierbei immer als „normales“ QM-Atom behandelt.

GHO ₁		...		GHO _n		physikalische GHO-Atome
Z_1		...		Z_n		QM-Kernladung
GHO ₁ ^{split}	GHO ₂ ^{split}	...	...	GHO _{2n-1} ^{split}	GHO _{2n} ^{split}	Schalen-GHO-Atome
q_1	0	...	...	q_n	0	verwendete MM-Partialladung
x_1, y_1, z_1	x_1, y_1, z_1	...	...	x_n, y_n, z_n	x_n, y_n, z_n	Koordinaten
1...5	5...8	...	...	$9n-8...9n-4$	$9n-3...9n$	Orbitalindex-Inkremente
ja	nein	...	...	ja	nein	1s-Orbital enthalten

Tabelle 3.1: Aufteilung und Modifikation der Orbitalinformationen für einen Satz von GHO-Atomen mit einem 6-31G-Basissatz unter Berücksichtigung der 1s-Orbitale. Jedes GHO-Atom besteht aus zwei Schalen-GHO-Atomen und enthält insgesamt neun Orbitale, die auf die Schalenatome verteilt werden. Das 1s-Orbital wird dabei jeweils dem Schalen-GHO-Atom mit den inneren (d.h., kompakteren) Basisfunktionen zugewiesen. Die Partialladungen werden nicht aufgeteilt, um Probleme mit Selbstabstoßung zu vermeiden. Die Orbitalindex-Inkrementen sind aus Platzgründen relativ zum Endindex der reinen QM-Orbitale angegeben, n ist die Anzahl an physikalischen GHO-Atomen.

Die eigentlichen Orbitalinformationen, also die Arrays der Gaußfunktionsexponenten und -koeffizienten, werden hierbei nicht verändert. Dies vereinfacht die Implementierung in den bereits bestehenden SCF-Ablauf erheblich, da andernfalls mindestens eine Transformation der S-Matrix notwendig würde. Stattdessen wird unter Beibehaltung der ursprünglichen Reihenfolge der Gaußfunktionen eine Neuzuweisung auf die einzelnen Schalen-GHO-Atome vorgenommen. Tab. 3.1 veranschaulicht diesen Prozeß.

Die originale Implementierung enthielt lediglich eine nicht korrekt lauffähige Variante dieses Prinzips, welche für nur ein GHO-Atom ohne Kernelektronen und ohne umgebende Punktladungen (s. Abschn. 3.1.3) vorgesehen war. Da jedoch in meiner Arbeit eine allgemein anwendbare Version angestrebt wurde, war eine umfangreiche Überarbeitung dieses Codes notwendig, die sich auch auf die während der SCF-Iterationen aufgerufenen Subroutinen FTOFHB, PRJFAO, GDEN und CTRASF erstreckte.

Probleme ergeben sich bei der Verwendung von polarisierten Basissätzen wie z.B. 6-311++G(d,p), da die Projektion der Funktionen des kleineren Basissatzes auf die d -Funktionen zwar mathematisch eindeutig, aus Anwendungssicht aber unsinnig ist. A. Sherbinyi konnte dies bei dem analogen Versuch der Fockmatrix-Projektion deutlich zeigen [66]. Daher werden hier lediglich diejenigen Anteile des Basissatzes verwendet, die einen Bahndrehimpuls von $\ell \leq 1$ besitzen.

Prinzipiell wären solche Polarisationsfunktionen auch auf GHO-Atomen denkbar; da die primäre Absicht bei Verwendung solcher Funktionen jedoch ist, die Flexibilität des Basissatzes zu erhöhen und feinere Abstimmungen der Orbitale zu ermöglichen, würden festbesetzte d -Funktionen diesem Konzept zuwiderlaufen. In dieser Arbeit wurde daher auf derartige Entwicklungen verzichtet.

3.6.3.2 Behandlung des Verteilungsproblems

Wie in Abschn. 3.6.3.1 bereits erwähnt, ist bei Verwendung eines *split valence*-Basissatzes eine Aufteilung der in die Hilfsorbitale verteilten Elektronen notwendig. Prinzipiell ist es zwar möglich, nur die innerste Schale zu besetzen und den restlichen Schalen eine Besetzungszahl von Null zuzuweisen; dies ist jedoch nicht ratsam, da eine solchermaßen parametrisierte Ladungsverteilung wesentlich stärker kontrahiert wäre als in einem entsprechenden Atom zu erwarten. Dasselbe Argument gilt bei ausschließlicher Besetzung einer der anderen Schalen. Es ist daher notwendig, die Ladungen in einer sinnvollen und möglichst parametrisierungsfreien Weise auf die Hilfsorbitale zu verteilen.

Andererseits kann nicht erwartet werden, daß diese Verteilung in einer Weise vorgenommen werden könnte, die die exakten Verhältnisse in allen (oder auch nur in den meisten) Fällen besser wiedergibt als bei Verwendung eines STO- n G-Basissatzes. Es handelt sich hier lediglich um den Tausch eines Vorteils (der einfachen Übertragung des Hybridorbital-Konzeptes auf einen STO- n G-Basissatz) gegen einen anderen (die Übertragbarkeit von Wechselwirkungen aufgrund derselben Basissatz-Parameter). Eine allgemeine Regel, wie in „realen“ Molekülen die Verteilung auf die unterschiedlichen Orbitalschalen eines Atoms stattfindet, gibt es nicht, ganz abgesehen von der physikalischen Fragwürdigkeit der Verwendung von Basissätzen ohne die Funktionalität der höheren Radialfunktionen des Wasserstoff-Atoms, die eine Übertragung solcher Verteilungen auf eine wie auch immer definierte „Realität“ höchst schwierig werden läßt.

Daher bietet sich eine *Projektion* der Hybridorbitale auf den Basissatz des GHO-Schalen-Atoms an. Hierbei wird dem ursprünglichen, noch nicht in Schalen-Atome aufgeteilten GHO-Atom ein STO-6G-Basissatz zugewiesen und nach Löwdin orthogonalisiert [29], woraus dann gemäß der Hybridisierungsinformationen die Hybridorbitale gebildet werden. Dies erfolgt analog zum „normalen“ Fall (d.h. bei Verwendung des minimalen STO-3G-Basissatzes für die GHO-Atome). Diesen Orbitalen werden nun die gemäß Kap. 3.3 ermittelten Besetzungszahlen zugewiesen.

Diese Besetzungszahlen $n_{\text{occ},i}$ werden nun als Vektor $\mathbf{n}_{\text{occ}}$ zunächst wieder in die Basis der unhybridisierten orthogonalen Orbitale überführt,

$$\mathbf{n}_{\text{occ,AO}} = (\mathbf{B}_{\text{AO} \rightarrow \text{HB}} \mathbf{T})^{-1} \mathbf{n}_{\text{occ,HB}}, \quad (3.46)$$

und dann gemäß der Formel

$$\mathbf{n}_{\text{occ}}^{\mathbf{X}} = \mathbf{S}_{\mathbf{X}}^{-\frac{1}{2}} \mathbf{S}_{\mathbf{X},\text{STO-6G}} \mathbf{S}_{\text{STO-6G}}^{\frac{1}{2}} \mathbf{n}_{\text{occ}}^{\text{STO-6G}}, \quad (3.47)$$

dem Formalismus von King, Stanton und Parr folgend [32], auf den *split valence*-Basissatz $\mathbf{X}$ projiziert. Der erhaltene Vektor wird anschließend in Umkehrung von Gl. 3.46 wieder in die Hybridorbitalbasis transformiert. Die Berechnung der $\mathbf{S}^{-\frac{1}{2}}$ -Matrix eines aus kontrahierten Gaußfunktionen bestehenden Basissatzes ist bei HF-SCF-Programmen ohnehin implementiert; für die Berechnung der $\mathbf{S}^{\frac{1}{2}}$ -Matrix werden

keine anderen außer den bereits von Pu *et al.* implementierten Funktionen benötigt. Lediglich die Matrix $S_{X,STO-6G}$ muß über die etwas komplizierter handzuhabende Subroutine COOVLP gebildet werden.

Gl. 3.47 scheint oberflächlich dieselbe Formel wie in oben zitierter Veröffentlichung zu sein. Bei näherem Hinsehen fällt allerdings die Vertauschung der Exponenten-Vorzeichen bei den S-Matrizen auf.

Während der erwähnte Artikel sich mit Projektionen eines *nichtorthogonalen* Basissatzes auf einen anderen *nichtorthogonalen* Basissatz befaßt, handelt es sich hier um eine Projektion eines *orthogonalen* Basissatzes auf einen anderen, ebensolchen. Dazu wäre prinzipiell nur die Überlappmatrix zwischen den beiden Basen erforderlich,

$$\mathbf{n}_{occ}^{X,ortho} = \mathbf{S}_{X,STO-6G}^{ortho} \mathbf{n}_{occ}^{STO-6G, ortho}. \quad (3.48)$$

Da weder GAMESS noch die originale GH0-Implementierung eine Möglichkeit zur Berechnung einer solchen Überlappmatrix aus den Informationen der *nichtorthogonalen* kontrahierten Gaußfunktionen bereitstellen, muß zunächst „ent-orthogonalisiert“ werden, um dann die – wie oben erwähnt – gut zu berechnende $S_{STO-6G}^{\frac{1}{2}}$ -Matrix zwischen den nichtorthogonalen Basen anwenden zu können. Danach wird mit $S_X^{-\frac{1}{2}}$ wieder orthogonalisiert.

Hierbei ergeben sich allerdings gewisse Schwierigkeiten. Werden die $2s$ -Orbitale und die $2p$ -Orbitale vom kleineren auf den größeren Basissatz projiziert, so treten Ladungsverschiebungen zwischen den Hybridorbitalen auf. Diese resultieren aus den unterschiedlichen Überlappintegralen zwischen den $2s$ - und $2p$ -Funktionen für Pople-Basissätze, siehe Tab. 3.2 für die Projektion von STO-6G auf 6-31G. Da die Ladung des STO-6G- s -Orbitals auf diese Weise nahezu gleichwertig zwischen den 6-31G-Schalen aufgeteilt wird, die der p -Orbitale jedoch annähernd im Verhältnis 5:2, erhalten Hybridorbitale mit großem s -Anteil in der äußeren 6-31G-Schale überproportional viel Ladung, in der inneren dagegen weniger. Insgesamt führt dies zu einer starken unphysikalischen Verschiebung der Ladung, die in Konvergenzproblemen resultiert. Die einfachste, jedoch gleichzeitig sehr gut funktionierende Lösung besteht hier darin, die Mittelwerte der Quadrate der Projektionskoeffizienten der s - und p -Orbitale in der jeweiligen Schale zu bilden und die Hybridorbitalbesetzungen dementsprechend auf die Schalen des höheren Basissatzes zu verteilen.

Die Projektion anderer Variablen als der Besetzungszahlen ist nicht notwendig, da sie sich aus der geschilderten Vorgehensweise eindeutig ergeben. Da diese Projektion zudem direkt zu Beginn einer GH0-HF-SCF-Berechnung durchgeführt wird, beschränkt sich die zusätzliche Rechenlast auf die durch die höhere Anzahl an Gaußfunktionen vermehrten Wechselwirkungen. Eine denkbare Alternativ-Implementierung würde die Projektion der Dichte- oder Fockmatrix vor und nach jedem einzelnen SCF-Schritt in die jeweilige Basis erfordern und somit zu einer längeren Rechenzeit führen. Diese würde zwar im Vergleich mit der Zeit, die für die Berechnung der Mehrzentrenintegrale

	$1s$	$2s$	$2p$
$1s(6G)$	0.9999402	0.2426196	0
$2s(3G)$	0.2193352	0.9573972	0
$2p(3G)$	0	0	0.9697229
$2s(1G)$	0.1853108	0.9443334	0
$2p(1G)$	0	0	0.7480269

Tabelle 3.2: Überlappintegrale bei einer Projektion eines STO-6G-Basissatzes (Spalten) auf einen 6-31G-Basissatz (Zeilen; beide Basissätze sind nicht normiert). Die $2s$ -Anteile werden in einem anderen Verhältnis (etwa 1:1) auf die 6-31G-Orbitale aufgeteilt als die $2p$ -Orbitale (etwa 3:2).

benötigt wird, nicht ins Gewicht fallen. Sie wäre jedoch unnötig ineffizient und daneben schwieriger zu realisieren.

3.6.3.3 Zuweisung des Basissatzes

Dem GHO-Atom muß bei Verwendung eines anderen als des minimalen STO-3G-Basissatzes der entsprechende Satz an Gaußfunktionsparametern zugewiesen werden. Hierbei muß berücksichtigt werden, daß dies wahlweise unter Berücksichtigung oder Vernachlässigung der $1s$ -Orbitale geschehen kann.

Bei der Implementierung dieser Zuweisung für die N -31G-Basissätze mußte die Code-datei `basn31.src` analog zur bereits existierenden Modifikation in `bassto.src` bearbeitet werden. Hierbei wird bei der Zuweisung der Basissatzparameter, wenn sich bei dem betreffenden Atom um ein GHO-Atom handelt und die $1s$ -Elektronen nicht berücksichtigt werden, die innerste Schale übersprungen, so daß das $1s$ -Orbital nicht als Eintrag auftritt. Die Modifikation besteht dabei lediglich aus der Umwandlung der Codezeile

```
GO TO (180,180,220,230,240),IPASS
```

in

```
IF(QGH OBS .AND. .NOT. GCORE) THEN
  GO TO (180,180,180,230,240),IPASS
ELSE
  GO TO (180,180,220,230,240),IPASS
ENDIF
```

in der Subroutine `N31G` und stellt das beschriebene Verhalten sicher. Eine entsprechende Modifikation der Datei `basn21.src` wurde aufgrund der relativen Unwichtigkeit der N -21G-Basissätze unterlassen. Die Dateien `basecp.src`, `bashuz.src` und `bashz2.src` wurden ebenfalls nicht verändert, da sie keine Relevanz für die vorliegende Arbeit besitzen. Eine analoge Modifikation kann jedoch im Bedarfsfall sehr einfach eingefügt werden.

3.7 Lokalisierung der GHO-Partialladung

3.7.1 Motivation

Bei der Suche nach möglichen Verbesserungen des GHO-Verfahrens wurde auch die Art und Weise, in der der molekularmechanische Punktladungscharakter des GHO-Atoms berücksichtigt wird, einer näheren Untersuchung unterzogen. Prinzipiell ist zwar keine starke Abhängigkeit der Ergebnisse von unterschiedlichen Lokalisierungen zu erwarten, da diese nur auf die nächsten Nachbaratome einen Einfluß haben sollten. Dennoch stellt sich die Frage, wo die Partialladung aus logischen Überlegungen am sinnvollsten zu platzieren ist. Denkbar ist sowohl die im ursprünglichen Verfahren implementierte Verteilung in die Hilfsorbitale als auch eine Platzierung im Kern des GHO-Atoms.

3.7.2 Stand vor Beginn der Dissertation

Die von Pu *et al.* verwendete Variante besetzt jedes der drei Hilfsorbitale mit einem Drittel der CHARMM-Partialladung, die dem GHO-Atom in einer molekularmechanischen Rechnung zugewiesen würde (vgl. Abschn. 2.3.2.1). Die damit verfolgte Absicht ist, die quantenmechanische Ursache dieser Partialladung zu simulieren, welche in der Ladungsverschiebung zwischen Orbitalen auf unterschiedlichen Atomen besteht. Während für die nächsten QM-Nachbaratome, insbesondere das Grenzatom, eine – den exakten Verhältnissen folgende – Veränderung der Elektronenzahl in den Orbitalen angestrebt wird, erscheint das GHO-Atom für weiter entfernte Atome näherungsweise als Punktladung mit der von CHARMM zugewiesenen Ladung, da sich die Kern- und Elektronenladung vollständig kompensieren. Eine alternative Möglichkeit zur Ungleichbesetzung der Hilfsorbitale oder zur Platzierung der Partialladung im Kern existiert in der Version von Jingzhi Pu nicht.

3.7.3 Umsetzung

Die Modifikationen im Programmcode, die zur Lokalisierung der Partialladung im Kern des GHO-Atoms notwendig sind, beschränken sich auf einige wenige Änderungen bei der Besetzung der Hilfsorbitale und bei der Berechnung der Wechselwirkungen zwischen Orbitalen und Punktladungen. In den Subroutinen HSANDT (klassische Berechnung der Integrale für die Matrizen **H**, **S** und **T**), HANDTR (relativistische Berechnung der Integrale für die Matrizen **H** und **T**), TVDER (Ableitungen der Matrizen **H**, **T** und **V**) und VNNDER (Ableitung der Kern-Kern-Abstoßungsterme) wird die Berechnung der Wechselwirkung mit MM-Punktladungen modifiziert. Die Subroutine GHOHYB erfährt lediglich eine kleine Modifikation, die die Verteilung der GHO-Partialladung auf die Hilfsorbitale rückgängig macht, so daß die Grundstruktur und Behandlung der GHO-spezifischen Arrays erhalten bleibt. Da die Partialladungen der GHO-Atome am Anfang

des MM-Punktladungsarrays stehen, jedoch bei einer Verteilung dieser Partialladung in die Hilfsorbitale keine Coulomb-Wechselwirkung mit den MM-Atomen eingehen, kann diese Änderung ausgesprochen einfach vorgenommen werden.

4 Anwendungen

4.1 Testrechnungen an einer Serie kleiner Moleküle

Die in Kap. 3 beschriebenen Entwicklungen wurden zunächst an einer Reihe kleiner Moleküle getestet. Hierfür wurden in GaussView [67] zunächst zwei verschiedene QM-Teilsysteme mit leicht unterschiedlichen Bindungsverhältnissen (Peptidpbindung bzw. aliphatisches System) nahe der QM/MM-Grenze erzeugt, von denen jedes am ersten Nachbaratom zum GH0-Atom entweder ein H-Atom (für unpolarisierte Systeme) oder eine Carboxylatgruppe (für zwitterionische Systeme) trägt (vgl. Abb. 4.1). Als MM-Teilsysteme wurden jeweils fünf verschiedene Gruppen verwendet, s. Tab. 4.1. Die entsprechenden MM-Punktladungen wurden aus der Mulliken-Populationsanalyse der exakten Rechnungen der Gesamtmoleküle erhalten.

4.1.1 Auswahl der verschiedenen Parameter

Prinzipiell sollte für jede der in den Abschnitten 3.2, 3.3, 3.4, 3.5, 3.6 und (mit Einschränkungen) 3.7 vorgenommenen Änderungen ein Qualitätsgewinn zu erwarten sein, da die Referenzsituation des unfragmentierten Gesamtmoleküls immer genauer approximiert wird. Um dies zu verifizieren, wurde eine Serie von Vergleichsrechnungen durchgeführt. Ein vorteilhafter Nebeneffekt dabei ist, daß Fehler im Programmcode relativ einfach zu finden sind, da sie sich in einem unerwartet schlechten Abschneiden des jeweiligen Parameters zeigen. Code-Änderungen in GAMESS können aufgrund der Programmgröße und -struktur auch für geringfügige Veränderungen ausgesprochen komplex werden, so daß dieser Punkt nicht ohne Bedeutung ist. Durch die Vergleichsrechnungen sollte daher auch sichergestellt werden, daß sich zumindest keine gravierenden Fehler im Code befinden.

Die Auswirkungen der verschiedenen Parameter sind zwar weitgehend unabhängig voneinander; so ist z.B. zu erwarten, daß eine Berechnung eines *parent molecule* mit einem GH0-Stickstoff *ohne* Berücksichtigung der sp^2 -Hybridisierung unabhängig von der Lokalisierung der Partialladung stets schlechtere Ergebnisse liefert als *mit*. Wie in Abschn. 4.1.7.2 ausgeführt, können aber auch deutliche Synergie-Effekte auftreten.

Daher wurde jede denkbare Kombination von Parametern auf die oben beschriebene Reihe von Testmolekülen angewandt. Tab. 4.2 zeigt die verschiedenen Parameter und ihre möglichen Werte. Die zu Vergleichszwecken durchgeführten exakten Rechnungen

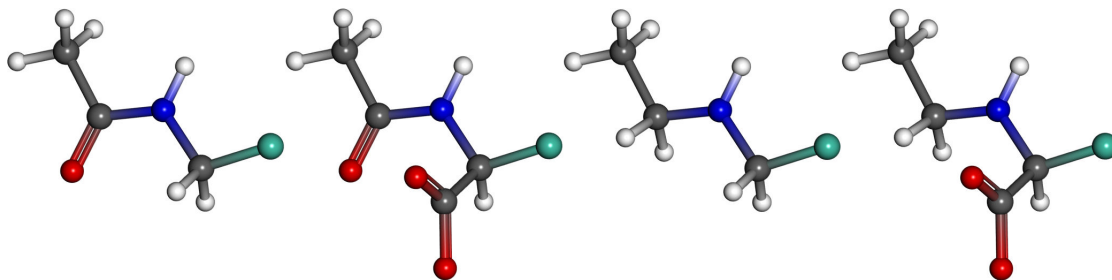


Abbildung 4.1: Die vier verwendeten QM-Teilsysteme. Das GHO-Atom ist türkis dargestellt. Die Koordinaten finden sich in Anh. C.1.1.

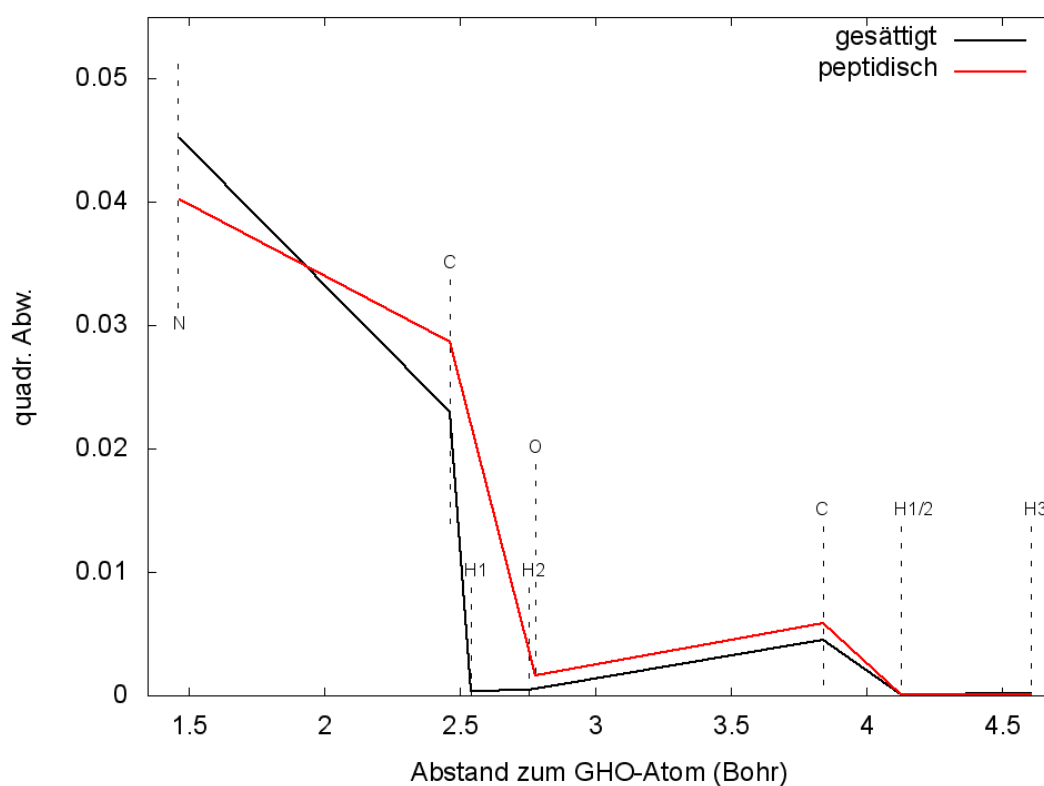


Abbildung 4.2: Gemittelte Abweichungen der GHO-Dichtematrixelemente in Abhängigkeit vom Abstand zur Grenzfläche für sp^2 -hybridisierten GHO-Kohlenstoff in ungeladenen Molekülen. Die Standardabweichungen sind aus Übersichtlichkeitsgründen nicht gezeigt, sie sind für N und C_{Carbonyl} aber um etwa zwei Größenordnungen höher als für die übrigen Atome, was in der starken Diversität der MM-Teilsysteme begründet liegt.

Kohlenstoff			
sp^3		sp^2	
ungeladen	zwitterionisch	ungeladen	zwitterionisch
$-\text{CH}_2\text{CH}_3$ $-\text{C}(\text{CH}_3)_3$ $-\text{CH}_2\text{iPr}$ $-\text{CH}_2\text{tBu}$ $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_4)$	$-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3^+$ $-\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)\text{NH}_3^+$ $-\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3^+$ $-\text{CH}(\text{C}_2\text{H}_3)\text{NH}_3^+$	$-\text{C}(\text{C}_5\text{H}_5)$ $-\text{C}(\text{OH})=\text{CH}_2$ $-\text{C}(\text{C}_3\text{H}_3)$ $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_3$ $-\text{CH}=\text{CHCH}_3$	$-\text{C}([\text{m-}]\text{NC}_4\text{H}_5)^+$ $-\text{C}(\text{OH})=\text{CHNH}_3^+$ $-\text{C}([\text{m-}]\text{NC}_2\text{H}_3)^+$ $-\text{C}(=\text{O})\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ $-\text{CH}=\text{CHNH}_3^+$

Stickstoff			
sp^3		sp^2	
ungeladen	zwitterionisch	ungeladen	zwitterionisch
$-\text{NHCH}_3$ $-\text{N}(\text{CH}_3)_2$ $-\text{NHiPr}$ $-\text{NHtBu}$ $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_4)$	$-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_3)\text{NH}_3^+$ $-\text{NHCH}_2\text{NH}_3^+$ $-\text{NCH}_3\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ $-\text{NHCH}(\text{CH}_3)\text{NH}_3^+$ $-\text{NHC}(\text{CH}_3)_2\text{NH}_3^+$	$-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_4)$ $-\text{N}=\text{CH}_2$ $-\text{N}(\text{C}_2\text{H}_2)$ $-\text{N}=\text{CHCH}_3$ $-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_3$	$-\text{NH}(\text{CO})\text{CH}_2\text{NH}_3^+$ $-\text{N}([\text{m-}]\text{NC}_3\text{H}_4)^+$ $-\text{N}=\text{CHNH}_3^+$ $-\text{N}(\text{C}_2\text{H})\text{NH}_3^+$ $-\text{N}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{NH}_3^+$

Tabelle 4.1: Auflistung der MM-Teilsysteme im untersuchten Satz an Testmolekülen. Das GHO-Atom ist jeweils dick gekennzeichnet. Für Berechnungen mit der SPX-Konstruktion konnten die gespannten 3- und 4-Ring-Systeme aufgrund des zu kleinen Bindungswinkels nicht untersucht werden, da sich das auftretende Gleichungssystem nicht mehr lösen läßt. Die Koordinaten finden sich in Anh. C.1.2.

Parameter	GAMESS-Keyword	mögliche Werte
QM-Geometrie		aliphatisch, Amid
zwitterionisch		ja, nein
QM-Basissatz		STO-3G, 6-31G
GHO-Atomtyp		C, N
Anzahl an Nachbar-Atomen		drei, vier
polarisierte Bindung		ja, nein
Ort der GHO-Partialladung	PARCHG	1(Kern), 0(Hilfsorbitale)
Hybridisierungskonstruktion	METHOD	PU, PROPER, SP2, SPX
GHO-1s-Orbitale	CORE	1(ja), 0(nein)
GHO-Basissatz = QM-Basissatz	SPLIT	1(ja), 0(nein)

Tabelle 4.2: Verwendete Parameter bei der Untersuchung auf die optimale Parameterkombination. Bei STO-3G als QM-Basissatz ist die Option SPLIT hinfällig.

wurden jeweils mit dem STO-3G- und dem 6-31G-Basisatz für den quantenmechanischen Teil durchgeführt. Im Fall der STO-3G-Basis entfällt die SPLIT-Option für *split valence*-Basisätze auf GHO-Atomen, da für diese standardmäßig der STO-3G-Basisatz ausgewählt wird. Die Startkonfiguration für die SCF-Iterationen wurde mittels einer *extended*-Hückel-Berechnung bestimmt (Option GUESS=HUCKEL in der GAMESS-Eingabedatei). Die maximale Anzahl an Iterationen betrug 200. Ein typischer Header einer solchen Eingabedatei ist in Anh. D dargestellt.

Für den Vergleich wurden die Dichtematrixwerte, die Diagonalelemente der Dichtematrix und Gradienten der vier, sechs und acht am weitesten vom GHO-Atom entfernten QM-Atome über die Formeln

$$D_{\text{Dichte}} = \frac{1}{N_{\text{Atome}}} \sqrt{\sum_{i,j=1}^{N_{\text{Orbitale}}} (P_{ij}^{\text{FA-ADMA}} - P_{ij}^{\text{exakt}})^2} \quad (4.1)$$

$$D_{\text{Diagonal}} = \frac{1}{N_{\text{Atome}}} \sqrt{\sum_{i=1}^{N_{\text{Atome}}} (P_{ii}^{\text{FA-ADMA}} - P_{ii}^{\text{exakt}})^2} \quad (4.2)$$

$$D_{\text{Gradient}} = \sqrt{\frac{1}{N_{\text{Atome}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{Atome}}} \sum_{u=x,y,z} \left(\left(\frac{\partial E}{\partial q_{i,u}} \right)^{\text{FA-ADMA}} - \left(\frac{\partial E}{\partial q_{i,u}} \right)^{\text{exakt}} \right)^2} \quad (4.3)$$

mit denen der exakten GAMESS-Rechnung verglichen. Das direkt ans GHO-Atom gebundene QM-Atom wurde nicht berücksichtigt. Um einen Vergleich mit anderen Ab sättigungsmethoden zu ermöglichen, wurden zusätzlich die mit Wasserstoff-Atomen abgesättigten Moleküle berechnet.

Im folgenden werden die einzelnen Parameter nun auf ihre Wirkung in GHO-Rechnungen untersucht. Hierbei wird, wenn nicht anders angegeben, immer die Dichtematrix der untersuchten Systeme betrachtet. Die Abweichungen des Gradienten der molekularen Energie verhalten sich in den meisten Fällen analog dazu. Wo dies nicht der Fall ist, werden sie gesondert behandelt (z.B. bei der Betrachtung der 1s-GHO-Orbitale). Eine vollständige grafische Auflistung aller Ergebnisse findet sich in Anh. B.

4.1.2 Auswirkungen der Bindungsverhältnisse nahe der QM/MM-Grenze

Die verschiedenen Testmoleküle wurden, wie einleitend erwähnt, mit zwei verschiedenen Atomgruppen im quantenmechanischen Teil konstruiert, von denen eine ein rein aliphatisches Rückgrat aufweist, während die andere eine Peptidbindung nahe der QM/MM-Grenze enthält. Auf diese Weise konnte untersucht werden, ob konjugierte Systeme zu einer größeren Reichweite der verursachten Fehler führen können. Dieser

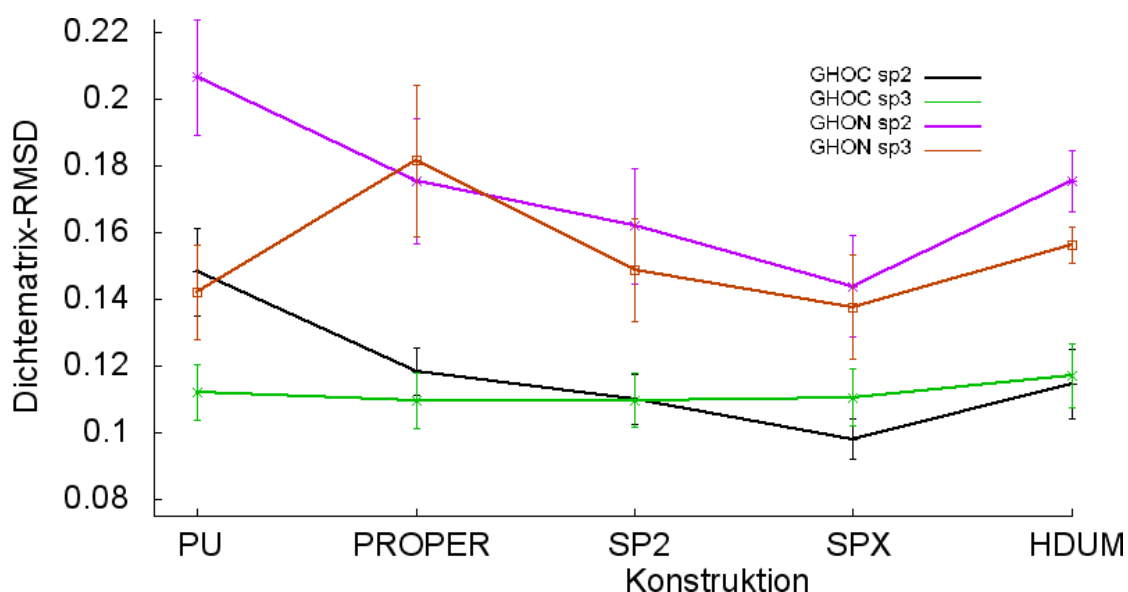


Abbildung 4.3: Vergleich der verschiedenen Hybridisierungskonstruktionen für Kohlenstoff- und Stickstoff-GHO-Atome. Quadratisch gemittelte Abweichung der Dichtematrix des QM-Teilsystems für drei- und vierbindige GHO-Atome. In den Abweichungswert gehen alle QM-Atome außer dem GHO- und dem Grenzatom mit seinen Nachbar-H-Atomen ein. Die Berechnungen wurden an zehn Testmolekülen mit zwei unterschiedlichen QM-Teilen und varierten MM-Teilen durchgeführt, s. Abschn. 4.1 und insbesondere Tab. 4.1. Als QM-Basissatz wurde 6-31G verwendet. Im Unterschied zu anderen Parameteruntersuchungen wurden hier nicht die gemittelten Werte *aller* Parameterkombinationen verwendet, sondern die eindeutig als optimal erkannte Unterkombination mit $1s$ -Orbital und höherem Basissatz auf dem GHO-Atom (SPLIT=.TRUE., CORE=.TRUE. in der Eingabedatei). HDUM bezeichnet den bei Absättigung mit Wasserstoffatomen erhaltenen Abweichungswert.

Effekt wurde tatsächlich auch in geringem Ausmaß beobachtet (vgl. Abb. 4.2). Jedoch zeigt sich hauptsächlich eine unterschiedliche Aufteilung des Fehlers auf die am konjugierten CO–NH-System beteiligten Atome und ihre aliphatischen Analoga. Eine deutliche Beeinträchtigung der Atome jenseits der konjugierten Gruppe ist nicht zu beobachten.

4.1.3 Auswirkungen der verschiedenen Hybridorbital-Konstruktionen

Die Änderung der Hybridisierungskonstruktion macht sich im Fall eines sp^3 -hybridisierten GHO-Atoms kaum bemerkbar (vgl. Abb. 4.3), was daran liegt, daß in diesen Fällen die mittels ursprünglicher und die mittels PROPER-Konstruktion bestimmten Bindungsortbitalrichtungen nur unerheblich voneinander abweichen. Das SP2-Konstruktionsverfahren verwendet in diesem Fall die PROPER-Konstruktion, da keine sp^2 -Hybridisierung

vorliegt. Da keine extrem verzerrten und/oder gespannten Systeme betrachtet wurden, liefert auch die SPX-Konstruktion eine sehr ähnliche Elektronendichte. Einen analogen Befund liefert der Vergleich in Abschn. 4.2.

Gleichzeitig ist der beobachtete Unterschied zur Absättigung durch Wasserstoffatome sehr gering. Diese scheinen besonders für nichtpolarisierte Systeme eine sehr gute Alternative darzustellen. Bei nicht optimaler Wahl der anderen Parameter (vgl. Abschn. 3.4, 3.6 und 3.7) liefern sie in einigen Fällen und im Mittel sogar geringfügig bessere Resultate.

Anders sieht es bei sp^2 -hybridisierten Kohlenstoffen und bei Stickstoffatomen aus. Zwar stellen auch hier die Wasserstoffatome eine sehr gute Näherung dar. Sie sind jedoch nicht in der Lage, die Feinheiten der elektronischen Umgebung mit derselben Genauigkeit wiederzugeben wie bei der Absättigung mit GHO-Atomen, insbesondere bei Stickstoff. Die SPX-Konstruktion liefert hier in allen drei Fällen das beste Resultat.

Interessant ist das Verhalten der PROPER-Konstruktion bei sp^3 -hybridisierten Stickstoffen. Aufgrund der frühen Implementierung dieser Konstruktion wird dort bei Stickstoff-GHO-Atomen immer eine dreibindige planare Struktur angenommen und ein auf sp^2 -hybridisierte Atome optimierter Hilfsorbitalsatz mit Hilfe eines Pseudoatoms konstruiert, s. Abschn. 3.2.3 und 3.5. Da diese Hilfsorbitale für die Beschreibung von sp^3 -hybridisierten GHO-Stickstoffatomen nicht geeignet sind, ergeben sich die vergleichsweise schlechten Ergebnisse in Abb. 4.3.

4.1.4 Auswirkungen der Ladungsbesetzung der Hilfsorbitale

Um die Wirkung der in Abschn. 3.3.6.1 beschriebenen Ungleichverteilung der Elektronen und ggf. der GHO-Partialladung in die Hilfsorbitale zu untersuchen, wurden alle drei implementierten Möglichkeiten (keine Gewichtung nach Elektronenzahl der Nachbarn, Gewichtung nach Anzahl der Valenz- oder der Gesamtelektronenzahl) in die Testrechnungen miteinbezogen. Untersucht wurden dabei die Dichtematrixelemente, die Werte in der Diagonalen der Dichtematrix sowie die Gradienten. In Abb. 4.4 sind die Ergebnisse aller Verteilungsoptionen der Ladungen für die Dichtematrixelemente nach GHO-Atomtyp, Hybridisierung und verwendeter Methode aufgetragen.

Die Auswirkungen einer solchen Veränderung der Ladungsdichte sind vergleichsweise gering und sind in den meisten Fällen im Vergleich mit der gleichverteilten Variante negativ oder neutral. Eine Ausnahme bilden die sp^3 -hybridisierten Stickstoff-GHO-Atome, bei denen sich ein erkennbarer positiver Effekt zeigt. Offenbar bewirkt hier die Ungleichverteilung der Ladungen eine teilweise Korrektur des Fehlers, der durch die starre 1:1:1-Besetzung der hier verwendeten PROPER-Konstruktion verursacht wird, s. Abschn. 3.3.4.

Für sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome ergibt sich lediglich bei der SP2-Konstruktion eine extrem schwache Verbesserung der Ergebnisse, alle anderen Varianten lassen bei Ungleichverteilung eine sehr geringe Verschlechterung der Approximation erkennen.

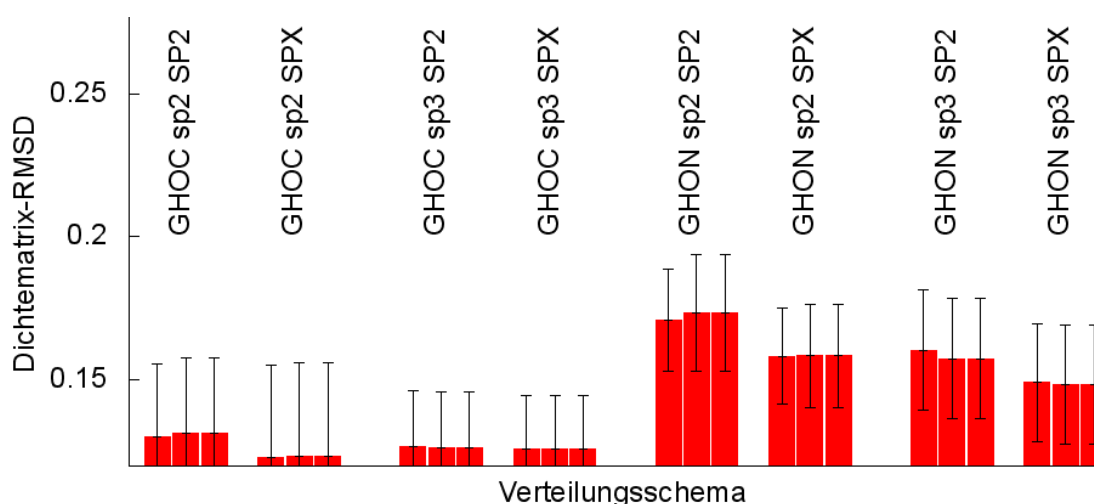


Abbildung 4.4: Auswirkungen der anisotropen Ladungsverteilung in die Hilfsorbitale. Die Balken geben jeweils den Fehler für die Optionen NONE (links), VALE (Mitte) und FULL (rechts) an. NONE bezeichnet eine Gleichverteilung der Ladung entsprechend der ursprünglichen Version des GHOC-Verfahrens, VALE entspricht der Gewichtung nach Valenzelektronenzahl der Nachbarn und FULL nach der Kernladungszahl. Die angegebenen RMSD-Werte sind über sämtliche Variationen der anderen Parameter gemittelt (s. Tab. 4.2).

Dies hat seine Ursache unter anderem in der Tatsache, daß die so erzeugte Ladungsverschiebung zum Teil schon durch die Berücksichtigung der MM-Nachbarn als Punktladungen erfolgt. Diese Punktladungen werden entweder empirisch aus Berechnungen kleiner, als repräsentativ angesehener Moleküle gewonnen oder, wie hier geschehen, aus exakten Berechnungen der untersuchten Systeme erhalten und enthalten somit bereits den Polarisierungseffekt durch Ladungsverschiebungen. Eine entsprechende Polarisation ist also bereits bei gleichverteilter Elektronenzahl vorhanden, so daß eine zusätzliche Verschiebung das Gesamtbild aufgrund von Überkompensation meist eher von der realen Situation entfernt.

Zusammenfassend kann gefolgert werden, daß eine solche zusätzliche Polarisation nur in erfolversprechenden Einzelfällen Sinn macht, wenn bekannt ist, daß die Anisotropie das Ergebnis tatsächlich verbessert, nicht jedoch als allgemein angewandtes Prinzip. Die damit erzielten Qualitätsgewinne sind zudem, verglichen mit den Auswirkungen der Wahl der Hybridisierungskonstruktion, der Berücksichtigung von $1s$ - und *split valence*-Orbitalen und der Lokalisierung der GHO-Partialladung verschwindend gering (s. a. die Grafiken in Anh. B), so daß sich der Aufwand einer solchen Umverteilung nicht lohnt.

4.1.5 Auswirkungen des GHO-1s-Orbitals

4.1.5.1 Qualitätsbetrachtungen

Aufgrund der Vielzahl an Einflüssen auf die Qualität der Ergebnisse ist es schwierig, die Auswirkungen der Berücksichtigung des 1s-Orbitals gezielt zu deuten. So ist zwar primär eine Verbesserung der Ergebnisse zu erwarten; es können jedoch Effekte auftreten, die ihren Ursprung beispielsweise in der Fixierung der Elektronenzahl im inneren Orbital oder in der Wechselwirkung des STO-3G-Basissatzes auf dem GHO-Atom mit dem höheren Basissatz der QM-Region haben, so daß nicht eindeutig erkennbar ist, welche Beobachtungen aus der GCORE-Option resultieren. Auch die in Abschn. 3.7 beschriebenen Veränderungen können in positiver oder negativer Weise mit dem starren 1s-Orbital zusammenspielen. Des weiteren entspricht die starre Besetzung mit exakt zwei Elektronen nicht den Gegebenheiten in unfragmentierten Molekülen. Hier werden jedoch für den 6-31G-Basissatz meist nur negative Abweichungen im Promillebereich (häufig eine Besetzungszahl von etwa 1.9977 statt 2.0000) beobachtet. Signifikante Auswirkungen dieser Unterschiede sind daher kaum zu erwarten. Bei Verwendung der STO-3G-Basis sind diese Abweichungen etwa doppelt so hoch.

Gradientenberechnung Bei Verwendung des 6-31G-Basissatzes im quantenmechanischen Teilsystem zeigt sich die klare Überlegenheit bei Einbeziehen der inneren Orbitale hauptsächlich in der Gradientenberechnung. Hier wird besonders bei kleinen Abständen zur QM/MM-Grenzfläche die elektronische Umgebung deutlich besser approximiert (s. Abb. 4.5 links) als ohne 1s-Orbitale. Dies wird unabhängig davon beobachtet, ob das GHO-Atom mit demselben Basissatz wie das quantenmechanische System beschrieben wird oder ob es die STO-3G-Basis zugewiesen bekommt.

Erwartungsgemäß nehmen die absoluten Unterschiede zwischen den Berechnungen mit und ohne innere Elektronen mit zunehmender Entfernung von der Grenzfläche ab. Daneben zeigt sich auch eine prozentuale Abnahme des Einflusses der inneren Orbitale gegenüber den Auswirkungen der anderen Parameter. Der Einfluß, den das Einbeziehen der 1s-Orbitale ausübt, tritt dabei insbesondere gegenüber der Wahl der Konstruktionsmethode stark in den Hintergrund (s. Abb. 4.6 links).

Gelegentlich wird auch, besonders bei den eigentlich unkomplizierten sp^3 -Kohlenstoffatomen, eine deutliche Verschlechterung der Gradientenapproximation beobachtet. Für dieses Phänomen wurde bisher keine zufriedenstellende Erklärung gefunden. Bemerkenswert ist, daß bei Anwendung der ursprünglichen Konstruktion von Jingzhi Pu auch in diesen Fällen verhältnismäßig oft eine Verbesserung der Ergebnisse erzielt werden kann, wenn die 1s-Orbitale berücksichtigt werden. Die anderen drei Konstruktionsmethoden zeigen kein derartiges Verhalten.

Wenn das quantenmechanische System dagegen mit dem STO-3G-Basissatz gerechnet wird, ist grundsätzlich etwa ab der dritten Bindung von der Grenzfläche aus bei

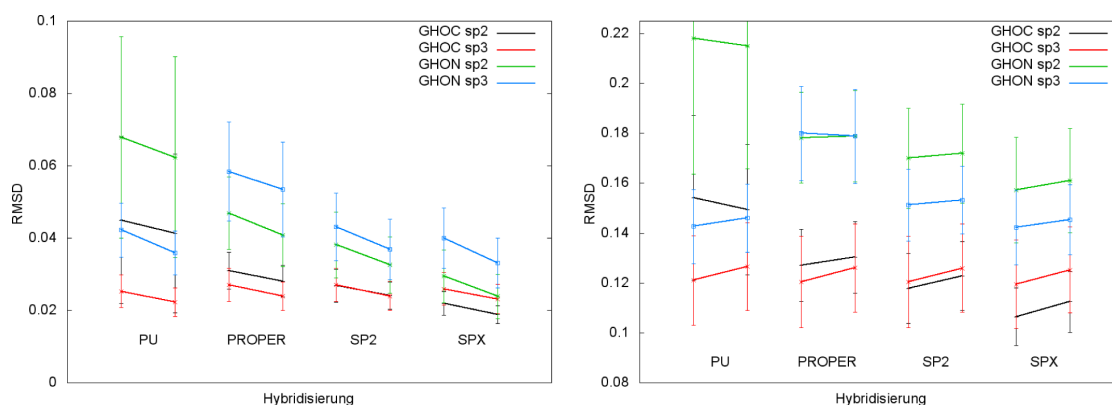


Abbildung 4.5: Gemittelte Abweichungen des Gradienten (links) und der Dichtematrix (rechts) für verschiedene GHO-Atome. Der jeweils linke Datenpunkt entspricht der Berechnung *ohne* $1s$ -Orbitale. Die Mittelung erfolgt über die im Testset enthaltenen Moleküle. Betrachtet wurden jeweils die sieben bzw. acht am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome des QM-Teilsystems ($\text{CH}_3\text{--}[\text{CO}/\text{CH}_2]\text{--NH}$).

fast allen Molekülen mit der PROPER-, SP2- und SPX-Konstruktion eine leichte Verschlechterung der Gradientenapproximation zu beobachten. Die GCORE-Option kann daher für diesen Basissatz nicht empfohlen werden. Zurückgeführt werden kann dieses Verhalten vermutlich auf die Besetzungszahlen der $1s$ -Orbitale, die bei STO-3G wesentlich stärker vom Idealwert von 2.0 abweichen als bei höheren Basissätzen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Berücksichtigung der $1s$ -Orbitale bei Gradientenberechnungen vor allem dann sinnvoll ist, wenn – z.B. bei *Coupled Cluster*-Berechnungen – keine ausgedehnten quantenmechanischen Pufferbereiche möglich sind, sowie bei Berechnungen, die mit einem höheren Basissatz im QM-System arbeiten. Bei größeren Entfernungen der interessierenden Atome von der Grenzfläche kann zum einen nicht garantiert werden, daß sich die Fehler tatsächlich reduzieren, zum anderen rechnet sich auch bei einer Verbesserung des Ergebnisses der zusätzliche Rechenaufwand nicht. Die aus einer Vernachlässigung des inneren Orbitals resultierenden Unterschiede sind hier so gering, daß wesentlich mehr Augenmerk auf die anderen Parameter gelegt werden muß.

Eine besondere Bedeutung kommt dem $1s$ -Orbital zu, wenn das GHO-Atom mit einem *split valence*-Basissatz beschrieben wird, siehe Abschn. 4.1.7. Hier ist das Berücksichtigen der inneren Elektronen essentiell.

Dichtematrizen Der Vergleich der approximierten mit der exakten Dichtematrix fällt ernüchternd aus. In den allermeisten Fällen ergibt sich mit den $1s$ -Orbitalen eine, wenn auch oft vernachlässigbare, Verschlechterung der Ergebnisse (s. Abb. 4.5 rechts). Auch hier ist zwar der Unterschied oft deutlich kleiner als der durch die Wahl der

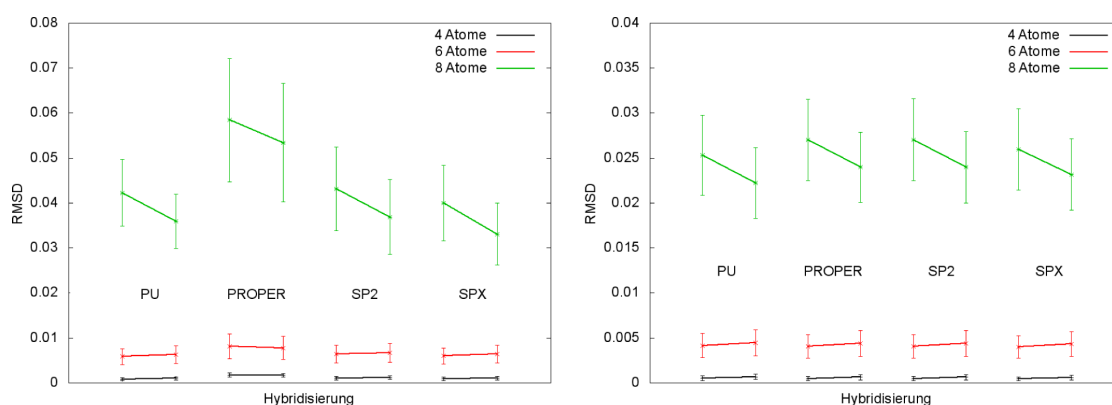


Abbildung 4.6: Gemittelte Abweichungen des mit GH0-Absättigung berechneten Gradienten vom exakten Wert für sp^3 -hybridisierte Stickstoff-(links) und Kohlenstoff-(rechts)GH0-Atome. Der jeweils linke Datenpunkt entspricht der Berechnung *ohne* $1s$ -Orbitale. Die Mittelung erfolgt über die im Testset enthaltenen Moleküle. Betrachtet wurde jeweils die angegebene Anzahl der am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome, bei den peptidischen Molekülen ist bei sechs bzw. acht Atomen jeweils ein Atom weniger enthalten (Austausch $CO \rightarrow CH_2$).

Konstruktion hervorgerufene Fehler, in einigen Fällen erreicht er jedoch vergleichbare Größenordnungen.

Grundsätzlich ist daher auch bei Dichtematrixberechnungen von einer Verwendung der GCORE-Option bei Benutzung des STO-3G-Basissatzes im QM-Teilsystem abzuraten, da die Fehler hier systematisch größer sind als ohne $1s$ -Elektronen. Wird dagegen ein *split valence*-Basissatz im QM-Teilsystem verwendet, unterscheiden sich die Ergebnisse nur minimal. Auch hier ist wieder zu beachten, daß die Verwendung höherer Basissätze auf dem GH0-Atom die Berücksichtigung der $1s$ -Orbitale zwingend erfordert, s. Abschn. 4.1.7.

4.1.5.2 Orthogonalisierung

Wie in Abschn. 3.1.3 erläutert, wurden zwei der vier ursprünglich möglichen Orthogonalisierungsverfahren in die eigenständige GAMESS-Version des GH0-Verfahrens übernommen, die Projektionsmethode (PROJ) und die globale Löwdin-Orthogonalisierung (GLO). Die Berücksichtigung der GH0- $1s$ -Orbitale führt bei Verwendung der Projektionsmethode jedoch zu erheblichen Schwierigkeiten.

Ein Grundprinzip der PROJ-Orthogonalisierung besteht darin, nicht nur den Überlapp zwischen verschiedenen GH0-Atomen zu vernachlässigen, sondern auch den zwischen verschiedenen Hybrid- und sonstigen Hilfsorbitalen. Wird das $1s$ -Orbital berücksichtigt, führt die Anwendung dieser Orthogonalisierung zu einem Wegfallen des $1s$ - $2s$ -Überlapps. Dies ist nicht sinnvoll, da diese Wechselwirkung – im Gegensatz zu den

paarweise orthogonalen Orbitalen der $2s$ -Schale des GHO-Atoms – nicht aus Symmetriegründen verschwindet. Rechnungen, die ohne eine entsprechende Korrektur durchgeführt werden, brechen dementsprechend bereits bei Berechnung der initialen Dichtematrix ab, da für die S -Matrix ebensoviele Eigenwerte gleich oder kleiner als Null gefunden werden, wie GHO- $1s$ -Orbitale auftreten. Die Überlappmatrix läßt sich daher nicht im reellen Zahlenraum diagonalisieren, womit die Grundlage für die Berechnung der im Hartree-Fock-Verfahren essentiellen Q -Matrix nicht gegeben ist.

Dieses Problem kann umgangen werden, indem lediglich die $1s$ - $2p$ - und $2s$ - $2p$ -Überlappintegrale gleich Null gesetzt werden. Ein vorzeitiger Abbruch der Berechnungen wird dadurch meistens vermieden. Da die Projektionsmethode jedoch auch den Inter-GHO-Überlapp vernachlässigt, treten bei nah beieinanderliegenden GHO-Atomen sowohl die oben erwähnten Probleme mit nichtpositiven Eigenwerten der S -Matrix als auch starke, nicht behebbare Konvergenzprobleme auf. Da solche Fälle häufig nicht zu vermeiden sind und die Projektionsmethode nicht dahingehend modifiziert werden kann, daß der GHO-GHO-Überlapp berücksichtigt wird, stellt dies ein schwerwiegendes Hindernis für die allgemeine und auch Nichtfachleuten mögliche Anwendung dar. Die beste und bislang einzig mögliche Alternative ist hier, das globale Löwdin-Orthogonalisierungsverfahren zu verwenden, da hier keine Modifikation der Überlappmatrix vorgenommen wird.

4.1.6 Betrachtung von Stickstoff als GHO-Atom

Bei der Absättigung von Bindungen mit Stickstoff-GHO-Atomen gemäß den Entwicklungen in Abschn. 3.5 ergeben sich keine wesentlich anderen Ergebnisse als bei GHO-Kohlenstoffen, weder qualitativ noch quantitativ. Allerdings fällt auf, daß Wasserstoffatome sich hier besonders bei Gradientenberechnungen wesentlich schlechter als Absättigungsmethode eignen, s. Abb. 4.7. Dies liegt zum einen an der deutlich anderen Elektronegativität des Stickstoffs im Vergleich zu Kohlenstoff, die zu einer stärker polarisierten Bindung führt, zum anderen an der räumlichen Anisotropie der Elektronenverteilung um das Stickstoffatom und den asymmetrischen Bindungsverhältnissen. Letztere scheinen den stärkeren Einfluß zu besitzen, was aus einem Vergleich zwischen sp^2 - und sp^3 -hybridisierten Stickstoffatomen gefolgert werden kann, s. wieder Abb. 4.7. Auch beobachtbar ist eine deutliche Abhängigkeit vom durch Nachbaratome hervorgerufenen Polarisationsgrad der gebrochenen Bindung – bei polarisierten Bindungen liefern Wasserstoffatome erwartungsgemäß wesentlich schlechtere Resultate, während Stickstoff-GHO-Atome nur eine sehr schwache Abhängigkeit der Fehler erkennen lassen. Dieser Effekt tritt naturgemäß bei Stickstoff-GHO-Atomen in deutlich stärkerem Ausmaß auf als bei Kohlenstoff, da die Elektronendichte des Stickstoffs aufgrund ihrer größeren Ausdehnung leichter durch äußere Einflüsse deformierbar ist und seine Elektronegativität in den meisten Fällen zu einer deutlichen Polarisierung der Bindung führt.

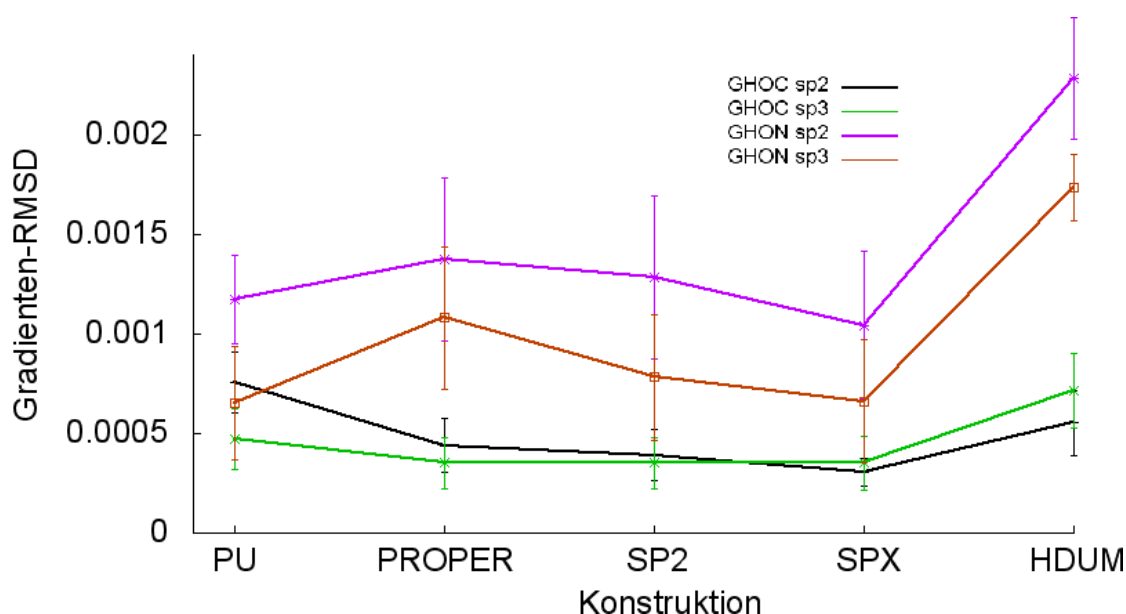


Abbildung 4.7: Vergleich der verschiedenen Hybridisierungsstrukturen für Kohlenstoff- und Stickstoff-GHO-Atome. Quadratisch gemittelte Abweichung des Gradienten des QM-Teilsystems für drei- und vierbindige GHO-Atome. In den Abweichungswert gehen die vier am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome ein. Zu sonstigen Einzelheiten s. die Bildunterschrift von Abb. 4.3.

4.1.7 Bedeutung der Berücksichtigung von split valence-Basisätzen auf GHO-Atomen

4.1.7.1 Orthogonalisierung

Analog zur Problematik aus Abschn. 4.1.5.2 ergaben sich auch hier erhebliche Schwierigkeiten bei der Implementierung für die Projektions-Orthogonalisierungsmethode. Während sich die Probleme dort noch weitgehend zufriedenstellend lösen ließen (von den erwähnten, nicht behebbaren Konvergenzproblemen abgesehen), ließ sich bei Verwendung eines *split valence*-Basisatzes auf einem GHO-Atom das Überlapp-Problem nicht umgehen. Schalenatome werden bei der Bestimmung der Überlappmatrix in der Hybridorbitalbasis als unterschiedliche GHO-Atome behandelt, ihr „inter“-atomarer Überlapp wird daher im PROJ-Verfahren gleich Null gesetzt. Hierbei werden jedoch die deutlich von Null verschiedenen Wechselwirkungsintegrale zwischen der inneren und äußeren Schale vernachlässigt. GAMESS bricht die Rechnung daher, ebenso wie bei der Verwendung von $1s$ -Orbitalen auf dem GHO-Atom, mit der Fehlermeldung ab, die Überlappmatrix besitze Eigenwerte ≤ 0 . Zwar kann analog zur Lösung des Problems im GCORE-Fall nur der Überlapp zwischen „echten“ GHO-Atomen gleich Null gesetzt werden, die in Abschn. 4.1.5.2 erwähnten Probleme nach dieser Korrektur treten je-

doch ungleich häufiger auf, da die weit ausgedehnten äußeren Schalen untereinander einen wesentlich größeren Überlapp besitzen, der systematisch vernachlässigt wird. Bei Verwendung von *split valence*-Basissätzen auf GHO-Atomen muß daher grundsätzlich auf das Projektions-Orthogonalisierungsverfahren verzichtet und das globale Löwdin-Verfahren angewandt werden.

4.1.7.2 1s-Orbitale in GHO-Atomen mit höheren Basissätzen

Wie bereits in Abschn. 3.6.3.1 erwähnt, existierte in der nicht lauffähigen Urversion der Implementierung keine mögliche Erweiterung auf 1s-Orbitale von GHO-Atomen mit anderem Basissatz als STO-3G. Diese sollten jedoch gerade bei der Verwendung höherer Basissätze unbedingt berücksichtigt werden. Der Grund liegt darin, daß die Erweiterung der verfügbaren Orbitale auf einem Atomzentrum eine Vergrößerung des Umfangs der zur Verfügung stehenden Funktionen darstellt, die zum Ziel hat, die Unterschiede im funktionalen Verhalten der Gaußfunktionen auszugleichen. Da die Basissätze speziell auf diese Kompensation hin parametrisiert sind, stellen die 1s-Gaußfunktionen nicht nur einen Ersatz für die Slater-1s-Funktionen dar, sondern bilden einen integralen Bestandteil dieses Funktionenpakets, welcher mehrere Aufgaben übernimmt, die den Slaterfunktionen nicht eindeutig zugeordnet werden können. Es muß daher damit gerechnet werden, daß ein Wegfallen dieser Funktionen zu einem im Vergleich mit den STO-*n*G-Basissätzen deutlich schlechteren Verhalten führt und daß die SCF-Konvergenz dadurch beeinträchtigt wird. Tatsächlich ist dies bei Gradienten- wie auch bei Dichtematrixberechnungen zu beobachten, siehe Abb. 4.8. Der Unterschied ist sogar so groß, daß er die Auswirkungen der übrigen Parameter (Hybridisierungsgrad, Lokalisierung der Partialladung etc.) mit Ausnahme der gewählten Konstruktionsmethode weit übertrifft.

4.1.8 Auswirkungen der Lokalisierung der GHO-Partialladung

Die Grafiken 4.9 zeigen die Auswirkungen bei Veränderung der Lokalisierung der GHO-Partialladung. In den meisten Fällen ist deutlich erkennbar, daß die Verteilung in die Hilfsorbitale ein leicht schlechteres Ergebnis liefert als die neu eingeführte Lokalisierung im Kern.

Dies entspricht nicht der chemischen Intuition. Die Auswirkungen dieses Unterschieds sollten prinzipiell lediglich im Grenzgebiet sichtbar werden. Bei größerer Entfernung läßt sich die Wirkung quantenmechanischer Atome dagegen in guter Näherung mit einer Punktladung annähern, so daß die unterschiedliche Lokalisierung der Partialladung keinen Einfluß haben sollte. Die hier untersuchten Abstände lassen dies noch nicht erkennen — auch bei Betrachtung der vier am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome zeigt sich noch ein erkennbarer Unterschied zwischen den zwei Lokalisierungen. Eine stark abfallende Abstandsabhängigkeit ist nicht zu erkennen.

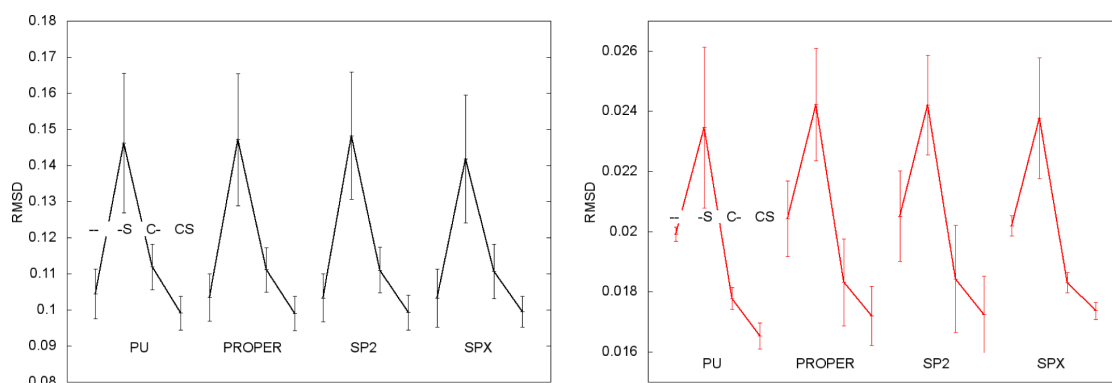


Abbildung 4.8: Gemittelte RMSD-Werte der Dichtematrix (links) und gemittelte quadrierte Abweichungen des Gradienten (rechts) bei sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff in neutralen, nicht zwitterionischen Molekülen des Testsets. Die vier Werte je Konstruktionmethode stammen aus Berechnungen mit unterschiedlichen Werten für die Parameter CORE ($1s$ -Orbitale) und SPLIT (*split valence*-Basissätze). Für die PU-Konstruktion sind exemplarisch die Parameterwerte angegeben (C: $1s$ -Orbitale, S: *split valence*-Basissatz).

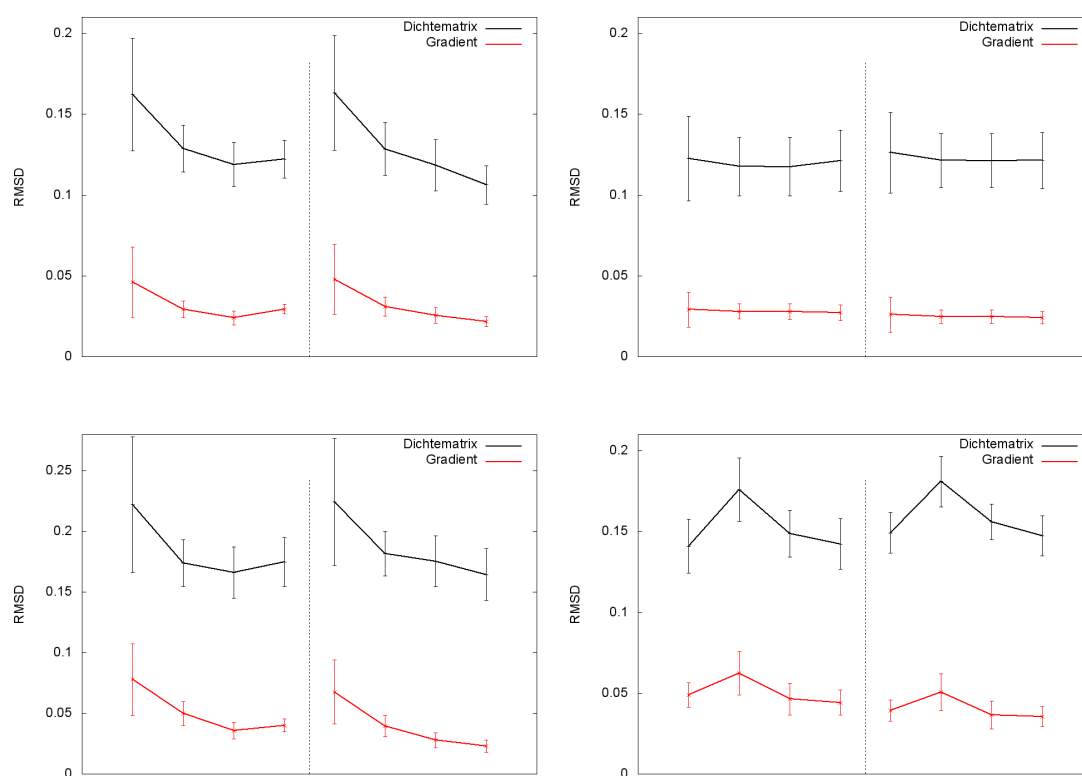


Abbildung 4.9: Gemittelte RMSD-Werte der Dichtematrix (schwarz) und des Gradienten (rot) für sp^2 (links)- und sp^3 (rechts)-hybridisierten Kohlenstoff (oben) und Stickstoff (unten) mit der GH0-Partialladung in den Hilfsorbitalen (jeweils linke Hälfte) und im Kern (rechte Hälfte). Die Datenpunkte entsprechen den Ergebnissen bei Anwendung der verschiedenen Konstruktionen (PU, PROPER, SP2, SPX, v.l.n.r.).

Ein – durchaus denkbares – Zusammenspiel mit dem CORE-Parameter (Berücksichtigung der GHO-1s-Orbitale) wird nicht beobachtet, weder in positiver noch in negativer Weise. Die Lokalisierung der GHO-Ladung scheint hier die Wirkung der inneren Elektronen auf die molekulare Elektronenhülle nicht zu beeinflussen.

4.1.9 Untersuchung der Kombination aller Parameter

Die in Anh. B aufgelisteten Graphen zeigen die Dichtematrix-, Dichtematrixdiagonalen- und Gradientenabweichungen für sämtliche möglichen Kombinationen der untersuchten Parameter. Eine vollkommen einheitliche Interpretation dieser Ergebnisse fällt schwer, da etliche Ausnahmen von gefundenen Regeln auftreten. Dennoch lassen sich im Mittel über alle GHO-Atomtypen folgende Schlüsse ziehen:

- Eine Approximation von Stickstoffatomen mittels der GHO-Methode ist mit der vorliegenden Implementierung ohne weiteres auf demselben Niveau möglich wie für Kohlenstoff. Zwar liegen die Fehler besonders im QM/MM-Grenzbereich etwas höher, die Abweichungen bei einer entsprechenden Absättigung mit Wasserstoff sind jedoch ebenfalls deutlich stärker. Im Vergleich GHO-Atom – Wasserstoff erzielt das GHO-Verfahren bei sp^2 -hybridisierten Atomen und bei Stickstoff die deutlich besseren Ergebnisse, während es gleich geeignet oder, abhängig von den MM-Nachbaratomgruppen, wenig besser in der Lage ist, sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffe zu approximieren.
- Die Auswirkungen der einzelnen Parameter sind voneinander weitestgehend unabhängig, mit Ausnahme von CORE (Berücksichtigung der 1s-Elektronen) und SPLIT (Verwendung eines *split valence*-Basissatzes auf dem GHO-Atom), deren Wirkung eine deutliche Abhängigkeit von der Kombination der Parameter zeigt.
- Die SPX-Konstruktion liefert bei Berücksichtigung aller Fälle weitaus am häufigsten das beste Ergebnis. Häufig, besonders bei sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffen, ist der Unterschied zur PROPER- und SP2-Konstruktion minimal bis nicht erkennbar. Bei nicht eindeutig sp^2 - oder sp^3 -hybridisierten Atomen liefert sie eine deutlich genauere Approximation der Elektronendichte. Die ursprüngliche Konstruktion (PU) zeigt bis auf wenige, nicht systematische Ausnahmen (z.B. die Gradientenwerte für zwitterionische Moleküle und sp^2 -GHO-Stickstoff bei Betrachtung der sechs am weitesten entfernten QM-Atome) wesentlich schlechtere Resultate.
- Eine Lokalisierung der GHO-Partialladung im Kern (Parameter PARHG) ist zu empfehlen, hat jedoch bei sp^3 -hybridisierten GHO-Atomen so gut wie keine Auswirkung. sp^2 -hybridisierte Kohlenstoffe profitieren am meisten von dieser Veränderung gegenüber der ursprünglichen Version.

- Eine nach den Elektronenzahlen der MM-Nachbaratome gewichtete Aufteilung der GHO-Elektronen auf die Hilfsorbitale (Parameter ATMTYP) zeigt in den meisten Fällen keine erkennbare Wirkung. Wo ein Unterschied erkennbar ist, zeigt sich keine deutliche Systematik. Erkennbare Tendenzen liegen um Größenordnungen unter der Standardabweichung der erhaltenen Mittelwerte. Es gibt daher keinen Grund, eine solche – noch dazu recht aufwendig optimal zu parametrisierende – Ungleichverteilung vorzunehmen.
- Wird das quantenmechanische System mit einem STO-XG-Basissatz gerechnet, so ist von einer Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen auf dem GHO-Atom abzusehen, da hierdurch das Ergebnis mehrheitlich leicht verschlechtert wird. Bei Verwendung eines *split valence*-Basissatzes dagegen ist das GHO-Atom unbedingt ebenfalls mit diesem Basissatz zu beschreiben. Dabei muß, um eine deutliche Verschlechterung der Resultate zu vermeiden, auch das GHO- $1s$ -Orbital in die Berechnung mit einbezogen werden.
- Die optimale Parameterkombination für eine generell anwendbare Version des GHO-Verfahrens (unter Berücksichtigung der Tatsache, daß Berechnungen mit dem STO-3G-Basissatz in anderen Bereichen als der reinen Methodenentwicklung eher unüblich sind) ist daher

```
$GHO
    METHOD=SPX
    PARCHG=.TRUE.
    CORE=.TRUE.
    SPLIT=.TRUE.
    ATMTYP=NONE
$END
```

Diese Parameter wurden folgerichtig als *default*-Werte implementiert.

4.2 Untersuchung von α -Conotoxin PnIB

α -Conotoxin PnIB ist ein aus dem Gift der Kegelschnecke *Conus pennaceus* isoliertes, kleines Polypeptid mit einem hohen Cystein-Anteil. Es wirkt als Acetylcholinrezeptor-Antagonist und bewirkt ein Versagen des neuromuskulären Systems der Beute dieser Schnecke, meist Mollusken. Anders als das selektiv in Muskeln wirkende α -Conotoxin GI aus *Conus geographus* blockiert PnIB den neuronalen nikotinischen Acetylcholinrezeptor.

α -Conotoxin PnIB besteht aus 16 Aminosäuren und enthält zwei Cystinbrücken. Die mit 1.1Å aufgelöste Röntgenkristallstruktur, die in der RCSB Protein Data Bank (PDB)

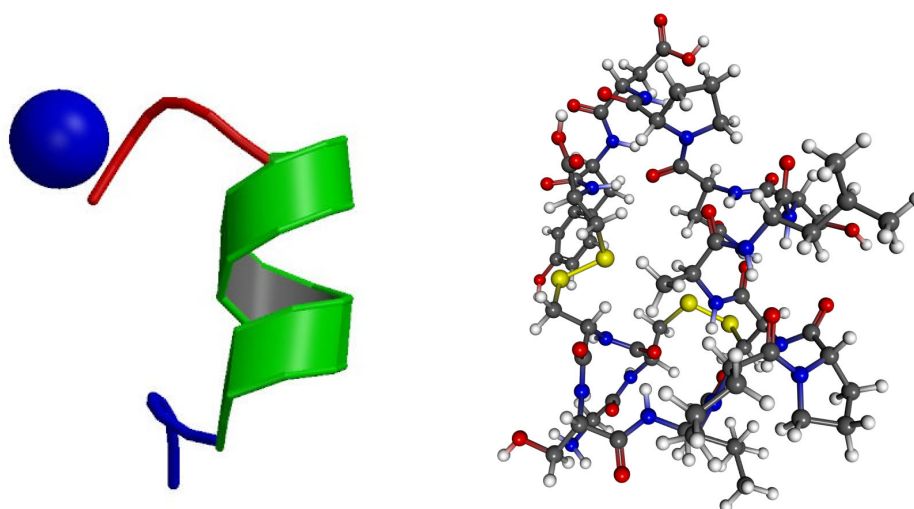


Abbildung 4.10: Vermutete Struktur in hydratisiertem Zustand [68] (links) und die in dieser Arbeit verwendete Geometrie in derselben Orientierung (rechts) von α -Conotoxin Pn1B (1akg).

unter der Kennung 1akg vorliegt, besteht aus 113 Schweratomen, die Wassermoleküle nicht mitgezählt. Pn1B ist eins der kleinsten Peptide in der PDB und eignet sich daher hervorragend für erste Untersuchungen neuer fragmentbasierter Methoden. Abb. 4.10 zeigt die vermutete Struktur in hydratisiertem Zustand.

Die Berechnung dieses Proteins stellt die erste Anwendung des im letzten Abschnitt vorgestellten optimalen Parametersettings dar und kann als Prototyp entsprechender Untersuchungen anderer Proteine herangezogen werden. Die im Einzelnen verwendeten Hilfsprogramme und ihr Zweck sind in Anh. F detailliert aufgelistet.

4.2.1 Vorbereitung des Peptids

Die Röntgenstruktur des Peptids enthält keine Wasserstoffatome. Daher wurde sie zunächst mit SYBYL 7.2 protoniert und die resultierende zwitterionische Struktur in eine neutrale Form umgewandelt. Die Wassermoleküle wurden entfernt. Anschließend wurden die Kernkoordinaten um einen zufälligen Wert zwischen -0.025 und $0.025\text{\AA}$ in jeder Raumrichtung verschoben, um eine deutlich von der optimalen Geometrie abweichende Struktur zu erhalten. Die Koordinaten im PDB-Format des daraus resultierenden Moleküls finden sich in Anh. C.2.1.

Das so erzeugte Protein wurde dann mit dem Programm adma_resfrags in 25 *parent molecules* fragmentiert ($3\text{\AA}$ QM-Umgebungsradius, unendlicher MM-Umgebungsradius), wobei jede Aminosäure außer Glycin und Prolin in ein Backbone- und ein Seitenkettenfragment unterteilt wurde.

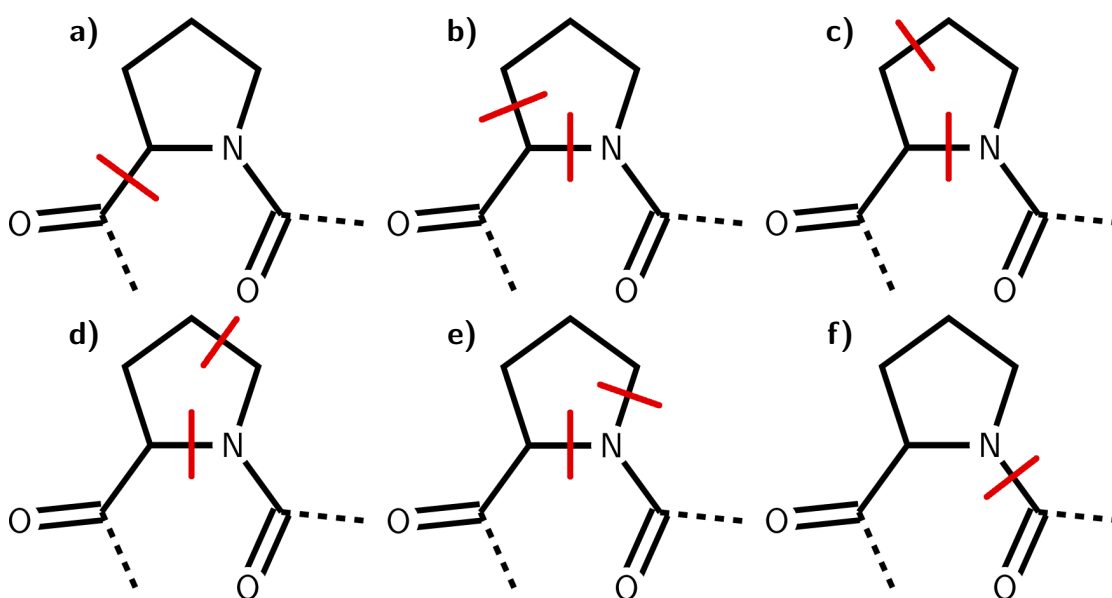


Abbildung 4.11: Mögliche Fragmentierungen von Prolin. Nähere Erläuterungen siehe Text.

Hierbei ergaben sich aus der Anwesenheit mehrerer nah beieinanderliegender GHO-Atome pro *parent molecule* diverse Schwierigkeiten. Bereits in meiner Diplomarbeit hatte sich gezeigt, daß besonders die Fragmentierung von prolinhaltigen Proteinen bei Schnitten durch diese Aminosäure zu Konvergenz- und Orthogonalisierungsproblemen führt [19]. Zur Veranschaulichung des Problems sind in Abb. 4.11 alle im Rahmen des ADMA-Verfahrens denkbaren Schnitte durch Prolin dargestellt. Die in a) dargestellte Variante, bei der zwischen Carbonyl-C und C_α geschnitten und der Prolinring als Ganzes intakt erhalten wird, hat den Nachteil, daß sie nicht dem bei allen übrigen Aminosäuren angewandten Fragmentierungsschema in Rückgrat und Seitenkette entspricht und daher nur sehr schwierig zu implementieren ist. Wird dagegen zwischen C_α und N geschnitten, ergibt sich entweder ein *parent molecule* mit zwei GHO-Atomen am selben Grenzatom (Fälle b) und e)), was im besten Fall zu Konvergenzproblemen aufgrund der großen Nähe der konstantgehaltenen Hilfsorbitale führt. Bei Anwendung der PROJ-Orthogonalisierung allerdings (vgl. Abschn. 2.3.2.1) findet meist ein sofortiger Abbruch der Rechnung aufgrund des vernachlässigten Überlapps zwischen den GHO-Atomen statt. In den beiden anderen Fällen treten auf einer Seite des Schnittes zwei GHO-Atome auf, die sich gegenseitig als Nachbarn besitzen, was im GHO-Verfahren weder implementiert noch sinnvoll ist (Fälle c) und d)). Der starke Überlapp der GHO-GHO-Hilfsorbitale würde auch hier wieder zu einem vorzeitigen Abbruch oder zu deutlichen Konvergenzproblemen führen. Außerdem besitzt die jeweils andere Sei-

te dann zwei GHO-Atome, die sich zumindest sehr nahe sind und ein MM-Atom als gemeinsamen Nachbarn besitzen. Da ein solcher Fall in der besonderen Struktur der GHO-Eingabedatei nicht vorgesehen ist, besteht eine elegante Lösung dieses Problems darin, ein zusätzliches Atom mit Ladung 0 einzuführen, so daß jedes GHO-Atom die korrekte Anzahl an MM-Nachbarn an der richtigen Stelle erhält.

Zuletzt wäre noch ein Schnitt zwischen N und dem Carbonyl-C-Atom der nächsten Aminosäure denkbar (Fall f)). Hierbei würde jedoch eine partiell delokalisierte Bindung gebrochen. Dies ist nach Möglichkeit zu vermeiden und führte in Testrechnungen mit einzelnen Molekülen auch zu deutlich schlechteren Ergebnissen.

Der damit als einziger mögliche Schnitt zwischen C_α und dem Carbonyl-C-Atom läßt eine symmetrische Fragmentierung zwar zu, allerdings wird die QM/MM-Grenze gegebenenfalls sehr weit in den MM-Bereich hinausgeschoben, was die Fragmentgröße und damit die Rechenzeit deutlich erhöht. Daneben sind sp^2 -hybridisierte Kohlenstoff-Atome in partiell delokalisierten Bindungsverhältnissen keine idealen Kandidaten für gut beschreibbare GHO-Atome und das Formulieren einer *allgemein* gültigen Fragmentierungsregel ohne Bezugnahme auf den Aminosäuretyp wird extrem erschwert.

In dieser Arbeit wurde für die Geometrieoptimierung aus pragmatischen Überlegungen heraus eine allgemein auf alle Aminosäuren anwendbare Regel verwendet, die jedoch keine symmetrische Fragmentierung erlaubt. Dabei wird die Seitenkette inklusive C_β in allen Aminosäuren außer Prolin als ein Fragment betrachtet, das als GHO-Atom das C_α des Proteinrückgrates (bzw. die C_α -Atome, falls es sich um eine Cystinbrücke handelt) besitzt. Die Atome $CO-C_\alpha H-NH$ bilden das Rückgratfragment. Das Aminosäurerückgrat wird nun, falls dieses Fragment quantenmechanisch beschrieben werden soll, an den Stellen $N-C_\alpha$ und $C-C_\alpha$ der benachbarten Aminosäuren geschnitten, das rechte Atom ist dabei jeweils das GHO-Atom. Da die Atome der benachbarten Aminosäurerückgrate nur teilweise im *parent molecule* enthalten sind, ergibt sich so eine asymmetrische Fragmentierung.

Verläuft die QM/MM-Grenze durch ein Prolin, so wird entweder die $C-C_\alpha$ -Bindung oder simultan die $N-C_\alpha$ - und die $C_\delta-C_\gamma$ -Bindung geschnitten. Dieser Fall wird beispielsweise in Fragment 13 beobachtet, s. Anh. C.2.2 und Abb. 4.12. Es handelt sich somit um eine Kombination von Fall a) in Abb. 4.11, wenn die C-terminal benachbarte Carbonylgruppe im quantenmechanischen Bereich enthalten ist, und Fall d), falls dies für die N-terminal benachbarte Carbonylgruppe gilt.

Der Verlust der Möglichkeit einer symmetrischen Fragmentierung ist mathematisch nicht zu rechtfertigen. Da jedoch in diesem Abschnitt ausschließlich Gradienten im Zuge einer Geometrieoptimierung berechnet werden, deren Abstandsabhängigkeit vergleichsweise gering ist, und es lediglich darauf ankommt, einen Vergleich zwischen dem GHO-Verfahren und der Absättigung durch Wasserstoff zu ziehen, können die von der Asymmetrie betroffenen Beiträge guten Gewissens als sehr klein betrachtet und damit

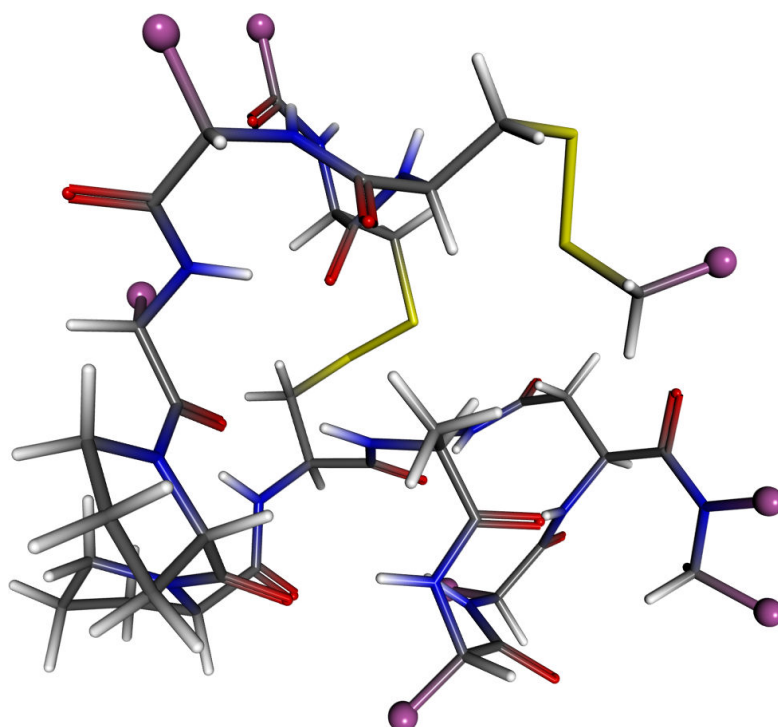


Abbildung 4.12: *Parent molecule* 13 des Peptids 1akg in der beschriebenen Fragmentierung. Die GH-Atome sind als magentafarbene Kugeln kenntlich gemacht. Deutlich sichtbar sind rechts unten die beiden nah beieinanderliegenden GH-Atome des Prolins, die zu deutlichen Konvergenzproblemen führen.

vernachlässigt werden. Dies wäre jedoch bei einer Untersuchung fast ohne quantenmechanische Umgebung oder bei der Berechnung von Dichtematrizen nicht gerechtfertigt.

4.2.2 Berechnungsdetails

Aus den erzeugten PDB-Dateien, die in Anh. C.2.2 beigefügt sind, wurden nun Eingabe- und Referenzdateien erzeugt. Letztere ermöglichen später die Zuordnung der Dichtematrix- und Gradientenelemente zu den Fragmentatomen im *parent molecule*.

Die *parent molecules* wurden nun mit der modifizierten GAMESS-Version berechnet, wobei die folgenden Parameterwerte verwendet wurden:

```
METHOD=[PU/SPX]  
PARCHG=.TRUE.  
CORE=.TRUE.  
SPLIT=.TRUE.  
ATMTYP=NONE
```

Es wurde eine maximale Anzahl von 200 Iterationsschritten erlaubt; dies ist das intern von GAMESS erzwungene Maximum. Die SCF-Berechnung wurde als direkte SCF mit Damping durchgeführt (GAMESS-Parameter DIRSCF=.TRUE., DAMP=.TRUE.). Weitere Konvergenzhilfen wurden nicht verwendet. Eine vollständige Eingabedatei findet sich in Anh. D. Berechnet wurden die ersten sieben Optimierungsschritte. Verglichen wurden die ursprüngliche (PU) und die SPX-Konstruktion mit der Berechnung der durch Wasserstoffe abgesättigten Fragmente und mit der exakten Rechnung.

Anschließend wurden aus den Ausgabedateien mit einem selbstgeschriebenen Programm (s. Anh. F) die Fragmentgradienten extrahiert, die Richtung des tiefsten Abstiegs bestimmt und die Ausgangsgeometrie mit einer festen Schrittweite von 0.5 optimiert. Die *Steepest Descent*-Optimierung beruht darauf, in jedem Schritt den Gradienten der molekularen Energie des Moleküls zu berechnen. Die einzelnen Atomkoordinaten werden dann in Richtung der stärksten Änderung, die durch den normierten Gradientenvektor am Ort der aktuellen Geometrie gegeben ist, verschoben. Dies kann wahlweise mit einer festen Schrittweite oder durch einen Sprung, dessen Weite mittels einer *line search* entlang der Richtung des Gradienten bestimmt wird, geschehen. Die solchermaßen optimierte Geometrie wird dann in die GAMESS-Eingabedateien übertragen und damit der nächste Optimierungsschritt gestartet. Da der *Steepest Descent*-Optimierer in GAMESS nicht zur Verfügung steht, wurden die Optimierungsschritte bei den exakten Berechnungen des gesamten Moleküls ebenfalls mit einem entsprechend angepaßten Programm durchgeführt.

Es wurde bewußt darauf verzichtet, einen effizienteren Optimierungsalgorithmus als *Steepest Descent* anzuwenden, die Geometrieoptimierung bis zur Konvergenz fortzusetzen oder eine rechnerisch sehr aufwendige *line search* durchzuführen, da hier lediglich das grundsätzliche Verhalten der GHO-Atome in einer solchen Untersuchung gezeigt werden soll und so eine optimale Vergleichbarkeit der GHO-, Wasserstoffabsättigungs- und exakten Rechnungen gewährleistet ist. Für praktische Anwendungen empfiehlt sich dagegen z.B. eine Geometrieoptimierung mit dem Optimierer DL-FIND von Johannes Kästner [69], da dieser auf die Behandlung quantenmechanischer Problemstellungen spezialisiert ist. Arbeiten in dieser Richtung werden aktuell durchgeführt.

Die GHO-Fragmentrechnungen und die entsprechenden Rechnungen mit Wasserstoffabsättigung wurden auf dem Tübinger Rechencluster des bwGRiD durchgeführt. Das dort verwendete System ist ein X86-Cluster aus 140 IBM-Bladeserver-HS21XM-Knoten mit jeweils 2 CPU Intel Xeon E5440 (Harpertown), Taktfrequenz 2.83 GHz, 12 MByte Cache, Busgeschwindigkeit 1333 MHz und 16 GByte RAM je Knoten (2 GByte je Core). Als Frontendsystem dient ein IBM-Server x3650 mit der gleichen Ausstattung wie die Rechenknoten. Als Verbindungsnetzwerk wird ein Infiniband-Netzwerk mit doppelter Geschwindigkeit (DDR) verwendet (Voltaire-Switch des Typs Voltaire Grid Director ISR 2012). Da die in GAMESS implementierte Parallelisierung in Verbindung

mit GHO-Atomen noch nicht anwendbar ist und ein Vergleich der benötigten Rechenzeit vorgenommen werden sollte, wurden die Rechnungen auf jeweils einem Prozessor gestartet. Anfangs wurde nach jedem Schritt die finale Fragment-Orbitalinformation dieses Schrittes als Startkonfiguration des nächsten Optimierungsschrittes verwendet, um eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine erfolgreiche Konvergenz zu gewährleisten. Es zeigte sich jedoch, daß hierdurch gegenüber den entsprechenden Berechnungen mit einem Hückel-Guess keine schnellere Konvergenz erreicht wird. Denkbar wäre auch, die mittels FA-ADMA-Verfahren erzeugte Gesamtdichtematrix eines Schrittes zu verwenden, da eine solche Dichtematrix als Startkonfiguration nicht die N -Repräsentierbarkeitsbedingung erfüllen muß, s. Abschn. 2.2.3.2. Dies wurde jedoch nicht untersucht.

Die exakten GAMESS-Rechnungen des unfragmentierten 1akg-Moleküls wurden auf dem Fundy-Cluster des kanadischen *Atlantic Computational Excellence Network* (ACE-net) durchgeführt. Dabei wurde ein SunFire x4600 M2-Nodemodell mit 64 GB RAM verwendet. Die benutzten Prozessoren waren vier Dual-Core AMD Opteron 3.2 GHz, die Kommunikation zwischen den Knoten fand via InfiniBand statt. Das hier verwendete Betriebssystem war Red Hat Enterprise Linux AS 5.3. Die gesamte Rechenzeit für die Geometrieoptimierung betrug 13h 57min 53s. Maximal wurden bei diesen Rechnungen 19.833 GB RAM beansprucht.

4.2.3 Ergebnisse

4.2.3.1 Ergebnis der Geometrieoptimierung

In Tab. 4.3 und 4.4 sind die Ergebnisse der Fragment-Optimierungsrechnungen in Form des RMSD der erzeugten Molekülstrukturen, der berechneten Gradienten und Diagonalelemente der Dichtematrizen zu denen der exakten Rechnungen sichtbar. Die in Abschn. 4.2.1 vorgestellte Fragmentierungsmethode, die hier zum Einsatz kam, erzeugt ausschließlich C_{α} -, C_{β} - und Prolin- C_{γ} -GHO-Atome. Aus Tab. 4.3 ist deutlich zu erkennen, daß die Absättigung durch GHO-Atome selbst für diesen in Abschn. 4.1 als problematisch erkannten Fall der sp^3 -hybridisierten Kohlenstoffatome einen Verlauf der Geometrieoptimierung liefert, der sowohl für die ursprüngliche als auch für die SPX-Konstruktion die völlige Gleichwertigkeit mit der Absättigung durch Wasserstoffatome erkennen läßt. Die mittels FA-ADMA-Verfahren gewonnene Annäherung der exakten Gradienten- und Dichtematrixinformation gelingt ebenfalls in vergleichbarer Qualität, s. Tab. 4.4.

Dies ist bemerkenswert, da bislang keine andere in der Literatur erwähnte Absättigungsmethode in der Lage ist, diese Ergebnisse ähnlich genau zu approximieren. Wasserstoffatome sind als ausgezeichneter Ersatz für fragmentierungsbedingt entfernte Kohlenstoffatome mit vier Nachbarn bekannt [71]. Daß GHO-Atome in der Lage sind, sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome ebenso genau zu approximieren, impliziert die

(in pm)	1	2	3	4	5	6	7
HDUM	0.1303	0.2147	0.2991	0.3651	0.4395	0.5114	0.5795
PU	0.1321	0.2094	0.2922	0.3619	0.4370	0.5061	0.5718
SPX	0.1310	0.2097	0.2910	0.3609	0.4316	0.5064	0.5716

Tabelle 4.3: RMSD der verschiedenen Schritte der Geometrieoptimierung von 1akg mit Wasserstoff (HDUM), der ursprünglichen (PU) und der SPX-Methode als Absättigungsverfahren. Als Referenz dient die exakte Rechnung des vollständigen Moleküls. Die Strukturen wurden zur RMSD-Bestimmung mit Molcad II [70] gematched. Die Werte sind in pm angegeben.

	Gradient				P_{diag}
	x	y	z	gesamt	
HDUM	0.005596559	0.006765470	0.006617157	0.0109945	0.028761
PU	0.005511164	0.006654925	0.006487640	0.0108051	0.028732
SPX	0.005527492	0.006652776	0.006451801	0.0107907	0.028648

Tabelle 4.4: RMSD der im ersten Optimierungsschritt für 1akg berechneten Gradienten und der nach dem FA-ADMA-Verfahren gewonnenen Dichtematrizen mit Wasserstoff (HDUM), der ursprünglichen (PU) und der SPX-Methode als Absättigungsverfahren. Als Referenz dient die exakte Rechnung des vollständigen Moleküls. Die Dichtematrixwerte wurden nicht reskaliert.

generelle Anwendbarkeit dieser Methode in *allen* Fällen, in denen die Absättigung gebrochener Bindungen erforderlich ist. Da in Abschn. 4.1 das GHÖ-Verfahren in sämtlichen alternativen, von der sp^3 -Hybridisierung und Kohlenstoff abweichenden Fällen deutlich bessere Resultate zu liefern imstande war als bei einer entsprechenden Absättigung durch Wasserstoff, kann davon ausgegangen werden, daß sich bei Abweichungen vom hier untersuchten Idealfall eine deutliche Verschiebung der beobachteten Fehler zugunsten des GHÖ-Verfahrens zeigen wird.

Daß die beiden untersuchten Hilfsorbital-Konstruktionsmethoden keine deutlichen Abweichungen voneinander zeigen, liegt ebenfalls in den verwendeten GHÖ-Atomen begründet. Bei C_α - und C_β -GHÖ-Atomen mit sterisch und elektronisch sehr ähnlichen Nachbarn nahe der energetischen Gleichgewichtslage, wie sie hier auftreten, weicht die Bindungsrichtung, wenn überhaupt, nur sehr geringfügig von der konstruierten Bindungsorbitalrichtung im ursprünglichen Verfahren ab. Die Abweichung von der reinen sp^3 -Hybridisierung ist ebenfalls vernachlässigbar, so daß auch die SPX-Konstruktion keine erkennbaren Vorteile bietet. Eine entsprechend andere Fragmentierung würde sich hier, wieder den Befunden aus Abschn. 4.1 folgend, deutlich zugunsten der SPX-Konstruktion auswirken.

	x	y	z
exakt	0.00000000 Å	0.00000000 Å	0.00000000 Å
HDUM	-0.00001453 Å	0.00000251 Å	0.00001487 Å
PU	-0.00001447 Å	0.00000490 Å	0.00001309 Å
SPX	-0.00001437 Å	0.00000381 Å	0.00001250 Å

Tabelle 4.5: Translationsartefakte der Schwerpunktskoordinaten von 1akg durch asymmetrische Fragmentierung für den jeweils ersten Optimierungsschritt, berechnet über die Summe der massengewichteten Verschiebungen der einzelnen Atome. Die Verschiebung ist bei dem gewählten Fragmentradius von 3.0Å vernachlässigbar klein.

4.2.3.2 Translationsartefakte

Das in Abschn. 2.2.3.2 erwähnte Problem der Translations- und Rotationsartefakte bei asymmetrischer Fragmentierung und – in geringerem Ausmaß – bei Fragmentierungen allgemein wurde ebenfalls exemplarisch anhand der Verschiebung des Molekülschwerpunktes untersucht. Hierzu wurde zunächst der Anfangsschwerpunkt des 1akg-Moleküls berechnet. Dann wurden die Atomkoordinaten um die im ersten Optimierungsschritt berechneten Gradientenwerte, gewichtet mit der jeweiligen inversen Atommasse, verschoben und der neue Schwerpunkt als Summe der massengewichteten Atomkoordinaten berechnet,

$$S_u^{\text{alt}} = \sum_{i=1}^N q_{u,i}^{\text{alt}} \cdot m_i. \quad (4.4)$$

$$q_{u,i}^{\text{neu}} = q_{u,i}^{\text{alt}} + \frac{1}{m_i} (\nabla E)_{u,i} \quad (4.5)$$

$$S_u^{\text{neu}} = \sum_{i=1}^N q_{u,i}^{\text{neu}} \cdot m_i \quad (u = x, y, z). \quad (4.6)$$

In Tab. 4.5 ist die Differenz der so erhaltenen Schwerpunktskoordinaten zum Schwerpunkt vor dem Optimierungsschritt angegeben. Zwar ist deutlich erkennbar, daß die Werte von Null verschieden sind, ihre Auswirkungen sind jedoch aufgrund des hinreichend groß gewählten *parent molecule*-Radius' so gering, daß sie nicht ins Gewicht fallen. Bedauerlicherweise kann hier keine Aussage darüber getroffen werden, welcher Anteil der beobachteten Abweichung auf die Fragmentierung an sich zurückzuführen ist und welcher durch die Asymmetrie dieser Fragmentierung bedingt ist. Hierzu wäre eine alternative Berechnung mit einer symmetrischen Fragmentierung und demselben Umgebungsradius erforderlich. Bei dieser würden dann die geänderten *parent molecules* wiederum eine nicht genau bestimmbare Abweichung liefern, so daß eine solche Untersuchung deutlich erschwert wird. Es kann jedoch erwartet werden, daß das

	Zeit
exakt	8h 3min 53s
PU	6h 40min 26s
SPX	7h 1min 46s

Tabelle 4.6: Benötigte Zeit für einen (nicht parallelisiert gerechneten) Iterationsschritt der Geometrieoptimierung von 1akg. Für die fragmentbasierten Berechnungen (PU/SPX) sind die Zeiten gezeigt, die das größte Fragment (Fragment 13) benötigt. Ein Iterationsschritt dauert jeweils so lange wie die Berechnung des größten Fragments, da sämtliche Fragmente parallel zueinander berechnet werden und die Auswertung der Rechnungen nur wenige Sekunden in Anspruch nimmt.

vollständige Vernachlässigen von Gradientenbeiträgen außerhalb des gewählten *parent molecule*-Radius' zu wesentlich geringeren Beiträgen führt als die nur einseitige Berücksichtigung von Beiträgen zwischen Atomen, die einen geringeren Abstand aufweisen als dieser Radius.

4.2.3.3 Untersuchung des zeitlichen Verlaufs der Berechnungen

Sowohl für die fragmentbasierten wie auch für die exakten Berechnungen wurde die zur Durchführung eines Optimierungsschrittes erforderliche Zeit gemessen. Tab. 4.6 zeigt die verschiedenen Zeiten, die für die Berechnung der unterschiedlichen Fragmente benötigt wurden.

Die durch FA-ADMA erzielte Zeitersparnis scheint auf den ersten Blick nur sehr gering zu sein. Betrachtet man Fragment 13 näher, wird jedoch klar, daß die schlechte Konvergenz, bedingt durch das fragmentierte Prolin, die Ursache für die verhältnismäßig lange Fragmentrechenzeit ist. Tatsächlich benötigt die exakte Rechnung nur 16 Iterationen bis zur Konvergenz, während Fragment 13 zwischen 64 und 122 Iterationen benötigt. Die nahe beieinanderliegenden GHO-Atome (in Abb. 4.12 rechts unten zu sehen) erschweren die Konvergenz hier erheblich, da sich die fest besetzten Hilfsorbitale stark überlappen und eine entsprechende Reaktion der Orbitale auf diese Überlappung aufgrund der Fixierung der Orbitale nicht möglich ist. Es kann daher als prinzipielle Empfehlung ausgesprochen werden, daß der Abstand zwischen zwei GHO-Atomen nach Möglichkeit größer als drei Bindungslängen gewählt werden sollte. Im Fall des Prolins bedeutet dies, ausschließlich den Schnitt zwischen Carbonyl-C und C_α zuzulassen.

4.2.3.4 Abschließende Bemerkung

Die hier gewählten Bedingungen wurden bewußt so festgelegt, daß sie einer möglichen realen Problemstellung entsprechen. Sie wurden nicht auf die spezifischen Stärken der GHO-Atome hin optimiert. Daß diese unter solchen Bedingungen die beobachteten

ausgezeichneten Ergebnisse liefern, prädestiniert sie daher für die Verwendung in fragmentbasierten und QM/MM-Verfahren.

5 Zusammenfassung und Ausblick

5.1 Zusammenfassung der in dieser Arbeit erzielten Fortschritte und Ergebnisse

Das Hauptziel dieser Arbeit war, das *Generalized Hybrid Orbitals*(GHO)-Verfahren zur Absättigung gebrochener Bindungen in fragmentbasierten und QM/MM-Verfahren für eine große Bandbreite an Anwendungen verfügbar zu machen und seine wesentlichen Schwächen zu beseitigen. Dieses Ziel wurde vollständig erreicht. Die Implementierung des Verfahrens in GAMESS wurde unter Beachtung der Programmierungsrichtlinien zur Speicherhandhabung durchgeführt, wobei gleichzeitig die Verwendung von Punktladungen in GAMESS außerhalb von GHO- und CHARMM-Berechnungen oder anderen Spezialfällen ermöglicht wurde. Die Anzahl der verwendbaren GHO-Atome wurde dabei von fünf auf 200 erhöht.

Des weiteren wurden verschiedene alternative Konstruktionsmethoden (PROPER, SP2, SPX) für die Hybridorbitale entwickelt und implementiert, die besonders bei nicht sp^3 -hybridisierten GHO-Atomen deutlich bessere Ergebnisse liefern als die ursprüngliche Konstruktion. Hierbei ist insbesondere die Beachtung des Zusammenfallens von Bindungs- und Bindungsorbitalrichtung als wesentlicher Unterschied zur ursprünglichen Konstruktion von Pu *et al.* zu erwähnen. Die Besetzung der Hilfsorbitale wurde, den Besonderheiten dieser Konstruktionsmethoden folgend, angepaßt. Für jede der neu entwickelten Konstruktionen wurden die Gradientenbeiträge der Hilfsorbitale für die MM-Nachbaratome hergeleitet und ihre Berechnung implementiert, was vor allem für QM/MM-Fragestellungen von Relevanz ist. Notwendige Änderungen und Erweiterungen für die Verwendung von Stickstoffatomen wurden für jede der Konstruktionen ausgearbeitet und im Programmcode berücksichtigt.

Die Verwendung von *split valence*-Basissätzen und die Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen auf GHO-Atomen wurde für beliebig viele Atome ermöglicht. Dabei wurde von der ursprünglichen Art und Weise abgewichen, in der die $1s$ -Orbitale behandelt wurden. Statt das innere Orbital eines GHO-Atoms als im SCF-Verfahren veränderbar zu implementieren, wurde es als fest besetztes zusätzliches Hilfsorbital eingebunden. Die Realisierung der Verwendbarkeit von *split valence*-Basissätzen auf GHO-Atomen weicht ebenfalls von der vermutlich beabsichtigten Weise ab und wurde erstmals in einer lauffähigen Weise implementiert. Es stellte sich heraus, daß die gleichzeitige Ver-

wendung dieser Basissätze auf GHO-Atomen mit $1s$ -Orbitalen der Verwendung nur einer oder keiner dieser Optionen deutlich vorzuziehen ist.

Es wurde gefunden, daß die Plazierung der GHO-Atompartialladung im Kern geringfügig bessere Ergebnisse liefert als für die ursprünglich implementierte Verteilung auf die Hilfsorbitale. Alternative Verteilungen der übrigen Elektronen auf die Hilfsorbitale im Verhältnis der Valenz- oder Gesamtelektronenzahlen der MM-Nachbaratome wurden ebenfalls untersucht. Hierbei ergab sich jedoch, daß eine Gleichverteilung im Sinne der bisherigen Implementierung keine gravierenden Nachteile mit sich bringt.

Die Auswirkungen der verschiedenen Veränderungen am GHO-Verfahren wurden zum einen an einer Serie kleiner Moleküle untersucht. Dies ergab, daß bei Verwendung von *split valence*-Basissätzen im quantenmechanischen Teilsystem ein solcher Basissatz auf den GHO-Atomen in Verbindung mit der Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen, der SPX-Konstruktion der Hilfsorbitale, der Plazierung der GHO-Partialladung im Kern des GHO-Atoms und der Verteilung der Elektronen entsprechend des Hybridisierungsgrades der Hilfsorbitale die besten Resultate liefert. Dieser Befund wurde durch eine Geometrieoptimierung des kleinen Peptids α -Conotoxin PnIB (PDB-Code 1akg) bestätigt, die sowohl mit den exakten Hartree-Fock-Gradienten als auch mit fragmentbasiert berechneten Gradienten mit GHO- und Wasserstoffabsättigung durchgeführt wurden. Die GHO-Absättigung liefert dabei selbst unter für diese Absättigungsmethode sehr ungünstigen Bedingungen Geometrien, die den mit Wasserstoff-Absättigung erhaltenen Geometrien gleichwertig sind. Im allgemeinen Fall, wenn nicht nur sp^3 -hybridisierte Kohlenstoffatome als GHO-Atome auftreten, werden die durch die Absättigung verursachten Fehler durch die Verwendung von GHO-Atomen gegenüber Wasserstoffatomen um bis zu 50% verringert. Dies ermöglicht eine deutliche Verkleinerung der zum Erzielen der benötigten Qualität erforderlichen Größe der *parent molecules*. Die Rechenzeit solcher Vorhaben kann dadurch drastisch gesenkt werden.

5.2 Ausblick und zukünftige Anwendungen

Die vorliegende Arbeit stellt den Abschluß der Weiterentwicklung des GHO-Verfahrens als parametrisierungsfreie Methode für Restricted-Hartree-Fock-Berechnungen dar. Erweiterungen auf fest parametrisierte d -Hilfsorbitale sowie aufwendige Parametrisierungen für Spezialfälle sind zwar denkbar, führen jedoch weg von der beabsichtigten Verwendbarkeit als *ab initio*-Verfahren. Auch die Implementierung alternativer Atomtypen wie Sauerstoff, Schwefel, Phosphor oder Silizium als GHO-Atome ist ohne großen Aufwand möglich, stellt aber aufgrund der relativen Seltenheit anderer gerüstbildender Atome als Kohlenstoff und Stickstoff in den untersuchten Makromolekülen nur einen marginalen Zuwachs an Vielseitigkeit dar. Im Fall der Elemente der dritten Periode stellt sich darüber hinaus die Frage nach dem Sinn einer festen Ladungsbesetzung der

Hilfsorbitale, da das Verhalten dieser Atome, begründet durch ihre deutlich höhere Polarisierbarkeit, möglicherweise nicht adäquat mit GHO-Orbitalen beschreibbar ist.

Die Erweiterung der quantenmechanischen Verfahren, für die das modifizierte GHO-Verfahren anwendbar ist, auf das Unrestricted- und Restricted-Open-Shell-Hartree-Fock-Verfahren (UHF/ROHF) sowie die Dichtefunktionaltheorie (DFT) bereitet ebenfalls nur geringfügige Schwierigkeiten, da die grundsätzliche Implementierung bereits existiert [16,17]. Während die UHF-Programmteile bereits in der vorliegenden GAMESS-Version lauffähig implementiert sind, müssen zur Anwendung in der Dichtefunktionaltheorie die entsprechenden Modifikationen von der (momentan noch nicht öffentlich verfügbaren) GAMESSPLUS-Version in die selbständig lauffähige Version übertragen werden. Eine kürzlich erschienene Veröffentlichung von Gordon *et al.* behandelt die analoge Implementierung eines *Open-Shell-Formalismus* im FMO-Verfahren [72], über das jedoch ausschließlich molekulare Energien zugänglich sind.

Prinzipiell ist das aus dieser Arbeit hervorgegangene GHO-Verfahren in allen Fällen mit Gewinn einsetzbar, die bisher mit anderen Absättigungsmethoden behandelt wurden, insbesondere jedoch in solchen, bei denen bislang nur mit Wasserstoffatomen gearbeitet werden konnte. Außer für den Fall rein proteinbasierter Probleme, die mit Hilfe der fest parametrisierten *frozen orbitals*-LSCF-Bibliothek von Friesner *et al.* in ähnlicher Qualität berechnet werden können, existiert keine andere Absättigungsmethode, die dieselbe Qualität zu liefern imstande ist. Bei fragmentbasierten DNA- oder RNA-Berechnungen ist die Verwendung von GHO-Atomen allen anderen bisher entwickelten Methoden deutlich vorzuziehen, da eine Fragmentierung hier nicht ohne das Brechen deutlich polarisierter Bindungen oder das Ersetzen von sp^2 -hybridisierten Stickstoffatomen beim Schnitt zwischen Nukleinsäure und Ribosering möglich ist. Unter den wenigen parametrisierungsfreien oder -armen Methoden existiert bislang keine vergleichbare Alternative.

Eine in unserer Arbeitsgruppe bereits begonnene Anwendung besteht in der Untersuchung des in der Einleitung erwähnten Fluoreszenzproteins asFP595. Dieses Protein liegt in mehreren unterschiedlichen Konformationen vor, die sich bei Bestrahlung mit Licht einer bestimmten Wellenlänge ineinander umwandeln [73]. Es stellt damit den Prototyp eines mit Licht schaltbaren Bausteins für molekulare Schaltungen dar. In einer fragmentbasierten Untersuchung soll nun zunächst festgestellt werden, ob sich die experimentell gefundenen Energiedifferenzen dieser Konformere reproduzieren lassen. In einem zweiten Schritt wird dann entweder eine Reaktionsstudie über diese Umwandlung oder – abhängig von der Verfügbarkeit der UHF-Version des modifizierten GHO-Verfahrens – eine Untersuchung der Geometrieveränderung im angeregten Zustand folgen. Die Berechnung solcher Zustände stellt eine besondere Herausforderung für fragmentbasierte Verfahren dar, da hier oft sehr langreichweitige Veränderungen der elektronischen Struktur auftreten, was vergleichsweise große Fragmente erfordert.

Im Fall des asFP595-Moleküls muß demnach mindestens der gesamte Chromophor mit der UHF-Theorie beschrieben werden.

Prädestiniert ist das GHO-Verfahren für Berechnungen, bei denen Korrelationsmethoden zum Einsatz kommen. Hier reicht die mittels Wasserstoff-Absättigung erreichte Qualität nicht mehr aus, zumal die dabei nicht verwertbaren Orbital-Orbital-Wechselwirkungen im Grenzbereich eine wesentlich größere Rolle spielen. Eine mögliche Anwendung, die bereits in Betracht gezogen wurde, bislang aber nicht in Angriff genommen werden konnte, ist die Kombination mit der *Method of Increments* von H. Stoll und B. Paulus [74–78]. Diese macht sich, ähnlich wie das FA-ADMA-Verfahren, die starke Abstandsabhängigkeit von Korrelationseffekten zunutze und basiert auf einer Differenzierung der Wechselwirkungen nach steigendem Abstand, die dann inkrementell aufaddiert werden.

Weitere Anwendungsbereiche liegen in der Spektrensimulation. Hier ist zunächst die Simulation von NMR-Daten zu nennen. In unserer Arbeitsgruppe werden aktuell chemische Verschiebungen von Proteinen fragmentbasiert berechnet. Dies dient unter anderem der Verifizierung von Proteinstrukturvorschlägen, die auf der Grundlage von *Nuclear Overhauser Effect*(NOESY)-Spektrendaten gewonnen wurden und für die in der jüngeren Vergangenheit eine deutlich höhere Anfälligkeit für Fehlinterpretationen gefunden wurde als beispielsweise für röntgenkristallografische Strukturbestimmungen [79]. Quantenchemisch berechnete chemische Verschiebungen stellen hier eine fundierte Grundlage zur Überprüfung solcher Strukturen dar. Dabei ist das Berücksichtigen einer großen quantenmechanischen Umgebung essentiell, da die für die chemische Verschiebung wesentlichen Wechselwirkungen erst bei Anwendung eines vergleichsweise großen Radius' der *parent molecules* in ausreichender Qualität in die Berechnung eingehen. Für verschiedene Proteine wurden in unserer Arbeitsgruppe kürzlich Werte für Umgebungsradien bestimmt. Diese sind aber noch Gegenstand weiterer Untersuchungen. Je nach Protein wurde dabei bei Wasserstoff-Absättigung ein *parent molecule*-Radius von etwa 6 bis 7 Å gefunden, der mindestens berücksichtigt werden muß. Besonders starke Einflüsse werden bei der Existenz aromatischer Gruppen beobachtet, die durch ihre Ringströme sehr langreichweitig mit anderen Atomen wechselwirken. Durch die genauere Approximation des Grenzbereichs zwischen QM- und MM-System mit GHO-Atomen können hier deutlich kleinere Fragmente verwendet und damit eine Beschleunigung der Rechenabläufe erzielt werden.

Bei einer zu erwartenden (und relativ unaufwendig zu realisierenden) Erweiterung des FA-ADMA-Verfahrens auf Hessematrix-Berechnungen sind vor allem *Vibrational Circular Dichroism*(VCD)-, *Raman Optical Activity*(ROA)- und andere Spektrenberechnungen als weitere Anwendungsbereiche zu nennen. Diese basieren auf TD-DFT-Berechnungen, welche für große Moleküle außerordentlich aufwendig sind, da sie – aufgrund fehlender analytischer Ausdrücke für die Ableitungen bestimmter Wechselwirkungen – auf rechenintensiven numerischen Näherungen basieren. Das größte bis-

her in Bezug auf solche Spektren untersuchte Molekül ist die β -Domäne von Ratten-Metallothionein mit etwas über 400 Atomen [80]. Die Anwendung von GHO-Atomen in Verbindung mit fragmentbasierten Hessematrixberechnungen wäre in solchen Fragestellungen von enormem Vorteil, da wesentlich größere Moleküle als das erwähnte Protein zugänglich wären. Die Verwendung einer Absättigungsmethode, die Wechselwirkungen mit dem QM/MM-Grenzbereich in ausreichender Qualität approximiert, ist hier essentiell.

Da das GHO-Verfahren prinzipiell in jedes quantenmechanische Computerprogramm mit vergleichsweise wenig Aufwand implementiert werden kann, ließen sich etliche weitere Anwendungsmöglichkeiten anführen. Da es sich um eine parametrisierungsfreie Methode handelt, muß keine Anpassung an etwaige neue Stoffklassen vorgenommen werden, was bei anderen Verfahren oft unumgänglich ist.

A Herleitungen

A.1 Ableitung der in den verschiedenen Konstruktionen verwendeten Einheitsvektoren nach den MM-Koordinaten

Ableitung der GHO-MM-Bindungsvektoren nach den MM-Koordinaten:

$$\frac{\partial \overrightarrow{\text{BV}}}{\partial x_{i,\text{U}}} = \frac{\partial [\vec{e}_x(x_{x,\text{V}} - x_{x,\text{B}}) + \vec{e}_y(x_{y,\text{V}} - x_{y,\text{B}}) + \vec{e}_z(x_{z,\text{V}} - x_{z,\text{B}})]}{\partial x_{i,\text{U}}} \quad (\text{A.1})$$

$$= \begin{cases} \vec{e}_i & (\text{V} = \text{U}) \\ 0 & (\text{V} \neq \text{U}) \end{cases} \quad (\text{A.2})$$

Ableitung des Betrags der GHO-MM-Bindungsvektoren nach den MM-Koordinaten:

$$\frac{\partial |\overrightarrow{\text{BU}}|}{\partial x_{i,\text{U}}} = \frac{\partial \sqrt{(x_{x,\text{U}} - x_{x,\text{B}})^2 + (x_{y,\text{U}} - x_{y,\text{B}})^2 + (x_{z,\text{U}} - x_{z,\text{B}})^2}}{\partial x_{i,\text{U}}} \quad (\text{A.3})$$

$$= \frac{1}{2|\overrightarrow{\text{BU}}|} \frac{\partial (x_{i,\text{U}} - x_{i,\text{B}})^2}{\partial x_{i,\text{U}}} \quad (\text{A.4})$$

$$= \frac{x_{i,\text{U}} - x_{i,\text{B}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|} \quad (\text{A.5})$$

$$= \frac{\frac{\partial \overrightarrow{\text{BU}}}{\partial x_{i,\text{U}}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|} \quad (\text{A.6})$$

Allgemeine Ableitung beliebiger normierter Vektoren unter Verwendung obiger Beziehungen:

$$\partial \vec{n}_{\overrightarrow{\text{BU}}} = \partial \frac{\overrightarrow{\text{BU}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|} = \frac{|\overrightarrow{\text{BU}}| \partial \overrightarrow{\text{BU}} - \frac{\overrightarrow{\text{BU}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|} \partial \overrightarrow{\text{BU}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|^2} \quad (\text{A.7})$$

$$= \left(\frac{1}{|\overrightarrow{\text{BU}}|} - \frac{\overrightarrow{\text{BU}}}{|\overrightarrow{\text{BU}}|^3} \right) \partial \overrightarrow{\text{BU}} \quad (\text{A.8})$$

A.2 Ableitung der Rotationsmatrix T_q nach den Koordinaten der MM-Nachbaratome

Der Lesbarkeit halber wurde in der folgenden Herleitung der GH-Atom-Index q weggelassen. Alle Koordinaten, nach denen abgeleitet wird, gehören zu den MM-Nachbarn des jeweils betrachteten GH-Atoms. Die Ableitungen nach Koordinaten anderer MM-Nachbarn sind gleich Null.

$$\vec{n}_{x'} = -N (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}}) \quad (\text{A.9})$$

$$\frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,U}} = - \frac{\partial N_{x'} (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}})}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.10})$$

$$= - \frac{\partial N_{x'}}{\partial x_{i,U}} (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}}) \quad (\text{A.11})$$

$$- N \frac{\partial (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}})}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.12})$$

$$\frac{\partial (\vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Y}} + \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{Z}})}{\partial x_{i,U}} = \frac{\partial \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{U}}}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.13})$$

$$\vec{z}' = \vec{n}_{x'} \times \overrightarrow{\mathbf{B}\mathbf{X}} \quad (\text{A.14})$$

$$\frac{\partial \vec{z}'}{\partial x_{i,U}} = \frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,U}} \times \overrightarrow{\mathbf{B}\mathbf{X}} + \vec{n}_{x'} \times \frac{\partial \overrightarrow{\mathbf{B}\mathbf{X}}}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.15})$$

$$\frac{\partial \vec{n}_{z'}}{\partial x_{i,U}} = \frac{|\vec{z}'| \partial \vec{z}' - \frac{\vec{z}'}{|\vec{z}'|} \partial \vec{z}'}{|\vec{z}'|^2} \quad (\text{A.16})$$

$$\vec{n}_{y'} = \vec{n}_{z'} \times \vec{n}_{x'} \quad (\text{A.17})$$

$$\frac{\partial \vec{n}_{y'}}{\partial x_{i,U}} = \frac{\partial \vec{n}_{z'}}{\partial x_{i,U}} \times \vec{n}_{x'} + \vec{n}_{z'} \times \frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.18})$$

A.3 Ableitung der Hybridisierungsmatrix B_q nach den Koordinaten der MM-Nachbaratome

Die Herleitung der Ableitungen der Matrizen B_q erfolgt durch exzessives Anwenden der Kettenregel.

Ableitung des Skalarprodukts $k = \vec{n}_{x'} \cdot \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{U}}$:

$$\frac{\partial k}{\partial x_{i,U}} = \frac{\partial \vec{n}_{x'}}{\partial x_{i,U}} \cdot \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{U}} + \vec{n}_{x'} \cdot \frac{\partial \vec{n}_{\mathbf{B}\mathbf{U}}}{\partial x_{i,U}} \quad (\text{A.19})$$

Ableitung des s -Anteils des aktiven Hybridorbitals $c_{s,\mathbf{B}} = \sqrt{k/(1+k)}$:

$$\frac{\partial c_{s,\mathbf{B}}}{\partial x_{i,\mathbf{U}}} = \frac{\partial c_{s,\mathbf{B}}}{\partial k} \frac{\partial k}{\partial x_{i,\mathbf{U}}} \quad (\text{A.20})$$

$$= \frac{1}{2c_{s,\mathbf{B}}(1+k)^2} \frac{\partial k}{\partial x_{i,\mathbf{U}}} \quad (\text{A.21})$$

Ableitung der Matrixelemente der Matrix $\mathbf{B}_q$:

$$\frac{\partial \mathbf{B}_q}{\partial c_{s,\mathbf{B}}} = \begin{pmatrix} 1 & -\sqrt{\frac{12c_{s,\mathbf{B}}^2}{3-3c_{s,\mathbf{B}}^2}} & -\sqrt{\frac{12c_{s,\mathbf{B}}^2}{3-3c_{s,\mathbf{B}}^2}} & -\sqrt{\frac{12c_{s,\mathbf{B}}^2}{3-3c_{s,\mathbf{B}}^2}} \\ -\frac{c_{s,\mathbf{B}}}{\sqrt{1-c_{s,\mathbf{B}}^2}} & -\frac{\sqrt{3}}{3} & -\frac{\sqrt{3}}{3} & -\frac{\sqrt{3}}{3} \\ 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 \end{pmatrix}. \quad (\text{A.22})$$

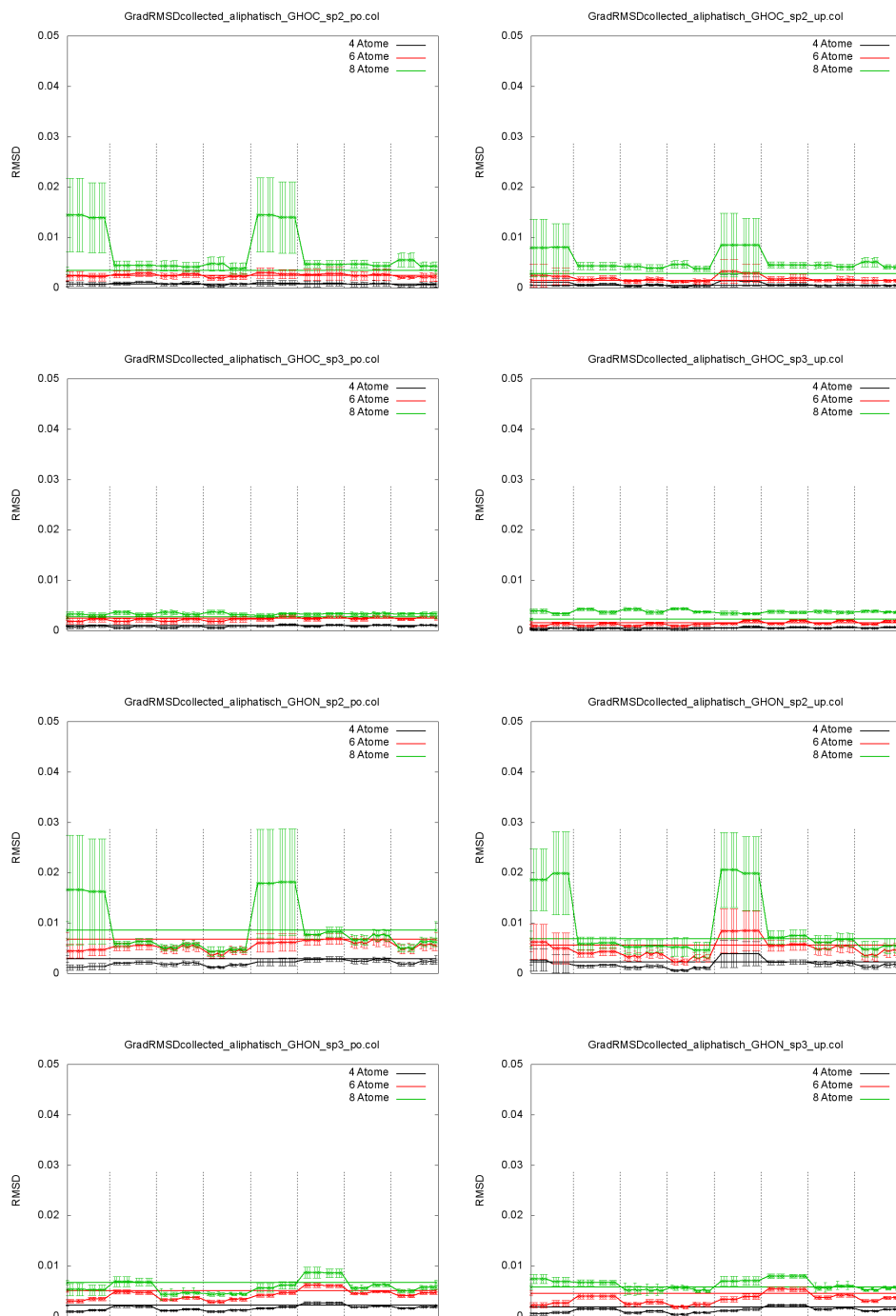
B Ergebnisse der Testrechnungen

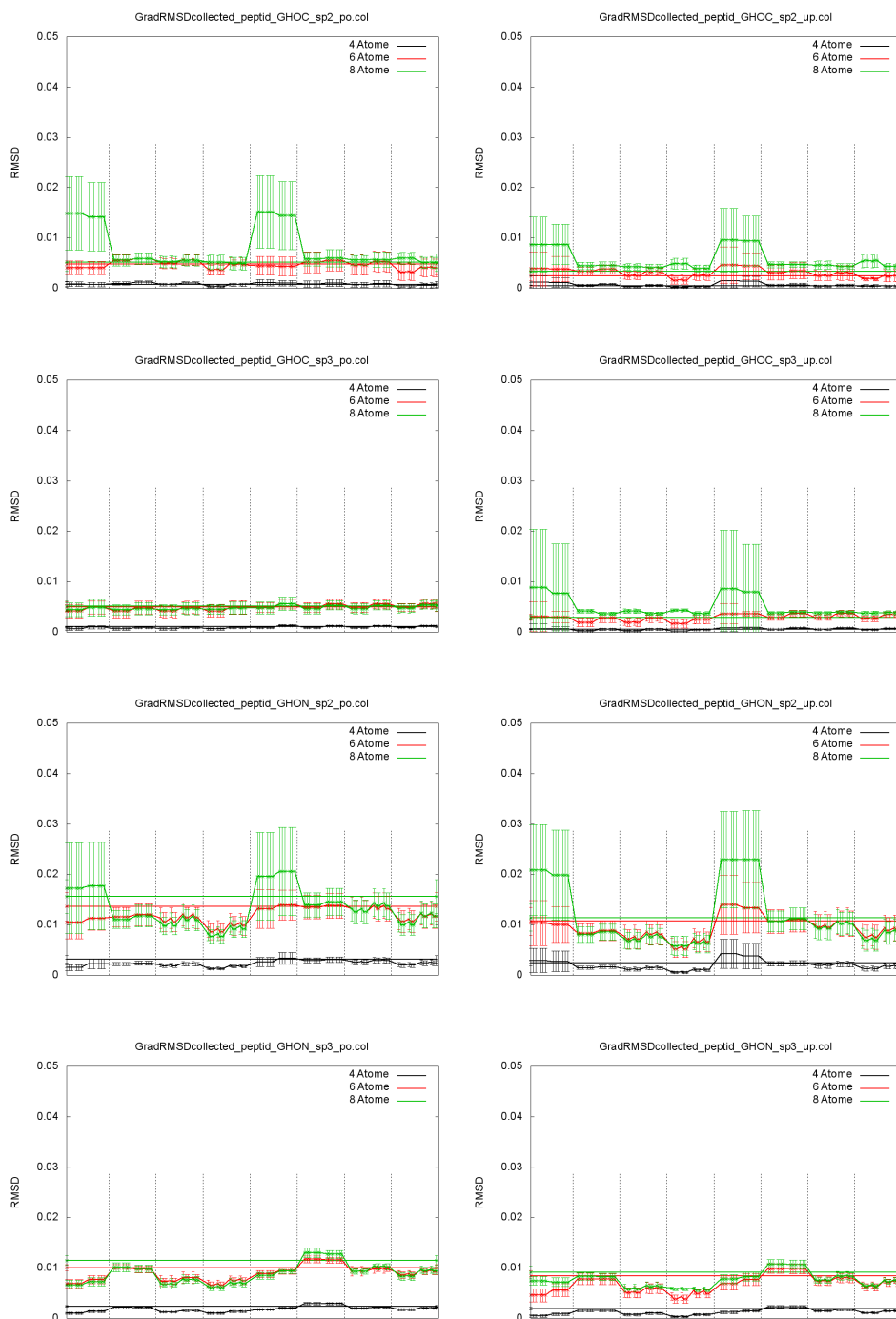
Die dargestellten Ergebnisse sind jeweils Abweichungen zum exakten Wert, berechnet gemäß Gl. 4.1-4.3. Sie werden wie folgendermaßen gelesen:

- Der angegebene Dateiname enthält die Informationen über den untersuchten GHO-Atomtyp, die Bindungskonfiguration und die Polarisierung des Moleküls (po = zwitterionisch, up = neutral).
- Die oberste Ebene entspricht einer Unterteilung in rechte und linke Hälfte eines Diagramms. Links sind die Ergebnisse für eine Lokalisierung der GHO-Partialladung *in den Hybridorbitalen*, rechts für eine Lokalisierung *im Kern* zu sehen.
- Die zweite Ebene unterteilt jede dieser Hälften in vier Teile, die den vier Hybridorbitalstrukturen PU, PROPER, SP2 und SPX (v.l.n.r.) entsprechen.
- Jeder dieser Blöcke enthält wiederum vier deutlich unterscheidbare Niveaus, die den vier möglichen Kombinationen der Parameter CORE und SPLIT entsprechen (v.l.n.r.: CORE=SPLIT=.FALSE.; CORE=.FALSE.,SPLIT=.TRUE.; CORE=.TRUE.,SPLIT=.FALSE.; CORE=SPLIT=.TRUE.).
- Die einzelnen Niveaus bestehen aus den drei Werten, die der unterschiedlichen Gewichtung der Elektronenzahlen der MM-Nachbaratome bei der Ladungsverteilung in die Hilfsorbitale entsprechen (v.l.n.r.: NONE, VALE, FULL).
- Jeder Wert wird durch Mittelung über die fünf (bzw. bei SPX und sp^2 -hybridisierten GHO-Atomen vier) Testmoleküle erhalten.
- Die durchgezogene Linie kennzeichnet das Ergebnis der entsprechenden Rechnung mit Wasserstoffabsättigung.

B.1 STO-3G als Basissatz im QM-Teilsystem

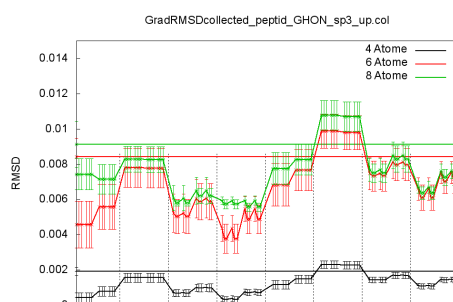
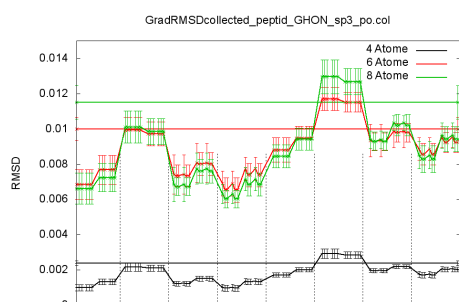
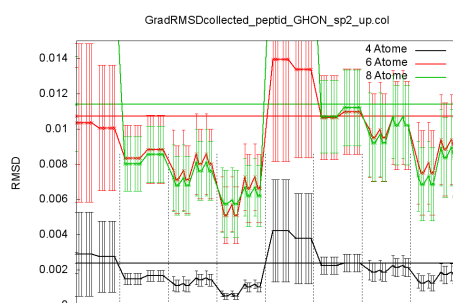
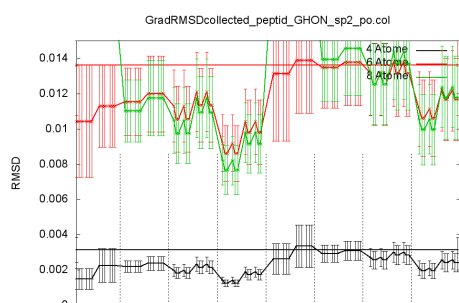
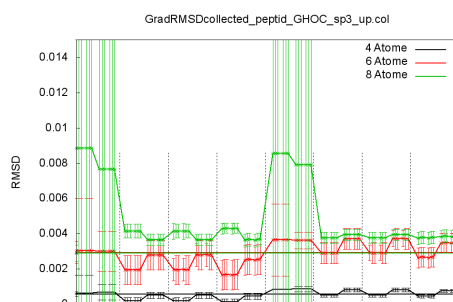
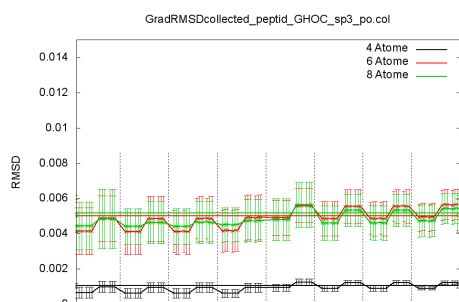
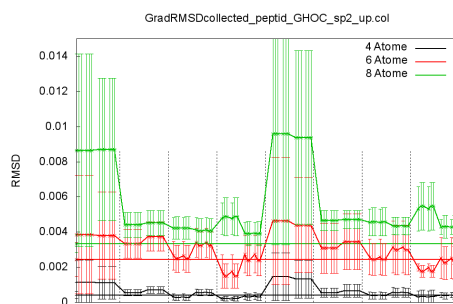
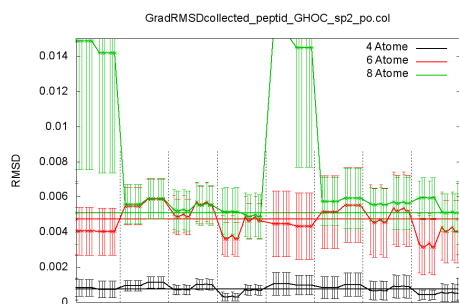
B.1.1 Gradienten



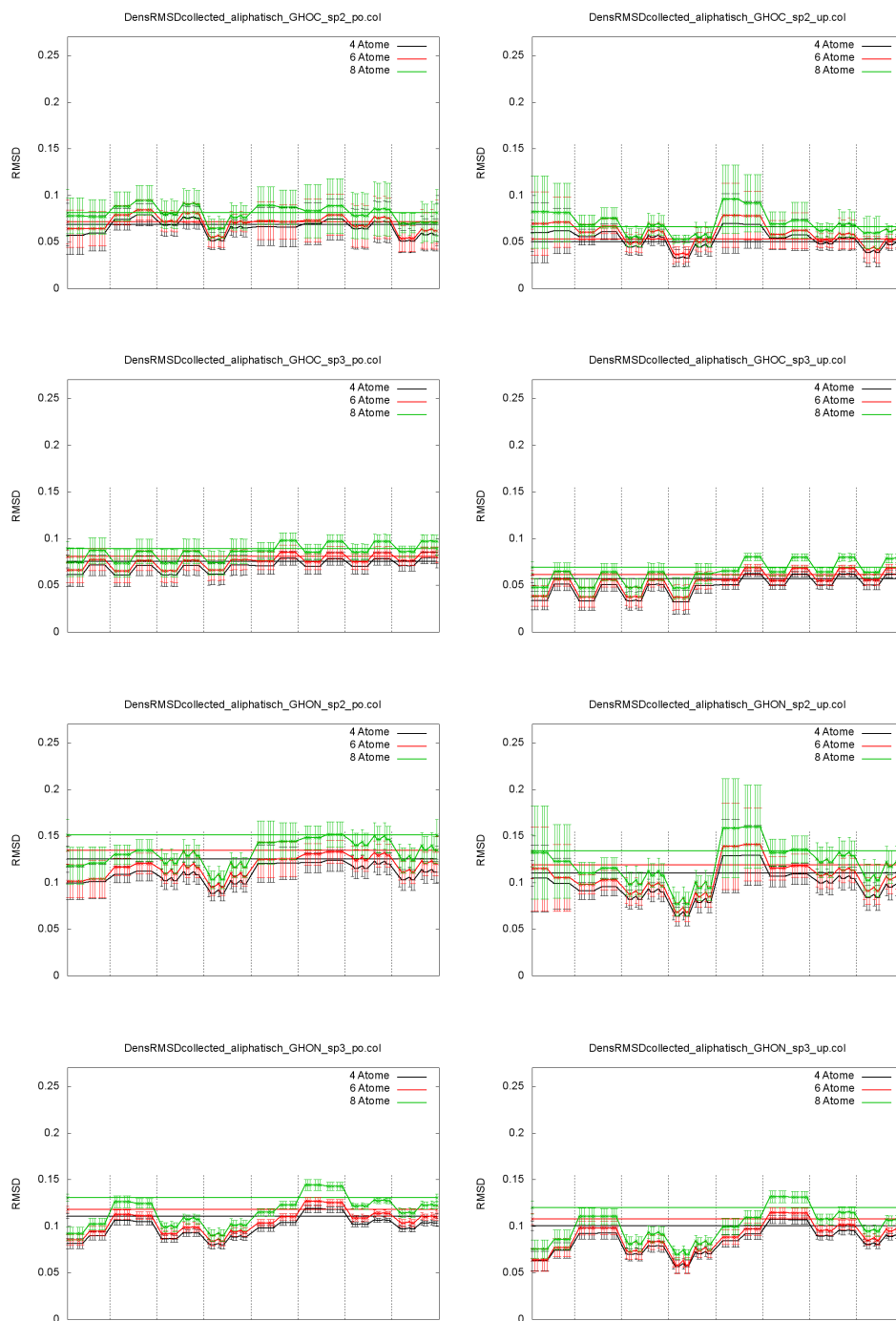


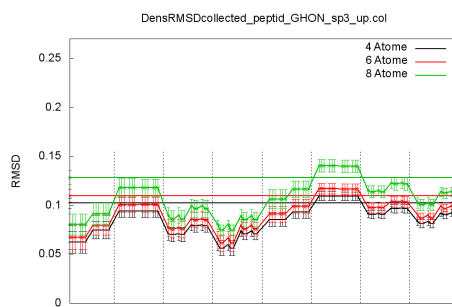
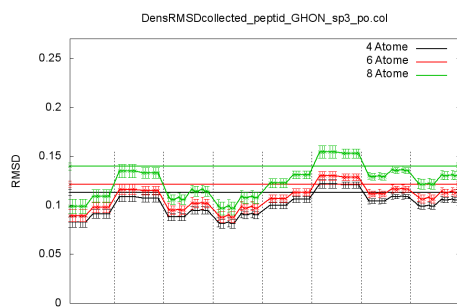
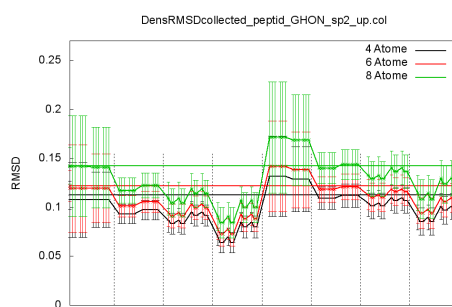
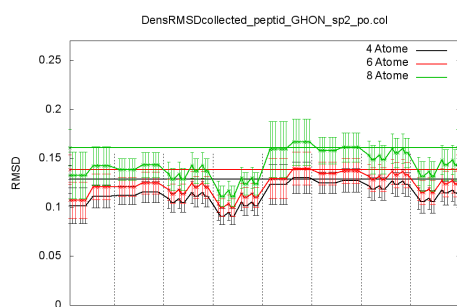
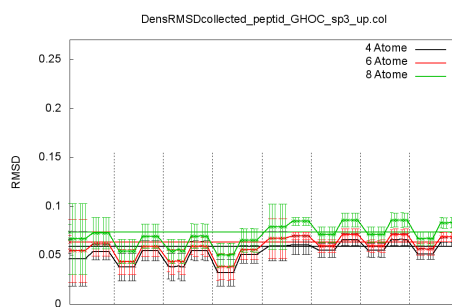
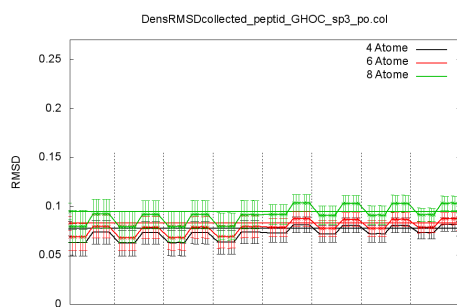
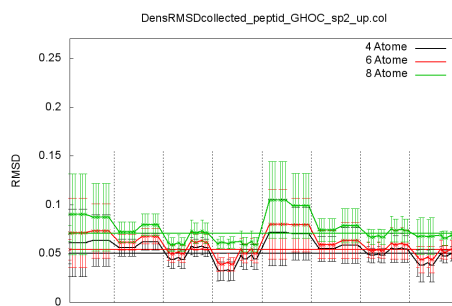
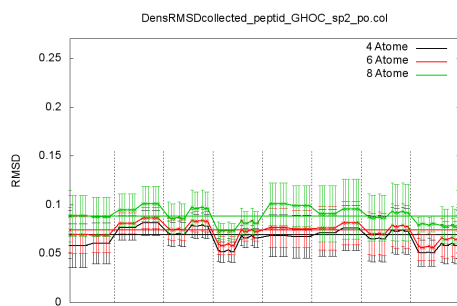
B.1.2 Vergrößerte Ansicht der Gradienten



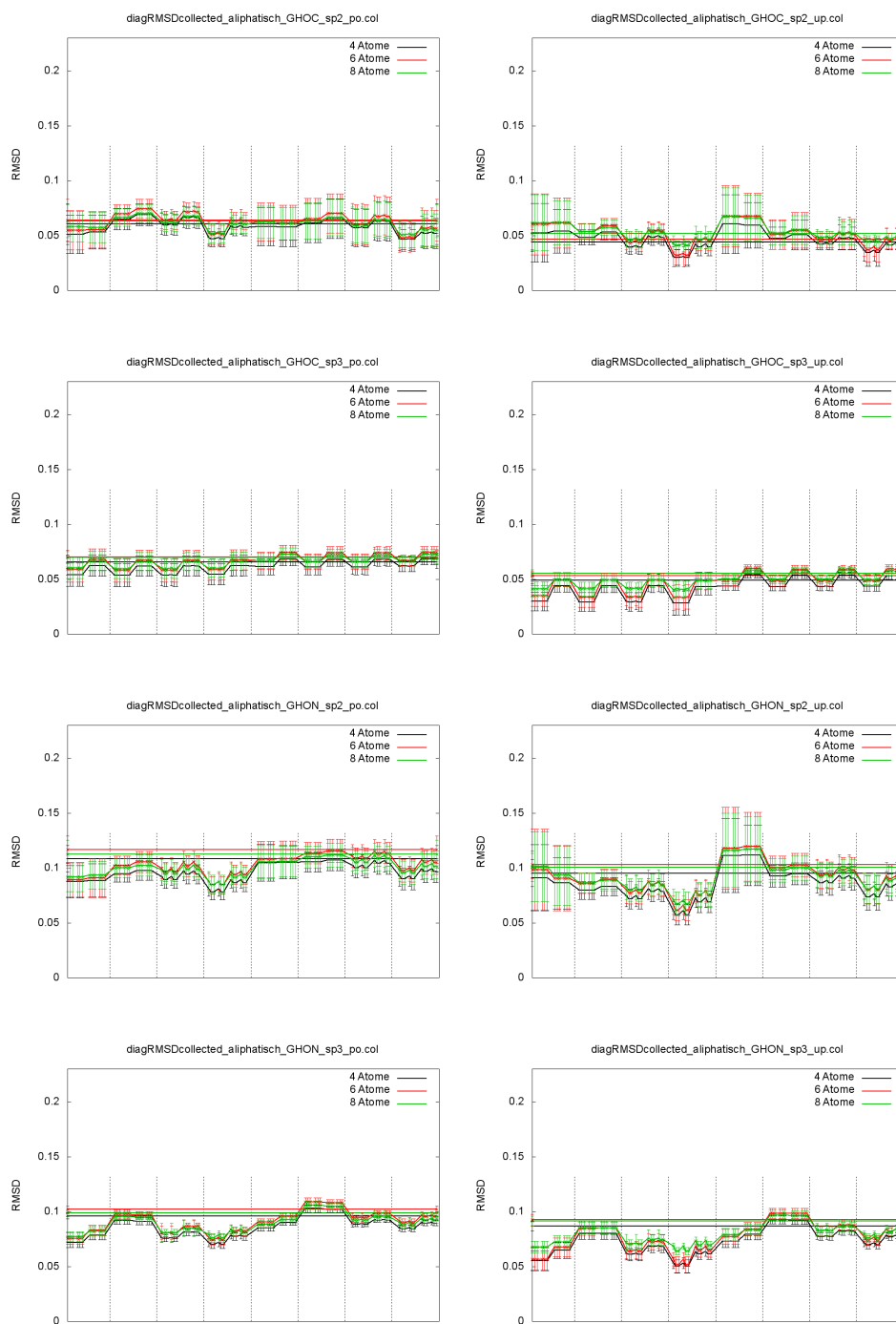


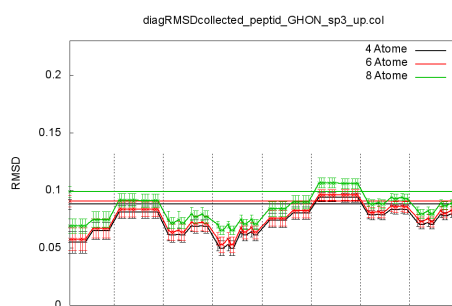
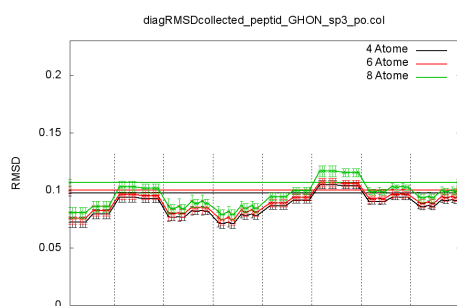
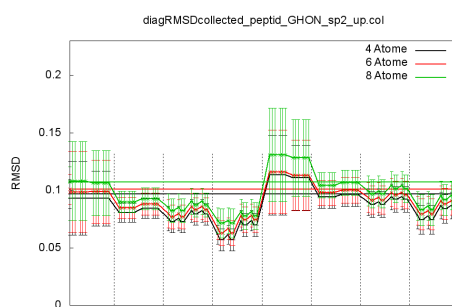
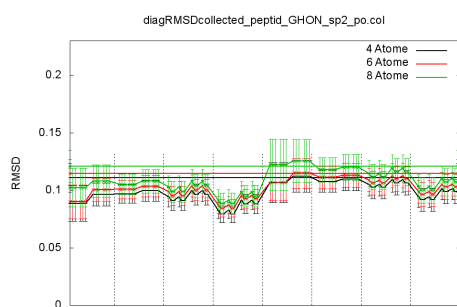
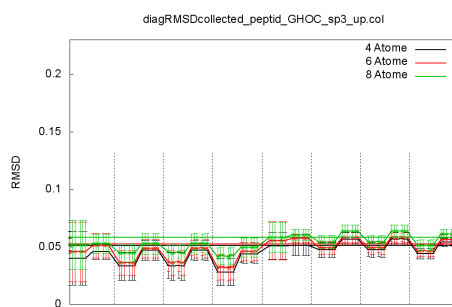
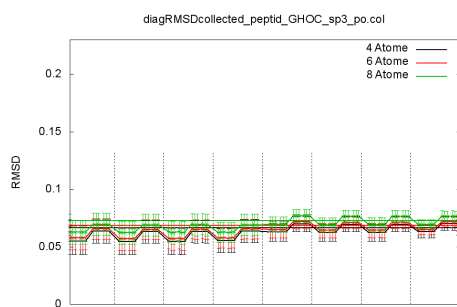
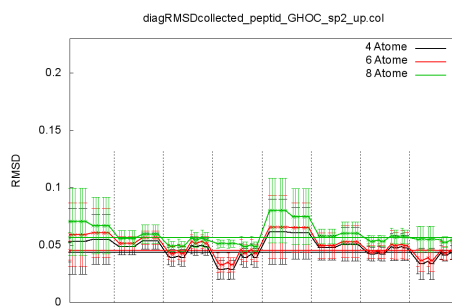
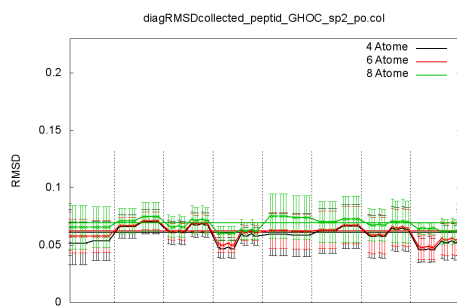
B.1.3 Dichtematrix





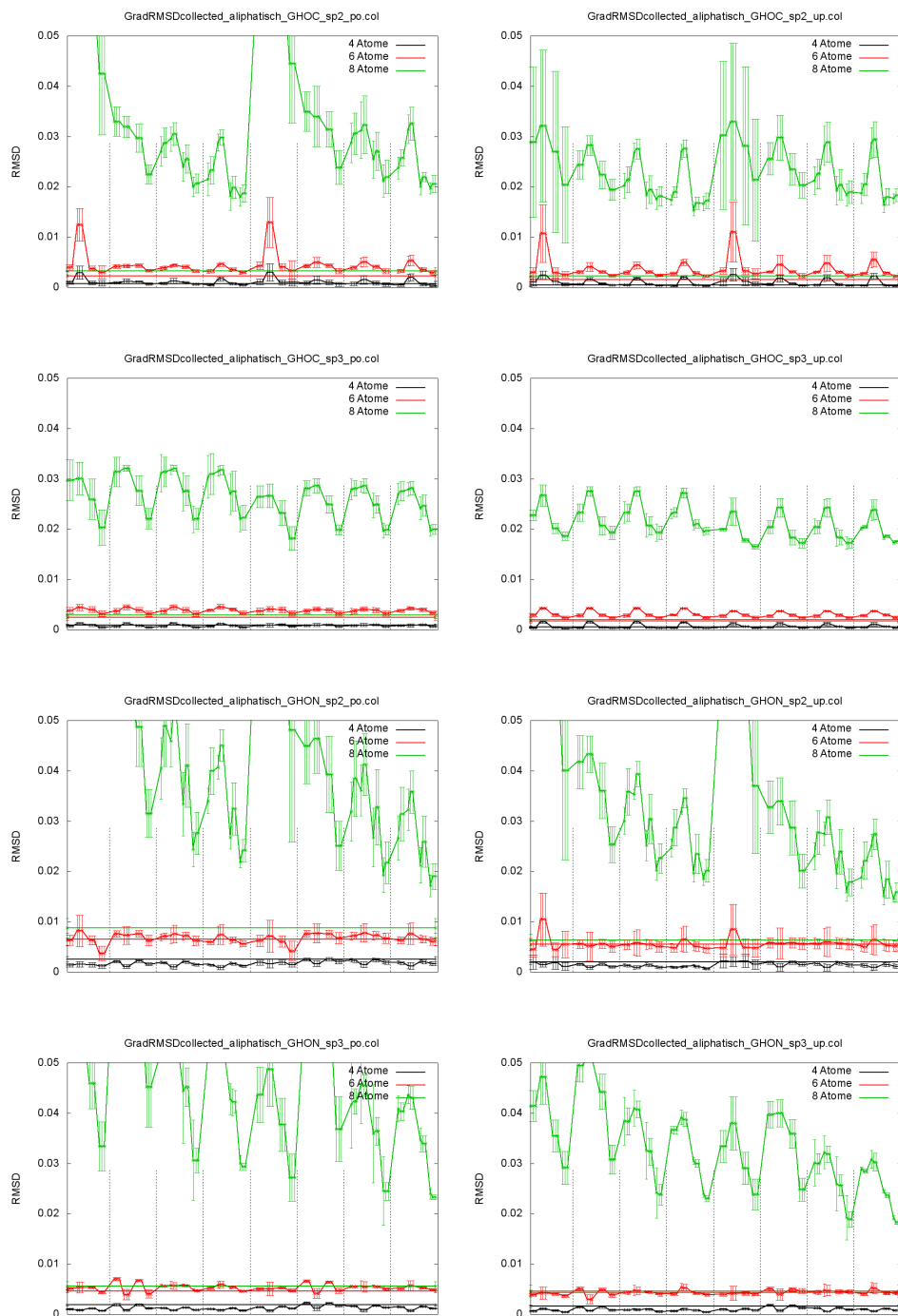
B.1.4 Diagonalelemente der Dichtematrix

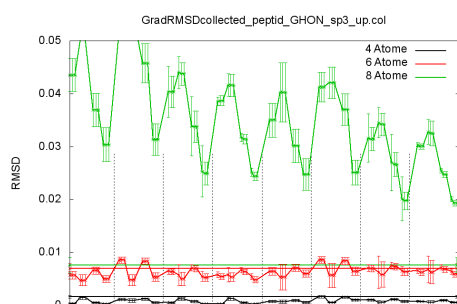
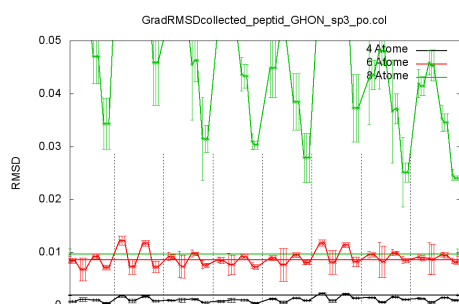
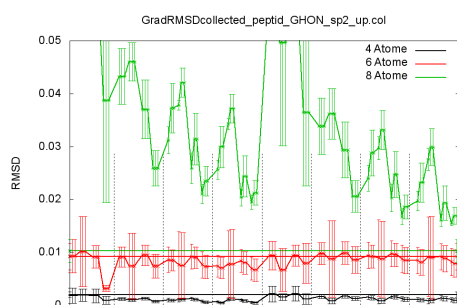
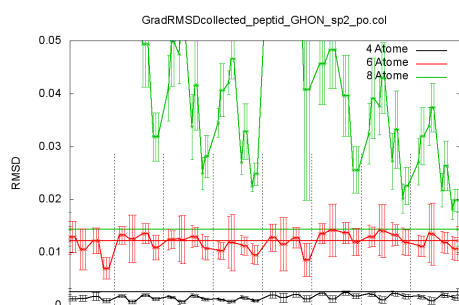
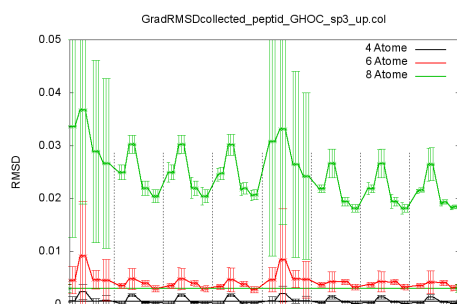
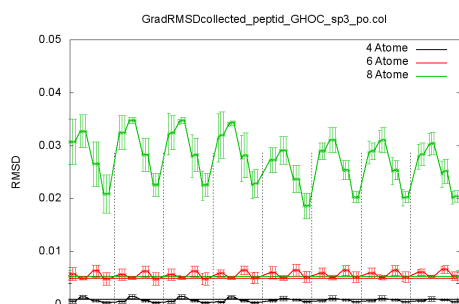
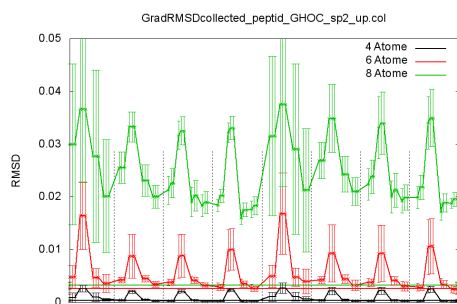
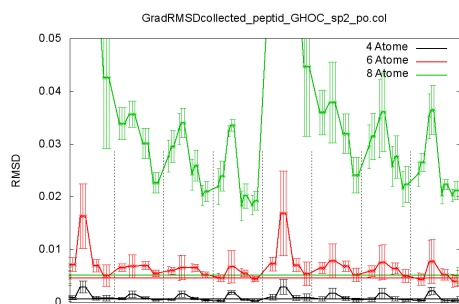




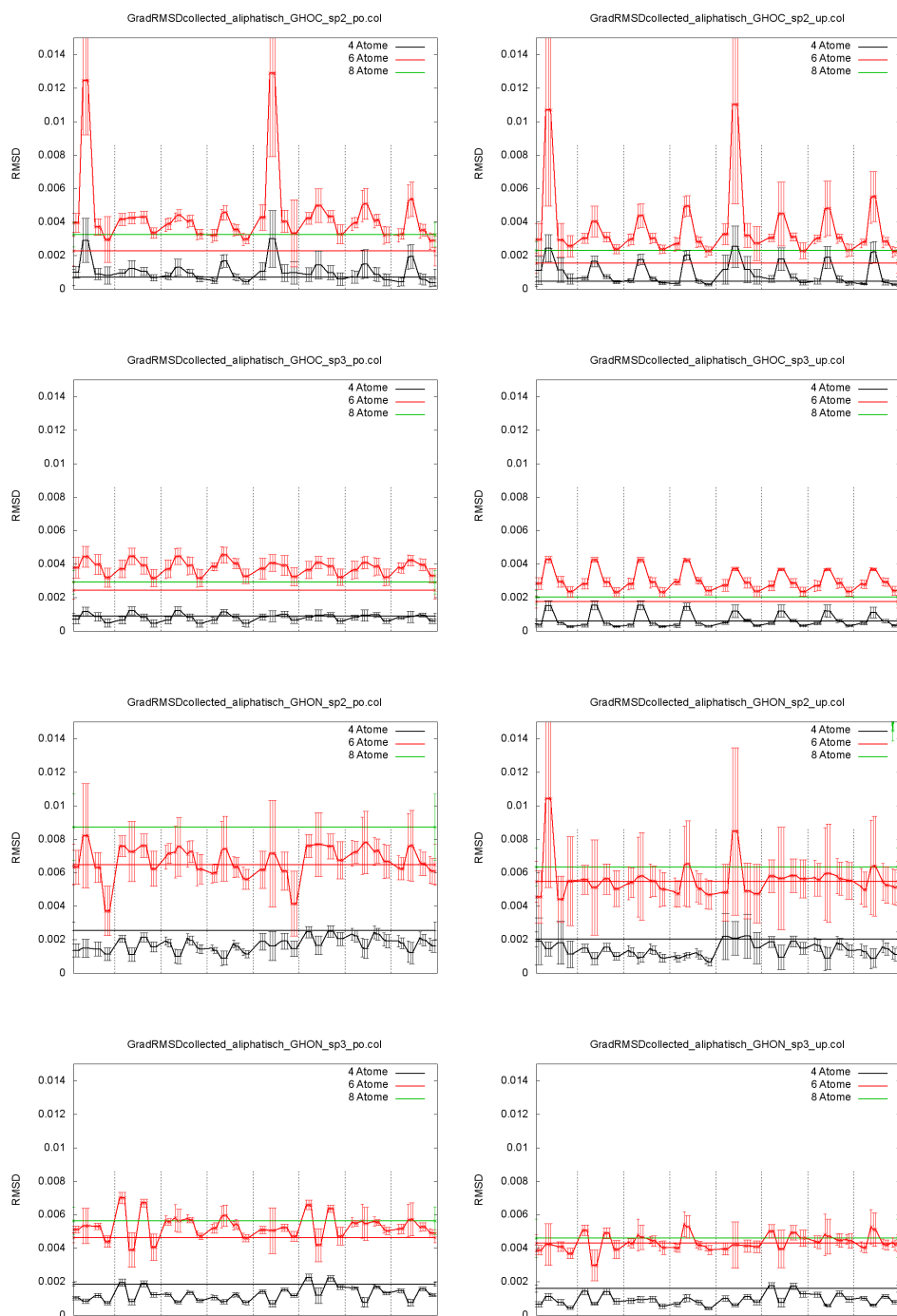
B.2 6-31G als Basissatz im QM-Teilsystem

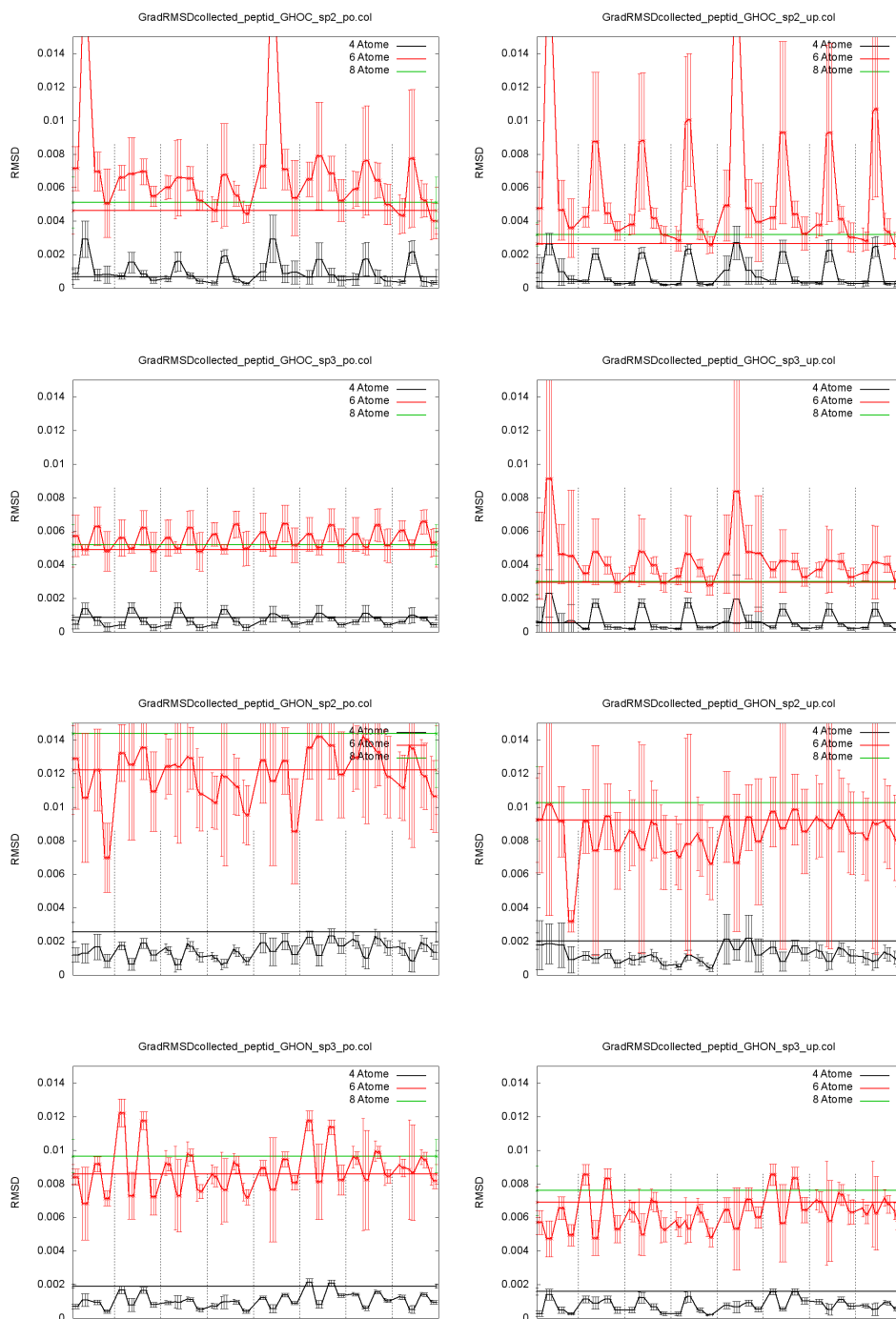
B.2.1 Gradienten



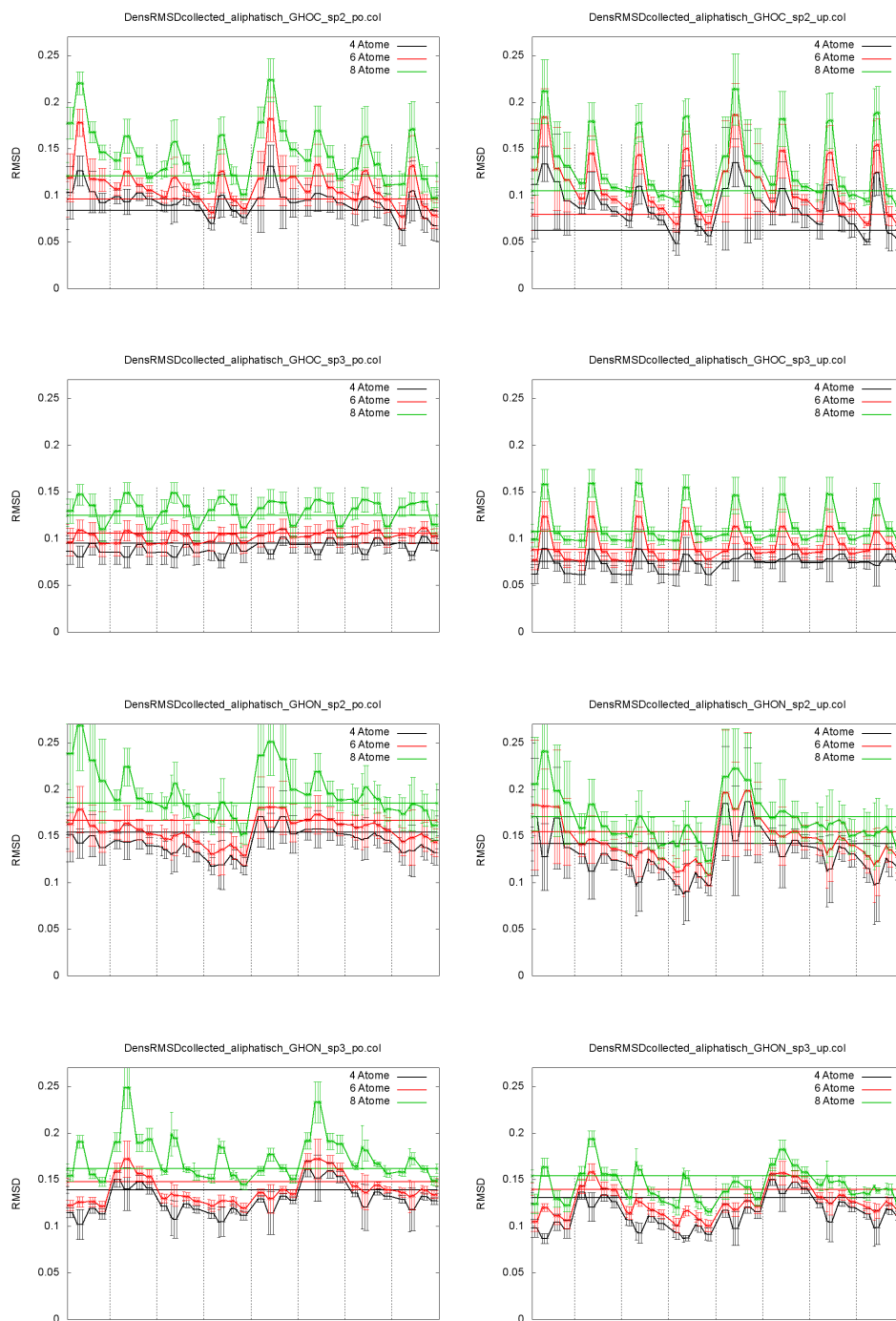


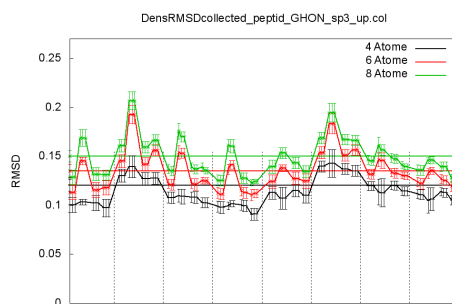
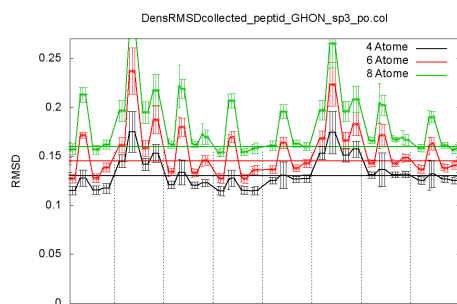
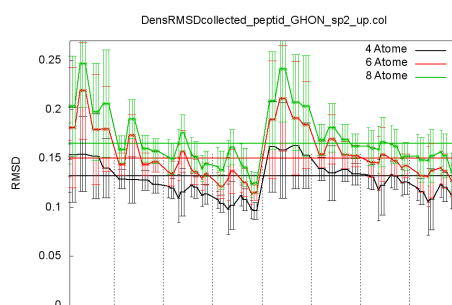
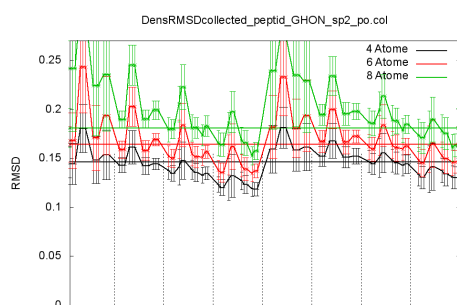
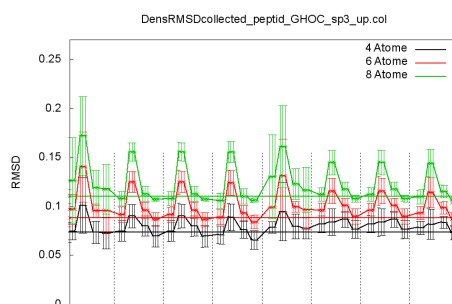
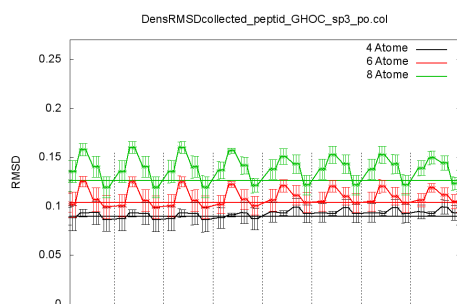
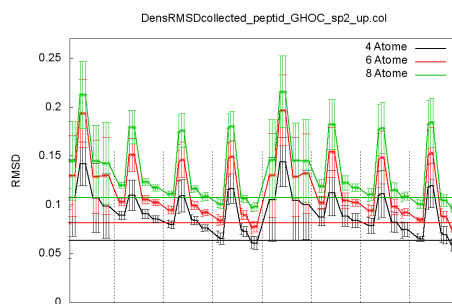
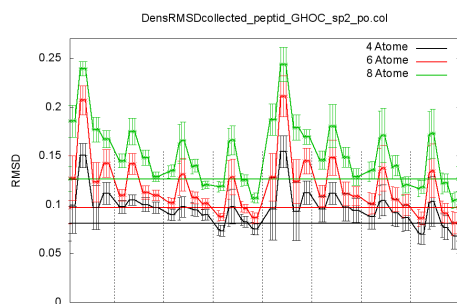
B.2.2 Vergrößerte Ansicht der Gradienten



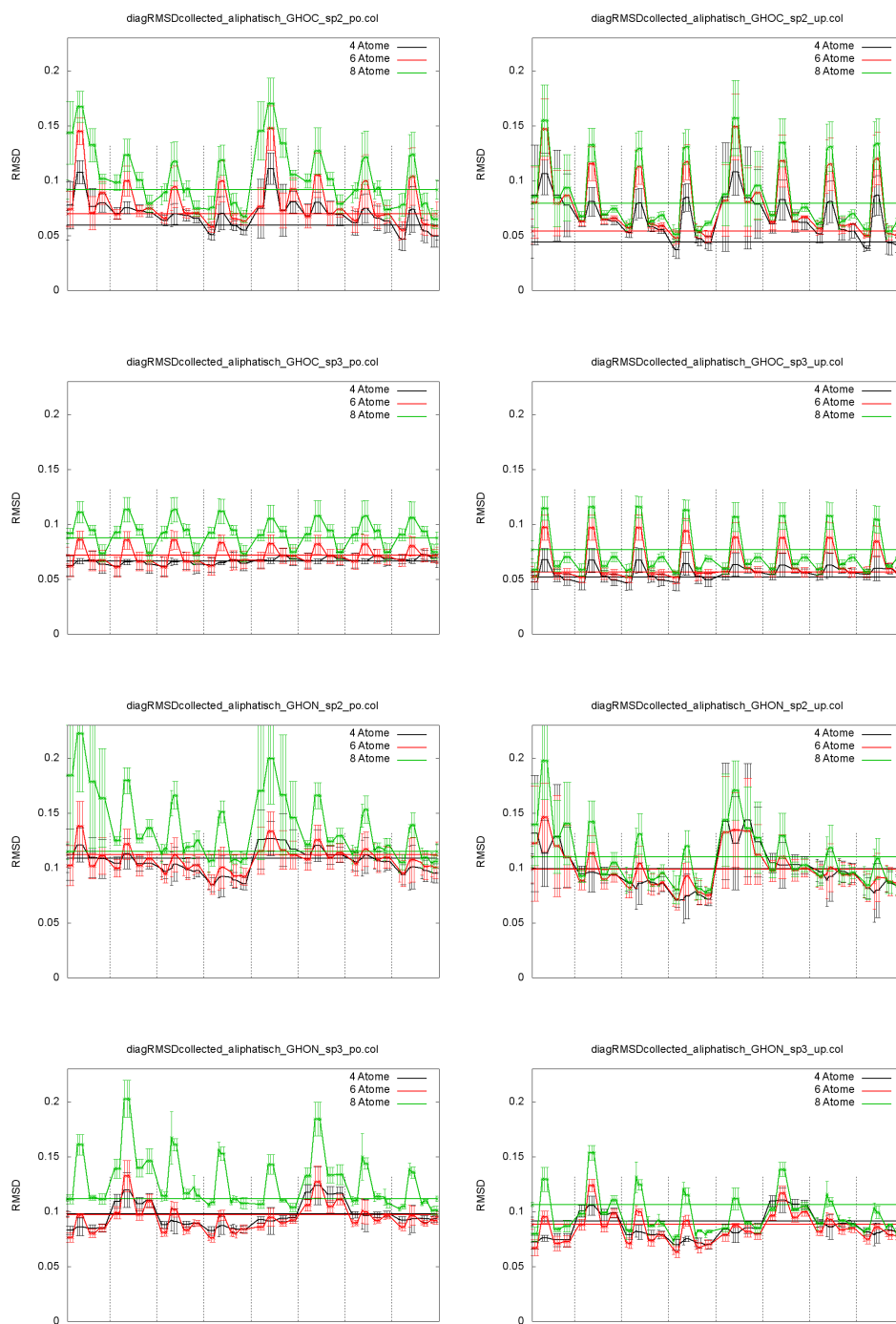


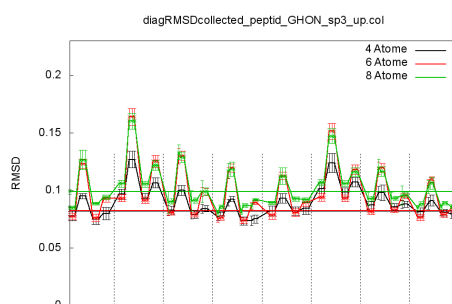
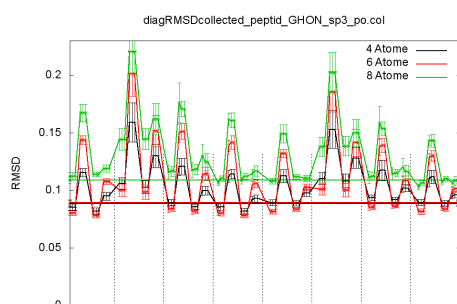
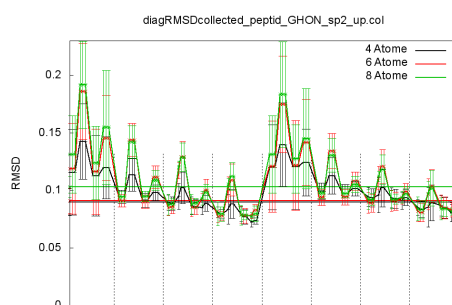
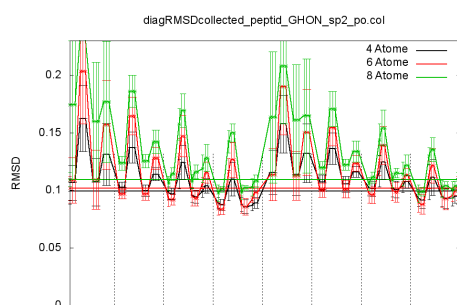
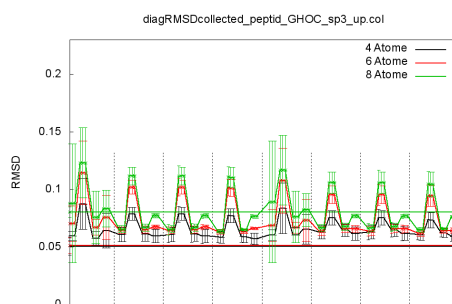
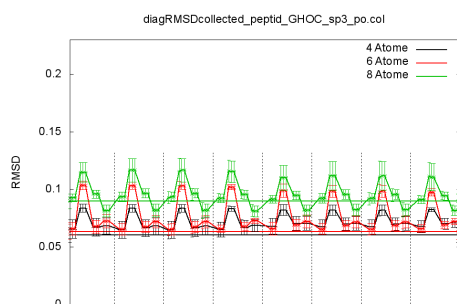
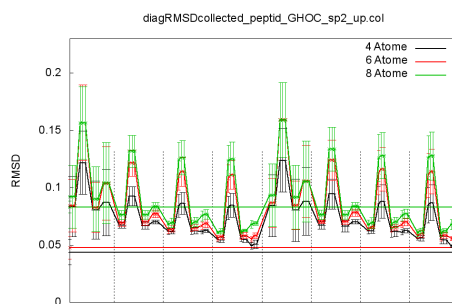
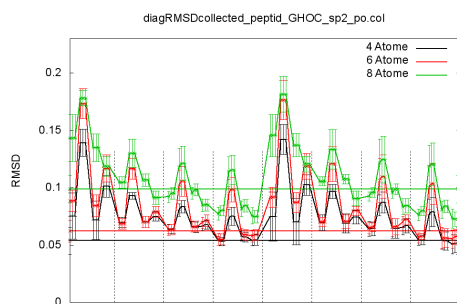
B.2.3 Dichtematrix





B.2.4 Diagonalelemente der Dichtematrix





C Koordinaten der untersuchten Moleküle

C.1 Testserie kleiner Moleküle

C.1.1 QM-Teilsysteme

ungeladen, gesättigt			
Atom	X	Y	Z
C	-1.173	1.611	0.000
H	-0.884	2.157	0.873
H	-0.884	2.157	-0.873
H	-2.234	1.472	0.000
C	-0.476	0.238	0.000
H	-0.635	-0.369	-0.866
H	-0.843	-0.271	0.866
N	0.890	0.284	0.000
H	1.371	1.145	0.000
H	1.446	-1.527	-0.872
H	1.449	-1.525	0.874
C	1.681	-0.954	0.000

ungeladen, peptidisch			
Atom	X	Y	Z
C	-1.173	1.611	0.000
H	-0.884	2.157	0.873
H	-0.884	2.157	-0.873
H	-2.234	1.472	0.000
C	-0.476	0.238	0.000
O	-1.097	-0.838	0.000
N	0.890	0.284	0.000
H	1.371	1.145	0.000
H	1.446	-1.527	-0.872
H	1.449	-1.525	0.874
C	1.681	-0.954	0.000

geladen, gesättigt			
Atom	X	Y	Z
C	-1.173	1.611	0.000
H	-0.884	2.157	0.873
H	-0.884	2.157	-0.873
H	-2.234	1.472	0.000
C	-0.476	0.238	0.000
H	-0.635	-0.369	-0.866
H	-0.843	-0.271	0.866
N	0.890	0.284	0.000
H	1.371	1.145	0.000
C	1.347	-1.776	1.258
O	1.166	-1.410	2.419
O	1.248	-3.104	0.995
H	1.446	-1.527	-0.872
C	1.681	-0.954	0.000

geladen, peptidisch			
Atom	X	Y	Z
C	-1.173	1.611	0.000
H	-0.884	2.157	0.873
H	-0.884	2.157	-0.873
H	-2.234	1.472	0.000
C	-0.476	0.238	0.000
O	-1.097	-0.838	0.000
N	0.890	0.284	0.000
H	1.371	1.145	0.000
C	1.347	-1.776	1.258
O	1.166	-1.410	2.419
O	1.248	-3.104	0.995
H	1.446	-1.527	-0.872
C	1.681	-0.954	0.000

C.1.2 MM-Teilsysteme

Die Koordinaten der MM-Teilsysteme sind im PDB-Format angegeben. Das erste Atom ist jeweils das GHO-Atom.

GHOC sp^2 zwitterionisch:

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	C	1	3.842	-0.318	1.198
ATOM	15	C	1	3.913	-0.598	-1.160
ATOM	16	C	1	5.200	-0.008	1.196
ATOM	17	H	1	3.272	-0.364	2.110
ATOM	18	H	1	3.490	-0.825	-2.116
ATOM	19	C	1	5.882	-0.004	0.006
ATOM	20	H	1	5.718	0.212	2.105
ATOM	21	H	1	5.736	-0.305	-1.987
ATOM	22	H	1	6.924	0.218	-0.077
ATOM	23	N	1	5.227	-0.297	-1.130

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	O	1	3.674	-0.031	1.125
ATOM	15	C	1	4.009	-0.846	-1.004
ATOM	16	H	1	3.090	-0.125	1.890
ATOM	17	H	1	3.764	-1.310	-1.930
ATOM	18	H	1	5.845	-1.120	-0.086
ATOM	19	H	1	5.964	-0.619	-1.643
ATOM	20	H	1	5.536	0.429	-0.454
ATOM	21	N	1	5.442	-0.517	-0.789

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	C	1	4.279	-1.352	-0.008
ATOM	15	C	1	4.066	0.641	0.102
ATOM	16	H	1	4.620	-2.360	-0.007
ATOM	17	H	1	6.118	0.216	0.126
ATOM	18	H	1	3.940	1.702	0.178
ATOM	19	N	1	5.158	-0.037	0.078

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	O	1	3.657	0.515	-0.052
ATOM	15	C	1	4.121	-1.785	0.042
ATOM	16	H	1	3.944	-2.405	0.908
ATOM	17	H	1	4.023	-2.397	-0.841
ATOM	18	H	1	6.231	-1.918	-0.006
ATOM	19	H	1	5.626	-0.527	-0.663
ATOM	20	H	1	5.664	-0.695	0.936
ATOM	21	N	1	5.525	-1.206	0.077

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	C	1	3.934	0.381	0.427
ATOM	15	H	1	3.741	-1.361	-0.528
ATOM	16	H	1	4.987	0.442	0.241
ATOM	17	H	1	4.134	1.774	1.919
ATOM	18	H	1	3.164	2.301	0.719
ATOM	19	H	1	2.618	1.156	1.799
ATOM	20	N	1	3.417	1.491	1.267

GHOC sp^2 neutral:

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	C	1	3.868	-0.441	1.195
ATOM	13	C	1	3.867	-0.447	-1.201
ATOM	14	C	1	5.218	-0.121	1.194

ATOM	15	H	1	3.349	-0.570	2.126
ATOM	16	C	1	5.217	-0.127	-1.205
ATOM	17	H	1	3.348	-0.580	-2.132
ATOM	18	C	1	5.896	0.035	-0.006
ATOM	19	H	1	5.739	-0.002	2.125
ATOM	20	H	1	5.737	-0.012	-2.137
ATOM	21	H	1	6.941	0.277	-0.007

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	O	1	3.478	0.252	1.035
ATOM	13	C	1	4.065	-1.046	-0.882
ATOM	14	H	1	4.399	0.475	1.120
ATOM	15	H	1	5.104	-0.782	-0.825
ATOM	16	H	1	3.767	-1.687	-1.684

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	C	1	4.309	-1.299	0.083
ATOM	13	C	1	4.024	0.740	-0.108
ATOM	14	H	1	4.558	-2.333	0.178
ATOM	15	C	1	5.141	0.029	-0.020
ATOM	16	H	1	6.183	0.262	-0.020
ATOM	17	H	1	3.797	1.780	-0.209

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	O	1	3.546	0.555	-0.001
ATOM	13	C	1	4.149	-1.749	-0.002
ATOM	14	H	1	4.011	-2.371	0.874
ATOM	15	H	1	3.996	-2.375	-0.874
ATOM	16	H	1	5.159	-1.367	-0.012

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	C	1	3.885	0.428	0.437
ATOM	13	H	1	3.754	-1.380	-0.482
ATOM	14	H	1	4.943	0.374	0.241
ATOM	15	C	1	3.471	1.676	1.167
ATOM	16	H	1	4.250	1.961	1.864
ATOM	17	H	1	3.351	2.511	0.480
ATOM	18	H	1	2.557	1.557	1.732

GHOC sp^3 zwitterionisch:

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	H	1	3.703	-1.554	0.008
ATOM	15	H	1	3.457	-0.072	-0.905
ATOM	16	C	1	3.521	0.210	1.248
ATOM	17	H	1	2.949	-0.141	2.097
ATOM	18	H	1	3.377	1.272	1.118
ATOM	19	H	1	5.594	0.303	0.812
ATOM	20	H	1	5.263	0.603	2.389
ATOM	21	H	1	5.192	-0.925	1.816
ATOM	22	N	1	5.012	0.040	1.592

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	C	1	3.645	0.170	1.230
ATOM	15	C	1	3.663	0.042	-1.298
ATOM	16	N	1	3.789	-2.054	0.086
ATOM	17	H	1	3.288	-0.284	2.142
ATOM	18	H	1	3.250	1.177	1.202
ATOM	19	H	1	4.726	0.253	1.243
ATOM	20	H	1	4.099	-2.375	-0.813
ATOM	21	H	1	4.562	-2.091	0.728
ATOM	22	H	1	3.037	-2.711	0.424

ATOM	23	H	1	4.739	0.172	-1.293
ATOM	24	H	1	3.375	-0.528	-2.172
ATOM	25	H	1	3.223	1.026	-1.397

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	H	1	3.727	-1.531	-0.099
ATOM	15	H	1	3.422	0.004	-0.873
ATOM	16	C	1	3.589	0.100	1.310
ATOM	17	C	1	4.683	-0.591	2.101
ATOM	18	H	1	2.722	0.255	1.936
ATOM	19	H	1	3.422	2.067	0.457
ATOM	20	H	1	4.342	2.040	1.806
ATOM	21	H	1	4.943	1.475	0.391
ATOM	22	H	1	4.291	-1.539	2.442
ATOM	23	H	1	5.565	-0.777	1.498
ATOM	24	H	1	4.966	-0.022	2.981
ATOM	25	N	1	4.115	1.541	0.961

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	H	1	3.753	-1.520	-0.031
ATOM	15	H	1	3.427	-0.008	-0.877
ATOM	16	C	1	3.632	0.213	1.321
ATOM	17	C	1	4.443	-0.659	2.277
ATOM	18	H	1	4.141	2.014	0.249
ATOM	19	H	1	4.943	1.861	1.663
ATOM	20	H	1	5.437	1.003	0.352
ATOM	21	H	1	3.788	-1.434	2.657
ATOM	22	H	1	5.291	-1.121	1.784
ATOM	23	H	1	4.792	-0.081	3.128
ATOM	24	C	1	2.618	1.035	2.154
ATOM	25	H	1	2.192	1.886	1.624
ATOM	26	H	1	1.814	0.380	2.489
ATOM	27	H	1	3.128	1.423	3.036
ATOM	28	N	1	4.636	1.364	0.842

ATOM	13	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	14	C	1	4.156	-1.436	0.789
ATOM	15	C	1	4.124	-1.538	-0.706
ATOM	16	H	1	3.417	0.443	-0.066
ATOM	17	H	1	3.763	-2.280	1.323
ATOM	18	H	1	4.982	-0.936	1.261
ATOM	19	H	1	3.753	-2.421	-1.183
ATOM	20	H	1	6.025	-1.592	-1.569
ATOM	21	H	1	4.962	-0.675	-2.414
ATOM	22	H	1	5.611	-0.109	-1.026
ATOM	23	N	1	5.264	-0.936	-1.488

GHOC sp^3 neutral:

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	H	1	3.736	-1.531	-0.124
ATOM	13	H	1	3.406	-0.000	-0.878
ATOM	14	C	1	3.665	0.103	1.265
ATOM	15	H	1	3.460	-0.495	2.145
ATOM	16	H	1	3.184	1.065	1.407
ATOM	17	H	1	4.733	0.280	1.223

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	C	1	3.572	0.191	1.256
ATOM	13	C	1	3.959	-1.937	0.002
ATOM	14	C	1	3.568	0.180	-1.269
ATOM	15	H	1	3.288	-0.341	2.156

ATOM	16	H	1	3.106	1.170	1.292
ATOM	17	H	1	4.645	0.346	1.283
ATOM	18	H	1	3.719	-2.533	-0.871
ATOM	19	H	1	5.028	-1.756	-0.000
ATOM	20	H	1	3.723	-2.524	0.883
ATOM	21	H	1	4.640	0.338	-1.298
ATOM	22	H	1	3.285	-0.363	-2.164
ATOM	23	H	1	3.098	1.156	-1.315

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	H	1	3.742	-1.534	-0.066
ATOM	13	H	1	3.416	-0.048	-0.907
ATOM	14	C	1	3.626	0.198	1.255
ATOM	15	C	1	4.186	1.583	0.892
ATOM	16	C	1	4.640	-0.577	2.106
ATOM	17	H	1	2.746	0.356	1.874
ATOM	18	H	1	3.473	2.173	0.323
ATOM	19	H	1	4.435	2.147	1.785
ATOM	20	H	1	5.086	1.493	0.292
ATOM	21	H	1	4.245	-1.541	2.405
ATOM	22	H	1	5.561	-0.747	1.556
ATOM	23	H	1	4.889	-0.026	3.008

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	H	1	3.740	-1.530	-0.087
ATOM	13	H	1	3.419	-0.003	-0.873
ATOM	14	C	1	3.664	0.162	1.323
ATOM	15	C	1	4.172	1.573	0.961
ATOM	16	C	1	4.816	-0.620	1.986
ATOM	17	H	1	3.399	2.166	0.479
ATOM	18	H	1	4.476	2.109	1.855
ATOM	19	H	1	5.023	1.530	0.291
ATOM	20	H	1	4.471	-1.589	2.332
ATOM	21	H	1	5.647	-0.773	1.308
ATOM	22	H	1	5.186	-0.079	2.853
ATOM	23	C	1	2.586	0.337	2.431
ATOM	24	H	1	1.804	1.031	2.161
ATOM	25	H	1	2.117	-0.596	2.712
ATOM	26	H	1	3.065	0.734	3.320

ATOM	11	C	1	3.181	-0.605	-0.002
ATOM	12	C	1	4.165	-1.457	0.759
ATOM	13	C	1	4.158	-1.475	-0.745
ATOM	14	H	1	3.393	0.449	-0.014
ATOM	15	H	1	3.784	-2.319	1.274
ATOM	16	H	1	4.982	-0.979	1.263
ATOM	17	H	1	4.970	-1.010	-1.270
ATOM	18	H	1	3.772	-2.348	-1.237

GHON sp^2 zwitterionisch:

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	3.678	0.537	-0.238
ATOM	15	H	1	3.667	-1.375	0.343
ATOM	16	O	1	3.143	1.581	-0.673
ATOM	17	C	1	5.173	0.702	0.067
ATOM	18	H	1	5.463	0.262	1.006
ATOM	19	H	1	5.777	0.303	-0.732
ATOM	20	H	1	6.257	2.499	-0.276
ATOM	21	H	1	4.582	2.575	-0.413
ATOM	22	H	1	5.313	2.556	1.059
ATOM	23	N	1	5.384	2.198	0.120

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	3.843	-0.303	1.140
ATOM	15	C	1	3.910	-0.615	-1.047
ATOM	16	C	1	5.110	-0.089	0.740
ATOM	17	H	1	3.368	-0.306	2.096
ATOM	18	H	1	3.624	-0.836	-2.048
ATOM	19	H	1	5.984	0.165	1.288
ATOM	20	H	1	5.931	-0.221	-1.218
ATOM	21	N	1	5.130	-0.288	-0.636

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	3.743	-1.078	0.971
ATOM	15	H	1	5.507	0.027	0.811
ATOM	16	H	1	5.545	-1.137	1.969
ATOM	17	H	1	5.676	-1.546	0.393
ATOM	18	H	1	3.368	-1.608	1.825
ATOM	19	N	1	5.229	-0.911	1.038

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	4.543	-1.055	0.446
ATOM	15	C	1	4.038	0.071	-0.467
ATOM	16	H	1	4.152	0.874	-1.164
ATOM	17	H	1	3.817	-0.947	2.473
ATOM	18	H	1	5.449	-0.731	2.376
ATOM	19	H	1	4.426	0.536	2.113
ATOM	20	N	1	4.562	-0.454	1.993

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	3.919	-1.261	0.711
ATOM	15	C	1	3.907	-2.441	1.653
ATOM	16	H	1	3.229	-3.208	1.295
ATOM	17	H	1	4.904	-2.836	1.802
ATOM	18	H	1	3.480	-2.144	2.607
ATOM	19	H	1	5.531	-0.346	1.653
ATOM	20	H	1	6.008	-1.313	0.425
ATOM	21	H	1	5.313	0.153	0.093
ATOM	22	N	1	5.315	-0.641	0.711

GHON sp^2 neutral:

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	3.702	0.607	-0.002
ATOM	13	H	1	3.725	-1.403	-0.006
ATOM	14	O	1	3.086	1.678	0.001
ATOM	15	C	1	5.208	0.656	-0.007
ATOM	16	H	1	5.623	0.183	0.873
ATOM	17	H	1	5.618	0.178	-0.889
ATOM	18	H	1	5.492	1.697	-0.011

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	3.892	-0.428	1.115
ATOM	13	C	1	3.890	-0.433	-1.123
ATOM	14	C	1	5.154	-0.118	0.709
ATOM	15	H	1	3.484	-0.534	2.095
ATOM	16	C	1	5.152	-0.121	-0.720
ATOM	17	H	1	3.480	-0.543	-2.102
ATOM	18	H	1	5.989	0.080	1.344
ATOM	19	H	1	5.986	0.074	-1.357

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	3.914	-1.267	0.718

ATOM	13	H	1	4.959	-1.025	0.694
ATOM	14	H	1	3.612	-2.067	1.381

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	4.429	-0.786	0.640
ATOM	13	C	1	4.427	-0.787	-0.649
ATOM	14	H	1	4.905	-0.563	1.563
ATOM	15	H	1	4.900	-0.566	-1.575

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	3.770	-1.232	0.894
ATOM	13	C	1	5.225	-1.096	1.189
ATOM	14	H	1	5.632	-0.172	0.810
ATOM	15	H	1	5.373	-1.139	2.265
ATOM	16	H	1	5.777	-1.928	0.764
ATOM	17	H	1	3.263	-1.938	1.546

GHON sp^3 zwitterionisch:

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	H	1	3.414	-0.498	0.946
ATOM	15	C	1	3.889	-1.588	-0.723
ATOM	16	H	1	4.196	-2.477	-0.195
ATOM	17	H	1	3.383	-1.860	-1.633
ATOM	18	H	1	5.848	-0.821	-0.410
ATOM	19	H	1	5.619	-1.283	-1.964
ATOM	20	H	1	4.909	0.094	-1.389
ATOM	21	N	1	5.183	-0.851	-1.166

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	3.787	-0.624	1.322
ATOM	15	C	1	3.748	-1.510	-0.962
ATOM	16	H	1	4.019	-1.627	1.672
ATOM	17	H	1	4.689	-0.017	1.259
ATOM	18	H	1	3.116	-0.177	2.035
ATOM	19	H	1	3.861	-2.544	-0.658
ATOM	20	H	1	3.230	-1.450	-1.907
ATOM	21	H	1	5.784	-1.183	-0.482
ATOM	22	H	1	5.540	-1.344	-2.096
ATOM	23	H	1	5.091	0.044	-1.324
ATOM	24	N	1	5.161	-0.961	-1.244

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	H	1	3.546	-0.751	-0.892
ATOM	15	C	1	3.848	-1.202	1.097
ATOM	16	C	1	4.620	-2.480	0.838
ATOM	17	H	1	3.177	-1.356	1.921
ATOM	18	H	1	4.209	0.716	1.836
ATOM	19	H	1	5.136	-0.410	2.589
ATOM	20	H	1	5.549	0.125	1.092
ATOM	21	H	1	3.873	-3.225	0.589
ATOM	22	H	1	5.340	-2.393	0.033
ATOM	23	H	1	5.124	-2.824	1.735
ATOM	24	N	1	4.781	-0.100	1.699

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	H	1	3.539	-0.971	-0.838
ATOM	15	C	1	3.861	-1.187	1.215
ATOM	16	C	1	3.586	-0.427	2.540
ATOM	17	C	1	3.933	-2.727	1.424
ATOM	18	H	1	4.343	0.326	2.731
ATOM	19	H	1	2.616	0.026	2.550

ATOM	20	H	1	3.569	-1.128	3.364
ATOM	21	H	1	4.273	-3.235	0.527
ATOM	22	H	1	4.613	-2.943	2.244
ATOM	23	H	1	2.970	-3.172	1.654
ATOM	24	H	1	5.863	-1.130	1.781
ATOM	25	H	1	5.722	-1.427	0.186
ATOM	26	H	1	5.495	0.110	0.761
ATOM	27	N	1	5.369	-0.869	0.942

ATOM	13	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	14	C	1	4.086	-1.070	0.990
ATOM	15	C	1	4.048	-1.613	-0.392
ATOM	16	H	1	3.757	-1.732	1.767
ATOM	17	H	1	4.816	-0.339	1.276
ATOM	18	H	1	3.746	-2.622	-0.588
ATOM	19	H	1	5.886	-1.546	-1.438
ATOM	20	H	1	4.577	-1.160	-2.352
ATOM	21	H	1	5.125	-0.092	-1.253
ATOM	22	N	1	4.995	-1.077	-1.437

GHON sp^3 neutral:

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	H	1	3.559	-0.740	0.879
ATOM	13	C	1	3.886	-1.100	-1.141
ATOM	14	H	1	4.911	-0.767	-1.053
ATOM	15	H	1	3.888	-2.185	-1.238
ATOM	16	H	1	3.480	-0.686	-2.055

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	3.801	-1.033	1.218
ATOM	13	C	1	3.799	-1.047	-1.220
ATOM	14	H	1	3.816	-2.118	1.342
ATOM	15	H	1	4.823	-0.682	1.200
ATOM	16	H	1	3.310	-0.602	2.080
ATOM	17	H	1	4.821	-0.696	-1.209
ATOM	18	H	1	3.814	-2.134	-1.331
ATOM	19	H	1	3.305	-0.627	-2.086

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	H	1	3.579	-0.733	-0.875
ATOM	13	C	1	3.848	-1.135	1.173
ATOM	14	C	1	4.887	-0.149	1.703
ATOM	15	C	1	4.449	-2.526	0.926
ATOM	16	H	1	3.104	-1.237	1.953
ATOM	17	H	1	4.417	0.798	1.929
ATOM	18	H	1	5.329	-0.535	2.618
ATOM	19	H	1	5.686	0.021	0.992
ATOM	20	H	1	3.692	-3.214	0.565
ATOM	21	H	1	5.244	-2.481	0.188
ATOM	22	H	1	4.865	-2.941	1.838

ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	H	1	3.570	-0.842	-0.862
ATOM	13	C	1	3.813	-1.207	1.190
ATOM	14	C	1	3.304	-0.498	2.457
ATOM	15	C	1	3.576	-2.735	1.339
ATOM	16	C	1	5.316	-0.973	1.042
ATOM	17	H	1	3.532	0.558	2.418
ATOM	18	H	1	2.233	-0.605	2.581
ATOM	19	H	1	3.772	-0.923	3.338
ATOM	20	H	1	3.846	-3.265	0.432

ATOM	21	H	1	4.181	-3.128	2.148
ATOM	22	H	1	2.549	-2.983	1.575
ATOM	23	H	1	5.833	-1.333	1.925
ATOM	24	H	1	5.711	-1.515	0.188
ATOM	25	H	1	5.531	0.078	0.920
ATOM	11	N	1	3.113	-0.621	-0.002
ATOM	12	C	1	4.081	-1.427	0.739
ATOM	13	C	1	4.077	-1.420	-0.752
ATOM	14	H	1	3.720	-2.313	1.228
ATOM	15	H	1	4.822	-0.882	1.288
ATOM	16	H	1	4.814	-0.873	-1.303
ATOM	17	H	1	3.712	-2.303	-1.246

C.2 α -Conotoxin PnIB (1akg)

Die Originalstruktur aus der RCSB Protein Data Bank (PDB) wurde neutralisiert (Protonierung der C-terminalen Carboxylatgruppe), einer Geometrieoptimierung unterzogen und anschließend jedes Atom in jeder Raumrichtung um zufällige Werte zwischen $-0.025\text{\AA}$ und $0.025\text{\AA}$ verschoben. Die Spalten nach den Koordinaten enthalten die mittels SYBYL7.2 [81] berechneten Gasteiger-Marsili-Partialladungen, die bei der GHO-Berechnung der Fragmente von Bedeutung sind. Spalte 80 enthält die GHO-Atomtypcodierung (0 = Punktladung oder MM-Umgebung, 1 = Fragment, 2 = QM-Umgebung, 3 = GHO-Atom).

C.2.1 Koordinaten des gesamten Moleküls im PDB-Format

ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38	1
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	1
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	1
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	1
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06	1
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06	1
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14	1
ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14	1
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	1
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	1
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	1
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	1
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	1
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	1
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	1
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	1
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	1
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	1
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	1
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	1
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	1
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	1
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	1
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	1
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	1
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	1

ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	1
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	1
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	1
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	1
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	1
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	1
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	1
ATOM	34	OG	SER	4	-2.423	1.084	3.806	-0.39	-0.39	1
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	1
ATOM	36	HB3	SER	4	-1.465	0.000	5.354	0.06	0.06	1
ATOM	37	HB2	SER	4	-0.467	0.183	3.871	0.06	0.06	1
ATOM	38	HG	SER	4	-2.849	0.316	3.400	0.21	0.21	1
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	1
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	1
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	1
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	1
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	1
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	1
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	1
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	1
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	1
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	1
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	1
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	1
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	1
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	1
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	1
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	1
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	1
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	1
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	1
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	1
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	1
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	1
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	1
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	1
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	1
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	1
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	1
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	1
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	1
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	1
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	1
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	1
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	1
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	1
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	1
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	1
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	1
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	1
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	1
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	1
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	1
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	1
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	1
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	1
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	1
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	1
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	1
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	1
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	1
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	1

ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	1
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	1
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	1
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	1
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	1
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	1
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	1
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	1
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	1
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	1
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	1
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	1
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	1
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	1
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	1
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	1
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	1
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	1
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	1
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	1
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	1
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	1
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	1
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	1
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	1
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	1
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	1
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	1
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	1
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	1
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	1
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	1
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	1
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	1
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	1
ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	1
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	1
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	1
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	1
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	1
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	1
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	1
ATOM	131	OG	SER	11	9.117	10.237	6.269	-0.39	-0.39	1
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	1
ATOM	133	HB3	SER	11	9.074	11.029	4.335	0.06	0.06	1
ATOM	134	HB2	SER	11	8.218	9.468	4.510	0.06	0.06	1
ATOM	135	HG	SER	11	9.925	9.731	6.147	0.21	0.21	1
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	1
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	1
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	1
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	1
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	1
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	1
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	1
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	1
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	1
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	1
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	1
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	1
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	1
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	1
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	1

ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	1
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	1
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	1
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	1
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	1
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	1
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	1
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	1
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	1
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	1
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	1
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	1
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	1
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	1
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	1
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	1
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	1
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	1
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	1
ATOM	170	CG	ASP	14	2.467	17.164	0.602	0.04	0.04	1
ATOM	171	OD1	ASP	14	2.189	18.357	0.483	-0.55	-0.55	1
ATOM	172	OD2	ASP	14	3.305	16.700	1.551	-0.55	-0.55	1
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	1
ATOM	174	HB3	ASP	14	1.268	16.598	-1.095	0.03	0.03	1
ATOM	175	HB2	ASP	14	2.620	15.465	-0.692	0.03	0.03	1
ATOM	176	HD	ASP	14	3.656	17.400	2.024	-1.00	-1.00	1
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	1
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	1
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	1
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	1
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	1
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	1
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	1
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	1
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	1
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	1
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	1
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	1
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	1
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	1
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	1
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	1
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	1
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	1
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	1
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	1
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	1
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	1
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	1
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	1
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	1
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	1
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	1
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	1
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	1
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	1
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	1
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	1
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	1
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	1

END

C.2.2 Koordinaten der in der Geometrieoptimierung verwendeten Fragmentdateien im PDB-Format

C.2.2.1 Fragment 000001

HEADER	1akg_deformed_000001_simon_frag.pdb					M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38		1
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08		1
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23		1
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27		1
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06		1
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06		1
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14		1
ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14		1
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30		2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23		2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27		2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06		2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15		2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30		2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23		2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27		2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06		2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15		2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30		2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12		2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24		2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27		2
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07		2
ATOM	34	OG	SER	4	-2.423	1.084	3.806	-0.39	-0.39		2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06		2
ATOM	36	HB3	SER	4	-1.465	0.000	5.354	0.06	0.06		2
ATOM	37	HB2	SER	4	-0.467	0.183	3.871	0.06	0.06		2
ATOM	38	HG	SER	4	-2.849	0.316	3.400	0.21	0.21		2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15		2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15		2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08		2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08		2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30		2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15		3
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15		3
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10		3
END											

C.2.2.2 Fragment 000002

HEADER	1akg_deformed_000002_simon_frag.pdb					M0Mol V1.4 [Mk]				
ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06	2
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06	2
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14	2
ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	1
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	1
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	1
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	1

ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	1
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	1
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	2
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	2
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	2
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	2
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	2
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	2
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	2
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	2
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	2
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	2
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	2
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2

ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	3
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	3
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	3
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	3
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	3
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.3 Fragment 000003

HEADER	1akg_deformed_000003_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	1
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	1
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	1
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	1
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	2
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	2
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	2
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	2
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	2
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	2
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	2
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	2
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	2
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	2
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	2
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	1
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	1
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	1
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	1
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2

ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	2
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	3
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	3
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	3
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	3
END										

C.2.2.4 Fragment 000004

HEADER	1akg_deformed_000004_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06	2
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06	2
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14	2
ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	1
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	1
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	1
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	1
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	1
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	2
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	1
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	2

ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	3
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	3
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	3
END										

C.2.2.5 Fragment 000005

HEADER	1akg_deformed_000005_simon_frag.pdb				MqMol V1.4 [Mk]					
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	2
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	1
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	1
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	1
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	1
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	2

ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	2
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	2
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	2
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	2
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	2
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	2
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	2
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	2
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	2
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	2
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	2
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	2
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	2
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	2
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	2
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	2
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	2
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	2
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	2
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	2
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	2
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	2
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	1
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	1
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	1
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	1
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	3
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	3
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	3
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	3
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	3
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	3

C.2.2.6 Fragment 000006

HEADER	1akg_deformed_000006_simon_frag.pdb						M0Mol V1.4 [Mk]			
ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06	2
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06	2
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14	2
ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	1
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	1
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	1
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	1
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	2
ATOM	34	OG	SER	4	-2.423	1.084	3.806	-0.39	-0.39	2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	1
ATOM	36	HB3	SER	4	-1.465	0.000	5.354	0.06	0.06	2
ATOM	37	HB2	SER	4	-0.467	0.183	3.871	0.06	0.06	2
ATOM	38	HG	SER	4	-2.849	0.316	3.400	0.21	0.21	2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	1
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	3
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	3
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	3
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	3
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	3
END										

C.2.2.7 Fragment 000007

HEADER	1akg_deformed_000007_simon_frag.pdb						M0Mol V1.4 [Mk]			
ATOM	1	N	GLY	1	0.413	0.020	0.863	-0.38	-0.38	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	5	HA3	GLY	1	0.919	1.477	-0.575	0.06	0.06	2
ATOM	6	HA2	GLY	1	2.265	0.380	-0.080	0.06	0.06	2
ATOM	7	H2	GLY	1	0.815	-0.507	1.693	0.14	0.14	2

ATOM	8	H1	GLY	1	-0.507	0.561	1.226	0.14	0.14	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	1
ATOM	34	OG	SER	4	-2.423	1.084	3.806	-0.39	-0.39	1
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	2
ATOM	36	HB3	SER	4	-1.465	0.000	5.354	0.06	0.06	1
ATOM	37	HB2	SER	4	-0.467	0.183	3.871	0.06	0.06	1
ATOM	38	HG	SER	4	-2.849	0.316	3.400	0.21	0.21	1
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	3
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.8 Fragment 000008

HEADER	1akg_deformed_000008_simon_frag.pdb				MqMol V1.4 [Mk]					
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	1
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	1
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	1
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	1
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	2
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	2
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	2
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	1
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	2
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	2
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	2
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	2

ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	2
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	2
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	2
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	2
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	1
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	3
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	3
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.9 Fragment 000009

HEADER	1akg_deformed_000009_simon_frag.pdb					MOMol V1.4 [Mk]				
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2

ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	1
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	1
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	1
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	1
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	1
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	1
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	1
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	1
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	1
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	1
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	1
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	1
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	1
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2

ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	3
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.10 Fragment 000010

HEADER					1akg_deformed_000010_simon_frag.pdb						MOMol V1.4 [Mk]	
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2		
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2		
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2		
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2		
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2		
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2		
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	1		
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	1		
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	1		
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	1		
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	1		
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	1		
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	1		
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	1		
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	1		
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	1		
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	1		
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	1		
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	1		
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	1		
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2		
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	2		
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2		
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2		
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2		
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2		
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2		
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2		
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2		
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2		
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2		
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2		
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2		
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2		
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2		
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2		
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2		
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2		
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2		
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2		

ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	2
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	2
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	2
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	2
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	2
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	2
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	2
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	2
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	2
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	2
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	2
ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	3
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	3
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	3
END										

C.2.2.11 Fragment 000011

HEADER	1akg_deformed_000011_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	2
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04	2
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06	2
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03	2
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03	2
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03	2
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02	2
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02	2
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02	2
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02	2
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02	2

ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	1
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	1
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	1
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	1
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	1
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	1
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	1
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	1
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	1
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	1
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	1
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	1
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	1
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	1
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	2
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	2
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	2
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	2
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	2
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	2
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	2
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	2
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	2
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	2
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	2

ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	3
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	3
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	3
END										

C.2.2.12 Fragment 000012

HEADER					1akg_deformed_000012_simon_frag.pdb						M0Mol V1.4 [Mk]		
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00				2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00				2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79				2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27				2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30				2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10				2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24				2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27				2
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02				2
ATOM	45	CG	LEU	5	5.416	1.438	5.725	-0.04	-0.04				2
ATOM	46	CD1	LEU	5	5.548	0.289	6.754	-0.06	-0.06				2
ATOM	47	CD2	LEU	5	6.272	1.035	4.473	-0.06	-0.06				2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06				2
ATOM	49	HB3	LEU	5	3.948	2.524	4.530	0.03	0.03				2
ATOM	50	HB2	LEU	5	3.545	0.830	4.822	0.03	0.03				2
ATOM	51	HG	LEU	5	5.917	2.358	6.122	0.03	0.03				2
ATOM	52	HD21	LEU	5	5.843	0.152	4.001	0.02	0.02				2
ATOM	53	HD22	LEU	5	6.198	1.858	3.682	0.02	0.02				2
ATOM	54	HD23	LEU	5	7.301	0.911	4.723	0.02	0.02				2
ATOM	55	HD11	LEU	5	5.073	0.559	7.726	0.02	0.02				2
ATOM	56	HD12	LEU	5	5.045	-0.628	6.378	0.02	0.02				2
ATOM	57	HD13	LEU	5	6.562	0.019	6.962	0.02	0.02				2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15				2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29				2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10				2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24				2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27				2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02				2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03				2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02				2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06				2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05				2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05				2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03				2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03				2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03				2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03				2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29				2
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10				2

ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	1
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	1
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	1
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	1
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	1
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	1
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	2
ATOM	131	OG	SER	11	9.117	10.237	6.269	-0.39	-0.39	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	133	HB3	SER	11	9.074	11.029	4.335	0.06	0.06	2
ATOM	134	HB2	SER	11	8.218	9.468	4.510	0.06	0.06	2
ATOM	135	HG	SER	11	9.925	9.731	6.147	0.21	0.21	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	2
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	2
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2

ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	3
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	3
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	3
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	3
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	3
END										

C.2.2.13 Fragment 000013

HEADER	1akg_deformed_000013_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	4	O	GLY	1	1.470	1.939	2.434	-0.27	-0.27	2
ATOM	9	N	CYX	2	2.629	3.002	0.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	2
ATOM	11	C	CYX	2	2.107	4.459	2.779	0.23	0.23	2
ATOM	12	O	CYX	2	2.387	4.611	3.940	-0.27	-0.27	2
ATOM	13	HA	CYX	2	4.023	3.589	2.311	0.06	0.06	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	18	H	CYX	2	2.935	3.023	-0.108	0.15	0.15	2
ATOM	19	N	CYX	3	0.866	4.794	2.270	-0.30	-0.30	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	2
ATOM	21	C	CYX	3	-0.524	4.295	4.258	0.23	0.23	2
ATOM	22	O	CYX	3	-0.941	4.710	5.343	-0.27	-0.27	2
ATOM	23	HA	CYX	3	0.271	6.125	3.745	0.06	0.06	2
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	2
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	2
ATOM	28	H	CYX	3	0.655	4.637	1.299	0.15	0.15	2
ATOM	29	N	SER	4	-0.327	2.976	4.033	-0.30	-0.30	2
ATOM	31	C	SER	4	0.702	1.671	5.817	0.24	0.24	2
ATOM	32	O	SER	4	0.790	0.579	6.425	-0.27	-0.27	2
ATOM	35	HA	SER	4	-1.296	2.373	5.853	0.06	0.06	2
ATOM	39	H	SER	4	0.025	2.631	3.168	0.15	0.15	2
ATOM	40	N	LEU	5	1.725	2.529	5.794	-0.30	-0.30	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	48	HA	LEU	5	2.926	1.347	7.151	0.06	0.06	2
ATOM	58	H	LEU	5	1.720	3.379	5.312	0.15	0.15	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2

ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	1
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	1
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	1
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	1
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	1
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	1
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	1
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	1
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	1
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	1
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	2
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	2
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2

ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	3	C	GLY	1	1.848	1.986	1.280	0.23	0.23	2
ATOM	30	CA	SER	4	-0.560	1.994	5.136	0.12	0.12	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	2	CA	GLY	1	1.356	0.985	0.307	0.08	0.08	3
ATOM	33	CB	SER	4	-1.240	0.704	4.556	0.07	0.07	3
ATOM	44	CB	LEU	5	3.951	1.763	5.294	-0.02	-0.02	3
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	3
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	3
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	3
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	3
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	3
END										

C.2.2.14 Fragment 000014

HEADER	1akg_deformed_000014_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2
ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	1
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	1
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	1
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	1
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	2
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	2
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	2
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	2

ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	1
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	2
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	2
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	2
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	2
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	2
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	2
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	2
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	2
ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	1
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	2
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	3
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	3
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	3
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	3
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	3
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	3
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.15 Fragment 000015

HEADER	1akg_deformed_000015_simon_frag.pdb				MOMol V1.4 [Mk]					
ATOM	43	O	LEU	5	4.166	4.238	6.655	-0.27	-0.27	2
ATOM	59	N	PRO	6	2.949	3.713	8.458	-0.29	-0.29	2
ATOM	60	CA	PRO	6	3.203	5.009	9.105	0.10	0.10	2
ATOM	61	C	PRO	6	4.580	5.609	8.989	0.24	0.24	2
ATOM	62	O	PRO	6	4.615	6.806	8.761	-0.27	-0.27	2

ATOM	63	CB	PRO	6	2.636	4.747	10.518	-0.02	-0.02	2
ATOM	64	CG	PRO	6	1.548	3.688	10.268	-0.03	-0.03	2
ATOM	65	CD	PRO	6	2.112	2.775	9.187	0.02	0.02	2
ATOM	66	HA	PRO	6	2.499	5.677	8.601	0.06	0.06	2
ATOM	67	HD3	PRO	6	1.299	2.332	8.597	0.05	0.05	2
ATOM	68	HD2	PRO	6	2.720	1.976	9.646	0.05	0.05	2
ATOM	69	HG3	PRO	6	0.666	4.205	9.871	0.03	0.03	2
ATOM	70	HG2	PRO	6	1.262	3.161	11.219	0.03	0.03	2
ATOM	71	HB3	PRO	6	2.273	5.680	10.995	0.03	0.03	2
ATOM	72	HB2	PRO	6	3.412	4.317	11.157	0.03	0.03	2
ATOM	73	N	PRO	7	5.719	4.903	9.122	-0.29	-0.29	2
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	77	CB	PRO	7	8.002	4.409	9.016	-0.02	-0.02	2
ATOM	78	CG	PRO	7	7.267	3.398	9.932	-0.03	-0.03	2
ATOM	79	CD	PRO	7	5.800	3.488	9.453	0.02	0.02	2
ATOM	80	HA	PRO	7	7.147	6.362	9.693	0.06	0.06	2
ATOM	81	HD3	PRO	7	5.112	3.123	10.254	0.05	0.05	2
ATOM	82	HD2	PRO	7	5.666	2.877	8.552	0.05	0.05	2
ATOM	83	HG3	PRO	7	7.319	3.803	10.977	0.03	0.03	2
ATOM	84	HG2	PRO	7	7.652	2.410	9.919	0.03	0.03	2
ATOM	85	HB3	PRO	7	8.950	4.705	9.345	0.03	0.03	2
ATOM	86	HB2	PRO	7	8.113	3.938	7.996	0.03	0.03	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	1
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	1
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	1
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	1
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	1
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	1
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	1
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	1
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	1
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	1
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	1
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	1
ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	1
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	42	C	LEU	5	3.426	3.467	7.194	0.24	0.24	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	41	CA	LEU	5	3.021	2.212	6.469	0.10	0.10	3
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	3
END										

C.2.2.16 Fragment 000016

HEADER	1akg_deformed_000016_simon_frag.pdb					MqMol V1.4 [Mk]				
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2

ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	2
ATOM	112	CG	LEU	10	6.149	10.881	10.001	-0.04	-0.04	2
ATOM	113	CD1	LEU	10	5.165	11.894	10.558	-0.06	-0.06	2
ATOM	114	CD2	LEU	10	7.005	10.280	11.139	-0.06	-0.06	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	116	HB3	LEU	10	6.229	9.019	8.866	0.03	0.03	2
ATOM	117	HB2	LEU	10	4.819	9.156	9.937	0.03	0.03	2
ATOM	118	HG	LEU	10	6.832	11.388	9.311	0.03	0.03	2
ATOM	119	HD21	LEU	10	6.399	9.783	11.861	0.02	0.02	2
ATOM	120	HD22	LEU	10	7.757	9.559	10.729	0.02	0.02	2
ATOM	121	HD23	LEU	10	7.565	11.070	11.654	0.02	0.02	2
ATOM	122	HD11	LEU	10	4.629	12.428	9.779	0.02	0.02	2
ATOM	123	HD12	LEU	10	4.419	11.392	11.185	0.02	0.02	2
ATOM	124	HD13	LEU	10	5.671	12.680	11.166	0.02	0.02	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	1
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	1
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	1
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	1
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	2
ATOM	131	OG	SER	11	9.117	10.237	6.269	-0.39	-0.39	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	1
ATOM	133	HB3	SER	11	9.074	11.029	4.335	0.06	0.06	2
ATOM	134	HB2	SER	11	8.218	9.468	4.510	0.06	0.06	2
ATOM	135	HG	SER	11	9.925	9.731	6.147	0.21	0.21	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	1
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	2
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	2
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2

C.2.2.18 Fragment 000018

HEADER	1akg_deformed_000018_simon_frag.pdb						M0Mol V1.4 [Mk]	
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102 0.00 0.00	2
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999 0.00 0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099 -0.79 -0.79	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666 -0.27 -0.27	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476 -0.30 -0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457 0.10 0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127 0.23 0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579 -0.27 -0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134 -0.04 -0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371 0.06 0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829 0.03 0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183 0.03 0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797 0.03 0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851 0.15 0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328 -0.30 -0.30	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076 0.23 0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152 -0.27 -0.27	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338 0.06 0.06	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705 0.15 0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214 -0.30 -0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005 0.24 0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141 -0.27 -0.27	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768 0.06 0.06	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145 0.15 0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853 -0.30 -0.30	1
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538 0.11 0.11	1
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779 0.24 0.24	1
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129 -0.27 -0.27	1
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708 0.05 0.05	2
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348 0.21 0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261 -0.28 -0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266 -0.33 -0.33	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972 0.06 0.06	1
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779 0.04 0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275 0.04 0.04	2
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160 0.14 0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981 0.14 0.14	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521 0.15 0.15	1
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651 -0.29 -0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919 0.10 0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759 0.23 0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775 -0.27 -0.27	2
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153 -0.02 -0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879 -0.03 -0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392 0.02 0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194 0.06 0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237 0.05 0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735 0.05 0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763 0.03 0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080 0.03 0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053 0.03 0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236 0.03 0.03	2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759 -0.30 -0.30	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266 0.23 0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799 -0.27 -0.27	2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921 0.06 0.06	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789 0.15 0.15	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505 -0.30 -0.30	2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362 0.23 0.23	2

ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	2
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	2
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	2
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	2
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	2
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	2
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	2
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	3
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	3
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	3
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	3
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	3
END										

C.2.2.19 Fragment 000019

HEADER	1akg_deformed_000019_simon_frag.pdb				MOMol V1.4 [Mk]					
ATOM	15	HB3	CYX	2	2.820	5.708	0.469	0.00	0.00	2
ATOM	16	HB2	CYX	2	4.434	4.969	0.262	0.00	0.00	2
ATOM	17	SG	CYX	2	4.374	6.521	2.111	-0.79	-0.79	2
ATOM	76	O	PRO	7	7.643	7.234	7.352	-0.27	-0.27	2
ATOM	87	N	CYX	8	6.430	5.601	6.479	-0.30	-0.30	2
ATOM	88	CA	CYX	8	6.368	6.150	5.169	0.08	0.08	2
ATOM	89	C	CYX	8	5.278	7.148	5.091	0.23	0.23	2
ATOM	90	O	CYX	8	5.522	8.302	4.666	-0.27	-0.27	2
ATOM	91	HA	CYX	8	7.364	6.649	4.952	0.06	0.06	2
ATOM	92	CB	CYX	8	6.175	5.078	4.104	-0.15	-0.15	2
ATOM	93	HB3	CYX	8	5.239	4.566	4.198	0.00	0.00	2
ATOM	94	HB2	CYX	8	6.977	4.325	4.154	0.00	0.00	2
ATOM	95	SG	CYX	8	6.247	5.780	2.405	-0.79	-0.79	2
ATOM	96	H	CYX	8	5.866	4.742	6.680	0.15	0.15	2
ATOM	97	N	ALA	9	4.046	6.814	5.476	-0.30	-0.30	2
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	101	CB	ALA	9	1.661	7.393	6.134	-0.04	-0.04	2
ATOM	102	HA	ALA	9	2.780	8.049	4.371	0.06	0.06	2
ATOM	103	HB1	ALA	9	1.388	6.340	5.829	0.03	0.03	2
ATOM	104	HB2	ALA	9	1.766	7.406	7.183	0.03	0.03	2
ATOM	105	HB3	ALA	9	0.841	8.039	5.797	0.03	0.03	2
ATOM	106	H	ALA	9	3.802	5.902	5.851	0.15	0.15	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2

ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	2
ATOM	131	OG	SER	11	9.117	10.237	6.269	-0.39	-0.39	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	133	HB3	SER	11	9.074	11.029	4.335	0.06	0.06	2
ATOM	134	HB2	SER	11	8.218	9.468	4.510	0.06	0.06	2
ATOM	135	HG	SER	11	9.925	9.731	6.147	0.21	0.21	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	1
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	1
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	1
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	1
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	1
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	1
ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	1
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	1
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	2
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	2
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	2
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	2
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	2
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	2
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	2
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	2
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	2
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	2
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	2
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	2
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	2
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	2
ATOM	14	CB	CYX	2	3.676	5.264	0.990	-0.15	-0.15	2
ATOM	75	C	PRO	7	7.055	6.236	7.497	0.23	0.23	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	2
ATOM	10	CA	CYX	2	3.148	3.997	1.757	0.08	0.08	3
ATOM	74	CA	PRO	7	6.971	5.621	8.888	0.10	0.10	3
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	3
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	3
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	3
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.20 Fragment 000020

HEADER	1akg_deformed_000020_simon_frag.pdb					MqMol V1.4 [Mk]				
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	2

ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	2
ATOM	100	O	ALA	9	3.261	10.172	5.579	-0.27	-0.27	2
ATOM	107	N	LEU	10	4.056	8.965	7.328	-0.30	-0.30	2
ATOM	109	C	LEU	10	5.457	10.998	7.076	0.23	0.23	2
ATOM	110	O	LEU	10	5.350	12.228	7.152	-0.27	-0.27	2
ATOM	115	HA	LEU	10	3.716	10.745	8.338	0.06	0.06	2
ATOM	125	H	LEU	10	4.215	8.088	7.705	0.15	0.15	2
ATOM	126	N	SER	11	6.290	10.375	6.214	-0.30	-0.30	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	132	HA	SER	11	7.366	12.158	5.768	0.06	0.06	2
ATOM	136	H	SER	11	6.319	9.393	6.145	0.15	0.15	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	1
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	1
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	1
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	1
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	1
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	1
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	1
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	1
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	1
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	1
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	1
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	1
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	1
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	1
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	2
ATOM	170	CG	ASP	14	2.467	17.164	0.602	0.04	0.04	2
ATOM	171	OD1	ASP	14	2.189	18.357	0.483	-0.55	-0.55	2
ATOM	172	OD2	ASP	14	3.305	16.700	1.551	-0.55	-0.55	2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	2
ATOM	174	HB3	ASP	14	1.268	16.598	-1.095	0.03	0.03	2
ATOM	175	HB2	ASP	14	2.620	15.465	-0.692	0.03	0.03	2
ATOM	176	HD	ASP	14	3.656	17.400	2.024	-1.00	-1.00	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	2
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	2
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	2
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	2
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	2
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	2
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	2
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	2

ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	99	C	ALA	9	3.415	9.079	6.127	0.23	0.23	2
ATOM	108	CA	LEU	10	4.603	10.132	8.026	0.10	0.10	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	98	CA	ALA	9	2.983	7.833	5.457	0.10	0.10	3
ATOM	111	CB	LEU	10	5.462	9.730	9.249	-0.02	-0.02	3
ATOM	130	CB	SER	11	8.455	10.444	5.038	0.07	0.07	3
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	3
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	3
END										

C.2.2.21 Fragment 000021

HEADER					1akg_deformed_000021_simon_frag.pdb						M0Mol V1.4 [Mk]		
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27				2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29				2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10				2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23				2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27				2
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02				2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03				2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02				2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06				2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05				2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05				2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03				2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03				2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03				2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03				2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30				1
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10				1
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23				1
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27				1
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01				2
ATOM	170	CG	ASP	14	2.467	17.164	0.602	0.04	0.04				2
ATOM	171	OD1	ASP	14	2.189	18.357	0.483	-0.55	-0.55				2
ATOM	172	OD2	ASP	14	3.305	16.700	1.551	-0.55	-0.55				2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06				1
ATOM	174	HB3	ASP	14	1.268	16.598	-1.095	0.03	0.03				2
ATOM	175	HB2	ASP	14	2.620	15.465	-0.692	0.03	0.03				2
ATOM	176	HD	ASP	14	3.656	17.400	2.024	-1.00	-1.00				2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15				1
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30				2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23				2
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27				2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06				2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15				2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15				2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24				2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10				2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30				2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11				3
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00				3
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09				3
END													

C.2.2.22 Fragment 000022

HEADER	1akg_deformed_000022_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	2
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	1
ATOM	170	CG	ASP	14	2.467	17.164	0.602	0.04	0.04	1
ATOM	171	OD1	ASP	14	2.189	18.357	0.483	-0.55	-0.55	1
ATOM	172	OD2	ASP	14	3.305	16.700	1.551	-0.55	-0.55	1
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	2
ATOM	174	HB3	ASP	14	1.268	16.598	-1.095	0.03	0.03	1
ATOM	175	HB2	ASP	14	2.620	15.465	-0.692	0.03	0.03	1
ATOM	176	HD	ASP	14	3.656	17.400	2.024	-1.00	-1.00	1
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	3
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.23 Fragment 000023

HEADER	1akg_deformed_000023_simon_frag.pdb				M0Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	2
ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	2

ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	2
ATOM	170	CG	ASP	14	2.467	17.164	0.602	0.04	0.04	2
ATOM	171	OD1	ASP	14	2.189	18.357	0.483	-0.55	-0.55	2
ATOM	172	OD2	ASP	14	3.305	16.700	1.551	-0.55	-0.55	2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	2
ATOM	174	HB3	ASP	14	1.268	16.598	-1.095	0.03	0.03	2
ATOM	175	HB2	ASP	14	2.620	15.465	-0.692	0.03	0.03	2
ATOM	176	HD	ASP	14	3.656	17.400	2.024	-1.00	-1.00	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	1
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	1
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	1
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	1
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	2
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	2
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	2
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	2
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	2
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	2
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	2
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	1
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	2
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	2
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	2
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	2
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	2
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	2
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	1
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	2
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	2
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	2
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	2
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	2
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	2
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	3
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	3
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	3
END										

C.2.2.24 Fragment 000024

HEADER	1akg_deformed_000024_simon_frag.pdb				MqMol V1.4 [Mk]					
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	2
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	2
ATOM	142	CG	ASN	12	5.736	9.724	1.348	0.21	0.21	2
ATOM	143	OD1	ASN	12	6.179	9.970	0.261	-0.28	-0.28	2
ATOM	144	ND2	ASN	12	6.470	9.047	2.266	-0.33	-0.33	2
ATOM	146	HB3	ASN	12	3.832	10.349	0.779	0.04	0.04	2
ATOM	147	HB2	ASN	12	3.858	9.401	2.275	0.04	0.04	2

ATOM	148	HD22	ASN	12	6.118	8.828	3.160	0.14	0.14	2
ATOM	149	HD21	ASN	12	7.425	8.743	1.981	0.14	0.14	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	2
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	2
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	1
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	1
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	1
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	1
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	1
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	1
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	1
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	1
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	2
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	1
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	1
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	1
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	1
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	1
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	1
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	1
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	2
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	2
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	2
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	2
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	2
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	2
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	2
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	2
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	3
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	3
END										

C.2.2.25 Fragment 000025

HEADER	1akg_deformed_000025_simon_frag.pdb				M@Mol V1.4 [Mk]					
ATOM	25	HB3	CYX	3	-2.086	6.276	3.102	0.00	0.00	2
ATOM	26	HB2	CYX	3	-1.902	4.877	1.999	0.00	0.00	2
ATOM	27	SG	CYX	3	-0.973	6.942	1.099	-0.79	-0.79	2
ATOM	129	O	SER	11	7.037	12.102	3.141	-0.27	-0.27	2
ATOM	137	N	ASN	12	5.091	11.211	3.853	-0.30	-0.30	2
ATOM	139	C	ASN	12	3.022	12.059	2.779	0.24	0.24	2
ATOM	140	O	ASN	12	2.097	11.535	2.129	-0.27	-0.27	2
ATOM	145	HA	ASN	12	4.946	12.245	1.972	0.06	0.06	2
ATOM	150	H	ASN	12	4.556	10.712	4.521	0.15	0.15	2
ATOM	151	N	PRO	13	2.788	13.059	3.651	-0.29	-0.29	2
ATOM	152	CA	PRO	13	1.395	13.466	3.919	0.10	0.10	2
ATOM	153	C	PRO	13	0.740	14.167	2.759	0.23	0.23	2
ATOM	154	O	PRO	13	-0.471	14.316	2.775	-0.27	-0.27	2

ATOM	155	CB	PRO	13	1.638	14.401	5.153	-0.02	-0.02	2
ATOM	156	CG	PRO	13	3.020	14.954	4.879	-0.03	-0.03	2
ATOM	157	CD	PRO	13	3.814	13.722	4.392	0.02	0.02	2
ATOM	158	HA	PRO	13	0.767	12.608	4.194	0.06	0.06	2
ATOM	159	HD3	PRO	13	4.175	13.131	5.237	0.05	0.05	2
ATOM	160	HD2	PRO	13	4.700	14.056	3.735	0.05	0.05	2
ATOM	161	HG3	PRO	13	3.475	15.414	5.763	0.03	0.03	2
ATOM	162	HG2	PRO	13	2.999	15.754	4.080	0.03	0.03	2
ATOM	163	HB3	PRO	13	1.670	13.802	6.053	0.03	0.03	2
ATOM	164	HB2	PRO	13	0.874	15.154	5.236	0.03	0.03	2
ATOM	165	N	ASP	14	1.491	14.655	1.759	-0.30	-0.30	2
ATOM	167	C	ASP	14	0.274	14.184	-0.266	0.23	0.23	2
ATOM	168	O	ASP	14	-0.802	14.329	-0.799	-0.27	-0.27	2
ATOM	173	HA	ASP	14	0.034	15.901	0.921	0.06	0.06	2
ATOM	177	H	ASP	14	2.486	14.630	1.789	0.15	0.15	2
ATOM	178	N	TYR	15	1.020	13.035	-0.505	-0.30	-0.30	2
ATOM	179	CA	TYR	15	0.449	11.936	-1.282	0.10	0.10	2
ATOM	180	C	TYR	15	-0.482	11.117	-0.362	0.23	0.23	2
ATOM	181	O	TYR	15	-1.583	10.803	-0.756	-0.27	-0.27	2
ATOM	182	CB	TYR	15	1.560	11.023	-1.845	-0.00	-0.00	2
ATOM	183	CG	TYR	15	0.981	9.792	-2.536	-0.04	-0.04	2
ATOM	184	CD1	TYR	15	0.509	9.925	-3.848	-0.06	-0.06	2
ATOM	185	CD2	TYR	15	0.907	8.557	-1.880	-0.06	-0.06	2
ATOM	186	CE1	TYR	15	-0.045	8.817	-4.505	-0.03	-0.03	2
ATOM	187	CE2	TYR	15	0.364	7.478	-2.557	-0.03	-0.03	2
ATOM	188	CZ	TYR	15	-0.102	7.554	-3.853	0.07	0.07	2
ATOM	189	OH	TYR	15	-0.645	6.479	-4.520	-0.36	-0.36	2
ATOM	190	HA	TYR	15	-0.171	12.294	-2.096	0.06	0.06	2
ATOM	191	HB3	TYR	15	2.216	10.725	-1.026	0.03	0.03	2
ATOM	192	HB2	TYR	15	2.191	11.638	-2.532	0.03	0.03	2
ATOM	193	HD2	TYR	15	1.292	8.458	-0.908	0.06	0.06	2
ATOM	194	HE2	TYR	15	0.314	6.527	-2.038	0.06	0.06	2
ATOM	195	HE1	TYR	15	-0.387	8.870	-5.543	0.06	0.06	2
ATOM	196	HD1	TYR	15	0.538	10.855	-4.389	0.06	0.06	2
ATOM	197	HH	TYR	15	-0.757	5.670	-4.026	0.22	0.22	2
ATOM	198	H	TYR	15	1.892	12.944	-0.058	0.15	0.15	2
ATOM	199	N	CYX	16	-0.048	10.814	0.864	-0.30	-0.30	1
ATOM	200	CA	CYX	16	-0.944	10.225	1.881	0.09	0.09	1
ATOM	201	C	CYX	16	-1.465	11.432	2.651	0.28	0.28	1
ATOM	202	HA	CYX	16	-1.794	9.707	1.399	0.06	0.06	1
ATOM	203	OT1	CYX	16	-1.529	11.406	3.841	-0.26	-0.26	1
ATOM	204	OT2	CYX	16	-1.885	12.443	1.910	-0.33	-0.33	1
ATOM	205	HT1	CYX	16	-1.960	13.223	2.467	0.22	0.22	1
ATOM	206	CB	CYX	16	-0.201	9.287	2.799	-0.15	-0.15	2
ATOM	207	HB3	CYX	16	-0.887	8.828	3.518	0.00	0.00	2
ATOM	208	HB2	CYX	16	0.599	9.778	3.344	0.00	0.00	2
ATOM	209	SG	CYX	16	0.603	7.956	1.834	-0.79	-0.79	2
ATOM	210	H	CYX	16	0.919	11.044	1.189	0.15	0.15	1
ATOM	24	CB	CYX	3	-1.411	5.750	2.407	-0.15	-0.15	2
ATOM	128	C	SER	11	6.393	11.505	4.005	0.24	0.24	2
ATOM	138	CA	ASN	12	4.422	11.504	2.538	0.11	0.11	2
ATOM	166	CA	ASP	14	0.853	15.275	0.594	0.10	0.10	2
ATOM	20	CA	CYX	3	-0.124	5.281	3.202	0.08	0.08	3
ATOM	127	CA	SER	11	7.115	11.174	5.304	0.12	0.12	3
ATOM	141	CB	ASN	12	4.366	10.189	1.708	0.05	0.05	3
ATOM	169	CB	ASP	14	1.796	16.102	-0.252	0.01	0.01	3
END										

D GHO-Eingabedatei für GAMESS

Typischer Kopfteil einer GHO-Eingabedatei für GAMESS. Der Parameter METHOD kann hier die Werte PU, PROP, SP2 und SPX annehmen, DEBUG kann NONE, GRAD (namentliche Ausgabe jeder aufgerufenen Subroutine in Gradientenrechnungen) und FULL (namentliche Ausgabe aller Subroutinen) sein. Für ATMTYP sind NONE, VALE (Valenzelektronen als Gewichtungsfaktor) und FULL (Kernladungszahl als Gewichtungsfaktor) möglich. CORE bestimmt, ob $1s$ -Orbitale auf GHO-Atomen berücksichtigt werden, über SPLIT wird die Verwendung höherer Schalen ermöglicht. PARCHG ist .TRUE., wenn die GHO-Partialladung im Kern statt in den Hilfsorbitalen lokalisiert wird.

```
$CONTRL
    SCFTYP=RHF RUNTYP=GRADIENT ICHARG=0 MULT=1
    COORD=UNIQUE NPRINT=9 NOSYM=1 MAXIT=200
$END
$SYSTEM MEMORY=30000000 TIMLIM=100000 KDIAG=1 $END
$GUESS GUESS=HUCKEL $END
$SCF DAMP=.TRUE. NOCONV=.TRUE. DIRSCF=.TRUE. $END
$BASIS GBASIS=N31 NGAUSS=6 $END
$GHO
    METHOD=SPX
    PARCHG=.TRUE.
    DEBUG=NONE
    CORE=.TRUE.
    SPLIT=.TRUE.
    ATMTYP=NONE
$END
```

E Eingesetzte Software

Zur Erstellung dieser Arbeit wurde $\text{\LaTeX}$ eingesetzt. Die Visualisierung der molekularen Strukturen, das Matching und die geometrische RMSD-Berechnung wurden mit Hilfe von Molcad II [70] vorgenommen. Zum Erstellen der Graphen und Schemazeichnungen wurde gnuplot 4.0 oder PSTricks v1.15 (22. 12. 2006) verwendet. Die Vorbereitung des Peptids 1akg in Abschn. 4.2 wurde mit SYBYL 7.2 [81] durchgeführt.

Sämtliche im Rahmen dieser Arbeit durchgeführten quantenmechanischen und molekularmechanischen Rechnungen an den Molekülen in Kap. 4 verwenden (teilweise modifizierte) Versionen der folgenden Programme:

 Gamess (July 3, 2003 R1) [49]

 Gamessplus (Version 4.1) [50]

 GaussView [67]

F Hilfsprogramme zur Durchführung von Proteinberechnungen

Die hier vorgestellten Programme wurden von T.E. Exner und dem Autor der vorliegenden Arbeit geschrieben. Sie werden benötigt, um einen vollautomatischen Ablauf einer FA-ADMA-Berechnung eines Proteins zu ermöglichen. Die notwendigen Schritte sind hierbei die Fragmentierung, das Erstellen der GAMESS-Eingabedateien der Fragmente, das Auswerten der Ergebnisse und ggf. die Verwendung derselben im Zuge einer Geometrieoptimierung.

Programm	Funktion
adma_resfrags	erzeugt bei der Fragmentierung für jedes <i>parent molecule</i> mehrere PDB- und Textdateien, die jeweils unterschiedliche Informationen zu den enthaltenen Atomtypen enthalten.
GHO_Input_Creator_Charge_Atomtype3	erzeugt aus einer entsprechend codierten PDB-Datei, wie sie von adma_resfrags erzeugt wird, eine GAMESS-Eingabedatei für eine fragmentbasierte GHO-Berechnung, sowie eine .info-Datei, die von GeometryOptimization_MassWeighted_SteepestDescent und Gamess2PDB2 benötigt wird.
ConvertToHDUM	wandelt eine GHO-Eingabedatei, wie sie von GHO_Input_Creator_Charge_Atomtype3 erzeugt wird, in die entsprechende, mit Wasserstoff abgesättigte Eingabedatei um, wahlweise mit oder ohne Punktladungen an den GHO-Atompositionen
Gamess2PDB2	erzeugt aus einer GAMESS-Eingabedatei eine PDB-Datei, so daß Änderungen in der Molekülgeometrie einfacher zu beobachten sind. Benötigt zur Wahrung der korrekten Reihenfolge eine .info-Datei von GHO_Input_Creator_Charge_Atomtype3.
GeometryOptimization_MassWeighted_SteepestDescent	führt einen Schritt einer Geometrieoptimierung nach dem <i>Steepest Descent</i> -Prinzip durch. Benötigt werden hierzu die Ein- und Ausgabedateien sowie die .info-Dateien aller Fragmentrechnungen eines Proteins und die gewünschte Schrittweite in Vielfachen des maximalen massengewichteten Gradienten.
GeometryOptimization-Gamess_MassWeighted_SteepestDescent	analog zu GeometryOptimization_MassWeighted_SteepestDescent, jedoch für Berechnungen des Gesamtmoleküls.

Abbildungsverzeichnis

1.1	Das Fluoreszenzmarkerprotein asFP595. Unterteilung des Moleküls in ein quantenmechanisches (QM, blau) und ein molekularmechanisches (MM, gelb) Teilsystem. Das QM-System enthält den Chromophor und die angrenzenden Aminosäuren. Das umgebende, ebenfalls molekularmechanisch behandelte Solvens (Wasser) ist grau dargestellt. Mit dieser Unterteilung können bspw. die Absorptionsmaxima des Proteins in relativ guter Näherung erhalten werden, ohne eine vollständige quantenmechanische Rechnung durchführen zu müssen.	3
1.2	Die drei im GH0-Verfahren eingesetzten Hilfsorbitale bei Absättigung einer gebrochenen Bindung.	5
2.1	Flußdiagramm Hartree-Fock SCF	11
2.2	Zur Verdeutlichung der Problematik bei Verwendung unvollständiger Fragmente in <i>parent molecules</i> im ADMA-Verfahren. Die gestrichelten Kreise deuten den Radius um das Fragment an, also die Größe des <i>parent molecule</i> unter Vernachlässigung der Fragmentgrenzen.	22
2.3	Vergleich der berechneten Partialladungen für das Peptid Trialanin (links oben). Die Methylgruppe links unten wurde als MM-System abgetrennt und die gebrochene Bindung abgesättigt. Von oben links nach unten rechts: exakte Rechnung, Absättigung mit H-Atomen, radikalischer Bindungsbruch, kationischer Bindungsbruch, anionischer Bindungsbruch (türkis = negativ, gelb = positiv). Der Radius einer Kugel beträgt das Doppelte der berechneten Partialladung in Ångström. Es ist deutlich zu sehen, daß selbst für ein so wenig polarisiertes Molekül wie Trialanin keine sinnvolle Absättigung mittels heterolytischem Bindungsbruch erreicht werden kann. Die in der Grafik überraschend genau reproduziert erscheinenden Ladungen bei homolytischem Bindungsbruch lassen sich auf die geringe Polarität des Moleküls zurückführen.	24
2.4	Bezeichnung der Atome und Orbitale an der QM/MM-Grenzfläche: A Grenzatom/ <i>frontier atom</i> , B GH0-Atom, X/Y/Z MM-Nachbaratome; η_B aktives Orbital, $\eta_{X/Y/Z}$ Hilfsorbitale.	27
2.5	Veranschaulichung der Konstruktion der T-Matrix.	29

2.6	Vergleich des Ablaufs einer SCF-Rechnung im Hartree-Fock-Verfahren (links), bei Verwendung von GHO-Atomen mit der PROJ-Methode (Mitte) und bei Verwendung von GHO-Atomen mit der GLO-Methode (rechts). Prinzipielle Unterschiede im Ablauf des GHO-Verfahrens sind in rot dargestellt.	32
3.1	Schematische Darstellung der Verkippungswinkel ϑ , ϑ_2 und φ_2	42
3.2	Abweichungen der Dichtematrixwerte für verschiedene Kipp- und Drehwinkel ϑ_2 und φ_2 für einen ϑ -Wert von 60° . Deutlich erkennbar ist das eindeutige Minimum bei einem ϑ_2 -Kippwinkel von 0°	43
3.3	Vergleich der wesentlichen Charakteristika der ursprünglichen (links) und der korrigierten (rechts) Konstruktion. Das Bindungsortital zeigt nun in die Bindungsrichtung. Die Hilfsorbitale zeigen (anders als bei der ursprünglichen Konstruktion) nicht exakt in Richtung der B-[X/Y/Z]-Richtungen.	45
3.4	Die SP2-Konstruktion. Ist die Bindungsgeometrie des GHO-Atoms näherungsweise planar, wird ein in z -Richtung zeigendes p -Orbital eingeführt.	46
3.5	Die SPX-Konstruktion. Die Hilfsorbitale zeigen exakt in Richtung der Bindungen zwischen GHO- und MM-Atomen.	48
3.6	Schematische Darstellung der Berücksichtigung der $1s$ -Elektronen im GHO-Verfahren.	54
3.7	Schematische Darstellung der Verwendung höherer Basissätze im GHO-Verfahren.	61
4.1	Die vier verwendeten QM-Teilsysteme. Das GHO-Atom ist türkis dargestellt. Die Koordinaten finden sich in Anh. C.1.1.	69
4.2	Gemittelte Abweichungen der GHO-Dichtematrixelemente in Abhängigkeit vom Abstand zur Grenzfläche für sp^2 -hybridisierten GHO-Kohlenstoff in ungeladenen Molekülen. Die Standardabweichungen sind aus Übersichtlichkeitsgründen nicht gezeigt, sie sind für N und C _{Carbonyl} aber um etwa zwei Größenordnungen höher als für die übrigen Atome, was in der starken Diversität der MM-Teilsysteme begründet liegt.	69

- 4.3 Vergleich der verschiedenen Hybridisierungskonstruktionen für Kohlenstoff- und Stickstoff-GHO-Atome. Quadratisch gemittelte Abweichung der Dichtematrix des QM-Teilsystems für drei- und vierbindige GHO-Atome. In den Abweichungswert gehen alle QM-Atome außer dem GHO- und dem Grenzatom mit seinen Nachbar-H-Atomen ein. Die Berechnungen wurden an zehn Testmolekülen mit zwei unterschiedlichen QM-Teilen und variierten MM-Teilen durchgeführt, s. Abschn. 4.1 und insbesondere Tab. 4.1. Als QM-Basissatz wurde 6-31G verwendet. Im Unterschied zu anderen Parameteruntersuchungen wurden hier nicht die gemittelten Werte *aller* Parameterkombinationen verwendet, sondern die eindeutig als optimal erkannte Unterkombination mit 1s-Orbital und höherem Basissatz auf dem GHO-Atom (SPLIT=.TRUE., CORE=.TRUE. in der Eingabedatei). HDUM bezeichnet den bei Absättigung mit Wasserstoffatomen erhaltenen Abweichungswert. 72
- 4.4 Auswirkungen der anisotropen Ladungsverteilung in die Hilfsorbitale. Die Balken geben jeweils den Fehler für die Optionen NONE (links), VALE (Mitte) und FULL (rechts) an. NONE bezeichnet eine Gleichverteilung der Ladung entsprechend der ursprünglichen Version des GHO-Verfahrens, VALE entspricht der Gewichtung nach Valenzelektronenzahl der Nachbarn und FULL nach der Kernladungszahl. Die angegebenen RMSD-Werte sind über sämtliche Variationen der anderen Parameter gemittelt (s. Tab. 4.2). 74
- 4.5 Gemittelte Abweichungen des Gradienten (links) und der Dichtematrix (rechts) für verschiedene GHO-Atome. Der jeweils linke Datenpunkt entspricht der Berechnung *ohne* 1s-Orbitale. Die Mittelung erfolgt über die im Testset enthaltenen Moleküle. Betrachtet wurden jeweils die sieben bzw. acht am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome des QM-Teilsystems ($\text{CH}_3\text{--}[\text{CO}/\text{CH}_2]\text{--NH}$). 76
- 4.6 Gemittelte Abweichungen des mit GHO-Absättigung berechneten Gradienten vom exakten Wert für sp^3 -hybridisierte Stickstoff-(links) und Kohlenstoff-(rechts)GHO-Atome. Der jeweils linke Datenpunkt entspricht der Berechnung *ohne* 1s-Orbitale. Die Mittelung erfolgt über die im Testset enthaltenen Moleküle. Betrachtet wurde jeweils die angegebene Anzahl der am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome, bei den peptidischen Molekülen ist bei sechs bzw. acht Atomen jeweils ein Atom weniger enthalten (Austausch $\text{CO} \rightarrow \text{CH}_2$). 77

4.7	Vergleich der verschiedenen Hybridisierungskonstruktionen für Kohlenstoff- und Stickstoff-GHO-Atome. Quadratisch gemittelte Abweichung des Gradienten des QM-Teilsystems für drei- und vierbindige GHO-Atome. In den Abweichungswert gehen die vier am weitesten von der Grenzfläche entfernten Atome ein. Zu sonstigen Einzelheiten s. die Bildunterschrift von Abb. 4.3.	79
4.8	Gemittelte RMSD-Werte der Dichtematrix (links) und gemittelte quadrierte Abweichungen des Gradienten (rechts) bei sp^3 -hybridisiertem Kohlenstoff in neutralen, nicht zwitterionischen Molekülen des Testsets. Die vier Werte je Konstruktionsmethode stammen aus Berechnungen mit unterschiedlichen Werten für die Parameter CORE ($1s$ -Orbitale) und SPLIT (<i>split valence</i> -Basissätze). Für die PU-Konstruktion sind exemplarisch die Parameterwerte angegeben (C: $1s$ -Orbitale, S: <i>split valence</i> -Basissatz).	81
4.9	Gemittelte RMSD-Werte der Dichtematrix (schwarz) und des Gradienten (rot) für sp^2 (links)- und sp^3 (rechts)-hybridisierten Kohlenstoff (oben) und Stickstoff (unten) mit der GHO-Partialladung in den Hilfsorbitalen (jeweils linke Hälfte) und im Kern (rechte Hälfte). Die Datenpunkte entsprechen den Ergebnissen bei Anwendung der verschiedenen Konstruktionen (PU, PROPER, SP2, SPX, v.l.n.r).	81
4.10	Vermutete Struktur in hydratisiertem Zustand [68] (links) und die in dieser Arbeit verwendete Geometrie in derselben Orientierung (rechts) von α -Conotoxin PnIB (1akg).	84
4.11	Mögliche Fragmentierungen von Prolin. Nähere Erläuterungen siehe Text.	85
4.12	<i>Parent molecule</i> 13 des Peptids 1akg in der beschriebenen Fragmentierung. Die GHO-Atome sind als magentafarbene Kugeln kenntlich gemacht. Deutlich sichtbar sind rechts unten die beiden nah beieinanderliegenden GHO-Atome des Prolins, die zu deutlichen Konvergenzproblemen führen.	87

Tabellenverzeichnis

3.1	Aufteilung und Modifikation der Orbitalinformationen für einen Satz von GHO-Atomen mit einem 6-31G-Basissatz unter Berücksichtigung der $1s$ -Orbitale. Jedes GHO-Atom besteht aus zwei Schalen-GHO-Atomen und enthält insgesamt neun Orbitale, die auf die Schalenatome verteilt werden. Das $1s$ -Orbital wird dabei jeweils dem Schalen-GHO-Atom mit den inneren (d.h., kompakteren) Basisfunktionen zugewiesen. Die Partialladungen werden nicht aufgeteilt, um Probleme mit Selbstabstoßung zu vermeiden. Die Orbitalindex-Inkrementen sind aus Platzgründen relativ zum Endindex der reinen QM-Orbitale angegeben, n ist die Anzahl an physikalischen GHO-Atomen.	62
3.2	Überlappintegrale bei einer Projektion eines STO-6G-Basissatzes (Spalten) auf einen 6-31G-Basissatz (Zeilen; beide Basissätze sind nicht normiert). Die $2s$ -Anteile werden in einem anderen Verhältnis (etwa 1:1) auf die 6-31G-Orbitale aufgeteilt als die $2p$ -Orbitale (etwa 3:2).	65
4.1	Auflistung der MM-Teilsysteme im untersuchten Satz an Testmolekülen. Das GHO-Atom ist jeweils dick gekennzeichnet. Für Berechnungen mit der SPX-Konstruktion konnten die gespannten 3- und 4-Ring-Systeme aufgrund des zu kleinen Bindungswinkels nicht untersucht werden, da sich das auftretende Gleichungssystem nicht mehr lösen läßt. Die Koordinaten finden sich in Anh. C.1.2.	70
4.2	Verwendete Parameter bei der Untersuchung auf die optimale Parameterkombination. Bei STO-3G als QM-Basissatz ist die Option SPLIT hinfällig.	70
4.3	RMSD der verschiedenen Schritte der Geometrieoptimierung von 1akg mit Wasserstoff (HDUM), der ursprünglichen (PU) und der SPX-Methode als Absättigungsverfahren. Als Referenz dient die exakte Rechnung des vollständigen Moleküls. Die Strukturen wurden zur RMSD-Bestimmung mit Molcad II [70] gematched. Die Werte sind in pm angegeben.	90

4.4	RMSD der im ersten Optimierungsschritt für 1akg berechneten Gradienten und der nach dem FA-ADMA-Verfahren gewonnenen Dichtematrizen mit Wasserstoff (HDUM), der ursprünglichen (PU) und der SPX-Methode als Absättigungsverfahren. Als Referenz dient die exakte Rechnung des vollständigen Moleküls. Die Dichtematrixwerte wurden nicht reskaliert.	90
4.5	Translationsartefakte der Schwerpunktskoordinaten von 1akg durch asymmetrische Fragmentierung für den jeweils ersten Optimierungsschritt, berechnet über die Summe der massengewichteten Verschiebungen der einzelnen Atome. Die Verschiebung ist bei dem gewählten Fragmentradius von 3.0Å vernachlässigbar klein.	91
4.6	Benötigte Zeit für einen (nicht parallelisiert gerechneten) Iterationsschritt der Geometrieoptimierung von 1akg. Für die fragmentbasierten Berechnungen (PU/SPX) sind die Zeiten gezeigt, die das größte Fragment (Fragment 13) benötigt. Ein Iterationsschritt dauert jeweils so lange wie die Berechnung des größten Fragments, da sämtliche Fragmente parallel zueinander berechnet werden und die Auswertung der Rechnungen nur wenige Sekunden in Anspruch nimmt.	92

Literaturverzeichnis

- [1] Gao, J. und Truhlar, D. G., *Ann. Rev. Phys. Chem.*, **2002**, 53, 467.
- [2] Singh, U. C. und Kollman, P. A., *J. Comp. Chem.*, **1986**, 7, 718.
- [3] Field, M. J.; Bash, P. A. und Karplus, M., *J. Comp. Chem.*, **1990**, 11, 700.
- [4] Zhang, Y.; Lee, T.-S. und Yang, W., *J. Chem. Phys.*, **1999**, 110, 46.
- [5] Ferenczy, G. G.; Rivail, J.-L.; Surjan, P. R. und Naray-Szabo, G., *J. Comp. Chem.*, **1992**, 13, 830.
- [6] Théry, V.; Rinaldi, D.; Rivail, J.-L.; Maignet, B. und Ferenczy, G. G., *J. Comp. Chem.*, **1994**, 15, 269.
- [7] Assfeld, X. und Rivail, J.-L., *Chem. Phys. Lett.*, **1996**, 263, 100.
- [8] Monard, G.; Loos, M.; Théry, V.; Baka, K. und Rivail, J.-L., *Int. J. Quantum Chem.*, **1996**, 58, 153.
- [9] Ferre, N.; Assfeld, X. und Rivail, J.-L., *J. Comp. Chem.*, **2002**, 23, 610.
- [10] Gao, J. und Thompson, M. In *Combined Quantum Mechanical and Molecular Mechanical Methods*, number 712 in ACS Symposium Series, Washington, D.C., 1998. American Chemical Society.
- [11] Gao, J.; Amara, P.; Alhambra, C. und Field, M. J., *J. Phys. Chem. A*, **1998**, 102, 4714.
- [12] Philipp, D. M. und Friesner, R. A., *J. Comp. Chem.*, **1999**, 20, 1468.
- [13] Murphy, R. B.; Philipp, D. M. und Friesner, R. A., *Chem. Phys. Lett.*, **2000**, 321, 113.
- [14] Murphy, R. B.; Philipp, D. M. und Friesner, R. A., *J. Comp. Chem.*, **2000**, 21, 1442.
- [15] Amara, P.; Field, M. J.; Alhambra, C. und Gao, J., *Theor. Chem. Acc.*, **2000**, 104, 336.

-
- [16] Pu, J.; Gao, J. und Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 632.
- [17] Pu, J.; Gao, J. und Truhlar, D. G., *Chem. Phys. Chem.*, **2005**, *6*(9), 1853.
- [18] Pu, J.; Gao, J. und Truhlar, D. G., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 5454.
- [19] Eckard, S. Verbesserung eines fragmentbasierten Ansatzes zur Berechnung großer Moleküle Diplomarbeit, Universität Konstanz, 2006.
- [20] Schrödinger, E., *Ann. Phys.*, **1926**, *79*, 361.
- [21] Hartree, D. R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1927**, *24*, 89.
- [22] Hartree, D. R., *Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1927**, *24*, 111.
- [23] Slater, J. C., Sep , (**1928**), *32*(3), 339–348.
- [24] Gaunt, J. A., *Math. Proc. Camb. Phil. Soc.*, **1928**, *24*(02), 328–342.
- [25] Slater, J. C., *Phys. Rev.*, **1930**, *35*, 210.
- [26] Roothaan, C. C., *J. Rev. Mod. Phys.*, **1951**, *23*, 69.
- [27] Hall, G. G., *Proc. R. Soc. Lond. A*, **1951**, *205*, 541.
- [28] Szabo, A. und Ostlund, N., *Modern Quantum Chemistry, Introduction to Advanced Electronic Structure Theory*, Dover Publications, New York, 1996.
- [29] Löwdin, P. O., *THEOCHEM*, **1991**, *229*, 1.
- [30] Huzinaga, S., *J. Chem. Phys.*, **1965**, *42*, 1293.
- [31] Hoffmann, R., *J. Chem. Phys.*, **1963**, *39*, 1397–1412.
- [32] King, H. F.; Stanton, R. E.; Kim, H.; Wyatt, R. E. und Parr, R. G., *J. Chem. Phys.*, **1967**, *47*(6), 1936.
- [33] Koopmans, T. C., *Physica*, **1934**, *1*(1-6), 104.
- [34] Pulay, P., *Mol. Phys.*, **1969**, *17*, 197.
- [35] Warshel, A. und Levitt, M., *J. Mol. Biol.*, **1976**, *103*, 227.
- [36] Eckard, S. M.; Frank, A.; Onila, I. und Exner, T. E. In Zalesny, R.; Leszczynski, J.; Papadopoulos, M. und Mezey, P. G., Eds., *Linear Scaling Techniques in Quantum Chemistry: Methods and Applications*. Springer, in Druck.

- [37] Exner, T. E. und Mezey, P. G., *J. Phys. Chem. A*, **2004**, *108*, 4301.
- [38] Lee, C. und Yang, W., *J. Comp. Chem.*, **1982**, *96(3)*, 2408–2411.
- [39] Lee, T.-S.; Lewis, J. P. und Weitao, Y., *Comp. Mat. Sc.*, **1998**, *12*, 259.
- [40] Kitaura, K.; Ikeo, E.; Asada, T.; Nakano, T. und Uebayashi, M., *Chem. Phys. Lett.*, **1999**, *313(3,4)*, 701–706.
- [41] Nakano, T.; Kaminuma, T.; Sato, T.; Fukuzawa, K.; Akiyama, Y.; Uebayashi, M. und Kitaura, K., *Chem. Phys. Lett.*, **2002**, *351*.
- [42] Exner, T. E. und Mezey, P. G., *Journal of Physical Chemistry*, **2003**, *24*, 1980.
- [43] Maseras, F. und Morokuma, K., *J. Comp. Chem.*, **1995**, *16*, 1170.
- [44] Bersuker, I. B.; Leong, M. K.; Boggs, J. E. und Pearlman, R. S., *Int. J. Quant. Chem.*, **1997**, *63*, 1051.
- [45] Zhu, T.; Li, J.; Liotard, D. A.; Cramer, J. C. und Truhlar, D. G., *J. Chem. Phys.*, **1999**, *110*, 5503.
- [46] Brooks, B. R.; Bruccoleri, R. E.; Olafson, B. D.; States, D. J.; Swaminathan, S. und Karplus, M., *Journal of Computational Chemistry*, **1983**, *4*, 187.
- [47] MacKerell, A. D., Jr.; Bashford, D.; Bellott, M.; Dunbrack, R. L., Jr.; Evanseck, J.; Field, M. J.; Fischer, S.; Gao, J.; Guo, H.; Ha, S.; Joseph, D.; Kuchnir, L.; Kuczera, K.; Lau, F. T. K.; Mattos, C.; Michnick, S.; Ngo, T.; Nguyen, D. T.; Prodhom, B.; Reiher, W. E. III.; Roux, B.; Schlenkrich, M.; Smith, J.; Stote, R.; Straub, J. E.; Watanabe, M.; Wiorkiewicz-Kuczera, J.; Yin, D. und Karplus, M., *J. Phys. Chem. B*, **1998**, *102*, 2586.
- [48] MacKerell, A. D.; Brooks, B. R., Jr.; Brooks, C. L. III.; Nilsson, L.; Roux, B.; Won, Y. und Karplus, M. In *The Encyclopedia of Computational Chemistry*, Schleyer, P. v. R., ; Allinger, N. L.; Clark, T.; Gasteiger, J.; Kollman, P. A.; Schaeffer, Henry F. III, und Schreiner, P. R., Eds.; John Wiley & Sons, Limited, Chichester, England, 1998; Seite 271.
- [49] Schmidt, M. W.; Baldridge, K. K.; Boatz, J. A.; Elbert, S. T.; Gordon, M. S.; Jensen, J. H.; Koseki, S.; Matsunaga, N.; Nguyen, K. A.; Su, S. J.; Windus, T. L.; Dupuis, M. und Montgomery, J. A., *J. Comp. Chem.*, **1993**, *14*, 1347.
- [50] Pu, J.; Thompson, J. D.; Xidos, J. D.; Li, J.; Zhu, T.; Hawkins, G. D.; Chuang, Y.-Y.; Fast, P. L.; Rinaldi, D. L.; Gao, J.; Cramer, C. J. und Truhlar, D. G., GAMESSPLUS-Version 4.1, 2003.

- [51] Eckard, S. und Exner, T. E., *Z. Phys. Chem.*, **2006**, 220, 927.
- [52] Pople, J. A.; Santry, D. P. und Segal, G. A., *J. Chem. Phys.*, **1965**, 43, S129.
- [53] Dewar, M. J. S.; Zoebisch, E. G.; Healy, E. F. und Stewart, J. J. P., *J. Am. Chem. Soc.*, **1985**, 107, 3902.
- [54] Stewart, J. J. P., *J. Comput.-Aided Mol. Des.*, **1990**, 4, 1.
- [55] Jung, J. und Ten-no, S., *Chem. Phys. Lett.*, **2010**, 484(4-6), 344.
- [56] Jung, J.; Choi, C. H.; Sugita, Y. und Ten-No, S., *J. Chem. Phys.*, **2007**, 127(19), 194104.
- [57] Eckard, S. und Exner, T. E., *Int. J. Qu. Chem.*, **2009**, 109(7), 1451–1463.
- [58] Warburton, P. Balanced Basis Sets for a Single-Atom Sized Fragment MEDLA Database and Toxicological QShAR Applications Masterarbeit, University of Saskatchewan, 1999.
- [59] Clausius, R. J. E., *Phil. Mag.*, **1870**, 40(4), 122.
- [60] Binkley, J. S.; Pople, J. A. und Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1980**, 102, 939.
- [61] Gordon, M. S.; Binkley, J. S.; Pople, J. A.; Pietro, W. J. und Hehre, W. J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1982**, 104, 2797.
- [62] Ditchfield, R.; Hehre, W. J. und Pople, J. A., *J. Chem. Phys.*, **1971**, 54, 72.
- [63] Hehre, W. J.; Ditchfield, R. und Pople, J. A., *J. Chem. Phys.*, **1972**, 56, 2257.
- [64] Francl, M. M.; Pietro, W. J.; Hehre, W. J.; Binkley, J. S.; Gordon, M. S.; Defrees, D. J. und Pople, J. A., *J. Chem. Phys.*, **1982**, 77, 3654.
- [65] Hariharan, P. C. und Pople, J. A., *Theor. Chim. Acta*, **1973**, 28, 213.
- [66] El-Sherbiny, A. Designing Algorithms for Improving Quantum Chemical Calculations Doktorarbeit, Department of Chemistry, Memorial University of Newfoundland, St. John's, Canada, 2008.
- [67] Frisch, M. J.; Trucks, G. W.; Schlegel, H. B.; Scuseria, G. E.; Robb, M. A.; Cheeseman, J. R.; Montgomery, J. A., Jr.; Vreven, T.; Kudin, K. N.; Burant, J. C.; Millam, J. M.; Iyengar, S. S.; Tomasi, J.; Barone, V.; Mennucci, B.; Cossi, M.; Scalmani, G.; Rega, N.; Petersson, G. A.; Nakatsuji, H.; Hada, M.; Ehara, M.; Toyota, K.; Fukuda, R.; Hasegawa, J.; Ishida, M.; Nakajima, T.; Honda, Y.;

- Kitao, O.; Nakai, H.; Klene, M.; Li, X.; Knox, J. E.; Hratchian, H. P.; Cross, J. B.; Bakken, V.; Adamo, C.; Jaramillo, J.; Gomperts, R.; Stratmann, R. E.; Yazyev, O.; Austin, A. J.; Cammi, R.; Pomelli, C.; Ochterski, J. W.; Ayala, P. Y.; Morokuma, K.; Voth, G. A.; Salvador, P.; Dannenberg, J. J.; Zakrzewski, V. G.; Dapprich, S.; Daniels, A. D.; Strain, M. C.; Farkas, O.; Malick, D. K.; Rabuck, A. D.; Raghavachari, K.; Foresman, J. B.; Ortiz, J. V.; Cui, Q.; Baboul, A. G.; Clifford, S.; Cioslowski, J.; Stefanov, B. B.; Liu, G.; Liashenko, A.; Piskorz, P.; Komaromi, I.; Martin, R. L.; Fox, D. J.; Keith, T.; Al-Laham, M. A.; Peng, C. Y.; Nanayakkara, A.; Challacombe, M.; Gill, P. M. W.; Johnson, B.; Chen, W.; Wong, M. W.; Gonzalez, C. und Pople, J. A., Gaussian 03, Revision C.02.
- [68] Hu, S. H.; Gehrmann, J.; Alewood, P. F.; Craik, D. J. und Martin, J. L., *Biochem.*, **1997**, 36, 11323.
- [69] Kästner, J.; Carr, J. M.; Keal, T. W.; Thiel, W.; Wander, A. und Sherwood, P., *J. Phys. Chem. A*, **2009**, 113, 11856.
- [70] Brickmann, J.; Heiden, W.; Moeckel, G.; Reiling, S.; Vollhardt, H. und Zachmann, C. D. In *Data Visualization in Molecular Science: Tools for Insight and Innovation*, Bowie, J. E., Ed.; Addison-Wesley Publishing Company Inc., Reading, Mass., 1995; Seiten 83–97.
- [71] Alhambra, C.; Wu, L.; Zhang, Z.-Y. und Gao, J., *J. Am. Chem. Soc.*, **1998**, 120, 3858.
- [72] Pruitt, S. R.; Fedorov, D. G.; Kitaura, K. und Gordon, M. S., *J. Chem. Theory Comp.*, **2010**, 6, 1.
- [73] Schäfer, L. V.; Groenhof, G.; Klingen, A. R.; Ullmann, G. M.; Boggio-Pasqua, M.; Robb, M. A. und Grubmüller, H., *Angew. Chem. Int. Ed.*, **2007**, 46(4), 530.
- [74] Stoll, H., *Phys. Rev. B*, **1992**, 46.
- [75] Stoll, H., *J. Chem. Phys.*, **1992**, 97.
- [76] Paulus, B.; Fulde, P. und Stoll, H., *Phys. Rev. B*, **1995**, 51.
- [77] Doll, K.; Dolg, M.; Fulde, P. und Stoll, H., *Phys. Rev. B*, **1995**, 52.
- [78] Paulus, B.; Fulde, P. und Stoll, H., *Phys. Rev. B*, **1996**, 54.
- [79] Nabuurs, S. B.; Spronk, C. A. E. M.; Vuister, G. W. und Vriend, G., *PLoS Comput. Biol.*, **2006**, 2(2), e9.
- [80] Lubber, S. und Reiher, M., *J. Phys. Chem. B*, **2010**, 114 (2), 1057.

-
- [81] SYBYL 7.2, Tripos International, 1699 South Hanley Rd., St. Louis, Missouri, 63144, USA.

Lebenslauf

Name: Simon Michael Eckard
Adresse: Gerenstraße 57
8105 Regensdorf
CH-Schweiz
geboren: 23. 09. 1981
in: Seeheim-Jugenheim, Hessen, Deutschland
Familienstand: verheiratet
Beruf: wissenschaftlicher Mitarbeiter
Nationalität: deutsch

1987	Eintritt in die Pfalzgraf-Rudolf-Grundschule D-71083 Herrenberg
1989-2000	Mitgliedschaft im VfL Herrenberg, Schwimmen
1991	Eintritt ins Schickhardt-Gymnasium D-71083 Herrenberg
2000	Abitur (Note: 1,1)
Juli 2000 - Mai 2001	Zivildienst am Zentrum für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde D-72070 Tübingen
Oktober 2001	Immatrikulation als Chemiestudent an der Universität Konstanz
September 2003	Vordiplom in Chemie (Note: 1,0)
Oktober 2005 - April 2006	Diplomarbeit Titel: „Verbesserung eines fragmentbasierten Verfahrens zur Berechnung großer Moleküle“
Dezember 2005 - Oktober 2009	aktive Mitarbeit, Kleingruppen-, Ressort- und Gruppenleitung in der Konstanzer Gruppe der Studentemission Deutschland (SMD)
April 2006	Diplom in Chemie (Note: 1,1 (mit Auszeichnung))
Juni 2006	Beginn der Doktorarbeit Titel: „Das Generalized Hybrid Orbitals-Verfahren als parametrisierungsfreie ab-initio-Methode zur Absättigung gebrochener Bindungen“ Fachgebiet: Theoretische Chemie Betreuer: T. E. Exner, Universität Konstanz
November-Dezember 2009	Kooperation an der Memorial University of Newfoundland, Kanada, mit den Gruppen Warburton und Poirier
02. August 2010	Abschluß der Promotion (Note: <i>summa cum laude</i>)