

Erschienen in: *Nachrichten aus der Chemie* ; 65 (2017), 3. - S. 345-347
<https://dx.doi.org/10.1002/nadc.20174060619>

Multiskalensimulation von Bio- und Biomaterialsystemen

◆ In den letzten Jahren hat sich die Sicht auf Keimbildung und Mineralisation gewandelt. Die klassische Nukleationstheorie wird durch alternative Mechanismen ergänzt, zum Beispiel Kristallisation über Pränukleationscluster als metastabile Intermediate, Flüssig-flüssig-Phase-separationsvorgänge oder verschiedene amorphe Zwischenstufen.¹⁾ Es ist bekannt, dass (Bio-)Polymeradditive diese Prozesse massiv beeinflussen, jedoch sind die molekularen Mechanismen dahinter noch weitgehend unverstanden.

In den letzten Jahren haben etliche Simulationsstudien zu einer molekularen Sicht auf Übergangszustände und nichtklassische Intermediate beigetragen.^{2,3)} Klassische atomistische Simulationen beleuchten insbesondere die Rolle des Wassers³⁾ oder die Wechselwirkung von (Bio-)Polymeren mit Ionen in Lösung.⁴⁾ Additive beeinflussen die Frühstadien der Keimbildung, stabilisieren Intermediate, steuern die Polymorphselektion oder beeinflussen das Wachstum

der Kristalle. In Experimenten dienen Peptidaggregate mit einem hohem Glutamin- oder Asparaginsäureanteil als strukturell gut definierte Template, an denen kontrollierte Biomineralisation stattfindet.⁵⁾ Simulationen dieser biomimetischen Systeme trugen zum Verständnis des Wechselspiels zwischen Peptidaggregatstruktur und der Interaktion mit Ionen wie Calcium in Lösung in den Frühstadien der Biomineralisation bei.⁶⁾

Allerdings – so beeindruckend die Fortschritte auch sind – die noch ungelösten Probleme sind groß. Nukleationsprozesse sind seltene Ereignisse (rare events); die typischen Simulationszeitskalen reichen also nicht aus, um einfach die Aktivierungsbarriere zu überwinden und Keimbildung zu simulieren. Dazu sind Enhanced-sampling-Methoden nötig.^{7,8)} Hierbei ist die Nichtgleichgewichtssituation der übersättigten Lösung eine methodische Herausforderung.

Für neuere, vielversprechende Methoden wie das Forward-flux-sampling gibt es noch wenige Erkenntnisse darüber, wie gut sie für komplexere Reaktionspfade jenseits klassischer Nukleationsmechanismen funktionieren. Ein weiteres, genauso wichtiges Thema sind die Simulationsmodelle selbst.^{3,9)} Zum einen müssen die Kraftfelder thermodynamische und strukturelle Parameter der Lösung wie Assoziationskonstanten, Struktur der Solvationshülle von Ionen oder die Stabilität von Ionenpaaren und ähnlichen Spezies korrekt wiedergeben. Zum anderen sollten auch die Eigenschaften des mineralischen Feststoffs und seine Oberflächeneigenschaften in Kontakt mit dem wässrigen Medium reproduziert werden. Es ist aber konzeptionell schwierig, mit klassischen Kraftfeldern ohne elektronische Polarisation gleichzeitig eine harte mineralische Phase und die Lösung korrekt zu beschreiben.

Grenzflächen zwischen harter und weicher Materie sind für Simu-

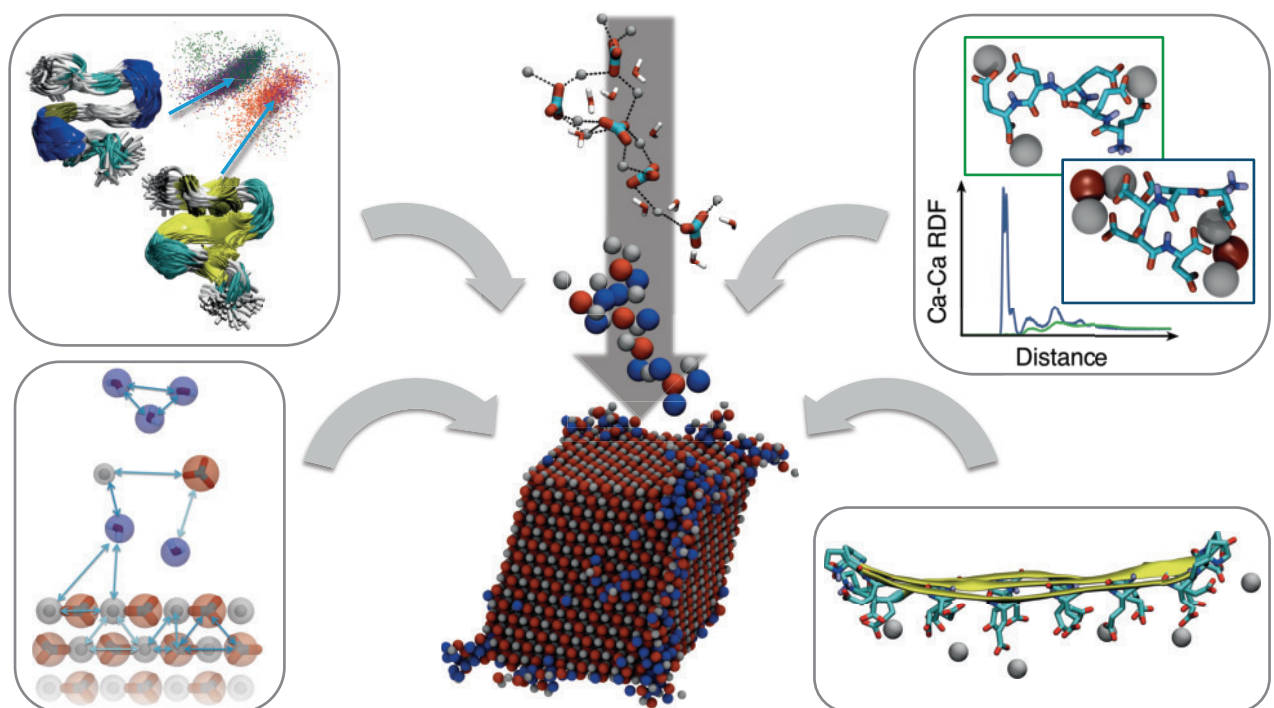
lationen auch aus einem anderen Grund eine Herausforderung: Die Kombination von hohen Wechselwirkungsenergien an der mineralischen Oberfläche mit dem entropiedominierten Verhalten der Lösung führt zu Zeitskalenproblemen (Samplingproblemen). Dies ist besonders wichtig, wenn der Einfluss von Polymeradditiven auf das Verhalten an der Oberfläche untersucht werden soll. Starke Wechselwirkungen erschweren die Simulation von Konformationsübergängen und das System verharrt in metastabilen Zuständen. Solche Samplingprobleme zu überwinden, erfordert auch hier Enhanced-sampling-Algorithmen, etwa Hamilton-replica-exchange-Moleküldynamik.¹⁰⁾

Umgebungsinduzierte Konformationsübergänge

◆ Aspekte wie das Wechselspiel zwischen verschiedenen Phasen, Phänomene an Grenzflächen und Nukleations- und Wachstumsmechanismen tauchen in ähnlicher Form auch bei Problemen und Fragen der Biomedizin auf. Dort hat

sich die Sicht auf Proteine in den letzten Jahren gewandelt. Ganz oder teilweise unstrukturierte Proteine sind in den Fokus gerückt. Bei vielen neurodegenerativen Krankheiten lösen Aggregations- und Ordnungsprozesse ausgehend von einem intrinsisch unstrukturierten Zustand das pathophysiologische Verhalten aus.¹¹⁾ Dies ist auf mechanistischer Ebene immer noch in weiten Teilen unverstanden. Peptide und Proteine, die in (Bio-)Mineralisation eingreifen, haben eine ähnliche Charakteristik: Es handelt sich oft um ganz oder teilweise unstrukturierte Proteine, bei denen die Umgebung Faltungs- und Aggregationsprozesse induziert hat. Auslöser sind etwa Änderungen in pH-Wert, der Ionenkonzentration oder die Anwesenheit von Grenzflächen. Oft fungieren die entstehenden Aggregate und Hydrogele ihrerseits als Template für Mineralisation. Atomistische Simulationen geben Einblick in dieses Wechselspiel von Aggregation, Faltungsgleichgewichten, Verteilungsgleichgewichten zwischen hydrophoben und hydrophilen Medien und so weiter. Sie führen zu

einem molekularen Verständnis der zugrundeliegenden Strukturen, der relevanten Wechselwirkungen und der thermodynamischen Triebkräfte, welche die Strukturbildung auf mesoskopischer Ebene bestimmen.^{12,13)} Die Herausforderungen sind ähnlich wie bei der Mineralisation. Auch bei der Bildung von Peptidnanstrukturen sind mit Rare-event-Methoden Nukleationsbarrieren zu überwinden oder alternative Aggregationsmechanismen über metastabile amorphe Zwischenstufen wiederzugeben. Auch hier sind die Anforderungen an die Kraftfelder hoch. Es muss nicht nur ein einzelner stabiler, gefalteter Zustand eines Proteins reproduziert werden, sondern ein komplexes, von der molekularen Umgebung abhängiges Gleichgewicht zwischen geordneten, teilgeordneten und ungeordneten Strukturen.¹⁴⁾ Diese gehen auf – für Simulationen – langen Zeitskalen ineinander über. Deshalb kommen verschiedene Enhanced-sampling-Algorithmen wie Metadynamics und Replica-exchange-Methoden sowie kinetische Modelle zum Einsatz.^{10,15–17)}



Darstellung verschiedener Beiträge zur Multiskalensimulation von Biomineralien: Entwicklung von Coarse-grained-Modellen für Nukleation und Nanopartikelbildung (Mitte und unten links); intrinsisch unstrukturierte Peptide als Mineralisationsmodifikatoren (oben links); Wechselwirkung von Peptiden und Peptidaggregaten mit Ionen in den Frühstadien der Mineralisation (rechts).

Multiskalenmethoden, Coarse graining und Ausblick

◆ Darüber hinaus helfen Multiskalenansätze, Längen- und Zeitskalenlimitationen atomistischer Simulationen von Nanostrukturbildung in biologischen und biomimetischen Systemen zu überwinden. In den letzten Jahren entstanden unterschiedliche Coarse-graining-Ansätze, die jeweils Gruppen von Atomen zu größeren Einheiten zusammenfassen. Für eine Diskussion der Methoden und offene Fragen sei auf Lit.¹⁸⁾ verwiesen.

Top-down-coarse-grained-Modelle werden anhand makroskopischer thermodynamischer oder struktureller Eigenschaften parametrisiert. Sie eignen sich gut, um grundsätzliche physikalisch-chemische Prinzipien zu untersuchen, etwa Mechanismen bei Phasenübergängen wie der Kristallisation von Eis^{8,19)} oder der Faltung und Aggregation von Peptiden.^{12,20)}

In Bottom-up-coarse-graining-Ansätzen liefern atomistische Moleküldynamiksimulationen die Basis für systematisch darauf aufgebaute vergrößerte Modelle.¹⁸⁾ Durch ihre Konstruktion sind diese dann für Multiskalenanwendungen geeignet, bei denen man verschiedene Simulationsebenen verbindet oder zwischen ihnen hin- und her wechselt. Hier lässt sich ansetzen, um die beschriebenen vorwiegend klassischen teilchenbasierten Modelle mit weiteren Simulationsebenen zu verknüpfen. Durch quantenmechanische Simulationen lässt sich eine detailliertere Ebene einbeziehen, um zum Beispiel Photoreaktionen zu untersuchen oder spektroskopische Daten zu berechnen. Man kann aber auch die teilchenbasierten Simulationen an gitterbasierte Modelle koppeln, um zum Beispiel Materialeigenschaften zu berechnen. So können Multiskalensimulationen einen sehr weiten Bereich von Eigenschaften abdecken: von einer sehr spezifischen, mikroskopischen bis hin zur makroskopischen Skala.

Literatur

- 1) D. Gebauer, M. Kellermeier, J. D. Gale, L. Bergström, H. Coelfen, *Chem. Soc. Rev.* 2014, 43, 2348–2371.
- 2) A. F. Wallace, L. O. Hedges, A. Fernandez-Martinez, P. Raiteri, J. D. Gale, G. A. Waychunas, S. Whitelam, J. F. Banfield, *J. J. De Yoreo*, *Science* 2013, 341, 885–889.
- 3) P. Raiteri, R. Demichelis, J. D. Gale, *J. Phys. Chem. C* 2015, 119, 24447–24458.
- 4) J. Kahlen, C. Peter, D. Donadio, *Cryst. Eng. Comm.* 2015, 17, 6863–6867.
- 5) N. Amosi, S. Zarzhitsky, E. Gilsohn, O. Salnikov, E. Monsonogo-Ornan, R. Shahar, H. Rapaport, *Acta Biomaterialia* 2012, 8, 2466–2475.
- 6) A. Jain, M. Jochum, C. Peter, *Langmuir* 2014, 30, 15486–15495.
- 7) S. Jungblut, C. Dellago, *Eur. Phys. J. E* 2016, 39, 77.
- 8) T. Li, D. Donadio, G. Galli, *Nat. Commun.* 2013, 4, 1887.
- 9) J. Kahlen, L. Salimi, M. Sulpizi, C. Peter, D. Donadio, *J. Phys. Chem. B* 2014, 118, 3960–3972.
- 10) C. Abrams, G. Bussi, *Entropy* 2014, 16, 163–199.
- 11) M. Goedert, *Science* 2015, 349, 1255555.
- 12) A. Morriss-Andrews, J.-E. Shea, *Annu. Rev. Phys. Chem.* 2015, 66, 643–666.
- 13) C. Dalgicdir, C. Globisch, C. Peter, M. Sayar, *PLoS Comput. Biol.* 2015, 11, e1004328
- 14) S. Rauscher, V. Gapsys, M. J. Gajda, M. Zweckstetter, B. L. de Groot, H. Grubmueller, *J. Chem. Theory Comput.* 2015, 11, 5513–5524.
- 15) B.G. Keller, J.H. Prinz, F. Noé, *Chem. Phys.* 2012, 396, 92–107.
- 16) L.V. Nedialkova, M.A. Amat, I.G. Kevrekidis, G. Hummer, *J. Chem. Phys.* 2014, 141, 114102.
- 17) O. Kukhareenko, K. Sawade, J. Steuer, C. Peter, *J. Chem. Theory Comput.* 2016, 12, 4726–4734.
- 18) R. Potestio, C. Peter, K. Kremer, *Entropy* 2014, 16, 4199–4245.
- 19) E.B. Moore, V. Molinero, *Nature* 2011, 479, 506–508.
- 20) C. Dalgicdir, C. Globisch, M. Sayar, C. Peter, *Eur. Phys. J. Special Topics.* 2016, 225, 1463–1481.

Christine Peter, Jahrgang

1974, ist seit dem Jahr 2013 Professorin für theoretische Chemie an der Universität Konstanz. Sie studierte Chemie und Mathematik an der Universität Freiburg und promovierte 2003 an der ETH Zürich über biomolekulare Simulationsmethoden. Nach einem Postdocaufenthalt an den National Institutes of Health, Bethesda, Maryland, arbeitete sie am Max-Planck-Institut für Polymerforschung, Mainz. Dort leitete sie ab 2008 eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe. Ihre Forschungsschwerpunkte sind klassische Simulationen von biologischen und biomimetischen Systemen und die Entwicklung von Multiskalenmodellen. christine.peter@uni-konstanz.de

