



ulm university universität  
**uulm**

**Fakultät für  
Naturwissenschaften**  
Institut für Elektrochemie

# Atomistische Modellierung von Peptiden und Elektrolyten an Phasengrenzen

Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades Dr. rer. nat. der Fakultät für Naturwissenschaften der  
Universität Ulm

**Vorgelegt von:**

Christoph Karsten Jung

Wolfen

**Gutachter:**

Prof. Dr. Timo Jacob

Prof. Dr. Arnulf Latz

2020

Tag der Promotion 17.12.2020

Prof. Dr. Thorsten Bernhard, Dekan der Fakultät für Naturwissenschaften

**Erstgutachter:** Prof. Dr. Timo Jacob

**Zweitgutachter:** Prof. Dr. Arnulf Latz

## **Abkürzungsverzeichnis**

**DFT** Dichtefunktionaltheorie

**GGA** verallgemeinerte Gradientennäherung

**LDA** lokale Dichtenäherung

**HF** Hartree-Fock

**MD** Molekulardynamik

**SGL** Schrödingergleichung

**KS** Kohn-Sham

**KZ** Koordinationszahl

**2PT** *Two Phase Thermodynamics*



# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Publikationen und eingereichte Manuskripte, die dieser Dissertation zu Grunde liegen</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Einleitung und Zielstellung</b>	<b>5</b>
2.1	Die Schnittmenge zwischen der Elektrochemie und der Chemie von Biomolekülen . . . . .	5
2.2	Theoretische Methoden zur Untersuchung von dynamischen Interaktionen . . . . .	6
2.3	Phasengrenzen an biologischen Strukturen und katalytischen Systemen . . . . .	8
<b>3</b>	<b>Theorie</b>	<b>11</b>
3.1	Dichtefunktionaltheorie . . . . .	11
3.2	Reaktive Molekulardynamik . . . . .	14
3.2.1	Grundlagen molekulardynamischer Simulationen . . . . .	14
3.2.2	Der Systemenergieausdruck und das Kraftfeld . . . . .	16
3.2.3	Thermodynamische Ensembles . . . . .	21
3.3	ReaxFF als Hauptmethode dieser Arbeit . . . . .	22
<b>4</b>	<b>DNA-Fragmente im elektrischen Feld</b>	<b>25</b>
4.1	Ladungsverteilung von DNA-Fragmenten im elektrischen Feld . . . . .	29
4.2	Durch ein elektrisches Feld induzierte DNA-Fragment Denaturierung . . . . .	31
4.3	Das Zusammenspiel zwischen Systemgröße und elektrischem Feld . . . . .	33
<b>5</b>	<b>Phasengrenze Elektrolyt/Oberfläche</b>	<b>37</b>
5.1	2PT-Methode zur Auswertung von MD-Simulationen zur Charakterisierung der Grenzfläche . . . . .	38
5.2	Anwendung und Testen der 2PT-Methode . . . . .	42
5.3	Anwendung der 2PT-Methode auf die Phasengrenze Platin(111)/Wasser . . . . .	44
5.3.1	Validierung des Wassermodells und die Bestimmung einer Referenz von einer reinen Wasserphase . . . . .	45
5.3.2	Charakterisierung der Platin(111)/Wasser Phasengrenze . . . . .	46
5.4	Platin Nanopartikel – Charakterisierung von oxidierten Strukturen . . . . .	50
<b>6</b>	<b>Prozesse im Gleichgewichtszustand im Pt/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> System</b>	<b>53</b>
6.1	Entwicklung eines GCMD-Ansatzes . . . . .	54
6.2	Erreichen eines Gleichgewichtszustandes in der GCMD . . . . .	57
6.3	Die zeitabhängigen Oberflächenbedeckungen . . . . .	59

<b>7</b>	<b>Interaktionsorte und deren Vorhersage</b>	<b>63</b>
7.1	Adsorption von atomarem Sauerstoff an verschiedene Pt-Nanopartikel . . . . .	64
7.2	Kopplung der GCMD mit der SASA Methode . . . . .	67
7.3	Vorhersage von Interaktionen von Molekülen . . . . .	67
<b>8</b>	<b>Interaktionen in Peptid-/Proteinsystemen</b>	<b>73</b>
8.1	Interaktion von Enzymen mit atmosphärischen Plasmakprodukten	73
8.2	Der Rezeptor CXCR4 und sein endogener Antagonist EPI-X4 . .	77
8.3	Der Rezeptor GPR15 und die Liganden CysC52f/GPR15L . . . .	86
<b>9</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>91</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>92</b>
<b>10</b>	<b>Danksagung</b>	<b>109</b>
<b>11</b>	<b>Anhang</b>	<b>111</b>
11.1	Modelluntersuchung zum Dipolmoment . . . . .	111
11.2	2PT Metalle . . . . .	113
11.3	Plasma Modifizierte Aminosäuren . . . . .	115
11.4	Aminosäureaufgelöste Kontakte von EPI-X4 Konformeren . . . .	120

# Publikationen und eingereichte Manuskripte, die dieser Dissertation zu Grunde liegen

# 1

## Batterie<sup>a</sup>

P. Gao, Z. Chen, Z. Zhao-Karger, J. E. Mueller, C. Jung, S. Klyatskaya, T. Diemant, O. Fuhr, T. Jacob, R. J. Behm, M. Ruben und M. Fichtner,

“A Porphyrin Complex as a Self-Conditioned Electrode Material for High-Performance Energy Storage” *Angew. Chem. Int. Ed.* 2017, 56, 10341.

C. Jung, D. Stottmeister, und T. Jacob,

“Properties and Structural Arrangements of the Electrode Material CuDEPP during Energy Storage” *Energy Technol.* 2020, 8, 9.

<sup>a</sup>im Folgenden nicht behandelt

## Pt/O/H

B. Kirchhoff, L. Braunwarth, C. Jung, H. Jónsson, D. Fantauzzi und T. Jacob,

“Simulations of the Oxidation and Degradation of Platinum Electrocatalysts,” *Small* 2020, 16, 5.

C. Jung, L. Braunwarth und T. Jacob,

“Grand Canonical ReaxFF Molecular Dynamics Simulations for Catalytic Reactions,” *J. Chem. Theory Comput.*, 2019, 15, 11.

T.E. Gorelik, R. Neder, M.W. Terban, Z. Lee, X. Mu, C. Jung, T. Jacob und U. Kaiser,

“Towards quantitative treatment of electron pair distribution function” *Acta Crystallogr. Sect. B Struct. Sci. Cryst. Eng. Mater.* 2019, 75.

C. Jung, L. Braunwarth, A. Sinyavskiy und T. Jacob,

“Thermodynamic Description of Interfaces applying the 2PT method on ReaxFF Molecular Dynamics simulations”, submitted

B. Kirchhoff, C. Jung, H. Jónsson, D. Fantauzzi und T. Jacob,

“Comparing the Electrocatalytic Oxidation Behavior of Different Platinum Nanoparticle Shapes From Simulations”, submitted

L. Braunwarth, C. Jung und T. Jacob,

“Exploring the Structure–Activity Relationship on Platinum Nanoparticles” *Topics in Catalysis*, 2020.

M. J. Eckl, Y. Mattausch, C. Jung, S. Kirsch, L. Schmidt, G. Huebner, J. E. Mueller, L. A. Kibler und T. Jacob,

“Influence of platinum surface oxidation on the performance of a PEM fuel cell — probing changes of catalytic active surface sites on a polycrystalline platinum electrode by the oxygen reduction reaction” to be submitted

## Proteine

C. Jung, J. Münch und T. Jacob,

“Conformational states of the CXCR4 inhibitor peptide EPI-X4 - a theoretical analysis” submitted

M. Krewing, C. Jung, E. Dobbstein, B. Schubert, T. Jacob und J. E. Bandow,

“Dielectric barrier discharge plasma treatment affects stability, metal ion coordination, and enzyme activity of bacterial superoxide dismutases” *Plasma Process Polym.*, 2020, 10, 17.

M. Hayn, A. Blötz, S. Vidal, N. Preising, A. Rodríguez, L. Ständker, S. Wiese, C. M. Stürzel, M. Harms, R. Groß, C. Jung, M. Kiene, B. H. Hahn, T. Jacob, S. Pöhlmann, W. Forssmann, J. Münch, K. M. J. Sparrer, K. Seuwen, F. Kirchhoff

“Natural Cystatin C fragments inhibit GPR15-mediated HIV and SIV infection without interfering with GPR15L signaling” *PNAS*, 2021, 118, 3.

1 Publikationen und eingereichte Manuskripte, die dieser Dissertation zu Grunde liegen

**Sonstiges<sup>a</sup>**

L. Nicoli, C. Jung, D. Gaissmaier und T. Jacob,

“The electron-assisted growth of secondary carbon nanotubes from endohedrally confined nickel particles, during a transmission electron microscopy experiment. An atomistic multiscale approach.”  
submitted

---

<sup>a</sup>im Folgenden nicht behandelt

# Zusammenfassung

## Titel

Atomistische Modellierung von Peptiden und Elektrolyten an Phasengrenzen

## Zusammenfassung

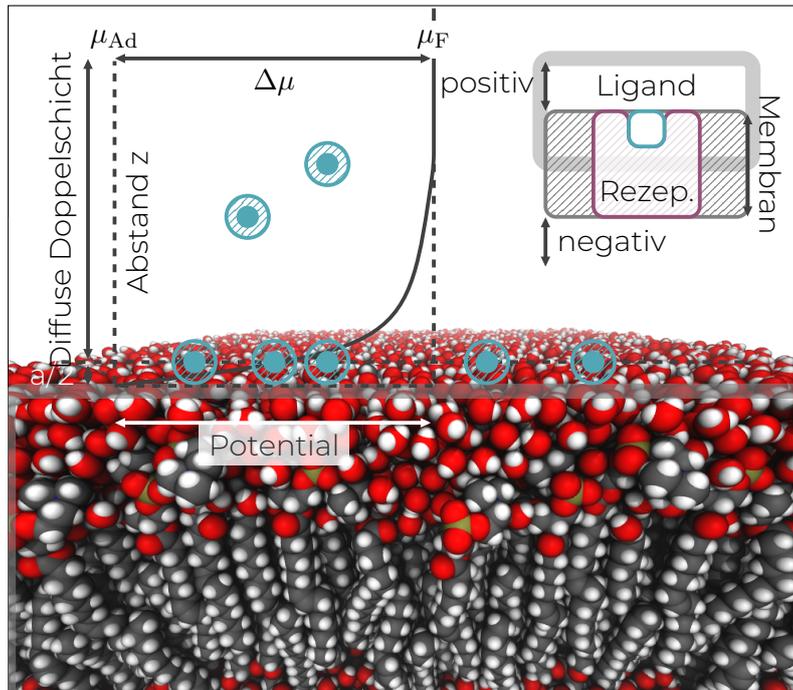
Grenzschichten sind in der theoretischen Chemie insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung neuartiger Liganden für transmembrane Rezeptoren interessant. Das Ziel, reaktive Molekulardynamik-Simulationen auf dieses Ligand-Rezeptor-System anzuwenden und zusätzlich zu den bestehenden Konzepten Bestandteile der Elektrochemie zu berücksichtigen, kann nur ermöglicht werden, indem jeder Teilaspekt zunächst isoliert anhand eines Modellsystems untersucht wird. Die in dieser Arbeit untersuchten Modellsysteme sind ein DNA-Fragment im elektrischen Feld, die Anlagerung eines Elektrolyten an eine Phasengrenze sowie die Vorhersage von Peptid/Proteininteraktionen. Die Anlagerung eines Elektrolyten (hier Wasser) wurde ermöglicht durch die Implementierung eines großkanonischen Ensembles in der reaktiven Kraftfeldmethode ReaxFF. Weiterhin wurde für die Untersuchung thermodynamischer Eigenschaften die 2PT-Methode programmiert und angewendet. Am Beispiel von drei Proteinsystemen wurden Interaktionsvorhersagen getroffen.



# Einleitung und Zielstellung

# 2

## 2.1 Die Schnittmenge zwischen der Elektrochemie und der Chemie von Biomolekülen



**Abbildung 2.1:** Schematische Darstellung einer Phasengrenze; beispielhaft die Grenze zwischen Lipidmembran und Wasser, analog der elektrochemischen Doppelschicht. Schematisch sind cyanfarbene angelagerte Teilchen gezeigt. Aus dem Potential an der Membranoberfläche  $\mu_{Ad}$  und dem Potential an im Elektrolyten  $\mu_F$  folgt die Potentialdifferenz  $\Delta\mu$ . Die Abstraktion oben rechts zeigt die gesamte Membran mit einer Rezeptordomäne und einem Liganden. Außerhalb der Zelle ist die partiell positive Ladung, innerhalb die negative Ladung. Grau hinterlegt ist der groß dargestellte Ausschnitt.

Die Elektrochemie befasst sich mit chemischen Reaktionen, welche mit dem Austausch von elektrischer Ladung verbunden sind. Lebenswichtig sind Ladungstransfers für alle biologischen Systeme, da sie sowohl die Speicherung wie auch den Transport von Energie ermöglichen. Biologische Systeme mögen sich in der Konstitution und den detaillierten Funktionsmechanismen durch ihre Komplexität von unbelebten chemischen Systemen unterscheiden,

jedoch können diese, aus Sicht der Elektrochemie, auf einfache elementare Prozesse zurückgeführt werden. Allgemein finden diese Prozesse in der elektrochemischen Doppelschicht statt. Als solche ist die Phasengrenze zwischen Elektronenleiter und Ionenleiter definiert.[1] In der bis zu 10 nm dicken Phasengrenze stehen sich zwei Ladungsschichten gegenüber.[2] Innerhalb dieser Schicht sind die physikalischen Eigenschaften unterschiedlich zu den Phasen, welche jeweils darüber und darunter liegen. Derartige Phasengrenzen gibt es in heterogenen Katalysesystemen. Analog gibt es Phasengrenzen in biologischen Zellen.[3, 4]

Eine biologische Membran (Phospholipiddoppelschicht) trennt das Innere einer Zelle von der Umgebung. Durch unterschiedliche Ladungen (und Zusammensetzungen) gibt es eine Potentialdifferenz, die ungleich Null ist. In Abbildung 2.1 ist der Verlauf des Potentials am Beispiel einer Zellmembran skizziert.

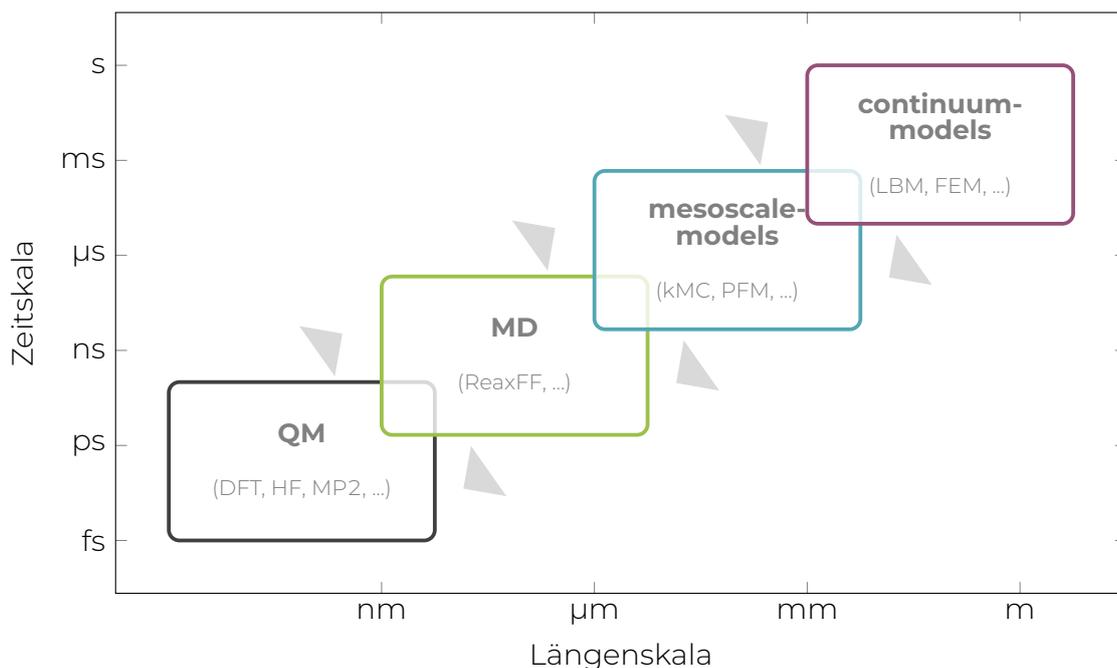
Im Bereich von Phasengrenzen kommt es unter anderem zu Prozessen wie Aktivierung von Signaltransduktionskaskaden durch Ligandbindung an membranintegralen Rezeptoren oder die katalytische Oxidation von Wasserstoff in Brennstoffzellen.

### **2.2 Theoretische Methoden zur Untersuchung von dynamischen Interaktionen**

Das Verständnis von der Struktur und Interaktion unter realitätsnahen Bedingungen ist ein wichtiger Aspekt für die Verbesserung von Systemen und stellt eine konsequente Weiterentwicklung der aktuell etablierten theoretischen Modelle dar. Die zugrunde liegende Dynamik dieser Anwendungen ist jedoch nur eingeschränkt experimentell untersuchbar. Methoden wie die Reassoziationskinetik und NMR geben Einblicke in die Reaktionskinetik bei Biomolekülen. Der Großteil der experimentell verfügbaren Analysemethoden zielt jedoch auf die statische Strukturanalyse ab. Hierbei spielen die Röntgenkristall-Strukturanalyse[8, 9] und die Kryo-Elektronenmikroskopie[10] bei Proteinen, sowie die Rastertunnelmikroskopie[9], die Rasterkraftmikroskopie[9] und die Röntgenphotoelektronenspektroskopie[9] eine entscheidende Rolle. Bei diesen Methoden sind dynamische Faktoren, wie beispielsweise der Einfluss der Temperatur auf den zeitlichen Verlauf von Interaktionen an Phasengrenzen, nur eingeschränkt untersuchbar. Methoden der Computerchemie bieten nun die Möglichkeit ebendiese Dynamik, die temporale Veränderung von Strukturen und Interaktionen zu betrachten und so den Einfluss verschiedener Parameter, wie zum Beispiel der Temperatur, zu beschreiben. Potentiale, die signifikant die Geometrie als auch die elektronische Struktur beeinflussen, können berücksichtigt werden.[5, 6, 7]

Die Interaktion von Molekülen beinhaltet in der Regel auch Änderungen

## 2.2 Theoretische Methoden zur Untersuchung von dynamischen Interaktionen

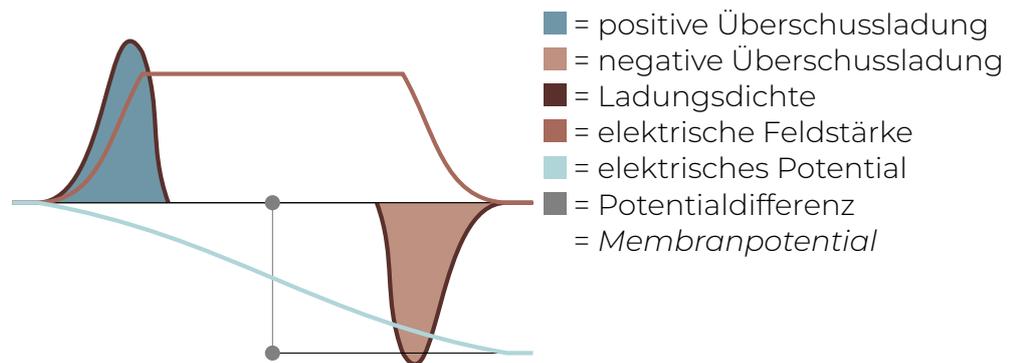


**Abbildung 2.2:** Schematische Darstellung verschiedener Methodengruppen der Computerchemie in Hinblick auf Zeitskala (Femtosekunde bis Sekunden), sowie der Größenordnung der Systemgröße (Nanometer bis Meter). (nach [5, 6, 7])

in der Geometrie und der elektronischen Struktur der interagierenden Moleküle.[5, 6, 7] Daher erfordert die Modellierung Methoden auf atomarer Skala, welche mithilfe der Quantenmechanik diese geometrischen und elektronischen Effekte genau beschreiben. Die Dichtefunktionaltheorie (DFT) ist zu einem leistungsfähigen und etablierten Werkzeug der theoretischen Chemie geworden, das seine Anwendbarkeit bewiesen hat.[5, 7] Hierbei gilt es jedoch hervorzuheben, dass die DFT aufgrund des hohen Rechenaufwands nur zur Verarbeitung kleiner Systemgrößen (weniger als einige 100 Atome) und kurze Zeitskalen (Femtosekunden) geeignet ist.[7] Durch die Parametrisierung von experimentell oder theoretisch erhaltenen Systemeigenschaften versuchen Kraftfelder die Lücke zu größeren Zeit- und Längenskalen zu überbrücken.[6, 11] Dies wird durch einen analytisch formulierten Hamilton-Operator erreicht. Die Anwendbarkeit eines bestimmten Kraftfeldes auf unterschiedliche Fragestellungen wird von der Form des Energieausdrucks determiniert, aber im Besonderen von der Qualität der Parametrisierung. Die theoretische Chemie ermöglicht es, basierend auf mathematischen Methoden in Kombination mit den fundamentalen Gesetzen der Physik, Prozesse von chemischer, physikalischer oder biologischer Relevanz zu studieren, experimentell erhaltene Ergebnisse zu erklären oder vorherzusagen.[5] Aus der Vielzahl vorhandener Methoden

kann je nach Systemgröße, zu simulierender Zeitspanne und Einsatzart die passende Herangehensweise gewählt werden (Abbildung 2.2).

## 2.3 Phasengrenzen an biologischen Strukturen und katalytischen Systemen



**Abbildung 2.3:** Schematischer Verlauf physikalischer Größen quer durch eine Membran und einen angrenzende Elektrolyte. Die Flächen entsprechen den positiven bzw. negativen Überschussladungen. Die einhüllenden Kurven stellen die Ladungsdichte dar. Diese ist zwischen den Kurven null; dort ist der hydrophobe Teil der Membran (Ladungen mit Hydrathülle nicht vorhanden). Nach außen hin fällt die Ladungsdichte exponentiell ab. Das gilt auch für die elektrische Feldstärke (das Wegintegral der Ladungsdichte). Aus dem elektrischen Potential (Wegintegral der Feldstärke) kann die Potentialdifferenz bestimmt werden. Diese wird als Membranpotential bezeichnet.

Der Übergang zwischen zwei Phasen beinhaltet eine Schicht, in der Moleküle, induziert durch die jeweils andere Phase, sich in ihrer Anordnung anpassen. An Festkörper/flüssig oder Festkörper/gasförmig-Grenzflächen kommt es je nach Anziehung zu einer Adsorbatschicht.[9, 2] Betrachtet man eine Zellmembran<sup>1</sup>, so findet man die Übergänge Elektrolyt/Membran und wiederum Elektrolyt/Membran. Die Membran trennt stark vereinfacht zwei Elektrolyte. In Abbildung 2.3 ist der Verlauf elektrischer Größen gezeigt.[2] Durch thermische Bewegung der Moleküle im Elektrolyten kommt es zur Bildung einer über

<sup>1</sup>In biologischen Membranen sorgen Ionenpumpen (z.B. Protonen-pumpende Atmungskettenkomplexe, Natrium/Kalium-ATPase) für die Entstehung und Aufrechterhaltung in die Zelle gerichteter elektrochemischer Protonen- und Natriumgradienten.

### 2.3 Phasengrenzen an biologischen Strukturen und katalytischen Systemen

mehrere Moleküllagen ausgedehnten diffusen Schicht, die von der Spannung, der Molekülart sowie der Ionenkonzentration abhängig ist. Die Ladungsverteilung der Ionen im Elektrolyten ist dann eine Funktion der Entfernung von der Oberfläche.

Insbesondere Interaktionen und Prozesse, die in diesen Schichten stattfinden, sollen anhand einiger Fragestellungen diskutiert werden: Wie kann die Phasengrenze charakterisiert werden? Gibt es einen Einfluss von einem elektrischen Feld sowohl auf Biomoleküle als auch auf die Anlagerung an einen Katalysator? Wie und wo verläuft der Ankopplungsprozess von Rezeptor und Ligand?

Für die Beantwortung dieser Fragen bieten sich die Methoden der theoretischen Chemie an. Mit den zur Verfügung stehenden Werkzeugen können dezidiert einzelne Einflussfaktoren untersucht werden. Hauptsächlich wurde in dieser Arbeit die reaktive Kraftfeldmethode ReaxFF (beschrieben in Kapitel 3.2) verwendet. Die Problemstellung wurde in integrale Bestandteile unterteilt, die letztlich Einblicke in Teilbereiche geben. Zunächst wird der Einfluss eines elektrischen Feldes auf ein Biomolekül untersucht (beschrieben in Kapitel 4). Dies geschieht am Beispiel eines kurzen DNA-Fragmentes. Im darauffolgenden Kapitel (Kapitel 5) liegt der Fokus auf der Grenzfläche zwischen Elektrolyt und Elektrode. Dies geschieht am Beispiel der Wasser/Platin Grenzschicht. In Kapitel 6 wird die Wasserstoffoxidation im Gleichgewichtszustand untersucht. Kapitel 7 behandelt die Visualisierung von Interaktionsorten von Nanopartikeln. In diesen drei Kapiteln (Kapitel 5, 6 und 7) werden drei Methoden vorgestellt, die während der Erstellung dieser Arbeit implementiert wurden: 1. Die *Two Phase Thermodynamics* (2PT) Methode zur Bestimmung thermodynamischer Größen aus reaktiven Molekulardynamik-Simulationen, 2. ein großkanonischer Ansatz für reaktive Molekulardynamik-Simulationen und 3. die Vorhersage von relevanten Interaktionsstellen. Das letzte Kapitel (Kapitel 8) behandelt Proteine bzw. die Interaktion von Proteinen mit Liganden bzw. Peptiden.



Basierend auf mathematischen Methoden in Kombination mit den fundamentalen Gesetzen der Physik werden in der theoretischen Chemie, Prozesse von chemischer, physikalischer oder biologischer Relevanz studiert. Es gibt eine Vielzahl von Methoden[5], die sich durch die mögliche Systemgröße und zu simulierender Zeitspanne unterscheiden. Im Folgenden soll die Methoden-Gruppe der Dichtefunktionaltheorie vorgestellt werden. Weiterhin soll die in dieser Arbeit hauptsächlich verwendete reaktive Kraftfeldmethode ReaxFF beschrieben werden.

## 3.1 Dichtefunktionaltheorie

Soll die Geometrie und die elektronische Struktur eines Systems untersucht werden, bräuchte es die Lösung der Mehrkörper-Schrödinger-Gleichung (SGL). Für alle Systeme, außer wasserstoffähnliche Atome/Moleküle, kann die SGL aufgrund der Komplexität nicht analytisch gelöst werden.

In Abbildung 2.2 nahe des Koordinatenursprungs finden sich diese quantenmechanischen Methoden. Diese Methoden liefern Ergebnisse, die sowohl hohe Genauigkeit als auch detaillierte Kenntnisse der elektronischen Struktur eines Systems liefern. Diese Methoden sind mit einem vergleichsweise hohen Rechenaufwand verbunden. Daher können kleine Systeme ( $\sim 100$  Atome) und kurze Simulationszeiten von wenigen ps simuliert werden.

Neben den wellenfunktionsbasierten (oder Hartree-Fock)<sup>1,2</sup> Näherungen ist die DFT zu einer der dominierenden Ansätze in der elektronischen Strukturbe-rechnung geworden. Die DFT bietet eine gute Balance zwischen Effizienz und Genauigkeit für die Simulation von biologischen Systemen.

Die DFT löst das Vielkörperproblem, resultierend aus der Korrelation verschiedener Elektronen, als eine Funktion der Elektronendichte. Die Grundlage der DFT bilden die von Hohenberg und Kohn formulierten Theoreme<sup>3,4</sup>, die besagen, dass die Gesamtenergie eines Systems in seinem Grundzustand nur von der Elektronendichte ( $E = E[\rho]$ ) abhängt.

### Die Hohenberg-Kohn-Theoreme

HOHENBERG und KOHN zeigten 1964, dass die Grundzustandsenergie und alle weiteren elektronischen Grundzustandseigenschaften eindeutig mit der Elektronendichte ( $E = E[\rho]$ ) verknüpft sind.[12, 13] Die Grundzustandsenergie  $E_0$

---

<sup>1</sup>Hartree, D.R. Proc. Cambridge Philos. Soc. (1928), 24, 89.

<sup>2</sup>Fock, V.A. Z. Phys. (1930), 15, 126.

<sup>3</sup>Hohenberg, P., Kohn, W. Phys. Rev. (1964), 136, B864.

<sup>4</sup>Kohn, W., Sham, L.J. Phys. Rev. (1965), 140, A1133.

### 3 Theorie

kann nach dem Variationsprinzip über die Minimierung des Energiefunktionals bestimmt werden. Folglich weist die mit einer Testdichte  $\rho$  verknüpfte Energie  $E[\rho]$  als untere Schranke die exakte Energie des elektronischen Grundzustandes  $E_0^{\text{exakt}}$  auf.

$$E[\rho] \geq E_0^{\text{exakt}} \quad (3.1)$$

Das Energiefunktional und die Grundzustandsenergie sind gleich, falls die Testdichte  $\rho$  der exakten Elektronendichte entspricht.

### Die Kohn-Sham-Gleichungen

Die ein Jahr später 1965 veröffentlichte Arbeit von KOHN und SHAM [14] zeigte ein Verfahren zur Bestimmung der Elektronendichte  $\rho$  über einen Satz von Ein-Elektronen Wellenfunktionen.

Für ein System mit  $n$  Elektronen ist die Grundzustandsenergie  $E^{\text{KS}}$  durch

$$E^{\text{KS}}[\rho] = T^{\text{KS}} + V_{\text{ne}}[\rho] + V_{\text{ee}}[\rho] + E_{\text{xc}}[\rho] \quad (3.2)$$

$$T^{\text{KS}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \sum_{i=1}^n \int \psi_i^*(\mathbf{r}_1) \nabla_1^2 \psi_i(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (3.3)$$

$$V_{\text{ne}}[\rho] = -j_0 \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{I1}} \rho(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (3.4)$$

$$V_{\text{ee}}[\rho] = \frac{1}{2} j_0 \int \frac{\rho(\mathbf{r}_1) \rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_1 d\mathbf{r}_2 \quad (3.5)$$

$$E_{\text{xc}}[\rho] = (T[\rho] - T^{\text{KS}}) + (E^{\text{KS}}[\rho] + V_{\text{ee}}[\rho]) \quad (3.6)$$

gegeben. Hierbei ist  $T^{\text{KS}}$  die kinetischen Energie der Elektronen,  $V_{\text{ne}}[\rho]$  die Elektron-Kern Wechselwirkung ( $V_{\text{ne}}[\rho]$ ),  $V_{\text{ee}}[\rho]$  der Coulomb-Term und  $E_{\text{xc}}[\rho]$  das Austausch-Korrelations-Funktional. Letzteres  $E_{\text{xc}}[\rho]$  fasst alle nicht-klassischen Elektron-Elektron Wechselwirkungen des Systems zusammen. Da die exakte Form des Austausch-Korrelations-Funktional unbekannt ist, muss diese über genäherte Ausdrücke beschrieben werden.[15] Die Ein-Elektronen Ortsorbitale  $\psi_i$  ( $i = 1, 2, \dots, n$ ) (Gleichung (3.3)) werden auch als Kohn-Sham (KS)-Orbitale bezeichnet. Die Summation der Wahrscheinlichkeitsdichten der besetzten KS-Orbitale ergibt die exakte Elektronendichte des Grundzustandes.

$$\rho(\mathbf{r}) = \sum_{i=1}^n |\psi_i(\mathbf{r})|^2 \quad (3.7)$$

Durch die numerische Lösung (Variationsprinzip) der Kohn-Sham Gleichungen können die in Gleichung (3.7) benötigten Ortsorbitale bestimmt werden.

$$f_i^{\text{KS}} \psi_i(\mathbf{r}_1) = \epsilon_i \psi_i(\mathbf{r}_1) \quad (3.8)$$

Die Energie der KS-Orbitale ist durch  $\epsilon_i$  und der KS-Operator durch  $f_i^{\text{KS}}$  repräsentiert.

$$f_i^{\text{KS}} = -\frac{\hbar^2}{2m_e} \nabla_1^2 - j_0 \sum_{I=1}^N \frac{Z_I}{r_{I1}} + j_0 \int \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 + V_{\text{xc}}(\mathbf{r}_1) \quad (3.9)$$

Das Austausch-Korrelations-Potential  $V_{\text{xc}}$  ist die Ableitung von  $E_{\text{xc}}[\rho]$  nach der Elektronendichte  $\rho$ .

$$V_{\text{xc}}[\rho] = \frac{\delta E_{\text{xc}}[\rho]}{\delta \rho} \quad (3.10)$$

Für die Bestimmung von  $V_{\text{xc}}[\rho]$  muss entsprechend ein Ausdruck für  $E_{\text{xc}}[\rho]$  vorhanden sein.

## Das Austausch-Korrelations-Funktional

Das Austausch-Korrelations-Funktional  $E_{\text{xc}}[\rho]$  kann vielfältig genähert werden. Diese Näherungen lassen sich hierarchisch kategorisieren. Ein bekanntes Beispiel ist die von Perdew vorgeschlagene DFT-Jakobsleiter [16], die eine Reihe von Näherungsstufen für die Austausch-Korrelations-Funktionale definiert. Eine Anmerkung hierzu: Es gibt zahlreiche Einzelbeispiele, bei denen ein Funktional auf einer niedrigeren Stufe besser geeignet ist als eine höherrangige Methode. [17]

Auf der untersten Stufe der Leiter befinden sich die Methoden, die auf der lokalen Dichtenäherung (LDA) (*engl. local density approximation*) basieren.  $E_{\text{xc}}$  wird am Ort  $\mathbf{r}$  über das Austausch-Korrelations-Funktional eines homogenen Elektronengases mit der Dichte  $\rho(\mathbf{r})$  genähert. Die lokale Elektronendichte  $\rho(\mathbf{r})$  ist die einzige Abhängigkeit dieses Funktionals.

Auf der zweiten Stufe befindet sich die verallgemeinerte Gradientennäherung (GGA). Zusätzlich zur lokalen Elektronendichte  $\rho(\mathbf{r})$  fließt der Dichtegradient  $\nabla\rho(\mathbf{r})$  in das Austausch-Korrelations-Funktional mit ein. Die Berücksichtigung der zweiten Ableitung der Dichte  $\Delta\rho(\mathbf{r})$  oder der lokalen kinetischen Energie der Elektronen führt zum Niveau der meta-GGA. Eine weitere Verbesserung stellt die Näherung von  $E_{\text{xc}}$  mit dem Hybridfunktional Ansatz dar. Hier wird eine Linearkombination von dem Hartree-Fock (HF)-Austauschterm und einem oder mehreren approximierten Austausch-Korrelations-Funktionalen für  $E_{\text{x}}^{\text{HF}}$  verwendet. Über die KS-Orbitale kann der HF-Austauschterm bestimmt werden.

Die Random-Phase-Approximation stellt die höchste Stufe dar. Virtuelle (unbesetzte) Ein-Elektron Ortsorbitale werden zu den besetzten KS-Orbitalen hinzugefügt [6].

## Das B3LYP Funktional

Hybridfunktionale sind eine weitere Klasse von Annäherungen für die Austausch-Korrelations-Energie. Ein Teil des exakten Austauschs aus der Hartree-Fock-Theorie wird mit dem Rest der Austausch-Korrelations-Energie aus anderen Quellen (ab initio oder empirisch) erhalten. Das exakte Austausch-Energiefunktional wird in Form der Kohn-Sham-Orbitale und nicht als Dichte ausgedrückt und daher als implizites Dichtefunktional bezeichnet. Eine der am häufigsten verwendeten Versionen ist B3LYP, was für "Becke, 3-Parameter, Lee-Yang-Parr" steht. Dieses Funktional ist gegeben durch

$$E_{xc}^{\text{B3LYP}} = E_x^{\text{LDA}} + a_0(E_x^{\text{HF}} - E_x^{\text{LDA}}) + a_x(E_x^{\text{GGA}} - E_x^{\text{LDA}}) + E_c^{\text{LDA}} + a_c(E_c^{\text{GGA}} - E_c^{\text{LDA}}) \quad (3.11)$$

mit  $a_0 = 0.2$ ,  $a_x = 0.72$  und  $a_c = 0.81$ .  $E_x^{\text{GGA}}$  und  $E_c^{\text{GGA}}$  sind verallgemeinerte Gradientennäherungen (GGA) [18, 19].  $E_c^{\text{LDA}}$  ist eine lokale Dichtenäherung (LDA) für das Korrelations-Funktional.[20]

## 3.2 Reaktive Molekulardynamik

In Abbildung 2.2 rechts oben neben den *ab-initio*-Methoden finden sich Kraftfeldmethoden. Mit diesen Methoden können Größenordnungen von Mikrometern (bis 1 Mio. Atome) und Zeitskalen im Nanosekundenbereich simuliert werden. Anstelle der SGL wird die klassische Mechanik (2. Newton'sches Gesetz) für die Beschreibung der Atombewegung verwendet.

### 3.2.1 Grundlagen molekulardynamischer Simulationen

Ziel der Molekulardynamik ist die Bestimmung einer Phasenraumtrajektorie aller Atome eines Systems. Ein System besteht zunächst aus  $N$  klassischen Atomen mit der Masse  $m_i$  und dem Ortsvektor  $\vec{r}_i$ . Die jeweiligen Geschwindigkeiten und Beschleunigungen können unter Anwendung der *Newton'schen* Axiome aus der ersten bzw. aus der zweiten Ableitung des Ortes nach der Zeit bestimmt werden. Die Dynamik des Systems gibt das zweite *Newton'sche* Axiom wieder.

$$m_i \frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2} = -\frac{\partial V(\vec{r}_i)}{\partial \vec{r}_i}. \quad (3.12)$$

Die Beschreibung des Potentials wird im Abschnitt 3.2.2 behandelt. Da die negative Ableitung des Potentials nach dem Ort

$$-\frac{\partial V(\vec{r}_i)}{\partial \vec{r}_i} = F_i \quad (3.13)$$

äquivalent zur Kraft  $F_i$  ist, kann diese stattdessen verwendet werden. Die rechte Seite der Gleichung 3.12 gibt also die Kraft  $F_i$  an, die auf das  $i$ -te Atom wirkt. Auf der linken Seite von 3.12 steht mit der zweiten Ableitung des Ortes nach der Zeit  $\frac{\partial^2 \vec{r}_i}{\partial t^2}$  die Beschleunigung  $a_i$  der Atome. Jeder Zustand eines Systems wird durch einen Punkt  $\Gamma$  im Phasenraum beschrieben. Der Phasenraum entwickelt sich nach:

$$\Gamma(t) = [\vec{r}_1, \dots, \vec{r}_N, \vec{p}_1, \dots, \vec{p}_N]. \quad (3.14)$$

Ortsvektor  $\vec{r}_i$  und Impulsvektor  $\vec{p}_i$  der einzelnen Atome  $i$  beschreiben also eine Koordinate im Phasenraum. Die Trajektorie beschreibt einen Weg durch den Phasenraum. Ein System bestehend aus  $N$  Atomen hat somit einen  $6N$  dimensionalen Phasenraum. Durch Integration aller *Newton'schen* Bewegungsgleichungen aller Atome wird die Trajektorie des Systems bestimmt. Für Systeme mit einer Atomanzahl  $N > 2$  gibt es keine exakte Lösung, weshalb die Gleichung numerisch (bzw. iterativ) gelöst wird. Für die numerische Lösung wird die Zeit durch Aufteilung in Zeitintervalle diskretisiert. In Molekulardynamik (MD) Simulationen wird die Phasenraumtrajektorie durch numerisches Lösen des zweiten *Newton'schen* Axioms zum diskreten Zeitintervall  $\Delta t$  erzeugt. Pro Zeitintervall werden  $6N$  Differentialgleichungen zweiter Ordnung gelöst. Die Länge des Zeitintervalls muss so gewählt sein, dass die schnellste Wechselwirkung erfasst werden kann. In der Regel ist die schnellste Wechselwirkung die Vibration zwischen zwei Atomen. Die Frequenz  $\nu$  einer Vibration kann aus Gleichung 3.15 mit der reduzierten Masse  $\mu$  und der Federkonstanten  $k$  bestimmt werden.

$$\nu = \frac{1}{2\pi} \sqrt{\frac{k}{\mu}} \quad (3.15)$$

Damit  $\Delta t$  kleiner als  $\frac{1}{\nu}$  ist, muss für leichte und stark gebundene Atome ein entsprechend kleineres  $\Delta t$  gewählt werden. Die Größenordnung des Zeitintervalls  $\Delta t$  limitiert die Simulationsdauer im Allgemeinen auf einen Nanosekundenbereich.

## Verlet Algorithmus

Zur Lösung der Differentialgleichung 3.12 und somit für die Erzeugung der Punkte der Phasenraumtrajektorie kann der Verlet Algorithmus verwendet werden. Dieser basiert auf einer Taylorentwicklung ausgehend von einer Anfangsposition  $\vec{r}(t_0)$  und nutzt die Position  $\vec{r}_i(t_0 - \Delta t)$ , um den Ort zum Zeitpunkt  $t_0 + \Delta t$  zu bestimmen. Der Ort  $\vec{r}_i$  zum Zeitpunkt  $t_0 + \Delta t$  wird mit Gleichung

$$\vec{r}_i(t_0 + \Delta t) = \vec{r}_i(t_0) + \vec{v}_i(t_0)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t_0)(\Delta t)^2, \quad (3.16)$$

und aus dem Ort zum Zeitpunkt  $\vec{r}_i(t_0 - \Delta t)$  mit Gleichung

$$\vec{r}_i(t_0 - \Delta t) = \vec{r}_i(t_0) - \vec{v}_i(t_0)\Delta t + \frac{1}{2}\vec{a}_i(t_0)(\Delta t)^2, \quad (3.17)$$

### 3 Theorie

berechnet. Um die Geschwindigkeit  $\vec{v}_i(t_0)$  zu eliminieren, wird die Summe der Gleichungen 3.16 und 3.17 nach  $\vec{r}_i(t_0 + \Delta t)$  aufgelöst:

$$\vec{r}_i(t_0 + \Delta t) = -\vec{r}_i(t_0 - \Delta t) + 2\vec{r}_i(t_0) + \vec{a}_i(t_0)(\Delta t)^2. \quad (3.18)$$

Die Beschleunigung  $\vec{a}_i(t_0)$  erhält man durch entsprechendes Auflösen der Gleichung 3.12:

$$\vec{a}_i(t_0) = -\frac{1}{m_i} \frac{\partial V(\vec{r}_i)}{\partial \vec{r}_i}. \quad (3.19)$$

Die Geschwindigkeit muss nachträglich für jeden Schritt über Gleichung 3.20 bestimmt werden:

$$\vec{v}_i(t_0) = \frac{\vec{r}_i(t_0 + \Delta t) - \vec{r}_i(t_0 - \Delta t)}{2\Delta t}. \quad (3.20)$$

### Velocity-Verlet Algorithmus

Eine Weiterentwicklung des Verlet Algorithmus ist der Velocity-Verlet Algorithmus. Dieser führt im Idealfall zu gleichen Trajektorien. Hier wird die Geschwindigkeit  $\vec{v}_i$  in jedem Zeitschritt bestimmt und dabei über die Beschleunigungen gemittelt.

$$\vec{v}_i(t_0 + \Delta t) = \vec{v}_i(t_0) + \frac{\Delta t}{2}(\vec{a}_i(t_0) + \vec{a}_i(t_0 + \Delta t)) \quad (3.21)$$

Die einzelnen Beschleunigungen werden analog Gleichung 3.19 bestimmt. Im Gegensatz zu dem Verlet Algorithmus wird beim Velocity-Verlet Algorithmus die Geschwindigkeit zwischengespeichert und muss nicht nachträglich gesondert berechnet werden.

### 3.2.2 Der Systemenergieausdruck und das Kraftfeld

Für die zeitliche Integration nach Gleichung 3.12 und zur Initiierung der Simulation muss das Wechselwirkungspotential  $V$  jedes Atoms im System bekannt sein. Dieses Wechselwirkungspotential  $V$  entspricht der Systemenergie  $E_{\text{sys}}$  welches im Folgenden betrachtet wird. Die Energielandschaft in Einheit mit den Strukturinformationen sind die fundamentalen systembeschreibenden Informationen. Diese Potentiallandschaft kann analytisch durch ein Kraftfeld dargestellt werden. Ein Kraftfeld ist eine Zusammensetzung sich ergänzender Gleichungen, die koordinatenabhängig das Potential beschreibt. Die Gesamtenergie  $E_{\text{ges}}$  des Systems ergibt sich aus der Summe der kinetischen Energie  $E_{\text{kin}}$  und der potentiellen Energie  $E_{\text{sys}}$ . Durch die Parametrisierung wird der charakteristische Geschwindigkeitsvorteil der kraftfeldbasierten MD erreicht. Dies führt jedoch dazu, dass die Qualität und Genauigkeit eines bestimmten

Kraftfeldes stark von seinen Parametern abhängt. Die Anpassung der Kraftfeldparameter an einen spezifischen Satz von Systemen bedeutet auch, dass eine allgemeine Übertragbarkeit des Kraftfeldes auf einen anderen Satz von Systemen nicht möglich ist.

Bei der Verwendung von klassischen Kraftfeldern[21, 22] werden vor einer Rechnung die vorhandenen Bindungen in eine Bindungstabelle eingetragen. Diese Tabelle ist in der klassischen Molekulardynamik (Verwendung eines klassischen Kraftfeldes) unveränderlich, weshalb ein Bindungsbruch während der Dynamik nicht möglich ist. Eine eigene Klasse stellen reaktive Kraftfelder dar. Auch bei reaktiven Kraftfeldern gibt es eine Bindungstabelle, die jedoch während der Simulation veränderlich ist. Dies geschieht, indem die elektronische Konfiguration jedes Atomtyps berücksichtigt und die lokale Umgebung eines Atoms während einer Simulation kontinuierlich abgebildet wird. Die Bindungstabelle (bzw. hier die Bindungsordnung) aktualisiert sich somit kontinuierlich. Folglich können bestimmte Interaktionsterme verschwinden (Bindungsbruch) oder erscheinen (Bindungsbildung). Darüber hinaus sind diese Kraftfelder durch die Einbeziehung weiterer Energieausdrücke in der Lage, zwischen Struktur- und Energieveränderungen unterschiedlich hybridisierter organischer Verbindungen zu unterscheiden. Der Systemenergieausdruck setzt sich in ReaxFF aus den in Gleichung (3.22) gezeigten Energietermen zusammen.[23]

$$E_{\text{sys}} = E_{\text{bond}} + E_{\text{over}} + E_{\text{under}} + E_{\text{C2}} + E_{\phi} + E_{\text{tors}} + E_{\text{VdW}} + E_{\text{Coulomb}} + E_{\text{Hbond}} \quad (3.22)$$

Alle Terme werden im Folgenden vorgestellt. In dieser Arbeit wurde das von VAN DUIN und GODDARD entwickelte reaktive Kraftfeld *framework* ReaxFF[24] verwendet. ReaxFF ermöglicht eine effiziente und gleichzeitig genaue Modellierung von großen Strukturen bei denen es dynamisch zu Bindungsbruch und -bildung kommen kann.

## Bindungsenergie und Bindungsordnung

Die Energieterme in Gleichung (3.22) sind von der Bindungsordnung abhängig. Die Bindungsordnung  $BO'_{ij}$  berechnet sich nach Gleichung 3.23, die aus den exponentiellen Termen für die  $\sigma$ -, erste und zweite  $\pi$ -Bindung besteht. Diese Terme haben eine Abhängigkeit vom Atomabstand  $r_{ij}$  und dem jeweiligen Gleichgewichtsabstand  $r_0$ . [23] Weiterhin haben sie die Eigenschaft, bei Bindungsstreckung respektive größerem Abstand  $r_{ij}$  gegen Null zu gehen und gewährleisten damit eine stetige Differenzierbarkeit der Energiefunktion. Andererseits nähern sich die Terme für kleine Abstände  $r_{ij}$  gegen Eins. Die

### 3 Theorie

maximale Bindungsordnung ist folglich Drei.

$$\begin{aligned}
 BO'_{ij} &= BO_{ij}^{\sigma'} + BO_{ij}^{\pi'} + BO_{ij}^{\pi\pi'} \\
 &= \underbrace{\exp \left[ p_{bo,1} \left( \frac{r_{ij}^{\sigma}}{r_0^{\sigma}} \right)^{p_{bo,2}} \right]}_{\sigma\text{-Bindung}} + \underbrace{\exp \left[ p_{bo,3} \left( \frac{r_{ij}^{\pi}}{r_0^{\pi}} \right)^{p_{bo,4}} \right]}_{\pi\text{-Bindung}} \\
 &\quad + \underbrace{\exp \left[ p_{bo,5} \left( \frac{r_{ij}^{\pi\pi}}{r_0^{\pi\pi}} \right)^{p_{bo,6}} \right]}_{\pi_2\text{-Bindung}} \quad (3.23)
 \end{aligned}$$

Die  $BO'_{ij}$  wird zur Bestimmung der Bindungsenergie verwendet, welche eine kontinuierliche Funktion der Form

$$E_{\text{bond}} = -D_e \cdot BO'_{ij} \cdot \exp[p_{be,1}(1 - BO_{ij}^{p_{be,2}})] \quad (3.24)$$

hat.[24, 25]  $p_{be,1}$  sowie  $p_{be,2}$  sind empirische Parameter,  $D_e$  die Dissoziationsenergie.

### Korrektur der Bindungsordnung

Nicht alle Atome haben die gleiche Valenz. Die Bindungsordnung wird daher um die Korrekturfunktion  $f_k$  erweitert und die Abweichung  $\Delta'_i$  aus der Anzahl an bindenden Elektronen  $Val_i$  wie folgt berechnet:

$$\Delta'_i = \sum_j BO'_{ij} - Val_i \quad (3.25)$$

Dies ermöglicht es Atomen wie Stickstoff und Sauerstoff, die nach dem Auffüllen ihrer Valenz freie Elektronenpaare tragen, diese Elektronenpaare aufzubrechen und sie in Bindungen zu berücksichtigen. Durch Summation über alle Bindungspartner erhält man die korrigierte Bindungsordnung  $BO_{ij}$ :

$$\begin{aligned}
 BO_{ij} &= BO_{ij}^{\sigma} + BO_{ij}^{\pi} + BO_{ij}^{\pi\pi} \\
 &= BO_{ij}^{\sigma'} \cdot f_1(\Delta'_i, \Delta'_j) \cdot f_4(\Delta'_i, BO'_{ij}) \cdot f_5(\Delta'_j, BO'_{ij}) \\
 &\quad + BO_{ij}^{\pi'} \cdot f_1(\Delta'_i, \Delta'_j)^2 \cdot f_4(\Delta'_i, BO'_{ij}) \cdot f_5(\Delta'_j, BO'_{ij}) \\
 &\quad + BO_{ij}^{\pi\pi'} \cdot f_1(\Delta'_i, \Delta'_j)^2 \cdot f_4(\Delta'_i, BO'_{ij}) \cdot f_5(\Delta'_j, BO'_{ij}). \quad (3.26)
 \end{aligned}$$

Durch die Abhängigkeit von der Valenz des jeweiligen Atoms werden auch freie Elektronenpaare berücksichtigt.

Der Bindungsenergieterm ändert sich zu:

$$E_{\text{bond},ij} = -D_e^{\sigma} \cdot BO_{ij}^{\sigma} \cdot \exp[p_{be,1}(1 - BO_{ij}^{p_{be,2}})] - D_e^{\pi} \cdot BO_{ij}^{\pi} - D_e^{\pi\pi} \cdot BO_{ij}^{\pi\pi} \quad (3.27)$$

mit den Dissoziationenergieparametern  $D_e$ . Die Koordination eines Atoms ist verknüpft mit der Reichweite seiner kovalenten Wechselwirkungen. Liegt die

maximal mögliche Koordination vor, so fällt diese Reichweite schnell ab. Liegt eine Unterkoordination vor, sind die Valenzelektronen stärker delokalisiert und die Reichweite der Wechselwirkungen steigt.[11] Die zwei Terme  $E_{\text{over}}$  und  $E_{\text{under}}$  stellen eine Gegenwirkung für potentiell vorhandene Über- bzw. Unterkoordination dar.

Der Anspruch, lediglich mit einem Parametersatz pro Atomsorte auszukommen und damit dann alle Eventualitäten, z.B. Bindungen und Hybridisierungen, beschreiben zu können, erfordert auch spezielle Energieterme. ReaxFF sagt voraus, dass zwei Kohlenstoffe in einem  $C_2$ -Molekül eine starke (Dreifach-)Bindung bilden. Tatsächlich destabilisieren terminale Radikalelektronen diese Bindung, und daher sollte die Kohlenstoff-Kohlenstoff-Bindung nicht stärker als eine Doppelbindung sein. Für eine korrekte Beschreibung wird daher der Energiebeitrag  $E_{C_2}$  zur Destabilisierung eingeführt.

$$E_{C_2} = \begin{cases} k_{c2} \cdot (BO_{ij} - \Delta_i - 0,04 \cdot \Delta_i^4 - 3)^2 & \text{falls } BO_{ij} - \Delta_i - 0,04 \cdot \Delta_i^4 > 3 \\ 0, & \text{falls } BO_{ij} - \Delta_i - 0,04 \cdot \Delta_i^4 \leq 3 \end{cases} \quad (3.28)$$

$k_{c2}$  ist hierbei ein empirischer Kraftfeldparameter.

## Bindungswinkel und Torsion

Analog zum Bindungsenergieterm wird eine Abhängigkeit der Bindungsordnung für den Winkelanteil eingeführt. In der Umsetzung erfolgt eine Erweiterung der Gleichung um den Einfluss der Bindungsordnung auf den Gleichgewichtswinkel  $\theta_0$ . Der Wechselwirkungsterme von Atom-Tripletts werden für ein harmonisches Potential nach Gleichung 3.29 bestimmt. Dieser Term ist von dem Winkel  $\theta_{ijk}$  und der Kraftkonstante  $k_\theta$  abhängig.

$$E_{\text{angle}} = \sum_{\text{Tripletts}} \frac{1}{2} k_\theta (\theta_{ijk} - \theta_0)^2 \quad (3.29)$$

Der Torsionswinkelbeitrag  $\phi_{ijkl}$  wird ebenso um den Korrekturterm  $f_k$  erweitert.

$$E_\phi = [1 - \exp(\lambda_\phi \cdot BO_1^3)] \cdot [1 - \exp(\lambda_\phi \cdot BO_2^3)] \cdot [k_a - k_b \cdot \exp(-k_b \cdot (\phi - \phi_0)^2)] \quad (3.30)$$

$BO_1$  und  $BO_2$  sind jeweilige Bindungsordnungen für die beiden Bindungen zwischen den drei Atomen, die den Winkel  $\phi$  einschließen. Die Kraftkonstanten  $k_a$  und  $k_b$  legen die Tiefe und die Breite des Winkelpotentials fest. Durch die Berücksichtigung der Bindungsordnung ist ReaxFF in der Lage dynamisch während einer Simulation auf die Auswirkungen von Hybridorbitalen auf die Geometrie eines Moleküls einzugehen. Der Energieausdruck  $E_{\text{tors}}$  für die Torsion wird analog formuliert.[24]

## Polarität

ReaxFF verwendet polarisierbare Kraftfelder. Dafür wird die Elektronegativität  $\chi$  des jeweiligen Elements  $n$  und der dazugehörige Härteparameter  $\eta$  in dem Kraftfeldparametersatz berücksichtigt. Die Polarität wird über

$$\frac{\partial E}{\partial q_n} = \chi_n + 2 \cdot q_n \cdot \eta_n + C \cdot \sum_{j=1}^n \frac{q_j}{\sqrt[3]{r_{n,j}^3 + \gamma_{n,j}^{-3}}}, \quad \sum_{i=1}^n q_i = 0 \quad (3.31)$$

bestimmt.  $\gamma_{n,j}$  ist der Abschirmungsparameter zwischen den Atomen  $n$  und  $j$ . ReaxFF verwendet eine modifizierte Form der von MORTIER und RAPPE entwickelten *Electronegativity Equalization Method* (EEM) [26, 27] und *charge equilibration approach* (QEq).[28] Die Polarität wird nach jeder Iteration in einer Molekuldynamik-Simulation neu bestimmt.[23]

## Coulomb- und Van-der-Waals-Kräfte

Coulomb- und Van-der-Waals-Kräfte werden in ReaxFF zwischen allen Atompaaren berücksichtigt. Ein Abschirmungsterm  $\gamma$  in den Energieausdrücken  $E_{\text{Coulomb}}$  und  $E_{\text{VdW}}$  minimiert zu stark repulsive oder attraktive Wechselwirkungen zwischen zwei nicht-gebundenen Teilchen. Die Energie der Coulomb-Kräfte berechnet sich nach:

$$E_{\text{Coulomb}} = C \cdot \left[ \frac{q_i \cdot q_j}{\sqrt[3]{r_{ij}^3 + \gamma_{n,j}^{-3}}} \right] \quad (3.32)$$

$q_i$  und  $q_j$  sind die jeweiligen Ladungen und  $r_{ij}$  der Atomabstand zwischen den beiden Atomen  $i$  und  $j$ .

Der Energiebeitrag der Van-der-Waals-Kräfte wird über ein Morse-Potential[29] dargestellt:

$$E_{\text{VdW}} = D_{ij} \cdot \left\{ \exp \left[ \alpha_{ij} \cdot \left( 1 - \frac{f_{\text{VdW}}(r_{ij})}{r_{\text{VdW}}} \right) \right] - 2 \cdot \exp \left[ \frac{1}{2} \cdot \alpha_{ij} \cdot \left( 1 - \frac{f_{\text{VdW}}(r_{ij})}{r_{\text{VdW}}} \right) \right] \right\} \quad (3.33)$$

Dieser Ausdruck hängt von der Abschirmungsfunktion  $f_{\text{VdW}}$ , dem VdW-Radius  $r_{\text{VdW}}$ , der Kraftkonstante  $\alpha_{ij}$  und der Dissoziationsenergie  $D_{ij}$  ab.

## Wasserstoffbrückenbindungen

Wasserstoffbrückenbindungen werden analog der Van-der-Waals-Anteile berücksichtigt. Die Reichweite der Wechselwirkung ist geringer als beim Van-der-Waals-Anteil.

$$E_{\text{Hbond}} = p_{\text{hb},1} \cdot [1 - \exp(p_{\text{hb},2} \cdot BO_{\text{XH}})] \cdot \exp \left[ p_{\text{hb},3} \cdot \left( \frac{r_{\text{hb}}^0}{r_{\text{HZ}}} + \frac{r_{\text{HZ}}}{r_{\text{hb}}^0} - 2 \right) \right] \cdot \sin^4 \left( \frac{\Theta_{\text{XHZ}}}{2} \right) \quad (3.34)$$

$p_{\text{hb},1}$ ,  $p_{\text{hb},2}$  und  $p_{\text{hb},3}$  sind empirische Parameter;  $r_{\text{HZ}}$  und  $BO_{\text{XH}}$  beziehen sich auf ein X-H – Z System.

## Elektrisches Feld

In ReaxFF ist die Möglichkeit implementiert, ein homogenes elektrisches Feld  $E_{\text{F}}$  anzulegen. Hierbei wirkt eine Kraft  $F$  auf das jeweilige Atom  $i$  in Abhängigkeit seiner Ladung  $q_i$ .

$$E_{\text{Feld}} = \frac{F}{q_i} \quad (3.35)$$

Löst man Gleichung 3.35 nach  $F$  auf erhält man die Kraft, die auf das jeweilige Atome  $i$  wirkt. Das elektrostatische Potential ist sägezahnähnlich aufgebaut. An den Rändern der Simulationsbox gibt es entsprechend einen Sprung von ebendiesen. Ein Übergang eines Moleküls über die Simulationsboxränder (in Richtung des angelegten Feldes) führt zu einer anormalen Polarisation.

### 3.2.3 Thermodynamische Ensembles

Aus der MD Simulation erhält man, wie eingangs in Kapitel 3.2.1 beschrieben, eine Phasenraumtrajektorie  $\Gamma(t)$ . Um makroskopische Eigenschaften und Größen wie Druck und Temperatur zu erhalten, wird die statistische Mechanik angewendet. Hierzu wird über die Punkte der Phasenraumtrajektorie, die wie bereits erwähnt jeweils einem mikroskopischen Zustand entsprechen, gemittelt. Sollen schon während der Simulation verschiedene Ensembles berücksichtigt werden, so muss ein zusätzlicher Freiheitsgrad eingeführt werden. Zwei in MD Simulationen häufig verwendete Ensembles sollen nun im Folgenden vorgestellt werden.

#### Mikrokanonisches Ensemble

Im mikrokanonischen Ensemble werden die Teilchenanzahl  $N$ , das Volumen  $V$  und die Gesamtenergie des Systems  $E$  konstant gehalten. Die adiabatischen Wände (der Simulationsbox) lassen keinen Wärmeaustausch zu. Aus den konstant gehaltenen Parametern leitet sich das übliche Akronym  $NVE$ -Ensemble ab. Ausgehend von den Ausgangspositionen und Geschwindigkeiten (z.B. Gaußverteilung) können alle zukünftigen (oder vergangenen) Positionen und Geschwindigkeiten berechnet werden. Dies lässt sich direkt aus den *Newton'schen* Axiomen ableiten. Da die Werte einfach zu bestimmen sind, wird dieses Ensemble bevorzugt in Simulationen verwendet.

## Kanonisches Ensemble

Werden Teilchenanzahl  $N$ , Volumen  $V$  und Temperatur  $T$  konstant gehalten, wird dies  $NVT$ -Ensemble genannt. Die Simulationsbox ist hier an ein externes im Vergleich zum System sehr großes Wärmebad gekoppelt. Auch dies ist ein geschlossenes System, wobei ein Energieaustausch mit dem Wärmebad möglich ist. Für die Temperaturregulierung müssen die Bewegungsgleichungen modifiziert werden, sodass die Kopplung mit dem Wärmebad beschrieben wird. Nach Berendsen *et al.*[30] gilt für die Bewegungsgleichung:

$$m_i \frac{d\vec{v}_i}{dt} = F_i + \underbrace{m_i \gamma \left( \frac{T_0}{T} - 1 \right)}_{\lambda_f} \vec{v}_i. \quad (3.36)$$

Hierbei ist  $T_0$  die Anfangstemperatur des Systems,  $T$  die Temperatur des Wärmebades und  $\gamma$  die Wechselwirkungsfrequenz zwischen dem System und dem Wärmebad. Die Terme können zu dem Skalierungsfaktor  $\lambda_f$  zusammengefasst werden. Der Skalierungsfaktor wird nach der folgenden Gleichung berechnet:

$$\lambda_f = \sqrt{1 + \frac{\Delta t}{\tau} \left( \frac{T}{T_{\text{set}}} - 1 \right)}, \quad (3.37)$$

wobei  $\tau$  die Wechselwirkungsstärke zwischen System und Wärmebad und  $\Delta t$  die Wechselwirkungsdauer sind.  $T_{\text{set}}$  ist jeweils eingestellte, zu erreichende Temperatur. Der Berendsen-Thermostat ist äußerst effizient, um ein System auf die Zieltemperatur einzustellen. Sobald das System ein Gleichgewicht erreicht hat, sollte der Thermostat gegebenenfalls gewechselt werden.[31, 30] In ReaxFF ist mit dem Nosé–Hoover-Thermostaten[31], welcher auf der Methode des erweiterten Systems, ursprünglich von Nosé eingeführt und später entwickelt von Hoover, eine weitere Option implementiert. Die Idee des Nosé–Hoover-Thermostaten besteht darin, das Wärmebad als integralen Bestandteil des Systems zu betrachten, durch Hinzufügen einer künstlichen Variable  $\tilde{s}$ , verbunden mit einer "Masse"[31]  $Q > 0$  sowie einer Geschwindigkeit  $\dot{s}$ . Die Größe von  $Q$  bestimmt die Kopplung zwischen dem Reservoir und dem realen System und beeinflusst so die Temperaturschwankungen. Die künstliche Variable  $\tilde{s}$  spielt die Rolle eines zeitskalierenden Parameters, genauer gesagt, die Zeitskala im erweiterten System wird um den Faktor  $\tilde{s}$  gedehnt.[31] Der Nosé–Hoover-Thermostat wird für genaue und effiziente Molekulardynamik-Simulationen bei konstanter Temperatur verwendet.

## 3.3 ReaxFF als Hauptmethode dieser Arbeit

ReaxFF als reaktive Kraftfeldmethode bietet für die Beantwortung der eingangs präsentierten Fragestellung eine geeignete Arbeitsplattform. Die Genauigkeit

### *3.3 ReaxFF als Hauptmethode dieser Arbeit*

bzw. die Anzahl an berücksichtigten Termen ist im Vergleich zu klassischen Kraftfeldern hoch, da sowohl die Hybridisierung als auch die Polarisierbarkeit berücksichtigt werden. Gleichzeitig ist ReaxFF effizient genug, um Ergebnisse auf den derzeitigen verfügbaren Rechenressourcen zeitnah erzeugen zu können. In den folgenden Kapiteln wird ReaxFF immer wieder mithilfe unterschiedlichster, sowohl experimentell als auch im Rahmen des Multiskalenansatzes theoretisch erzeugten Daten validiert werden.



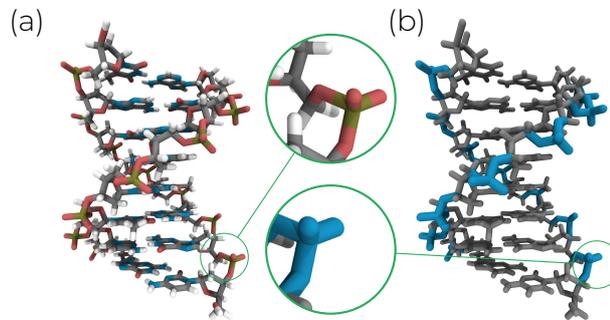
In Abbildung 2.3 ist neben weiteren physikalischen Größen auch die Feldstärke aufgetragen. Im Folgenden wird der Einfluss eines elektrischen Feldes auf ein Biomolekül vorgestellt. Die Möglichkeit, ein homogenes elektrisches Feld in ReaxFF Simulationen zu berücksichtigen ist in ReaxFF implementiert.[32, 24] Als geeignetes Modellsystem fällt der Blick auf DNA-Fragmente. Für diese DNA-Fragmente und deren Verhalten in elektrochemischer Umgebung gibt es Forschungsergebnisse, die im Folgenden als Vergleich dienen.[33, 2, 34, 35, 36, 37] DNA ist das umgangssprachliche Akronym für das englische desoxyribonucleic acid (deut. Desoxyribonukleinsäure). Derartige Moleküle sind Polymere, die aus Desoxyribonukleotiden bestehen. Jedes dieser Desoxyribonukleotide wiederum besteht aus einer Phosphatgruppe, einer Desoxyriboseeinheit sowie einer heterozyklischen Nukleobase. Die einzelnen Bausteine unterscheiden sich nur durch die Base. Bei diesen Basen handelt es sich entweder um ein Purinderivat wie Adenin und Guanin oder ein Pyrimidinderivat wie Thymin und Cytosin. Die Basen treten immer komplementär auf. Adenin bildet mit Thymin zwei und Guanin mit Cytosin drei Wasserstoffbrückenbindungen aus. Für die Ausbildung der Wasserstoffbrückenbindungen lagern sich zwei komplementäre Stränge unter Ausbildung einer Doppelhelixstruktur zusammen an (siehe Abbildung 4.1). Da immer ein Purin- und ein Pyrimidin Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden, ist der Abstand zwischen den Basen immer äquidistant. Die Phosphatgruppen und Desoxyriboseeinheiten bilden das Rückgrat individueller DNA-Stränge. Diese sich regelmäßig wiederholenden Rückgrateinheiten garantieren gleiche Abstände zwischen Basenstapeln. Die Doppelhelix kann verschiedene Sekundärstrukturen annehmen. Die Strukturen gehen je nach elektrolytischem Solvenz, Druck und insbesondere Sequenzzusammensetzung ineinander über. Von hoher biologischer Relevanz ist die in Abbildung 4.1 gezeigte Form. Diese sogenannte B-DNA Form kommt, wie die A-, die D, und die Z-Form in der Natur natürlich vor.

Das hier verwendete reaktive Kraftfeld entspricht weitestgehend dem C/H/N/O Kraftfeld, jedoch wurde es von Donato Fantauzzi und Adri van Duin um die P/O-Parameter erweitert.[38] Dieses Kraftfeld ist darauf trainiert Biomoleküle, wie zum Beispiel Proteine, zu beschreiben. Die Kraftfeldparameter wurden anhand von aminosäureähnlichen Modellen (Fragmente von Aminosäuren und Aminosäuren) gegen DFT-Rechnungen (DFT-B3LYP/6-311++G\*\*) trainiert. Das Kraftfeld wurde zusätzlich im Rahmen meiner Masterarbeit validiert und getestet.<sup>1</sup> In Abbildung 4.1 sind Bereiche der DNA-Struktur hervorgehoben, die von diesen Parametern beeinflusst werden. An dieser Stelle muss für das Kraftfeld angemerkt werden, dass es einerseits in der Lage ist, das energetische Mini-

<sup>1</sup>Ein reaktives Kraftfeld für DNA-Systeme: Anwendung und Validierung eines reaktiven Kraftfeldes auf DNA-Systeme, Masterarbeit Christoph Jung 2014

#### 4 DNA-Fragmente im elektrischen Feld

mum und leichte Auslenkungen um dieses Minimum des Phosphatbackbones zu beschreiben, jedoch einen Bindungsbruch an dieser Stelle nicht korrekt beschreibt. Diese Tatsache wurde in allen Simulationen berücksichtigt, indem die Bindungstabelle während aller Simulationen auf solche Bindungsbrüche geprüft wurden.



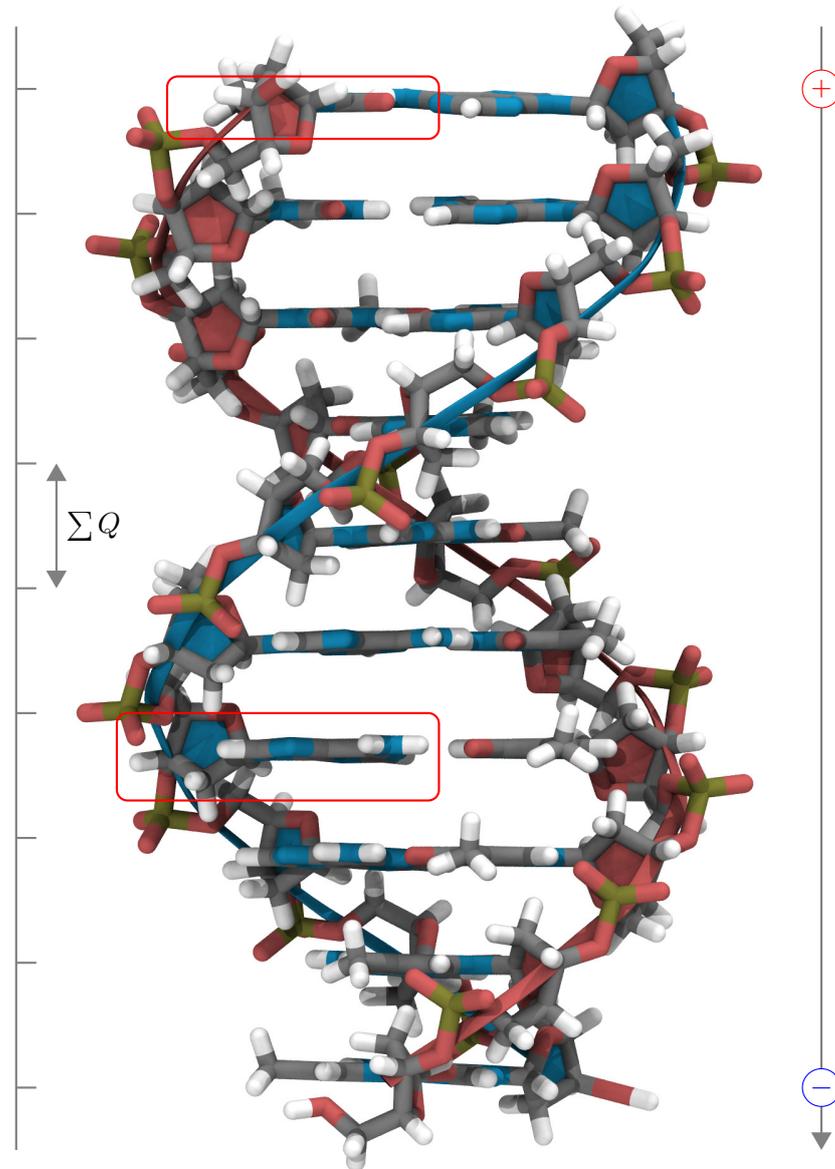
**Abbildung 4.1:** (a) Dreidimensionale Struktur der DNA mit hervorgehobenen Atomtypen (rot=Sauerstoff, cyan=Stickstoff, grau=Kohlenstoff, gelb=Phosphor) (b) Teile der Struktur, die mit dem erweiterten Kraftfeldparametersatz repräsentiert werden, sind blau hervorgehoben.

Stark vereinfacht besteht eine DNA aus zwei parallelen Strängen von Makromolekülen (welche wiederum aus den Nukleotiden aufgebaut sind), die schraubenartig einander umlaufen. Abbildung 4.2 zeigt unter anderem eine Darstellung eines DNA-Fragments.

Die Experimente, auf die sich hier bezogen wird, hatten zum Ziel, einen Nachweis genetischer Variationen in der DNA einfach, zuverlässig und mit einem hohen Durchsatz zu gestalten. Die verwendete, mittlerweile etablierte, Methode ist die *Surface-enhanced Raman spectroscopy* (SERS).[33, 2, 34, 35] Bei dieser Festphasenanalyse geht es in erster Linie um die Verfolgung der Denaturierung des Doppelstrangs. Hierbei wird ein Ende der DNA-Moleküle über ein Verbindungsmolekül kovalent an eine Oberfläche gebunden. Wenn das DNA-Target von der Oberfläche der dsDNA-Dissoziation weg diffundiert, nimmt das Signal der SERS-Markierung ab.[33] Diese Denaturierung wird elektrochemisch kontrolliert und überwacht, indem das SERS-Signal des markierten DNA-Targets als Funktion des angelegten Potentials aufgezeichnet wird. Bevor der Denaturierungsprozess beginnt, gibt es einen Potentialbereich, in dem das Signal geringfügig schwankt. Das Label, in diesem Fall ein Texas Red Label (Ein Raman aktives Sensormolekül), befindet sich nahe der Oberfläche. Es wird angenommen, dass endgebundene DNA-Sequenzen eine vertikale Orientierung auf der Oberfläche haben. Studien zeigen, dass verschiedene Auslöser den Neigungswinkel der DNA auf der Oberfläche beeinflussen können. Zu diesen Auslösern gehören das Oberflächenpotential,[35, 36, 37] die Länge

der DNA und auch die Art des gebundenen DNA-Endes.[35] Im Folgenden wird gezeigt, wie DNA-Fragmente auf ein äußeres elektrisches Feld reagieren. Wir beobachten die Denaturierung eines kurzen DNA-Fragments und suchen nach Regeln, wie der Denaturierungsprozess beschrieben werden kann.

#### 4 DNA-Fragmente im elektrischen Feld

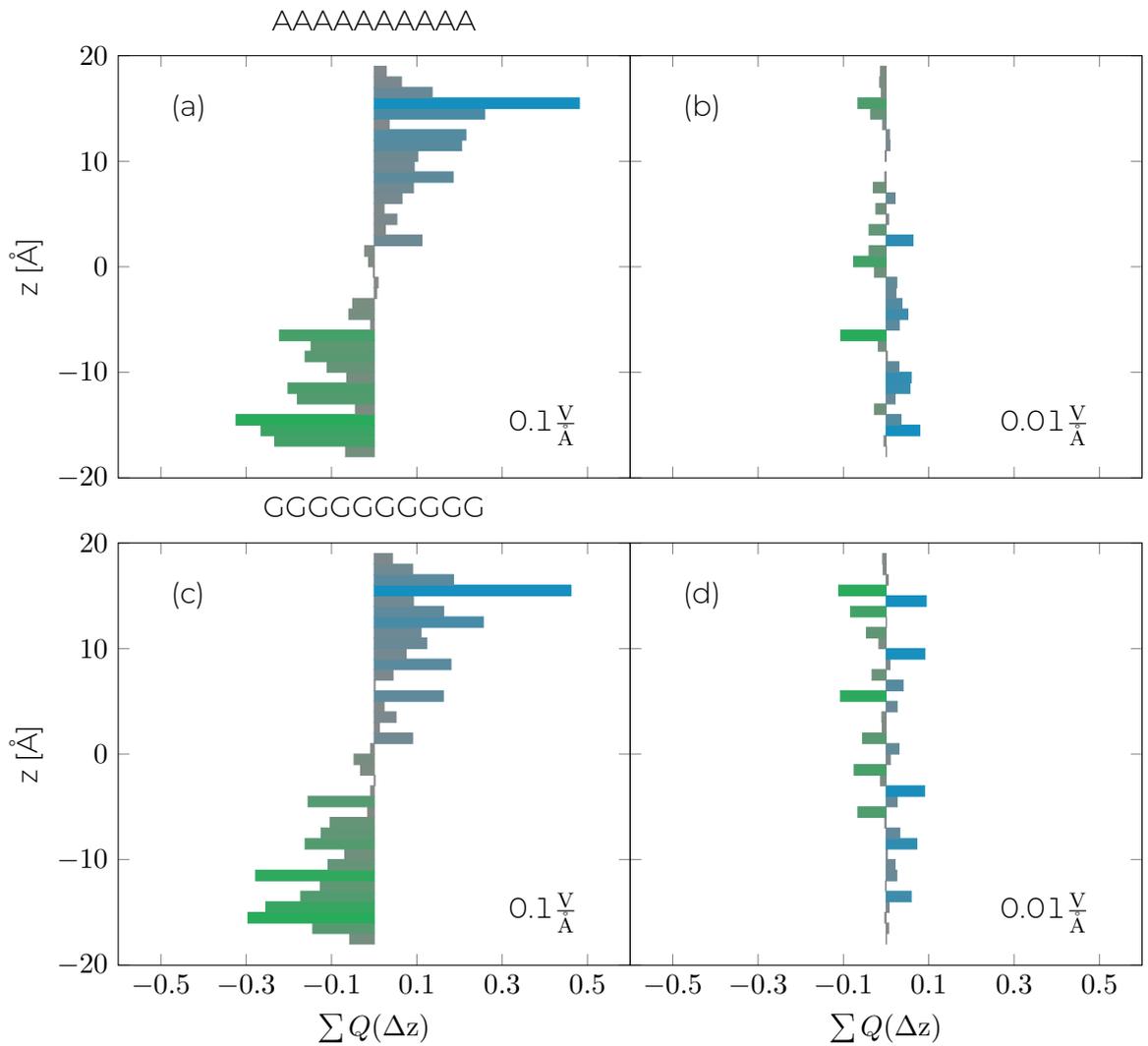


**Abbildung 4.2:** Ein DNA-Fragment in dreidimensionaler Repräsentation mit schematischer Darstellung eines elektrischen Feldes und der Unterteilungen, die zur Aufsummation der Ladungen verwendet werden. Das Backbone ist rot respektive blau als Band hervorgehoben.

## 4.1 Ladungsverteilung von DNA-Fragmenten im elektrischen Feld

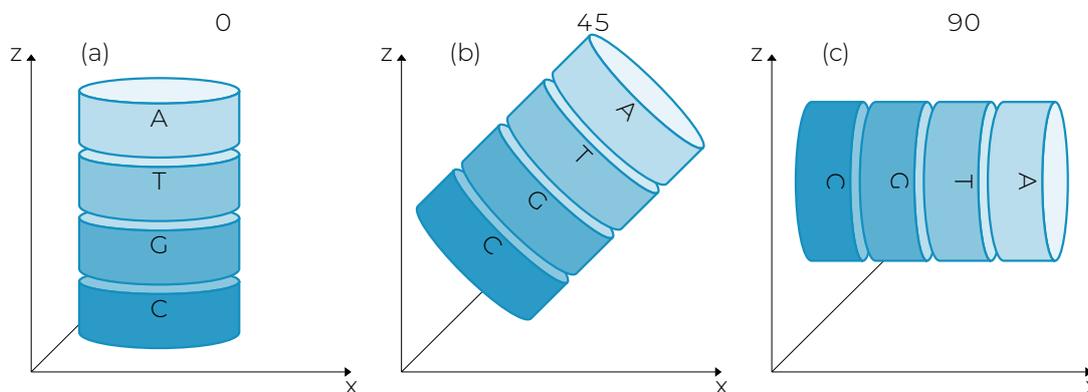
Das Anlegen eines homogenen elektrischen Feldes beeinflusst zunächst die Ladungsverteilung. Um diesen Einfluss isoliert zu untersuchen wurden zwei kurze DNA-Fragmente (20 Basenpaare, jeweils ausschließlich A bzw. G) mit einem angelegten elektrischen Feld der Stärken  $0,01 \text{ V/\AA}$  und  $0,1 \text{ V/\AA}$  für  $10 \text{ fs}$  bei einer Temperatur von  $T = 1 \text{ K}$  simuliert. Die Simulationsbox war mit  $100 \text{ \AA}$  so gewählt, dass die Boxgrenzen mindestens  $30 \text{ \AA}$  von dem DNA-Fragment entfernt sind. In Abbildung 4.2 ist die Struktur gezeigt. Die Temperatur wurde so gewählt, dass ein thermischer Einfluss auf die Fragmente vernachlässigbar ist. Die Stärke der Felder sind zunächst empirisch. Ziel war es, Tendenzen zu identifizieren. Die DNA-Fragmente zeigten in Richtung des elektrischen Feldes (sowohl Feld als auch DNA sind an der z-Achse ausgerichtet). Die Wirkung des angelegten elektrischen Feldes auf die Ladungsverteilung innerhalb des DNA-Fragments ist in Abbildung 4.3 gezeigt. Auf der y-Achse sind die Unterteilungen der Segmente in  $\text{\AA}$  aufgetragen. Auf der x-Achse finden sich die aufsummierten Ladungen dieser Segmente. Insgesamt fallen zwei Sachen auf: Die Ladungsverteilung ändert sich stark mit der Stärke des angelegten Feldes. Bei  $0,01 \text{ V/\AA}$  sieht man nur eine geringfügige Ladungstrennung, wohingegen im Falle des stärkeren Feldes die Polarisierung erheblich ausgeprägter ist. Weithin fällt auf, dass die Ladungsverteilung nicht durch die Zusammensetzung des Fragmentes beeinflusst wird. Die gleiche Beobachtung gilt auch für alle weiteren, hier nicht gezeigten Fragmente. Eine Feldstärke der Größenordnung von  $0,1 \text{ V/\AA}$  ist für ein DNA-Fragment zu groß. Die Ladungstrennung und der damit verbundene Coulombbeitrag ist in der Größenordnung kovalenter Bindungen.

#### 4 DNA-Fragmente im elektrischen Feld



**Abbildung 4.3:** Sektionsweise aufsummierte Ladungsverteilung von zwei verschiedenen DNA-Fragmenten (rein G und A, jeweils mit den komplementären Basen) und unterschiedliche elektrische Feldstärken  $0,1 \frac{\text{V}}{\text{\AA}}$  und  $0,01 \frac{\text{V}}{\text{\AA}}$ . Zur Übersicht haben die Balken der positiven Ladungen eine blaue Farbe und die negativen Ladungen eine grüne Farbe. Die Schwankungen in der Ladungsverteilung sind jeweils der Segmentierung bei der Summation der Ladungen geschuldet.

## 4.2 Durch ein elektrisches Feld induzierte DNA-Fragment Denaturierung



**Abbildung 4.4:** Stark vereinfachte schematische Darstellung von DNA-Fragmenten und deren Ausrichtung zur z-Achse. In z-Achse liegt das elektrische Feld an.

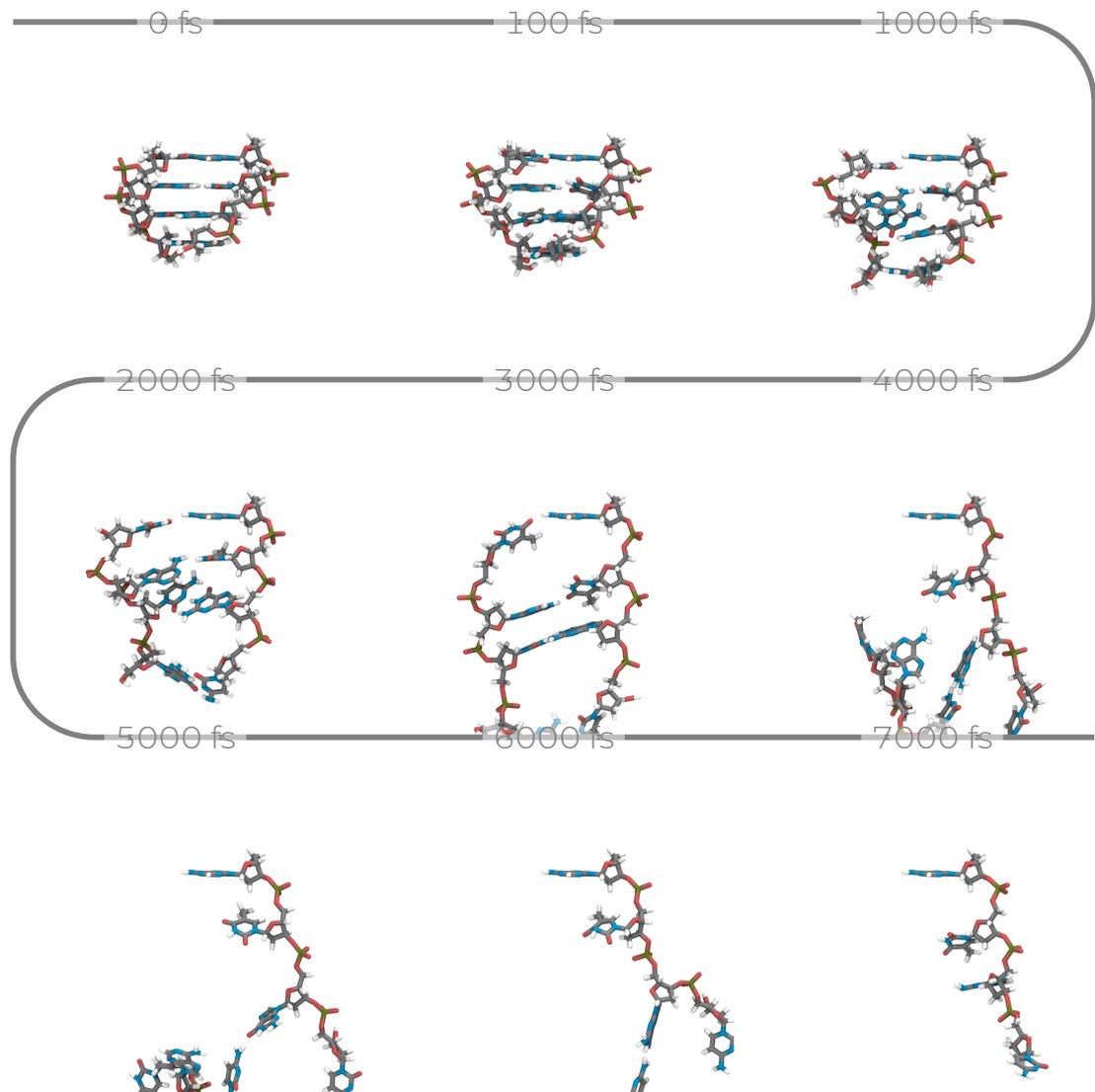
Wird eine MD Simulation bei 1 K in einem NVT-Ensemble für 7000 fs durchgeführt, und liegt in Richtung der Achse der DNA (Abbildung 4.4 (a)) ein elektrisches Feld der Stärke  $0,01 \text{ V/\AA}$  an, beobachtet man eine Trajektorie wie sie ausschnittsweise in Abbildung 4.5 dargestellt ist. Die Temperatur von 1 K wurde gewählt um mögliche thermische Effekte zu minimieren.

Bei einem Strang ist eine endständige Base fixiert. Dies ist analog zu einer mit einem Linker auf einer Oberfläche gebundenen DNA. Beobachtet wird eine vollständige Denaturierung der Doppelhelixstruktur und folglich eine Dissoziation der beiden Stränge. Dies ist in diesen Vakuumsimulationen mit dem Aufwand von Energie (ca. 8 eV Energiedifferenz) verbunden. Dieser Aufwand wäre kleiner, würde man Solvenzmoleküle in der Simulation berücksichtigen, die die Stränge wiederum durch die Ausbildung von Wasserstoffbrückenbindungen stabilisieren würden. Für die thermische Denaturierung und Solvatisierung sei an dieser Stelle auf meine Masterarbeit verwiesen.<sup>2</sup>

Berechnet man für jede Iteration dieser MD das Dipolmoment des Gesamtsystems (Beispiele und Formeln für die Berechnung des Dipolmomentes finden sich im Anhang 11.1), so zeigt dieses, wie zu erwarten, in Richtung des angelegten Feldes. Berechnet man jedoch den Vektor des Dipolmomentes für die beiden Stränge separat, so haben diese beiden Vektoren einen Winkel von  $15\text{-}20^\circ$  zur z-Achse. In Abbildung 4.6 sind die Vektoren für ausgewählte Simulationszeitpunkte dargestellt. Dieser Winkel führt dazu, dass die Stränge der DNA während der Denaturierung nicht direkt der z-Achse folgen, sondern

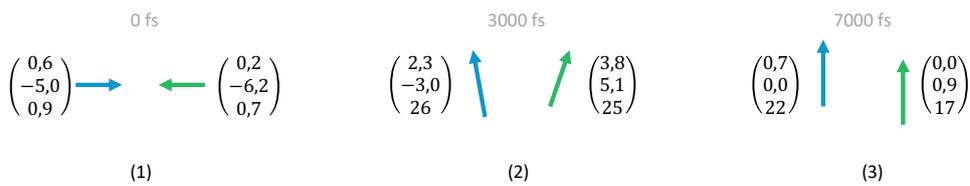
<sup>2</sup>Ein reaktives Kraftfeld für DNA-Systeme: Anwendung und Validierung eines reaktiven Kraftfeldes auf DNA-Systeme, Masterarbeit Christoph Jung 2014

#### 4 DNA-Fragmente im elektrischen Feld



**Abbildung 4.5:** Momentaufnahmen aus einer reaktiven Molekulardynamik. Es ist ein Auseinandergehen der beiden DNA-Stränge zu beobachten. Das elektrische Feld ist in Richtung der Achse der DNA angelegt. Die (in dieser Darstellung) oberste Base ist in der Simulation fixiert. Die Simulationstemperatur ist 1 K.

### 4.3 Das Zusammenspiel zwischen Systemgröße und elektrischem Feld



**Abbildung 4.6:** Vektordarstellung der Dipolmomente (alle Angaben in Debye) der zwei DNA-Stränge zu verschiedenen Zeitpunkten. Zunächst zeigen die Dipolmomente zueinander (1). In (2) zeigen die Dipolmomente in einem leichten Winkel Richtung z-Achse. In (3) sind beide Dipolmomente parallel an der z-Achse ausgerichtet.

als auseinandergehend beobachtet werden. In der Abbildung 4.5 kann man dies zwischen 5000 und 6000 fs sehr gut sehen. Ein angelegtes homogenes elektrisches Feld in der Größenordnung  $0,01 \text{ V/\AA}$  ist stark genug, um die intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen zu brechen, kovalente Bindungen bleiben jedoch intakt.

### 4.3 Das Zusammenspiel zwischen Systemgröße und elektrischem Feld

Das Dipolmoment kann so als Maß für die Einfachheit der Denaturierung der DNA herangenommen werden. Das sich ausbildende Dipolmoment hängt von drei Faktoren in unseren Simulationen ab: erstens von der Zusammensetzung des Fragments, zweitens von der Länge des Fragments und drittens von der Richtung (und Stärke) des angelegten externen elektrischen Feldes. Um diese drei Faktoren zu testen wurde ein Datensatz erstellt. Hierbei wurden alle kombinatorisch möglichen Basenzusammensetzungen (A,T,G,C) bei fünf Längen (2,6,10,14 und 18 komplementäre Basenpaare) und drei Richtungen des angelegten elektrischen Feldes, dargestellt in Abbildung 4.4, gerechnet. Insgesamt umfasst der Datensatz somit 14340 Rechnungen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 4.7, in Abbildung 11.2 (Anhang) und in Tabelle 4.1 zusammengefasst. Aus Abbildung 4.7 folgt, dass das Dipolmoment überproportional mit der Fragmentlänge ansteigt. Je länger das Fragment ist, desto einfacher ist die Denaturierung. Ist die Achse des DNA-Fragments orthogonal zum elektrischen Feld, so zeigt das resultierende Dipolmoment nicht in Richtung des Feldes, sondern bleibt in der xy Ebene, dargestellt in Abbildung 11.2 (Anhang) und Tabelle 4.1. Dies führt dazu, dass das Fragment in der xy Ebene denaturiert.

Wie in der Kapiteleinleitung diskutiert, kann die DNA potentialinduziert dena-

#### 4 DNA-Fragmente im elektrischen Feld

Tabelle 4.1: Dipolmomente von DNA-Fragmenten verschiedener Länge. Der Vektor des Dipolmoments ist einmal in die z-Komponente und die xy Komponente projiziert. Die Winkel sind entsprechend Abbildung 4.4 angegeben. Die Dipolmomente sind in D angegeben. Die Zahlen in der zweiten Spalte geben die DNA-Fragmentlänge an.

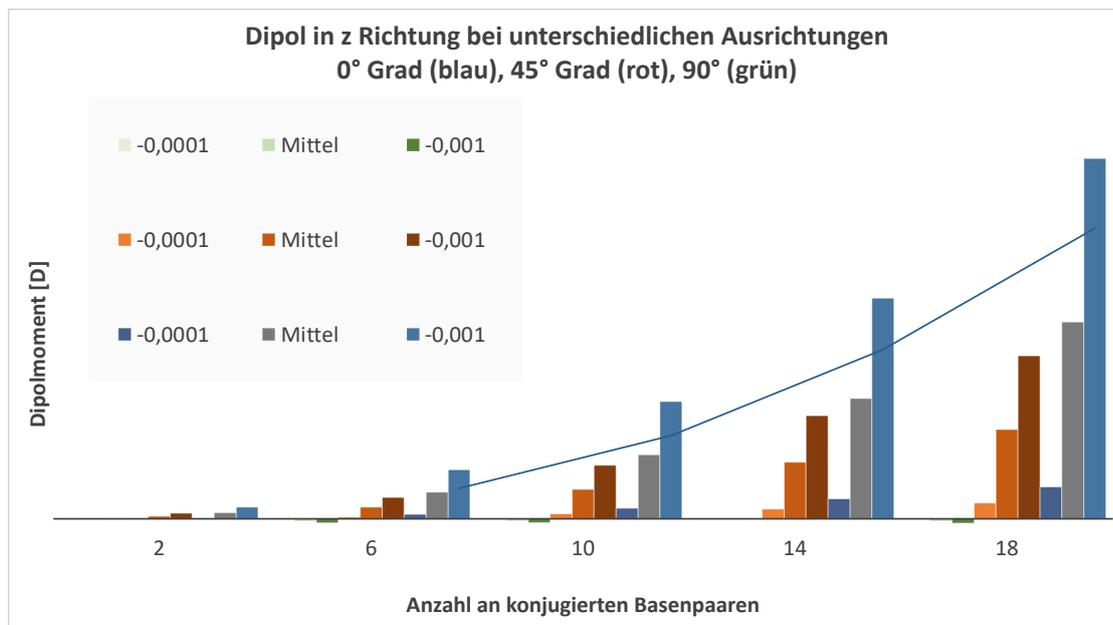
Dipol [D]		Summe			-0.001 V/Å			-0.0001 V/Å		
		0	45	90	0	45	90	0	45	90
z	2	0,088	0,038	-0,009	0,169	0,080	-0,006	0,007	-0,004	-0,012
	6	0,382	0,167	-0,035	0,703	0,308	-0,060	0,062	0,026	-0,009
	10	0,919	0,420	-0,031	1,682	0,769	-0,054	0,152	0,072	-0,009
	14	1,724	0,810	-0,004	3,164	1,480	-0,004	0,285	0,141	-0,003
	18	2,820	1,280	-0,035	5,164	2,335	-0,062	0,458	0,225	-0,008
xy	2	0,007	0,040	0,074	-0,002	0,062	0,117	0,015	0,017	0,031
	6	-0,057	0,084	0,225	-0,098	0,158	0,413	-0,017	0,009	0,034
	10	0,004	0,139	0,277	0,003	0,249	0,499	0,005	0,030	0,055
	14	0,004	0,138	0,270	0,007	0,250	0,490	0,002	0,026	0,050
	18	-0,035	0,108	0,249	-0,060	0,199	0,457	-0,009	0,017	0,042

turiert werden (experimentell), und dies unabhängig von der Richtung des elektrischen Potentials. Für die beiden Fälle, die DNA steht normal zur Oberfläche oder sie liegt horizontal auf der Oberfläche, konnte ein Denaturierungsprozess mithilfe des von uns verwendeten Kraftfeldes beobachtet werden. Die theoretischen Untersuchungen stehen in keinem Widerspruch zum Experiment.

In diesem Kapitel wurde der Einfluss eines elektrischen Feldes auf ein Biomolekül untersucht. In ReaxFF führt ein angelegtes elektrisches Feld der Größenordnung 0,01 V/Å zur Denaturierung von intermolekularen Wasserstoffbrückenbindungen bei DNA-Fragmenten. Insbesondere für größere (einige hundert Atome) Systeme nimmt das Dipolmoment mit der Polarisierbarkeit zu.

Im nächsten Kapitel wird Wasser, als Solvenz, näher betrachtet. Die Zusammensetzung des DNA-Fragments und dessen Einfluss wird an dieser Stelle nicht behandelt, wenngleich es hier interessante Ergebnisse gibt, die Vorhersagen über den Denaturierungsprozess liefern. Sehr kurz zusammengefasst kann aus diesen Simulationen geschlossen werden, dass je mehr G oder C in der DNA vorhanden ist, desto mehr Energie muss aufgewendet werden, um die zwei Stränge zu denaturieren.

### 4.3 Das Zusammenspiel zwischen Systemgröße und elektrischem Feld



**Abbildung 4.7:** Abhängigkeit des Dipolmoments von der Länge der Sequenzen und der Ausrichtung des Fragments. Es wird die Komponente in z Richtung gezeigt. Jeder Datenpunkt ist eine Mittelung über jede Kombinationsmöglichkeit der Sequenz für die jeweilige Anzahl an Basen. Die Winkel der DNA zu dem angelegten elektrischen Feld sind analog Abbildung 4.4 (a) bis (c) angegeben. Alle hier gezeigten Dipolmomente beziehen sich auf den nicht fixierten DNA-Strang. Das elektrische Feld ist ausschließlich in z-Richtung angelegt. Die Feldstärken sind in  $\text{V}/\text{Å}$  angegeben ( $0,0001$  und  $0,001 \text{ V}/\text{Å}$ ).



Das vorangegangene Kapitel beschäftigte sich mit einem Biomolekül (genauer DNA-Fragmente) im elektrischen Feld. In Abbildung 2.1 sind weitere Aspekte gezeigt. Einer dieser Aspekte ist der eingangs gezeigte Übergang zwischen Elektrolyten über die Ausbildung einer Adsorptionsschicht hin zur Membran/Oberfläche. Eine analoge Phasengrenze soll im Folgenden charakterisiert bzw. die verwendeten Methoden validiert werden. Insbesondere soll die Phasengrenze Platin/Wasser charakterisiert werden. In verschiedenen Bereichen der Naturwissenschaften bietet die Untersuchung der thermodynamischen Eigenschaften eine Möglichkeit zur Aufklärung von Grenzeigenschaften und -prozessen. So zum Beispiel auch bei der Ligandenbindung oder der Oberflächenchemie. Quantenmechanischen Methoden sind die Grundzustandsgrößen wie innere Energie, Entropiebeiträge sowie Enthalpie und Gibbsenergie prinzipiell zugänglich. Für Systeme höherer Komplexität und Größe sind diese Methoden jedoch nicht mehr verwendbar. Insbesondere sind mit diesen komplexen Systemen amorphe, ungeordnete Strukturen wie zum Beispiel Flüssigkeiten gemeint. Molekulardynamiken als solche geben keine genaue Beschreibung für thermodynamische Größen; Modifizierungen wie Monte Carlo-Simulationen (MC) in Kopplung mit intermolekularen Kraftfeldern können freie Energien genau bestimmen – es sind jedoch lange Simulationszeiten nötig, um der statistischen Ungenauigkeit entgegenzuwirken.

Die Entropie ( $S$ ), als eine der fundamentalen thermodynamischen Größen, direkt aus theoretischen MD Simulationen zu erhalten würde die Anzahl an Auswertungsmöglichkeiten erhöhen. Es wurden in der Vergangenheit mehrere genaue, aber rechenaufwendige Methoden entwickelt, die somit in ihrer Anwendung auf kleine Modellsysteme beschränkt sind.[39, 40, 41, 42, 43, 44] Die 2PT Methode, entwickelt von Lin *et al.* und W. A. Goddard III *et al.*[45, 46, 47, 48] sollte die Untersuchung von Wasser in verschiedenen biologischen und chemischen Umgebungen ermöglichen und thermodynamische Eigenschaften durch Auswertung einer MD-Trajektorie liefern. Die 2PT Methode ermöglicht es, aus MD-Trajektorien im Größenbereich von 20 ps genaue thermodynamische Observablen zu bestimmen. Da die Entropie eine der treibenden Kräfte bei Interaktion mit dem Rezeptor und allen damit verbundenen Vorgängen ist (wie oben bereits genannt auch die Anlagerung vom Elektrolyten an eine Phasengrenze), wäre es ein gewichtiger Schritt, diese Größe effizient aus MD-Simulationen zu extrahieren. Im Folgenden wird die 2PT Methode sowie die Implementierung für die Auswertung von ReaxFF-Simulation gezeigt. Das Grundkonzept der 2PT-Methode ist die Aufteilung des Flüssigkeitssystems in diffusive gasförmige und schwingungsfähige feststoffartige Komponenten. Dies geschieht, indem die Zustandsdichtefunktion ( $DoS$ ) über eine Fourier-Transformation der Geschwindigkeitsautokorrelationsfunktion (VACF) erhalten und die  $DoS$  auf einen Festkörper (gleiche Temperatur und Druck) und auf ein

Gas mit harter Kugel (gleiche Temperatur und Dichte) bezogen wird. Dabei bestimmt ein Fluiditätsparameter  $f$  die Gewichte der festen und gasförmigen Komponenten. Das Verhältnis zwischen der Null-Frequenz-Intensität im  $DoS$  und der Diffusivität des flüssigen Systems wird hier zur Bestimmung von  $f$  verwendet. Das Phononengasmodell erlaubt die Berechnung der Entropie durch die Schwingungsdichte der Zustände, indem das System als eine kontinuierliche Ansammlung von nicht wechselwirkenden quantenharmonischen Oszillatoren behandelt wird. Hinsichtlich der gasförmigen Komponente liefert die klassische Theorie für Gase die thermodynamischen Eigenschaften. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die Entropie der Flüssigkeit aus den Entropien der festen und gasähnlichen Subsysteme zusammensetzt.

## 5.1 2PT-Methode zur Auswertung von MD-Simulationen zur Charakterisierung der Grenzfläche

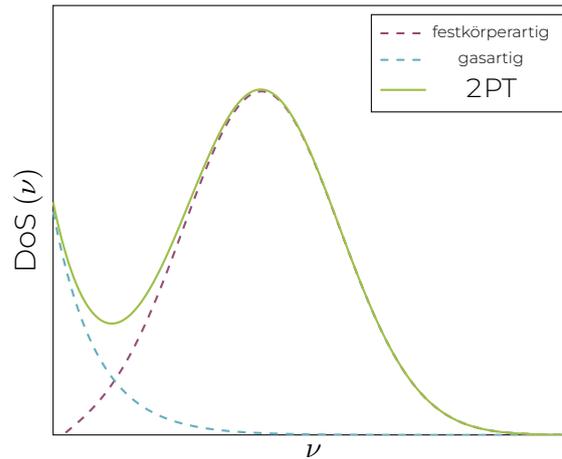
Der 2PT-Algorithmus beginnt mit der Berechnung der Gesamtgeschwindigkeits-Autokorrelationsfunktion  $C(t)$  als die massengewichtete Summe der jeweiligen Atomgeschwindigkeits-Autokorrelationsfunktionen  $c_j^k$ .

$$C(t) = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^3 m_j c_j^k(t) = \sum_{j=1}^N \sum_{k=1}^3 m_j \lim_{\tau \rightarrow \infty} \frac{1}{2\tau} \int_{-\tau}^{\tau} v_j^k(t' + t) v_j^k(t') dt' \quad (5.1)$$

wobei  $m_j$  die Masse des Atoms  $j$  und  $v_j^k(t)$  die  $k$ -te Komponente der Geschwindigkeit des Atoms  $j$  zur Zeit  $t$  ist. Über eine Fouriertransformation wird die Berechnung der *Density of States* ( $DoS(\nu)$ ) (dt. Zustandsdichte) ermöglicht.

$$DoS(\nu) = \frac{2}{kT} \lim_{\tau \rightarrow \infty} \int_{-\tau}^{\tau} C(t) e^{-2\pi i \nu t} dt \quad (5.2)$$

Bei Anwendung auf molekulare Systeme wird die Zustandsdichte gemäß den drei Bewegungsarten in einen translatorischen, einen rotatorischen und einen vibratorischen Anteil aufgeteilt. Bei polyatomaren Flüssigkeiten, wie z.B. Wasser, setzt sich der Gesamtwert der  $DoS$  somit aus Translations-, Rotations- und Schwingungskomponenten zusammen. Für monoatomare Gase gibt es entsprechend keine Rotations- und Schwingungskomponenten. Die molekulare Translation wird über die Massenschwerpunktgeschwindigkeiten der Atome im Molekül berechnet. Die Schwingungskomponente basiert auf den intramolekularen Schwingungsgeschwindigkeiten und die Rotationsdichte wird über die Winkelgeschwindigkeiten erhalten. Sämtliche Geschwindigkeiten werden direkt aus einer ReaxFF-Simulation bestimmt.



**Abbildung 5.1:** Illustration der Idee, auf der die 2PT-Methode basiert: Die DoS ist die Überlagerung einer festkörperähnliche Komponente  $DoS(\nu)_{\text{solid}}$  und einer gasähnlichen Komponente (engl. *diffusional component*)  $DoS(\nu)_{\text{diff}}$ .

Da Diffusionseffekte den direkten Erhalt von thermodynamischen Größen aus der  $DoS$  einer Flüssigkeit erschweren, wird in der 2PT-Methode die Annahme gemacht, dass die DoS-Funktion in eine festkörperähnliche Komponente  $DoS(\nu)_{\text{solid}}$  und eine gasähnliche Komponente (engl. *diffusional component*)  $DoS(\nu)_{\text{diff}}$  separiert werden kann,

$$DoS(\nu) = DoS(\nu)_{\text{solid}} + DoS(\nu)_{\text{diff}}. \quad (5.3)$$

Dies ist auch in Abbildung 5.1 zu sehen.  $DoS(\nu)_{\text{solid}}$  ist die Zustandsdichte eines Festkörpers bei gleicher Temperatur und gleichem Druck und erfüllt die nachfolgende Bedingung:  $\lim_{\nu \rightarrow 0} DoS(\nu)_{\text{solid}} = 0$ .  $DoS(\nu)_{\text{diff}}$  ist die Zustandsdichte eines Hartkugelgases bei gleicher Temperatur und Dichte, einschließlich der Eigenschaften  $DoS(\nu)_{\text{diff}}(0) = DoS(0)$  und  $\lim_{\nu \rightarrow \infty} DoS(\nu)_{\text{diff}} = 0$ . Der festkörperähnliche Anteil ergibt sich als Differenz der gesamten  $DoS(\nu)$  und der gasähnlichen Komponente  $DoS(\nu)_{\text{diff}}$ . Diese Teilung gibt die dynamische Äquivalenz des Flüssigkeitssystems zur Kombination der gasförmigen und festen Komponenten an.

Die Entropie  $S$  einer Flüssigkeit wird über die Entropie eines Hartkugelgases und die Entropie eines Feststoffanteils geschätzt:

$$S = (1 - f)S_{\text{solid}} + fS_{\text{gas}} \quad (5.4)$$

Dabei bestimmt der Fluiditätsfaktor  $f$  das Verteilungsverhältnis zwischen den feststoff- und gasförmigen Komponenten  $S_{\text{fest}}$  und  $S_{\text{gas}}$ . Dies korreliert mit einer, durch harmonische Oszillatoren modellierten, Aufteilung der Gesamtzahl

## 5 Phasengrenze Elektrolyt/Oberfläche

der Teilchen  $N$  in  $fN$  hartkugelige Gasteilchen und  $(1 - f)N$  feste Teilchen. Dadurch wird das Festkörperverhalten (e.g.  $f = 0$ ) im Bereich hoher Dichte und das gasartige Verhalten im Grenzbereich hohe Temperatur/niedrige Dichte (e.g.  $f = 1$ ) gewährleistet. Lin *et al.*[45] schlug die Korrelation von  $f$  mit der Diffusivität vor,

$$f = \frac{D(T, \rho)}{D_0^{\text{diff}}(T, \rho)} \quad (5.5)$$

wobei  $D$  die Selbstdiffusivität des Flüssigkeitssystems und  $D_0^{\text{gas}}$  die Diffusivität der harten Kugel ist, die durch die Chapman-Enskog-Theorie[49] erhalten wurde. Die Selbstdiffusivität kann durch die Null-Frequenz-Intensität aus der  $DoS$  erhalten werden:

$$DoS(0) = \frac{2}{kT} \int_{-\tau}^{\tau} C(t) dt = \frac{12mND}{kT} \quad (5.6)$$

Im Folgenden kann die Thermodynamik dieser Subsysteme berechnet werden, indem man die  $DoS(\nu)_{\text{gas}}$  und  $DoS(\nu)_{\text{fest}}$  mit entsprechenden Gewichtsfunktionen belegt und so die Partitionsfunktion  $Q$  erhält, die wiederum mit thermodynamischen Eigenschaften verknüpft ist (e.g. Entropie  $S$  u.a.). Mit Beziehungen aus der statistischen Mechanik und unter Berücksichtigung von Gewichtsfunktionen  $W_X^{\text{solid/diff}}$  können schließlich thermodynamische Größen wie Wärmekapazität und Entropie  $S$  aus den Zustandsdichten erhalten werden.

$$C_v = k \left[ \int_0^{\infty} W_{C_v}^g DoS(\nu)_{\text{diff}} d\nu + \int_0^{\infty} W_{C_v}^s DoS(\nu)_{\text{solid}} d\nu \right] \quad (5.7)$$

$$S = k \left[ \int_0^{\infty} W_S^g DoS(\nu)_{\text{diff}} d\nu + \int_0^{\infty} W_S^s DoS(\nu)_{\text{solid}} d\nu \right] \quad (5.8)$$

### 2PT-Verbesserung

Im Jahr 2017 analysierte Sun *et al.*[50] die 2PT-Methode neu und sie schlugen Anpassungen einiger der ursprünglichen Formeln von Lin *et al.*[45, 46] für die Berechnung korrekter thermodynamischer Eigenschaften von Flüssigkeiten vor. Als erste Beobachtung kann die Überschätzung der Entropie aufgrund einer stärkeren Abnahme der  $DoS$  des Hartkugelgases als der der eigentlichen Flüssigkeit festgehalten werden. In unserem Wassersystem (siehe folgendes Kapitel) war die Auswirkung auf die Entropie weniger als 1 % und daher vernachlässigbar, auch wenn diese Abnahme bei Frequenzen über  $770 \text{ cm}^{-1}$  auftrat. Zweitens muss die Formel zur Berechnung der überschüssigen Entropie  $S_{\text{ex}}$  von Hartkugelgasen, wie sie von Lin *et al.* eingeführt wurde, modifiziert werden: Ursprünglich wurden die Entropien des Festkörper- und Hartstoffkugelgas-Subsystems wie folgt berechnet:

$$S_{\text{solid}} = Nk_B \int_0^{\infty} DoS_{\text{solid}}(\nu) W_{\text{solid}} d\nu, \quad S_{\text{diff}} = Nk_B \int_0^{\infty} DoS_{\text{diff}}(\nu) W_{\text{diff}} d\nu \quad (5.9)$$

## 5.1 2PT-Methode zur Auswertung von MD-Simulationen zur Charakterisierung der Grenzfläche

wobei  $W_{\text{solid}}$  die Entropie des harmonischen Oszillators beschreibt und die Gewichtsfunktion  $W_{\text{diff}}$  die Summe des Beitrags des idealen Gases  $W_{\text{IG}}$  und des überschüssigen Beitrags  $W_{\text{ex}}$  ist:

$$W_{\text{ex}} = \frac{1}{3k_B} S_{\text{ex}}(T, \rho) = \frac{1}{3} \left[ \frac{\gamma(3\gamma - 4)}{(1 - \gamma)^2} \right] \quad (5.10)$$

Diese Formel wurde durch Sun *et al.* modifiziert, indem ein  $\ln(z)$ -Term aus den eckigen Klammern entfernt wurde.  $z$  entspricht der Kompressibilität des Hartkugelgases. Diese Entfernung wird dadurch gerechtfertigt, dass dieser  $\ln(z)$ -Term identische Temperatur-  $T$  und Druckbedingungen  $p$  berücksichtigt, während die Formel für  $W_{\text{IG}}$  (Berechnung der Entropie eines idealen Gases) nur von der Temperatur  $T$  und der Dichte  $\rho$  abhängt. Drittens schlägt Sun *et al.* eine Verfeinerung der Gas-Feststoff-Trennung vor, indem  $f_g^\delta = D/D_0$  gesetzt wird, wobei  $D$  das Diffusionsvermögen des flüssigen Systems ist, wie es sich aus  $S(\nu = 0)$  ergibt und  $D_0$  das Diffusionsvermögen eines Hartkugelgases.  $\delta$  wird empirisch gewählt, da physikalische Ableitungen fehlen. In den folgenden Analysen wurde die Modifikation des  $\delta$ s aufgrund ihres empirischen Charakters nicht berücksichtigt, außer es ist anders angegeben. Die von uns implementierte 2PT Methode kann zusätzlich in Jung *et al.* nachgelesen werden.<sup>1</sup> Die Implementierung ist speziell auf ReaxFF angepasst.<sup>2</sup> Diese Methode ist deshalb interessant, da wir unsere Ergebnisse mit experimentell messbaren Daten vergleichen können. Insbesondere die isotherme Titrationskalorimetrie, die der Bestimmung von thermodynamischen Parametern biochemischer Bindungsprozesse dient, ist hierbei höchst relevant. Mit dieser Methode wird die Bindung kleiner Moleküle, wie Peptide an größere Makromoleküle wie Proteine untersucht und thermodynamisch charakterisiert. Dies lässt Rückschlüsse auf die Energetik der Bindung sowie die Zahl und das Verhältnis der beteiligten Teilchen zu. Betrachtet man die Auswertegleichung dieser Methode so ist die direkte Übereinstimmung ersichtlich:

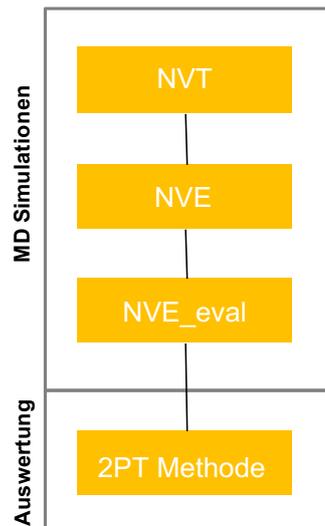
$$\Delta G = -RT \ln K = \Delta H - T \Delta S \quad (5.11)$$

Neben dem Vergleich mit experimentellen Daten bietet die 2PT-Methode vor allem die Möglichkeit eine molekulardynamische Trajektorie in Zahlenwerte zu überführen. Diese Auswertung wird im Folgenden genutzt, um im Rahmen des Multiskalenansatzes detaillierte Einblicke die Platin/Wasser Grenzfläche zu erhalten.

---

<sup>1</sup>C. Jung, L. Braunwarth, A. Sinyavskiy und T. Jacob, Thermodynamic Description of Interfaces applying the 2PT method on ReaxFF Molecular Dynamics simulations submitted

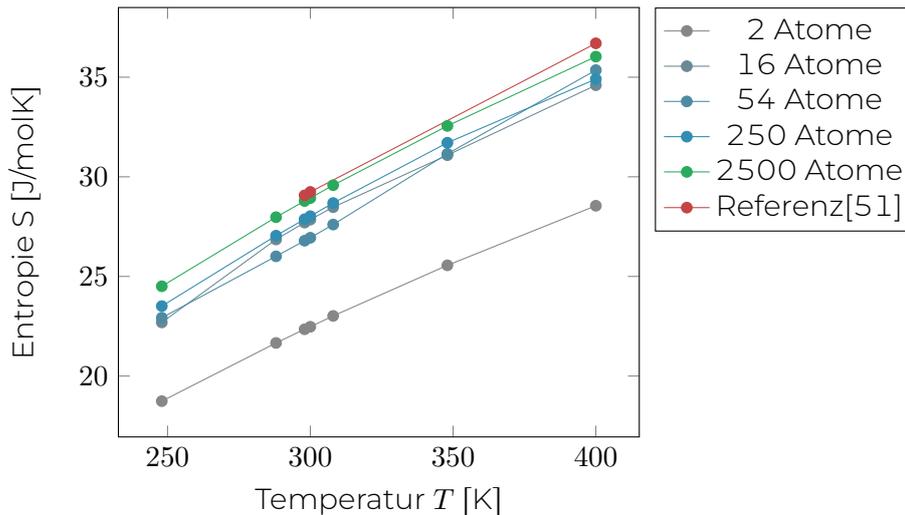
<sup>2</sup>Der reaktive Charakter der verwendeten Kraftfeldmethode wird durch die Analyse der Bindungstabelle berücksichtigt.



**Abbildung 5.2:** Die verschiedenen Simulationsbedingungen bevor die 2PT-Methode angewendet wird. Zunächst werden Simulationen im *NVT* Ensemble unter Verwendung des Noosé Hoover Thermostaten durchgeführt. Nachfolgend werden die Beschleunigungen übernommen und eine Simulation im *NVE* Ensemble durchgeführt, gefolgt von einer kurzen Simulation bei der sowohl die Geschwindigkeit als auch die Position für jede MD Iteration herausgeschrieben wird. Anschließend wird die 2PT-Methode auf ebendiese angewendet.

## 5.2 Anwendung und Testen der 2PT-Methode

Vor der Anwendung an relevanten wissenschaftlichen Systemen wurde die 2PT-Methode getestet und validiert. Das im Folgenden untersuchte System, metallisches Lithium (bulk-Lithium), erfüllte die folgende kritische Eigenschaft. Das Lithiumsystem kann mithilfe eines reaktiven Kraftfeldes beschrieben werden. Dieses Kraftfeld wurde bereits von Daniel Gaissmaier erstellt, intensiv trainiert und seine Transferierbarkeit und Genauigkeit im Rahmen des Multiskalenansatzes bewiesen. Die Ergebnisse in Abbildung 5.3 wurden mithilfe der in Abbildung 5.2 dargestellten Abfolge an MD Simulationen durchgeführt. Zunächst wurden 0,5 ns lange MD Simulationen in einem *NVT* Ensemble durchgeführt. Hierdurch wurde das System auf die eingestellte Temperatur äquilibriert. Anschließend folgte eine MD Simulation, die 2000 fs lang war, in einem *NVE* Ensemble, wobei die Geschwindigkeiten der Atome aus vorangegangenen Simulation übernommen wurde. Durch dieses Vorgehen konnte der eventuelle Einfluss des Thermostaten auf das System minimiert werden. Die Anzahl der Atome in Abbildung 5.3 entspricht der Anzahl der Lithiumatome in der Simulationszelle. Es wurde mit periodischen Randbedingungen gerechnet.



**Abbildung 5.3:** Entropie von Bulk-Lithium extrahiert aus MD Simulationen mit unterschiedlichen Simulationstemperaturen. Die Anzahl an Atomen gibt die Zahl der Li-Atome in der Einheitszelle wieder.

Die Steigung der Entropie ist schon bei einer kleinen Einheitszelle recht gut wiedergegeben. Jedoch braucht es mehr Atome, um sich dem experimentell bestimmten Absolutwert korrekt zu nähern. Bei 2000 Atomen wird der experimentell bestimmte Verlauf in einer hinreichenden Genauigkeit getroffen. Der aus mehreren Simulationen gemittelte Fehler für das Lithiumsystem ist etwa 1 J/mol K.

Neben Lithium wurde die 2PT-Methode auf die Metalle Silber, Platin, Nickel und Calcium angewandt. Im Anhang finden sich die entsprechenden Diagramme (Diagramme 11.3, 11.4, 11.5 und 11.6). Bis auf Platin, auf das im nächsten Kapitel eingegangen wird, sind diese Kraftfelder nicht von uns validiert worden. Es sollte lediglich ein Test der Kraftfelder und der 2PT-Methode sein. Es fällt deutlich auf, dass insbesondere bei Calcium eine Abweichung von dem Literaturwert von ca. 10 J/mol K vorhanden ist. Nach unserer Einschätzung liegt dies am Kraftfeld.

Ein weiterer Test war das Ni und C System. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Diese Arbeit ist im Zusammenhang mit der experimentellen Gruppe um Gili et al. (TU Berlin) entstanden. Aus der Theorie lieferten wir zu den verschiedenen Systemen sowohl die Bildungsenergie als auch den Entropiebeitrag bei 1000 K. Hierbei wurde von Daniel Gaissmaier mithilfe von dem in VASP[52] implementierten BEEF Funktional[53] (ein GGA Funktional) unter anderem der Beitrag von  $-TS$  bei  $T=1000$  K bestimmt. Der Umfang der Studie wurde an dieser Stelle auf das für diese Arbeit relevante gekürzt. So soll hier ausschließlich die 2PT-Methode hervorgehoben werden. Die Ergebnisse finden sich in Tabelle 5.1 (b). Die Werte in Tabelle 5.1 (a) wurden mithilfe des ASE [54]

Tabelle 5.1: Beitrag von  $-TS$  bei  $T=1000$  K bestimmt mit (a) dem in ASE [54] implementierten "Thermochemistry" Paketes (ReaxFF) (b) der 2PT-Methode und (c) mit VASP unter Verwendung des BEEF Funktionals. Auch in VASP wurde ASE zur Frequenzanalyse verwendet.[53]

$-TS$ [eV]	Ni (fcc)	C (Graphit)	C (Diamant)	NiC	Ni <sub>3</sub> C (Pnnm)	Ni <sub>3</sub> C (Bainit)	Ni <sub>3</sub> C (Cementit)	Ni <sub>4</sub> C (Defekt)
(a) TC	-0,563	-0,215	-0,180	-1,027	-1,465	-1,947	-2,029	-2,700
(b) 2PT	-0,581	-0,250	-0,165	-0,920	-1,526	-2,188	-2,268	-2,837
(c) BEEF	-0,596	-0,242	-0,204	-1,007	-1,548	-2,054	-2,175	-2,817

"Thermochemistry" Paketes berechnet. In diesem Paket wird jedes Atom in der Zelle in jede Raumrichtung ausgelenkt und jeweils der Gradient der Energie anhand des reaktiven Kraftfeldansatzes in ReaxFF bestimmt. Aus diesen Gradienten kann wiederum eine Frequenz berechnet werden. Diese Frequenz wird analog zur 2PT-Methode weiter verarbeitet. Die BEEF  $-TS$  Beiträge finden sich in Tabelle 5.1 (c). Auch hier wurden die Frequenzen mit dem ASE [54] "Thermochemistry" Paket berechnet. Es ist deutlich zu sehen, dass die 2PT-Methode näher an den Werten der BEEF Rechnungen ist. Dieser Unterschied zwischen (a) und (b) liegt hauptsächlich an der Auslenkung: In der 2PT-Methode, bzw. in der zugrunde liegenden MD-Simulation, werden unterschiedlichste Auslenkungen berücksichtigt. Dies wurde im vorangegangenen Abschnitt detaillierter erklärt. Entsprechend wird über eine Vielzahl (eine Auslenkung pro MD Simulation und Atom) gemittelt. Der in ASE[54] implementierte Algorithmus arbeitet mit einem, bzw. zwei verschiedenen Auslenkungen. Je nach Qualität des Potentialverlaufs reichen zwei Punkte (BEEF) aus. Der Potentialverlauf von dem ReaxFF Kraftfeld scheint hier nicht hinreichend zu sein, um aus zwei Auslenkungen den Gradienten wiederzugeben.

### 5.3 Anwendung der 2PT-Methode auf die Phasengrenze Platin(111)/Wasser

Nach diesen Festkörperuntersuchungen liegt der Fokus auf Wasser. Der Parametersatz für die Beschreibung von Wasser in Form eines Kraftfeldes[55] für ReaxFF wurde an unserem Institut verwendet und die publizierten Daten konnten reproduziert werden.[55, 56] Mithilfe des Kraftfeldes wurde in den genannten Arbeiten vor allem Oxidstrukturen und deren Entstehung untersucht. Aufbauend auf diesem Wissen bot das Platin/Wasser System ideale Voraussetzungen für die Anwendung der 2PT-Methode, um diesen Grenzbereich tiefgehend zu charakterisieren. Betrachtet man Abbildung 2.3, so fallen auf beiden Seiten die Überschussladungen bzw. die in diesem Bereich angelagerten Elektrolyte auf (nicht gezeigt). Diese Grenzschicht soll im Folgenden am Beispiel des Platin/Wasser Systems beschrieben werden. Dabei ist es das Ziel, die Struktur und Dynamik der Adsorbat- und Benetzungsschichten von Wasser

bei Raumtemperatur aufzuklären. Der Einfluss eines angelegten elektrischen Feldes auf die Grenzflächeneigenschaften wird ebenfalls untersucht.

#### 5.3.1 Validierung des Wassermodells und die Bestimmung einer Referenz von einer reinen Wasserphase

Zunächst lag der Fokus auf reinem Wasser zur Erzeugung einer Referenzentropie (2PT) sowie zum Validieren des Wassermodells. Die experimentellen Ergebnisse der Gruppe um Prof. Dr. Kaiser<sup>3</sup> ermöglichten den direkten Vergleich von experimentellen *electron Pair-Distribution Function Analysis* (ePDF<sup>4</sup>) und theoretischen Werten.[57] Für letztgenanntes PDF Spektrum wurde eine MD (NVT Ensemble) mit 3000 Wassermolekülen für 1 ns mit einem Zeitschritt von 0,25 fs bei 0 °C (Berendsen Thermostat[58]) simuliert. Die daraus resultierende *Pair-Distribution Function Analysis* zeigte eine hohe Übereinstimmung der Nahordnung zu den experimentellen Ergebnissen (*electron Pair-Distribution Function Analysis*).[57]

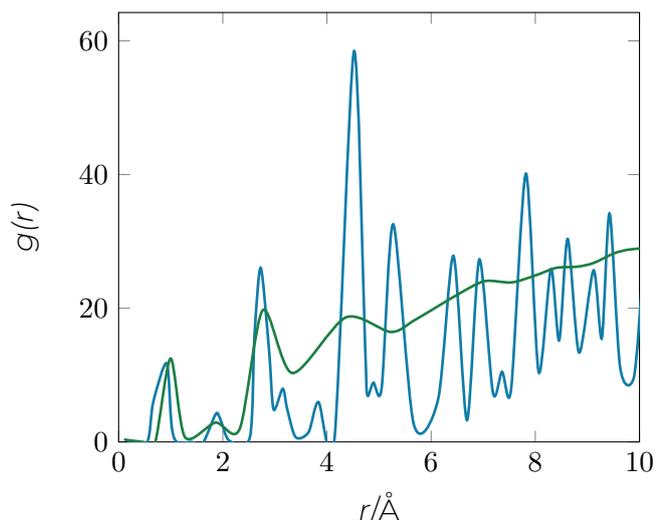
Die PDF[57] gibt die Wahrscheinlichkeit an, ein Atompaar mit einem bestimmten Abstand zu finden. Zwei PDFs sind in Abbildung 5.4 dargestellt, einmal für flüssiges Wasser und einmal für Eis[57]. Der Peak bei ca. 1 Å entspricht der Länge einer kovalenten O-H-Bindung. Der breite Peak bei rund 2 Å entspricht dem Sauerstoff-Wasserstoff-Abstand zweier benachbarter Moleküle, die durch eine Wasserstoffbrückenbindung verbunden sind. Der starke Peak vor 3 Å stammt von dem ersten Sauerstoff-Sauerstoff-Abstand und stellt die erste Solvatisierungshülle dar. Bis 3 Å sehen die PDFs von kristallinem Eis und flüssigem Wasser ähnlich aus. Für die kristalline Struktur setzen sich die aufgelösten Peaks fort, während für die flüssige Phase nur ein breiter Peak bei 4,5 Å zu erkennen ist. Der Peak bei 4,5 Å existiert auch in der kristallinen Struktur und stammt von dem O-O-Abstand der zweiten Solvathülle. Das hier gezeigte simulierte Spektrum von flüssigen Wasser ist zeitlich gemittelt. In diesem zeitlichen Mittel gibt das von uns genutzte Wassermodell zum einen die Nahordnung (hervorgerufen durch Wasserstoffbrückenbindungen) als auch die amorphe Struktur (keine Fernordnung) wieder.

Um einen Referenzwert für die Entropie für reine Wasser Simulationen zu haben wurden zehn MD Simulationen (Zeitschritt 0,25 fs, Nosé-Hoover-Thermostat mit  $T = 273,15$  K) durchgeführt und die Ergebnisse der jeweils angewendeten 2PT-Methode gemittelt. In der kubischen Simulationsbox ( $45 \times 45 \times 45$  Å) waren 3040 Wassermoleküle. Dies entspricht einer Dichte von  $\rho = 997$  kg/m<sup>3</sup>.

Die Mittelung über diese zehn unabhängigen Simulationen ergibt einen Entropiebeitrag bei einer Temperatur von 298,15 K von  $S_{\text{H}_2\text{O}} = 59,27 \pm 0,52$  J/molK. Verglichen mit dem experimentellen Wert von  $S_{\text{exp}} = 69,95$  J/molK[59], kann

<sup>3</sup>Materialwissenschaftliche Elektronenmikroskopie, Universität Ulm

<sup>4</sup>Die PDF-Methodik kann sowohl für die Elektronenstreuung als auch für Röntgenstrahlen und Neutronen verwendet werden. Das e in ePDF steht für Elektronstreuung.



**Abbildung 5.4:** PDFs von kristallinem Wasser in Anlehnung an [57], in Blau dargestellt, und von flüssigem Wasser, dargestellt in Grün. Das flüssige Wasser wurde im Rahmen einer Molekulardynamik-Simulationen bestimmt. Die Temperatur ist jeweils 0°C.

eine Abweichung von 15% beobachtet werden. Diese Unterschätzung der Entropie tritt jedoch bei einer Reihe verschiedener Wassermodelle auf, wobei TIP3P dem experimentell bestimmten Wert am nächsten kommt.[60] Der Hauptfaktor für die Unterschätzung der Entropie wurde von Pascal *et al.*[60] als zu steife Wasserstoffbrückenbindungen identifiziert, die zu einer eingeschränkten Vibrationsbewegung führt. Ein weiterer Faktor ist das unterschätzte Diffusionsvermögen von Wasser bei dem hier verwendeten Kraftfeld, wodurch der translatorische Beitrag zur Entropie unterbewertet wird und infolgedessen die Gesamtentropie  $S$ .

### 5.3.2 Charakterisierung der Platin(111)/Wasser Phasengrenze

#### Simulationsdetails

Die im Folgenden gezeigten ReaxFF-Berechnungen wurden mit der Amsterdam Modeling Suite 2019 (Version 2019.103) durchgeführt.[32] Es wurde ein Zeitschritt von 0,25 fs verwendet, um die Gleichungen der Bewegung unter Verwendung eines Velocity-Verlet-Algorithmus zu integrieren. Die Temperatur wurde von einem Nosé-Hoover-Thermostat bei 298,15 K eingestellt und gehalten. Zusätzlich wurde ein homogenes elektrisches Feld mit Stärken zwischen 0,005 und 0,25 V/ $\text{\AA}$  angelegt. Die Simulationen der Pt(111)|H<sub>2</sub>O-Phasengrenzregion wurden auf einem symmetrischen (6x6) Slab mit 15 Lagen durchgeführt. Die mittleren beiden Platinlagen wurden dabei in ihrer bulk-Position festgehalten.

### 5.3 Anwendung der 2PT-Methode auf die Phasengrenze Platin(111)/Wasser

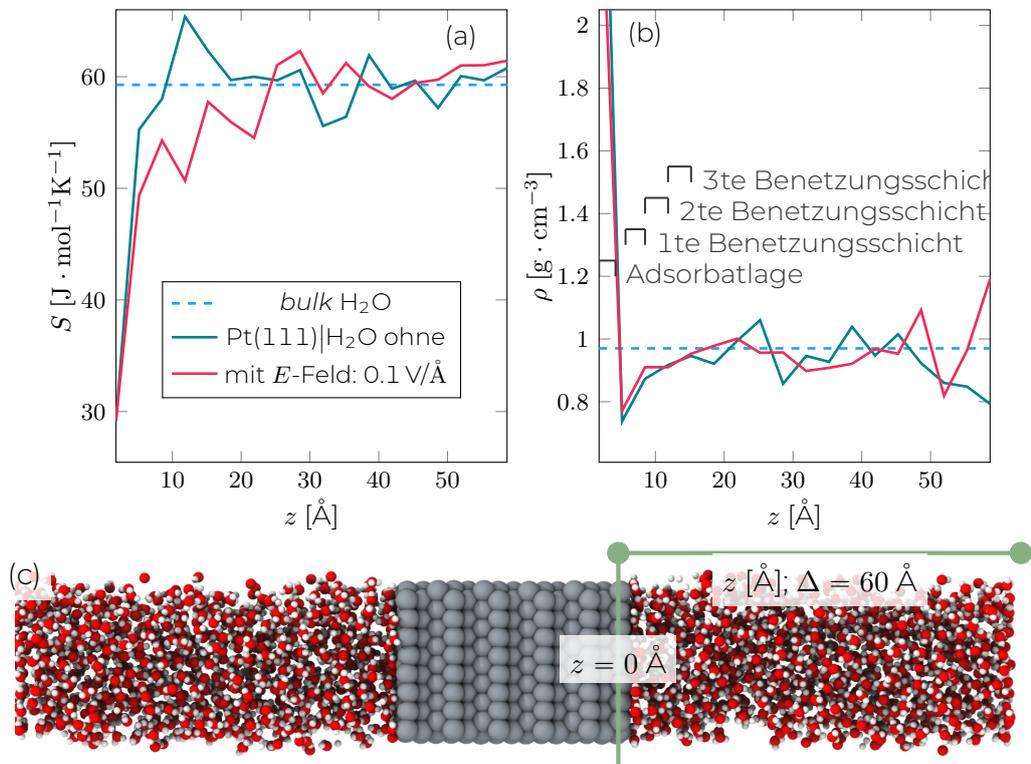
Über den beiden Seiten der symmetrischen Platinoberfläche finden sich jeweils  $60 \text{ \AA}$  Wasser ( $\rho = 997 \text{ kg/m}^3$ ), bzw. 1728 Wassermoleküle. In Abbildung 5.5 (c) ist dieses System dargestellt. Zur Equilibrierung wurde eine MD-Simulation im kanonischen Ensemble für 400.000 Iterationen durchgeführt, gefolgt von 50.000 Iterationen in einem mikrokanonischen Ensemble. Ein Ausschnitt (5.000 Iterationen [1250 fs]) der letztgenannten Trajektorie wurde zur Auswertung mit der 2PT-Methode verwendet. Insgesamt wurden zehn derartige Simulationen durchgeführt. Im ausgewerteten Ausschnitt der Trajektorie fand kein Teilchenaustausch zwischen den Auswertelagen ( $\Delta z = 3.35 \text{ \AA}$ ) statt. Die mittlere freie Weglänge der Wassermoleküle ist  $\sim 0,4 \text{ \AA}$  während dieser 1250 fs.

#### **Die Anlagerung von Wasser an eine Pt-(111)-Oberfläche**

Wie in Abbildung 5.5 (a) zu sehen ist, ist die Entropie der Wassermoleküle in der Nähe der Pt-Oberfläche ( $z < 5 \text{ \AA}$ ) signifikant reduziert. Gleichzeitig ist die Dichte in diesem Bereich erhöht. Ab etwa 15-20  $\text{\AA}$  Entfernung zur Platinoberfläche nähert sich der Entropiebeitrag der Referenz (hellblau) von freiem Wasser an. Das Anlegen eines externen elektrischen Feldes von  $0,1 \text{ V/\AA}$  verstärkt die bisher beobachteten Effekte: Die rote Kurve in der Entropiekurve von Abbildung 5.5 (a) zeigt einen langsameren Anstieg in Richtung des Referenzwasserwertes. Die Dichte in Abbildung 5.5 (b) scheint unbeeinflusst vom elektrischen Feld zu sein (die rote und blaue Dichtekurve zeigen ein ähnliches Verhalten). Dies lässt die Hypothese zu, dass der Grenzflächencharakter verlängert wird und die hexagonal-ähnliche Anordnung der Wassermoleküle sich unter dem angelegten elektrischen Feld in der Wassermasse weiter fortsetzt. Von nun an wird das folgende Benennungsschema verwendet: Das an der Pt(111)-Oberfläche adsorbierte  $\text{H}_2\text{O}$  einschließlich der angrenzenden (z.B. in z-Richtung angehobenen) Wassermoleküle wird als Adsorbatschicht bezeichnet. Diese Schicht zeichnet sich durch eine deutlich verringerte Entropie und eine erhöhte Dichte aus (siehe 5.5 (a) und (b)). Die direkt auf diese Adsorbatschicht folgenden Moleküllagen werden als Benetzungsschichten bezeichnet. Hier findet der Übergang der Entropie- und Dichtekurven zu den jeweiligen Referenzwasserwerten statt. Der Einfluss der Platinoberfläche ist noch sichtbar.

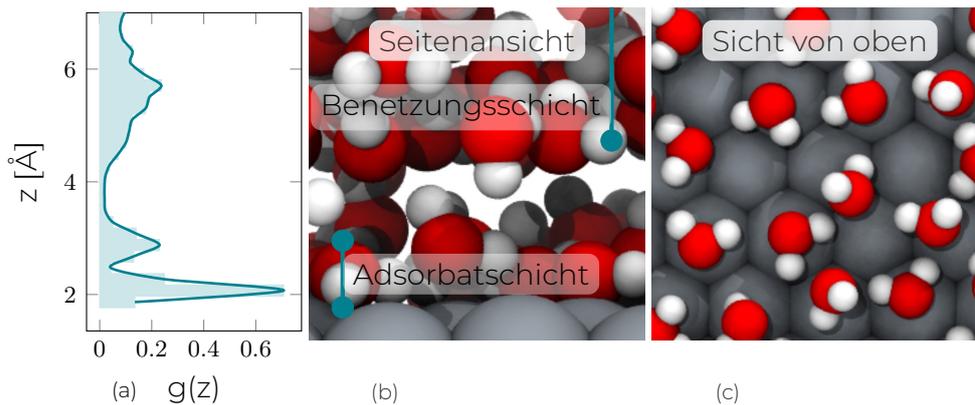
#### **Adsorbatschicht**

Betrachtet man die reduzierte Entropie und die erhöhte Dichte von Wasser nahe der Pt-Oberfläche erneut: Es ist sowohl theoretisch als auch experimentell bekannt, dass Wasser auf einer Pt-(111)-Oberfläche eine zweischichtige Struktur bildet.[61, 62, 63, 64, 65, 66, 67]. Dabei zeigen die Wassermoleküle eine meist hexagonale Anordnung in sogenannten H-up- und H-down-Konfigurationen, möglicherweise mit "575757"-Defekten im Wassergitter. Diese Defekte entstehen, wenn ein gedrehtes  $\text{H}_2\text{O}$ -Hexamer eine Verknüpfung im ehemals geordneten hexagonalen Netzwerk ersetzt und dadurch neue Fünf- und Siebenecke



**Abbildung 5.5:** (a), (b): Verlauf der Entropie und der Dichte an der Pt(111)|H<sub>2</sub>O-Grenzfläche extrahiert mit der 2PT-Methode. Die blaue (rote) durchgezogene Linie zeigt den Verlauf von  $S$  und  $\rho$  mit zunehmendem Abstand von der Pt-Oberfläche (und ein angelegtes elektrisches Feld senkrecht zur Elektrode). Die Verwendung von ReaxFF in Verbindung mit der 2PT-Methode zur Bewertung einer Wasserbox ergab die Referenzwerte für Entropie und Dichte von H<sub>2</sub>O. Jeder Datenpunkt wurde aus einer Schichtdicke von  $\Delta z = 3,35$  Å erhalten. (c): Schematische Darstellung des Pt(111)|H<sub>2</sub>O-Systems (Pt: grau, O: rot, H: weiß).

### 5.3 Anwendung der 2PT-Methode auf die Phasengrenze Platin(111)/Wasser



**Abbildung 5.6:** (a) Darstellung der Sauerstoffverteilung in z-Richtung mit zunehmendem Abstand z von der Pt-Oberfläche. Das Histogramm wurde aus der für die 2PT-Methode verwendeten MD-Simulation berechnet und über 10 unabhängige Simulationen gemittelt. Die grüne Kurve dient der Visualisierung.  $g(z)$  gibt die relative Häufigkeit an, Sauerstoff im Abstand z von der Oberfläche zu finden. (b) Seitenansicht passend zum Histogramm an der Schnittstelle Pt(111)|H<sub>2</sub>O (Pt: grau, O: rot, H: weiß). (c) Draufsicht auf die Adsorbatschicht von Wassermolekülen auf der Pt(111)-Oberfläche.

erzeugt. Die H<sub>2</sub>O-Bedeckung ( $\Theta_{H_2O}$ ) wurde auf den Bereich 0,67-0,72 ML festgelegt, je nach Vorhandensein der erwähnten Defekte.[64, 68] In unseren Simulationen wurde eine mittlere Bedeckung von  $\Theta_{H_2O}=0,64$  ML beobachtet. In Abbildung 5.6 (c) sind H<sub>2</sub>O-Moleküle gezeigt, fünf-, sechs- oder siebengliedrige Ringe bilden. Auch der beobachtete Entropiewert von etwa  $31,05 \pm 2,48$  J/molK kann nun direkt mit einer erhöhten Ordnung in der Adsorbatschicht in Verbindung gebracht werden. In Anbetracht der dynamischen Natur unserer Simulationen in Übereinstimmung mit der eingestellten Temperatur von 298 K ist es folgerichtig, kein vollständig geordnetes ideales Netzwerk zu beobachten.[61] Es können n Anordnungen identifiziert werden, die in Beziehung zu idealisierten Doppelschichtstrukturen stehen, aber auch ungeordnete, amorphe Bereiche sind vorhanden.

Betrachtet man den Kontaktbereich Pt(111)|H<sub>2</sub>O genauer, so kann man zwischen einer ersten und einer zweiten Adsorbatschicht unterscheiden. Aus der Seitenansicht in Abbildung 5.6 (b) kann der Unterschied in der Sauerstoffhöhe dieser beiden Schichten beobachtet werden, der sich aus der Konkurrenz zwischen der Pt-H<sub>2</sub>O-Wechselwirkung und Wasserstoffbrückenbindungen zwischen Wassermolekülen ergibt.[64] Verdeutlicht wird dies in der Sauerstoffverteilung, dargestellt in Abbildung 5.6 (a). Die erste Wasserlage findet sich  $\sim 2,2$  Å von der Pt-Oberfläche entfernt. Die zweite Lage ist bei  $\sim 2,9$  Å. Dies ist mit den

Ergebnissen bezüglich der Geometrie der Wasser-Doppelschichtstruktur von Jacob *et al.*, die durch die Dichtefunktionaltheorie erhalten wurden, vergleichbar: Die H-up/H-down-Strukturen bestehen zur Hälfte aus H<sub>2</sub>O-Molekülen, die parallel zur Pt(111)-Oberfläche in einem Abstand von 2,5 Å liegen, und zur anderen Hälfte aus H<sub>2</sub>O-Molekülen, bei dem ein Wasserstoffatom entweder von der Oberfläche weg (e.g. H-up) oder in Richtung dieser (e.g. H-down) zeigt.[68] Dabei befinden sich die Wassermoleküle H-up oder H-down in einem Abstand von 2,9-3,0 Å, der vertikale Abstand O-O beträgt in beiden Fällen 0,42 Å.[68] Der in unseren Simulationen beobachtete geringere Abstand der Wassermoleküle von ~2,2 Å zur Pt-Oberfläche ist auf das verwendete ReaxFF-Kraftfeld zurückzuführen: Die Strukturoptimierung eines einzelnen adsorbierten parallelen Wassermoleküls ergibt einen Abstand von 2,18 Å. Anschließend kann nach diesen Adsorbatschichten ein Bereich von ~2 Å Dicke beobachtet werden, in dem H<sub>2</sub>O fast nicht vorhanden ist. Dies entspricht dem Bereich mit geringer Dichte, nämlich  $0,81 \pm 0,05 \text{ g cm}^{-3}$  in Abbildung 5.5. Diese Region stimmt mit den Simulationen von mehrschichtigen Wasserfilmen von Antony *et. al* überein: Sie beobachten diese wassermolekularme Region 3,1-4,7 Å entfernt von der Oberfläche.[64] Wasserstoffatome zeigen in Richtung der Sauerstoffatome jenseits des abgereicherten Bereichs. Zumindest eine schwache Wasserstoffbrückenbindung kann ausgebildet werden.

### Zusammenfassung und Ausblick

Das Anlegen eines äußeren homogenen elektrischen Feldes verlängert den Grenzflächencharakter (d.h. die Wirkung der Oberfläche auf die Ordnung des Wassers) und ein Einfluss ist in zunehmender Entfernung von der Oberfläche nachweisbar. Mithilfe der 2PT-Methode konnte dieser Oberflächeneffekt im Zusammenhang mit dem elektrischen Feld auf die Freiheitsgrade der Wassermoleküle (hier Entropie) beobachtet werden, wohingegen die Dichte die Unterschiede nicht darstellen konnte. Mit Pt(111) wurde bisher eine mögliche Oberfläche berücksichtigt. Eine analoge Vorgehensweise an weiteren Platinoberflächen und auch Platinoxidoberflächen wäre umsetzbar und würde insbesondere den strukturellen Einfluss auf die Phasengrenze hervorheben. Jedoch ist die genau Struktur von diesen Platinoxidoberflächen auf atomarer Ebene nicht letztlich geklärt. Erste Schritte der dezidierten Aufklärung unter Berücksichtigung der Solvatisierung der Struktur wird im Folgenden vorgestellt.

## 5.4 Platin Nanopartikel – Charakterisierung von oxidierten Strukturen

Platin-basierte Nanopartikel-Elektrokatalysatoren sind derzeit die am weitesten verbreiteten Sauerstoffreduktionskatalysatoren in z.B. Metall-Luft-Batterien,[69]

#### 5.4 Platin Nanopartikel – Charakterisierung von oxidierten Strukturen

Plasmakatalyse,[70] oder Polymer-Elektrolyt-Membran-Brennstoffzellen.[71] Angesichts der sozioökonomischen Auswirkungen des Edelmetallabbaus ist es notwendig die Leistung dieser Materialien so weit wie möglich zu optimieren, wenn ein breiter Einsatz der Brennstoffzellentechnologie Realität werden soll. Zu diesem Zweck sind die Verlängerung der Lebensdauer von Pt-Elektrokatalysatoren durch Minimierung des Materialabbaus[72] und der Pt-Belastung[73] sowie die Erhöhung ihrer Aktivität in Richtung der kathodischen Sauerstoffreduktionsreaktion (ORR) vorrangige Ziele. Die Legierung mit Metallen, die nicht der Platingruppe angehören, hat sich als ein erfolgreicher Weg erwiesen.[74] In ähnlicher Weise kann die Variation der Form des Nanopartikel-Katalysators durch die verschiedenen Arten von Oberflächenfacetten, Kanten, Kinken und anderen, freigelegten niederkoordinierten Stellen, die Reaktivität und Selektivität bestimmen.[75, 76, 77, 78, 79] In diesen Arbeiten werden Trends für Energieänderungen der ORR-Zwischenprodukte an reinen, periodischen Oberflächen-Modellsystemen untersucht, um limitierende Faktoren zu identifizieren und chemische oder strukturelle Modifikationen zu deren Überwindung vorzuschlagen. Die in einigen Veröffentlichungen aufgebrachte Frage war, ob solche Modellsysteme tatsächlich repräsentativ für die Struktur von Brennstoffzellen-Katalysatoren unter Betriebsbedingungen sind.[80, 81] In der, hauptsächlich von Björn Kirchhoff[56] erstellten Arbeit, wird ein großkanonischer Monte-Carlo-Algorithmus (GCMC)[82, 83] in Kombination mit einem reaktiven ReaxFF[84]-Kraftfeld verwendet, um die Oxidation von Pt-Nanopartikeln zu untersuchen. Die thermodynamisch stabilsten Oxidstrukturen wurden von Björn Kirchhoff[56] mithilfe der GCMC identifiziert.

Aufbauend auf den identifizierten Strukturen von Björn Kirchhoff wurde der stabilisierende Effekt durch explizite Solvatisierung und thermochemische Beiträge, die mit der 2PT-Methode erhalten wurden, untersucht. Ein potenti-  
alabhängiges Phasendiagramm wird unter Verwendung des erweiterten ab initio-Thermodynamik-Ansatzes[85] erstellt.

Tabelle 5.2: Solvationsenergie  $E_{\text{solv}}$  und das Produkt aus Entropie  $S$  und Temperatur  $T$  in Abhängigkeit von verschieden oxidierten Nanopartikeln.  $x_{\text{O}}$  gibt hierbei den Oxidationsgrad an.

Struktur	$E_{\text{solv}}$ [eV]	$TS$ [eV]	$\Delta G_{\text{F}}$ [eV]
rein	-94.18	-83.61	0.00
rearrangiert	-76.04	-84.51	13.26
$x_{\text{O}} = 0.1$	-66.19	-91.63	90.79
$x_{\text{O}} = 0.2$	-68.82	-96.01	219.42
$x_{\text{O}} = 0.4$	-86.34	-33.53	514.93
$x_{\text{O}} = 1.1$	-128.16	-133.94	1659.04

Zunächst soll die Solvatisierung der Nanopartikel betrachtet werden. Die aus der GCMC (Björn Kirchhoff) gewonnenen stabilsten Strukturen werden in

eine mit Wassermolekülen gefüllte Simulationsbox mit der Dichte von  $\rho_{\text{H}_2\text{O}} = 1,0 \text{ g cm}^{-3}$  gegeben. Anschließend wurden reaktive Molekulardynamik-Simulationen bei 300 K (*NVT*-Ensemble) für 500.000 Iterationen durchgeführt ( $\Delta t = 0,25 \text{ fs}$ ).  $E_{\text{solv}}$  wird dann durch Mittelwertbildung über die letzten 250.000 Iterationen erhalten.<sup>5</sup> Die Ergebnisse sind in Tabelle 5.2 zusammengefasst. Der Grad der Oxidation ist gegeben durch das Sauerstoff zu Platin Verhältnis mit  $x_{\text{O}} = \frac{\text{Anzahl an O Atomen}}{\text{Anzahl an Pt Atomen}}$ . Bei  $E_{\text{solv}}$  sind mehrere Trends zu beobachten. Erstens ist die Solvationsenergie für das reine System größer als für oberflächenoxidierte Strukturen ( $x_{\text{O}} = 0,1-0,4$ ). Dieser Trend ist wahrscheinlich darauf zurückzuführen, dass Sauerstoffatome an der Oberfläche die regelmäßige Ordnung der Lösungsmittelmoleküle im Vergleich zum ursprünglichen Teilchen aufbrechen. Es ist zu beachten, dass bei diesen Simulationen zusätzlich zu  $\text{H}_2\text{O}$  eine geringe Menge von H- und OH-Adspezies gebildet wird. Während der rearrangierte Partikel ebenfalls etwas stärker durch die Wasserumgebung stabilisiert wird als die oberflächenoxidierten Systeme, ist die berechnete Solvatisierungsstabilisierung wesentlich geringer (ca. 25%) als für das ursprüngliche System. Die Anordnung der  $\text{H}_2\text{O}$ -Moleküle auf seiner Oberfläche ist unregelmäßiger als im Fall des reinen Partikels. Bei größerem  $x_{\text{O}}$  ist die Solvatisierungsstabilisierung größer als beim reinen System. Dies kann auf die erhöhte Hydrophilie dieser Strukturen zurückgeführt werden. Entropische Beiträge  $S$  wurden mit der 2PT-Methode erhalten. Die 2PT-Methode wurde in einem vorherigen Abschnitt behandelt. Hier wurden *NVE*-Ensemble-MD-Simulationen bei einer Temperatur von 300 K durchgeführt. Diese *NVE*-Simulationen haben die Strukturen aus den oben genannten *NVT*-Ensemble Simulationen übernommen (nach 500.000 Iterationen). Jedoch wurde die Solvathülle entfernt. Diese Strukturen ohne Lösungsmittel wurden für insgesamt 13,8 ps simuliert, von denen die letzten 1,3 ps zur Berechnung der Entropiebeiträge mit dem 2PT-Ansatz verwendet wurden. Wie in Tabelle 5.2 zusammengefasst, wird beobachtet, dass  $S$  zunimmt, wenn die Partikel entweder durch Umlagerung oder Oxidation stärker ungeordnet werden. Die Werte der bildungsfreien Energie der stabilsten Strukturen, die in das Phasendiagramm eingetragen sind, sind ebenfalls in Tabelle 5.2 zusammengefasst.

Hier wurde ein Phasendiagramm gezeigt. Aus diesem ist der Zusammenhang von Struktur und äußeren Bedingungen gegeben. Auf Grundlage dieser Vorhersagen können nun, wie im vorangegangenen Kapitel bereits beschrieben, auch hier wiederum detaillierte Untersuchungen der Phasengrenze Pt/ $\text{H}_2\text{O}$  bzw. die oxidierte Form  $\text{Pt}_{\text{ox}}/\text{H}_2\text{O}$  vorgenommen werden.

---

<sup>5</sup>Für jede 5000. Iteration wurden drei single point (Energiebestimmung ohne Strukturänderung) Rechnungen durchgeführt. Aus der Differenz des vollständigen Systems und dem Partikel (ohne Solvathülle) und Solvathülle (ohne Partikel) wurde dann die Solvationsenergie  $E_{\text{solv}}$  berechnet.

# Prozesse im Gleichgewichtszustand im Pt/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> System

## 6

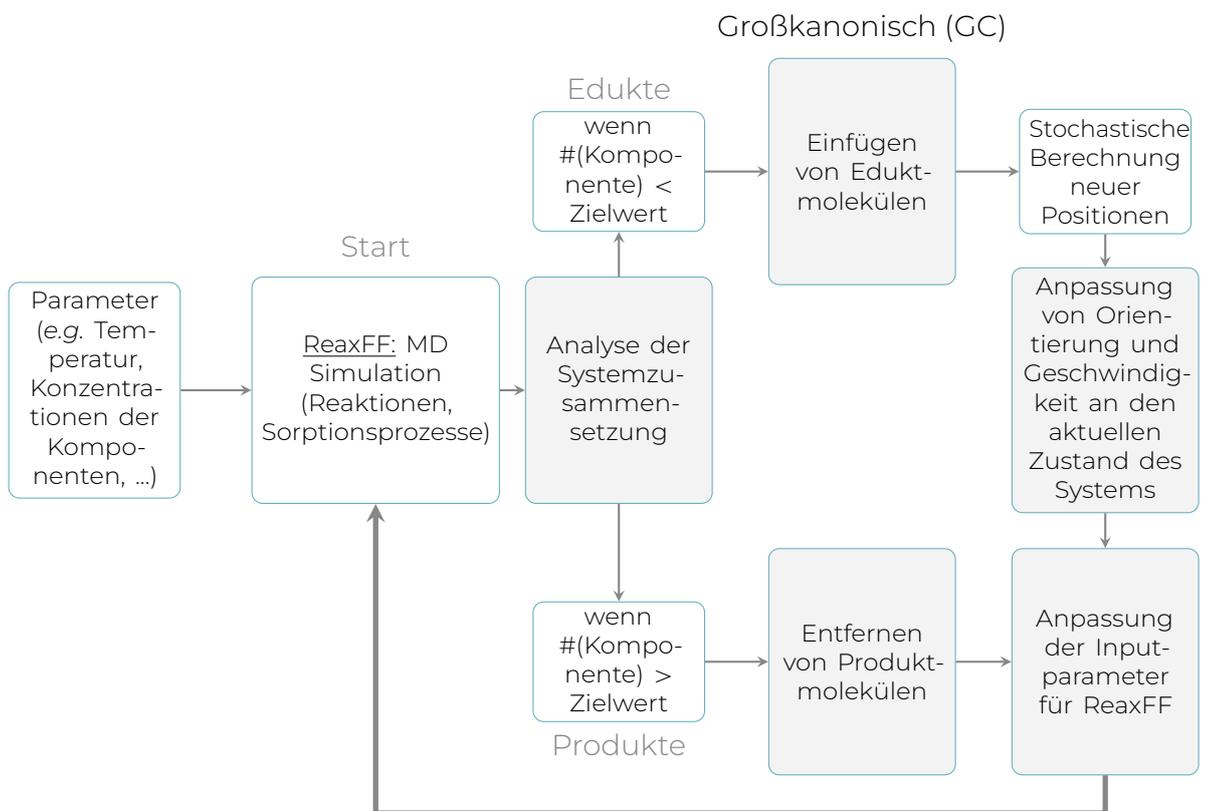
Im vorangegangenen Abschnitt wurde die Anlagerung eines Elektrolyten an eine Oberfläche untersucht. Hierbei gab es keine Reaktionen, alle Moleküle blieben über den gesamten Simulationsverlauf intakt. Im Folgenden sollen nun dem Modell katalytische Reaktionen hinzugefügt werden. Die Optimierung von katalytischen Systemen erfordert die Kenntnis der laufenden Prozesse sowie des möglichen Einflusses verschiedener externer Parameter. Insbesondere die Dynamik nahe dem Gleichgewichtszustand, die hauptsächlich experimentell untersucht wird, ist von besonderem Interesse. Dieses Verständnis kann jedoch aufgrund der räumlichen, zeitlichen und energetischen Begrenztheit der experimentellen Techniken mit diesen allein nicht erreicht werden. Hier können theoretische Methoden diese Lücke füllen, indem sie sich auf das Zusammenspiel von Energetik (*d.h.* Bindungsenergien, Energiebarrieren *etc.*), Oberflächenmorphologie (*d.h.* Struktur, Zusammensetzung) und externen Parametern wie Temperatur, Druck und das Elektrodenpotential konzentrieren. Zu beachten gilt, dass trotz des hohen Maßes an Genauigkeit quantenmechanischer Berechnungen diese Methoden auf kleine Systeme von in der Regel einigen hundert Atomen beschränkt sind. Alternativ sind *ab-initio*-basierte Kraftfeldtechniken, insbesondere reaktive Kraftfeldansätze wie ReaxFF, wertvolle Werkzeuge, da sie Reaktionen modellieren und gleichzeitig die Energetik für größere Systeme bis zu mehreren tausend Atomen beschreiben können.[86, 87, 88, 89]

Bei der Modellierung dynamischer Systeme mit Kraftfeldmethoden werden typischerweise entweder Molekulardynamik- (MD) oder Monte-Carlo-Methoden (MC) eingesetzt. Um die Zeitabhängigkeit einzubeziehen, würde man MD-Simulationen in einem mikrokkanonischen *NVE*- oder kanonischen *NVT*-Ensemble wählen (Anzahl der Partikel  $N$ , Systemvolumen  $V$ , Systemenergie  $E = \text{Konst.}$  oder  $N$ ,  $V$  und Systemtemperatur  $T = \text{Konst.}$ ). Insbesondere bei Sorptionsprozessen und Reaktionen ändern sich die Konzentrationen der verschiedenen Spezies im Laufe der Zeit, wodurch sich das chemische Potential der Reaktanten und Produkte ändert.

Monte Carlo Simulationen liefern Informationen über ein äquilibriertes System.[90, 91] Die Untersuchung offener Systeme mit wechselnder Teilchenzahl erfordert jedoch großkanonische (GC)-Ansätze, die hauptsächlich mit MC-Techniken untersucht werden. Bei solchen Simulationen werden Atome oder Moleküle bei konstantem chemischen Potential stochastisch zwischen dem System und einem unendlichen Reservoir ausgetauscht. Wenn das chemische Potential des Systems gleich dem des Reservoirs ist, wird ein Gleichgewicht erreicht.[90, 92] Bei diesen Austauschprozessen werden Partikel in Abhängigkeit von berechneten Boltzmann-Wahrscheinlichkeiten entweder eingefügt, gelöscht oder innerhalb des Systems verschoben. Diese Wahrscheinlichkeiten beruhen auf dem Vorhandensein von Fluktuationen, wie z.B. die Erzeugung

eines Hohlrums innerhalb einer Konfiguration zum Einfügen eines Teilchens oder die Erzeugung einer Hochenergiekonfiguration, die das Löschen eines Teilchens erlaubt. In dichten Systemen wird die Wahrscheinlichkeit für solche Fluktuationen verringert, wodurch die Erfolgsrate der Bewegungen begrenzt und die breitere Verwendung von GCMC-Simulationen eingeschränkt wird.[93, 94]

## 6.1 Entwicklung eines GCMD-Ansatzes



**Abbildung 6.1:** Schematische Übersicht über die Funktionsweise des GCMD Algorithmus.

Mit dem Ziel die einzigartigen Eigenschaften der MD- und GCMC-Methoden zusammenzuführen, wurde ein Großkanonische Molekulardynamik-Ansatz (engl. *Grand Canonical Molecular Dynamics*) (GCMD) entwickelt, der mit ReaxFF gekoppelt ist. Dieser GCMD-Ansatz umfasst reaktive MD-Simulationen mit einem konstanten chemischen Potential der verschiedenen Komponenten des Systems, das durch Hinzufügen oder Entfernen von Partikeln zum oder vom

## 6.1 Entwicklung eines GCMD-Ansatzes

System in vordefinierten Intervallen während der reaktiven MD-Simulationen erreicht wird. Der Algorithmus ist in Abbildung 6.1 gezeigt.

Aktuelle GCMD-Studien befassen sich hauptsächlich mit der Modellierung von Diffusions- oder Transportphänomenen. Dabei kann zwischen Schemata auf der Basis der erweiterten Hamilton-Funktion[95, 96, 97] und stochastischen Ansätzen mit getrennten oder kombinierten MD- und GCMC-Studien[98, 99, 100, 101, 102, 103, 104] unterschieden werden. Im ersteren Fall diktiert der angewandte Hamilton-Operator die Bewegung der Teilchen, wobei die Teilchenzahl eine kontinuierliche Variable ist, die mit der Stärke des Kopplungsparameters der Komponente zusammenhängt.[102] Bei letzterem erfolgt die Substitution von Partikeln durch Diffusion zwischen dem MD-Volumen und dem stochastischen GCMC-Volumen. Jede dieser Methoden hat ihre eigenen spezifischen Eigenschaften, wie z.B. die Einbringung von partieller Kopplung und fraktionierten Partikeln zur Erhöhung der MC-Wahrscheinlichkeiten [102] oder die Steuerung des chemischen Potentials durch Variation des Drucks oder der Partikeldichte[103].

Die hier vorgestellte Implementierung einer GCMD in ReaxFF ermöglicht die Beschreibung strukturabhängiger chemischer Eigenschaften von Atomen ohne explizite Einbeziehung einzelner Elektronen. Die Anwendbarkeit und Eignung dieses GCMD-ReaxFF-Ansatzes für die Untersuchung katalytischer Prozesse auf Oberflächen wird durch die Untersuchung der katalytischen Wasserbildung aus molekularem Sauerstoff und molekularem Wasserstoff auf verschiedenen niederindizierten und gestuften Platinoberflächen demonstriert. Da Platin, trotz den vergleichsweise hohen Kosten, noch als Maßstab für neu entwickelte Ersatzmaterialien herangezogen wird, konzentriert sich beispielsweise die Forschung im Bereich der Niedertemperatur-Brennstoffzellen sehr stark auf die Minimierung sowie Optimierung der Pt-Beladung. [105, 106, 107] Ein detailliertes Verständnis der laufenden Mechanismen und der Abhängigkeit der Reaktionskoordinaten ist dabei unerlässlich. Als beispielhafte Anwendung des GCMD-Algorithmus werden die Prozesse auf den Platinoberflächen in Kontakt mit einer gasförmigen Atmosphäre, die ein stöchiometrisches  $\text{H}_2$ - und  $\text{O}_2$ -Gemisch (mit einem Verhältnis von 2:1) enthält, simuliert. Anschließend werden die Oberflächenbedeckung der Zwischenspezies sowie die Produktion von Wasserstoffperoxid und Wasser über die Zeit überwacht und eine exemplarische Analyse der Elementarreaktionen durchgeführt. Obwohl hier die GCMD-Methodik auf Wasserstoff- und Sauerstoffreaktionen an Platin angewendet wird, ist der Formalismus allgemein auf andere Mehrkomponentensysteme anwendbar. Darüber hinaus sind neben der Untersuchung katalytischer Aktivitäten zeitabhängige Flussprozesse oder Transportmechanismen nur einige weitere mögliche Anwendungen.

Die meisten MD-Simulationen zeitabhängiger Eigenschaften, wie z.B. Oberflächenreaktionen, werden im kanonischen  $NVT$ -Ensemble durchgeführt, obwohl sie besser in einem Ensemble untersucht werden, welches das chemische Potential  $\mu_i$  der verschiedenen Komponenten konstant hält. Dies wird mit dem

## 6 Prozesse im Gleichgewichtszustand im Pt/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> System

hier vorgestellten GCMD-Ansatz verfolgt, der darauf abzielt, reaktiv-dynamische Untersuchungen von stationären Prozessen an Grenzflächen besser zu ermöglichen (aber nicht darauf beschränkt ist).

Die Konstanzhaltung chemischer Potentiale wird durch die Steuerung der Temperatur mit entsprechenden Temperaturregimen und durch die Aufrechterhaltung eines nahezu konstanten Niveaus von Konzentrationen oder Partialdrücken (i.e. Populationen in der Flüssig- oder Gasphase) der verschiedenen Komponenten erreicht, die als Aktivitäten  $a_i$  die Definition des chemischen Potentials in die Gleichung (6.1) eingehen.

$$\mu_i = \mu_i^0 + RT \ln \left( \frac{p_i}{p_0} \right) \quad (6.1)$$

Diese Populationen werden modifiziert, indem entweder Partikel aus dem System entfernt oder die Anzahl der vorhandenen Partikel bis zu einem vordefinierten Zielwert erhöht wird. Dieses Verfahren wird fortgesetzt bis ein Gleichgewichtszustand erreicht ist, weshalb ein System in engem Kontakt mit einem oder mehreren Partikelreservoirien modelliert wird.

Bei der Anwendung unseres GCMD-Ansatzes, bei dem wir die Pt-katalysierte Wasserbildung aus O<sub>2</sub> und H<sub>2</sub> untersuchen, wird ein Ensemble  $TV\mu_{\text{H}_2}\mu_{\text{O}_2}N_{\text{Pt}}$  verwendet, wobei die Temperatur ( $T$ ), das Zellvolumen ( $V$ ), die Anzahl der Platinatome  $N_{\text{Pt}}$  und die chemischen Potentiale von Wasserstoff ( $\mu_{\text{H}_2}$ ) und Sauerstoff ( $\mu_{\text{O}_2}$ ) in der Gasphase (also nicht an der Oberfläche adsorbiert) auf einem konstanten Niveau gehalten werden. Dies wird dadurch erreicht, dass die Partialdrücke (-Populationen) der Reaktanten H<sub>2</sub> und O<sub>2</sub> in der Gasphase unter Annahme eines idealen Gasverhaltens auf einem konstanten Niveau gehalten werden. Dies erlaubt es auch, die Aktivität  $a_i$  in Gleichung (6.1) durch den Partialdruck (im Falle von gasförmigen Reservoirien) zu ersetzen, der seinerseits durch die jeweilige Anzahl der Moleküle in der Gasphase beschrieben wird, wie in der isothermen Beziehung in Gleichung (6.2) gezeigt wird.

$$\frac{V_i}{V_{\text{tot}}} = \frac{p_i}{p_{\text{tot}}} = \frac{n_i}{n_{\text{tot}}} \quad (6.2)$$

Die (nahezu) konstanten Partialdrücke der Edukte und Produkte werden gewährleistet, indem zunächst die ReaxFF-Bindungstabellen auf das Vorhandensein (und die Bildung) von Molekülverbindungen (wie O<sub>2</sub>, H<sub>2</sub>, ...) in regelmäßigen Abständen der reaktiven Molekulardynamik-Simulation analysiert werden. Nach dem Vergleich der Gesamtzahl der verschiedenen Moleküle mit dem vordefinierten Wert (bezogen auf das individuelle chemische Potential), werden verbrauchte Wasserstoff- und Sauerstoffmoleküle – falls notwendig – hinzugefügt und produzierte Wasser- und Wasserstoffperoxidmoleküle – falls vorhanden – aus dem System entfernt. Um ein Wasserstoff- oder Sauerstoffmolekül in die Simulationsbox einzufügen, wird eine Abstandsprüfung für alle Atome des Systems durchgeführt, um eine geeignete Position zu finden und

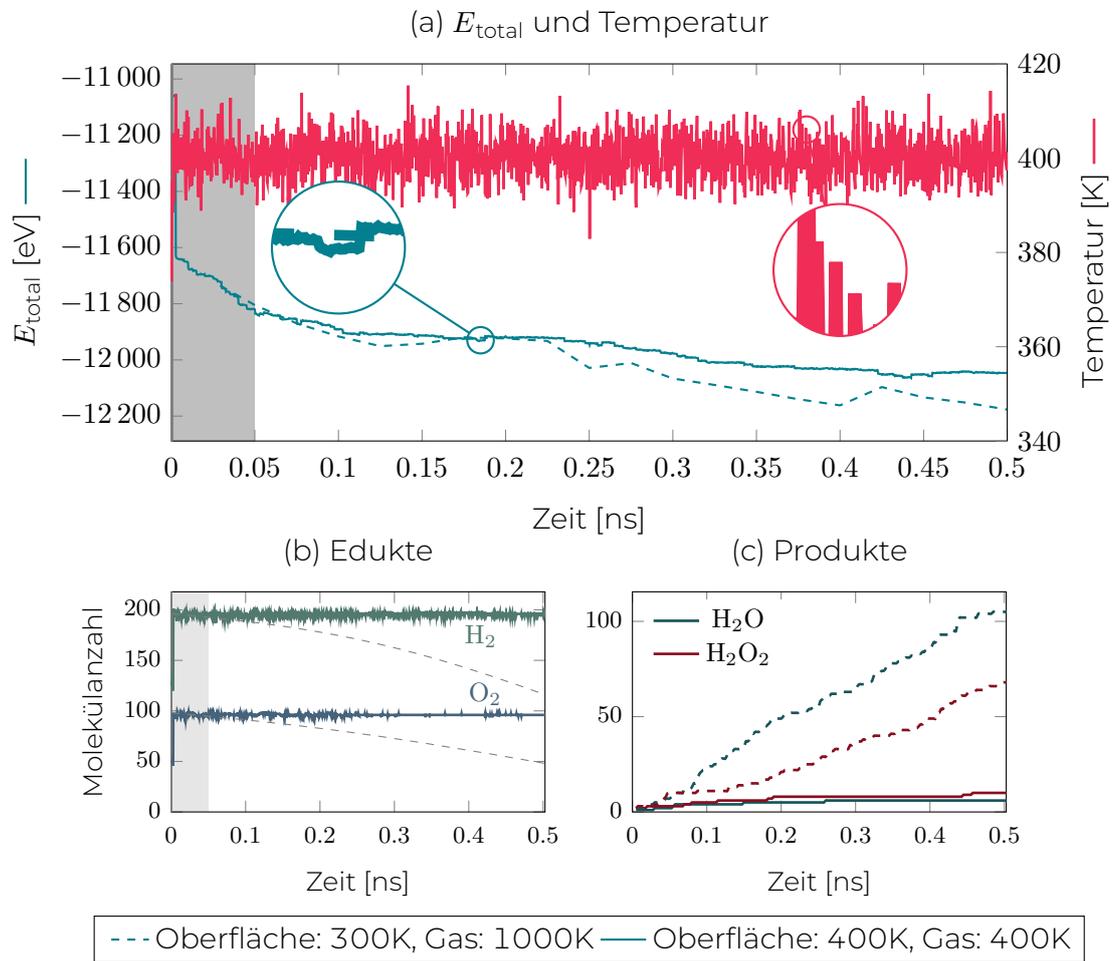
eine Überlappung mit bereits vorhandenen Spezies zu verhindern. Außerdem wird das eingefügte Molekül um einen zufälligen Winkel  $\phi$  gedreht und erhält eine zufällige (realistische) Geschwindigkeit und Beschleunigung. Da  $\text{H}_2\text{O}$  und  $\text{H}_2\text{O}_2$  katalytisch an der Oberfläche erzeugt werden, werden sie nach dem Desorbieren kontinuierlich entfernt. Schließlich werden die Oberflächenbedeckung der Zwischenspezies sowie die Mengen an Wasserstoffperoxid und Wasser, die produziert werden, als Funktionen der Simulationszeit überwacht.

## 6.2 Erreichen eines Gleichgewichtszustandes in der GCMD

Die Auswirkungen der GCMD-Methode<sup>1</sup> auf die Zustandsfunktionen einer Simulation wie Energie und Temperatur werden im Folgenden untersucht. Da die erreichbaren Zeitskalen selbst innerhalb reaktiver Molekulardynamik-Simulationen noch zu kurz sind, um Systemprozesse vollständig abzutasten, insbesondere bei niedrigeren Temperaturbedingungen, ist die Anwendung höherer Temperaturen sinnvoll, um eine erweiterte Untersuchung von Reaktionsereignissen zu ermöglichen. Hier zeigt sich die Temperatur als die kinetische Energie der Partikel im System. Daher bedeutet eine höhere Temperatur eine Erhöhung der Wahrscheinlichkeit von Kollisionen und der Überwindung potentieller Energiebarrieren. Aus diesem Grund wurden zwei Temperaturanordnungen gewählt (T1 und T2), um die Anwendung des GCMD-Ansatzes zu untersuchen. Die erste Anordnung besteht aus einer angewandten Temperatur von 300 K für die Platinoberfläche und 1000 K für die umgebende Gasphase (T1) während die zweite Anordnung dem gesamten System 400 K zuordnet (T2). Die hohe kinetische Energie, die einer Gasphase in der Anordnung T1 zugeschrieben wird, erwies sich als beschleunigend für das Erreichen des stationären Zustands im System. Außerdem wurden Simulationen bei niedrigeren Temperaturen (d.h. T2) durchgeführt, um die beobachteten laufenden Prozesse und Reaktionen zu vergleichen. Um eine übermäßige Bevorzugung von Desorptionsprozessen in T1 zu vermeiden, wurde die Temperatur des Platins auf 300 K eingestellt, was immer noch einen Vergleich der beiden Temperaturanordnungen hinsichtlich Oberflächenzusammensetzung und -verhalten erlaubt. Betrachtet man die Gesamtenergie des Systems in Abbildung 6.2, so

---

<sup>1</sup>Equilibrierung der Systeme bei 300 K für 125 ps. Die letzte Geometrie (und Geschwindigkeit) wurde für die nachfolgenden GCMD-Simulationen, die insgesamt 8.000.000 Iterationen (2 ns) umfassten, übernommen. Mindestens 0,05 ns wurde benötigt, um Gleichgewichtsverhalten zu erreichen. Nach jeweils 10.000 Iterationen (2,5 ps) wurden die ReaxFF-Bindungstabellen auf das Auftreten von Edukten und Produkten analysiert. Dabei werden alle vorhandenen Atome und Moleküle über ihre Bindungsordnungen zu anderen Atomen rekursiv charakterisiert. Partikel werden zufällig innerhalb der Simulationsbox hinzugefügt. Der Mindestabstand ist 2 Å zu allen benachbarten Atomen.



**Abbildung 6.2:** (a) Gesamt Systemenergie ( $E_{\text{total}}$ ) (blaue Kurve) und Temperatur (rote Kurve) gegen die Simulationszeit. Die ersten 0,05 ns (grau markiert) sind erforderlich, um einen Gleichgewichtszustand zu erreichen. (b) Gesamtzahl der Gasphasenmoleküle (H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub>). Gestrichelte graue Linien veranschaulichen das Standard-MD-Verhalten ohne GC-Algorithmus. (c) Gesamtzahl der produzierten Wasser- und Wasserstoffperoxidmoleküle. (in Anlehnung an [108])

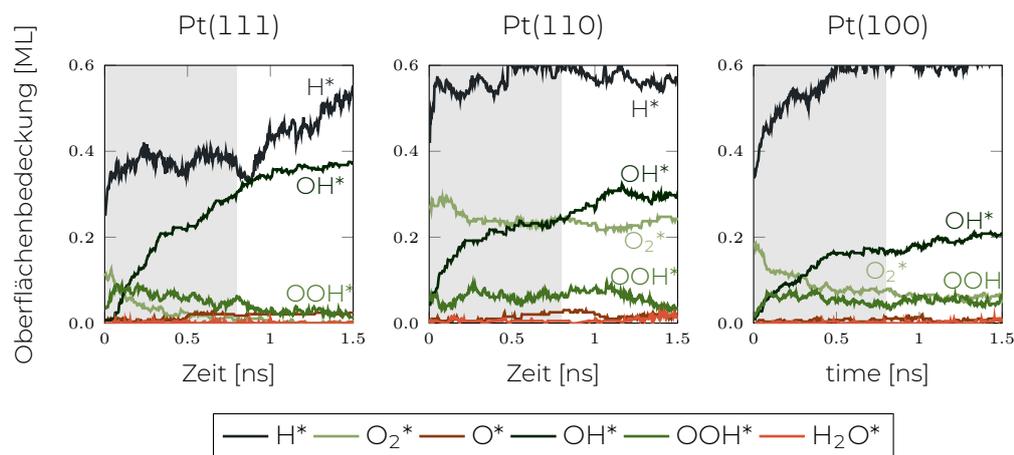
### 6.3 Die zeitabhängigen Oberflächenbedeckungen

tritt direkt zu Beginn der Simulationen ein starker Abfall auf, der dem ersten Auffüllen der Gasphasenmoleküle durch den GCMD-Algorithmus entspricht. Im Zeitverlauf ist ein stetiger Rückgang der Gesamtenergie während aller Temperaturentwicklungen zu beobachten. Diese Abnahme ist jedoch während der ersten GCMD-Iterationen stärker ausgeprägt und nimmt dann mit der Zeit ab. Der Rückgang ist auf die Etablierung einer stabilen Oberflächenbedeckung der Intermediate zurückzuführen. Während der gesamten Simulation zeigt die Gesamtenergie  $E_{\text{total}}$  kleine Sprünge, wie sie in der Vergrößerung in Abbildung 6.2 zu sehen ist. Diese Sprünge stehen in direktem Zusammenhang mit dem GCMD-Algorithmus, der Eduktmoleküle hinzufügt oder Produktmoleküle entfernt, sowie mit dem Auftreten von Exothermen (z.B. Bildung von  $\text{OH}^*$ , Produkten oder Adsorptionsprozessen usw.). Wie jedoch im rechten Teil von Abbildung 6.2 zu sehen ist, bleibt die Energie nach 0,8 ns weitgehend konstant. Der immer noch zu beobachtende Energieabfall kann weitgehend auf die Zunahme des atomaren Wasserstoffs auf der Platinoberfläche zurückgeführt werden, ohne dass sich die sauerstoffhaltigen Intermediate weiter verändern. Ein Gleichgewichtszustand wird aus thermodynamischer Sicht erreicht, wenn die Zustandsgrößen, die das Verhalten des Systems definieren (z.B. Energie, Temperatur, Volumen), über die Zeit konstant bleiben. Bei der GCMD-Simulation sind in diesem Zustand die stöchiometrischen Äquivalente von  $\text{H}_2$  und  $\text{O}_2$ , die der Simulation hinzugefügt werden, und die Äquivalente der entfernten Moleküle ( $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{H}_2\text{O}_2$ ) ungefähr gleich (weniger als 10% Abweichung). Zusätzlich, wie in Abbildung 6.2 (c) zu sehen ist, nimmt die Menge der gebildeten Produktmoleküle nach 0,8 ns linear zu. Da die GCMD-Methode die Anzahl der Edukte und der Produkte konstant hält, sind die jeweiligen Mengen an Wasserstoff- und Sauerstoffmolekülen, abgesehen von geringen Schwankungen, konstant. Wäre die Simulation als Molekulardynamik in einem kanonischen ( $NVT$ ) Ensemble durchgeführt worden, hätte der Plot abnehmende Zahlen von  $\text{H}_2$  und  $\text{O}_2$  gezeigt, wie in Abbildung 6.2 durch die gestrichelten Kurven angedeutet.

### 6.3 Die zeitabhängigen Oberflächenbedeckungen

Um das Verhalten der verschiedenen Orientierungen der Platinoberfläche sowie den Einfluss der Temperatur zu untersuchen, wurde im Folgenden die Oberflächenbedeckung verschiedener Intermediate betrachtet und ausgewertet. Dies ist in Abbildung 6.3 beispielhaft für Pt(111), Pt(110) und Pt(100) Oberflächen gezeigt. Die Oberflächentemperatur ist 300 K und die Gastemperatur ist 1000 K. Für alle Systeme ist atomarer Wasserstoff ( $\text{H}^*$ ) das dominierende Adsorbat, das zwischen 0,5 und 0,6 ML (pro entsprechender Pt-Oberfläche) bedeckt. Die Gleichgewichtsreaktion begünstigt die Dissoziation von  $\text{H}_2$  bei der Adsorption, daher nimmt die Menge an atomarem Wasserstoff auf der Oberfläche im Verlauf der Simulation auf den meisten der untersuchten Oberflächen

## 6 Prozesse im Gleichgewichtszustand im Pt/O<sub>2</sub>/H<sub>2</sub> System



**Abbildung 6.3:** Überblick über die adsorbierten Intermediate (z.B. H\*, O\*, OH\*, OOH\*, O<sub>2</sub>\* und das adsorbierte Produktmolekül H<sub>2</sub>O\*) während GCMD-Simulationen. Wasserstoffmoleküle wurden nicht als Oberflächenspezies beobachtet, da sie auf den verschiedenen Platinoberflächen - unabhängig von der Temperatur - kaum vorhanden sind. Die Oberflächenbedeckungen werden in Monolagen (ML, pro jeweiliger Pt-Oberfläche) angegeben. (Modifiziert von [108]) Adapted with permission from [108]. Copyright 2019 American Chemical Society.

zu (siehe Abbildung 6.3). In der Abbildung ist die Bedeckung von chemisorbierten (z.B. kovalent gebundenen) Spezies dargestellt. Physisorbiertes H<sub>2</sub> (z.B. als Ausdruck von Van-der-Waals-Wechselwirkungen) ist auf der Platinoberfläche häufiger nachweisbar und fungiert als Edukt für auftretende Reaktionen, wobei die Produktmoleküle (Wasser und Wasserstoffperoxid) an der Oberfläche kaum vorhanden sind, was auf eine schnelle Desorption nach der Bildung hindeutet. Abhängig von der Temperatur und der Oberflächenmorphologie bilden sich verschiedene Spezies als Intermediate. Auf der (111)-Oberfläche wird zunehmend OH\* gebildet, das mit Bedeckungen von 0,36 ML (neben atomarem Wasserstoff, H\*) zur zweitdominanten Spezies auf der Oberfläche wird. Dabei ist eine (teilweise unterbrochene) hexagonale OH\*-Adsorbatstruktur zu beobachten. Alle anderen Intermediate oder Eduktmoleküle (wie OOH\* oder O<sub>2</sub>\*) werden bei Annäherung an den Gleichgewichtszustand an der Oberfläche weniger präsent. Es bleiben nur noch vergleichsweise wenige atomare Sauerstoffatome O\* an der Oberfläche adsorbiert. Insgesamt lassen sich für die (100)-Oberfläche ähnliche Trends feststellen, mit reduzierten Raten für die Bildungs- oder Reduktionsprozesse. Dies deutet auf höhere Barrieren für die OH\*-Bildung sowie die folgenden Reaktionsschritte zur Bildung von OOH\*- und O<sub>2</sub>\*-Spezies hin. Die OH\*-Adsorbatstrukturen können als Ketten beschrieben werden. Im Gegensatz

### 6.3 Die zeitabhängigen Oberflächenbedeckungen

dazu weist die (110)-Oberfläche eine gleichzeitige Anwesenheit von  $O_2^*$  und  $OH^*$  auf. Dabei betragen die Bedeckungen im Gleichgewichtszustand 0,25ML für  $O_2^*$  und 0,3ML für  $OH^*$ . Hier bilden die  $OH^*$  meist Cluster aus drei bis vier Molekülen oder Ketten entlang der oberen Reihen der Pt-Oberfläche.

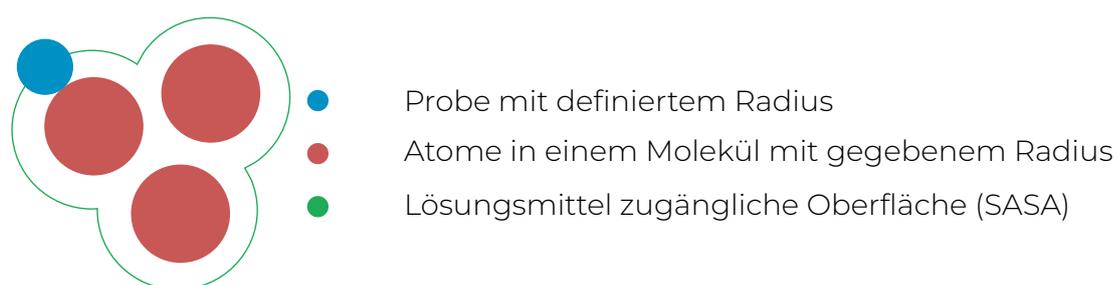
Hier wurde ein GCMD-ReaxFF-Ansatz vorgestellt, der es erlaubt, die Dynamik katalytischer Systeme in Kontakt mit einem Reservoir zu beschreiben. Dabei hält der Algorithmus das chemische Potential der einzelnen Edukt- und Produktspezies sowie die Temperatur und die Gesamtenergie des Systems (im Gleichgewichtszustand) konstant. Die Anwendung des GCMD auf niedrig indizierten Platinoberflächen, die einer stöchiometrischen Mischung aus  $H_2$  und  $O_2$  ausgesetzt sind, ergab ihre individuelle Aktivität und Selektivität gegenüber der Bildung von  $H_2O$ , während sie durch die Oberflächenbedeckung ihrer jeweiligen Intermediate charakterisiert sind. Dies motiviert zu weiteren Untersuchungen hinsichtlich der Mechanismen der möglichen laufenden Reaktionen auf der Grundlage der hier gewonnenen Erkenntnisse über die beteiligten Intermediate. Darüber hinaus ist das GCMD vielversprechend, wenn man zu Untersuchungen der ORR unter elektrochemischen Bedingungen fortschreitet, indem man sukzessive integrale Aspekte des elektrochemischen Systems hinzufügt (e.g. Elektrolyt, Elektrodenpotential, pH etc.). Insbesondere am Elektrochemischen Potential wird im Moment gearbeitet.



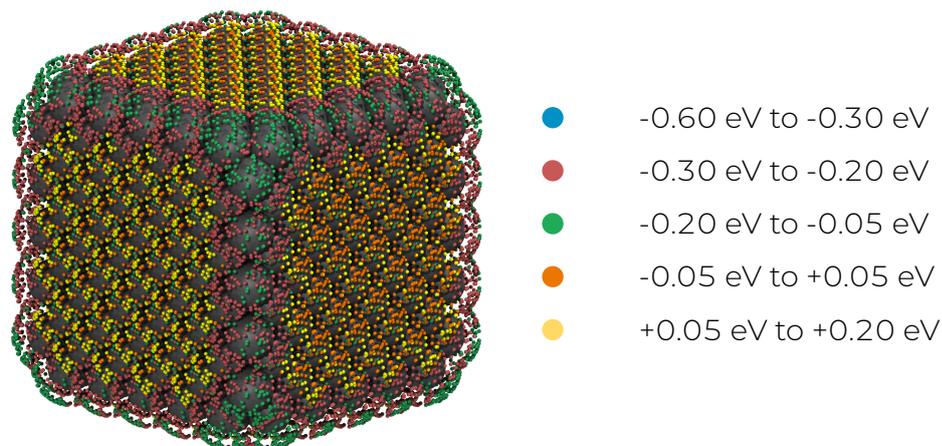
# Interaktionsorte und deren Vorhersage

# 7

Mithilfe der GCMD konnte sowohl der Ort einer Reaktion sehr genau bestimmt werden, als auch ob es sich nun um eine Stufenkante, Terrasse oder eine Kinke handelt. Mit der 2PT-Methode konnte die Grenzschicht zwischen Festkörper und Solvenz bzw. auch der Festkörper charakterisiert werden. Im Folgenden soll nun ein sehr klar und einfach zu interpretierendes Werkzeug der Darstellung vorgestellt werden, die sowohl die Ergebnisse aus der GCMD als auch der GCMC um eine Interpretationshilfe erweitern. Die Basis dieser Methode ist die *solvent-accessible surface area* (engl. für lösungsmittelzugängliche Oberfläche, kurz SASA).[109] In Abbildung 7.1 ist die lösungsmittelzugängliche Oberfläche und deren Bestimmung schematisch dargestellt. Es wird von uns der Shrake-Rupley-Algorithmus verwendet. Bei diesem numerischen Verfahren wird ein Netz von Punkten gezeichnet, die von den Atomen des Moleküls gleich weit entfernt sind.[110] Die Punkte liegen außerhalb des Van-der-Waals-Radius der Atome der Moleküle. Bildlich vorgestellt entspricht es dem "Rolln einer Kugel" entlang der Van-der-Waals Oberfläche. Alle Punkte werden gegen die Oberfläche benachbarter Atome geprüft um sicherzustellen ob sie zugänglich sind. Man kann die Anzahl der zugänglichen Punkte mit dem Anteil der Oberfläche, den jeder Punkt darstellt, multiplizieren, um die Gesamtoberfläche des Moleküls zu bekommen. Die Wahl des Probenradius wirkt sich auf die beobachtete Oberfläche aus. Neben dem Probenradius ist die Definition der VdW-Radien der Atome des untersuchten Moleküls entscheidend.



**Abbildung 7.1:** Schematische Darstellung der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche (grün), der Probe (blau) und der Atome des Moleküls mit den jeweiligen Van-der-Waals Radien (rot).



**Abbildung 7.2:** Die gezeigten Punkte sind Punkte auf der SASA und entsprechend ihrer Interaktionsenergie eingefärbt. Diese Abbildung dient der Illustration.

## 7.1 Adsorption von atomarem Sauerstoff an verschiedene Pt-Nanopartikel

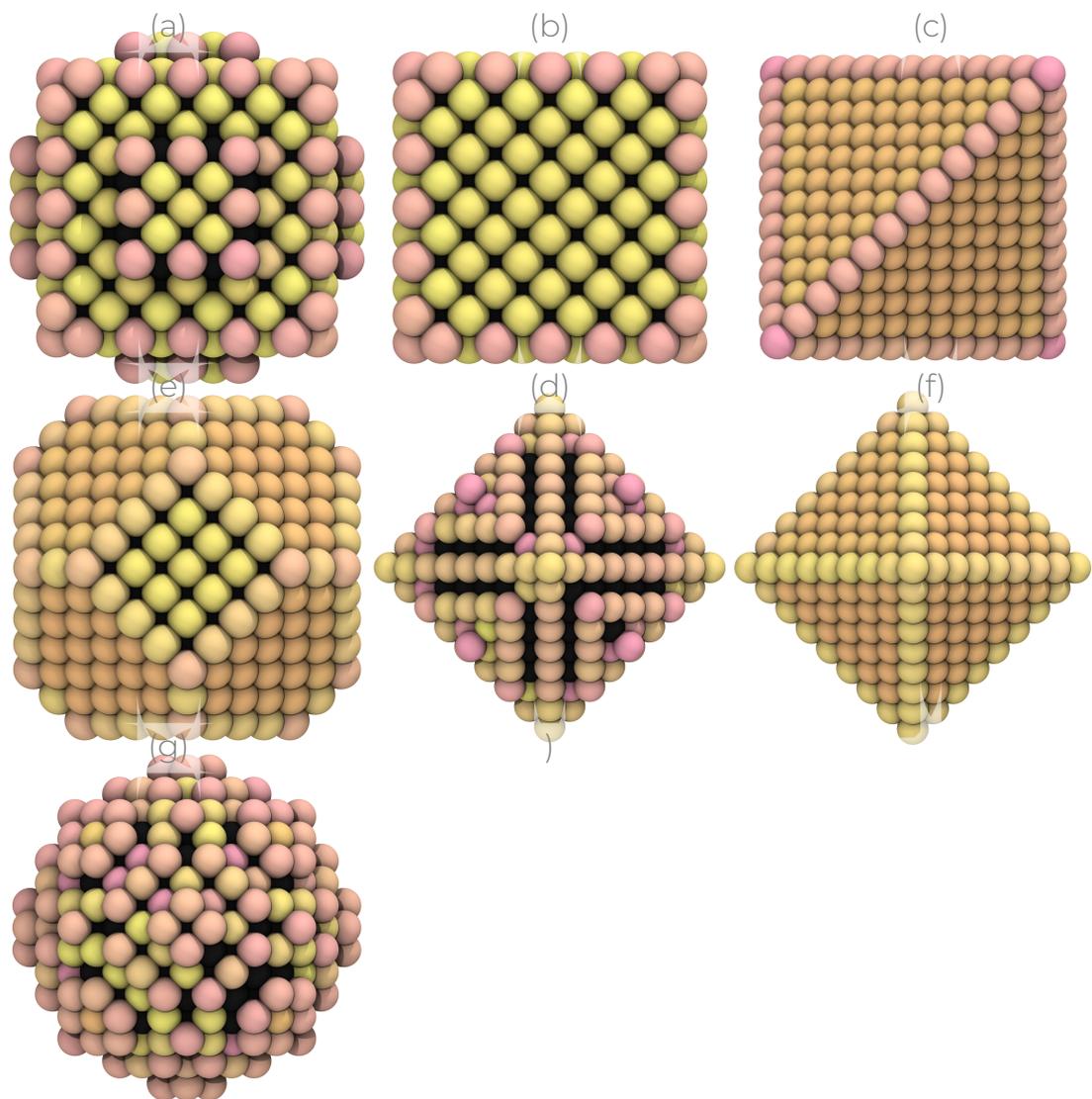
Aus der SASA folgt ein Satz von Punkten, die auf der Oberfläche des Moleküls verteilt sind. Jeder dieser Punkte ist entsprechend der VdW Radien äquidistant von der Moleküloberfläche (VdW Oberfläche) entfernt. Setzt man nun auf jedes dieser Punkte ein Atom und berechnet jeweils die Energie mithilfe von ReaxFF (als Single Point<sup>1</sup>) bekommt man eine Übersicht von Interaktionsenergien (e.g. Heatmap). In Abbildung 7.2 sind die Punkte und die Interaktionsenergie gezeigt. Hier wurde die Wechselwirkung von atomarem Sauerstoff und einem Platin Nanopartikel untersucht. Verglichen mit den Facetten ist deutlich zu erkennen, dass die Kanten des Platin Würfels stabilere Interaktionen mit atomarem Sauerstoff haben. Die absolute Energie ist hier weniger relevant als diese einfache und klare visuelle Darstellung. Zum Beispiel kann aus dieser Abbildung sehr einfach vorhergesagt werden, wo Sauerstoff ad- und absorbieren wird: Zunächst sollten die Kanten oxidiert werden, erst später die Facetten. Die Stärke dieser hier gezeigten SASA-Methode ist also die Visualisierung von komplexen Zusammenhängen.

Die Adsorptionseigenschaften von atomarem Sauerstoff an verschiedenen

<sup>1</sup>Single Point bedeutet die Berechnung der Gesamtenergie des Systems, ohne dass die Geometrie optimiert wird.

## 7.1 Adsorption von atomarem Sauerstoff an verschiedene Pt-Nanopartikel

Pt-Nanopartikeln ist in Abbildung 7.3 gezeigt. Die SASA ergab einen Satz von 32.000 Punkten, die entlang der Van-der-Waals-Oberfläche des Nanopartikels verteilt sind. Für jeden Punkt, wobei das entsprechende Sondenatom in einem Abstand von  $0,35 \text{ \AA}$  von der Van-der-Waals-Oberfläche des Nanopartikels angeordnet ist, wird die Wechselwirkung eines atomaren Sauerstoffatoms mit dem Partikel durch ReaxFF-Einzelpunktberechnungen bewertet. Jeder dieser Punkte wird einem Platinatom zugeordnet und dann für jedes Atom über seine zugeordneten Punkte gemittelt. Die hier gezeigten Heatmaps illustrieren die Arbeiten von Björn Kirchhoff. Der Prozess der Oxidation lässt sich im Wesentlichen in drei Phasen unterteilen. In der ersten Phase von  $x_{\text{O}} = 0,0$  bis ca.  $x_{\text{O}} = 0,3$  wird die Adsorption von Sauerstoffatomen vorwiegend an den Ecken und Kanten der Partikel beobachtet. Dieses Anfangsstadium wird als Oberflächenoxidation bezeichnet und tritt fortlaufend zwischen 1200 K und 800 K auf. Während der Oxidationsprozess - nach  $x_{\text{O}}$  beurteilt - für alle Partikel aus makroskopischer Sicht ähnlich verläuft, treten bei mikroskopischer Untersuchung Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Partikelformen auf. Beim Oktaeder, Würfel, Kuboktaeder und in geringerem Maße auch beim Dodekaeder beginnt der Oxidationsprozess an den Ecken und Kanten der Partikel. Facetten sind nur leicht dekoriert. Dieser Trend ist besonders deutlich beim Oktaeder und Kuboktaeder, wo die Facetten von oxidierten Kanten eingerahmt zu sein scheinen. Dies ist wahrscheinlich eine Folge der erhöhten Bindungskraft der Sauerstoffadatomate an solchen unterkoordinierten Stellen. Im Falle der Kugel (e) und des Tetraheders (f) scheint die Oxidbedeckung weniger geordnet zu sein, was wahrscheinlich eine Folge der eher sphärischen Natur dieser Systeme und den kleinen Unterschieden der Adsorptionsenergie auf ihren Oberflächen ist. Insbesondere für den Tetraheder werden bereits bei solch geringen Bedeckungen signifikante Veränderungen der Partikeloberflächenstruktur beobachtet. Die Affinität zu Sauerstoff verschiedener Oberflächenorte auf den verschiedenen Partikeln kann als Zusammenhang aus der Adsorptionsenergie-Heatmap entnommen werden. Diese Heatmap findet sich in Abbildung 7.3. Alle Farben in dieser Abbildung sind normiert. D.h. man kann die einzelnen Farben bei den Partikeln untereinander vergleichen. Die Heatmaps veranschaulichen thermodynamische Unterschiede in der Reaktivität zwischen den Partikeln. Die Wechselwirkungsstärke zwischen der O-Sonde und den Oberflächenfacetten nimmt in der Reihenfolge  $(110) > (100) > (111)$  ab. Infolgedessen werden Partikel, die  $(111)$  oder  $(100)$ -Oktaeder, Würfel und Kuboktaeder enthalten, anfänglich hauptsächlich an den reaktionsfreudigeren Kanten oxidiert. Die offeneren  $(110)$ -Facetten des Dodekaeders zeigen eine ähnliche Wechselwirkungsstärke wie seine Kanten und Scheitelpunkte, was zu einem homogenen, weniger geordneten Oxidationsverhalten ähnlich der gemischt-facettierten Kugel führt. Analoge Beobachtungen können über das  $(730)$ -indizierte Tetraheder gemacht werden, das in seiner Form und seinem Oxidationsverhalten einem aufgerauten Würfel ähnelt.



**Abbildung 7.3:** *Heatmaps* zur Veranschaulichung der Wechselwirkungsstärke zwischen einem O-Sondenatom und dem (a) Tetrahedraeder, (b) Würfel, (c) Tetrahedraeder, (d) Dodekaeder, (e) Kuboktaeder, (f) Oktaeder und (g) Kugel. Die Wechselwirkungsstärke nimmt in der Reihenfolge von rot über orange nach gelb ab. Die Skala ist in eV angegeben (-0,45 eV bis -0,25 eV).

## 7.2 Kopplung der GCMD mit der SASA Methode

In der Publikation von Braunwarth, Jung et al.[111] charakterisierten und diskutierten wir zunächst die untersuchten Nanopartikel sowohl in ihrer ursprünglichen als auch in aufgerauter Form. Der Fokus lag hier nicht in der strukturellen Änderung durch Oxidation, sondern in der Zuordnung und Visualisierung aktiver Stellen für die Wasserbildung (Sauerstoffreduktionsreaktion) in den anschließend durchgeführten GCMD-Simulationen. Die in diesem Paper hinzugenommene Auswertemethode bestimmt die generalisierte Koordinationszahl<sup>2</sup>. [112, 113] Um die geometrische Anordnung der Nanopartikel mit ihren geschätzten Adsorptionseigenschaften zu verknüpfen, verwendeten wir wiederum die schnelle und effiziente Screening-Methode unserer SASA-Methode. Hier führten wir ein Screening hinsichtlich der Wechselwirkung mit atomarem Sauerstoff und Wasserstoff durch. Dabei bedeutet die Wechselwirkung (und ist ein qualitatives Maß für) die Präferenz des jeweiligen Oberflächenortes gegenüber einer elektrophilen (z.B. ladungsabgebenden, getestet mit dem Sauerstoffatom) oder elektrophoben (z.B. ladungsannehmenden, getestet mit dem Wasserstoffatom) Spezies. Das Probenatom wurde hier in einem Abstand von 0,5 Å von den Van-der-Waals-Oberflächen des Nanopartikels platziert. Insgesamt wurden auch hier die fünf Nanopartikelformen verwendet, die schon in Abbildung 7.3 skizziert sind. Hier als Beispiel sei nur der Würfel diskutiert. Die Trends und die Übereinstimmung gilt auch für alle anderen Nanopartikelformen. Die niedrigsten gCN-Werte finden sich an den Eckpunkten des Würfels (3,17) und an den Kanten (3,67). Nach der Theorie zur Erhaltung der Bindungsordnung wird erwartet, dass diese Stellen die höchste Präferenz gegenüber ladungsspendenden Spezies (z.B. dem Sauerstoffprobenatom) haben. Dies wird in Abbildung 7.3 (b) bestätigt, die die Wechselwirkung mit dem Sauerstoffprobenatom zeigt.

## 7.3 Vorhersage von Interaktionen von Molekülen

In den letzten Kapiteln wurde mit der SASA eine Methode beschrieben, welche wichtige Stellen für eine Interaktion eines Moleküls zeigt. Im Falle der Nanopartikel wurde die Interaktion von Sauerstoff und Wasserstoff berücksichtigt. Im Folgenden erweitern wir dieses Modell um alle möglichen Bindungsarten.

<sup>2</sup>Für die Charakterisierung der verschiedenen Nanopartikelformen und ihrer spezifischen Orte wurde die generalisierte Koordinationszahl (gCN) als geometrischer Deskriptor verwendet.  $gCN_i$  (Gleichung 7.1), die die generalisierte Koordinationszahl eines Oberflächenatoms  $i$  ist, wird als die Summe aller Koordinationszahlen der nächsten Nachbarn berechnet  $cn(j)$  und durch die maximale Koordination  $cn_{\max}$  geteilt (z.B. 12 für flächenzentrierte kubische Gitter).

$$gCN_i = \sum_{j=1}^{n_i} \frac{cn(j)}{cn_{\max}} \quad (7.1)$$

## 7 Interaktionsorte und deren Vorhersage

Es wird eine Methode vorgestellt, die aus diesen Daten die Anbindung von Molekülen in der Größenordnung von 100 Å vorhersagen kann. Um es zu spezifizieren: Es wurde eine neue Protein-Protein-Andockmethode entwickelt. Diese Anbindung soll, wie einleitend in Abbildung 2.1 schon erwähnt, insbesondere für Peptid-/Proteinsysteme Anwendung finden. Es werden für diese Methode zunächst einige Annahmen getroffen: Man geht davon aus, dass es sich bei den Proteinen um starre Körper handelt, daher ist es unser Ziel, die optimale Rotation und Translation für einen Liganden (Peptid, Peptidfragment oder Molekül) zu finden. Der gesamte Algorithmus lässt sich in vier Stufen unterteilen:

1. Wie in der vorhergegangenen Sektion werden Punkte, die auf der lösungsmittelzugänglichen Oberfläche (SASA) liegen, bestimmt. Dieser Schritt wird sowohl für den Liganden als auch für den Rezeptor durchgeführt.
2. Analog wird zum Beispiel ein H<sup>+</sup>-Atom (oder andere beliebige Atome oder Moleküle) auf jedes dieser Punkte gesetzt und jeweils die potentielle Energie bestimmt (auch hier sowohl für den Liganden als auch für den Rezeptor) unter Verwendung von ReaxFF. Die resultierenden Werte sollten dem Wechselwirkungspotential an diesen Punkten entsprechen. Das Potential wird so normiert, dass es im Intervall  $\pm 0.5$  liegt.
3. Es wird eine Bewertungsfunktion<sup>3</sup>  $E(\Phi)$  zur Einstufung der Bewegung  $\Phi$  gewählt. Hier hat sie die folgende Form:

$$E(\Phi) = \sum_i^M \sum_j^N h(d(x_i, \Phi y_j)) \cdot (f(x_i) - g(y_j))^2 \quad (7.2)$$

wobei  $x_i$  ( $y_j$ ) der  $i$ -te ( $j$ -te) Punkt der Oberfläche des Rezeptors (Liganden) und  $f(x_i)$ ,  $g(y_j)$  das jeweilige Interaktionspotential ist.  $h(d)$  ist eine Gewichtsfunktion, die vom Abstand zwischen zwei Oberflächenpunkten abhängt. Die Wahl von  $h(d)$  wird später besprochen. Um unsere Berechnungen zu beschleunigen, wird eine genäherte Scoring-Funktion verwendet:

$$E(\Phi) \approx \sum_j^N qq(\Phi y_j) + \sum_i^M pp(\Phi^{-1} x_i) - 2 \sum_i^M f(y_i) \cdot p(\Phi^{-1} x_i) \quad (7.3)$$

---

<sup>3</sup>Bewertungsfunktion meint hier die Funktion, die bei diesem Optimierungsproblem maximiert oder minimiert werden soll.

### 7.3 Vorhersage von Interaktionen von Molekülen

Sie wird durch die folgenden Hilfsfunktionen ausgedrückt:

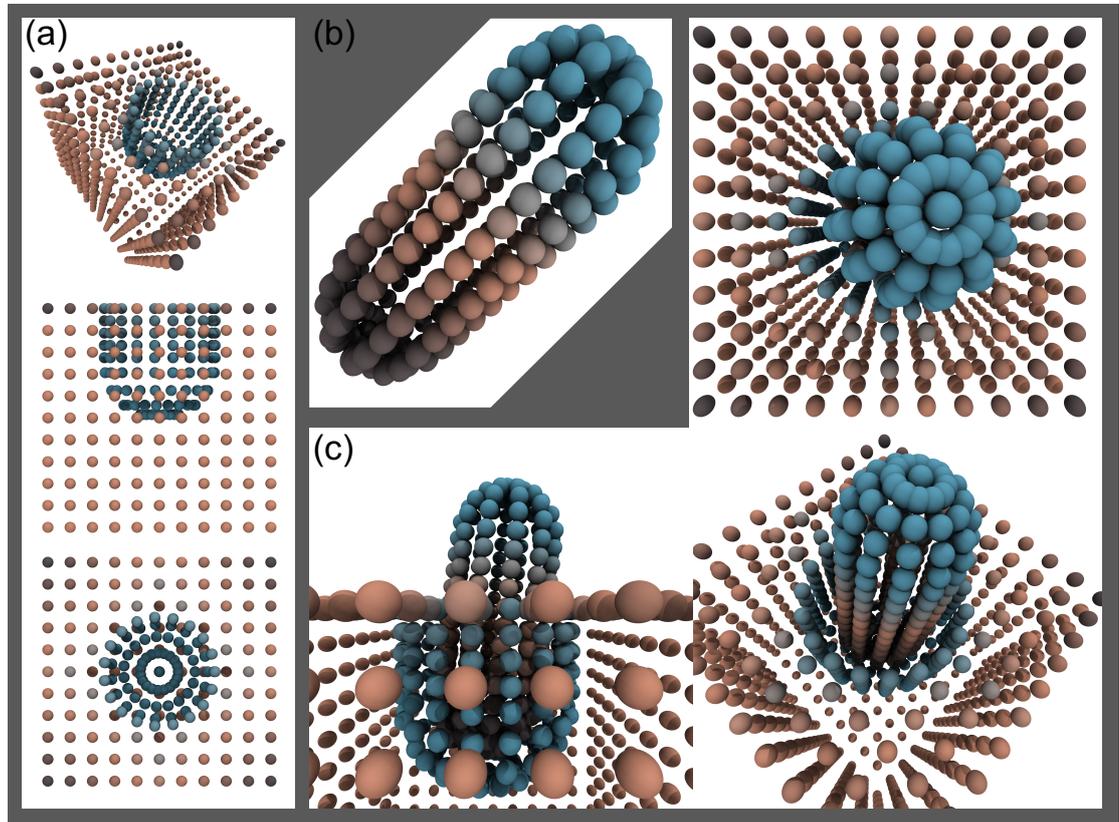
$$qq(y) = \sum_i^M h(d(x_i, y)) \cdot f^2(x_i)$$
$$pp(x) = \sum_j^N h(d(x, y_j)) \cdot g^2(y_j) \quad (7.4)$$
$$p(x) = \sum_j^N h(d(x, y_j)) \cdot g(y_j)$$

- Die Optimierung erfolgt entweder mit dem Algorithmus von Powell[114] oder unter Anwendung des Algorithmus von Nelder-Mead[115]. Unabhängig vom letztlich verwendeten Algorithmus benötigt man eine Startbewegung  $\Phi_0$ , die sich aus drei zufälligen Rotationswinkeln und einem Translationsvektor zusammensetzt, der ebenfalls zufällig ist. Im Durchschnitt dauert es 500 Iterationen, bis die Methode konvergiert. Nach einer bestimmten Anzahl von Versuchen wird eine Top-100-Liste von  $\Phi$  mit den niedrigsten Werten der Bewertungsfunktion erstellt. Diese Bewegungen können dazu verwendet werden, sowohl die Oberfläche eines Liganden als auch das ursprüngliche Ligandenmolekül zu bewegen. Um die Ergebnisse zu verfeinern, wird später ein zusätzlicher MD-Simulationsschritt mit ReaxFF durchgeführt.

Die Gewichtsfunktion  $h(d)$  stellt eine empirische Funktion dar. Um keine unvorhersehbaren Ergebnisse während der trilinearen Interpolation zu verursachen, darf sie keine unendlichen Werte annehmen. Die folgende Überlagerung von logistischer Funktion und Glockenkurve wurde in dieser Arbeit verwendet:

$$h(d) = 10 - \frac{10}{1 + 1808 \cdot \exp(-5d)} - 3.19 \cdot \exp(-8 \cdot (d - 1.93)^2) \quad (7.5)$$

Um die Berechnungszeit zu reduzieren, wird  $h(d)$  nur für  $d < 10$  berechnet. Es sind bei einem Abstand von 10 Å keine (starken) Wechselwirkungen in den von uns betrachteten Systemen zu erwarten. Für erste Testzwecke wurde ein einfaches Testproblem entwickelt und erfolgreich gelöst. Zwei dreidimensionale Körper sollen zusammengebracht werden: eine Box mit einer zylindrischen Vertiefung (siehe Abbildung 7.4 (a)) sowie ein abgerundeter, pillenförmiger Zylinder. Die Box repräsentiert schematisch einen Rezeptor und der Zylinder einen Liganden. In diesem Test soll der blaue Bereich der Box mit dem dunkelgrauen Bereich der Pille maximal wechselwirken. Die durch den hier gezeigten Algorithmus zu findende Lösung ist eine leicht schräge Position des Zylinders in dem Loch. Der Algorithmus findet, im Mittel nach 500 Iterationen, das Maximum



**Abbildung 7.4:** Modell und Testsystem zum Validieren einer Anbindungsmethode. (a) zeigt ein würfelförmiges Objekt, mit einer zylindrischen Öffnung aus mehreren Blickwinkeln. (b) zeigt einen an den Enden abgerundeten Zylinder (Pillenform) und (c) die Anbindung dieser Pille in die Aussparung von (a). Farbllich hervorgehoben ist die Zuordnung von -0,5 (blau) bis +0,5 (dunkelgrau).

### 7.3 Vorhersage von Interaktionen von Molekülen

an Interaktion. Diese Methode alleine ist nicht dafür gedacht und konzipiert, die Protein und Peptid Interaktionen vorherzusagen. Sie dient lediglich zum Herausarbeiten von möglichen Startstrukturen. Die Frage die beantwortet wird ist also, wo geometrisch ein gegebener Ligand an einen gegebenen Rezeptor binden könnte.



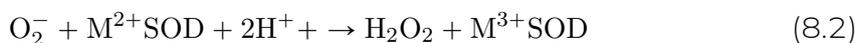
In dem letzten Kapitel wurde hauptsächlich die Anlagerung von Wasser oder Sauerstoff an Platin untersucht. Wie initial beschrieben ist die Interaktion von Proteinen eines der Ziele dieser Arbeit. Im Folgenden soll diese Interaktion betrachtet werden. Hierbei werden drei Systeme vorgestellt die von Enzymen (SodA und SodB) bis zu G gekoppelten Rezeptorproteinen reichen (CXCR4 und GPR15).

## 8.1 Interaktion von Enzymen mit atmosphärischen Plasmaprodukten

### Die Schutzfunktion von Enzymen gegen Plasmaprodukte

Atmosphärendruckplasmen werden im medizinischen Bereich zur Dekontamination, Sterilisation, Desinfektion und Behandlung von Patienten eingesetzt. Sie werden in der Regel durch ionisierende Umgebungsluft oder definierte Gasgemische erzeugt und können auf empfindliche Materialien wie z.B. die Haut eines Patienten aufgebracht werden.[116, 117, 118] Die Physik und die Chemie der Plasmagasphase wird noch intensiv erforscht und die Wechselwirkungen des Plasmas mit Flüssigkeiten und biologischen Proben sind noch wenig verstanden. In Umgebungsluft betrieben, besteht Plasma hauptsächlich aus reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies wie atomarem Sauerstoff, Superoxid und Stickstoffoxiden.[119, 120] Bei direktem Kontakt mit Wasser können plasmagestützte Spezies in die Lösung gelangen, wie kürzlich für den kurzlebigen atomaren Sauerstoff gezeigt wurde,[121] und mit langlebigen Spezies reagieren: Wasserstoffperoxid, Peroxynitrit, Nitrit, Nitrat und - in Gegenwart von Chloridionen - Hypochlorit.[122, 123] Plasma weist antibakterielle Eigenschaften auf, da diese reaktiven Spezies gegen viele Biomoleküle gerichtet sind, die für das Überleben wichtig sind. Die durch Plasma verursachten physiologischen Herausforderungen reichen von DNA-Mutationen und Strangbrüchen[124, 125] über Proteinmodifikationen und Proteininaktivierung[126, 127] bis hin zu Membranperforation und Lipidperoxidation.[128] Eine der durch Plasma erzeugten Spezies, von der bekannt ist, dass sie alle oben genannten Wirkungen hat, ist das Superoxid-Radikal.[129] Viele Proteine haben zum Beispiel Eisen-Schwefel-Cluster als essentielle Kofaktoren, die zur Oxidation durch Superoxid neigen.[129] Die Bedeutung von Superoxid bei der plasmagestützten Inaktivierung von Bakterien wurde kürzlich in einem genomweiten Screening auf plasmasensitiven *Escherichia Coli*-Mutanten entdeckt.[130] Die Hälfte der Mutanten mit einem plasmasensitiven Phänotyp waren auch empfindlich gegenüber Superoxid als einzigem Stressor.[130] Alle Organismen mit einem aeroben Lebensstil sind auf Superoxid-Dismutasen (SODs) angewiesen um

Superoxid zu entfernen, wobei eine zweistufige Disproportionierung mit einem Metall-Cofaktor (M) stattfindet[131]:



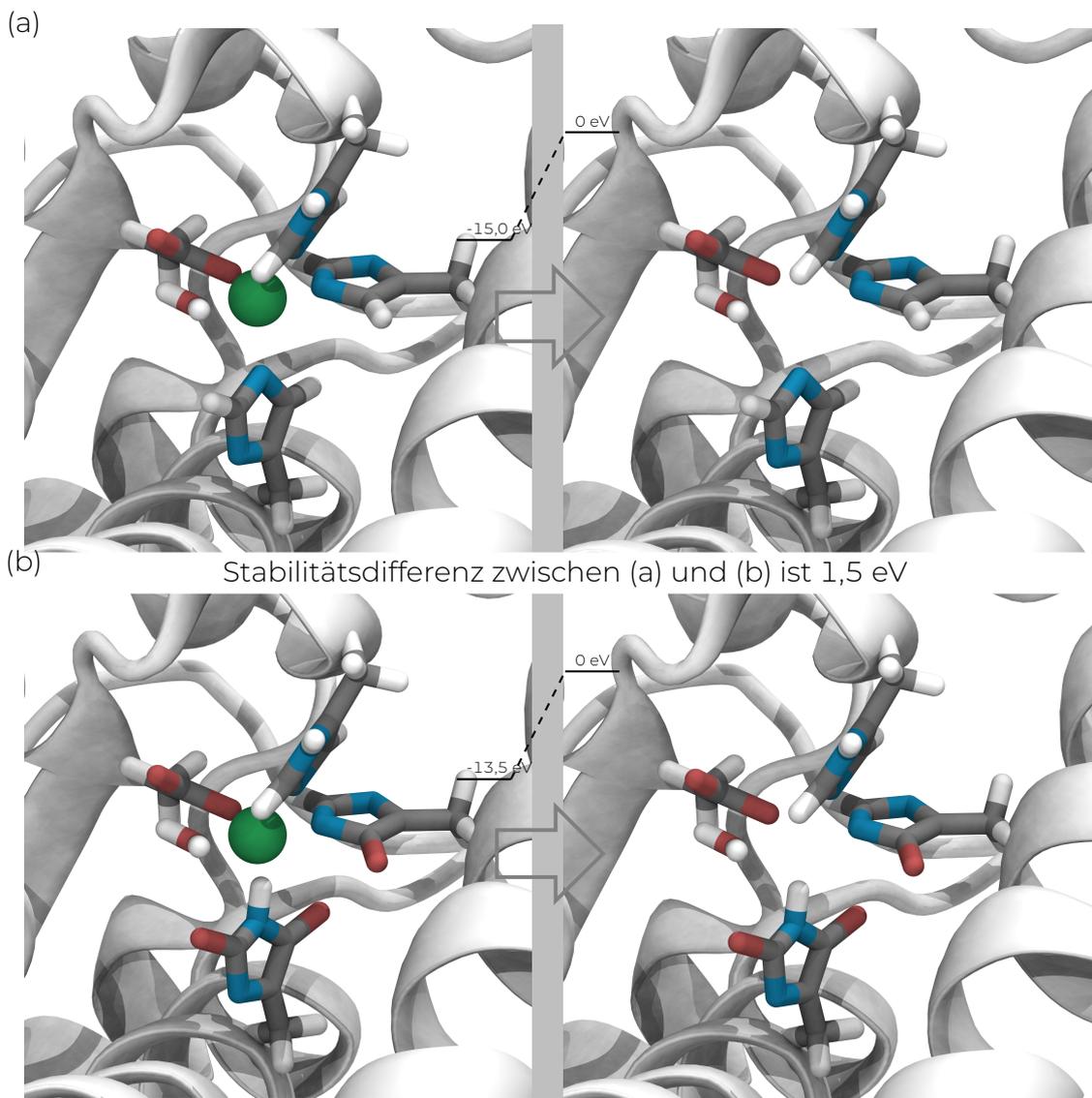
In *E. coli* liegen drei verschiedene SODs vor. SodA hat Mangan als Co-Faktor, SodB hat Eisen als Co-Faktor und SodC hat Kupfer und Zink als Co-Faktoren. Die drei SODs haben unterschiedliche Funktionen. SodA befindet sich im Zytosol in unmittelbarer Nähe der DNA und schützt diese vor Superoxid.[132] SodB ist homogen im Zytosol verteilt, wo es vermutlich hauptsächlich Proteine schützt.[132] SodC ist im Periplasma (dem Raum zwischen innerer und äußerer Membran lokalisiert), wo es die erste Schutzschicht gegen Superoxid aus der Umgebung der Zelle bildet.[133] SODs haben sich so entwickelt, dass sie unter oxidativem Stress funktionieren.

### Die Plasmainduzierte Inaktivierung des aktiven Zentrums von SodA

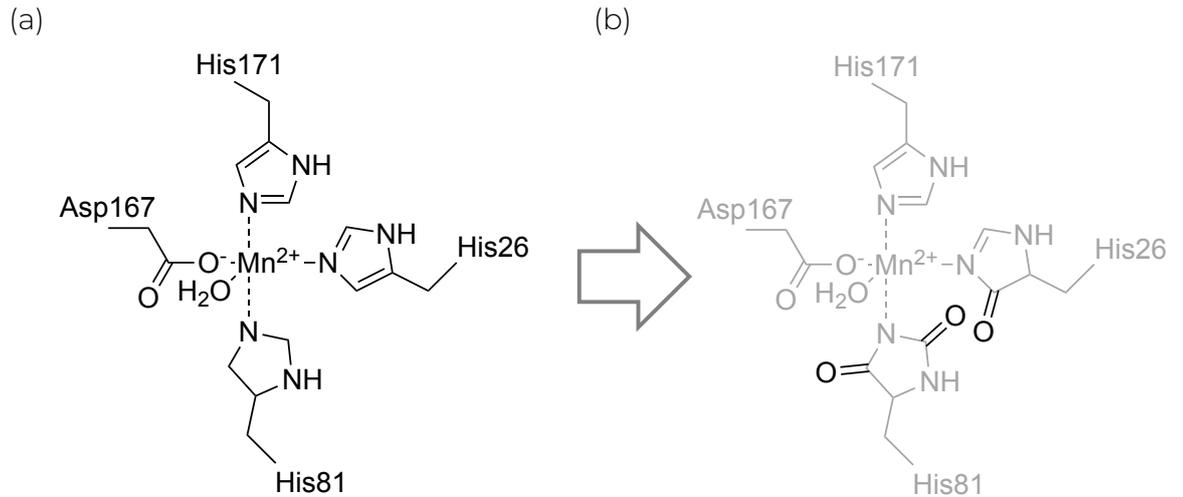
Die Plasmaprodukte können SODs modifizieren. Eine mögliche Modifikation wird hier am Beispiel von SodA untersucht. Die in Abbildung 8.1 gezeigten Strukturen von SodA wurden mit dem Orca-Programmpaket Version 4.2.0 berechnet.[134] Für die anfängliche Geometrieoptimierung wurde die effiziente B97-3c-Dichtefunktionsmethode (eine Kompositmethode, siehe Referenz [134] für eine detaillierte Beschreibung) mit dem Methodenspezifisch optimierten def2-mTZVP-Basissatz unter Verwendung der atompaarweisen Dispersionskorrektur mit dem *Becke-Johnson damping scheme* angewandt.[135, 136, 137]

Anschließend wurden diese optimierten Strukturen für *Single Point-DLPNO-CCSD(T)*-Berechnungen unter Verwendung erweiterter Basissätze (basierend auf einer Extrapolation von Basissätzen vom Ahlrichstyp) innerhalb des domänenbasierten natürlichen Orbitalansatzes für lokale Paare verwendet, wie es in Orca implementiert ist.[134, 138, 139, 140, 141]

In SodA und SodB bilden vier Aminosäurereste (drei Histidin- und ein Aspartat-Rest) die erste Sphäre um das Metall-Ion, was eine korrekte Koordination gewährleistet und somit die Umwandlung von Superoxid in Sauerstoff und Wasserstoffperoxid ermöglicht, wie in Abbildung 8.2 gezeigt.[142, 143] Um zu bestimmen, ob die für SodA durch Massenspektrometrie beobachtete Modifikation von His26 und His81 ausreichend war, um die Affinität zum Mangan-Ion zu reduzieren, wurde die Bindungsenergie von unbehandeltem und plasmabehandeltem SodA für das Mangan-Ion ausgewertet. Zu diesem Zweck wurden in einer dreidimensionalen Struktur von SodA, die aus röntgenkristallographischen Studien abgeleitet wurde (PDB ID 1vew),[143] die His26- und His81-



**Abbildung 8.1:** (a) Cartoon-Modell des aktiven Zentrums mit den Mn-koordinierenden Resten als Stabmodell hervorgehoben. (b) ist analog dargestellt wie (a), jedoch mit den plasmainduzierten Modifikationen von His26 und His81. Für (a) und (b) wurde die SodA-Struktur aus der PDB-Datei 1vew verwendet. Die Energie, mit der das Mangan-Ion in der Struktur gebunden wird, wurde mit der Coupled-Cluster-Methode berechnet (siehe Text).



**Abbildung 8.2:** Zweidimensionale Projektion der Mangan-koordinierenden Aminosäure Seitenkette. Komplex bildende Wechselwirkungen sind als gestrichelte Linien dargestellt. (a) zeigt die unmodifizierte Struktur und (b) die durch Plasma verursachte Oxidation.

Modifikationen *in silico* hinzugefügt. Die modifizierte Struktur wurde mit Hilfe der Dichtefunktionaltheorie optimiert, um korrekte Bindungslängen und Ladungsverteilungen zu gewährleisten. Die Gesamtposition der Aminosäuren im aktiven Zentrum wurde durch das Hinzufügen der Sauerstoffatome nicht verändert. Die vier Mangan-koordinierenden Reste His26, His81, Asp167 und His171 wurden verwendet, um die Bindungsenergie des Mangan-Ions für die Aminosäuren mit Hilfe von Coupled-Cluster-Berechnungen zu bestimmen. In unmodifiziertem SodA wird Mn<sup>2+</sup> mit -15 eV an die vier Aminosäurereste gebunden, dargestellt in Abbildung 8.1. Die Referenz hier ist ein Mn<sup>2+</sup> in der Gasphase. In einem Plasma-modifizierten aktiven Zentrum von SodA (mit oxidiertem His26 und His81) wird das Metall-Ion mit -13,5 eV gebunden, 1,5 eV weniger als in unmodifiziertem SodA, dargestellt in Abbildung 8.1 (a). Um dies zu relativieren, weisen typische C-C-Bindungen in Alkanen eine Bindungsdissoziationsenergie von 3,6-3,9 eV auf; für terminale C-H-Bindungen beträgt sie 4,4 eV,[144] und für Wasserstoffbrückenbindungen mit Relevanz für die Sekundärstruktur von Proteinen bis zu 0,35 eV.[145] Die durch die Modifikationen der Histidinreste im aktiven Zentrum von SodA verursachte Verringerung der Bindungsenergie um 1,5 eV verringert daher wahrscheinlich die Affinität von SodA zu Mn<sup>2+</sup>, was ausreicht, um die Inaktivierung des Enzyms zu bewirken.

## Die Plasmainduzierte Modifikation von Soda

Die physikalische und chemische Natur von atmosphärischem Plasma wird im Moment intensiv untersucht und eine allgemeine theoretische Beschreibung ist vakant. Jedoch ist es möglich die stabilen Produkte mit den Enzymen wechselwirken zu lassen. Es ist bekannt, dass, in Umgebungsluft betrieben, Plasma hauptsächlich aus reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies wie atomarem Sauerstoff, Superoxid und Stickstoffoxiden besteht.[119, 120] Diese Produkte (als Molekül) wurden auf die SASA Oberfläche von verschiedenen Enzymen gesetzt und die Interaktionsenergie berechnet. Hieraus ließ sich ableiten, welche Aminosäure am wahrscheinlichsten von eben diesem Plasmaprodukt modifiziert werden könnte. Die Ergebnisse dieser Rechnungen für jede einzelne Aminosäure sind im Anhang 11.3 zu finden. Die Vorhersagen von uns deckten sich in einem ersten Vergleich deutlich mit den Massenspektrometrieergebnissen von Krewig et. al. Die Validierung im Rahmen des Multiskalenansatzes ist nicht ohne weiteres möglich. Mit 3.500 Atomen und 30.000 Interaktionspunkten für jeweils sechs Plasmaspezies ergibt einen Datensatz bestehend aus 180.000 einzelnen Rechnungen. Die Kombination aus einem relativ großen System und der Vielzahl an Rechnungen bedeutet, dass ab initio Rechnungen im Moment nicht umgesetzt werden können. Aus dem Experiment (Massenspektrometrie) wurden Fragmente gefunden, die von der Masse her einer modifizierten Aminosäure entsprechen könnte. Die Schwierigkeit im Experiment ist die exakten Aminosäuren, also nicht nur die Art sondern auch deren Position im Enzym, zu bestimmen. Genau diese Information kann die Theorie, unsere Methode, liefern. Ein exemplarisches Beispiel, wo es nicht direkt aus dem Experiment ersichtlich ist, um welche Aminosäure es sich handelt sind Gly119 und Gly121. Diese sind in der Primärstruktur dicht nebeneinander. Gly119 wird laut unserer Vorhersage stark von den Plasmaprodukten modifiziert, GLY121 wird nicht modifiziert (Gly121 ist aufgrund der Tertiärstruktur nicht außen). Experimentell ist eine Unterscheidung zwischen GLY121 und GLY119 nicht direkt möglich. Diese Aminosäurefragmente sehen in der Massenspektrometrie ähnlich aus. Trotz dieser Limitationen ist es ein Ziel, eine Vorhersage treffen zu können, welche Aminosäure wohl am wahrscheinlichsten von Plasmamodifikationen betroffen ist.

## 8.2 Der Rezeptor CXCR4 und sein endogener Antagonist EPI-X4

Nach diesen eher kleinen Molekülen (Plasmaprodukte) soll nun im Folgenden die Bindung von einem Peptid an ein Protein untersucht werden. C-X-C-Chemokinrezeptor Typ 4 (CXCR4) ist ein G-Protein-gekoppelter Rezeptor mit CXCL12 als Chemokin-Ligand. Die Bindung von CXCL12 an CXCR4 induziert intrazelluläre Signalkaskaden, die zelluläre Transportprozesse antreiben, die

für die Organentwicklung, Hämatopoese, Vaskularisierung, Entzündung und Immunkontrolle sowie für das Homing und die Mobilisierung von Stammzellen wichtig sind. Der aberrante CXCR4/CXCL12-Signalweg ist mit einer Vielzahl von pathophysiologischen Zuständen assoziiert, darunter Krebsmetastasen, verstärktes Tumorwachstum, chronische Entzündungen, Leukämie und veränderte Immunreaktionen.[146] Darüber hinaus ist CXCR4 ein Hauptcorezeptor von HIV-1 in den Spätstadien der Infektion und mit einem raschen Fortschreiten der Krankheit assoziiert.[147, 148] Somit stellt CXCR4 ein wichtiges Arzneimittelziel dar.[146]

EPI-X4 (Endogener Peptid-Inhibitor von CXCR4) ist ein Peptid-Antagonist von CXCR4.[149] Dieses Peptid mit 16 Aminosäuren wird durch proteolytische Prozessierung des im Blutplasma ubiquitären Albumin gewonnen und konkurriert mit der CXCL12-Bindung um den CXCR4-Rezeptor. EPI-X4 stellt wahrscheinlich einen wichtigen Regulator der CXCR4-Funktion in vivo dar und birgt Aussichten für die klinische Entwicklung, da das Peptid hochspezifisch für CXCR4 ist, was zu einer geringeren Off-Target-Funktion und damit keinen unerwünschten Nebenwirkungen führen dürfte.

Somit stellt EPI-X4 eine geeignete Substanz zur Regulierung des Rezeptors dar, auch wenn die erforderlichen Konzentrationen relativ hoch sind, was eine therapeutische Anwendung erschwert.[149, 150] Entscheidend für die Verbesserung der Anti-CXCR4-Aktivität ist das Verständnis des Andockprozesses von EPI-X4 an den Rezeptor. Biochemische Ansätze zeigen Funktion und Wechselwirkungen biologisch relevanter Moleküle nur auf größeren Skalen, obwohl detailliertere Erkenntnisse auch auf atomistischer (oder molekularer) Ebene unabdingbar sind. Der Mangel an geeigneten experimentellen Methoden, um atomistische Details zur Beschreibung der dynamischen Entwicklung der Struktur zu gewinnen, kann durch theoretische Simulationen umgangen werden.[151, 152, 153] Die Wechselwirkung von Molekülen bringt normalerweise Änderungen der Geometrie und der elektronischen Struktur mit sich.[154] Für die vorliegenden Studien verwendeten wir ein reaktives Kraftfeld[155] im Rahmen von ReaxFF und untersuchten die Struktur und Eigenschaften von EPI-X4 mit Hilfe von Molekulardynamik-Simulationen. Die sekundäre Strukturorganisation der Moleküle wurde bestimmt, indem sowohl Energie- als auch Entropiebeiträge (2PT-Methode) untersucht wurden, wodurch freie Energien ermittelt wurden. Je niedriger die freie Energie einer bestimmten Konformation von EPI-X4 ist, desto stabiler - und bevorzugter - ist sie. Unter Anwendung dieses (einfachen) Deskriptors wurden die stabilsten (und wahrscheinlichsten) Konformationen berechnet. Diese EPI-X4-Strukturen wurden dann an CXCR4 ange-dockt. Das erste der beiden grundlegenden Antagonisten-Rezeptor-Ereignisse, die Bindung des Antagonisten an den Rezeptor, steht im Mittelpunkt dieser Arbeit.[156] Es werden die wahrscheinlichsten Konformere vorhergesagt und ihre Interaktion mit dem Rezeptor CXCR4 beschrieben.

## Charakterisierung der experimentell bestimmten EPI-X4 Struktur mit theoretischen Methoden

Die dreidimensionale NMR-Struktur von EPI-X4 (PDB ID: 2NOX)[149] wurde als experimentelle Referenz verwendet und wird fortan als Struktur N0 bezeichnet. Nimmt man diese Struktur als Ausgangspunkt und führt eine Geometrieoptimierung (unter Verwendung des konjugierten Gradientenansatzes) im Rahmen von ReaxFF durch, stießen wir nur auf geringe Abweichungen von den NMR-Atompositionen. Dies wird durch die quadratische Abweichung der atomaren Positionen (RMSD) von insgesamt  $0,38 \text{ \AA}$  zwischen der NMR-Struktur und unserer optimierten Konfiguration, die jetzt als N1 bezeichnet wird, dargestellt. Die Bildung einer ringförmigen Struktur mit einem losen Ende, das aus fünf Aminosäuren besteht, kann beobachtet werden. N1 ist unser *Benchmark*.

Unter Verwendung der optimierten Geometrie N1 führten wir anschließend quantenmechanische Berechnungen<sup>1</sup> zur elektronischen Struktur des Systems durch, um das durch die Ladungsverteilung im System verursachte elektrostatische Potential abzuleiten. Mithilfe der SASA-Methode lieferten wir eine quantitative Analyse der elektronischen Ladung auf der molekularen Van der Waals (VdW)-Oberfläche und visualisierten mögliche reaktive Stellen. Die Sonde imitiert eine Wasserstoffbrückenbindung. Die Ergebnisse aus den DFT-Rechnungen und der ReaxFF SASA-Methode stimmen sehr gut überein. Der größte Teil der molekularen Oberfläche weist kleine Werte zwischen  $-30$  und  $30 \text{ kcal}\cdot\text{mol}^{-1}$  auf. Die positiv geladenen Teile entsprechen hauptsächlich der Oberfläche oberhalb und unterhalb des neun Aminosäuren-gliedrigen Rings. Der negativ geladene Teil befindet sich hauptsächlich am losen Ende. Diese Übereinstimmung ist bemerkenswert, da die Interaktionspotentiale beim Training des Kraftfeldes nicht berücksichtigt wurden und zeigen durch den Vergleich mit den DFT-Berechnungen die Übertragbarkeit und damit Anwendbarkeit des Kraftfeldes für dieses System. Auch wenn diese ESP und die Interaktionspotentiale einen hohen Grad an Übereinstimmung zu haben scheinen, muss man berücksichtigen, dass diese beiden Bilder unterschiedliche Daten zeigen. Bei ESP werden nur die Ladungsbeiträge angezeigt. Im Falle des Wechselwirkungspotentials wurden für jeden dargestellten Punkt alle Energieterme einbezogen, d.h. auch andere Energieterme neben dem Coulomb-Term haben ihren Beitrag. Aus diesem Grund stimmen die absoluten Werte nicht überein, aber die beobachteten Trends sind sehr ähnlich.

Um das dynamische Verhalten der Struktur unter realistischen Umgebungs-temperaturbedingungen zu bewerten, führten wir anschließend ReaxFF-MD

---

<sup>1</sup>Alle elektronischen Strukturberechnungen wurden mit dem Jaguar-Programmpaket durchgeführt.[157, 158] *Spin-unrestricted* DFT-Rechnungen wurden mit dem B3LYP Austausch-Korrelations-Funktional durchgeführt.[159, 19] Alle Atomtypen (H, C, N und O) werden mit dem Basissatz 6-311G\*\* beschrieben. 6-311G\*\* ist eine dreifach gespaltene Valenzbasis, wobei die Kernorbitale aus sechs kontrahierten Orbitalen vom Gaußschen Typ bestehen und die Valenz in drei Funktionen aufgeteilt ist. Das Konvergenzkriterium ist  $5,0\cdot 10^{-5}$  Hartrees.

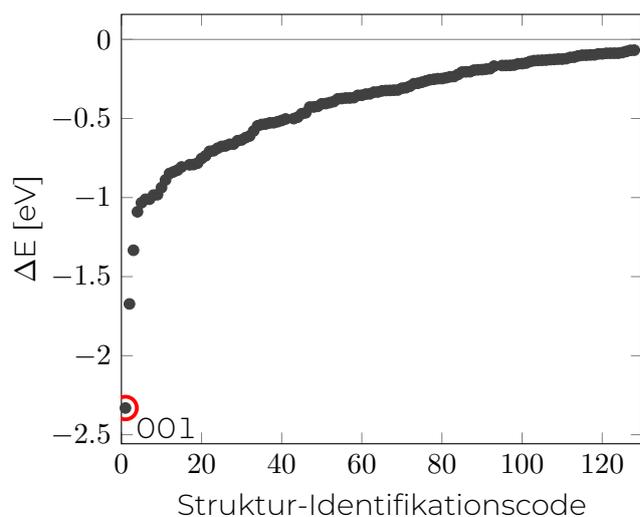
an der N1-Struktur durch. Man kann eine signifikante Veränderung der Morphologie während des Simulationslaufs erkennen. Dies zeigt sich in einem RMDS von über 3 Å, wenn man N1 und die Struktur nach 1000 fs vergleicht. Aufgrund dieser starken strukturellen Veränderungen haben wir die 2PT-Methode bei der MD-Simulation von N1 nicht angewandt, um die Entropiebeiträge zu bewerten. Die Energiebarriere, um das lokale Minimum zu überwinden und letztendlich zu dieser Strukturänderung zu führen, wird bei 300 K erreicht. Im folgenden Abschnitt werden weitere Konformere beschrieben.

### **Erstellung und Analyse weiterer stabiler Konformationen von EPI-X4**

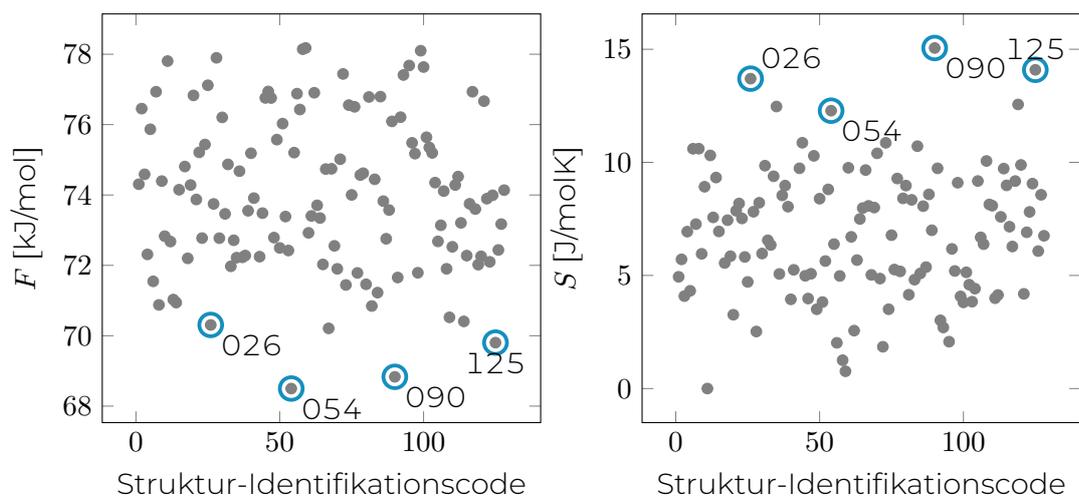
Peptide falten sich zu peptidspezifischen dreidimensionalen Strukturen. Diese nativen Sekundärstrukturenkonfigurationen werden durch die Aminosäuresequenz eines Peptids bestimmt. Ein Peptid ist nicht starr, es kann eine Vielzahl von (vergleichsweise schnellen) Schwingungen und (langsameren) Strukturumlagerungen erfahren, auch durch Rotation um den Phi- und Psi-Winkel. Wir haben insgesamt einen Satz von etwa 150.000 verschiedenen Konformern erstellt und optimiert. Jeder Konformer wurde durch zufällige und unabhängige Rotationen um jeden  $\Phi$ - und  $\Psi$ -Winkel erzeugt. Die berechneten Energien  $\Delta E$  der verschiedenen Konformere sind in Abbildung 8.3 zusammengefasst und werden relativ zur Energie von N1  $E_{\text{Reax}}(\text{N1})$  angegeben. Durch dieses Verfahren fanden wir zusätzlich 130 stabile (energetisch niedrigere) Strukturen im Vergleich zu der experimentell und geometrieoptimierten Konformation N1.[149] Die Strukturen sind in aufsteigender Energie nummeriert und benannt. Entsprechend ist C001 die stabilste gefundene Struktur. Für alle 130 gezeigten Strukturen und einige weitere wurden kurze MDs durchgeführt, analog zur N1-Struktur. Es ist zu beachten, dass hier nur solche Strukturen gezeigt werden, die ihre Struktur bei 300 K gemäß unserer Strukturdefinition nicht verändern (RMDS Änderung kleiner 3 Å). Lokale Minima, bei denen die Barriere für eine Strukturveränderung bei 300 K überwunden wird, sind hier nicht dargestellt. Die relativen Energien  $\Delta E$  liegen im Bereich von 0 bis -2,3 eV, wobei die Mehrheit über -1,0 eV liegt. Dieses Ergebnis unterstützt die Stabilität der experimentell erhaltenen NMR-Struktur, da die Energieunterschiede zwischen der Struktur N1 und den Konfigurationen, die wir für noch etwas stabiler hielten, im Vergleich zur Gesamtenergie des Systems gering sind. Der Unterschied rührt hauptsächlich von nicht-kovalenten Wechselwirkungen zwischen Aminosäuren oder Strängen her, die durch Wasserstoffbrückenbindungen verursacht werden. Wie wir bereits bei der N1-Struktur gesehen haben, sollte die Stabilität bei einer bestimmten Temperatur untersucht werden. Um eine Temperatur zu berücksichtigen, benötigen wir einen zweiten Deskriptor, der Auskunft über die thermodynamische Verteilung der verschiedenen Sekundärstrukturen gibt.

Deshalb haben wir die 2PT-Methode auf die für die verschiedenen stabilen Systeme erhaltenen ReaxFF-Trajektorien angewandt, die sowohl Details über

## 8.2 Der Rezeptor CXCR4 und sein endogener Antagonist EPI-X4



**Abbildung 8.3:** Zusammenfassung der für diese Konformere erhaltenen Energien, die stabiler sind als die Struktur N1. Alle Energien sind relativ zu N1.



**Abbildung 8.4:** Freie Energien verschiedener Konformisten von EPI-X4. Alle freien Energien sind absolute Werte. In der unteren Abbildung sind die entropischen Werte relativ zur niedrigsten gefundenen Entropie dargestellt. Die durch niedrigste freie Energien (also hohe Entropie) identifizierten Konformere sind 026, 054, 090 und 125.

Tabelle 8.1: Oberflächencharakterisierungen der verschiedenen strukturellen Anordnungen.

	C001	C026	C054	C090	C125	N1
Oberfläche [ $\text{\AA}^2$ ]	1986	1868	1980	1913	1916	1969
Hydrophil [ $\text{\AA}^2$ ]	601	615	600	749	635	607
Sonstiges [ $\text{\AA}^2$ ]	448	435	351	541	451	178
Hydrophob [ $\text{\AA}^2$ ]	935	817	1027	621	829	1183

den entropischen Beitrag als auch über die freie Energie lieferten. Die Temperatur wurde auf 300 K eingestellt. Wie in Abbildung 8.4 angegeben, weisen vier Konfigurationen eine besonders niedrige freie Energie auf: C025, C054, C090 und C125. Eine niedrige freie Energie in Kombination mit hoher Entropie (bei 300 K) ist für die räumliche Organisation der Aminosäuren entscheidend. Die oben erwähnte Struktur 001, die im Vergleich zu N1 die niedrigste Energie aufweist, hat weder eine vergleichsweise hohe Entropie noch eine hohe freie Energie. Daher kommen wir zu dem Schluss, dass C001 unter biologisch realistischen Bedingungen nicht relevant sein sollte.

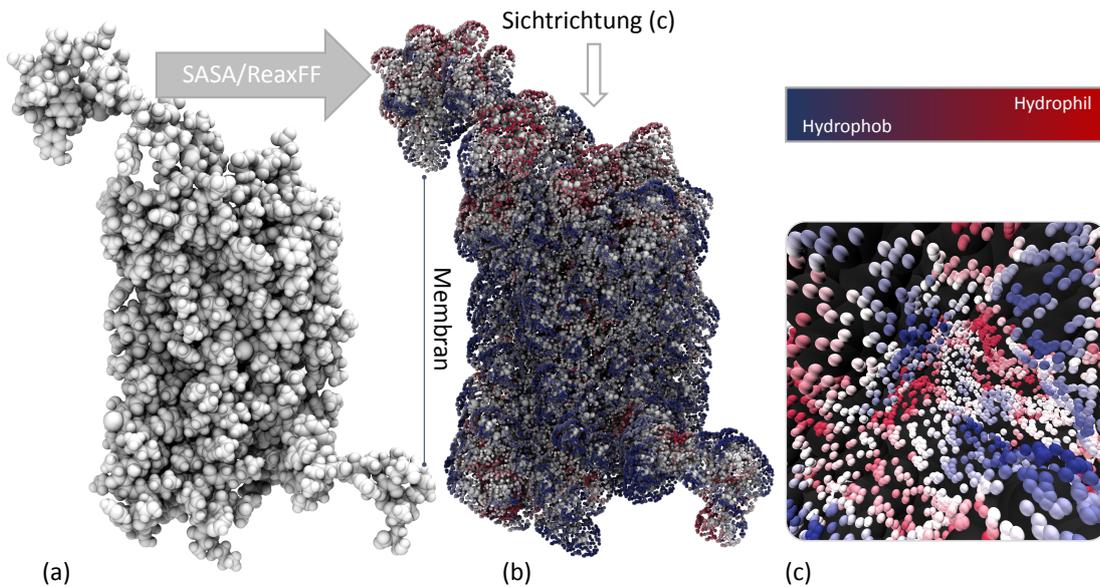
Betrachtet man die MD-Simulationen der Strukturen C025, C054, C090 und C125, so fallen zwei Ähnlichkeiten auf, die in all diesen Strukturen vorhanden sind: Erstens gibt es nur wenige (13-16) Wasserstoffbrückenbindungen. Wir gehen daher davon aus, dass diese Wasserstoffbrückenbindungen sehr stark sein müssen. Die durchschnittliche Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen aller anderen Strukturen liegt bei etwa 20. Zweitens stehen die Reste der Aminosäuren normal zum Peptidbindungsrückrat und haben daher hohe Freiheitsgrade, was einen hohen Entropiebeitrag bei den eingestellten 300 K ergibt.

Um eine reduzierte Darstellung des Peptids zu erhalten und die 3D-Koordinaten zusammenzufassen, wurden Kontaktkarten erstellt. Die Konformere C001, C054 und C090 zeigen eine ähnliche Tertiärstruktur - bestehend aus einem Ring und einem losen Ende - wie N1, während C090 eine Biegung in der Strangmitte zeigt. Diese reduzierten Darstellungen finden sich im Anhang 11.7.

Tabelle 8.1 fasst die SASA Daten zusammen. Diese gezeigten Daten können erzeugt werden, indem ein OH, dessen O-H-Achse immer senkrecht zur Van-der-Waals-Fläche orientiert ist, auf alle Punkte der SASA gesetzt wurde. Da die SASA die Anzahl der Punkte gleichmäßig auf dem Peptid verteilt und jedem Punkt eine Energie zugeordnet ist, können wir eine Klassifizierung von hydrophoben, hydrophilen und anderen Oberflächenbereichen vornehmen. Bei Interaktionsenergien kleiner  $-0,1$  eV wird dieser Punkt als hydrophil angenommen. Bei  $+0,1$  eV und darüber definieren wir ihn als hydrophob und zwischen  $-0,1$  eV und  $0,1$  eV gibt es weder anziehende noch abstoßende Wechselwirkungen. Eine intramolekulare Wasserstoffbindung liegt in der Größenordnung von  $0,3$  eV. Die Grenzwerte wurden symmetrisch auf ein Drittel dieses Wertes

festgelegt, d.h. auf die oben erwähnten 0,1 eV. Betrachtet man die Strukturen N1 und C090, so fällt auf, dass sie sich von den anderen Strukturen durch die hydrophile und hydrophobe Oberfläche unterscheiden: C090 ist hydrophil (40% der Oberfläche ist hydrophil), während die Struktur N1 hydrophob ist (60% der Oberfläche ist hydrophob).

### Die Interaktion von EPI-X4 und CXCR4



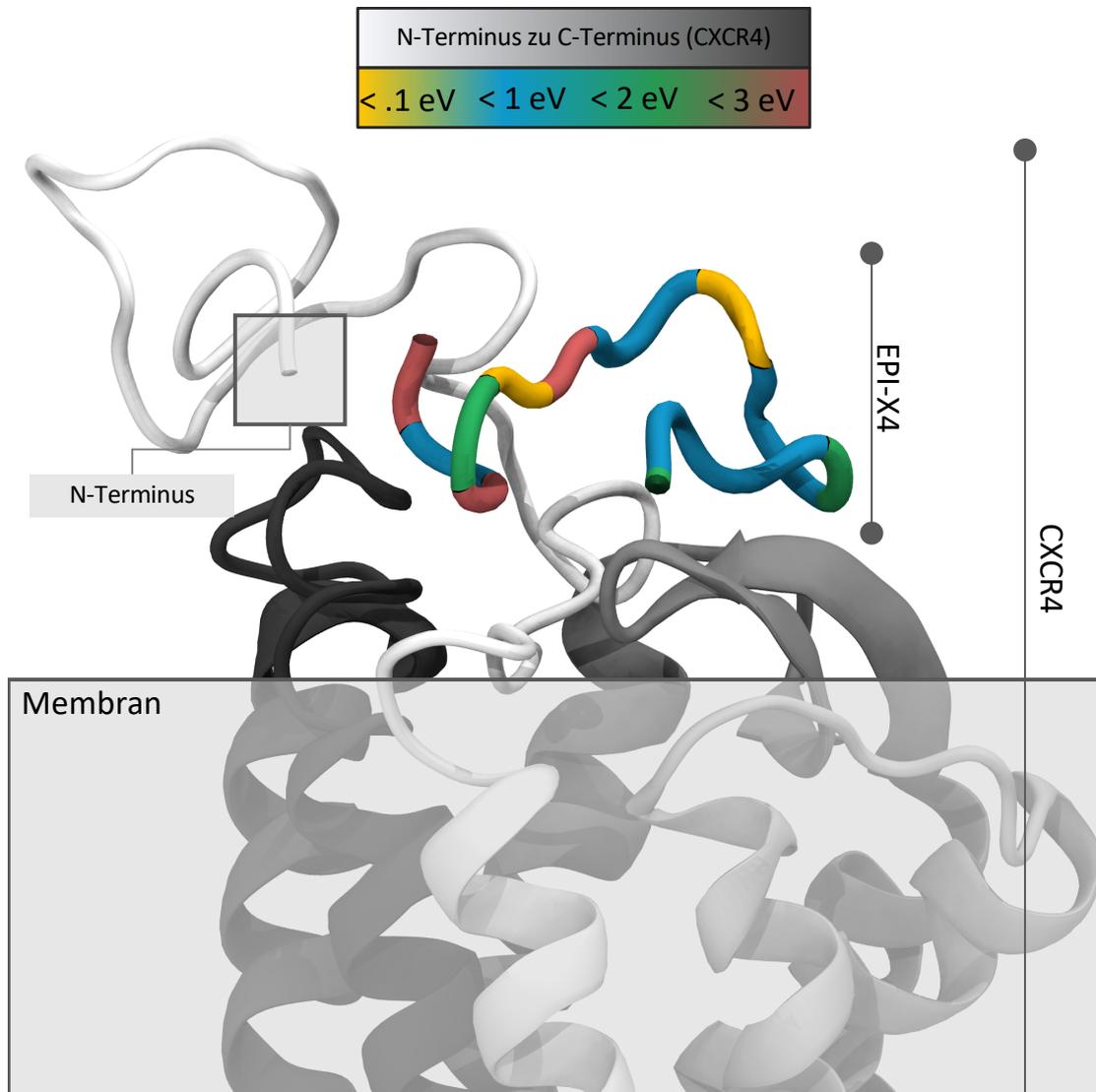
**Abbildung 8.5:** (a) VdW-Darstellung von CXCR4 (PDB-ID: 3ODU) (b) ReaxFF-basiertes Interaktionspotential von CXCR4 unter Verwendung einer Wasserstoffbrückenbindung als Sonde. Der hydrophobe, blau dargestellte, Bereich wäre in der Membran eingebettet (in der Simulation ist die Membran nicht explizit berücksichtigt). In (c) ist die anhand des Interaktionspotentials identifizierte wahrscheinlichste Andockstelle für das EPI-X4. Durch unabhängige Rechnungen konnte diese Stelle als Hauptinteraktionsort bestätigt werden.

Was den Andockprozess von EPI-X4 und CXCR4 betrifft, so werden die Wechselwirkung und ihre Intensität in der Regel durch die strukturellen Gruppen und Atome bestimmt, die sich auf der Außenseite der Peptide befinden. Für eine stabile Wechselwirkung muss die Verteilung von geladenen und ungeladenen Gruppen sowie Wasserstoffbindungsdonatoren und -akzeptoren zwischen dem entsprechenden EPI-X4-Konformator und dem CXCR4-Rezeptor komplementär sein. Abbildung 8.5 (a) zeigt eine Darstellung von CXCR4. In dieser

## 8 Interaktionen in Peptid-/Proteinsystemen

Darstellung nicht direkt sichtbar, aber vorhanden, besteht CXCR4 aus Untereinheiten mit sieben helikalen Strukturen, die die Zellmembran durchqueren und durch drei intrazelluläre und drei extrazelluläre Schleifen verbunden sind. Die Bereiche, die normalerweise von der Membran umgeben sind, sind meist hydrophob (blau, 8.5 (b)). Aus diesen Interaktionsdaten ist uns ein Bereich der CXCR4-Struktur besonders aufgefallen (8.5 (c)). In diesem, man kann es fast als Tasche bezeichnen, gab es hydrophile und hydrophobe Bereiche dicht beieinander. Wir hätten annehmen können, dass dieser Bereich wahrscheinlich der wichtigste ist. Lassen Sie uns ein späteres Ergebnis vorwegnehmen: Es erwies sich ebenfalls als richtig, aber wir haben diese Information im Folgenden nicht weiter verwendet. Wie hier berichtet gibt es sowohl für EPI-X4 als auch CXCR4 SASA Daten. Diese werden im Moment als Testobjekt für die SASA Anbindungsmethode verwendet. Die finalen Ergebnisse dieser Anwendung liegen noch nicht vor.

## 8.2 Der Rezeptor CXCR4 und sein endogener Antagonist EPI-X4



**Abbildung 8.6:** Schematische Darstellung des Andockens von EPI-X4 (farbig, Energie aufgelöst) an CXCR4 (weiß bis schwarz) (PDB-ID: 3ODU).

Unter Verwendung der vielversprechendsten (stabilen) Strukturen von EPI-X4, die zuvor identifiziert wurden (C001, C026, C054, C090, C125 und N1), wurden verschiedene mögliche Andockpositionen in Betracht gezogen: Auf der Grundlage eines kartesischen Gitters wurde EPI-X4 in  $x/y/z$ -Richtung verschoben und seine Position jeweils unabhängig im Schwerpunkt um die  $x,y,z$ -Achsen gedreht. Auch hier wurden jeweils Geometrieoptimierungen in ReaxFF durchgeführt. Es wurden nur Positionen mit einem Mindestabstand zwischen den Atomen von 1,3 Å simuliert, um eine nicht realistische atomare Überlappung zu verhindern. Zusätzlich wurden kurze MD (300 K, 10.000 fs) durchgeführt. Nur die oberen 15% der CXCR4-Atome waren nicht fixiert und konnten sich daher frei bewegen. Für die energetisch stabilste Struktur (Konformer 001) wurde keine solche mögliche Andockposition gefunden. Tatsächlich passt nur der Konformer C090 auf CXCR4, wie in Abbildung 8.6 zu sehen ist. Interessanterweise liegt dies an der Form der Struktur, einem langen und fast geraden Strang, der mit der Tasche des CXCR4 wechselwirkt, und einem kleinen schlaufenförmigen, nach außen weisenden losen Ende. MD-Simulationen, die auf dieser Position basieren, zeigen keine nennenswerten strukturellen Veränderungen, und auch die Interaktionsenergie nimmt nicht zu. Dies könnte auf ein stabiles energetisches lokales Minimum hinweisen. Es sollte jedoch erwähnt werden, dass bisher keine Molekulardynamik-Simulationen ohne fixierte Atome durchgeführt wurden, da dies außerhalb des Rahmens der vorliegenden Arbeit liegt. Dazu wäre es notwendig, die CXCR4-Struktur in eine Lipidmembran einzubetten, um strukturelle Relaxationen zu ermöglichen. Bisher wurden Berechnungen mit CXCR4 nur in der Gasphase durchgeführt, was die Notwendigkeit von fixierten Atomen zur Folge hatte. Die genaue Messung der Affinität und Wirksamkeit für Liganden ist sehr wichtig für die Medikamentenentwicklung und für die Grundlagen der Biologie. Folglich wurde die Struktur C090 von EPI-X4 durch die Analyse der zuvor erstellten Konformere hinsichtlich der Topologie der Oberfläche von Strukturgruppen und der räumlichen Anpassung an CXCR4 als gut geeignet für das Andocken an CXCR4 in der Gasphase identifiziert. Dieses Konformer ist insbesondere für Verbesserungsvorschläge mit dem Ziel potentere Peptide vorzuschlagen, interessant.<sup>2</sup>

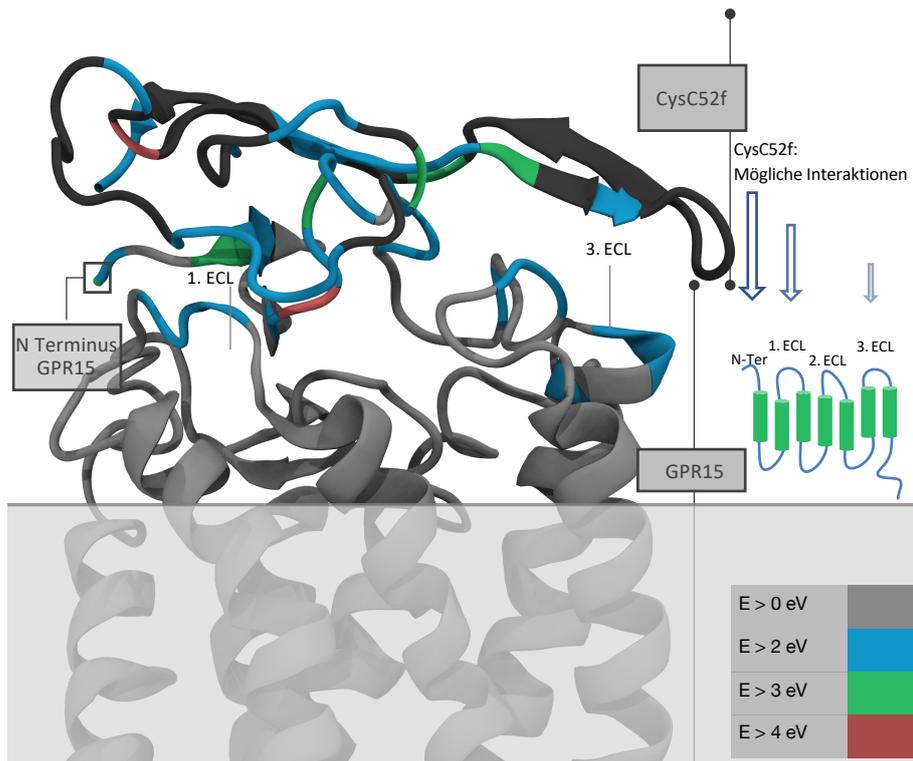
### 8.3 Der Rezeptor GPR15 und die Liganden CysC52f/GPR15L

Das letzte Kapitel handelt von GPR15, CysC52f und GPR15L. GPR15 ist ein G-gekoppeltes Rezeptorprotein, der eine Rolle bei der Schleimhautimmunität spielt und auch als Einstiegscofaktor für HIV und SIV dient. Um neue endo-

---

<sup>2</sup>Für die Entwicklung potenterer Peptide wurde ein Programm, das einen Austausch einer Aminosäure und den strukturellen Einfluss, der durch diesen Austausch induziert wird, von Andrey Sinyavskiy und mir in Python implementiert.

### 8.3 Der Rezeptor GPR15 und die Liganden CysC52f/GPR15L



**Abbildung 8.7:** Stabilste Interaktionsposition von CysC52f mit GPR15 auf Grundlage reaktiver MD-Simulationen (ReaxFF). Im Modell sind die Aminosäure-aufgelösten Wechselwirkungsenergien durch die Farbkodierung in der unteren rechten Skala hervorgehoben. Die Pfeile skizzieren die Interaktionsstärke. (in Anlehnung an [160])

gene Liganden zu entdecken, wurde eine aus dem Blut gewonnene Peptidbibliothek auf Inhibitoren der GPR15-vermittelten SIV-Infektion untersucht. Die experimentelle Arbeit wurde von Kirchhoff et al. gemacht. Dieser Ansatz identifizierte ein C-terminales Fragment von Cystatin C (CysC52f), das spezifisch die GPR15-abhängige HIV-1-, HIV-2- und SIV-Infektion mit  $IC_{50}$ -Werten im Bereich von 0,5 bis 2  $\mu$ M hemmt. Im Gegensatz dazu konnte der Chemokinligand GPR15L von GPR15 die Virusinfektion nicht hemmen. Experimentell wurde herausgefunden, dass antivirale Cystatin C-Fragmente von lysosomalen Kathepsinen erzeugt werden und den Eintritt von Viren verhindern, ohne die GPR15L-Signalübertragung zu beeinträchtigen. Die antiretrovirale Aktivität von CysC52f wurde in primären CD4+ T-Zellen bestätigt und ist in natürlichen, afenartigen Wirten nachgewiesen. So wurde ein starker endogener Inhibitor der GPR15-vermittelten HIV- und SIV-Infektion identifiziert, der die physiologische Funktion dieses G-Protein gekoppelten Rezeptors nicht beeinträchtigt. Weitere

Hintergründe und vor allem alle experimentellen Daten finden sich in der Arbeit von Kirchhoff et al.<sup>3</sup> Eine Untersuchung dieses GPR15/GPR15L/CysC52f Systems erfolgte unsererseits auf theoretischer Ebene. Basierend auf der vollständigen CysC-Struktur (*Protein Data Bank* Identifikationscode 3GAX), entnommen aus der Protein Daten Bank[161, 162] wurden die atomaren Ausgangspositionen des CysC52f-Modells ermittelt. Mögliche initiale GPR15-Atomkoordinaten wurden mit Phyre2 erstellt.[163], während die Wasserstoffterminierung mit Maestro[164] für pH 7 durchgeführt wurde. Die anfängliche Equilibrierung (300 K für 0,1 ns) wurde dann durch klassische MD mit der GROMACS[165] MD-Engine und dem nicht reaktiven Kraftfeld Amber99sb[166] durchgeführt. Danach wurden ReaxFF-Simulationen mit der Amsterdam Modeling Suite 2019[32] im NVT-Ensemble über 25 ps und Kopplung an ein Berendsen-Wärmebad (T=300 K mit einer Kopplungskonstante von 100 fs) durchgeführt. Zufällige Wechselwirkungsstrukturen zwischen GPR15 und CysC52f wurden generiert und vorselektiert, wobei die gesamte Systemenergie als Auswahlkriterium verwendet wurde. Für die stabilsten Systeme wurden reaktive MD-Simulationen durchgeführt, um die Interaktionsenergie und -morphologie zu bewerten. Danach wurden Aminosäure-aufgelöste Interaktionsenergien durch individuelle Entfernung von Aminosäuren aus dem Interaktionsmodell erhalten, gefolgt von der Auswertung der Energieänderungen. In Abbildung 8.7 ist die von dem Kraftfeld vorhergesagte stabilste Andockposition gezeigt. Farblich codiert ist die Interaktionsenergie. Diese findet sich weiterhin auch im Diagramm in Abbildung 8.8. Dort ist außerdem die Interaktion aufgetragen, welche die Anzahl an benachbarten Aminosäuren wiedergibt. Diese Interaktion sehen wir als Indikator für die strukturelle Wichtigkeit der Formgebung des Peptids. Jedoch sehen wir ihn als einen sehr weichen Indikator. Unsere Simulationen zeigten eine hauptsächliche Wechselwirkung von CysC52f mit dem N-Terminus sowie der ersten extrazellulären Schleife (engl. *extracellular loop*); weiterhin eine eher schwache Wechselwirkung mit der dritten extrazellulären Schleife. Aus diesem Diagramm in Abbildung 8.8 wurde ein Vorschlag einer Aminosäuresequenz abgeleitet, inwieweit die Interaktion bzw. die Wirkung von CysC52f verringert werden kann. Hierbei wurden experimentell Cys069, Lys094 und Gln100 jeweils durch ein Ala ersetzt. Diese Vorhersage konnte eine Absenkung der Aktivität (experimentell bestimmt) hervorrufen. Auch an dieser Stelle sei auf die GPR15 Veröffentlichung verwiesen. (siehe Fußnote 3)

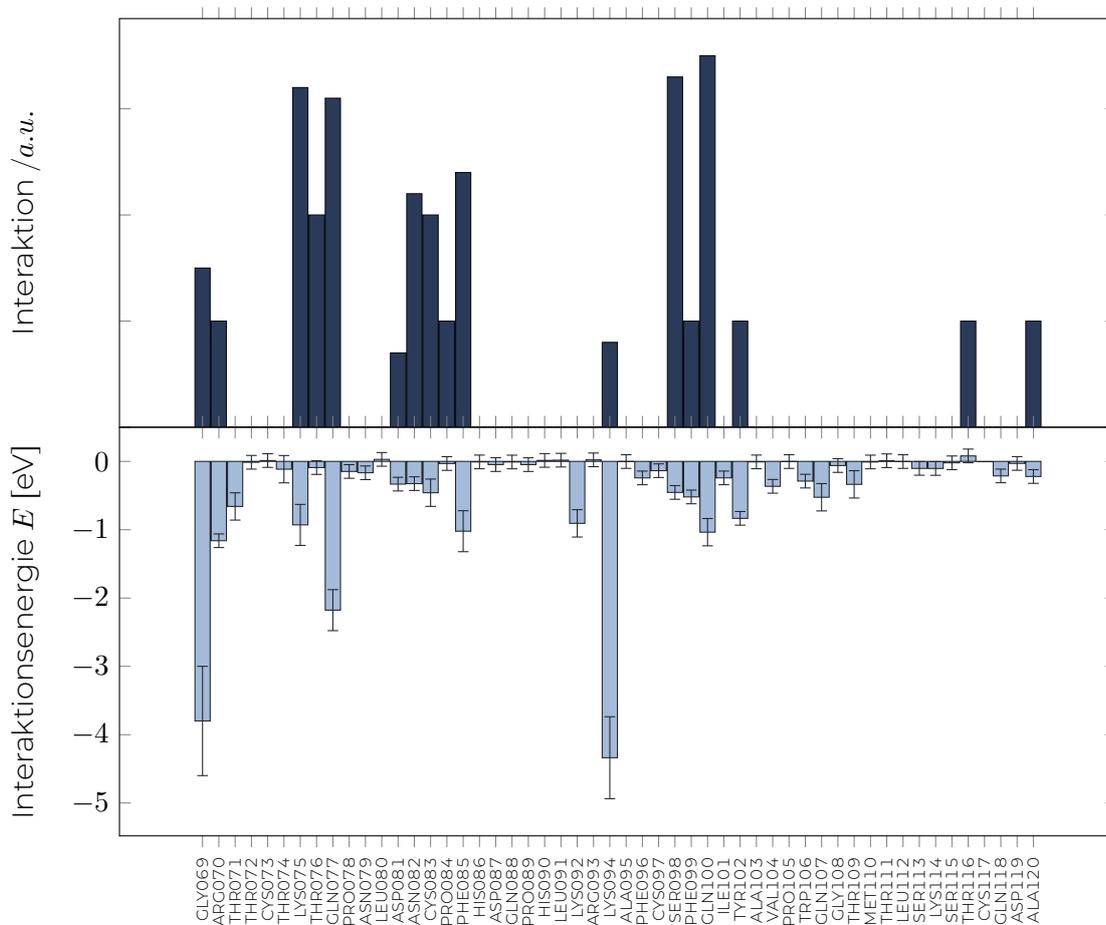
Analog dem Cys52f wurden Simulation der Bindung von GPR15L an GPR15 durchgeführt. Und auch hier zeigten die von uns durchgeführten Rechnungen ein dem Experiment sehr ähnliches Verhalten: GPR15L interagiert hauptsächlich mit der dritten extrazellulären Schleife. Dies ist in Abbildung 8.9 gezeigt.

Diese Ergebnisse sind in guter Übereinstimmung mit dem Experiment. Dies

---

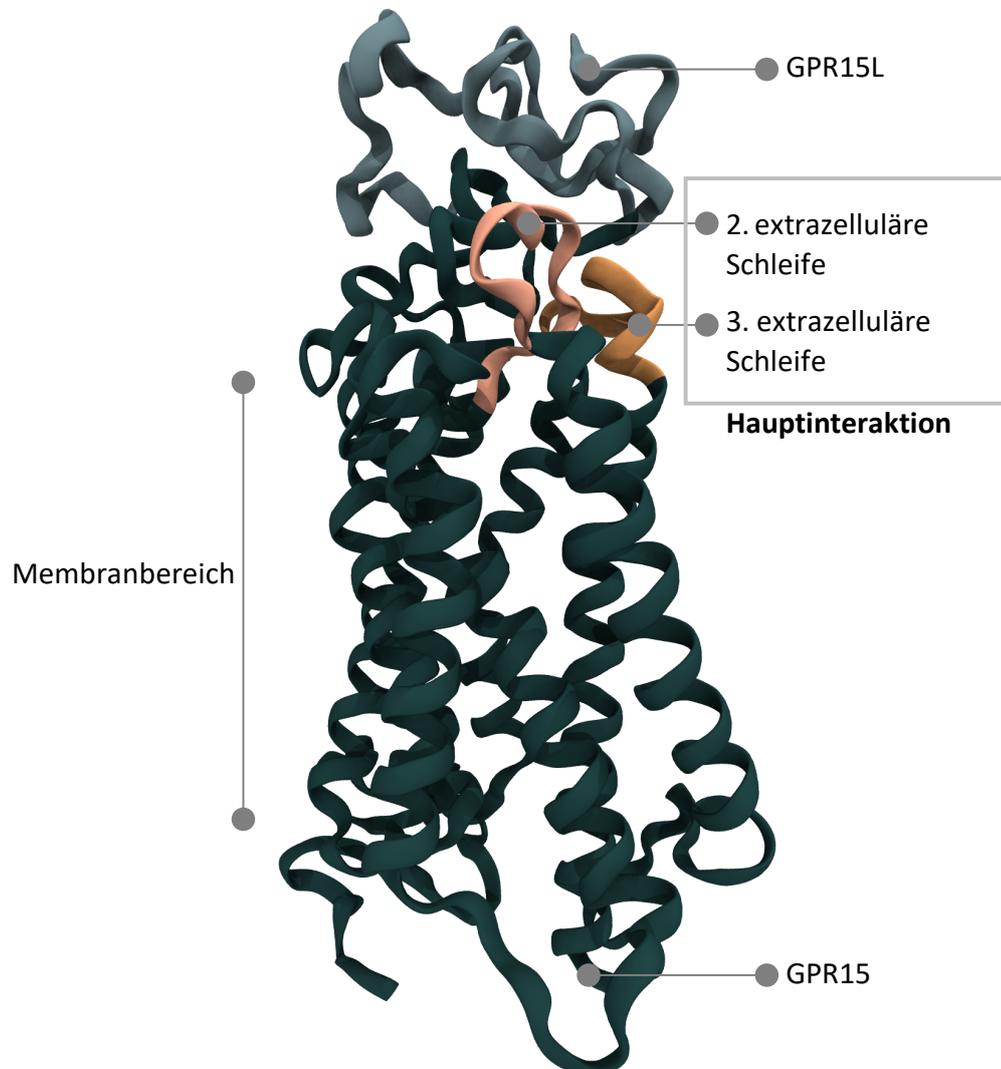
<sup>3</sup>Natural Cystatin C fragments inhibit GPR15-mediated HIV and SIV infection without interfering with GPR15L signaling von M. Hayn, A. Blötz, S. Vidal, N. Preising, A. Rodríguez, L. Ständker, S. Wiese, C. M Stürzel, M. Harms, R. Groß, C. Jung, M. Kiene, B. H. Hahn, T. Jacob, S. Pöhlmann, W. Forssmann, J. Münch, K. MJ Sparrer, K. Seuwen, F. Kirchhoff, eingereicht in Cell Reports.

### 8.3 Der Rezeptor GPR15 und die Liganden CysC52f/GPR15L



**Abbildung 8.8:** Vorgeschlagene Interaktionsenergien und Interaktion zwischen CysC52f mit GPR15 auf der Grundlage reaktiver Molekulardynamik-Simulationen (ReaxFF). (in Anlehnung an [160])

erscheint zunächst trivial. Bei genauerer Betrachtung sind dies bemerkenswerte Ergebnisse, da es keine GPR15 Struktur gab. Diese haben wir zwar mit Phyre2 erstellt, die letztliche Bewertung erfolgte anhand unseres Kraftfeldes. Auch die Erstellung der dreidimensionalen CysC52f Struktur sowie die Bewertung der Kandidaten gingen rein auf die Kraftfeldsimulationen zurück. Die letztliche Anbindung, sowohl von dem GPR15L als auch von dem CysC52f, wurde auf Grundlage dieser Kraftfeldsimulationen bestimmt. Obwohl jede Struktur nur anhand des Kraftfeldes bewertet wurde, gibt es eine signifikante Übereinstimmung mit dem Experiment.



**Abbildung 8.9:** Schematische Darstellung von GPR15L (grau) gebunden an GPR15 (grün). Farblich hervorgehoben sind der 2. und 3. extrazelluläre Loop (rot und gelb) von GPR15.

Diese Arbeit liefert Details zur Dynamik der Interaktionen an Phasengrenze. Forschungsfragen wurden in mehrere kleine Zwischenziele unterteilt. Am Beispiel von Platin/Wasser wurde ein Modell zur Untersuchung der Grenzfläche zwischen flüssiger und fester Phase entwickelt. Zunächst wurde die 2PT-Methode adaptiert, um Aussagen bzw. eine Beschreibung dieser Phasengrenze vornehmen zu können. Diese Beschreibung wurde durch die SASA-Methode komplettiert, die komplexe Zusammenhänge kompakt und verständlich zusammenfasst. Mithilfe der SASA-Methode konnten Interaktionen vorhergesagt werden, die von Platinanopartikeln, über Plasma induzierte Proteinmodifikationen bis hin zur Peptid/Proteininteraktion eine breite Anwendung gefunden haben. Diese Peptid/Proteininteraktionen wurden an Proteinen der Klasse der G-gekoppelten Rezeptorproteine weiter vorangetrieben. Letztlich waren die verwendeten Methoden so genau, dass theoretisch getroffene Vorhersagen experimentell bestätigt worden sind. Insbesondere können diese Methoden nun verwendet werden, um potentere Wirkstoffkandidaten zu entwickeln.

Ein elektrochemisches Potential wurde bis jetzt nicht in den Simulationen berücksichtigt. Im Moment wird an der Umsetzung dieses elektrochemischen Potentials gearbeitet. Aus GCMC Studien wurde die für ein bestimmtes elektrochemisches Potential wahrscheinlichste Struktur vorhergesagt. Aufbauend auf diesen Strukturen (Oxidstrukturen von Platin) soll das Modell selbstkonsistent um Ladungen sowohl der Oberfläche als auch der Elektrolytphase erweitert werden. Auch hier soll der GCMD Algorithmus verwendet werden. Ziel ist es, sowohl den Elektrolyten, als auch die auf der Oberfläche stattfindenden Reaktionen zeit- und ortsabhängig für unterschiedliche elektrochemische Potentiale zu untersuchen. Diese zeit- und ortsabhängige Reaktionsuntersuchung ist schon für reine Platinoberflächen (kein Oberflächenoxid) abgeschlossen und wird im Moment im Rahmen des Multiskalenansatzes mithilfe von höherwertigen Methoden (DFT) validiert. Insgesamt verspricht dieses Teilprojekt noch einige spannende Einblicke und Anwendungen der in dieser Arbeit entwickelten Methoden.

Das Proteinprojekt zeigte sehr gute Übereinstimmungen zwischen Theorie und Experiment. Dies geht von der Vorhersage von plasmainduzierten Aminosäuremodifikationen über das EPI-X4/CXCR4 System hin zum CysC52f/GPR15 System. Bei den Plasmamodifikationen waren sowohl eine Ausgangsstruktur als auch mögliche Interaktionsprodukte bekannt. Das Besondere an diesem Plasmaprojekt war die indirekte Berücksichtigung von Plasma. Beim zweiten System, EPI-X4/CXCR4, lag zumindest die Struktur von CXCR4 hochaufgelöst vor. Hier lag der Fokus allein auf EPI-X4 und dessen Charakterisierung. Für CysC52f und GPR15 gab es keine Struktur, sondern jeweils nur eine Aminosäuresequenz. Dennoch konnte anhand eines reaktiven Kraftfeldes eine wahrscheinliche Struktur theoretisch vorhergesagt, und experimentell bestä-

tigt werden. Der nächste Schritt für die beiden letztgenannten Systeme ist nun potentere Peptidkandidaten vorherzusagen. Begonnen wurde dies durch die Entwicklung der *Anbindungsmethode* und einem Programm, mit dem Aminosäuren in der 3D-Struktur ausgetauscht werden können.

# Literatur

- [1] S. Srinivasan. „Electrode/electrolyte interfaces: Structure and kinetics of charge transfer“. *Fuel Cells*. Springer, 2006, S. 27–92.
- [2] P. Bartlett. *Bioelectrochemistry*. John Wiley & Sons, 2008.
- [3] G. Wedler. *Lehrbuch der Physikalischen Chemie, 5. Auflage, 2004*.
- [4] A. Tiselius. „A new apparatus for electrophoretic analysis of colloidal mixtures“. *Transactions of the Faraday Society* 33 (1937), S. 524–531.
- [5] F. Jensen. *Introduction to Computational Chemistry*. John Wiley & Sons, 2007.
- [6] J. E. Mueller, D. Fantauzzi und T. Jacob. „Multiscale Modeling of Electrochemical Systems“. *Electrocatalysis*. Wiley-VCH, 2013, S. 1–74.
- [7] J. G. Lee. *Computational materials science: an introduction*. CRC press, 2016.
- [8] J. C. Kendrew, G. Bodo, H. M. Dintzis, R. Parrish, H. Wyckoff und D. C. Phillips. „A three-dimensional model of the myoglobin molecule obtained by x-ray analysis“. *Nature* 181.4610 (1958), S. 662–666.
- [9] P. W. Atkins und J. De Paula. *Physikalische Chemie*. John Wiley & Sons, 2013.
- [10] M. Mulisch und U. Welsch. *Romeis-Mikroskopische Technik*. Springer-Verlag, 2015.
- [11] A. van Duin. „Reactive Force Fields: Concepts of ReaxFF“. *Computational Methods in Catalysis and Materials Science*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2009, S. 167–181.
- [12] P. Hohenberg und W. Kohn. „Inhomogeneous Electron Gas“. *Physical Review* 136 (3B Nov. 1964), S. 864–871.
- [13] J. Reinhold. *Quantentheorie der Moleküle: Eine Einführung*. Studienbücher Chemie. Springer Fachmedien Wiesbaden, 2012.
- [14] W. Kohn und L. J. Sham. „Self-Consistent Equations Including Exchange and Correlation Effects“. *Physical Review* 140 (4A Nov. 1965), A1133–A1138.
- [15] P. Atkins und R. Friedman. *Molecular Quantum Mechanics*. OUP Oxford, 2011.
- [16] J. P. Perdew, K. Schmidt u. a. „Density functional theory and its application to materials“. *Van Doren, V* (2001), S. 1–20.
- [17] S. F. Sousa, P. A. Fernandes und M. J. Ramos. „General performance of density functionals“. *The Journal of Physical Chemistry A* 111.42 (2007), S. 10439–10452.

## Literatur

- [18] A. D. Becke. „Density-functional exchange-energy approximation with correct asymptotic behavior“. *Phys. Rev. A* 38.6 (1988), S. 3098–3100.
- [19] C. Lee, W. Yang und R. G. Parr. „Development of the Colle-Salvetti correlation-energy formula into a functional of the electron density“. *Phys. Rev. B* 37.2 (Jan. 1988), S. 785–789.
- [20] S. H. Vosko, L. Wilk und M. Nusair. „Accurate spin-dependent electron liquid correlation energies for local spin density calculations: a critical analysis“. *Can. J. Phys.* 58.8 (1980), S. 1200–1211.
- [21] L. Nilsson und M. Karplus. „Empirical energy functions for energy minimization and dynamics of nucleic acids“. *Journal of Computational Chemistry* 7.5 (1986), S. 591–616.
- [22] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, D. M. Ferguson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell und P. A. Kollman. „A Second Generation Force Field for the Simulation of Proteins, Nucleic Acids, and Organic Molecules“. *Journal of the American Chemical Society* 117.19 (1995), S. 5179–5197.
- [23] M. F. Russo und A. C. van Duin. „Atomistic-scale simulations of chemical reactions: Bridging from quantum chemistry to engineering“. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 269.14 (2011). Computer Simulations of Radiation Effects in Solids, S. 1549–1554.
- [24] A. C. T. van Duin, S. Dasgupta, F. Lorant und W. A. Goddard. „ReaxFF: A Reactive Force Field for Hydrocarbons“. *The Journal of Physical Chemistry A* 105.41 (2001), S. 9396–9409.
- [25] T. P. Senftle, S. Hong, M. M. Islam, S. B. Kylasa, Y. Zheng, Y. K. Shin, C. Junkermeier, R. Engel-Herbert, M. J. Janik, H. M. Aktulga, T. Verstraelen, A. Grama und A. C. T. van Duin. „The ReaxFF reactive force-field: development, applications and future directions“. *NPJ Computational Materials* 2 (2016), S. 15011.
- [26] W. J. Mortier, S. K. Ghosh und S. Shankar. „Electronegativity-equalization method for the calculation of atomic charges in molecules“. *Journal of the American Chemical Society* 108.15 (1986), S. 4315–4320.
- [27] G. O. A. Janssens, B. G. Baekelandt, H. Toufar, W. J. Mortier und R. A. Schoonheydt. „Comparison of Cluster and Infinite Crystal Calculations on Zeolites with the Electronegativity Equalization Method (EEM)“. *The Journal of Physical Chemistry* 99.10 (1995), S. 3251–3258.
- [28] A. K. Rappe und W. A. Goddard. „Charge equilibration for molecular dynamics simulations“. *The Journal of Physical Chemistry* 95.8 (1991), S. 3358–3363.
- [29] P. M. Morse. „Diatomic Molecules According to the Wave Mechanics. II. Vibrational Levels“. *Physical Review* 34 (1 Juli 1929), S. 57–64.

- [30] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, A. DiNola und J. R. Haak. „Molecular dynamics with coupling to an external bath“. *J Chem Phys* 81.8 (1984), S. 3684.
- [31] S. Nosé. „A unified formulation of the constant temperature molecular dynamics methods“. *The Journal of Chemical Physics* 81.1 (1984), S. 511–519.
- [32] E. J. Baerends, T. Ziegler, A. J. Atkins, J. Autschbach, D. Bashford, O. Basseggio, A. Berces, F. M. Bickelhaupt, C. Bo, P. M. Boerritger, L. Cavallo, C. Daul, D. P. Chong, D. V. Chulhai, L. Deng, R. M. Dickson, J. M. Dieterich, D. E. Ellis, M. van Faassen, A. Ghysels, A. Giammona, S. J. A. van Gisbergen, A. Goetz, A. W. Goetz, S. Gusarov, F. E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C. R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J. W. Kaminski, G. van Kessel, C. Koenig, F. Kootstra, A. Kovalenko, M. Krykunov, E. van Lenthe, D. A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S. M. Morton, J. Neugebauer, V. P. Nicu, L. Noodleman, V. P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C. A. Peeples, P. H. T. Philipsen, D. Post, C. C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W. Ravenek, J. I. Rodriguez, P. Ros, R. Rueger, P. R. T. Schipper, D. Schluens, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J. S. Seldenthuis, M. Seth, J. G. Snijders, M. Sola, S. M., M. Swart, D. Swerhone, G. te Velde, V. Tognetti, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T. A. Wesolowski, E. M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S. K. Wolff, T. K. Woo und A. L. Yakovlev. *ADF2019, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands*, <https://www.scm.com>.
- [33] S. Mahajan, J. Richardson, T. Brown und P. N. Bartlett. „SERS-melting: a new method for discriminating mutations in DNA sequences.“ *J. Am. Chem. Soc.* 130.46 (Nov. 2008), S. 15589–601.
- [34] R. P. Johnson, J. A. Richardson, T. Brown und P. N. Bartlett. „A label-free, electrochemical SERS-based assay for detection of DNA hybridization and discrimination of mutations“. *Journal of the American Chemical Society* 134.34 (2012), S. 14099–14107.
- [35] E. Papadopoulou, N. Gale, J. Thompson, T. Fleming, T. Brown und P. Bartlett. „Specifically horizontally tethered DNA probes on Au surfaces allow labelled and label-free DNA detection using SERS and electrochemically driven melting“. *Chemical science* 7.1 (2016), S. 386–393.
- [36] D. K. Corrigan, N. Gale, T. Brown und P. N. Bartlett. „Analysis of short tandem repeats by using SERS monitoring and electrochemical melting“. *Angewandte Chemie* 122.34 (2010), S. 6053–6056.
- [37] E. Papadopoulou, M. Meneghello, P. Marafini, R. P. Johnson, T. Brown und P. N. Bartlett. „The effect of temperature on electrochemically driven denaturation monitored by SERS“. *Bioelectrochemistry* 106 (2015), S. 353–358.

## Literatur

- [38] C. C. W. Verlackt, E. C. Neyts, T. Jacob, D. Fantauzzi, M. Golkaram, Y.-K. Shin, A. C. T. van Duin und A. Bogaerts. „Atomic-scale insight into the interactions between hydroxyl radicals and DNA in solution using the ReaxFF reactive force field“. *New Journal of Physics* 17.10 (Okt. 2015), S. 103005.
- [39] T. Lazaridis und M. Karplus. *The Journal of Chemical Physics* 105 (1996), S. 4294.
- [40] L. Wang, R. Abel, R. A. Friesner und B. J. Berne. „Thermodynamic Properties of Liquid Water: An Application of a Nonparametric Approach to Computing the Entropy of a Neat Fluid“. *Journal of Chemical Theory and Computation* 5.6 (2009), S. 1462–1473.
- [41] R. Sharma, M. Agarwal und C. Chakravarty. „Estimating the entropy of liquids from atom–atom radial distribution functions: silica, beryllium fluoride and water“. *Molecular Physics* 106.15 (2008), S. 1925–1938.
- [42] M. D. Tyka, R. B. Sessions und A. R. Clarke. „Absolute Free-Energy Calculations of Liquids Using a Harmonic Reference State“. *The Journal of Physical Chemistry B* 111.32 (2007), S. 9571–9580.
- [43] R. H. Henchman. „Free energy of liquid water from a computer simulation via cell theory“. *The Journal of Chemical Physics* 126.6 (2007), S. 064504.
- [44] I. Andricioaei und M. Karplus. „On the calculation of entropy from covariance matrices of the atomic fluctuations“. *The Journal of Chemical Physics* 115.14 (2001), S. 6289–6292.
- [45] S.-T. Lin, M. Blanco und W. A. Goddard. „The two-phase model for calculating thermodynamic properties of liquids from molecular dynamics: Validation for the phase diagram of Lennard-Jones fluids“. *The Journal of Chemical Physics* 119.22 (2003), S. 11792–11805.
- [46] S.-T. Lin, P. K. Maiti und W. A. Goddard. „Two-Phase Thermodynamic Model for Efficient and Accurate Absolute Entropy of Water from Molecular Dynamics Simulations“. *The Journal of Physical Chemistry B* 114.24 (2010), S. 8191–8198.
- [47] T. A. Pascal, S.-T. Lin und W. A. Goddard III. „Thermodynamics of liquids: standard molar entropies and heat capacities of common solvents from 2PT molecular dynamics“. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 13 (1 2011), S. 169–181.
- [48] T. A. Pascal, R. Abrol, R. Mittal, Y. Wang, N. V. Prasadarao und W. A. Goddard. „Experimental Validation of the Predicted Binding Site of Escherichia coli K1 Outer Membrane Protein A to Human Brain Microvascular Endothelial Cells: IDENTIFICATION OF CRITICAL MUTATIONS THAT PREVENT E. COLI MENINGITIS“. *The Journal of Biological Chemistry* 285.48 (Nov. 2010), S. 37753–37761.

- [49] A. Bobylev. „The Chapman-Enskog and Grad methods for solving the Boltzmann equation“. *DoSSR* 262.1 (1982), S. 71–75.
- [50] T. Sun, J. Xian, H. Zhang, Z. Zhang und Y. Zhang. „Two-phase thermodynamic model for computing entropies of liquids reanalyzed“. *The Journal of Chemical Physics* 147.19 (2017), S. 194505.
- [51] *From the NIST website, <http://webbook.nist.gov/chemistry/>: Chase MW Jr (1998) NIST-JANAF Thermochemical tables, 4th edn. J Phys Chem Ref Data, Monograph 9, 1–1951.*
- [52] G. Kresse und J. Furthmüller. „Efficiency of ab-initio total energy calculations for metals and semiconductors using a plane-wave basis set“. *Computational Materials Science* 6.1 (1996), S. 15–50.
- [53] J. Wellendorff, K. T. Lundgaard, A. Møgelhøj, V. Petzold, D. D. Landis, J. K. Nørskov, T. Bligaard und K. W. Jacobsen. „Density functionals for surface science: Exchange-correlation model development with Bayesian error estimation“. *Physical Review B* 85.23 (2012), S. 235149.
- [54] A. H. Larsen, J. J. Mortensen, J. Blomqvist, I. E. Castelli, R. Christensen, M. Dułak, J. Friis, M. N. Groves, B. Hammer, C. Hargus u. a. „The atomic simulation environment—a Python library for working with atoms“. *Journal of Physics: Condensed Matter* 29.27 (2017), S. 273002.
- [55] D. Fantauzzi, J. Bandlow, L. Sabo, J. E. Mueller, A. C. T. van Duin und T. Jacob. „Development of a ReaxFF potential for Pt–O systems describing the energetics and dynamics of Pt-oxide formation“. *Phys. Chem. Chem. Phys.* 16 (42 2014), S. 23118–23133.
- [56] B. Kirchhoff, L. Braunwarth, C. Jung, H. Jónsson, D. Fantauzzi und T. Jacob. „Simulations of the Oxidation and Degradation of Platinum Electrocatalysts“. *Small* 16.5 (2020), S. 1905159.
- [57] T. E. Gorelik, R. Neder, M. W. Terban, Z. Lee, X. Mu, C. Jung, T. Jacob und U. Kaiser. „Towards quantitative treatment of electron pair distribution function“. *Acta Crystallographica Section B* 75.4 (Aug. 2019), S. 532–549.
- [58] H. J. C. Berendsen, J. P. M. Postma, W. F. van Gunsteren, a. DiNola und J. R. Haak. „Molecular dynamics with coupling to an external bath“. *J. Chem. Phys.* 81.8 (1984), S. 3684.
- [59] E. U. Franck. „J. D. Cox, D. D. Wagman, V. A. Medvedev: CODATA — Key Values for Thermodynamics, aus der Reihe: CODATA, Series on Thermodynamic Properties“. *Berichte der Bunsengesellschaft für physikalische Chemie* 94.1 (1990), S. 93–93.
- [60] T. A. Pascal, D. Schärf, Y. Jung und T. D. Kühne. „On the absolute thermodynamics of water from computer simulations: A comparison of first-principles molecular dynamics, reactive and empirical force fields“. *The Journal of Chemical Physics* 137.24 (2012), S. 244507.

## Literatur

- [61] S. Schnur und A. Groß. „Properties of metal–water interfaces studied from first principles“. *New Journal of Physics* 11.12 (Dez. 2009), S. 125003.
- [62] S. Sakong, K. Forster-Tonigold und A. Groß. „The structure of water at a Pt(111) electrode and the potential of zero charge studied from first principles“. *The Journal of Chemical Physics* 144.19 (2016), S. 194701.
- [63] S. Schnur und A. Gross. „Properties of metal–water interfaces studied from first principles“. *New Journal of Physics* 11 (Dez. 2009), S. 125003.
- [64] A. C. Antony, T. Liang und S. B. Sinnott. „Nanoscale Structure and Dynamics of Water on Pt and Cu Surfaces from MD Simulations“. *Langmuir* 34.39 (2018), S. 11905–11911.
- [65] S. Nie, P. J. Feibelman, N. C. Bartelt und K. Thürmer. „Pentagons and Heptagons in the First Water Layer on Pt(111)“. *Phys. Rev. Lett.* 105 (2 Juli 2010), S. 026102.
- [66] S. Standop, A. Redinger, M. Morgenstern, T. Michely und C. Busse. „Molecular structure of the H<sub>2</sub>O wetting layer on Pt(111)“. *Phys. Rev. B* 82 (16 Okt. 2010), S. 161412.
- [67] S. Standop, M. Morgenstern, T. Michely und C. Busse. „H<sub>2</sub>O on Pt(111): structure and stability of the first wetting layer“. *Journal of Physics: Condensed Matter* 24.12 (März 2012), S. 124103.
- [68] T. Jacob und W. A. Goddard. „Agostic Interactions and Dissociation in the First Layer of Water on Pt(111)“. *Journal of the American Chemical Society* 126.30 (2004), S. 9360–9368.
- [69] F. Cheng und J. Chen. „Metal–air batteries: from oxygen reduction electrochemistry to cathode catalysts“. *Chemical Society Reviews* 41.6 (2012), S. 2172–2192.
- [70] H. Puliyalil, D. L. Jurković, V. D. Dasireddy und B. Likozar. „A review of plasma-assisted catalytic conversion of gaseous carbon dioxide and methane into value-added platform chemicals and fuels“. *RSC advances* 8.48 (2018), S. 27481–27508.
- [71] J. Wu und H. Yang. „Platinum-based oxygen reduction electrocatalysts“. *Accounts of chemical research* 46.8 (2013), S. 1848–1857.
- [72] S. Zhang, X.-Z. Yuan, J. N. C. Hin, H. Wang, K. A. Friedrich und M. Schulze. „A review of platinum-based catalyst layer degradation in proton exchange membrane fuel cells“. *Journal of Power Sources* 194.2 (2009), S. 588–600.
- [73] J. C. Meier, C. Galeano, I. Katsounaros, J. Witte, H. J. Bongard, A. A. Topalov, C. Baldizzone, S. Mezzavilla, F. Schüth und K. J. Mayrhofer. „Design criteria for stable Pt/C fuel cell catalysts“. *Beilstein journal of nanotechnology* 5.1 (2014), S. 44–67.

- [74] A. Morozan, B. Joussetme und S. Palacin. „Energy Environ“. *Sci* 4.1238-1254 (2011).
- [75] P. Strasser. „Catalysts by platonic design“. *Science* 349.6246 (2015), S. 379–380.
- [76] M. Shao, A. Peles und K. Shoemaker. „Electrocatalysis on platinum nanoparticles: particle size effect on oxygen reduction reaction activity“. *Nano letters* 11.9 (2011), S. 3714–3719.
- [77] G. Tritsarlis, J. Greeley, J. Rossmeisl und J. K. Nørskov. „Atomic-scale modeling of particle size effects for the oxygen reduction reaction on Pt“. *Catalysis letters* 141.7 (2011), S. 909–913.
- [78] E. Skúlason, A. A. Faraj, L. Kristinsdóttir, J. Hussain, A. L. Garden und H. Jónsson. „Catalytic Activity of Pt Nano-Particles for H<sub>2</sub> Formation“. *Topics in Catalysis* 57.1-4 (2014), S. 273–281.
- [79] N. Tian, Z.-Y. Zhou und S.-G. Sun. „Platinum metal catalysts of high-index surfaces: from single-crystal planes to electrochemically shape-controlled nanoparticles“. *The Journal of Physical Chemistry C* 112.50 (2008), S. 19801–19817.
- [80] N. Seriani, W. Pompe und L. C. Ciacchi. „Catalytic oxidation activity of Pt<sub>3</sub>O<sub>4</sub> surfaces and thin films“. *The Journal of Physical Chemistry B* 110.30 (2006), S. 14860–14869.
- [81] D. Fantauzzi, S. Krick Calderón, J. E. Mueller, M. Grabau, C. Papp, H.-P. Steinrück, T. P. Senftle, A. C. van Duin und T. Jacob. „Growth of Stable Surface Oxides on Pt (111) at Near-Ambient Pressures“. *Angewandte Chemie International Edition* 56.10 (2017), S. 2594–2598.
- [82] T. P. Senftle, R. J. Meyer, M. J. Janik und A. C. van Duin. „Development of a ReaxFF potential for Pd/O and application to palladium oxide formation“. *The Journal of Chemical Physics* 139.4 (2013), S. 044109.
- [83] T. P. Senftle, A. C. van Duin und M. J. Janik. „Determining in situ phases of a nanoparticle catalyst via grand canonical Monte Carlo simulations with the ReaxFF potential“. *Catalysis Communications* 52 (2014), S. 72–77.
- [84] E. J. Baerends, T. Ziegler, A. J. Atkins, J. Autschbach, D. Bashford, O. Bassetto, A. Berces, F. M. Bickelhaupt, C. Bo, P. M. Boerritger, L. Cavallo, C. Daul, D. P. Chong, D. V. Chulhai, L. Deng, R. M. Dickson, J. M. Dieterich, D. E. Ellis, M. van Faassen, A. Ghysels, A. Giammona, S. J. A. van Gisbergen, A. Goetz, A. W. Goetz, S. Gusarov, F. E. Harris, P. van den Hoek, Z. Hu, C. R. Jacob, H. Jacobsen, L. Jensen, L. Joubert, J. W. Kaminski, G. van Kessel, C. Koenig, F. Kootstra, A. Kovalenko, M. Krykunov, E. van Lenthe, D. A. McCormack, A. Michalak, M. Mitoraj, S. M. Morton, J. Neugebauer, V. P. Nicu, L. Noodleman, V. P. Osinga, S. Patchkovskii, M. Pavanello, C. A. Peeples, P. H. T. Philipsen, D. Post, C. C. Pye, H. Ramanantoanina, P. Ramos, W.

Ravenek, J. I. Rodriguez, P. Ros, R. Rueger, P. R. T. Schipper, D. Schluens, H. van Schoot, G. Schreckenbach, J. S. Seldenthuis, M. Seth, J. G. Snijders, M. Sola, S. M., M. Swart, D. Swerhone, G. te Velde, V. Tognetti, P. Vernooijs, L. Versluis, L. Visscher, O. Visser, F. Wang, T. A. Wesolowski, E. M. van Wezenbeek, G. Wiesenekker, S. K. Wolff, T. K. Woo und A. L. Yakovlev. *ADF2017, SCM, Theoretical Chemistry, Vrije Universiteit, Amsterdam, The Netherlands*, <https://www.scm.com>.

- [85] T. Jacob. „Theoretical investigations on the potential-induced formation of Pt-oxide surfaces“. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 607.1-2 (2007), S. 158–166.
- [86] T. P. Senftle, S. Hong, M. M. Islam, S. B. Kylasa, Y. Zheng, Y. K. Shin, C. Junkermeier, R. Engel-Herbert, M. J. Janik, H. M. Aktulga, T. Verstraelen, A. Grama und A. C. T. van Duin. „The ReaxFF reactive force-field: development, applications and future directions“. *Computational Materials* 2.2015 (2016), S. 15011.
- [87] Y. Han, D. Jiang, J. Zhang, W. Li, Z. Gan und J. Gu. „Development, applications and challenges of ReaxFF reactive force field in molecular simulations“. *Frontiers of Chemical Science and Engineering* 10.1 (März 2016), S. 16–38.
- [88] A. C. T. van Duin, S. Dasgupta, F. Lorant und G. W. A. „ReaxFF: A Reactive Force Field for Hydrocarbons“. *Journal of Physical Chemistry A* 105.41 (2001), S. 9396–9409.
- [89] K. Chenoweth, A. C. T. van Duin und W. A. Goddard. „ReaxFF Reactive Force Field for Molecular Dynamics Simulations of Hydrocarbon Oxidation“. *The Journal of Physical Chemistry A* 112.5 (2008), S. 1040–1053.
- [90] T. P. Senftle, R. J. Meyer, M. J. Janik und A. C. T. van Duin. „Development of a ReaxFF potential for Pd/O and application to palladium oxide formation“. *The Journal of Chemical Physics* 139.4 (2013), S. 044109.
- [91] P. Valentini, T. E. Schwartzentruber und I. Cozmuta. „ReaxFF Grand Canonical Monte Carlo simulation of adsorption and dissociation of oxygen on platinum (111)“. *Surface Science* 605.23 (2011), S. 1941–1950.
- [92] R. J. Wolf, M. W. Lee, R. C. Davis, P. J. Fay und J. R. Ray. „Pressure-composition isotherms for palladium hydride“. *Phys. Rev. B* 48 (17 Nov. 1993), S. 12415–12418.
- [93] S. C. James, J. Hamilton und W. G. Wolfer. „Diffusional exchange of isotopes in a metal hydride sphere“. *Chemical Engineering Science* 68.1 (2012), S. 250–257.
- [94] M. W. Lee, R. J. Wolf und J. R. Ray. „Atomistic calculations of hydrogen loading in palladium“. *Journal of Alloys and Compounds* 231.1 (1995), S. 343–346.

- [95] T. Çağın und B. M. Pettitt. „Molecular dynamics with a variable number of molecules“. *Molecular Physics* 72.1 (1991), S. 169–175.
- [96] R. M. Shroll und D. E. Smith. „Molecular dynamics simulations in the grand canonical ensemble: Formulation of a bias potential for umbrella sampling“. *The Journal of Chemical Physics* 110.17 (1999), S. 8295–8302.
- [97] C. Lo und B. Palmer. „Alternative Hamiltonian for molecular dynamics simulations in the grand canonical ensemble“. *The Journal of Chemical Physics* 102.2 (1995), S. 925–931.
- [98] M. Lupkowski und F. van Swol. „Ultrathin films under shear“. *The Journal of Chemical Physics* 95.3 (1991), S. 1995–1998.
- [99] A. Papadopoulou, E. D. Becker, M. Lupkowski und F. van Swol. „Molecular dynamics and Monte Carlo simulations in the grand canonical ensemble: Local versus global control“. *The Journal of Chemical Physics* 98.6 (1993), S. 4897–4908.
- [100] G. S. Heffelfinger und F. v. Swol. „Diffusion in Lennard-Jones fluids using dual control volume grand canonical molecular dynamics simulation (DCV-GCMD)“. *The Journal of Chemical Physics* 100.10 (1994), S. 7548–7552.
- [101] R. F. Cracknell, D. Nicholson und N. Quirke. „Direct Molecular Dynamics Simulation of Flow Down a Chemical Potential Gradient in a Slit-Shaped Micropore“. *Phys. Rev. Lett.* 74 (13 März 1995), S. 2463–2466.
- [102] S. Boinepalli und P. Attard. „Grand canonical molecular dynamics“. *The Journal of Chemical Physics* 119.24 (2003), S. 12769–12775.
- [103] H. Hoang und G. Galliero. „Grand canonical-like molecular dynamics simulations: Application to anisotropic mass diffusion in a nanoporous medium“. *The Journal of Chemical Physics* 136.18 (2012), S. 184702.
- [104] H. Eslami und F. Müller-Plathe. „Molecular dynamics simulation in the grand canonical ensemble“. *Journal of Computational Chemistry* 28.10 (2007), S. 1763–1773.
- [105] T. Muzaffar, T. Kadyk und M. Eikerling. „Tipping water balance and the Pt loading effect in polymer electrolyte fuel cells: a model-based analysis“. *Sustainable Energy Fuels* 2 (6 2018), S. 1189–1196.
- [106] J. Jiang und A. Kucernak. „Nanostructured platinum as an electrocatalyst for the electrooxidation of formic acid“. *Journal of Electroanalytical Chemistry* 520 (2002), S. 64–70.
- [107] V. R. Stamenkovic, B. Fowler, B. S. Mun, G. Wang, P. N. Ross, C. A. Lucas und N. M. Marković. „Improved Oxygen Reduction Activity on Pt<sub>3</sub>Ni(111) via Increased Surface Site Availability“. *Science* 315.5811 (2007), S. 493–497.

## Literatur

- [108] C. K. Jung, L. Braunwarth und T. Jacob. „Grand Canonical ReaxFF Molecular Dynamics Simulations for Catalytic Reactions“. *Journal of Chemical Theory and Computation* 15.11 (2019). PMID: 31508954, S. 5810–5816.
- [109] B. Lee und F. M. Richards. „The interpretation of protein structures: estimation of static accessibility“. *Journal of molecular biology* 55.3 (1971), 379–IN4.
- [110] A. Shrake und J. Rupley. „Environment and exposure to solvent of protein atoms. Lysozyme and insulin“. *Journal of Molecular Biology* 79.2 (1973), S. 351–371.
- [111] L. Braunwarth, C. Jung und T. Jacob. „Exploring the Structure–Activity Relationship on Platinum Nanoparticles“. *Topics in Catalysis* (2020), S. 1–11.
- [112] F. Calle-Vallejo, J. I. Martínez, J. M. García-Lastra, P. Sautet und D. Loffreda. „Fast prediction of adsorption properties for platinum nanocatalysts with generalized coordination numbers“. *Angewandte Chemie International Edition* 53.32 (2014), S. 8316–8319.
- [113] K. Rossi, G. G. Asara und F. Baletto. „A genomic characterisation of monometallic nanoparticles“. *Physical Chemistry Chemical Physics* 21.9 (2019), S. 4888–4898.
- [114] M. J. D. Powell. „An efficient method for finding the minimum of a function of several variables without calculating derivatives“. *The Computer Journal* 7.2 (Jan. 1964), S. 155–162.
- [115] J. A. Nelder und R. Mead. „A Simplex Method for Function Minimization“. *The Computer Journal* 7.4 (Jan. 1965), S. 308–313.
- [116] R. Brandenburg, J. Ehlbeck, M. Stieber, T. v. Woedtke, J. Zeymer, O. Schlüter und K.-D. Weltmann. „Antimicrobial treatment of heat sensitive materials by means of atmospheric pressure Rf-driven plasma jet“. *Contributions to Plasma Physics* 47.1-2 (2007), S. 72–79.
- [117] F. Brehmer, H. Haenssle, G. Daeschlein, R. Ahmed, S. Pfeiffer, A. Görlitz, D. Simon, M. Schön, D. Wandke und S. Emmert. „Alleviation of chronic venous leg ulcers with a hand-held dielectric barrier discharge plasma generator (PlasmaDerm® VU-2010): results of a monocentric, two-armed, open, prospective, randomized and controlled trial (NCT 01415622)“. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 29.1 (2015), S. 148–155.
- [118] G. Isbary, G. Morfill, H. Schmidt, M. Georgi, K. Ramrath, J. Heinlin, S. Karrer, M. Landthaler, T. Shimizu, B. Steffes u. a. „A first prospective randomized controlled trial to decrease bacterial load using cold atmospheric argon plasma on chronic wounds in patients“. *British Journal of Dermatology* 163.1 (2010), S. 78–82.

- [119] M. Kuchenbecker, N. Bibinov, A. Kaemling, D. Wandke, P. Awakowicz und W. Viöl. „Characterization of DBD plasma source for biomedical applications“. *Journal of Physics D: Applied Physics* 42.4 (2009), S. 045212.
- [120] S. Baldus, D. Schroeder, N. Bibinov, V. Schulz-von der Gathen und P. Awakowicz. „Atomic oxygen dynamics in an air dielectric barrier discharge: a combined diagnostic and modeling approach“. *Journal of Physics D: Applied Physics* 48.27 (2015), S. 275203.
- [121] J. Benedikt, M. M. Hefny, A. Shaw, B. R. Buckley, F. Iza, S. Schäkermann und J. Bandow. „The fate of plasma-generated oxygen atoms in aqueous solutions: non-equilibrium atmospheric pressure plasmas as an efficient source of atomic O (aq)“. *Physical Chemistry Chemical Physics* 20.17 (2018), S. 12037–12042.
- [122] K. Oehmigen, M. Hähnel, R. Brandenburg, C. Wilke, K.-D. Weltmann und T. Von Woedtke. „The role of acidification for antimicrobial activity of atmospheric pressure plasma in liquids“. *Plasma Processes and Polymers* 7.3-4 (2010), S. 250–257.
- [123] Y. Gorbanev, J. Van der Paal, W. Van Boxem, S. Dewilde und A. Bogaerts. „Reaction of chloride anion with atomic oxygen in aqueous solutions: can cold plasma help in chemistry research?“ *Physical Chemistry Chemical Physics* 21.8 (2019), S. 4117–4121.
- [124] S. Ptasińska, B. Bahnev, A. Stypczyńska, M. Bowden, N. J. Mason und N. S. J. Braithwaite. „DNA strand scission induced by a non-thermal atmospheric pressure plasma jet“. *Physical Chemistry Chemical Physics* 12.28 (2010), S. 7779–7781.
- [125] X.-Y. Dong, Z.-L. Xiu, S. Li, Y.-M. Hou, D.-J. Zhang und C.-S. Ren. „Dielectric barrier discharge plasma as a novel approach for improving 1, 3-propanediol production in *Klebsiella pneumoniae*“. *Biotechnology Letters* 32.9 (2010), S. 1245–1250.
- [126] J.-W. Lackmann, S. Schneider, E. Edengeiser, F. Jarzina, S. Brinckmann, E. Steinborn, M. Havenith, J. Benedikt und J. E. Bandow. „Photons and particles emitted from cold atmospheric-pressure plasma inactivate bacteria and biomolecules independently and synergistically“. *Journal of the Royal Society Interface* 10.89 (2013), S. 20130591.
- [127] B. Surowsky, A. Fischer, O. Schlueter und D. Knorr. „Cold plasma effects on enzyme activity in a model food system“. *Innovative Food Science & Emerging Technologies* 19 (2013), S. 146–152.
- [128] A. H. Colagar, O. Alavi und F. Sohbatazadeh. „Lipid peroxidation of *Escherichia coli* by triplet non-thermal atmospheric pressure plasma jet“. *Chiang Mai Journal of Science* 44.2 (2017), S. 678–687.

## Literatur

- [129] P. R. Gardner und I. Fridovich. „Superoxide sensitivity of the Escherichia coli aconitase.“ *Journal of Biological Chemistry* 266.29 (1991), S. 19328–19333.
- [130] M. Krewing, F. Jarzina, T. Dirks, B. Schubert, J. Benedikt, J.-W. Lackmann und J. E. Bandow. „Plasma-sensitive Escherichia coli mutants reveal plasma resistance mechanisms“. *Journal of the Royal Society Interface* 16.152 (2019), S. 20180846.
- [131] C. Bull und J. A. Fee. „Steady-state kinetic studies of superoxide dismutases: properties of the iron containing protein from Escherichia coli“. *Journal of the American Chemical Society* 107.11 (1985), S. 3295–3304.
- [132] A.-F. Miller. „Superoxide dismutases: ancient enzymes and new insights“. *FEBS letters* 586.5 (2012), S. 585–595.
- [133] L. Benov und I. Fridovich. „Functional Significance of the Cu, ZnSOD in Escherichia coli“. *Archives of biochemistry and biophysics* 327.2 (1996), S. 249–253.
- [134] F. Neese. „WIREs Comput“. *Mol. Sci* 2 (2012), S. 73–78.
- [135] J. G. Brandenburg, C. Bannwarth, A. Hansen und S. Grimme. „B97-3c: A revised low-cost variant of the B97-D density functional method“. *The Journal of chemical physics* 148.6 (2018), S. 064104.
- [136] S. Grimme, J. Antony, S. Ehrlich und H. Krieg. „A consistent and accurate ab initio parametrization of density functional dispersion correction (DFT-D) for the 94 elements H-Pu“. *The Journal of chemical physics* 132.15 (2010), S. 154104.
- [137] S. Grimme, S. Ehrlich und L. Goerigk. „Effect of the damping function in dispersion corrected density functional theory“. *Journal of computational chemistry* 32.7 (2011), S. 1456–1465.
- [138] F. Weigend und R. Ahlrichs. „Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to Rn: Design and assessment of accuracy“. *Physical Chemistry Chemical Physics* 7.18 (2005), S. 3297–3305.
- [139] F. Weigend. „Accurate Coulomb-fitting basis sets for H to Rn“. *Physical chemistry chemical physics* 8.9 (2006), S. 1057–1065.
- [140] G. L. Stoychev, A. A. Auer und F. Neese. „Automatic generation of auxiliary basis sets“. *Journal of chemical theory and computation* 13.2 (2017), S. 554–562.
- [141] A. Hellweg, C. Hättig, S. Höfener und W. Klopper. „Optimized accurate auxiliary basis sets for RI-MP2 and RI-CC2 calculations for the atoms Rb to Rn“. *Theoretical Chemistry Accounts* 117.4 (2007), S. 587–597.

- [142] S. Jackson und J. Cooper. „An analysis of structural similarity in the iron and manganese superoxide dismutases based on known structures and sequences“. *Biometals* 11.2 (1998), S. 159–173.
- [143] R. A. Edwards, H. M. Baker, M. M. Whittaker, J. W. Whittaker, G. B. Jameson und E. N. Baker. „Crystal structure of Escherichia coli manganese superoxide dismutase at 2.1-Å resolution“. *Journal of Biological Inorganic Chemistry* 3.2 (1998), S. 161–171.
- [144] S. Blanksby und G. Ellison. „Acc Chem Res 36: 255“. *Chart* 1 (2003).
- [145] L. L. Duan, Y. Gao, C. G. Ji, Y. Mei, Q. G. Zhang, B. Tang und J. Z. Zhang. „Energetics of protein backbone hydrogen bonds and their local electrostatic environment“. *Science China Chemistry* 57.12 (2014), S. 1708–1715.
- [146] W.-T. Choi, S. Duggineni, Y. Xu, Z. Huang und J. An. „Drug Discovery Research Targeting the CXC Chemokine Receptor 4 (CXCR4)“. *Journal of Medicinal Chemistry* 55.3 (2012), S. 977–994.
- [147] Y. Feng, C. C. Broder, P. E. Kennedy und E. A. Berger. „HIV-1 Entry Co-factor: Functional cDNA Cloning of a Seven-Transmembrane, G Protein-Coupled Receptor“. *Science* 272.5263 (Mai 1996), S. 872–877.
- [148] J. P. Moore, S. G. Kitchen, P. Pugach und J. A. Zack. „The CCR5 and CXCR4 Coreceptors—Central to Understanding the Transmission and Pathogenesis of Human Immunodeficiency Virus Type 1 Infection“. *AIDS Research and Human Retroviruses* 20.1 (2004), S. 111–126.
- [149] O. Zirafi, K.-A. Kim, L. Ständker, K. B. Mohr, D. Sauter, A. Heigele, S. F. Kluge, E. Wiercinska, D. Chudziak, R. Richter, B. Moepps, P. Gierschik, V. Vas, H. Geiger, M. Lamla, T. Weil, T. Burster, A. Zgraja, F. Daubeuf, N. Frossard, M. Hachet-Haas, F. Heunisch, C. Reichetzedder, J.-L. Galzi, J. Pérez-Castells, A. Canales-Mayordomo, J. Jiménez-Barbero, G. Giménez-Gallego, M. Schneider, J. Shorter, A. Telenti, B. Hocher, W.-G. Forssmann, H. Bonig, F. Kirchhoff und J. Münch. „Discovery and Characterization of an Endogenous CXCR4 Antagonist“. *Cell Rep.* 11.5 (Sep. 2015), S. 737–747.
- [150] O. Zirafi, P. C. Hermann und J. Münch. „Proteolytic processing of human serum albumin generates EPI-X4, an endogenous antagonist of CXCR4.“ *J. Leukoc. Biol.* 99.6 (Juni 2016), S. 863–8.
- [151] W. L. Jorgensen. „The many roles of computation in drug discovery“. *Science* 303.5665 (2004), S. 1813–1818.
- [152] J. D. Durrant und J. A. McCammon. *Molecular dynamics simulations and drug discovery*. 2011.
- [153] M. J. Harvey und G. De Fabritiis. *High-throughput molecular dynamics: The powerful new tool for drug discovery*. 2012.

## Literatur

- [154] M. De Vivo, M. Masetti, G. Bottegoni und A. Cavalli. *Role of Molecular Dynamics and Related Methods in Drug Discovery*. 2016.
- [155] S. Monti, A. Corozzi, P. Fristrup, K. L. Joshi, Y. K. Shin, P. Oelschlaeger, A. C. T. van Duin und V. Barone. „Exploring the conformational and reactive dynamics of biomolecules in solution using an extended version of the glycine reactive force field.“ *Phys. Chem. Chem. Phys.* 15 (2013), S. 15062–77.
- [156] P. G. Strange. *Agonist binding, agonist affinity and agonist efficacy at G protein-coupled receptors*. 2008.
- [157] A. D. Bochevarov, E. Harder, T. F. Hughes, J. R. Greenwood, D. A. Braden, D. M. Philipp, D. Rinaldo, M. D. Halls, J. Zhang und R. A. Friesner. „Jaguar: A high-performance quantum chemistry software program with strengths in life and materials sciences“. *Int. J. Quantum Chem.* 113.18 (Sep. 2013), S. 2110–2142.
- [158] *Schrödinger Release 2018-3: Jaguar, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2018*.
- [159] A. D. Becke. „Density-functional thermochemistry. III. The role of exact exchange“. *J. Chem. Phys.* 98.7 (Apr. 1993), S. 5648–5652.
- [160] M. Hayn, A. Blötz, A. Rodriguez, S. Vidal, N. Preising, L. Ständker, S. Wiese, C. M. Stürzel, M. Harms, R. Gross, C. Jung, M. Kiene, T. Jacob, S. Pöhlmann, W.-G. Forssmann, J. Münch, K. M. J. Sparrer, K. Seuwen, B. H. Hahn und F. Kirchhoff. „Natural cystatin C fragments inhibit GPR15-mediated HIV and SIV infection without interfering with GPR15L signaling“. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 118.3 (2021).
- [161] F. C. Bernstein, T. F. Koetzle, G. J. Williams, E. F. Meyer Jr, M. D. Brice, J. R. Rodgers, O. Kennard, T. Shimanouchi und M. Tasumi. „The Protein Data Bank: A computer-based archival file for macromolecular structures“. *European journal of biochemistry* 80.2 (1977), S. 319–324.
- [162] F. C. Bernstein, T. F. Koetzle, G. J. Williams, E. F. Meyer Jr, M. D. Brice, J. R. Rodgers, O. Kennard, T. Shimanouchi und M. Tasumi. „The Protein Data Bank: a computer-based archival file for macromolecular structures“. *Archives of biochemistry and biophysics* 185.2 (1978), S. 584–591.
- [163] L. A. Kelley, S. Mezulis, C. M. Yates, M. N. Wass und M. J. Sternberg. „The Phyre2 web portal for protein modeling, prediction and analysis“. *Nature protocols* 10.6 (2015), S. 845–858.
- [164] *Schrödinger Release 2019-3: Jaguar, Schrödinger, LLC, New York, NY, 2019*.
- [165] B. Hess, C. Kutzner, D. Van Der Spoel und E. Lindahl. „GROMACS 4: algorithms for highly efficient, load-balanced, and scalable molecular simulation“. *Journal of chemical theory and computation* 4.3 (2008), S. 435–447.

- [166] K. Lindorff-Larsen, S. Piana, K. Palmo, P. Maragakis, J. L. Klepeis, R. O. Dror und D. E. Shaw. „Improved side-chain torsion potentials for the Amber ff99SB protein force field“. *Proteins: Structure, Function, and Bioinformatics* 78.8 (2010), S. 1950–1958.
- [167] C. R. Landis, T. Cleveland und T. K. Firman. „Valence bond concepts applied to the molecular mechanics description of molecular shapes. 3. Applications to transition metal alkyls and hydrides“. *J. Am. Chem. Soc.* 120.11 (1998), S. 2641–2649.



# Danksagung

# 10

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben. Ein besonderer Dank geht dabei an Herrn Prof. Dr. Timo Jacob für die Möglichkeit, diese interessante Arbeit an seinem Institut durchzuführen und einige seiner Projekte in der Startphase aufbauen zu können, womit ich die spannende Aufgabe der Etablierung und Durchführung einer Vielzahl von Themen erhielt.

Weiterhin möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Institutes für Elektrochemie für die sehr schöne Zeit und stete Hilfsbereitschaft bedanken. Insbesondere gilt mein Dank meinen sehr geschätzten Bürokollegen Daniel und Matthias.

Laura danke ich für die erfolgreiche Zusammenarbeit.

Besonders möchte ich mich bei meinen Eltern bedanken, die mit ihrer Unterstützung alles erst ermöglicht haben.



## Bestimmung des Dipolmoments

Das elektrische Dipolmoment ist ein Maß für die Trennung von positiven und negativen elektrischen Ladungen innerhalb unserer DNA und ein Maß für die Polarität. Wir berechnen das Dipolmoment mit

$$\vec{d} = \sum_{i=1}^n \vec{d}_i = \sum_{i=1}^n q_i \vec{r}_i \quad (11.1)$$

wobei  $\vec{r}_i$  die Position der Punktladung  $q_i$  ist. Die Summe der einzelnen Dipolmomente  $\vec{d}_i$  stellt das Gesamt-Dipolmoment der neutralen Ladungspaare dar.

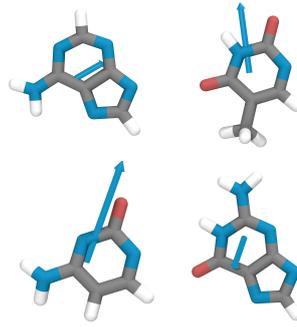
### 11.1 Modelluntersuchung zum Dipolmoment

Die Richtung und Stärke der Dipolmomente in Abbildung 11.1 wurden mit dem ReaxFF Framework, welches die *electronegativity-equalization method* (EEM)[167] verwendet. Das Dipolmoments findet sich weiterhin in Tabelle 11.1

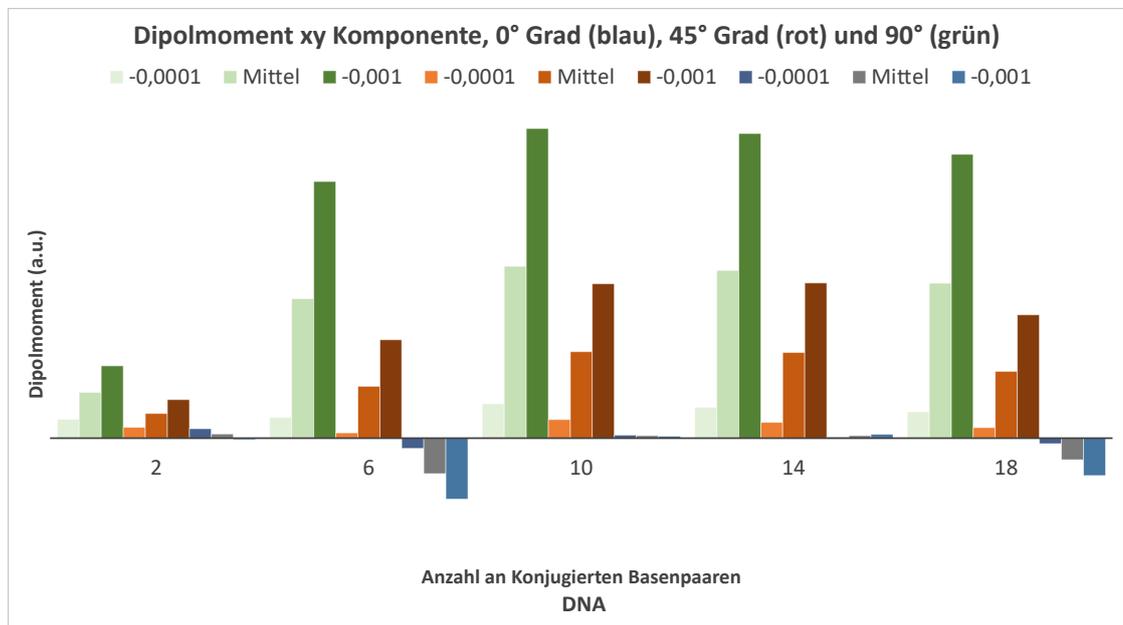
Die polarste Base ist Cytosin (11.1 c) mit einem Dipolmoment von 2,3 D, dicht gefolgt von Guanin. Diese polaren Basen können daher an starken H-Bindungs-Wechselwirkungen beteiligt sein. Adenin ist eine apolare Base und bildet daher viel schwächere H-gebundene Basenpaare als Guanin. Der elektrostatische Teil der molekularen Wechselwirkungen zwischen Nukleobasen kann in erster Näherung als eine molekulare Dipol-Dipol-Wechselwirkung betrachtet werden. Dies bedeutet nicht, dass man die Basenpaarstärke als ein Produkt der berechneten Punktdipole berechnen kann. Die Punktdipolnäherung ist nur gültig, wenn die Basen aus der Unendlichkeit betrachtet werden. Wenn wir uns auf den molekularen Dipol beziehen, meinen wir die gesamte elektrostatische Potentialverteilung, die meist eine deutliche Dipolkomponente aufweist. Das Dipolmoment von nicht-neutralen Systemen hängt vom Ursprung des für die Berechnungen verwendeten Koordinatenrahmens ab.

Tabelle 11.1: Dipolmomente (in D) für die Basenfragmente der DNA

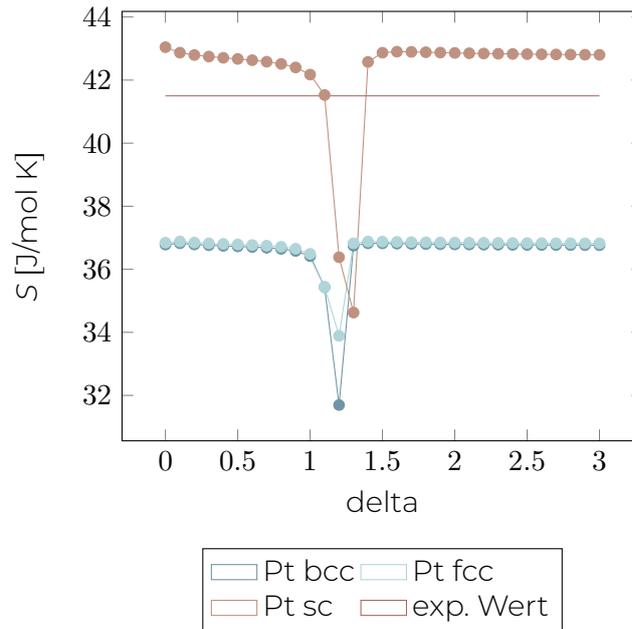
	A	T	G	C
Jaguar	2.2	2.3	2.7	4.0
ReaxFF	2.06	2.0	3.09	3.6



**Abbildung 11.1:** Das Dipolmoment in Pfeildarstellung für ausgewählte Basenfragmente.



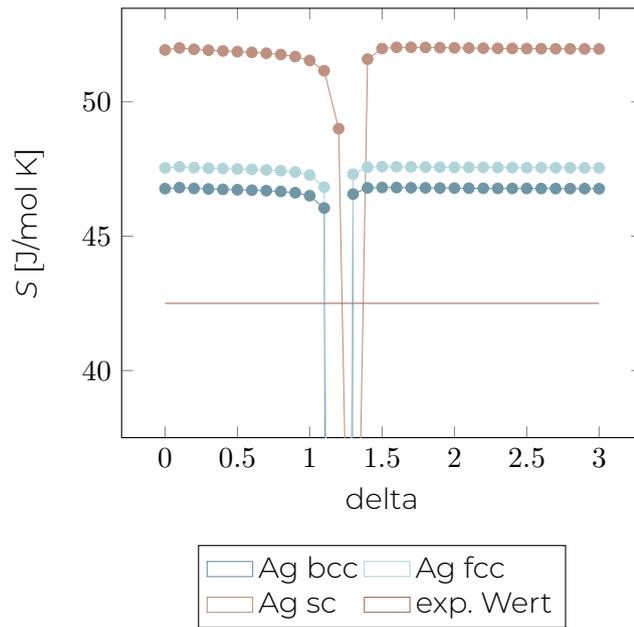
**Abbildung 11.2:** Abhängigkeit des Dipolmoments von der Länge der Sequenzen. Nur die Beiträge der xy Ebene sind gezeigt. Jeder Datenpunkt ist eine Mittelung über jede Kombinationsmöglichkeit der DNA. Die Winkel der DNA zu dem angelegten elektrischen Feld sind analog Abbildung 4.4 (a) bis (c) angegeben. Alle hier gezeigten Dipolmomente beziehen sich auf den nicht fixierten DNA-Strang. Das elektrische Feld ist ausschließlich in z-Richtung angelegt. Die Feldstärken sind in V/Å angegeben.



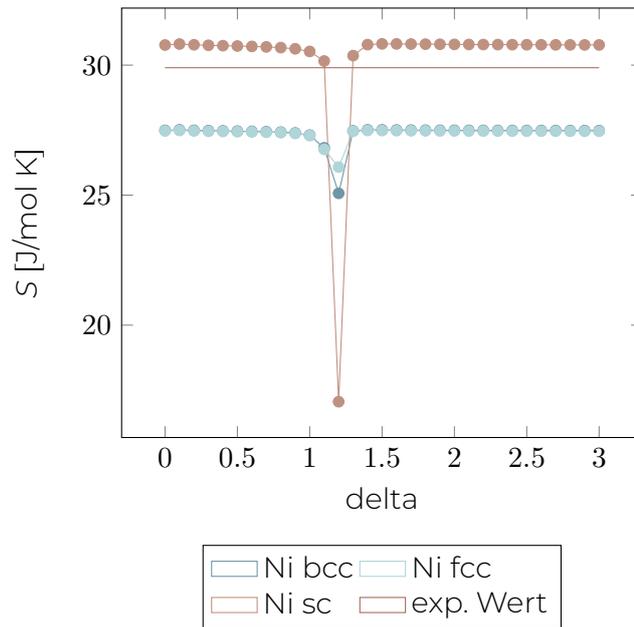
**Abbildung 11.3:** Entropie von Pt bei 300 K bestimmt mit der 2PT-Methode.

## 11.2 2PT Metalle

Der Einfluss des Thermostaten auf die Ergebnisse der thermodynamischen Größen wurde exemplarisch für Platin mit dem Berendsen und Nosé–Hoover-Thermostat getestet. Die Simulationen der verbleibenden Metalle und Gitter wurden mit dem Nosé–Hoover-Thermostat durchgeführt, da die Ergebnisse der Pt-Simulation nahezu identisch und demnach unabhängig vom verwendeten Thermostaten waren. Es wurden reaktive Kraftfeldsimulationen im  $NVT$  durchgeführt mit optimierten Zellparametern (aus der EOS, *equation of states* berechnet). Die Temperatur ist jeweils 300 K. Es wurden eine Million MD Schritte durchgeführt mit einem Zeitschritt von 0.25 fs. Anschließend wurde im  $NVE$  Ensemble 40.000 MD Schritte gerechnet und mit der 2PT-Methode ausgewertet. Die Kraftfelder sind der ADF[32] entnommen.

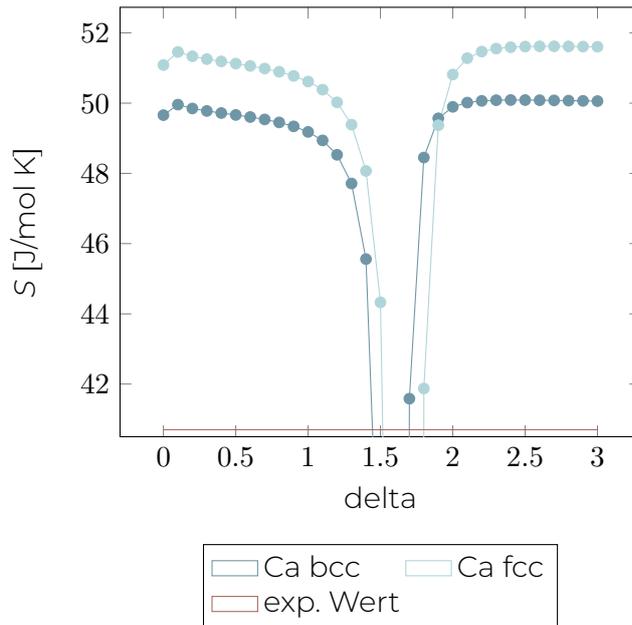


**Abbildung 11.4:** Entropie von Ag bei 300 K bestimmt mit der 2PT-Methode.



**Abbildung 11.5:** Entropie von Ni bei 300 K bestimmt mit der 2PT-Methode.

### 11.3 Plasma Modifizierte Aminosäuren



**Abbildung 11.6:** Entropie von Ca bei 300 K bestimmt mit der 2PT-Methode.

### 11.3 Plasma Modifizierte Aminosäuren

ID	AS	1	2	3	4	5	6	ID	AS	1	2	3	4	5	6
1	SER	○	○	×	○	○	○	2	PHE	×	○	×	○	×	×
3	GLU	○	○	○	○	○	○	4	LEU	○	○	×	○	○	○
5	PRO	×	○	○	○	×	×	6	ALA	○	○	○	○	×	○
7	LEU	○	○	×	○	×	×	8	PRO	○	○	○	○	○	○
9	TYR	×	×	×	○	○	×	10	ALA	○	○	○	○	○	○
11	LYS	○	×	×	○	×	×	12	ASP	×	×	×	×	×	×
13	ALA	×	×	○	×	○	○	14	LEU	○	×	○	○	○	○
15	ALA	○	○	×	×	×	×	16	PRO	×	×	○	×	○	○
17	HIS	×	×	○	○	○	○	18	ILE	○	○	×	○	×	×
19	SER	○	○	○	○	×	×	20	ALA	○	○	○	○	×	×
21	GLU	○	○	○	○	○	○	22	THR	○	○	○	○	○	○
23	ILE	○	○	○	○	○	○	24	GLU	○	○	○	○	○	○
25	TYR	○	○	○	○	×	○	26	HIS	○	○	○	○	○	○
27	TYR	○	○	○	○	×	○	28	GLY	○	○	○	○	○	○
29	LYS	○	○	○	○	○	○	30	HIS	○	○	○	○	○	○
31	HIS	○	○	○	○	○	○	32	GLN	○	○	○	○	○	○
33	THR	○	○	○	○	○	○	34	TYR	○	○	○	○	○	○
35	VAL	○	○	○	○	○	○	36	THR	○	○	○	○	○	○
37	ASN	○	○	○	○	○	○	38	LEU	○	○	○	○	○	○
39	ASN	○	○	○	○	○	○	40	ASN	×	×	○	×	○	○

11 Anhang

41	LEU	X	X	O	X	O	O	42	ILE	O	O	X	O	X	O
43	LYS	O	O	O	O	O	O	44	GLY	X	X	O	O	O	O
45	THR	O	O	O	O	O	O	46	ALA	X	X	O	X	O	O
47	PHE	O	O	X	O	O	O	48	GLU	O	O	O	O	O	O
49	GLY	O	O	O	O	O	O	50	LYS	O	O	O	O	O	O
51	SER	O	O	O	O	O	O	52	LEU	O	O	O	O	X	O
53	GLU	O	O	X	O	O	O	54	GLU	O	O	O	X	X	X
55	ILE	O	O	O	O	O	O	56	ILE	X	X	X	X	X	O
57	ARG	X	X	O	X	O	O	58	SER	O	O	O	O	O	O
59	SER	O	O	O	O	O	O	60	GLU	O	O	O	X	O	O
61	GLY	O	O	O	O	O	O	62	GLY	O	O	O	O	O	O
63	VAL	O	O	O	O	O	O	64	PHE	O	O	X	O	X	X
65	ASN	O	O	O	O	O	O	66	ASN	O	O	O	O	O	O
67	ALA	O	O	O	O	O	O	68	ALA	O	O	O	O	O	O
69	GLN	X	X	O	O	O	O	70	VAL	O	O	O	O	X	O
71	TRP	O	O	X	O	X	O	72	ASN	O	O	O	O	O	O
73	HIS	X	X	O	X	O	O	74	THR	O	O	O	O	X	O
75	PHE	O	O	O	O	O	O	76	TYR	O	O	O	O	O	O
77	TRP	O	O	O	O	O	O	78	ASN	X	X	O	X	O	O
79	CYS	O	O	O	O	O	O	80	LEU	X	X	O	O	O	O
81	ALA	O	O	O	O	O	O	82	PRO	O	O	O	O	O	O
83	ASN	O	O	O	O	O	O	84	ALA	O	O	X	O	X	X
85	GLY	X	O	O	O	O	O	86	GLY	O	O	O	O	O	O
87	GLU	O	O	O	O	O	O	88	PRO	O	O	X	O	X	X
89	THR	O	O	O	O	O	O	90	GLY	O	O	O	O	O	O
91	LYS	O	O	X	O	X	X	92	VAL	O	O	X	O	X	X
93	ALA	O	O	O	O	O	O	94	GLU	O	O	O	O	O	O
95	ALA	O	O	O	O	O	O	96	ILE	O	O	O	O	O	O
97	ALA	O	O	O	O	O	O	98	ALA	O	O	O	O	O	O
99	SER	O	O	O	O	O	O	100	PHE	O	O	O	O	O	O
101	GLY	X	O	O	O	O	O	102	SER	O	O	O	O	O	O
103	PHE	O	O	X	O	O	O	104	ALA	O	O	O	O	O	O
105	ASP	O	O	O	X	O	O	106	PHE	O	O	X	O	O	X
107	LYS	O	O	X	O	X	X	108	ALA	O	O	O	O	O	O
109	GLN	O	O	O	O	O	O	110	PHE	O	O	O	O	O	O
111	THR	O	O	O	O	X	X	112	ASP	O	O	O	O	O	O
113	ALA	O	O	O	O	O	O	114	ALA	O	O	O	O	O	O
115	ILE	X	X	O	O	O	O	116	LYS	O	O	O	O	O	O
117	ASN	X	X	O	X	O	O	118	PHE	X	X	O	X	O	O
119	GLY	X	X	O	X	O	O	120	SER	X	X	O	X	O	O
121	GLY	O	O	O	O	O	O	122	TRP	X	X	O	X	O	O
123	THR	O	O	O	O	O	O	124	TRP	O	O	O	O	O	O
125	LEU	O	O	X	O	X	X	126	VAL	X	O	X	O	X	X
127	LYS	X	X	O	O	O	O	128	ASN	O	X	O	O	O	O

### 11.3 Plasma Modifizierte Aminosäuren

129	SER	X	X	O	X	O	O	130	ASP	O	O	O	O	O	O
131	GLY	O	O	O	O	O	O	132	LYS	O	O	O	O	O	O
133	LEU	O	O	X	O	X	X	134	ALA	O	O	O	O	O	O
135	ILE	O	O	O	O	O	O	136	VAL	O	O	X	O	X	X
137	SER	O	O	O	O	O	O	138	THR	O	O	X	O	X	X
139	SER	X	X	O	X	O	O	140	ASN	X	X	O	X	O	O
141	ALA	O	O	O	O	O	O	142	GLY	O	O	O	O	O	O
143	THR	O	O	O	O	O	O	144	PRO	O	O	O	O	O	O
145	LEU	X	X	O	X	O	O	146	THR	O	O	O	O	O	O
147	THR	X	X	O	X	X	X	148	ASP	X	X	O	X	O	O
149	ALA	O	O	O	O	O	O	150	THR	O	O	O	O	O	O
151	PRO	O	O	O	O	O	O	152	LEU	O	O	O	O	O	O
153	LEU	O	O	O	O	O	O	154	THR	O	O	O	O	O	O
155	VAL	O	O	O	O	O	O	156	ASP	O	O	O	O	O	O
157	VAL	O	O	O	O	O	O	158	TRP	O	O	O	O	O	O
159	GLU	O	O	X	O	O	O	160	HIS	O	O	O	O	O	O
161	ALA	O	O	O	O	O	O	162	TYR	O	O	O	O	O	O
163	TYR	O	O	X	O	X	X	164	ILE	O	O	X	O	O	O
165	ASP	X	X	O	O	O	O	166	TYR	O	O	O	O	O	O
167	ARG	O	O	X	O	O	X	168	ASN	O	O	O	O	O	O
169	ALA	O	O	O	O	O	O	170	ARG	O	O	O	O	O	O
171	PRO	O	O	O	O	O	O	172	GLY	O	O	O	O	O	O
173	TYR	O	O	O	O	O	O	174	LEU	O	O	O	O	O	O
175	GLU	O	O	O	X	O	X	176	HIS	O	O	O	O	O	O
177	PHE	O	O	O	O	O	O	178	TRP	O	O	O	O	O	O
179	ALA	O	O	O	O	O	O	180	LEU	O	O	O	O	O	O
181	VAL	O	O	O	O	O	O	182	ASN	O	O	X	O	O	X
183	TRP	O	O	O	O	O	O	184	GLU	O	O	O	X	O	O
185	PHE	O	O	X	O	O	O	186	VAL	O	O	O	O	O	O
187	ALA	O	O	O	O	O	O	188	LYS	X	X	O	O	O	O
189	ASN	O	O	O	O	O	X	190	LEU	O	O	O	O	O	O
191	ALA	O	O	O	O	O	O	192	ALA	O	O	O	O	O	O

ID	AS	1	2	3	4	5	6	ID	AS	1	2	3	4	5	6
1	SER	X	X	O	X	O	O	2	PHE	X	X	X	O	X	X
3	GLU	O	O	O	X	O	O	4	LEU	O	O	X	O	O	O
5	PRO	O	O	O	O	X	O	6	ALA	O	O	O	O	O	O
7	LEU	O	O	X	O	X	X	8	PRO	O	O	O	O	O	O
9	TYR	O	X	X	O	O	X	10	ALA	O	O	O	O	O	O
11	LYS	X	X	X	O	X	X	12	ASP	X	X	X	X	X	X
13	ALA	X	X	O	X	O	O	14	LEU	O	X	O	O	O	O
15	ALA	X	X	X	X	X	X	16	PRO	X	X	O	X	O	O
17	HIS	O	O	O	O	O	O	18	ILE	O	O	X	O	X	X

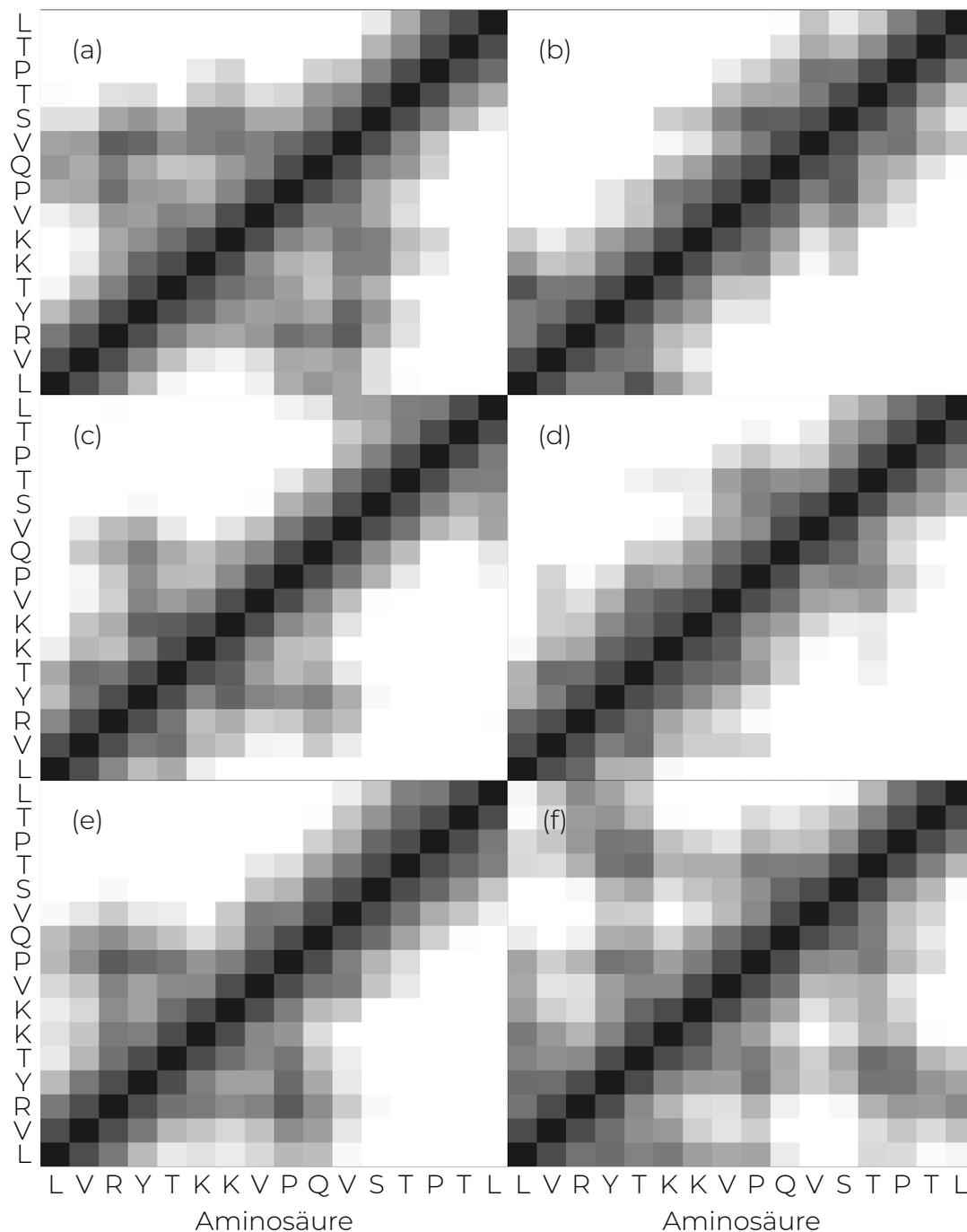
11 Anhang

19	SER	0	0	X	0	X	X	20	ALA	0	0	0	0	0	X
21	GLU	0	0	0	0	0	0	22	THR	0	0	0	0	0	0
23	ILE	0	0	X	0	X	X	24	GLU	0	0	0	0	0	0
25	TYR	0	0	0	0	0	0	26	HIS	0	0	0	0	0	0
27	TYR	0	0	0	0	0	0	28	GLY	0	0	0	0	0	0
29	LYS	0	0	0	0	0	0	30	HIS	0	0	0	0	0	0
31	HIS	0	0	0	0	0	0	32	GLN	0	0	0	0	0	0
33	THR	0	0	0	0	0	0	34	TYR	0	0	0	0	0	0
35	VAL	0	0	0	0	0	0	36	THR	0	0	0	0	0	0
37	ASN	0	0	0	0	0	0	38	LEU	0	0	0	0	0	0
39	ASN	0	0	0	0	0	0	40	ASN	X	X	0	X	0	0
41	LEU	0	X	0	X	0	0	42	ILE	0	0	X	0	X	0
43	LYS	0	0	0	0	0	0	44	GLY	X	0	0	0	0	0
45	THR	0	0	0	0	0	0	46	ALA	0	0	0	0	0	0
47	PHE	0	0	X	0	X	0	48	GLU	X	X	0	0	0	0
49	GLY	0	0	0	0	0	0	50	LYS	0	0	0	0	0	0
51	SER	0	0	0	0	X	0	52	LEU	0	0	0	0	X	0
53	GLU	0	0	X	0	0	X	54	GLU	0	0	0	X	0	X
55	ILE	0	0	0	0	0	0	56	ILE	X	X	X	X	X	0
57	ARG	X	X	0	X	0	0	58	SER	0	0	0	0	0	0
59	SER	X	X	0	X	0	0	60	GLU	0	0	0	X	0	0
61	GLY	0	0	0	0	0	0	62	GLY	0	0	0	0	0	0
63	VAL	0	0	0	0	0	0	64	PHE	0	0	0	0	X	0
65	ASN	0	0	0	0	0	0	66	ASN	0	0	0	0	0	0
67	ALA	0	0	0	0	0	0	68	ALA	0	0	0	0	0	0
69	GLN	X	X	0	X	0	0	70	VAL	0	0	0	0	X	X
71	TRP	0	0	X	0	0	0	72	ASN	0	0	0	0	0	0
73	HIS	0	0	0	0	0	0	74	THR	0	0	0	0	X	0
75	PHE	0	0	0	0	0	0	76	TYR	0	0	0	0	0	0
77	TRP	0	0	0	0	0	0	78	ASN	X	X	0	0	0	0
79	CYS	0	0	0	0	0	0	80	LEU	0	0	0	0	0	0
81	ALA	0	0	0	0	0	0	82	PRO	0	0	0	0	0	0
83	ASN	0	0	0	0	0	0	84	ALA	0	0	0	0	X	X
85	GLY	X	X	0	X	0	0	86	GLY	0	0	0	0	0	0
87	GLU	0	0	0	X	0	0	88	PRO	0	0	X	0	X	X
89	THR	0	0	0	0	0	0	90	GLY	X	0	0	0	0	0
91	LYS	0	0	X	0	X	X	92	VAL	0	0	X	0	X	X
93	ALA	0	0	X	0	X	X	94	GLU	0	0	0	0	0	0
95	ALA	0	0	0	0	0	0	96	ILE	0	0	0	0	0	0
97	ALA	0	0	0	0	0	0	98	ALA	0	0	0	0	0	0
99	SER	0	0	0	0	0	0	100	PHE	0	0	0	0	0	0
101	GLY	0	0	0	0	0	0	102	SER	0	0	0	0	0	0
103	PHE	0	0	X	0	X	0	104	ALA	0	0	0	0	0	0
105	ASP	0	0	0	X	0	0	106	PHE	0	0	0	0	0	0

### 11.3 Plasma Modifizierte Aminosäuren

107	LYS	0	0	X	0	X	X	108	ALA	0	0	0	0	0	0
109	GLN	0	0	0	0	0	0	110	PHE	0	0	0	0	0	0
111	THR	0	0	0	0	X	X	112	ASP	0	0	0	0	0	0
113	ALA	0	0	0	0	0	0	114	ALA	0	0	X	0	0	0
115	ILE	0	0	0	0	0	0	116	LYS	0	0	0	0	0	0
117	ASN	X	X	0	X	0	0	118	PHE	X	X	0	X	0	0
119	GLY	X	X	0	0	0	0	120	SER	0	0	0	0	0	0
121	GLY	0	0	0	0	0	0	122	TRP	0	0	0	0	0	0
123	THR	0	0	0	0	0	0	124	TRP	0	0	0	0	0	0
125	LEU	0	0	X	0	X	X	126	VAL	0	0	X	0	X	X
127	LYS	X	X	0	X	0	0	128	ASN	0	0	0	0	0	0
129	SER	0	0	0	0	0	0	130	ASP	0	0	0	0	0	0
131	GLY	0	0	0	0	0	0	132	LYS	0	0	0	0	0	0
133	LEU	0	0	X	0	X	X	134	ALA	0	0	0	0	0	0
135	ILE	0	0	0	0	0	0	136	VAL	0	0	X	0	X	X
137	SER	0	0	0	0	0	0	138	THR	0	0	0	0	X	X
139	SER	X	X	0	X	0	0	140	ASN	0	0	0	0	0	0
141	ALA	0	0	0	0	0	0	142	GLY	0	0	0	0	0	0
143	THR	0	0	0	0	0	0	144	PRO	0	0	X	0	X	X
145	LEU	0	0	0	0	0	0	146	THR	0	0	0	0	X	0
147	THR	0	0	0	0	X	X	148	ASP	X	X	0	X	0	0
149	ALA	0	0	0	0	0	0	150	THR	0	0	0	0	0	0
151	PRO	0	0	0	0	0	0	152	LEU	0	0	X	0	X	X
153	LEU	0	0	0	0	0	0	154	THR	0	0	0	0	0	0
155	VAL	0	0	0	0	0	0	156	ASP	0	0	0	0	0	0
157	VAL	0	0	0	0	0	0	158	TRP	0	0	0	0	0	0
159	GLU	0	0	0	0	0	0	160	HIS	0	0	0	0	0	0
161	ALA	0	0	0	0	0	0	162	TYR	0	0	0	0	0	0
163	TYR	0	0	0	0	0	0	164	ILE	X	0	0	0	0	0
165	ASP	0	0	0	0	0	0	166	TYR	0	0	0	0	0	0
167	ARG	0	0	0	0	0	0	168	ASN	0	0	0	0	0	0
169	ALA	0	0	0	0	0	0	170	ARG	0	0	0	0	0	0
171	PRO	0	0	0	0	0	0	172	GLY	0	0	0	0	0	0
173	TYR	0	0	0	0	0	0	174	LEU	0	0	0	0	0	0
175	GLU	0	0	0	X	0	X	176	HIS	0	0	0	0	0	0
177	PHE	0	0	0	0	0	0	178	TRP	0	0	0	0	0	0
179	ALA	0	0	0	0	0	0	180	LEU	0	0	0	0	0	0
181	VAL	0	0	0	0	0	0	182	ASN	0	0	0	0	0	X
183	TRP	0	0	0	0	0	0	184	GLU	0	0	0	X	0	0
185	PHE	0	0	0	0	0	0	186	VAL	0	0	0	0	0	0
187	ALA	0	0	0	0	0	0	188	LYS	0	0	0	0	0	0
189	ASN	0	0	0	0	0	0	190	LEU	0	0	0	0	0	0
191	ALA	X	X	0	X	0	0	192	ALA	0	0	0	X	0	0

## **11.4 Aminosäureaufgelöste Kontakte von EPI-X4 Konformeren**



**Abbildung 11.7:** *Contact maps* von bestimmten Konformisten: (a) Konformer 1 als die energetisch bevorzugte Struktur (b)-(e) Konformer C026, C054, C090 und C125 (f) NMR-Konformer N1. Weiß steht sowohl für einen Abstand von 11 Å (und darüber), schwarz für 0 Å. Die Grautöne werden zwischen weiß und schwarz linear interpoliert.

Name: Christoph Karsten Jung

Matrikelnummer: Wolfen

**Erklärung**

Ich erkläre, dass ich die Arbeit selbständig verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet habe.

Ulm, den .....

Christoph Karsten Jung