

Entwicklung von Multiskalenmodellen für komplexe chemische Systeme: Von $H + H_2$ zu Biomolekülen (Nobel-Aufsatz)**

Martin Karplus*

Bewegungsgleichungen · Computerchemie · Molekülmechanik · Multiskalenmodelle · Potentialflächen

„Gehe nicht, wohin der Weg führen mag, sondern dorthin, wo kein Weg ist, und hinterlasse eine Spur.“
Ralph Waldo Emerson

In Anlehnung an Ralph Waldo Emerson, einem Philosophen und Essayisten des 19. Jahrhunderts aus Neuengland, versuche ich in dieser Vorlesung zu zeigen, wie ich dorthin ging, wo es keinen Weg gab und dabei eine Spur hinterließ. Diese führt über Trajektorienrechnungen von Reaktionen kleiner Moleküle zu Molekulardynamiksimulationen von biologischen Makromolekülen.

Der Schlüssel zur Entwicklung computergestützter Methoden zum Studium komplexer chemischer System war, klassische Konzepte so weit wie möglich einzuführen und anstelle zeitaufwendiger quantenmechanischer Rechnungen zu verwenden. 1929^[1] schrieb Paul Dirac (Nobelpreis für Physik, 1933) den mittlerweile bekannten Satz (Abbildung 1):

Quantenmechanik von Vielelektronen-Systemen

„Die zu Grunde liegenden physikalischen Gesetze der mathematischen Theorie eines großen Teils der Physik sowie der gesamten Chemie sind somit bekannt, und die Schwierigkeit besteht nur darin, dass die exakte Anwendung dieser Gesetze auf Gleichungen führt, die zu schwierig sind, um lösbar zu sein.“

Abbildung 1. Zitat von P. A. M. Dirac aus dem Jahr 1929 (Lit. [1]).

„Die zu Grunde liegenden physikalischen Gesetze der mathematischen Theorie eines großen Teils der Physik sowie der gesamten Chemie sind somit bekannt, und die Schwierigkeit besteht nur darin, dass die exakte Anwendung dieser Gesetze auf Gleichungen führt, die zu schwierig sind, um lösbar zu sein.“

Das vollständige Zitat hat jedoch eine weniger bekannte Fortsetzung (Abbildung 2): „Es ist daher wünschenswert, näherungsweise, praktische Methoden für die Anwendung der Quantenmechanik zu entwickeln, die die wichtigsten Wesenszüge komplexer atomarer Systeme ohne allzu aufwendige Rechnungen erklären können.“ Diese Aussage könnte als

Quantenmechanik von Vielelektronen-Systemen

„Die zu Grunde liegenden physikalischen Gesetze der mathematischen Theorie eines großen Teils der Physik sowie der gesamten Chemie sind somit bekannt, und die Schwierigkeit besteht nur darin, dass die exakte Anwendung dieser Gesetze auf Gleichungen führt, die zu schwierig sind, um lösbar zu sein. Es ist daher wünschenswert, näherungsweise, praktische Methoden für die Anwendung der Quantenmechanik zu entwickeln, die die wichtigsten Wesenszüge komplexer atomarer Systeme ohne allzu aufwendige Rechnungen erklären können.“

Abbildung 2. Fortsetzung des Zitats von P. A. M. Dirac aus dem Jahr 1929 (Lit. [1]).

Leitmotiv des diesjährigen Chemienobelpreises betrachtet werden, wenngleich sich Diracs Publikation nicht auf die Einführung von klassischer Mechanik, sondern auf die Vereinfachung quantenmechanischer Ansätze bezieht.

Um Methoden für das Studium komplexer chemischer Systeme, einschließlich Biomolekülen, zu entwickeln, muss man die beiden Faktoren berücksichtigen, die ihr Verhalten steuern (Abbildung 3): 1) Die Potentialfläche, auf der sich die Atome bewegen, sowie 2) die Bewegungsgleichungen, welche die Dynamik der Atome auf der Potentialfläche bestimmen.

Der Nobelpreis konzentrierte sich auf die Entwicklung von Modellen für die Potentialfläche. Als ich 1969 die Gruppe

[*] Prof. M. Karplus
Department of Chemistry & Chemical Biology, Harvard University
Cambridge, MA 02138 (USA)
und
Laboratoire de Chimie Biophysique, ISIS, Université de Strasbourg
67000 Strasbourg (Frankreich)

[**] Copyright© Nobelstiftung 2013. Wir danken der Nobelstiftung, Stockholm, für die Genehmigung zum Abdruck einer deutschen Fassung dieses Vortrages.

Hintergrundinformationen zu diesem Beitrag sind im WWW unter <http://dx.doi.org/10.1002/ange.201403924> zu finden.

Entwicklung von Multiskalenmodellen für komplexe chemische Systeme

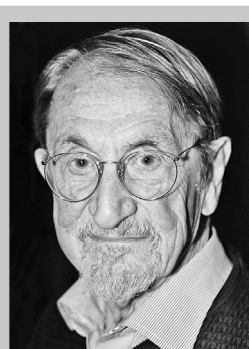
- Um das Verhalten komplexer chemischer Systeme zu verstehen, muss man zwei Faktoren berücksichtigen:
 - Die Potentialfläche, auf der sich die Atome bewegen
 - Die Bewegungsgleichungen für die Atome

Abbildung 3. Essenzielle Faktoren für die Berechnung des Verhaltens komplexer chemischer Systeme.

von Lifson besuchte, herrschte beträchtliche Begeisterung über die Entwicklung empirischer, potentieller Energiefunktionen, primär für kleine Moleküle. Die zentrale, „neue“ Idee bestand in der Verwendung einer funktionalen Form, die nicht nur die Berechnung von Schwingungsfrequenzen ermöglichte, was ebenso mit der Entwicklung des Potentials um ein bekanntes oder vermutetes Minimum möglich wäre, sondern auch die Bestimmung der molekularen Geometrie im Minimum erlaubte. Dieser Ansatz führte zur Molekularmechanik oder Kraftfeldern, wie sie heute bezeichnet werden. In diesen drückt man die Energie in Termen empirischer Funktionen aus, die einfach zu berechnen sind. Die Gruppen von Allinger,^[2] Scheraga^[3] und Lifson^[4] trugen maßgeblich zu deren Entwicklung bei. Die Möglichkeit, solche Energiefunktionen auf größere Systeme anzuwenden, erschien mir sehr reizvoll, aber es sollte noch einige Zeit dauern, bis ich daran arbeitete.

Da Michael Levitt und Arieh Warshel von der Lifson-Gruppe hier sind, überlasse ich ihnen die eingehende Diskussion von Potentialflächen (Abbildung 4). Ich konzentriere mich im Folgenden auf die klassische Beschreibung atomarer Bewegungen, sowohl in kleinen als auch großen Molekülen (Abbildung 5). Obwohl die Bewegung von Atomen den Gesetzen der Quantenmechanik unterliegt, so war dennoch die Erkenntnis, dass eine klassisch mechanische Beschreibung atomarer Bewegung in den meisten Fällen ausreicht, der Schlüssel zur Simulation der Dynamik komplexer Systeme, einschließlich Biomolekülen.

Ich gelangte zu dieser Einsicht aufgrund von Rechnungen, die meine Gruppe in den 1960er Jahren durchführte, als wir eine sehr einfache Reaktion untersuchten, die symmetrische Austauschreaktion, $\text{H} + \text{H}_2 \rightarrow \text{H}_2 + \text{H}$. Wie in Abbildung 6



Martin Karplus wurde 1930 in Wien geboren und promovierte 1953 am California Institute of Technology, CA. Er ist Professeur Conventionné an der Université de Strasbourg und Theodore William Richards Professor of Chemistry, Emeritus, an der Harvard University in Cambridge, Massachusetts, USA. Photo: P. Badge.

Der Nobelpreis konzentrierte sich auf die Entwicklung von Modellen für die Potentialfläche

- Die wichtigsten Ansätze für die Darstellung der Potentialfläche komplexer Systeme, die keine Quantenmechanik verwenden (sogenannte Kraftfelder), wurden von den Gruppen von Allinger, Lifson und Scheraga entwickelt.
- Unterschiedliche Darstellungen der elementaren Teilchen wurden eingeführt: Atome, Aminosäuren, Sekundärstrukturen usw.
- Um chemische Reaktionen zu untersuchen, wurden die klassischen Kraftfelder so erweitert, dass sie Teile des Systems quantenmechanisch behandeln; dies ist die sogenannte QM/MM-Methode.

Abbildung 4. Aspekte von Potentialflächen komplexer chemischer Systeme.

Die Bewegungsgleichungen für die Atome

- Obwohl die Bewegung von Atomen den Gesetzen der Quantenmechanik unterliegt, war die Erkenntnis, dass eine klassisch mechanische Beschreibung atomarer Bewegung in den meisten Fällen ausreicht, der Schlüssel zur Simulation der Dynamik komplexer Systeme.
- Zu dieser Einsicht gelangte man aufgrund von Simulationen der Dynamik der $\text{H} + \text{H}_2$ -Austauschreaktion.

Abbildung 5. Bewegungsgleichungen: Quantenmechanik im Vergleich zu klassischer Mechanik

oben zu sehen, besteht diese aus dem Zusammenstoß von Atom H_C mit Molekül $\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{B}$, wobei ein neues Molekül $\text{H}_\text{B}-\text{H}_\text{C}$ entsteht und Atom H_A entweicht. Um die Trajektorien zu berechnen, welche die Reaktion beschreiben, ist es notwendig

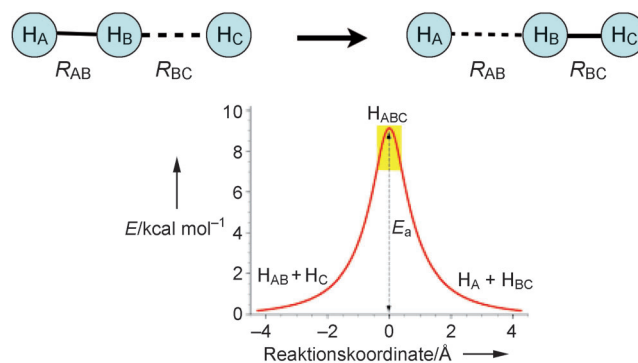


Abbildung 6. Die $\text{H} + \text{H}_2$ -Reaktion. Oben: Kollinearer reaktiver Stoß; unten: PK-Potentialfläche für eine kollineare Reaktion (siehe Lit. [5]).

(Abbildung 3), die Potentialfläche zu kennen, welche die Wechselwirkung zwischen den drei Atomen bestimmt. Richard Porter und ich verwendeten eine semiempirische Valenzstruktur-Potentialfläche.^[5] Das ist nicht überraschend, denn ich hatte bei Linus Pauling (Chemienobelpreis, 1954; Friedensnobelpreis, 1962) studiert, und dieser war überzeugt, dass die Valenzstruktur-Methode der beste Ansatz zum Verständnis der chemischen Bindung sei. In einem Vergleich mit detaillierten quantenchemischen Berechnungen^[6] erwies sich die „Porter-Karplus“- (PK)-Fläche trotz der Einfachheit des Modells als überraschend genau. Wie später noch genauer beschrieben, wurde die PK-Fläche von mehreren Gruppen zum Testen rechnerischer Methoden zur Untersuchung der $\text{H} + \text{H}_2$ -Reaktion verwendet.^[7]

Die Energie als Funktion der Reaktionskoordinate für einen kollinearen Stoß, welcher dem Reaktionspfad mit der niedrigsten Energie entspricht, ist in der unteren Hälfte von Abbildung 6 gezeigt. Das wichtigste Merkmal der Fläche ist die hohe Aktivierungsbarriere für die Reaktion. Wenngleich Abbildung 6 die kollineare Fläche zeigt, so wurden die Trajektorien, welche die Reaktion beschreiben, durch die Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen im vollen dreidimensionalen Raum ermittelt.^[8]

Da es nur drei Atome gibt, können die relativen Positionen durch die Abstände zwischen den drei Atompaaren beschrieben werden. Links unten in Abbildung 7 sind die Abstände zwischen den Atomen als Funktion der Zeit in Femtosekunden zu sehen, dies ist die passende Zeitskala für einen Stoß. In dieser Abbildung, die einen reaktiven Stoß zeigt, nehmen die Abstände R_{AC} und R_{BC} ab, während Atom H_C mit Molekül $\text{H}_\text{A}-\text{H}_\text{B}$ zusammenstößt. Letzteres schwingt vor der Reaktion; nach der Reaktion schwingt das neu entstandene Molekül $\text{H}_\text{B}-\text{H}_\text{C}$, und Atom H_A entweicht. Der rechteckige gelbe Hintergrund hebt die Zeitdauer hervor, während der starke Wechselwirkungen

zwischen den Atomen herrschen; diese ist ungefähr 10 Femtosekunden lang.

Abbildung 8 (links unten) zeigt einen nicht-reaktiven Stoß, die Darstellung ist analog zum reaktiven Stoß in Abbildung 7. Wie zuvor findet die Wechselwirkung (gelbes Rechteck) innerhalb von Femtosekunden statt. In diesem Fall setzt der Kern-Kern-Abstand $R_{\text{A}-\text{R}_\text{B}}$ die Schwingung als Molekül fort, und das kollidierende Atom H_C entweicht.

Kurz nach Abschluss der Rechnungen entdeckten Lee Pedersen und Keiji Morokuma, Postdoktoranden in meiner Gruppe, dass es in Harvard ein Graphiklabor gab, und sie bekamen die Erlaubnis einen Film zu produzieren, der eine Serie reaktiver und nicht-reaktiver Stöße zeigt. Einzelbilder aus Filmen, die eine reaktive bzw. nicht-reaktive Trajektorie zeigen, sind jeweils rechts unten in Abbildungen 7 und 8 zu sehen. Eine kurze Beschreibung der Filme findet sich im Anhang. Die Filme sind über Links in den Hintergrundinformationen erhältlich.

Obwohl eine einzelne Reaktion innerhalb von Femtosekunden abläuft, ist die makroskopische Reaktionsgeschwindigkeit viel langsamer. Die unterschiedlichen Zeitskalen resultieren daher, dass die Reaktionsgeschwindigkeit durch Mittelung über eine große Anzahl von Trajektorien erhalten wird, deren Energieverteilung dem Boltzmann-Gesetz entspricht. Sogar bei 1000 K, einer Temperatur, die hoch genug ist um die Reaktion ohne Probleme messen zu können,^[9] haben die meisten Stöße nicht genug Energie, um die Barriere zu überwinden. Daher ist die makroskopische Reaktionsgeschwindigkeit um Größenordnungen langsamer, obwohl ein Einzelereignis extrem rasch abläuft.

Die klassischen Trajektorienrechnungen für die $\text{H} + \text{H}_2$ -Reaktion stimmten ungefähr mit den verfügbaren experimentellen Daten überein.^[9,10] Es war mir jedoch wichtig sicherzustellen, dass die Details der klassischen Resultate korrekt waren. Dafür braucht man eine vollständige quan-

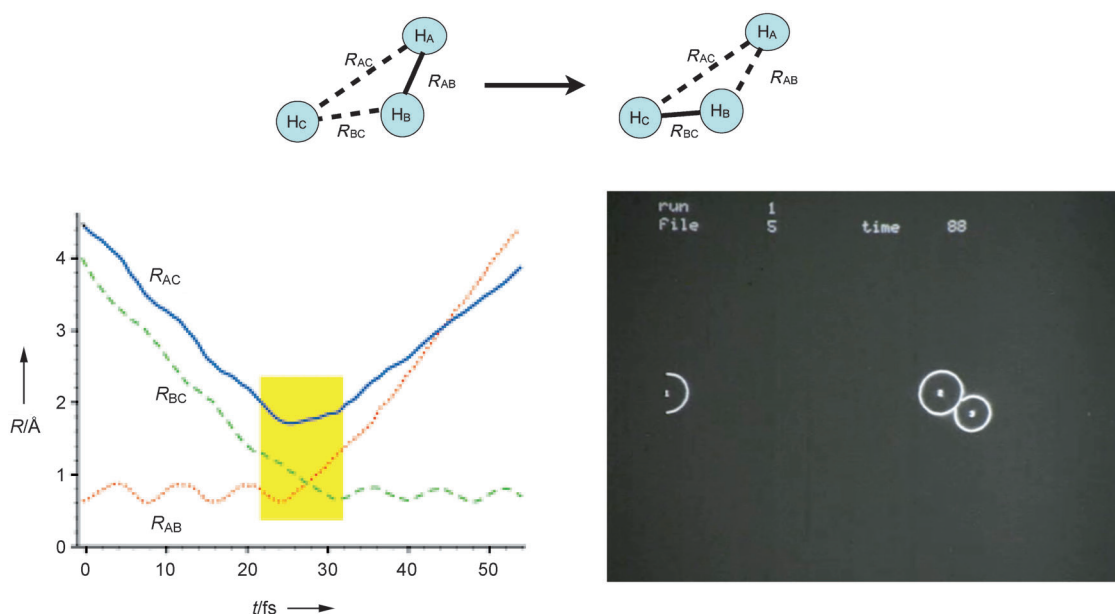


Abbildung 7. Reaktiver Stoß von $\text{H} + \text{H}_2$. Oben: Nicht-kollinearer reaktiver Stoß. Links unten: Atomabstände während des reaktiven Stoßes, das gelbe Rechteck markiert den Bereich starker Wechselwirkungen. Unten rechts: Einzelbild eines reaktiven Stoßes (aus Film 1) (siehe Lit. [8, 36]).

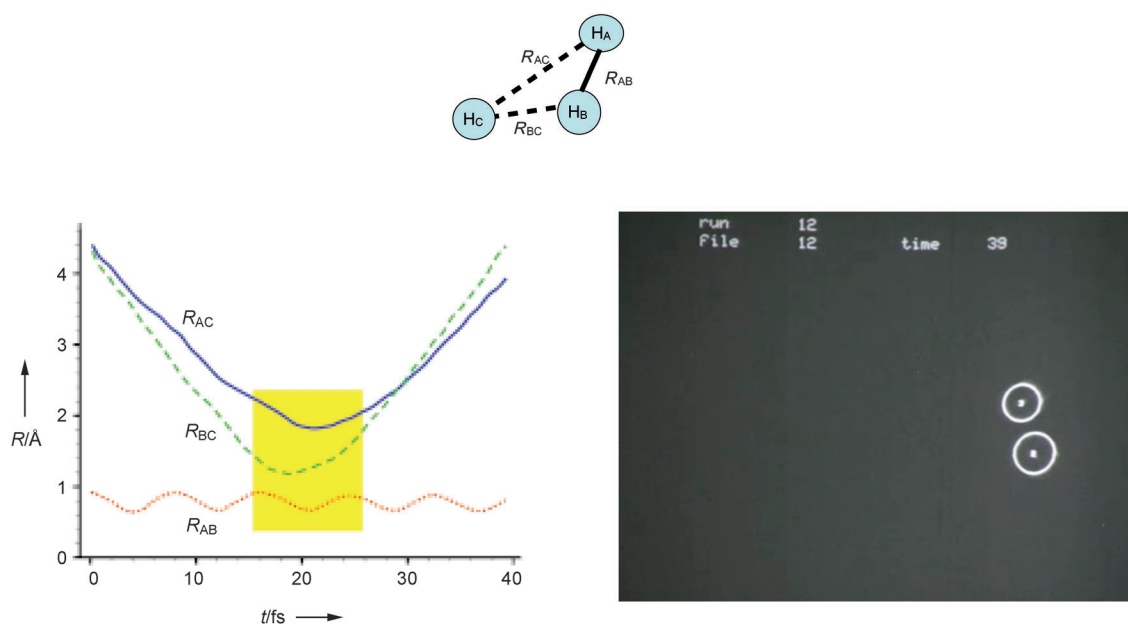


Abbildung 8. Nicht-reaktiver Stoß von H + H₂. Oben: Nicht-kollinearer, nicht-reaktiver Stoß. Links unten: Atomabstände während des nicht-reaktiven Stoßes, das gelbe Rechteck markiert den Bereich starker Wechselwirkungen. Unten rechts: Einzelbild eines nicht-reaktiven Stoßes (aus Film 1) (siehe Lit. [8, 36]).

tenmechanische Berechnung der H + H₂-Reaktion, welche es zu diesem Zeitpunkt nicht gab. Dafür bedurfte es einer bedeutenden theoretischen Entwicklung und viel mehr Computerzeit. Erst zehn Jahre später konnten ein guter Freund von mir, Aron Kuppermann,^[11] sowie auch Bob Wyatt^[12] eine solche Rechnung durchführen (Abbildung 9).

Exakte quantenmechanische Berechnung der H+H₂-Reaktion

- Die vollständigen QM-Resultate "stimmen innerhalb der Genauigkeit der Quantenrechnung mit den quasi-klassischen Trajektorienrechnungen von KPS überein."
- Wenn die Newtonsche Mechanik für das leichteste Atom gilt, sollte sie auch für C, N und O, aus denen die meisten Biomoleküle aufgebaut sind, gültig sein.

Abbildung 9. Bedeutung einer exakten quantenmechanischen Rechnung zur Validierung der klassischen Rechnung (siehe Lit. [8, 11]).

Da wir das näherungsweise PK-Potential für die klassisch mechanische Rechnung verwendet hatten, verwendeten beide Gruppen ebenfalls das PK-Potential. Sie überprüften daher nicht, ob das Resultat mit dem Experiment übereinstimmte, sondern ob die klassische Berechnung zulässig war. Wie in der Abbildung zu sehen ist, fanden sie, dass das klassische Resultat gleich genau wie das quantenmechanische Resultat war, welches sie mit viel höherem Aufwand erhalten hatten.

Der Vergleich zeigte, dass die Reaktion von Wasserstoffatomen, für die man die größten Quanteneffekte erwart-

ten würde, in den meisten Fällen klassisch beschrieben werden kann. Bei niedrigen Temperaturen kann es zu beträchtlichen Tunneleffekten kommen, sodass Quantenkorrekturen erforderlich sind.^[13] Das bedeutet jedoch, dass sowohl für schwerere Atome, als auch für Wasserstoffatome klassische Mechanik ausreichen sollte, um Dynamik bei Raumtemperatur zu untersuchen. Da Biomoleküle hauptsächlich aus Kohlenstoff, Stickstoff und Sauerstoff mit daran gebundenen Wasserstoffatomen bestehen, kam ich zu der Schlussfolgerung, dass klassisch mechanische Molekulardynamiksimulationen aussagekräftig sein würden.

Ehe ich mich der Dynamik größerer Moleküle zuwende, möchte ich ein wenig auf die Arbeiten eingehen, die mit einer im „Wissenschaftlichen Background“ für den Chemienobelpreis erwähnten Publikation zusammenhängt. Als Student in Harvard hatte ich mich für die Chemie des Sehvorgangs zu interessieren begonnen und forschte mit Ruth Hubbard und George Wald (Nobelpreis für Physiologie, 1967). Nach meiner Rückkehr nach Harvard als Professor im Jahr 1966 stieß ich auf einen Artikel von Ruth Hubbard und George Wald in einem anlässlich des 65. Geburtstags von Linus Pauling erschienenen Buch.^[14] Der Titel war „Pauling und die Stereochemie von Carotinoiden.“ Hubbard und Wald fassten darin Paulings Beiträge zum Verständnis von Polyenen unter besonderer Berücksichtigung des Chromophors des Sehvorgangs, Retinal, zusammen. Der Artikel enthielt einen Absatz, den ich hier vollständig wiedergebe, weil er ein Element von Paulings Zugang zur Wissenschaft beschreibt, der meine Forschung maßgeblich beeinflusst hat:

„Eines der bewundernswerten Dinge an Linus Paulings Denkweise ist, dass er ein Problem immer bis auf die Ebene von Zahlen durchdenkt. Daher ist es üblicherweise völlig klar, was er meint. Manchmal sind seine ersten Überlegungen provisorisch, da die Daten noch nicht ausreichen, und dann sind

spätere Verfeinerungen oder Überarbeitungen nötig. Aber häufig ist es er selbst, der die erste Version verfeinert.“

Beim Durchsehen des Artikels wurde mir klar, dass sich seit meinen Diskussionen mit Hubbard und Wald während meiner Studienzeit die Theorie des elektronischen Absorptionsspektrums von Retinal und der für den Sehvorgang essenziellen Geometrieänderung bei Anregung nicht bedeutend weiterentwickelt hatte. Ich kam zur Überzeugung, teilweise aufgrund meiner Zeit in Oxford als Postdoktorand bei Charles Coulson, dass Polyene, wie z. B. Retinal, ideale Systeme für Untersuchungen mit den verfügbaren semiempirischen Methoden waren. Anders gesagt, wenn es irgendein biologisch interessantes System gab, in dem Quanteneffekte wichtig sind und welches gleichzeitig adäquat beschrieben werden konnte, so war das Retinal. Barry Honig, der in Theoretischer Chemie bei Joshua Jortner promoviert hatte, wurde zu dieser Zeit Mitglied meiner Arbeitsgruppe. Er war der perfekte Kandidat, um am Retinalproblem zu arbeiten.

Abbildung 10 zeigt die relevanten Konformationen von Retinal. Der aktive Chromophor ist 11-*cis*; d. h., die C₁₁-C₁₂-Doppelbindung hat eine *cis*-Konfiguration (siehe Abbildung 10b, c). Bei der Photoisomerisierung von Retinal, dem

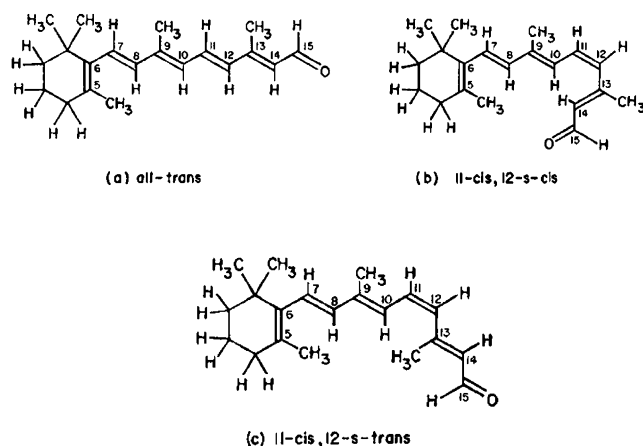


Abbildung 10. Retinal-Konformere. a) all-*trans*: Das stabile Konformer nach Lichtabsorption und Photoisomerisierung; b) 11-*cis*, 12-*s-cis*: ein mögliches photoaktives Konformer; c) 11-*cis*, 12-*s-trans*: das andere mögliche photoaktive Konformer (aus Lit. [15]).

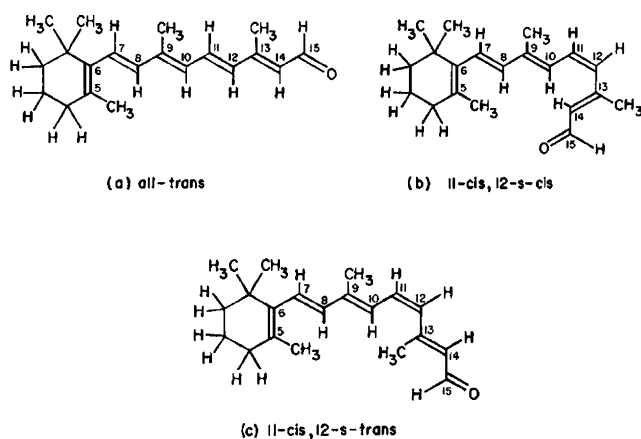
ersten Schritt des Sehvorgangs, wird diese zur 11-*trans*-Form umgewandelt; d. h., die C₁₁-C₁₂-Doppelbindung isomerisiert von *cis* (Abbildung 10b und c) zu *trans* (Abbildung 10a). Im 11-*cis*-Zustand gibt es zwei mögliche Isomere: 11-*cis*, 12-*s-cis* (d. h., die C₁₂-C₁₃-Einfachbindung ist *cis*, Abbildung 10b) und 11-*cis*, 12-*s-trans* (Abbildung 10c). Bei bloßer Betrachtung der beiden Konformere würde man annehmen, dass das 12-*s-cis*-Konformer beträchtlich niedrigere Energie besitzt: Die Wasserstoffe H₁₀ und H₁₄ scheinen zwar nahe genug zu sein, um sich abzustößeln (siehe Abbildung 10b), aber sie sind kleiner als H₁₀ und (CH₃)₁₃ (siehe Abbildung 10c), für welche man daher die stärkere Abstoßung erwarten würde.

Aber als Barry Honig und ich die Energien in der ersten Arbeit^[15] berechneten, in der wir ein quantenmechanisches Modell für die π -Elektronen und eine paarweise nichtbin-

dende Van-der-Waals-Wechselwirkungsenergie für das σ -Bindungsgerüst verwendeten, fanden wir, dass die beiden Konformere energetisch sehr ähnlich sind, weil die erwartete größere Abstoßung in 12-*s-trans* durch Drehung um die Einfachbindung deutlich verringert werden kann. Der Unterschied zum energetisch niedrigeren 12-*s-cis* beträgt nur 1.5 kcal mol⁻¹. Da diese und andere Ergebnisse im Manuskript wichtige Folgerungen für das Verständnis des Sehvorgangs hatten, reichten wir die Arbeit bei *Nature* ein. Die Gutachten waren ausgezeichnet, trotzdem wurde das Manuskript mit der Begründung abgelehnt, es gäbe keinen experimentellen Beweis für unsere Ergebnisse, daher sei es nicht sicher, ob unsere Schlussfolgerungen korrekt seien. Dies war meine erste Erfahrung mit *Nature* und mit der Schwierigkeit, theoretische Resultate mit Bezug zu Biologie in einem „High-Impact“-Journal zu veröffentlichen. Das Problem ist heute beinahe ebenso weit verbreitet wie damals, d. h., wenn die Theorie mit dem Experiment übereinstimmt ist sie uninteressant, denn das Ergebnis ist ja schon bekannt. Macht man jedoch eine Vorhersage, kann diese nicht publiziert werden, weil es keinen experimentellen Beweis gibt. Ich war durch die redaktionelle Entscheidung derartig aufgebracht, dass ich John Maddox, den Herausgeber von *Nature* anrief und ihm die Situation erklärte. Offensichtlich war dies erfolgreich, denn die Arbeit wurde akzeptiert. Glücklicherweise für Maddox und uns wurde ungefähr sechs Monate später eine Röntgenstruktur von Jerome Karle (Nobelpreis für Chemie, 1985) und Mitarbeitern^[16] veröffentlicht, die unsere Ergebnisse bestätigten. In einem Überblicksartikel über Studien zum Chromophor des Sehvorgangs^[17] merkten wir an, dass „Theoretische Chemiker das Wort 'Vorhersage' häufig sehr frei in Bezug auf jegliche Rechnung verwenden, die mit dem Experiment übereinstimmt, selbst wenn letzteres als erstes durchgeführt wurde. Die 12-*s-cis* Geometrie war jedoch eine Vorhersage im eigentlichen Sinn des Wortes.“

Während Arieh Warshel Postdoktorand in meiner Gruppe war, erweiterten wir die gemischt quanten-/klassischen Methoden aus Lit. [15] auf die Berechnung des Spektrums und der Schwingung von Retinal^[18] und verwandten Molekülen. Darauf folgte die Verwendung klassischer Trajektorien von der Art wie für H + H₂ zur Untersuchung der Photoisomerisierung, unter Verwendung eines einfachen Modells für die Kreuzung der Potentialflächen.^[19] Abbildung 11 (links unten) zeigt das untersuchte System. Es handelte sich um die Photoisomerisierung von 2-Buten von der *cis*-Konfiguration mit zwei Methylgruppen auf derselben Seite der Doppelbindung zur *trans*-Konfiguration mit den beiden Methylgruppen auf den entgegengesetzten Seiten der Doppelbindung.

Betrachtet man Abbildung 11 (oben), so sieht man, dass die Photoisomerisierung von Retinal von 11-*cis* zu all-*trans* eine große Verschiebung der beiden Molekülen relativ zueinander für sowohl 12-*s-cis* als auch 12-*s-trans* bedingt. Kurz nachdem Warshel meine Gruppe verließ, publizierte er eine Arbeit,^[20] die auf der Idee beruhte, dass die Molekülen sich während der Isomerisierung nicht stark bewegen könnten, wenn der Prozess gebunden am Protein Rhodopsin in den Netzhautstäbchen des Auges stattfindet. Wie in Abbildung 11 (unten rechts) zu sehen, fixiert das verwendete



Semiklassischer Trajektorienansatz

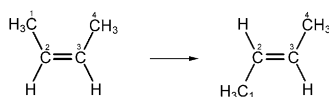


Abbildung 11. Dynamik der Retinal-Photoisomerisierung. Links unten: Umwandlung von *cis*- zu *trans*-2-Buten. Rechts unten: Die vorgeschlagenen Bewegungseinschränkungen von Retinal im Protein Rhodopsin (adaptiert von Lit. [19, 20]).

Modell die Endgruppen. Damit Retinal ohne Bewegung der Endgruppen isomerisieren kann, schlug er das sogenannte „Fahrradpedal“-Modell („bicycle pedal“) vor. Natürlich war Rhodopsin nicht Teil der Rechnung (d. h., es war kein Protein vorhanden), denn die Struktur war zu diesem Zeitpunkt noch nicht bekannt. Neuere Studien^[21] haben gezeigt, dass die Isomerisierung in Wirklichkeit nach einem komplizierteren Schema als dem von Warshel vorgeschlagenen stattfindet, und dass Relaxation von Rhodopsin eine wichtige Rolle spielt.

Im selben Jahr (1976) führten J. Andrew (Andy) McCammon, Bruce Gelin und ich die erste Rechnung durch, in der die klassische Trajektorienmethodik auf ein Protein, Trypsininhibitor aus Rinderpankreas („bovine pancreatic trypsin inhibitor“, BPTI), angewendet wurde. Wir wählten dieses Protein, weil es klein war (nur 58 Aminosäuren und nur 458 (Pseudo-)Atome bei Verwendung einer „united-atom“-Beschreibung), und weil es eines der wenigen Proteine war, für das es eine hochaufgelöste Kristallstruktur gab.^[22] Mitte der 1970er Jahre war es schwierig, für eine derartige Simulation in den USA die nötige Computerzeit zu bekommen, die NSF-Zentren existierten noch nicht. CECAM (Centre Européen de Calcul Atomique et Moléculaire) in Orsay in Frankreich hingegen, geleitet von Carl Moser, einem Mann mit ungewöhnlichem Weitblick für die zukünftige Bedeutung von Rechnungen in den Naturwissenschaften, hatte Zugang zu einem leistungsfähigen Rechner für wissenschaftliche Forschung. Im Sommer 1976 organisierte Herman Berendsen einen zweimonatigen Workshop in CECAM. Andy McCammon und Bruce Gelin wurde klar, dass der Workshop eine großartige, wenn nicht sogar die einzige Gelegenheit war, die notwendigen Rechnungen durchzuführen, und arbeiteten

daher intensivst an der Fertigstellung und Überprüfung eines Programms für die Molekulardynamiksimulation von BPTI (Abbildung 12). Dank der gründlichen Vorbereitung konnte Andy die Molekulardynamiksimulation unmittelbar nach

Trypsininhibitor aus Rinderpankreas (9.2 ps)

- Klassische mechanische Potentialfunktion aus den Arbeiten der Gruppen von Scheraga und Lifson
- Klassisch-mechanische Dynamik aus der Verallgemeinerung der H+H₂-Methode auf eine große Zahl von Atomen

Abbildung 12. Methodische Details der Simulation von BPTI (siehe Text und Lit. [23]).

seiner Ankunft starten. Sie wurde im Wesentlichen während des Workshops fertiggestellt und 1977 publiziert.^[23] Erwähnenswert ist, dass angeregt durch die Beschreibung der BPTI-Simulation eine Reihe von Gruppen während dieses Workshops begann, Molekulardynamik zur Untersuchung von Biomolekülen zu verwenden. Darunter befanden sich W. F. van Gunsteren und H. J. C. Berendsen, J. Hermans und A. Rahman, und M. Levitt (siehe den CECAM Workshop Report zu „Models of Protein Dynamics“, Orsay, 24. Mai–17. Juli 1976).

Wir verwendeten ein von Bruce Gelin^[24] entwickeltes Kraftfeld, welches eine Kombination der Potentialfunktionen der Arbeitsgruppen von Scheraga und von Lifson war. Die Molekulardynamiksimulation von BPTI war eine Erweiterung dessen, was wir für H + H₂ gemacht hatten, von einem dreiatomigen System zu einem System, das aus 458 (Pseudo-)Atomen bestand. Wie schon erwähnt, war das eine logische Verallgemeinerung, da die klassischen Bewegungsgleichungen unabhängig von der Anzahl der Atome anwendbar sein sollten. Es ist auch wichtig, sich daran zu erinnern, dass die BPTI-Simulation nicht die erste Simulation eines Vielteilchensystems mit einer realistischen Potentialfunktion zur Beschreibung der Wechselwirkungen war. Insbesondere Aneesur Rahman, ein Pionier auf dem Gebiet der Simulation, der unglücklicherweise jung verstarb, hatte 1964 flüssiges Argon^[25] und in Zusammenarbeit mit Frank Stillingen 1974 flüssiges Wasser^[26] untersucht. Sie schienen sich keine Sorgen über die Gültigkeit der klassischen Mechanik für diese Systeme gemacht zu haben, vielleicht war ich einfach übervorsichtig.

Die 9.2 ps Simulation von BPTI^[23] zeigte die Fluid-artigen internen Bewegungen von Proteinen, ein Resultat, welches in scharfem Gegensatz zu der starren Sichtweise stand, die sich aus Röntgenkristallstrukturen ergab. Das Ausmaß der Beweglichkeit überraschte viele Kristallographen^[27] und ist ein frühes Beispiel für die konzeptionellen Einblicke in Proteineigenschaften, die aus Molekulardynamiksimulationen gewonnen wurden.

Naturgemäß wäre ein Film der Trajektorie die beste Art und Weise, um die Bewegungen zu zeigen. Die uns zur Ver-

fügung stehenden Computergraphiksysteme waren jedoch nicht fortgeschritten genug, um in endlicher Zeit ein System aus 458 Atomen bearbeiten zu können. Bruce Gelin machte daher stattdessen zwei Zeichnungen der Struktur von BPTI (Abbildung 13), eine zu Beginn der Simulation (links) und die

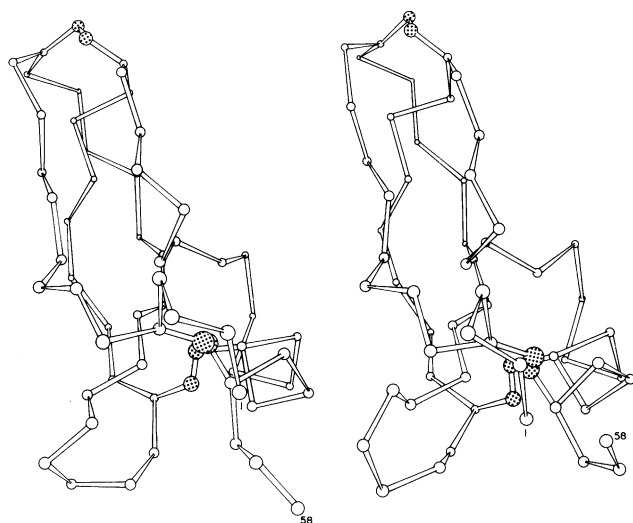


Abbildung 13. Simulation von BPTI. Links: Startstruktur; Rechts: Struktur nach 3.2 ps. Die C α -Kohlenstoffe sind durch Kreise dargestellt, die Schwefelatome in Disulfidbrücken durch getüpfelte Kreise, die C α -Kohlenstoffe sind durch Stäbe verbunden (aus Lit. [23]).

andere (rechts) nach 3.2 Pikosekunden. Wenn Sie die Abbildung sorgfältig betrachten, so sehen Sie, dass sich jede Aminosäure ein bisschen bewegt hat, obwohl die beiden Strukturen sehr ähnlich sind. Heute ist es natürlich ein Leichtes, einen derartigen Film zu erstellen, und Victor Ovchinnikov, ein Postdoktorand in meiner Gruppe, hat für die Nobelvorlesung einen Film in der entsprechenden Darstellung erzeugt (siehe Abbildung 14 und Film 2).

Andy McCammon sagte 1995 in einem Oral-History-Interview in vorausschauender Weise (Abbildung 15): „Wir fühlten schon zu diesem Zeitpunkt, dass etwas wahrhaft Historisches vor sich ging, dass wir zum Beispiel erste Einblicke bekamen, wie ein Enzym sich bewegen könnte, um seiner Rolle als biologischer Katalysator nachzukommen.“

Wenn heute hunderte Wissenschaftler tausende Molekulardynamiksimulationen von Biomolekülen durchführen, so ist es klar, dass das, was wir damals fühlten, der Beginn einer neuen Ära für das Verständnis biologischer Systeme war. Mit schnelleren Computern konnten die Resultate verbessert werden, nicht nur durch verfeinerte Kraftfelder, sondern auch durch längere Simulationen von realistischeren Modellsystemen. Während des CECAM-Workshops, bei dem die erste BPTI-Simulation durchgeführt wurde, simulierten Peter Rossky und ich,^[29,30] in Zusammenarbeit mit Aneesur Rahman, Alanindipeptid (Abbildung 16) in einer Box von Wassermolekülen und zeigten, dass sich Wasser in der Nähe der hydrophoben Methylgruppen anders verhält als Wasser, welches mit den polaren C=O- und N-H-Gruppen interagiert.

1988 publizierten Michael Levitt und Ruth Sharon^[31] eine Simulation von BPTI (siehe Abbildung 17), welche mehr als

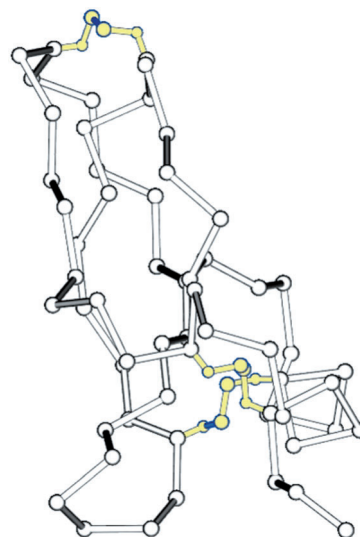


Abbildung 14. Simulation von BPTI. Abbildung zu Film 2. Wie Abbildung 13, jedoch sind die Disulfidbrücken durch gelbe Kreise dargestellt und mit gelben Stäbe verbunden. Die hellen/dunklen C α -Verbindungselemente deuten den Effekt von auf das Bild fallendem Licht an. (Die Abbildung wurde von Victor Ovchinnikov mit VMD erstellt.)

Wir fühlten schon zu diesem Zeitpunkt, dass etwas wahrhaft Historisches vor sich ging, dass wir zum Beispiel erste Einblicke bekamen, wie ein Enzym sich bewegen könnte, um seiner Rolle als biologischer Katalysator nachzukommen.

J. A. McCammon, Oral History (1995)

Abbildung 15. Basierend auf einem Interview von J. A. McCammon aus dem Jahr 1995, nachdem er den 1995 Cray Research Leadership Award for Breakthrough Science der Computer World Foundation erhalten hatte (siehe Lit. [28]).

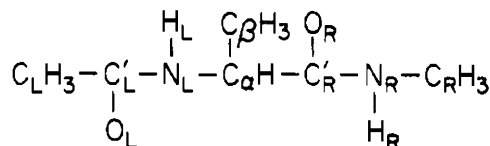
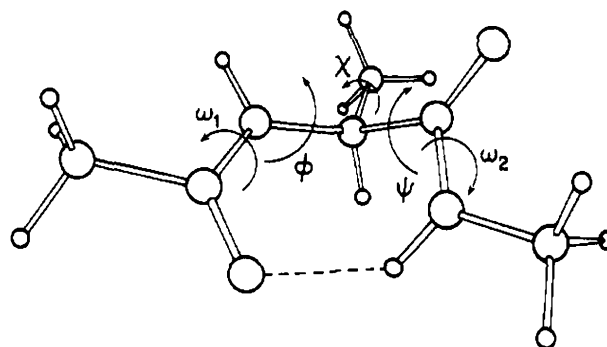


Abbildung 16. Zeichnung von Alanin-Dipeptid für die Simulationen in Lösung. Oben: in der Simulation verwendete Konformation; unten: chemische Formel (Lit. [29]).

Simulationen von Proteinen in Lösung

- Simulation von BPTI während 210 ps in einer Box von 2607 Wassermolekülen (Levitt & Sharon, 1988)
- Simulation von BPTI während 1 ms in Wasser (Shaw et al., 2010)
- Bis jetzt gibt es keine Faltungssimulation von BPTI; für mehrere kleinere Proteine wurden solche Simulationen durchgeführt (Shaw et al., 2011)

Abbildung 17. Überblick über Simulationen von BPTI in Lösung (siehe Text).

zwanzig Mal länger war als die ursprüngliche Simulation. Noch wichtiger ist, dass die Simulation in einer Box von Wassermolekülen durchgeführt wurde. Die Levitt-Sharon-Simulation bestätigte das Verhalten von Wasser, welches in den Publikationen von Rossky et al.^[29,30] beobachtet worden war. Darüber hinaus stimmte die Simulation qualitativ mit der ursprünglichen BPTI-Simulation in Vakuum überein, wenngleich die Bewegungen der Aminosäuren etwas weniger stark und wegen der Reibung mit Wasser auch etwas langsamer waren. Neuere Arbeiten^[32,33] haben unser Verständnis der Bedeutung der Wasserumgebung für die Dynamik von Proteinen vertieft.

Im Jahr 2010 führten David Shaw und Mitarbeiter^[34] (Abbildung 17) eine 1-Millisekunden-Simulation von BPTI auf einem speziell entwickelten Computer durch. Dabei wurde ein Standardkraftfeld verwendet. Die Publikation analysierte die Details der Langzeitdynamik, aber der für mich wichtigste Aspekt der Arbeit besteht darin, dass BPTI auf einer Millisekundenzeitskala stabil blieb. Ich hatte mich immer gefragt – „gefürchtet“ ist vielleicht der bessere Ausdruck –, ob mit den von uns verwendeten relativ simplen Potentialen das Protein nicht auseinanderfallen (denaturieren) würde, wenn die Molekulardynamik über solch lange Zeitspannen durchgeführt würde, Zeitspannen die für viele biologische Prozesse von Interesse sind.

In Zusammenhang mit derartigen Überlegungen möchte ich darauf hinweisen, dass auf dem Gebiet der Molekulardynamiksimulation von Biomolekülen die Verifizierung der Resultate ein sehr schwieriges Problem darstellt. Experimentelle Ergebnisse (z.B. NMR-Untersuchungen) zur Validierung der Resultate sind wichtig, aber nur eingeschränkt verwendbar, denn sie enthalten nicht genug Information für quantitative Tests. Entgegen der Pressemitteilung des Nobelkomitees („Der Computer ist genauso wichtig wie das Reagenzglas“) sind Experimente unabdingbar um zu überprüfen, ob das, was wir tun, sinnvoll ist. Oft kann man verifizieren, dass der statistische Fehler klein genug ist, sodass Simulationen verwendet werden können, die untersuchten Phänomene zu verstehen,^[35] aber der systematische Fehler, der durch die Näherungen in den Kraftfeldern entsteht, ist schwierig zu quantifizieren.

Neben der Dynamik von nativen Proteinen wie BPTI ist es von großem Interesse, wie sich eine Polypeptidkette in den

nativen Zustand faltet.^[36] Bis jetzt gibt es keine Faltungssimulation von BPTI (Abbildung 17), obwohl solche Simulationen für mehrere kleinere Proteine durchgeführt worden sind.^[37] Der derzeitige Stand des Wissens wie BPTI faltet, als erstes von Levitt und Warshel mit einem extremst vereinfachten Modell untersucht,^[38] ist in Lit. [39] zusammengefasst.

Ein frühes Beispiel von „Multiskalen“-Modellierung im Sinne der Nobelpreisverkungung ist das Diffusions-Kollisions-Modell der Proteinfaltung, welches David Weaver und ich 1976 entwickelten.^[40] Es bediente sich einer grobkörnigen Beschreibung des Proteins mit Helices als elementaren Teilchen, und es zeigte, wie das Suchproblem für den nativen Zustand durch einen „teile und herrsche“-Ansatz („divide-and-conquer approach“) gelöst werden kann. Das von Cy Levinthal eingeführte, sogenannte Levinthal-Paradoxon zeigt, dass das Finden des nativen Zustands mittels Zufallsuche des astronomisch großen Konfigurationsraums einer Polypeptidkette länger dauern würde als das Alter der Erde, wohingegen im Experiment Proteine innerhalb von Mikrosekunden bis Sekunden falten. Das Diffusions-Kollisions-Modell bot nicht nur eine konzeptionelle Antwort auf die durch das Levinthal-Paradoxon aufgeworfene Frage, sondern ermöglichte auch die Abschätzung von Faltungsgeschwindigkeiten. Das Modell war seiner Zeit voraus, da Messdaten für seine Überprüfung noch nicht vorhanden waren. Erst vor relativ kurzer Zeit zeigten experimentelle Studien, dass das Diffusions-Kollisions-Modell den Faltungsmechanismus vieler helikaler^[41] sowie auch mancher anderer Proteine beschreibt.^[42]

Bis jetzt habe ich mich in der Vorlesung auf die Geschichte von Molekulardynamiksimulationen von Proteinen und die daraus gewonnenen qualitativen Erkenntnisse über Proteinbewegung konzentriert. Eine essenzielle Schlussfolgerung dieser frühen Arbeit ist, wie schon erwähnt, dass in Proteinen bei Raumtemperatur Fluid-artige interne Bewegungen stattfinden. Wie bei so vielen natürlich vorkommenden Phänomenen ist es wahrscheinlich, dass sich die Natur dieser Beweglichkeit während der evolutionären Entwicklung bedient hat. Die Wichtigkeit der internen Bewegungen ist in folgendem, bekannten Zitat auf den Punkt gebracht (Abbildung 18): „... alles was Lebewesen machen, kann durch das Rütteln und Schütteln der Atome verstanden werden“.^[43] Ich war jedoch verblüfft als ich herausfand, dass bereits vor 2000 Jahren ein römischer Dichter, Titus Lucretius, der durch ein einziges Lehrgedicht „De rerum natura“ bekannt ist, folgende Aussage machte (Abbildung 19): „Die Atome sind ewig und in ständiger Bewegung. Alles entsteht aus der zufälligen Bewegung der Atome, welche, genügend Zeit vorausgesetzt, sich formieren und neu formieren und dabei mit unterschiedlichen Konfigurationen von Materie experimentieren, woraus schlussendlich alles entsteht, was wir kennen...“

Titus Lucretius' Gedicht stützte sich auf die detaillierte Atomtheorie der Materie, die vom griechischen Philosophen Demokrit (ungefähr 400 v. Chr.) entwickelt wurde. Darin wird zum Beispiel zwischen der Bindung von Atomen in Flüssigkeiten und Festkörpern unterschieden. Anscheinend ging die Atomtheorie der Materie über Jahrhunderte verlo-

**„...alles was Lebewesen machen,
kann durch das Rütteln und Schütteln
der Atome verstanden werden.“**



Abbildung 18. Oben: Zitat aus den „Feynman Lectures“ (siehe Lit. [43]); unten: Richard Feynman (Nobelpreis für Physik, 1965) beim Bongospiel (von <http://www.richard-feynman.net/index.htm>).

„Die Atome sind ewig und in ständiger Bewegung. Alles entsteht aus der zufälligen Bewegung der Atome, welche, genügend Zeit vorausgesetzt, sich formieren und neu formieren und dabei mit unterschiedlichen Konfigurationen von Materie experimentieren, woraus schlussendlich alles entsteht, was wir kennen...“

Abbildung 19. Eine Übertragung von Titus Lucretius' „Über die Natur der Dinge: De Rerum Natura“ (Vol. I:1023 ff) von Stephen Greenblatt, basierend auf der Übersetzung des Gedichts durch Martin Ferguson Smith (Hackett Publishing Co., Cambridge, 2001).

ren und wurde erst im 18. Jahrhundert von John Dalton wiederentdeckt.

Diese Zitate werfen die Frage auf, wie die Natur im Rahmen der Evolution die Strukturen von Proteinen so entwickelt hat, dass ihr „Rütteln und Schütteln“ eine funktionelle Rolle spielt. Wie in Abbildung 20 gezeigt, gibt es dabei zwei Aspekte. Erstens ist die Proteinstruktur durch die Evo-

Funktionsprinzip des "Schütteln und Rütteln"

A) Relativ starre Domänen mit Scharnieren

B) Bindung eines Liganden verändert das Gleichgewicht zwischen zwei Konformationen

Abbildung 20. Wie das „Schütteln und Rütteln“ des Feynman-Zitats von der Natur verwendet wird (gemäß der Interpretation dieser Vorlesung).

lution bedingt. In vielen, wenngleich nicht allen Fällen, bestehen Proteine aus relativ starren Bauelementen, die durch Scharniere verbunden sind. Diese ermöglichen es den Bauelementen, sich gegeneinander zu bewegen. Zweitens kann ein Signal, typischerweise das Binden eines Liganden, das Gleichgewicht zwischen zwei Strukturen, in denen sich die starren Bauelemente in unterschiedlichen Anordnungen zueinander befinden, verändern.

Als Beispiel möchte ich kurz die Adenylat-Kinase besprechen, ein Enzym, welches zwei wichtige Konformationen besitzt (Abbildung 21). Seine Funktion besteht in der Übertragung einer Phosphatgruppe von Adenosindiphosphat (A-

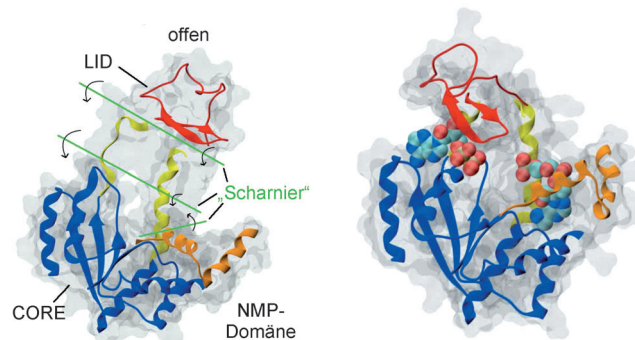


Abbildung 21. Adenylat-Kinase. Links: offene Struktur ohne gebundenes Substrat, die Scharniere („hinges“) sind hervorgehoben. Rechts: geschlossene Struktur mit zwei gebundenen Adenosindiphosphaten (A-P-P) (erstellt von Victor Ovchinnikov mit VMD).

P-P) auf ein weiteres A-P-P, wobei Adenosintriphosphat (A-P-P-P) und Adenosinmonophosphat (A-P) entstehen. Links in der Abbildung sieht man die offene Struktur, in der sich die Substrate nähern und die Produkte entfernen können. Rechts ist die geschlossene Struktur gezeigt. Diese schafft eine „Reaktionskammer“, die vom Lösungsmittel isoliert ist und in der die katalytischen Aminosäuren so positioniert sind, dass die Reaktion stattfinden kann. Abbildung 22 (oben) zeigt einzelne Cartoons aus einem Film (siehe Film 3); das Substrat nähert sich und das Enzym schließt sich. Abbildung 22 (unten) zeigt die stattfindende Reaktion und das Öffnen des Enzyms, um die Produkte entweichen zu lassen.

Diese Art von Konformationsänderung kommt in vielen Enzymen vor und ist ein essenzieller Bestandteil ihres Mechanismus. Darüber hinaus ist in der Adenylat-Kinase und

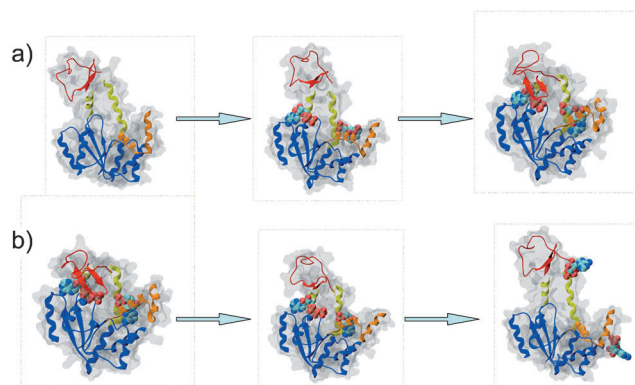


Abbildung 22. Einzelbilder des Adenylat-Kinase-Films (Film 3). a) Schließen des Enzyms während der Bindung der Substrate; b) Reaktion der Substrate und Öffnen unter Entweichen der Produkte (erstellt von Victor Ovchinnikov mit VMD und Ffmpeg).

vielen anderen Enzymen die Chemie soweit optimiert, dass sie nicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Gesamtreaktion ist.^[44,45] Jeremy Knowles^[46] hat solche Enzyme als „perfekt“ bezeichnet, da es für die Evolution keinen Grund gibt, die Chemie weiter zu optimieren, wenn der geschwindigkeitsbestimmende Schritt das Öffnen des Enzyms ist, um die Produkte entweichen zu lassen.

Molekulare Motoren sind die Musterbeispiele wie das „Rütteln und Schütteln“ verwendet wird, etwas für das Leben Essenzielles zu schaffen (siehe Abbildung 23). Meine Arbeitsgruppe hat verschiedene Motoren untersucht, darunter Myosin V,^[47,48] F₁-ATPase^[49,50,51] und Kinesin.^[52,53] Ich werde nur über einen davon, Kinesin, sprechen, da Kinesine einen

Bezug zum diesjährigen Preis für Physiologie oder Medizin haben, der für die „Entdeckungen der Regulation des Vesikel-Verkehrs, eines wichtigen Transportsystems in unseren Zellen“ verliehen wurde. Diese Arbeit beschäftigte sich mit genetischen Analysen, wie Vesikel sich am richtigen Ort und zur richtigen Zeit öffnen und ihr Transportgut entladen. Obwohl sich nicht alle Vesikel von einem Ort zum anderen bewegen müssen, sind Kinesine, die 1982 im Axon des Riesenkalmars entdeckt wurden,^[54] sehr wichtig für die Funktion vieler Vesikel. Kinesine transportieren die Vesikel über große Distanzen entlang des Mikrotubuli-Zytoskeletts der Zelle.

In Abbildung 24 sind Momentaufnahmen aus einem Film (siehe Film 4) zu sehen, der zeigt, wie Kinesine funktionieren.

Die zwei globulären „Füße“ sind gut zu sehen. Eigentlich handelt es sich um zwei Moleküle, jedes mit einem globulären Fuß. Diese sind über Proteinstränge verbunden, je einer pro Molekül (siehe auch Abbildung 25), die eine Doppelwendel („coiled-coil“) formen und an deren oberen Ende das Vesikel getragen wird. Wir wissen sehr wenig über die Struktur der Vesikel oder wie sie am oberen Ende der Doppelwendel befestigt sind. Unsere Forschung versucht den Mechanismus zu verstehen, durch den sich das Kinesin-Dimer entlang des Mikrotubuli-Zytoskeletts bewegt. Wenn Sie Film 4 sorgfältig betrachten, so können Sie sehen, dass Kinesin genauso geht wie wir. Es bewegt den linken Fuß vorwärts, dann den rechten, und so weiter. Der Film zeigt jedoch, dass die Moleküle nicht „normal“ gehen. Ihre Fortbewegungsart erinnert an eine Person mit künstlichen Beinen. Wenn Sie allerdings bedenken, welch komplexes Muskel- und Nervensystem für unser Gehvermögen erforderlich ist, dann ist der Gang von Kinesin trotzdem verblüffend, zumindestens empfinde ich das so.

Um den Schrittmechanismus zu verstehen, führten Wonmuk Hwang, Matt Lang und Mitarbeiter, und ich Molekulardynamiksimulationen durch.^[52] Die Momentaufnahmen aus dem Film (Abbildung 24) zeigen, dass die Moleküle ATP und dessen Hydrolyseprodukte, ADP und Orthophosphat, am Schrittmechanismus beteiligt sind. Die Bindung von ATP löst die Bewegung aus, durch die der hintere „Fuß“ nach vorne „geworfen“ wird und so einen Schritt entlang des Mikrotubulus durchführt. Um den Mechanismus in größerem Detail zu untersuchen, wurde die in Abbildung 25 gezeigte Röntgenkristallstruktur des Kinesin-

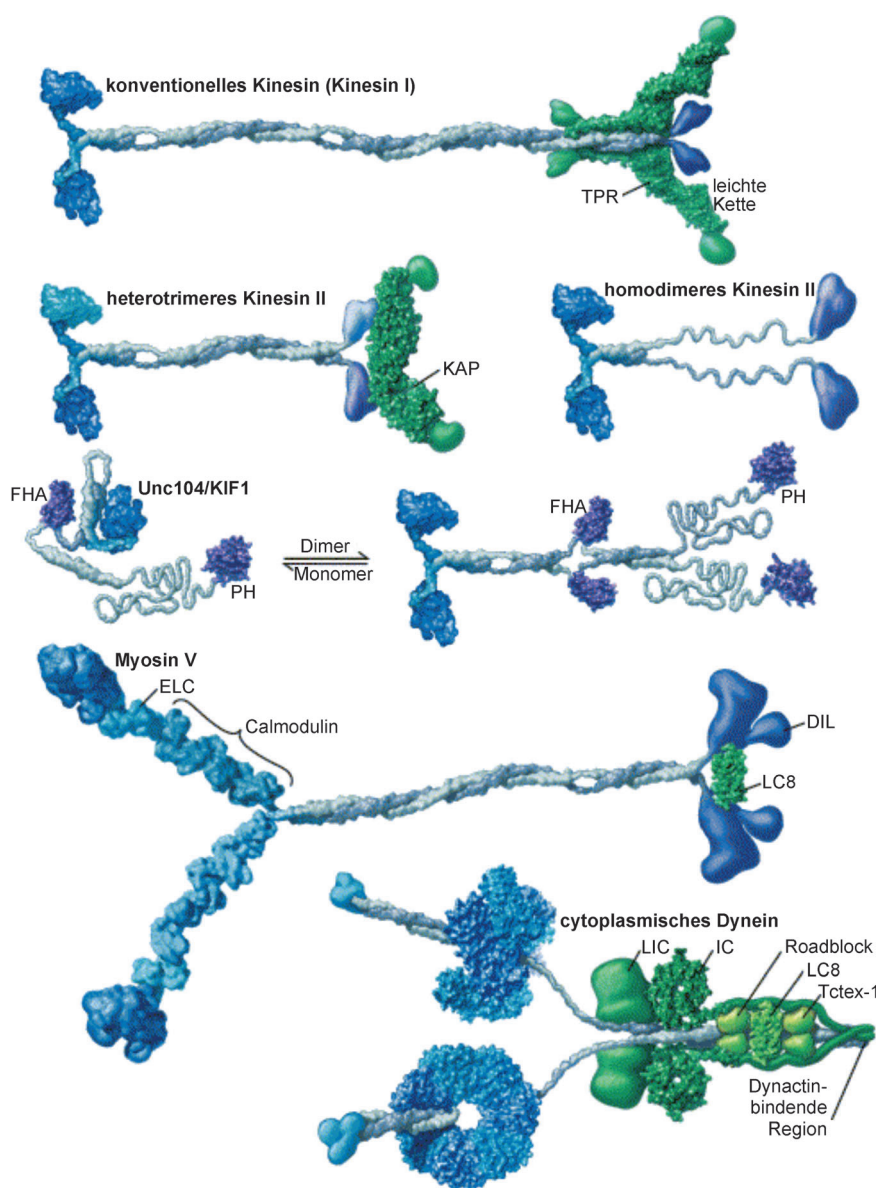


Abbildung 23. Cartoon unterschiedlicher Typen molekularer Motoren (siehe R. D. Vale, *Cell* 2003, 112, 467–480 zu Details der Abbildung). Viele der zellulären Komponenten sind Motoren: Sie wandeln Energie in Bewegung um. Myosin bewegt sich auf Actin fort, und Kinesine bewegen sich auf Mikrotubuli fort, um Materialien in einer organisierten Weise zu transportieren. Ein Motor ist besonders: Er bewegt sich nicht fort, sondern ist für die Synthese von ATP zuständig.

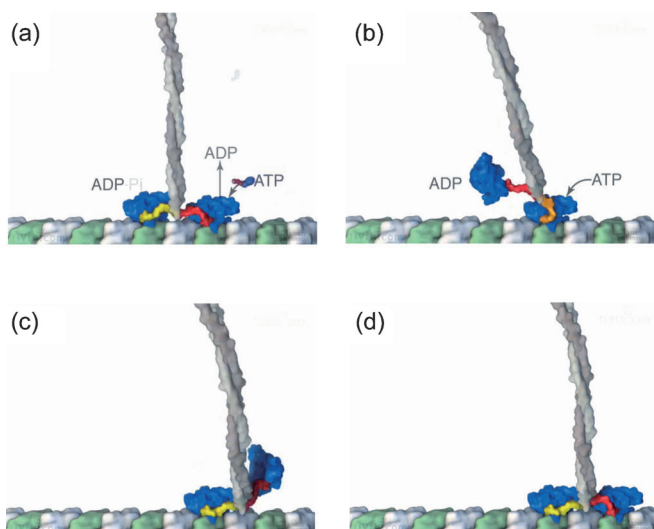


Abbildung 24. Fortbewegung von Kinesin. Einzelbilder aus Film 4 (erstellt von Graham Johnson für R. D. Vale und R. A. Milligan, 2000; siehe Lit. [55]). a) Darstellung der beiden an den Mikrotubulus gebundenen globulären Domänen (der „Füße“); ADP wurde freigesetzt und ATP bindet an den vorderen Fuß, wodurch der Ruderschlag („power stroke“) ausgelöst wird (siehe Abbildung 26 und Text); b) Loslassen des hinteren Fußes; c) teilweise beendeter Ruderschlag; d) beendeter Schritt.

Dimers als Ausgangspunkt für die Simulationen verwendet.^[56] Die Rechnungen zeigten, dass der als Verbindungsglied dienende β -Strang, β_{10} in der Abbildung, nicht genügend starr wäre, um den sogenannten „Ruderschlag“ („power-stroke“) durchzuführen, bei dem der hintere Fuß nach vorne geworfen wird. Uns fiel auf, dass es einen weiteren als β_0 bezeichneten β -Strang am N-terminalen Ende des Moleküls gibt. Er ist in manchen Strukturen ungeordnet, aber in anderen formt er mit β_{10} ein zweisträngiges β -Faltblatt. Wir bezeichneten β_0 als „Cover-strand“ (CS, wörtlich „Deckel-Strang“) und das zweisträngige β -Faltblatt als „Cover-neck-bundle“ (CNB, wörtlich „Deckel-Hals-Bündel“).

Abbildung 26 zeigt eine Visualisierung der Simulationsergebnisse. In jedem der drei Diagramme auf der linken Seite kann man die zwei Füße und darunter ein Modell des Mikrotubulus sehen. Im obersten Diagramm (A) hat der vordere Fuß einen ungeordneten Cover-strand, dargestellt in blau. Die Simulation zeigt, dass sich bei der Bindung von ATP (Teilbild B) ein zweisträngiges Cover-neck-bundle bildet. Es sieht einer Feder ziemlich ähnlich und scheint ein Konstrukt mit hoher Energie zu sein. Die Simulation deutet darauf hin, dass es sich tatsächlich wie eine nach vorne ausgerichtete Feder verhält und den Ruderschlag generiert, indem es in Vorbereitung des nächsten Schritts den hinteren Fuß vorwärts treibt (unteres Teilbild C).

Um das aus Simulationen gewonnene Modell zu testen, wurden Experimente mit einer optischen Pinzette in Gegenwart einer äußeren Kraft an Wildtyp-Kinesin sowie zwei Mutanten durchgeführt.^[53] Eine Gruppe von Mutationen führte zwei Glycine ein (G2), welche das CNB flexibler machen sollten. In der anderen Mutation ist der Cover-strand komplett entfernt (DEL) (Abbildung 27 a). Abbildung 27 b

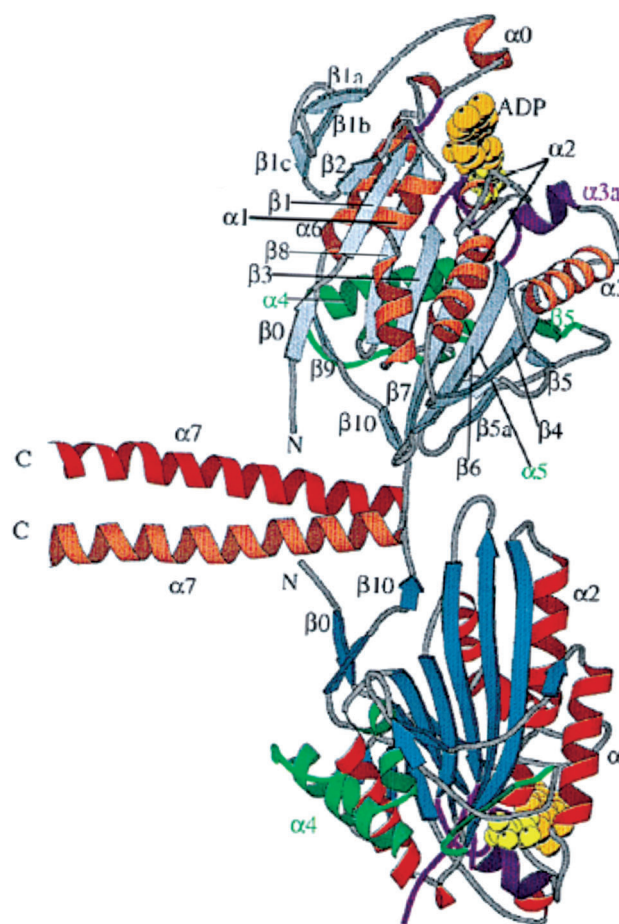


Abbildung 25. Röntgenstruktur des Kinesin-Dimers aus Rattenhirn. Der β_{10} -Strang jedes Monomers, der zur Doppelwendel („coiled-coil“) führt, und der β_0 -Strang, des „Cover-strand“ (CS, wörtlich „Deckel-Strang“) sind gut erkennbar (aus Lit. [56]).

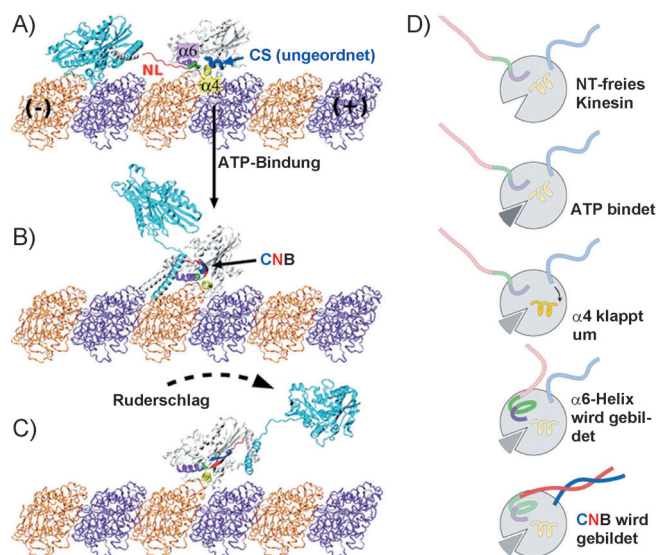


Abbildung 26. Auf den Simulationen basierende Darstellung, wie es zum Ruderschlag („power stroke“) kommt. A) Vor dem Binden von ATP; B) nach dem Binden von ATP; C) Ruderschlag; D) schematische Darstellung der maßgeblichen molekularen Ereignisse, die zur Bildung des „Cover-neck-bundle“ (CNB, wörtlich „Deckel-Hals-Bündel“) und dem Ruderschlag führen (siehe Lit. [53] und Text).

zeigt einen Cartoon des Experimentaufbaus. Abbildung 27c zeigt einen Satz von Ergebnissen, nämlich die Abnahme der beim G2-Mutanten nötigen Anhalterkraft („stall force“), und die beinahe bei null liegende Anhalterkraft für Mutante DEL,

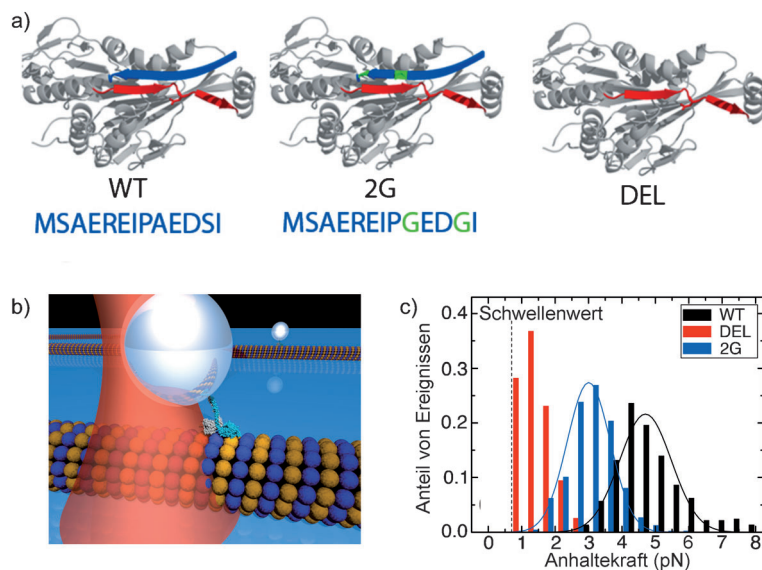


Abbildung 27. Details zu den Mutanten, die zum Testen des Ruderschlagmechanismus („power stroke mechanism“) verwendet wurden (aus Lit. [53]).

welche den Mikrotubulus bestenfalls entlang „hinkt“. Weitere Details der experimentellen Studien, die das CNB-Modell stützen, sind separat beschrieben.^[53] Zusätzliche Simulationen zur Vertiefung unseres Verständnisses der Funktionsweise von Kinesin sind in Arbeit. Eine wesentliche von uns untersuchte Frage betrifft die Rolle der Wechselwirkungen zwischen Kinesin und dem Mikrotubulus beim Schrittmechanismus.

Kinesin-Motoren, wie auch andere molekulare Motoren, sind sehr wichtig für die Existenz von Leben.^[57] Wie in Abbildung 28 gezeigt, werden Mitose und Zellteilung verhindert, wenn Kinesine aufgrund letaler Mutationen nicht funktionieren. Wegen ihrer Bedeutung für die Zellteilung sind sie ein Angriffspunkt für Chemotherapie gegen Krebs. Kinesine sind essenziell für den Transport in Axonen, wo Material über große Distanzen geliefert werden muss. Manche Viren haben gelernt, dass sie sich in wenigen Minuten entlang des Mikrotubulus von einem Ort der Zelle zu einem anderen

Bedeutung von Kinesin-Motoren

Verhindern Mitose und Zellteilung.

Physiologische Transportgüter werden nicht richtig transportiert (z. B. Blockieren des axonalen Transports).

Nicht-physiologische Transportgüter machen sich das Transportsystem zu Nutze (z. B. Viren).

Abbildung 28. Bedeutung von Kinesinmotoren.

transportieren lassen können, indem sie an Kinesine dort binden, wo das reguläre Transportgut zu finden wäre. Mittels Diffusion in einem komplexen Zellmedium wären für dieselbe Distanz ungefähr zehn Stunden nötig.

Was birgt die Zukunft (Abbildung 29)? Wir alle wissen, dass echte Voraussagen schwierig sind, daher habe ich relativ vorsichtige Voraussagen in die Abbildung genommen. Die erste, welche in der Einleitung erwähnt wurde, ist ein Traum von mir seit ich die ersten biomolekularen Simulationen durchführte. Es geht nicht um den Ersatz von Experimenten durch Simulationen, wie die Presseaussendung des Nobelkomitees zu implizieren scheint, sondern darum, dass Experimentatoren Simulationen als eines von vielen Werkzeugen (wie Röntgenstrukturanalyse oder NMR-Strukturanalyse) in ihrer Arbeit benutzen und dadurch zu einem tieferen Verständnis gelangen werden, verglichen zur Verwendung von ausschließlich Experimenten oder Simulationen. Dass Experimentatoren Simulationen in dieser Art und Weise zu nützen beginnen, ist in der Literatur belegt.^[58] Vermutlich wird das durch den Nobelpreis erhöhte Ansehen von Molekulardynamiksimulationen ihre Verwendung in der wissenschaftlichen Gemeinschaft weiter erhöhen.

Was hält die Zukunft bereit?

- Experimentatoren benutzen Simulationen als eines von vielen Werkzeugen
- Die Anwendung von Simulationen auf immer komplexere Systeme (Viren, Ribosomen, Zellen, das Gehirn)

Stets mit der Warnung, dass Simulationen, genauso wie Experimente, Einschränkungen und inhärenten Fehlern unterliegen.

Abbildung 29. Die Zukunft von Molekulardynamiksimulationen.

Was tatsächliche Simulationen betrifft, so werden immer kompliziertere Systeme untersucht. Molekulardynamiksimulationen von Viren, Ribosomen und sogar Zellen werden durchgeführt, um Einblicke in deren Funktionsweise zu bekommen. Wäre ich dreißig Jahre jünger, würde ich das Gehirn simulieren. Vor ungefähr zwanzig Jahren verbrachte ich zwei Jahre damit zu lernen, was über das Gehirn bekannt war. Ich kam zu dem Schluss, dass noch nicht genug Daten vorhanden waren, um durch Simulationen auf der molekularen Ebene zu relevanten Ergebnissen zu kommen. Ich bedauere diese Zeit in keiner Weise, da ich viel Interessantes lernte, und meine Forschungsgruppe sich auf Probleme konzentrierte, die wir lösen konnten. Unser Wissen über das Gehirn hat sich derart vergrößert, dass ich jetzt junge Wissenschaftler ermuntere, auf diesem aufregenden Gebiet zu forschen, auf dem Initia-

tiven sowohl in Europa als auch in den USA erste Schritte unternehmen.

Wie glänzend die Zukunft auch scheinen mag, ich möchte das Publikum warnen (so wie ich auch immer meine Studenten warne), dass Simulationen, genauso wie Experimente, Einschränkungen unterliegen. Besonders wenn Sie etwas Neues und Aufregendes entdeckt haben, sollten Sie doppelt vorsichtig sein und sicher stellen, dass Ihnen kein Fehler unterlaufen ist. Das Beispiel meiner Sondierung der Hirnforschung erlaubt mir auf einen weiteren Punkt hinzuweisen. Wenn man an der Schnittstelle von Chemie und Biologie mittels Simulationsverfahren arbeitet, ist es essenziell zu bedenken, dass von den vielen spannenden Systemen, die experimentell untersucht werden, nur relativ wenige auf Fragestellungen führen, die beim derzeitigen Entwicklungsstand durch Molekulardynamiksimulationen beantwortet werden können.

In Abbildung 30 sind alle Personen verzeichnet, denen diese Vorlesung gewidmet ist. Es sind die Karplusians: 244

Personen, die in meinem „Laboratorium“ in Illinois, Columbia, Harvard, Paris und Straßburg gearbeitet haben. Ohne sie wäre ich heute nicht hier. Während der letzten vierzig Jahre haben viele von ihnen zu Methodik und Anwendung von Molekulardynamiksimulationen beigetragen. Beim Schreiben dieses Satzes finde ich es seltsam, dass Molekulardynamiksimulationen nicht in der wissenschaftlichen Hintergrundinformation zum Nobelpreis erwähnt wurden. Die große Gemeinschaft derer, die sich mit Molekulardynamiksimulationen beschäftigen und die alle diesjährigen Nobelpreisträger miteinschließt, hat das Gebiet von einem esoterischen Gegenstand, der nur eine kleine Gruppe von Spezialisten interessierte, zu einem zentralen Element der modernen Chemie und Biologie gemacht. Ohne Molekulardynamiksimulationen und deren explosive Entwicklung hätte es auf diesem Gebiet keinen Nobelpreis gegeben.

Vielleicht gibt es hier eine Parallele zwischen der Nichterwähnung der Molekulardynamik in der Begründung des Nobelpreises und der Begründung von Einsteins Nobelpreis

Karplusian: 1955–2013

Ivana Adamovic	Qiang Cui	L. Howard Holley	Paul D. Lyne	B. Montgomery Pettitt	David J. States
Yuri Alexeev	Tara Prasad Das	Barry Honig	Jianpeng Ma	Ulrich Pezzeca	Richard M. Stevens
David H. Anderson	Annick Dejaegere	Victor Hruby	Alexander D. MacKerell, Jr.	Richard N. Porter	Roland Stote
Ioan Andricioaei	Philippe Derreumaux	Rod E. Hubbard	Christoph Maerker	Jay M. Portnow	John Straub
Yasuhide Arata	Aaron Dinner	Robert P. Hurst	Paul Maragkakakis	Carol B. Post	Collin Stultz
Georgios Archontis	Uri Dinur	Vincent B.-H. Huynh	Marc Martí-Renom	Lawrence R. Pratt	Neena Summers
Gabriel G. Balint-Kurti	Roland L. Dunbrack, Jr.	Toshiko Ichiye	Jean-Louis Martin	Martine Prévost	Henry Suzukawa
Christian Bartels	Chizuko Dutta	K. K. Irikura	Carla Mattos	Blaise Prod'homme	S. Swaminathan
Paul Bash	Nader Dutta	Alfonso Jaramillo	J. Andrew McCammon	Jingzhi Pu	Attila L. Szabo
Donald Bashford	Claus Ehrhardt	Tom Jordan	H. Keith McDowell	Dagnija Lazdins Purins	Antoine Taly
Mark Bathe	Ron Elber	Diane Joseph-McCarthy	Jorge A. Medrano	Lionel M. Raff	Kwong-Tin Tang
Oren M. Becker	Marcus Elstner	Sun-Hee Jung	Morten Meeg	Mario Raimondi	Bruce Tidor
Robert Best	Byung Chan Eu	C. William Kern	Marcus Meuwly	Francesco Rao	Hideaki Umeyama
Anton Beyer	Jeffrey Evansek	William Kirchhoff	Olivier Michielin	Gene P. Reck	Arjan van der Vaart
Robert Birge	Erik Evensen	Burton S. Kleinman	Stephen Michnick	Swarna Yeturu Reddy	Wilfred van Gunsteren
Ryan Bitetti-Putzer	Jeffrey Evenson	Geard W. Koeppl	Fredrick L. Minn	Walter E. Reiher III	Herman van Vlijmen
Arnaud Blondel	Thomas C. Farrar	H. Jerrold Kolker	Andrew Miranker	Nathalie Reuter	Michele Vendruscolo
Stefan Boresch	Martin J. Field	Yifei Kong	Keiji Morokuma	Bruno Robert	Dennis Vitkup
John Brady	Stefan Fischer	Lewis M. Koppel	A. Mukherji	Peter J. Rossky	Mark Wagman
Bernard Brooks	David L. Freeman	J. Kottalam	Adrian Mulholland	Benoît Roux	Shunzhou Wan
Charles L. Brooks III	Thomas Frimurer	Felix Koziol	David Munch	Andrej Sali	Iris Shih-Yung Wang
Thomas H. Brown	Kevin Gaffney	Christoph Kratky	Petra Munih	Daniel Saltzberg	Ariel Warshel
Robert E. Bruccoleri	Jiali Gao	Sergei Krivov	Robert Nagle	Michael Schaefer	Masakatsu Watanabe
Paul W. Brumer	Yi Qin Gao	Olga Kuchment	Setsuko Nakagawa	Michael Schlenkrich	Kimberly Watson
Axel T. Brünger	Bruce Gelin	Krzysztof Kuczera	Kwango Nam	David M. Schrader	David Weaver
Rafael P. Brüschweiler	R. Benny Gerber	John Kuriyan	Eyal Neria	John C. Schug	Paul Weiner
Matthias Buck	Paula M. Getzin	Joseph N. Kushick	John-Thomas C. Ngo	Klaus Schulten	Michael A. Weiss
Amedeo Caflisch	Debra A. Giammona	Peter W. Langhoff	Lennart Nilsson	Eugene Shakhnovich	Joanna Wiórkiewicz-K.
William J. Campion	Martin Godfrey	Antonio C. Lasaga	Dzung Nguyen	Moshe Shapiro	George Wolken
William Carlson	Andrei Golosov	Frankie T. K. Lau	Iwao Ohmine	Ramesh D. Sharma	Yungdo Won
David A. Case	David M. Grant	Themis Lazaridis	Barry Olafson	Isaiah Shavitt	Yudong Wu
Leo Caves	Daniel Grell	Fabrice LeClerc	Kenneth W. Olsen	Henry H.-L. Shih	Robert E. Wyatt
Thomas C. Caves	Peter Grootenhuys	Angel Wai-mun Lee	Neil Ostlund	Bernard Shizgal	Wei Yang
Marco Cecchini	Hong Guo	Irwin Lee	Victor Ovchinnikov	David M. Silver	Robert Yelle
John-Marc Chandonia	Ogan Gurel	Sangyoub Lee	Emanuele Paci	Manuel Simoes	Darrin York
Ta-Yuan Chang	Robert Harris	Ming Lei	Yuh-Kang Pan	Balvinder Singh	Hsiang-ai Yu
Xavier Chapuisat	Karen Haydock	Ronald M. Levy	C.S. Pangali	Jeremy Smith	Guishan Zheng
Sergei Chekmarev	Russell J. Hemley	Xiaoling Liang	Richard W. Pastor	Sung-Sau So	Yaoqi Zhou
Rob D. Coalson	Jeffrey C. Hoch	Carmay Lim	Lee Pedersen	Michael Sommer	Vincent Zoete
François Colonna-Cesari	Milan Hodoscek	Xabier Lopez	David Perahia	Ojars J. Sovers	
Michael R. Cook	Gary G. Hoffman	Guobin Luo	Robert Petrella	Martin Spichty	

Abbildung 30. Liste der Karplusians (2013). Dies sind alle Personen, die mit mir in Illinois, Columbia, Harvard, Paris und Straßburg gearbeitet haben.

in Physik (1921). Der Nobelpreis wurde ihm für die Theorie des photoelektrischen Effekts verliehen, und nicht für seine wichtigste Arbeit, die allgemeine Relativitätstheorie, die bereits experimentell bestätigt und der Ursprung seiner weltweiten Berühmtheit als Wissenschaftler war. Interessanterweise hielt er seine Nobelpredigt über Relativität, obwohl er über den photoelektrischen Effekt sprechen sollte. In ähnlicher Weise habe ich in meiner Vorlesung die Geschichte der Molekulardynamiksimulation skizziert und bin nicht auf die Entwicklung der Potentialfunktionen für Simulationen eingegangen, welche der Schwerpunkt der Nobelpreisbegründung ist. Die komplexen Erwägungen des Physik-Komitees, die zu der Entscheidung bezüglich Einsteins Nobelpreis führten, sind heute bekannt, weil der Preis vor mehr als fünfzig Jahren verliehen wurde.^[59] Die Öffentlichkeit wird weitere fünfzig Jahre warten müssen, um herauszufinden, was das Chemie-Komitee zur Verleihung des diesjährigen Nobelpreises bewog.

Ich möchte noch unbedingt eine weitere Person erwähnen, meine Frau Marci. Sie war bereit, ihr Leben mit mir zu teilen, mit jemandem also, der nach ihrer Aussage „die ganze Zeit nur arbeitete“. Über das Zusammenleben hinaus hatte sie auch den Mut, meine Laboradministratorin zu werden. Dadurch wurde es in unserem abwechslungsreichen Leben unter anderem möglich, viele Jahre in den USA und in Frankreich zu arbeiten. Zudem wären die Vorbereitungen der Reise nach Stockholm und die Herausforderung, immer zur rechten Zeit am rechten Ort zu sein, nicht zu bewältigen gewesen, wenn sie nicht da gewesen wäre und sich um Alles gekümmert hätte.

Appendix: Anmerkungen zu den Filmen (siehe Hintergrundinformationen)

Film 1. $H + H_2$ -Stöße

Der Film zeigt zwei Trajektorien, die erste ist reaktiv (Film 1a) und die zweite nicht-reaktiv (Film 1b). In der nicht-reaktiven Trajektorie ist es offensichtlich, dass eines der Atome im Molekül sich vor die Reaktionsebene bewegt und das andere hinter die Reaktionsebene wandert. Dieser Effekt wird durch die Einführung von Perspektive erreicht, d. h., das eine Atom wird größer während es auf den Betrachter zukommt, und das andere wird kleiner während es sich vom Betrachter wegbewegt.

Während der Erstellung des Films tauchte die Frage auf, wie man die Perspektive darstellen sollte. Wenn der Radius der Kreise, welche die Atome repräsentierten, linear mit der Distanz vor oder hinter der Ebene variiert wurde, war die Perspektive schwer wahrzunehmen. Daher mussten wir einen besseren Weg finden, um die Perspektive zu zeigen.

Während Aufenthaltes in Venedig betrachtete ich daher Bilder von Canaletto und verglich die tatsächlichen Distanzen mit deren Darstellung in seinen Bildern. Ich fand heraus, dass er näherungsweise ein exponentielles Gesetz, $e^{\alpha R}$, zu verwenden schien, wobei R der Abstand von der Ebene und α ein Koeffizient ist, an dessen Wert ich mich nicht mehr erinnere. Wenn ich dieses Ergebnis publiziert hätte (ich

machte viele Dinge, die nicht publiziert wurden), gäbe es vielleicht ein Karplus-Gesetz der Kunsttheorie, so wie es eine Karplus-Gleichung der Kernresonanzspektroskopie gibt.

Der Film ist außerdem aus mehreren Gründen historisch interessant. Im Jahr 1967 angefertigt, stellt er zum ersten Mal bildlich das Resultat einer genauen Rechnung der Bewegung von Atomen dar, die an einer chemischen Reaktion teilnehmen. Der Film wurde im Labor von Professor Sutherland erstellt, der an der Entwicklung der ersten Computergraphiksysteme arbeitete. Es war ein Prototyp der Geräte, die heute von Evans und Sutherland hergestellt werden und z. B. in der Flugsicherung eingesetzt werden.

Film 2. Dynamik von BPTI

Der Film zeigt die Dynamik von BPTI während einer Dauer von ungefähr 10 ps, in Übereinstimmung mit Abbildung 14. Der Film wurde von Victor Ovchinnikov mit FFmpeg unter Verwendung von mit VMD generierten Bildern erstellt.

Film 3. Cartoon: Dynamik von Adenylat-Kinase

In Film 3a ist das Schließen von Adenylat-Kinase durch Scharnierbewegungen („hinge bending motions“) zu sehen, während die zwei A-P-P-Substrate binden. Film 3b zeigt die Reaktion, in der A-P-P-P und A-P im geschlossenen Molekül entstehen, gefolgt vom Öffnen durch Scharnierbewegungen und Entweichen der Produkte. Der Film wurde von Victor Ovchinnikov mit FFmpeg unter Verwendung von mit VMD generierten Bildern erstellt.

Film 4. Cartoon: Fortbewegung von Kinesin auf Mikrotubuli

Der Film zeigt mehrere Schritte von Kinesin auf dem Mikrotubulus (siehe Abbildung 24 und Text). Er wurde von der Gruppe von R. D. Vale und R. A. Milligan erstellt.^[55]

Eingegangen am 2. April 2014

Online veröffentlicht am 25. Juli 2014

Übersetzt von Prof. Stefan Boresch, Wien

- [1] P. A. M. Dirac, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1929**, 123, 714–733.
- [2] N. L. Allinger, M. A. Miller, L. W. Chow, R. A. Ford, J. C. Graham, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, 87, 3430–3435.
- [3] G. Némethy, H. Scheraga, *Biopolymers* **1965**, 4, 155–184.
- [4] S. Lifson, A. Warshel, *J. Chem. Phys.* **1968**, 49, 5116–5129.
- [5] R. N. Porter, M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **1964**, 40, 1105–1115.
- [6] P. Siegbahn, B. Liu, *J. Chem. Phys.* **1978**, 68, 2457.
- [7] G. C. Schatz, *Theor. Chem. Acc.* **2000**, 103, 270–272.
- [8] M. Karplus, R. N. Porter, R. D. Sharma, *J. Chem. Phys.* **1966**, 45, 3871–3873.
- [9] A. Farkas, L. Farkas, *Proc. R. Soc. London Ser. A* **1935**, 152, 124.
- [10] S. Datz, E. H. Taylor, *J. Chem. Phys.* **1963**, 39, 1896.
- [11] A. Kupfermann, G. C. Schatz, *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 2502.

- [12] A. B. Elkowitz, R. E. Wyatt, *J. Chem. Phys.* **1975**, 62, 2504.
- [13] M. Garcia-Viloca, J. Gao, M. Karplus, D. G. Truhlar, *Science* **2004**, 303, 186–195.
- [14] „Structural implications of reaction kinetics“: R. Hubbard, G. Wald in *Structural Chemistry and Molecular Biology: a Volume dedicated to Linus Pauling by his Students, Colleagues, and Friends* (Hrsg.: A. Rich, N. Davidson), Freeman, San Francisco, **1968**, S. 837–847.
- [15] B. Honig, M. Karplus, *Nature* **1971**, 229, 558–560.
- [16] R. Gilardi, I. L. Karle, J. Karle, W. Sperling, *Nature* **1971**, 232, 187–189.
- [17] B. Honig, A. Warshel, M. Karplus, *Acc. Chem. Res.* **1975**, 8, 92–100.
- [18] A. Warshel, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 5612–5625.
- [19] A. Warshel, M. Karplus, *Chem. Phys. Lett.* **1975**, 32, 11–17.
- [20] A. Warshel, *Nature* **1976**, 260, 679–683.
- [21] V. R. I. Kaila, R. Send, D. Sundholm, *J. Phys. Chem. B* **2012**, 116, 2249–2258.
- [22] J. Deisenhofer, W. Steigemann, *Acta Crystallogr. Sect. B* **1975**, 31, 238–250.
- [23] J. A. McCammon, B. R. Gelin, M. Karplus, *Nature* **1977**, 267, 585–590.
- [24] B. R. Gelin, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1975**, 72, 2002–2006.
- [25] A. Rahman, *Phys. Rev.* **1964**, 136, A405–11.
- [26] F. H. Stillinger, A. Rahman, *J. Chem. Phys.* **1974**, 60, 1545–1557.
- [27] D. C. Phillips in *Biomolecular Stereodynamics*, Bd. II (Hrsg.: R. H. Sarma), Adenine Press, Guilderland, New York, **1981**, S. 497.
- [28] The Computer World Information Technology Foundation, Oral History Collection Archives, **1995**.
- [29] P. J. Rossky, M. Karplus, A. Rahman, *Biopolymers* **1979**, 18, 825–854.
- [30] P. J. Rossky, M. Karplus, *J. Am. Chem. Soc.* **1979**, 101, 1913–1937.
- [31] M. Levitt, R. Sharon, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1988**, 85, 7557–7561.
- [32] D. Vitkup, D. Ringe, G. A. Petsko, M. Karplus, *Nat. Struct. Biol.* **2000**, 7, 34–38.
- [33] A. L. Tournier, J. C. Xu, J. C. Smith, *Biophys. J.* **2003**, 85, 1871–1875.
- [34] D. E. Shaw, P. Maragakis, K. Lindorff-Larsen et al., *Science* **2010**, 330, 341–346.
- [35] W. Yang, R. Bitetti-Putzer, M. Karplus, *J. Chem. Phys.* **2004**, 120, 2618–2628.
- [36] C. M. Dobson, A. Sali, M. Karplus, *Angew. Chem.* **1998**, 110, 908–935; *Angew. Chem. Int. Ed.* **1998**, 37, 868–893.
- [37] D. P. Scarpazza, D. J. Ierardi, D. E. Shaw, *Science* **2013**, 334, 517–520.
- [38] M. Levitt, A. Warshel, *Nature* **1975**, 253, 694.
- [39] J. C. Smith, B. Roux, *Structure* **2013**, 21, 2102–2105.
- [40] M. Karplus, D. L. Weaver, *Nature* **1976**, 260, 404–406.
- [41] M. Karplus, D. L. Weaver, *Biopolymers* **1979**, 18, 1421–1437.
- [42] M. Karplus, D. L. Weaver, *Protein Sci.* **1994**, 3, 650–668.
- [43] R. P. Feynman, R. B. Leighton, M. Sands, *The Feynman Lectures in Physics*, Bd. I, Addison-Wesley, Reading, **1963**, Kap. 3.
- [44] K. A. Henzler-Wildman, V. Thai, M. Lei, M. Ott, M. Wolf-Watz, T. Fenn, E. Pozharski, M. A. Wilson, G. A. Petsko, M. Karplus, C. G. Hübner, D. Kern, *Nature* **2007**, 450, 838–844.
- [45] K. A. Henzler-Wildman, M. Lei, V. Thai, S. J. Kerns, M. Karplus, D. Kern, *Nature* **2007**, 450, 913–916.
- [46] A. L. Wendell, R. J. Raines, J. R. Knowles, *Biochemistry* **1988**, 27, 1158–1167.
- [47] M. Cecchini, A. Houdusse, M. Karplus, *PLoS Comput. Biol.* **2008**, 4, e1000129.
- [48] V. Ovchinnikov, B. L. Trout, M. Karplus, *J. Mol. Biol.* **2010**, 395, 815–833.
- [49] W. Yang, Y. Q. Gao, Q. Cui, J. Ma, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2003**, 100, 874–879.
- [50] Y. Q. Gao, W. Yang, M. Karplus, *Cell* **2005**, 123, 195–205.
- [51] J. Pu, M. Karplus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 1192–1197.
- [52] W. Hwang, M. J. Lang, M. Karplus, *Structure* **2008**, 16, 62–71.
- [53] A. S. Khalil, D. C. Appleyard, A. K. Labno, A. Georges, M. Karplus, A. M. Belcher, W. Hwang, M. J. Lang, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, 105, 19247–19251.
- [54] S. T. Brady, R. J. Lasek, R. D. Allen, *Science* **1982**, 218, 1129–1131.
- [55] R. D. Vale, R. A. Milligan, *Science* **2000**, 288, 88–95.
- [56] F. Kozielski, S. Sack, A. Marx, *Cell* **1997**, 91, 985–994.
- [57] E. Mandelkow, E. M. Mandelkow, *Trends Cell Biol.* **2002**, 12, 585–591.
- [58] M. A. Young, S. Gonfloni, G. Superti-Furga, B. Roux, J. Kuriyan, *Cell* **2001**, 105, 115–126.
- [59] M. Friedman, *The Politics of Excellence*, Henry Holt and Company, New York, **2001**, Kap. 7.