

**Untersuchungen zur
Zell-Virus-Wechselwirkung
mittels quantenchemischer Methoden**

Dissertation

der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Eberhard Karls Universität Tübingen
zur Erlangung des Grades eines
Doktors der Naturwissenschaften
(Dr. rer. nat.)

vorgelegt von
Benedikt B. T. Schmitt
aus Freiburg i. Br.

Tübingen
2010

Tag der mündlichen Prüfung:

16.12.2010

Dekan:

Prof. Dr. Wolfgang Rosenstiel

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Christian Ochsenfeld

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. Dines Christen

Danksagung

Zuerst möchte ich Herrn Prof. Dr. Christian Ochsenfeld für die interessante Themenstellung, seine stete Hilfsbereitschaft und die vielen, wertvollen Anregungen danken. Herrn Prof. Dr. Dines Christen danke ich für die Anfertigung des Zweitgutachtens.

Herrn Prof. Dr. Thilo Stehle und Herrn Dr. David Persson (Universität Tübingen) danke ich für die angenehme und gute Zusammenarbeit. Für die freundliche Bereitstellung der ChemShell-Programmsuite danke ich Herrn Prof. Dr. Walter Thiel (MPI für Kohlenforschung, Mühlheim/Ruhr) und Herrn Dr. Paul Sherwood (Daresbury Laboratory, GB).

Dr. Chris Sumowski und Dr. Sabine Schweizer danke ich für die gute gemeinsame Projektarbeit, welche sich in vielen anregenden Diskussionen zeigte. Den Kolleginnen und Kollegen der Arbeitsgruppe Ochsenfeld, namentlich Dr. Bernd Doser, Dr. Jörg Kußmann, Dr. Daniel Lambrecht, Dr. Martin Löffler, Dr. Sabine Schweizer, Dr. Chris Sumowski, Dr. Jan Zienau, Matthias Beer, Lucien Clin, Denis Flaig, Marina Maurer und Simon Maurer, danke ich für die angenehme Arbeitsatmosphäre und ihre freundliche Hilfsbereitschaft.

Dem Cusanuswerk danke ich für zwei Stipendien, welche neben der Studienfinanzierung ein interessantes Bildungsprogramm und viele bereichernde Begegnungen mit sich brachten. Der Ludwig-Maximilians-Universität München danke ich für die Gelegenheit, meine Dissertation nach dem Umzug des Lehrstuhls dort abschließen zu können.

Schließlich danke ich meinen Verwandten, Freunden und allen anderen, die mich auf dem Weg hierher begleitet haben.

Inhaltsverzeichnis

Einführung	9
1 Theoretische Grundlagen	13
1.1 Die Schrödingergleichung	13
1.2 Die Hartree-Fock-Methode	15
1.2.1 Die HF-Gleichungen	16
1.2.2 Das SCF-Verfahren	17
1.2.3 Linear skalierende SCF-Methoden	21
1.2.3.1 Die CFMM-Methode	23
1.2.3.2 Die LinK-Methode	26
1.2.4 Die DIIS-Methode	27
1.3 Die Møller-Plesset-Störungstheorie	27
1.4 Basissatzfehler	29
2 Zellangriff bei Adenoviren	31
2.1 Einführung	32
2.1.1 Virologische Motivation	32
2.1.2 Einfluss der Arginingruppe R279	33
2.1.3 Zielsetzung	33
2.2 Genauigkeit der verwendeten Methoden	34
2.2.1 Ad11-wt/CD46-Wechselwirkungsenergie	35
2.2.2 Einzelgruppenbeiträge zur Wechselwirkungsenergie	37
2.3 CD46-Affinität von Ad11-wt und Ad11-R279Q	40
2.3.1 Einfluss der Elektronenkorrelation	41
2.3.2 Einfluss der Systemgröße	42
2.4 Einzelgruppeneinflüsse auf die Bindungsstärke	47

2.5	Stabilität des Argininpaares R279/R280	50
2.5.1	Umgebungseinflüsse auf die Wechselwirkung	51
2.5.2	Protonenübergänge in Salzbrücken	51
2.5.2.1	Stabilisierung durch die Proteinumgebung	52
2.6	Fazit	53
2.7	Methodische Details	55
2.7.1	Verwendete Strukturen	55
2.7.2	Technische Details der Berechnungen	55
3	Diagonalisierungsfreie HF-Verfahren	57
3.1	Eigenschaften der Dichtematrix	58
3.1.1	Die McWeeny-Reinheitstransformation	61
3.2	Dichtebasierte Formulierung des HF-Problems	61
3.3	Diagonalisierungsfreie HF-Methoden	62
3.4	Direkte Minimierungsverfahren	63
3.4.1	Der LNV/D-Ansatz	64
3.4.2	Die D-QCSCF-Methode	65
3.4.2.1	Frühere quadratisch konvergente Ansätze	67
3.4.2.2	Lineare und quadratische Ansätze	67
3.4.3	Weitere direkte Minimierungsverfahren	69
3.5	Exp. Darstellung unitärer Transformationen	69
3.5.1	Unitäre Transformationen als Matrixexponentiale	70
3.5.2	Der Curvy-Steps-Ansatz	70
3.6	Direkte Purifikationsmethoden	73
3.6.1	Matrixpolynome	73
3.6.2	Purifikationspolynome	74
3.6.3	Großkanonische Purifikation	76
3.6.4	Kanonische Purifikation	76
3.6.5	Trace correcting density matrix purification	78
3.6.6	Trace resetting density matrix purification	78
3.6.6.1	Implementierung	80
3.6.6.2	Genauigkeit und Stabilität	83
3.6.6.3	Effizienz und Skalenverhalten	93

3.7	Fazit	102
4	Multipolbasierte Integralberechnung	105
4.1	Die kartesische Multipolentwicklung	106
4.1.1	Berechnung der Multipolmomente	107
4.1.2	Berechnung des Wechselwirkungstensors	108
4.2	Implementierung	109
4.2.1	Grundstruktur der bestehenden Integralroutine	109
4.2.2	Teilschritte der multipolbasierten Berechnung	110
4.2.3	Genauigkeits- und Effizienzuntersuchungen	112
4.2.3.1	Einfluss des Ausdehnungskriteriums	114
4.2.3.2	Einfluss von Systemgröße und Basissatz	114
4.3	Fazit	118
	Zusammenfassung und Ausblick	121
	Literaturverzeichnis	138

Einführung

Die Quantenchemie hat sich in den letzten Jahrzehnten zu einem wertvollen Instrument der Erforschung chemischer, biochemischer und physikalischer Systeme entwickelt. Dies wird besonders deutlich, wenn theoretische Methoden einen Beitrag zur Aufklärung von Fragestellungen leisten, der experimentell nicht oder nicht mit vertretbarem Aufwand möglich ist. Dieser Erfolg stützt sich zum größten Teil auf Ab-initio-Methoden, welche ohne empirisch ermittelte Parameter auskommen und somit prinzipiell eine Anwendung auf beliebige Arten molekularer, supermolekularer und unendlicher, periodischer Strukturen erlauben. Zudem ermöglicht die Hierarchie der Ab-initio-Methoden, ein angenähertes Ergebnis beliebig gut in Richtung der exakten Lösung der Schrödingergleichung zu verfeinern. Eine in der Praxis auftretende Beschränkung für die Durchführbarkeit solcher Berechnungen ergibt sich durch den mit steigenden Genauigkeitsanforderungen stark anwachsenden Aufwand. Dabei wirkt sich besonders das hohe Skalenverhalten des Rechenzeit- und Speicherbedarfes mit der Systemgröße aus, welches innerhalb der Hierarchie gemeinsam mit der Methodengenauigkeit anwächst. Allerdings gelang es in letzter Zeit für einige der gebräuchlichsten Methoden wie z. B. die Hartree-Fock-Methode (HF), Dichtefunktionalmethoden (DFT) und die Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung (MP2), Verfahren mit einem nur linearem Skalenverhalten zu entwickeln. Das führte zu einer beträchtlichen Vergrößerung praktisch berechenbarer Systeme bzw. Systemausschnitte. Diese Errungenschaft wurde durch die Erarbeitung neuer Hybridverfahren ergänzt, welche auf quantenchemischem Niveau den Teil eines betrachteten Komplexes behandeln, dem das eigentliche Interesse gilt, zugleich aber das übrige System mit empirischen Kraftfeldverfahren beschrei-

ben. Durch diesen Kompromiss in den Anforderungen des Rechenaufwandes und der Genauigkeit können auch langreichweitige Einflüsse auf das untersuchte Zentrum in die Berechnungen einbezogen werden. Dennoch sind die Größe des quantenchemisch beschriebenen Bereiches und die angemessene Wahl der hierfür verwendeten Methode weiterhin von Bedeutung.

Einen Schwerpunkt der vorliegenden Arbeit stellen die in Kapitel 2 beschriebenen Untersuchungen zum Zellangriff des Adenovirus dar. Hierbei bildet der Vergleich der Serotypen 11 und 7 (Ad11, Ad7) den Anlass zu einer theoretischen Mutationsstudie, welche sich auf die Bindungsstärke gegenüber dem von Typ 11 bevorzugten, zellulären Rezeptor CD46 konzentriert. Ausgangspunkt der Untersuchungen sind strukturbiologische Resultate, welche die Hypothese stützen, dass eine einzelne Arginingruppe den entscheidenden Beitrag zur Bildung des Zell-Virus-Komplexes leistet, obwohl diese nicht in unmittelbarem Kontakt mit dem Wirtprotein steht. Unter Verwendung der oben genannten, quantenchemisch-molekularmechanischen Hybridverfahren sowie begleitender Ab-initio-Berechnungen wurden Wechselwirkungsenergien der Ad11/CD46-Komplexe des Ad11-Wildtyps und eines Mutanten bestimmt. Eine systematische Evaluation der bei diesen Berechnungen erreichbaren Genauigkeit sowie Detailbetrachtungen zur chemischen Umgebung der Arginingruppe flankieren diese Untersuchungen.

Die weiteren Kapitel widmen sich der Weiterentwicklung effizienter Ab-initio-Methoden an zwei verschiedenen Angriffspunkten: Kapitel 3 beginnt mit einem Vergleich methodischer Neuentwicklungen, den im HF-Verfahren auftretenden, kubisch mit der Systemgröße skalierenden Diagonalisierungsschritt durch linear skalierende Verfahren zu ersetzen. Anschließend wird ein weiterer Schwerpunkt dieser Arbeit auf die Erprobung der hierzu von Niklasson vorgeschlagenen „Trace Resetting Density Matrix Purification“ gesetzt. Diese ermöglicht die linear skalierende Gewinnung einer verbesserten Dichtematrix aus der Fockmatrix, wozu ausschließlich Polynomauswertungen dünn besetzter Matrizen benötigt werden.

Kapitel 4 beschreibt die in dieser Arbeit neu entwickelte, multipolbasierte Bestimmung von Vierzentrenintegralen im Rahmen des LinK-Verfahren zur Berechnung der HF-Austauschmatrix. Dadurch soll der Vorfaktor des

mit dieser Methode erzielten, linearen Skalenverhaltens gesenkt werden. Neben der Beschreibung der gewählten Strategie enthält das Kapitel vorläufige Untersuchungsergebnisse und eine kritische Diskussion der bei der Umsetzung auftretenden technischen Schwierigkeiten. Auf dieser Grundlage werden Empfehlungen für eine zukünftige Weiterentwicklung gewonnen.

Kapitel 1

Theoretische Grundlagen

In diesem Kapitel werden die Grundlagen der in den späteren Kapiteln vorgestellten, biochemischen und quantenchemisch-methodischen Untersuchungen unter dem Blickwinkel dieser Arbeit beschrieben, um die Motivation für die dort behandelten Fragestellungen und die dazu gewählte Strategie zu verdeutlichen. Nacheinander werden hierzu die Schrödingergleichung als Grundlage der Quantenchemie, die Hartree-Fock-Methode als Ausgangspunkt aller nachfolgend dargestellten Untersuchungen, die Møller-Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung als einfachste Korrelationsmethode und die in der quantenchemischen Praxis stets auftretende Problemstellung adäquater Basissätze erläutert.

1.1 Die Schrödingergleichung

In der Quantenmechanik werden physikalische Observablen durch hermitesche Operatoren repräsentiert. Der Hamiltonoperator

$$\hat{\mathcal{H}} = \hat{T}_e + \hat{T}_n + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + \hat{V}_{nn} \quad (1.1)$$

steht hierbei für die Gesamtenergie eines Systems. Die stationären Zustände des Systems werden durch die Eigenfunktionen des Hamiltonoperators be-

geschrieben, welche die Lösungen der zeitunabhängigen Schrödingergleichung,

$$\hat{\mathcal{H}}\Psi_{tot} = \mathcal{E}\Psi_{tot}, \quad (1.2)$$

darstellen.¹ Nach Anwendung der Born-Oppenheimer-Näherung, wonach die Bewegung der Elektronen von der deutlich langsameren der Kerne separierbar ist, genügt es, den einfacheren, *elektronischen Hamiltonoperator*,

$$\hat{H} = \hat{T}_e + \hat{V}_{en} + \hat{V}_{ee} + V_{nn}, \quad (1.3)$$

zu betrachten, welcher die kinetische und potentielle Energie der Elektronen explizit beschreibt und die Abstoßungsenergie der (festgehaltenen) Atomkerne, V_{nn} , nur parametrisch enthält. Somit gelangt man zur elektronischen Schrödingergleichung,

$$\hat{H}\Psi = E\Psi. \quad (1.4)$$

Wenngleich die Separation der Kernkoordinaten die nachfolgende Behandlung des Eigenproblems immens vereinfacht, stellt die elektronische Schrödingergleichung bereits bei sehr kleinen chemischen Systemen eine hochdimensionale Differentialgleichung dar, zu deren Lösung heute eine Hierarchie [1] quantenchemischer Näherungsmethoden zur Verfügung steht. Mit Hilfe dieser Methodenhierarchie kann die elektronische Schrödingergleichung prinzipiell mit beliebiger Genauigkeit gelöst werden. Hierbei ist jedoch mit zunehmender Methodengenauigkeit stets auch eine höhere Komplexität verbunden, die sich in einem höheren Skalenverhalten² des Rechenaufwandes mit der Systemgröße, oder einem höheren Vorfaktor bei gleichem Skalenverhalten bemerkbar macht. Dadurch wird eine Anwendung auf konkrete chemische Fragestellungen oftmals erschwert oder verhindert, da je nach Komplexität der Methode nur Systeme begrenzter Größe behandelt werden können. In dieser Arbeit wird neben dem bereits routinemäßig mit linear skalierendem Aufwand umsetzbaren Hartree-Fock-Ansatz (HF) [2–6] die Møller-Plesset-

¹Diese Arbeit stützt sich auf die *nichtrelativistische* Quantenmechanik.

²Als *Skalenverhalten* des Rechenaufwandes wird dessen asymptotische Zunahme mit wachsender Systemgröße (Anzahl an Atomen, Elektronen oder Basisfunktionen) bezeichnet. Lineares, quadratisches bzw. kubisches Skalenverhalten liegt vor, wenn sich der Rechenaufwand bei Verdopplung des Systems verdoppelt, vervierfacht bzw. verachtfacht. In diesem Zusammenhang ist außerdem der *Vorfaktor*, d. h. der höchste Koeffizient einer solchen polynomiellen Abhängigkeit, von Bedeutung.

Störungstheorie zweiter Ordnung (MP2) [2] verwendet, welche die einfachste darauf aufbauende Methode darstellt und für die inzwischen ebenfalls linear skalierende Implementierungen existieren [7, 8]. Diese beiden Methoden werden im Folgenden beschrieben.

1.2 Die Hartree-Fock-Methode

Das in den folgenden Abschnitten dargestellte Hartree-Fock-Self-Consistent-Field-Verfahren (HF-SCF) [1, 2] stellt sowohl den einfachsten Ansatz zur Behandlung der elektronischen Schrödingergleichung für molekulare Systeme als auch den Ausgangspunkt für genauere Methoden wie die in Abschnitt 1.3 beschriebene Vielteilchen-Störungstheorie dar. Trotz der starken Vereinfachung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung als gemittelttes Feld können viele chemische Fragestellungen auf HF-SCF-Niveau bereits gut beschrieben werden, wie z. B. die Ergebnisse in Kapitel 2 zeigen.

In den nächsten beiden Abschnitten werden die HF-Methode und ihre konventionelle Umsetzung durch das Self-Consistent-Field-Verfahren (SCF, [2]) kurz vorgestellt. Wird das HF-SCF-Verfahren über die Einelektronendichtematrix formuliert, gelingt eine wesentlich effizientere Implementierung des Verfahrens, welche u. a. auf der rigorosen Vorauswahl signifikanter Beiträge beruht. Die hierzu in diesem Kapitel vorgestellten Routineverfahren werden in zwei späteren Kapiteln durch methodische Untersuchungen neuerer Ansätze ergänzt: In Kapitel 3 wird die „trace-resetting density-matrix purification“-Methode (TRS, [9–11]) vorgestellt, welche eine Alternative zum Diagonalisierungsschritt im HF-SCF-Verfahren bietet und deren Aufwand für Systeme mit schwach besetzten Dichtematrizen (und damit auch Fockmatrizen) linear mit der Systemgröße skaliert. Diese Methode wurde im Rahmen dieser Arbeit innerhalb des Programmpakets Q-Chem [12] implementiert und untersucht. In Kapitel 4 wird eine multipolbasierte Methode zur Berechnung der Austauschmatrix vorgestellt, deren Anwendung den Vorfaktor im Rechenaufwand senken soll. Diese Methode wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit entwickelt und implementiert.

1.2.1 Die HF-Gleichungen

Die Hartree-Fock-Methode (HF) basiert auf dem Separationsansatz der elektronischen Gesamtwellenfunktion Ψ als antisymmetrisiertes Produkt orthogonaler Eielektronenfunktionen (Orbitale) ϕ_i , d. h. als Slater-Determinante

$$\Psi_{SD}(r_1, \dots, r_n) = \frac{1}{n!} \det(\phi_i(r_j))_{1 \leq i \leq n, 1 \leq j \leq n}, \quad \langle \phi_i | \phi_j \rangle = \delta_{ij}. \quad (1.5)$$

Nach dem Variationsprinzip,

$$\langle \hat{H} \rangle_{\Psi} = \frac{\langle \Psi | \hat{H} | \Psi \rangle}{\langle \Psi | \Psi \rangle} \geq E_0, \quad (1.6)$$

ist der Erwartungswert des elektronischen Hamiltonoperators (vgl. Gl (1.3))

$$\hat{H} = - \sum_i \frac{1}{2} \Delta_i - \sum_{i,A} \frac{Z_A}{r_{iA}} + \sum_{i < j} \frac{1}{r_{ij}} + V_{NN} \quad (1.7)$$

für eine beliebige Testfunktion Ψ stets oberhalb oder gleich der exakten Energie des Grundzustandes. Deshalb kann eine Näherungslösung zum Grundzustand verbessert werden, indem dieser Energieerwartungswert durch Variation einer Testlösung minimiert wird. Lösungen des Extremwertproblems

$$\text{minimiere } E = \frac{\langle \Psi_{SD} | \hat{H} | \Psi_{SD} \rangle}{\langle \Psi_{SD} | \Psi_{SD} \rangle} = \sum_{i \in occ} \langle i | h | i \rangle + \frac{1}{2} \sum_{i,j \in occ} \langle ij | ij \rangle \quad (1.8)$$

$$\text{unter der Nebenbedingung } \langle i | j \rangle = \delta_{ij} \quad (1.9)$$

erfüllen als Stationaritätsbedingung die allgemeinen HF-Gleichungen,

$$\hat{f} \phi_i = \sum_{j \in occ} \varepsilon_{ij} \phi_j \quad (\forall i \in occ). \quad (1.10)$$

Hierbei ist

$$\begin{aligned} \hat{f} \phi_i(x_1) &= \hat{h}_i \phi_i(x_1) + \sum_j \int \phi_j(x_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(x_2) \phi_i(x_1) dx_2 \\ &+ \sum_j \int \phi_j(x_2) \frac{1}{r_{12}} \phi_j(x_1) \phi_i(x_2) dx_2 \end{aligned} \quad (1.11)$$

der auf das Orbital ϕ_i angewandte Fockoperator, und ε_{ij} sind die zu Gl. (1.9) gehörigen Lagrange-Multiplikatoren. Da Gl. (1.11) gültig bleibt, wenn man die Orbitale entsprechend

$$\phi_i \mapsto \sum_j U_{ij} \phi_j \quad (U^\dagger U = \mathbf{1}) \quad (1.12)$$

unitär transformiert, darf man fordern, dass die Matrix ε_{ij} Diagonalgestalt annimmt. So gelangt man zu den kanonischen HF-Gleichungen,

$$\hat{f} \phi_i = \varepsilon_i \phi_i \quad (\forall i \in occ), \quad (1.13)$$

wobei die sogenannten *Orbitalenergien* $\varepsilon_i \equiv \varepsilon_{ii}$ die Diagonalelemente der Matrix der Lagrange-Multiplikatoren sind.

Besonders für geschlossenschalige Systeme bietet sich die Spin-Restriktion-Näherung an, bei welcher je zwei *Spinorbitale* durch ein *Raumorbital* und entgegengesetzte Spinfunktionen beschrieben werden:

$$\phi_i(x) = \begin{cases} \varphi_{\frac{i+1}{2}}(r) \cdot \alpha(\sigma) & : \quad i \text{ ungerade} \\ \varphi_{\frac{i}{2}}(r) \cdot \beta(\sigma) & : \quad i \text{ gerade.} \end{cases} \quad (1.14)$$

Alle HF-Berechnungen dieser Arbeit wurden als „Restricted-Hartree-Fock“-Berechnungen (RHF) durchgeführt.

1.2.2 Das SCF-Verfahren

Da der Fockoperator in Gl. (1.10) und (1.13) selbst von den besetzten Orbitalen ϕ_i (bzw. φ_i) abhängt, werden die kanonischen HF-Gleichungen als Pseudoeigenwertgleichungen bezeichnet. Sie können bislang nicht geschlossen gelöst werden, sondern müssen durch iterative, numerische Verfahren behandelt werden.

Zur numerischen Behandlung werden die (Raum-)Molekülorbitale (MO) $\{\varphi_p\}$ entsprechend

$$\varphi_p = \sum_p C_{\mu p} \chi_\mu \quad (1.15)$$

mit Hilfe einer MO-Koeffizientenmatrix $C_{\mu p}$ in einer Basis $\{\chi_\mu\}$ ausgedrückt,³ wobei für molekulare Systeme in der Regel eine atomzentrierte Basis aus kontrahierten Gaußfunktionen [1, 13]

$$\chi_\mu(\mathbf{r}) = \sum_{a=1}^K d_{\mu a} \cdot N_a L_\mu(\mathbf{r}) \cdot e^{-\zeta_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_\mu)^2} \quad (1.16)$$

verwendet wird. Hierbei stellen K den Kontraktionsgrad und $d_{\mu a}$ die Kontraktionskoeffizienten, \mathbf{R}_μ , ζ_a , $L_\mu(\mathbf{r})$ und N_a Aufpunkt, Exponent, Winkelteil und Normierungsfaktor primitiver Gauß-Basisfunktionen dar. Die durch die Endlichkeit der für den unendlichdimensionalen Hilbertraum verwendeten Basis verursachten Fehler werden in Abschnitt 1.4 diskutiert. Da sich die Form dieser Basisfunktionen an den (analytisch bestimmbaren) Lösungen der Schrödingergleichung für Wasserstoffatom-ähnliche Ionen orientiert, werden die Basisfunktionen auch als Atomorbitale (AO) bezeichnet. Weil die Operatoren durch ihre Wirkung auf die AO-Basis für den dadurch aufgespannten Raum eindeutig bestimmt sind, können sie durch Matrizen ausgedrückt werden:

$$\mathbf{O}_{\mu\nu}^{(1)} = (\chi_\mu | \hat{O}^{(1)} | \chi_\nu) \quad (\text{Einelektronenoperatoren}), \quad (1.17)$$

$$\mathbf{O}_{\mu\nu}^{(2)} = (\chi_\mu \chi_\nu | \hat{O}^{(2)} | \chi_\lambda \chi_\sigma) \quad (\text{Zweielektronenoperatoren}), \text{ usw.} \quad (1.18)$$

Werden die MO durch die Koeffizientenmatrix beschrieben und die Operatoren durch ihre jeweiligen Matrixdarstellungen ausgedrückt, lassen sich die HF-Gleichungen algebraisieren, man gelangt so zur Roothaan-Hall-Gleichung,

$$\mathbf{FC} = \mathbf{SC}\varepsilon. \quad (1.19)$$

Dabei hängt die Fockmatrix

$$F_{\mu\nu} = h_{\mu\nu} + \sum_{i \in occ} \sum_{\lambda\sigma} \{2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)\} C_{\lambda i}^* C_{\sigma i} \quad (1.20)$$

³Einer verbreiteten Konvention folgend, werden in dieser Arbeit, sofern nicht anders vermerkt, Basisfunktionen mit griechischen Buchstaben μ, ν, \dots und Molekülorbitale mit lateinischen Buchstaben indiziert, wobei i, j, \dots meist für besetzte, a, b, \dots für virtuelle, und p, q, \dots für beliebige Molekülorbitale stehen.

neben den Einelektronen- und Zweielektronenintegralen $h_{\mu\nu}$ und $(\mu\nu|\lambda\sigma)$ von der Koeffizientenmatrix \mathbf{C} ab, weshalb man die Lösung $(\mathbf{C}, \varepsilon)$ der Roothaan-Hall-Gleichung wiederum nicht direkt, sondern nur iterativ erhalten kann. Da die Basisfunktionen χ_μ im Allgemeinen nicht orthonormiert sind, tritt in der Roothaan-Hall-Gleichung die Überlappungsmatrix

$$S_{\mu\nu} = \langle \chi_\mu | \chi_\nu \rangle \quad (1.21)$$

als Metriktenor auf. Man kann jedoch das verallgemeinerte (Pseudo-)Eigenwertproblem aus Gl. (1.19) durch eine geeignete Orthogonalisierungsmatrix [2, 14]

$$\mathbf{X} \text{ mit } \mathbf{X}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{X} = \mathbf{1} \quad (1.22)$$

wie z. B.

$$\mathbf{S}^{-1/2} = \mathbf{U} \mathbf{S}^{-1/2} \mathbf{U}^\dagger, \quad \mathbf{s} = \mathbf{U}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{U} \text{ diagonal} \quad (1.23)$$

in die Form eines Standard-Eigenwertproblems bringen: Werden die Darstellungen der Fock- und Koeffizientenmatrix auf eine orthogonalisierte Basis bezogen, so erhält man mit $\mathbf{F}' := \mathbf{X}^\dagger \mathbf{F} \mathbf{X}$ und $\mathbf{C}' := \mathbf{X}^{-1} \mathbf{C}$ eine orthogonalisierte Form der Roothaan-Hall-Gleichungen:

$$\mathbf{F}' \mathbf{C}' = \mathbf{C}' \varepsilon \quad (1.24)$$

Da \mathbf{C}' orthogonal ist, erhält man durch Multiplikation mit $(\mathbf{C}')^{-1} = (\mathbf{C}')^\dagger$:

$$F'_{\mu\nu} = \sum_p C'_{\mu p} \varepsilon_p (C'_{\nu p})^\dagger \quad (1.25)$$

Nun werden verbesserte, besetzte Orbitale anhand der untersten Orbitalenergien gewählt, welche zum Aufbau einer neuen Fockmatrix nach Gl. (1.20) bzw. zur Bildung der nachfolgend definierten Einelektronendichtematrix verwendet werden. Für kleine und mittlere Systeme kann Gl. (1.24) trotz des kubischen Skalenverhaltens ohne Probleme durch direkte Diagonalisierung, z.B. mittels kommerzieller Computerbibliotheken, für \mathbf{C} und ε gelöst werden, da hier der Vorfaktor des Rechenaufwandes sehr niedrig ist. Mit der hieraus gewonnene Koeffizientenmatrix kann nach Rücktransformation

$\mathbf{C}' \rightarrow \mathbf{C}$ eine neue Fockmatrix wie in Gl. (1.20) berechnet werden, aus welcher eine verbesserte Koeffizientenmatrix gewonnen wird:

$$\mathbf{F} \rightarrow \mathbf{F}' \rightarrow \mathbf{C}' \rightarrow \mathbf{C} \rightarrow \mathbf{F} \rightarrow \dots \quad (1.26)$$

Zur linear skalierenden, integral-direkten Fockmatrixberechnung (vgl. Abschnitt 1.2.3) wird aus der Koeffizientenmatrix die Einelektronendichtematrix

$$P_{\mu\nu} = \sum_p C_{\mu p} n_p C_{\nu p}^\dagger \quad (1.27)$$

gebildet, wobei die Besetzungszahl $n_p = 1$ für besetzte und $n_p = 0$ für virtuelle Orbitale beträgt. Berechnet man die neue Fockmatrix hieraus gemäß

$$F_{\mu\nu} = h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} \{2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)\} P_{\lambda\sigma}, \quad (1.28)$$

lässt sich der Rechenaufwand durch die im folgenden Abschnitt beschriebenen Verfahren deutlich senken, indem nur signifikante Vierzentrenintegrale berechnet werden, wobei es sich oft rentiert, auf das Abspeichern der Integrale zu verzichten und signifikante Integrale gegebenenfalls mehrmals zu berechnen [15].⁴ Bei den in Kapitel 3 beschriebenen, diagonalisierungsfreien Verfahren wird die Dichtematrix grundsätzlich direkt aus der vorangegangenen Fockmatrix berechnet.

Das Verfahren wird beendet, wenn der Gradient des Energiefunktionalen bezüglich Orbitalrotationen (siehe [1], vgl. Abschnitt 3.5.2)

$$\frac{dE^{HF}}{d\mathbf{X}} = 4(\mathbf{FPS} - \mathbf{SPF}) \quad (1.29)$$

der Norm nach kleiner als ein vorgegebener Schwellenwert ist.

⁴Während die Integral-direkte Ausführung des HF-Verfahrens vielfach als Bedingung einer effizienten, dichtebasierten Vorauswahl signifikanter Integrale angesehen wurde [16], erwägen neuere Arbeiten die Verbindung solcher Screeningmethoden mit der selektiven Abspeicherung bereits berechneter, signifikanter Integrale [17].

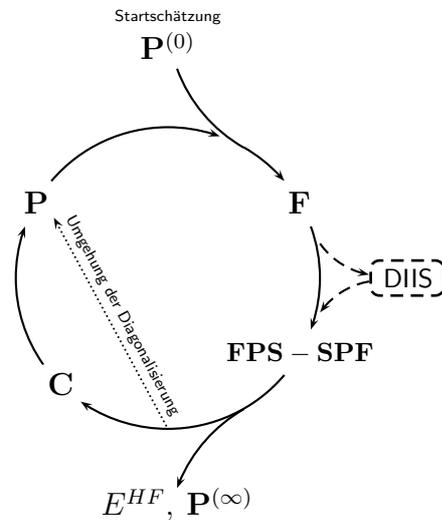


Abbildung 1.1: Schematische Darstellung des SCF-Verfahrens.

Gestrichelte Linien zeigen den Ansatzpunkt der in Abschnitt 1.2.4 erläuterten DIIS-Extrapolation der Fockmatrix, die gepunktete Linie deutet die in Kapitel 3 erläuterte Umgehung des kubischen Diagonalisierungsschrittes an.

1.2.3 Linear skalierende SCF-Methoden

Die aufwändigsten Einzelschritte bei der Anwendung der HF-SCF-Methode sind einerseits die Berechnung der benötigten Integrale sowie deren Kontraktion mit Dichte- bzw. Koeffizientenmatrix und andererseits die Gewinnung einer neuen Dichtematrix (oder Koeffizientenmatrix) aus der berechneten Fockmatrix. Dabei fällt die Berechnung der Zweizentrenintegrale (für Überlappung, kinetische Energie und Wechselwirkung mit Kernen oder externen Ladungen) aufgrund der geringen Anzahl kaum ins Gewicht und nimmt auf aktuellen Rechenplattformen erst bei einigen tausend Basisfunktionen bemerkbar Zeit in Anspruch. Da hingegen die Anzahl der Vierzentrenintegrale formal mit der vierten Potenz der System- bzw. Basissatzgröße ansteigt, sind bei der Berechnung der Elektron-Elektron-Wechselwirkung niedriger skalierende Verfahren essentiell für die Behandlung mittlerer oder großer Systeme. Diese stützen sich u. a. auf den exponentiellen Abfall der aus je zwei gaußartigen Basisfunktionen gleicher Elektronenkoordinaten, $\chi_\mu(\mathbf{r})$ und $\chi_\nu(\mathbf{r})$, gebildeten *Ladungsdichteverteilungen* $\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r})$ mit zunehmendem Abstand der

Zentren, $\|\mathbf{R}_\mu - \mathbf{R}_\nu\|$:

$$\begin{aligned}
\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}) &= \chi_\mu^*(\mathbf{r}) \cdot \chi_\nu(\mathbf{r}) \\
&= \sum_{a=1}^{K_\mu} \sum_{b=1}^{K_\nu} d_{\mu a}^* d_{\nu b} N_a^* N_b L_\mu^*(\mathbf{r}) L_\nu(\mathbf{r}) e^{-\zeta_a(\mathbf{r}-\mathbf{R}_\mu)^2} e^{-\zeta_b(\mathbf{r}-\mathbf{R}_\nu)^2} \\
&= \sum_{p=1}^{K_\mu K_\nu} d_{\mu\nu,ab} N_{ab} L_{\mu\nu}(\mathbf{r}) e^{-\frac{\zeta_a \zeta_b}{\zeta_a + \zeta_b} \|\mathbf{R}_\mu - \mathbf{R}_\nu\|^2} e^{-(\zeta_a + \zeta_b) \|\mathbf{r} - \mathbf{R}_{\mu\nu}\|^2}, \quad (1.30)
\end{aligned}$$

wobei

$$\begin{aligned}
\mathbf{R}_{\mu\nu} &= \frac{\zeta_a \mathbf{R}_\mu + \zeta_b \mathbf{R}_\nu}{\zeta_a + \zeta_b}, & d_{\mu\nu,ab} &= d_{\mu a}^* d_{\nu b}, \\
N_{ab} &= N_a^* N_b, & L_{\mu\nu}(\mathbf{r}) &= L_\mu^*(\mathbf{r}) L_\nu(\mathbf{r}).
\end{aligned}$$

Zur effizienten Bestimmung der Fockmatrix werden Coulomb- und Austauschmatrix separat durch zwei verschiedene Strategien berechnet: Bei der Berechnung der Coulombmatrix

$$J_{\mu\nu} = 2 \sum_{\lambda\sigma} (\mu\nu|\lambda\sigma) P_{\lambda\sigma} \quad (1.31)$$

kommt die hierarchische „*Continuous fast multipol method*“ (CFMM, [3, 4]) zum Einsatz. Der zur Ermittlung der Austauschmatrix

$$K_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\sigma} (\mu\sigma|\lambda\nu) P_{\lambda\sigma} \quad (1.32)$$

erforderliche Rechenaufwand kann durch die LinK-Methode [5, 6] für nicht-metallische Systeme ebenfalls auf einen linear skalierenden Anteil reduziert werden. Die Methoden CFMM und LinK werden in den folgenden Abschnitten beschrieben.

Der Aufbau einer neuen Dichtematrix aus der so erhaltenen Fockmatrix wird konventionell durch Orthogonalisierung, Diagonalisierung und (äußere) Multiplikation der Koeffizientenvektoren der besetzten Molekülorbitale erreicht. Wenngleich diese Schritte kubisch skalieren, ermöglichen hochoptimierte Algebraroutinen auch nach diesem konventionellen Schema die Be-

handlung recht großer Systeme. Dennoch erlauben alternative, diagonalisierungs- und molekularorbitalfreie Verfahren auch eine linear skalierende Bewältigung dieses Schrittes. Kapitel 3 gibt einen Überblick über einige wichtige Ansätze hierzu und eine Untersuchung der „trace resetting-density matrix-purification“-Methode.

Oftmals ist bei linear skalierenden Algorithmen der Vorfaktor im Rechenaufwand höher als bei entsprechenden konventionellen Verfahren, sodass sich das lineare Skalenverhalten erst ab einer bestimmten Systemgröße auszahlt (sog. „crossover“- oder „break even“-Punkt) und sich der — wenngleich lineare — Anstieg des Aufwandes mit der Systemgröße verhältnismäßig rasch vollzieht. In Kapitel 4 wird daher der Versuch beschrieben, bei der Berechnung der HF-Austauschmatrix diesen Vorfaktor durch Anwendung der Multipolentwicklung zu senken.

1.2.3.1 Die CFMM-Methode — hierarchische Berechnung der Coulombmatrix

Konventionell wird die Coulombmatrix durch Kontraktion der Vierzentrenintegrale mit der Dichtematrix berechnet. Neben dieser Darstellung können die Elemente der Coulombmatrix jedoch auch als Integrale über die jeweiligen Ladungsdichteverteilungen (Gl. (1.30)) und das lokal wirkende elektrische Feld aller Elektronen aufgefasst werden:

$$J_{\mu\nu} = \sum_{\lambda\sigma} 2P_{\lambda\sigma} \iint \frac{\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1)\Omega_{\lambda\sigma}(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_1 \quad (1.33)$$

$$= \iint \Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1) \frac{\rho(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_1 = \int \Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1) V(\mathbf{r}_1) d\mathbf{r}_1 \quad (1.34)$$

Die darin enthaltene Summation der umgebenden Ladungsdichte

$$\rho(\mathbf{r}_2) = \sum_{\lambda\sigma} 2P_{\lambda\sigma} \Omega_{\lambda\sigma}(\mathbf{r}_2) \quad (1.35)$$

kann mit Hilfe der Multipolentwicklung des Coulombpotentials effizient ausgenutzt werden, um die Coulombmatrix mit linear skalierendem Aufwand zu berechnen.

Die sphärische Multipolentwicklung stellt eine doppelte Reihenentwicklung des $1/r_{12}$ -Operators in den regulären und irregulären Kugelfunktionen $R_{lm}(\mathbf{x})$ bzw. $I_{lm}(\mathbf{x})$ an den Zentren \mathbf{P} und \mathbf{Q} dar [1]:

$$\frac{1}{r_{12}} = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=-j}^j (-1)^j R_{lm}(\mathbf{r}_1 - \mathbf{P}) I_{l+j, m+k}^*(\mathbf{Q} - \mathbf{P}) R_{jk}(\mathbf{r}_2 - \mathbf{Q}) \quad (1.36)$$

Durch Einsetzen von Gl. (1.36) geht das Integral in Gl. (1.33) in die Kontraktion

$$\iint \frac{\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1) \Omega_{\lambda\sigma}(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_1 = \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^l \sum_{j=0}^{\infty} \sum_{k=-j}^j q_{lm}^{\mu\nu}(\mathbf{P}) T_{lm, jk}(\mathbf{Q} - \mathbf{P}) q_{jk}^{\lambda\sigma}(\mathbf{Q}) \quad (1.37)$$

der Multipolmomente

$$q_{lm}^{\mu\nu}(\mathbf{P}) = \int \Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}) R_{lm}(\mathbf{r}_1 - \mathbf{P}) d\mathbf{r} \quad (1.38)$$

mit dem Wechselwirkungstensor

$$T_{lm, jk}(\mathbf{Q} - \mathbf{P}) = (-1)^j I_{l+j, m+k}^*(\mathbf{Q} - \mathbf{P}) \quad (1.39)$$

über. Die zur Gültigkeit der Multipolreihe erforderliche Wohlsepariertheit (vgl. Abschnitt 4.1) wird im CFMM-Schema durch Einteilung des Systems in eine Hierarchie zunehmend feinerer Boxen erreicht. Dabei werden Wechselwirkungen zwischen Ladungsverteilungen in gleichen oder benachbarten Boxen (*Nahfeld*) durch konventionelle Integralberechnung bestimmt und alle übrigen Wechselwirkungen (*Fernfeld*) durch die Multipolentwicklung berechnet. Die Anzahl der Nahfeldwechselwirkungsbeiträge skaliert lediglich linear mit der Systemgröße. Um auch den Aufwand der Fernfeldberechnung auf einen linear skalienden Anteil zu senken, werden alle Multipole an den jeweiligen Boxzentren der untersten (feinsten) Ebene berechnet und mit Hilfe eines Translationsoperators

$$W_{lm, jk}(\mathbf{P} - \tilde{\mathbf{P}}) = R_{l-j, m-k}(\tilde{\mathbf{P}} - \mathbf{P}) \quad (1.40)$$

an die Zentren übergeordneter Boxen verschoben. Darüberhinaus werden zur Berechnung des im Zentrum einer Box spürbaren Fernfeldes alle Beiträge auf der höchstmöglichen Ebene berechnet und das Fernfeld übergeordneter Boxen durch einen analog Gl (1.40) wirkenden Operator in die nächstfeineren Boxen transferiert. So kann die Wechselwirkung zwischen den Multipolmomenten $q_{lm}^{\mu\nu}(\mathbf{P})$ einer Box und dem hier wirkenden Fernfeld jeweils auf der höchstmöglichen Ebene ausgewertet werden. Wegen der unterschiedlichen *Ausdehnungen* verschiedener Ladungsverteilungen (vgl. Abschnitt 4.1) verkompliziert sich das Schema geringfügig, indem die Ladungsverteilungen ausdehnungsabhängig auf verschiedenen Ebenen unterschiedlicher Körnung berücksichtigt werden.⁵

In der Praxis wird die Fernfeldberechnung, separat von der Nahfeldberechnung, in fünf Schritten ausgeführt [3], deren Aufwand jeweils höchstens linear skaliert:

1. Berechnung der Multipolmomente am Zentrum der feinstmöglichen Box,
2. Translation aller Multipolmomente einer Box zum Zentrum der übergeordneten Box,
3. Berechnung des Fernfeldes an den Zentren der mit einer Box auf gleicher Ebene wechselwirkenden übernächsten Nachbarboxen (*lokales Fernfeld*) für alle Boxen und Ebenen,
4. Translation des Fernfeldes übergeordneter Boxen an die Zentren aller feineren Boxen und
5. Berechnung aller Fernfeldbeiträge durch Kontraktion der Multipolkomponenten einer Box mit dem hier wirkenden Fernfeld.

Letztlich beruht das lineare Skalenverhalten der CFMM-Methode auf der Möglichkeit, Multipolmomente zu transferieren und jeweils gleiche Kompo-

⁵Diese Sortierung macht die Verallgemeinerung der auf Punktladungen bezogenen FMM-Methode von Greengard und Rokhlin [18] zur auf Gaußfunktionen anwendbaren CFMM-Methode von White et al. [3, 4] aus.

zenten verschiedener Quellen an gemeinsamen Zentren aufzusummieren sowie der für die Coulombwechselwirkung (im Unterschied zur Austauschwechselwirkung) möglichen „Vorkontraktion“ der Ket-Ladungsverteilungen⁶ $\Omega_{\lambda\sigma}$ mit der jeweiligen Elektronendichte $P_{\lambda\sigma}$.

1.2.3.2 Die LinK-Methode — rigorose Integralscreenings zur Vorabauswahl signifikanter Beiträge

Die Elektronenabstoßungsintegrale $(\mu\sigma|\lambda\nu)$ (vgl. 1.2.3.1) erfüllen bezüglich der darin enthaltenen Ladungsdichteverteilungen $\Omega_{\mu\sigma}$ und $\Omega_{\lambda\nu}$ die Eigenschaften eines verallgemeinerten Skalarproduktes und lassen sich daher betragsmäßig durch die Cauchy-Schwarz-Ungleichung,

$$|(\mu\sigma|\lambda\nu)| \leq (\mu\sigma|\mu\sigma)^{1/2} \cdot (\lambda\nu|\lambda\nu)^{1/2}, \quad (1.41)$$

nach oben abschätzen [16]. Die hierin enthaltenen, sog. Schwarz-Integrale,

$$(\mu\sigma|\mu\sigma)^{1/2} = \left(\iint \frac{\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1)\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_2)}{r_{12}} d\mathbf{r}_2 d\mathbf{r}_1 \right)^{1/2} \quad (1.42)$$

fallen aufgrund Gl. (1.30) exponentiell mit dem Abstand der Zentren der darin enthaltenen Gauß-AO. Zudem ist die Eielektronendichtematrix bei nichtmetallischen Systemen dünn besetzt, da deren Elemente ebenfalls exponentiell mit dem Abstand betroffenen Atome abklingen [19]. Deshalb ist bei der Bildung der Austauschmatrix nach Gl. (1.32) nur eine linear skalierende Zahl der Summanden numerisch signifikant. Mit dem LinK-Verfahren [5, 6] gelingt die Berechnung der Austauschmatrix mit linear skalierendem Rechenaufwand durch Vorabschätzung der Summanden,

$$P_{\lambda\sigma} \cdot (\mu\sigma|\mu\sigma)^{1/2} \cdot (\lambda\nu|\lambda\nu)^{1/2} \geq \vartheta, \quad (1.43)$$

wobei ϑ eine von außen einstellbare Integralschranke ist.

⁶ Ausgehend vom englischen Wort *Bracket* werden die in einem skalarproduktartigen Integral auftretenden Seiten — formal $(\mu\nu|$ und $|\lambda\sigma)$ — pragmatisch als „Bra“ bzw. „Ket“ bezeichnet.

1.2.4 Die DIIS-Methode

Aufgrund der Nichtlinearität der HF-Gleichungen sowie der Randbedingungen (1.9) ist der Erfolg des rein gradientengestützten Roothaan-Hall-Verfahrens (RH) stark von der geschickten Wahl der Startschätzung abhängig: Infolge zu großer Schrittweiten kann es zu Oszillationen der numerischen Lösung kommen. Zudem konvergiert das RH-Verfahren je nach System nur sehr langsam bis zur gewünschten Genauigkeit.

Eine deutlich erhöhte Stabilität und eine beschleunigte Konvergenz des SCF-Verfahrens wird durch die näherungsweise Einbeziehung der zweiten Ableitung des Energiefunktionals (1.8) nach der Dichtematrix erreicht, wie sie implizit durch die *direkte Inversion des iterativen Subraumes* (DIIS) gegeben ist: Hierbei wird die HF-Energie näherungsweise im Unterraum der bereits berechneten Iterationen, $\langle \mathbf{P}^{(0)}, \dots, \mathbf{P}^{(k)} \rangle$ minimiert, indem von den bereits bekannten Fockmatrizen $\{\mathbf{F}^{(0)}, \dots, \mathbf{F}^{(k)}\}$ extrapoliert wird. Zur exakten Lösung des vereinfachten Problems wird eine $(k+1) \times (k+1)$ -Matrix invertiert (Pulay [20, 21]) bzw. bei schlechter Kondition diagonalisiert (Sellers [22]).

Nach Einbeziehung der DIIS-Extrapolation der Fockmatrix ergibt sich für den Ablauf des SCF-Verfahrens die in Abbildung 1.1 (S. 21) angedeutete Variante.

1.3 Die Møller-Plesset-Störungstheorie

Den einfachsten Ansatz, ausgehend von der Lösung der HF-Gleichungen die Beschreibung der Elektronenkorrelation zu verbessern, stellt die Vielteilchenstörungstheorie 2. Ordnung nach Møller und Plesset (MP2, [2]) dar. Hierbei wird der exakte elektronische Hamiltonoperator (1.3) durch die Summe eines ungestörten Hamiltonoperators,

$$\hat{H}_0 = \sum_i \hat{f}_i, \quad (1.44)$$

dessen Eigenfunktionen die HF-Lösungen sind, und einer Störung

$$\lambda \cdot \hat{\mathcal{V}} = \hat{H} - \hat{H}_0 \quad (1.45)$$

ausgedrückt, wobei über den Störparameter λ die Stärke der Störung skaliert werden kann. Nimmt man eine stetige Abhängigkeit der Lösung (E, Ψ) vom störungstheoretischen Hamiltonoperator $\hat{H} = \hat{H}(\lambda)$ an, erhält man Wellenfunktion und Energie als Potenzreihenentwicklung um $\lambda = 0$:

$$E = E^{(0)} + \lambda \cdot E^{(1)} + \lambda^2 \cdot E^{(2)} + \dots \quad (1.46)$$

$$\Psi = \Psi^{(0)} + \lambda \cdot \Psi^{(1)} + \lambda^2 \cdot \Psi^{(2)} + \dots, \quad (1.47)$$

wobei $(E^{(0)}, \Psi^{(0)})$ die bereits bekannte Lösung der ungestörten Schrödingergleichung

$$\hat{H}_0 \Psi^{(0)} = E^{(0)} \Psi^{(0)} \quad (1.48)$$

ist. Führt man einen Koeffizientenvergleich nach Potenzen des Störparameters λ durch und entwickelt die Störwellenfunktion erster Ordnung $\Psi^{(1)}$ in den Lösungen der ungestörten Schrödingergleichung, so erhält man die Störenergie 2. Ordnung, welche zugleich die erste Korrektur der HF-Energie ausmacht:

$$E_{MP2} = \frac{1}{4} \sum_{ij \in occ, ab \in virt} \frac{|(ia||jb)|^2}{\epsilon_i + \epsilon_j - \epsilon_a - \epsilon_b}. \quad (1.49)$$

Wenngleich die Konvergenz der Störungsentwicklungen (1.46) bzw. (1.47) nicht garantiert ist, erlaubt die MP2-Methode häufig eine gute und zugleich verhältnismäßig günstige Behandlung sehr vieler chemischer Fragestellungen, da sie fast immer eine deutliche Verbesserung gegenüber den Aussagen der HF-Theorie darstellt. Genauere Methoden zur Beschreibung der Elektronenkorrelation wie z. B. Coupled-Cluster-Ansätze oder die CI-Methode sind im Rechenaufwand deutlich teurer und skalieren (z. T. deutlich) schlechter mit der Systemgröße.

1.4 Basissatzfehler

Neben der Berücksichtigung der Elektronenkorrelation stellt die Beschreibung der Wellenfunktion durch einen Basissatz ausreichender Größe die größte Herausforderung dar, da der Aufwand quantenchemischer Berechnungen für ein gegebenes System rasch mit der Basissatzgröße ansteigt. Andererseits können zuverlässige Informationen zu chemischen Fragestellungen nur gewonnen werden, wenn der (prinzipiell unendlichdimensionale) Einteilchen-Hilbertraum durch den Aufspann einer (endlichen) Basis angenähert wird, welche die gesuchte Wellenfunktion ausreichend gut erfasst.

Außer diesem, bei Absolutenergien auftretenden, Basissatzunvollständigkeitsfehler muss bei der Berechnung von Differenzen zwischen Energien für verschiedene Systemgeometrien zusätzlich der Basissatzsuperpositionsfehler (*basis set superposition error*, BSSE) berücksichtigt werden. Für den wichtigen Spezialfall der Berechnung von Wechselwirkungsenergien nach dem supermolekularen Ansatz,

$$\Delta E_{AB}^{int} = E_{AB} - E_A - E_B, \quad (1.50)$$

existiert mit der sogenannten „*counterpoise*“-Methode (CP, [23]) ein praktisches Näherungsverfahren, welches eine Korrektur des BSSE mit einfachen Mitteln erlaubt. Hierzu werden die Absolutenergien der Fragmente mit derselben Basis wie das wechselwirkende System behandelt.⁷ Alle in dieser Arbeit genannten Wechselwirkungsenergien sind CP-korrigiert.

⁷Das Verfahren verkompliziert sich, wenn jeweils optimierte Strukturen für Fragmente bzw. Komplexe verwendet werden. In dieser Arbeit wurden jedoch aus anderen Gründen ausschließlich „statische“ Wechselwirkungsenergien berechnet.

Kapitel 2

QM/MM-Untersuchungen zum Zellangriff bei Adenoviren

Die Fähigkeit eines Virus, eine Zelle anzugreifen, erfordert eine hohe Affinität zu den dort vorhandenen Rezeptoren, welche durch molekulare Eigenschaften des Anlagerungs- bzw. Rezeptorproteins bewirkt wird. Die kausale Verbindung zwischen der Stabilität des Zell-Virus-Komplexes und dem Vorliegen einer (oder einiger weniger) Proteingruppen aufzuklären und zu belegen, ist jedoch sowohl für experimentelle als auch für theoretische Ansätze eine Herausforderung: Einerseits lässt die Systemgröße typischer Proteinkomplexe (noch) nicht die Anwendung rein quantenchemischer Methoden auf den Gesamtkomplex zu, weshalb mit diesen momentan nur die Behandlung von Schlüsselregionen des Komplexes möglich ist. Für die theoretische Behandlung größerer Systeme stehen inzwischen neben rein empirischen Kraftfeldmethoden auch Hybridverfahren zur Verfügung, bei welchen die Proteinumgebung mittels solcher empirischer Modelle in quantenchemischen Rechnungen berücksichtigt werden kann. Andererseits ist es mit Hilfe experimenteller Verfahren wegen der Komplexität von Proteinsystemen oftmals sehr anspruchsvoll, den Einfluss einzelner Gruppen aufzulösen bzw. zuzuordnen. Um also ein fundiertes Verständnis der biochemischen Ursachen zu erlangen, weshalb z. B. wenige Gruppen über das Bindungsverhalten eines Proteins entscheiden, ist eine Kombination von Theorie und Experiment wünschenswert, in welcher beide Ansätze zusammenwirken. Wo eine rein experimentelle Detailuntersu-

chung nicht möglich ist, können theoretische Verfahren zusätzliche Informationen darüber liefern, welche Teile eines Proteins einen konstruktiven oder inhibitorischen Einfluss auf die Bildung stabiler Komplexe ausüben.

Ziel der in diesem Kapitel beschriebenen Untersuchungen ist, durch rein quantenchemische wie auch kombinierte QM/MM-Berechnungen zu einem detaillierteren Einblick in den beim Zellangriff des Adenovirus gebildeten Proteinkomplex beizutragen. Durch Einsatz eines linear skalierenden HF-Algorithmus können hierbei Strukturausschnitte bis ca. 1600 Atome auf quantenchemischem Niveau behandelt werden. Neben der Behandlung der virologischen Fragestellung soll die methodologische Diskussion der dabei gewonnenen Erfahrungen einen Ausgangspunkt für die theoretische Behandlung ähnlicher Problemstellungen bilden.

2.1 Einführung

2.1.1 Virologische Motivation

Humane Adenoviren wie der Typ Ad11 verursachen u. a. persistierende Infektionen, welche für Patienten mit geschwächtem Immunsystem einen schweren Verlauf nehmen können [24]. Daneben werden Adenoviren als mögliche Vektoren zur Gentherapie von Erbkrankheiten erforscht [24].

Adenoviren bilden ein nicht-behülltes Kapsid ikosaedrischer Symmetrie, von welchem zwölf trimerische Fiberproteine ausgehen, die in kugelförmigen Köpfen (engl. knobs) enden [25]. Diese Köpfe greifen passende Rezeptoren auf der Zelloberfläche an und leiten so die Endozytose des Virus ein [25].

In dieser Arbeit stehen die Adenovirus-Serotypen Ad11 und Ad7 im Vordergrund. Die Anlagerungsproteine dieser zwei Serotypen ähneln sich sehr stark, wie Strukturergebnisse aus Röntgenbeugungsexperimenten zeigen [26–28]. Das Membranprotein CD46 wird von Ad11 als Rezeptor bevorzugt angegriffen [29–31], wogegen Ad7 nur eine wesentlich schwächere Bindung mit CD46 aufbauen kann [26].

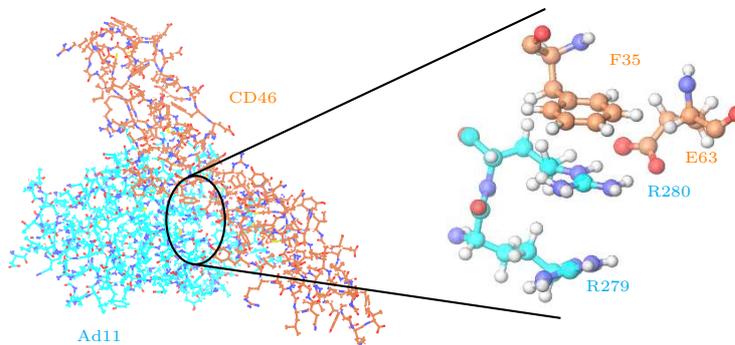


Abbildung 2.1: Zentrum des Anlagerungskomplexes Ad11-wt/CD46.

2.1.2 Einfluss der Arginingruppe R279 im Ad11-Anlagerungsprotein

Vor kurzem konnten Persson et al. zeigen, dass der Unterschied zwischen Ad11 und Ad7 in der Bindungsstärke gegenüber CD46 drei Größenordnungen ausmacht [28]. In derselben Arbeit wurden Mutationsexperimente durchgeführt, in welchen die Arginingruppe in Position 279 (R279) durch einen Glutaminrest ersetzt wurde, wie er im Anlagerungsprotein des Ad7-Typs vorliegt. Der im mutierten Protein (im Folgenden Ad11-R279Q genannt) beobachtete Verlust an Bindungsstärke gegenüber CD46 sowie der beim umgekehrten Mutanten Ad7-Q279R beobachtete Zugewinn von jeweils rund 60% der Bindungsenergie zeigen, dass ein Großteil der Ad11-CD46-Bindungs-fähigkeit R279 zugeordnet werden kann.

Dieser starke Einfluss des R279-Restes überrascht, da sich die Seitenkette nicht in direktem Kontakt mit dem Rezeptorprotein befindet, sondern lediglich ein Argininpaar mit dem benachbarten Rest R280 bildet, der wiederum — durch eine Salzbrücke zu Glutamat E63 sowie eine „Kation- π -Bindung“ mit Phenylalanin F35 — an mehrere Gruppen des Rezeptors CD46 anknüpft.

2.1.3 Zielsetzung

Ziel dieser Untersuchung ist ein vertieftes Verständnis der Rolle der R279-Gruppe innerhalb des Ad11-Anlagerungsproteins. Hierzu wird die experi-

mentelle Struktur des CD46-Bindungskomplexes des Ad11-Wildtyps (nachfolgend kurz als Ad11-wt bezeichnet) mit einer hypothetischen Struktur des gleichen Rezeptors mit dem mutierten Anlagerungsprotein Ad11-R279Q verglichen.

Die nachfolgenden Abschnitte gliedern sich wie folgt: Zunächst werden die in dieser Arbeit verwendeten, quantenchemischen Methoden an einem Modellausschnitt auf ihre Genauigkeit hin untersucht. Dabei wird gezeigt, wie durch Differenzbildung die für diese Untersuchung wesentlichen Aussagen mit größerer Signifikanz gewonnen werden können. Anschließend werden die Auswirkungen der R279Q-Mutation mittels QM- und QM/MM-Berechnungen bestimmt und durch die Einbeziehung größerer Teile des Komplexes das Ergebnis für den Gesamtkomplex abgeschätzt. Dann werden die in Nachbarschaft des Argininpaares stehenden Reste einzeln auf ihren Einfluss auf die Ad11-wt/CD46-Komplexbildung untersucht. Ein weiterer Abschnitt widmet sich der Stabilität des zentralen Argininpaares. Schließlich werden die Ergebnisse zusammengefasst und im Hinblick auf hier notwendigerweise ausgeklammerte Effekte kritisch beleuchtet. Um die Lesbarkeit dieses Kapitels nicht zu beeinträchtigen, sind alle technischen Details im letzten Abschnitt zusammengefasst.

2.2 Genauigkeit der verwendeten Methoden

Die Erforschung intermolekularer Wechselwirkungen zwischen Proteinen erfordert eine sorgfältige Abwägung bei der Wahl der verwendeten Methoden: Einerseits spielen hier disperse Wechselwirkungen oft eine entscheidende Rolle und sollten daher zumindest in ausreichender Näherung bekannt sein. Zur zuverlässigen Beschreibung von Dispersionswechselwirkungen sind jedoch Methoden erforderlich, die eine systematische Beschreibung von Elektronenkorrelationseffekten enthalten, welche über die näherungsweise Berücksichtigung typischer Dichtefunktionale hinausgeht [32]. Anderer-

seits erfordert die heterogene¹ Proteinumgebung Verfahren, mit denen große Systeme behandelt werden können, sodass auch die mittlere und fernere Umgebung des untersuchten Zentrums einbezogen werden können.

Ein ähnlicher Kompromiss muss auch bei der Wahl des Basissatzes für die verwendeten Ab-initio-Methoden gefunden werden: Während in der Regel die Genauigkeit korrelierter Methoden wesentlich sensibler als die der HF-Methode von der Qualität des Basissatzes abhängt (siehe z. B. [1], Kap. 8.4), ist die Größe verwendbarer Basissätze bei der Behandlung ausgedehnter Systeme begrenzt. Um den durch die endliche Basisentwicklung verursachten Fehler (*basis set truncation error*) für kleinere Basissätze abzuschätzen, werden Ergebnisse für verschiedene Basissätze an repräsentativen Modellsystemen verglichen. Ein anerkannter Ansatz zur Bestimmung möglichst genauer Ergebnisse sind „complete basis set“-Extrapolationsverfahren (CBS [1]) unter Verwendung korrelationskonsistenter Basissätze cc-pVxZ ($x = D, T, Q$, usw. für „double-“, „triple-“, „quadruple-zeta“, usw.) von Dunning et al. [33, 34].

2.2.1 Ad11-wt/CD46-Wechselwirkungsenergie

Um für den in dieser Arbeit betrachteten Ad11-wt/CD46-Komplex sowohl den Anteil dispersiver Wechselwirkungen als auch den Einfluss der Basissatzqualität auf die Ergebnisse quantenchemischer Berechnungen abzuschätzen, wurden an einem Modellsystem Wechselwirkungsenergien berechnet, welches aus den für diese Arbeit zentralen Resten F35, E63, R279 und R280 besteht. Diese Berechnungen wurden auf HF- und RI-MP2-Niveau mit den Basissätzen SVP [35], cc-pVxZ ($x = D, T, Q$) [33, 34] und aug-cc-pVxZ ($x = D, T$) [33, 36] durchgeführt.² Aus den RI-MP2/cc-pVxZ-Ergebnissen ($x = T, Q$)

¹„Heterogen“ wird in dieser Arbeit nicht im Sinne verschiedener chemischer Phasen (wie etwa in der Thermodynamik) verwendet, sondern soll vielmehr den typischen Wechsel zwischen partiell positiv und negativ geladenen oder auch hydrophoben Bereichen in Proteinen bezeichnen, in denen keine (de-facto-) Isotropie wie in niedermolekularen Flüssigkeiten erkennbar ist und die daher nicht durch einfache Modelle angenähert werden können.

²Berechnungen auf aug-cc-pVQZ-Niveau scheiterten in einigen Fällen an (nahezu) linearer Abhängigkeit der Basis und daraus resultierenden Konvergenzschwierigkeiten im SCF-Verfahren. Da die aus cc-pVQZ- und aug-cc-pVTZ-Berechnungen gewonnenen Informationen diese Lücke zu einem gewissen Teil ausgleichen können, wurde von weiteren

Basis	HF	RI-MP2
SVP	-645.9	-691.4
cc-pVDZ	-644.0	-691.8
cc-pVTZ	-636.7	-703.5
cc-pVQZ	-634.1	-706.0
CBS-3,4		-709.7
aug-cc-pVDZ	-631.6	-695.9
aug-cc-pVTZ	-632.0	-703.1

Tabelle 2.1: Ad11-wt/CD46-Wechselwirkungsenergien (in kJ/mol) für ein Modellsystem aus F35, E63, R279 und R280 auf HF- und RI-MP2-Niveau für verschiedene Basissätze. Die CBS-3,4-extrapolierte RI-MP2-Energie enthält die mit dem Basissatz cc-pVQZ erhaltene HF-Energie.

wurden CBS-3,4-Korrelationsenergien extrapoliert. Diese Korrelationsenergien wurden zu HF/cc-pVQZ-Energien hinzugerechnet.³ Das Modellsystem enthält 89 Atome, was im Folgenden je nach Basissatz 823 (SVP) bis 3720 (cc-pVQZ) Basisfunktionen entspricht. Genauere Korrelationsmethoden als MP2, wie z. B. Coupled-Cluster-Ansätze, sind für Systeme dieser Größe derzeit noch nicht standardmäßig anwendbar.

Tabelle 2.1 enthält die Ergebnisse der genannten Berechnungen — der genaueste Wert für die Wechselwirkungsenergie im Modellsystem ist der auf RI-MP2/CBS-3,4-Niveau gewonnene Wert von 709.7 kJ/mol. Ein Vergleich mit dem zugrundeliegenden HF/cc-pVQZ-Wert ergibt einen RI-MP2/CBS-3,4-Korrelationsbeitrag von 75.6 kJ/mol, also rund ein Zehntel der hier berechneten Wechselwirkungsenergie.

Versuchen abgesehen, dennoch HF-SCF/aug-cc-pVQZ-Ergebnisse zu erhalten.

³Im Unterschied zur x^{-3} -Abhängigkeit der Korrelationsenergie von der Größe der korrelationskonsistenten Basissätze konvergieren die mit diesen Basissätzen berechneten HF-Energien exponentiell zum HF-Basissatzgrenzwert (vgl. [1], Kap. 8.4). Also erfordert die CBS-Extrapolation von HF-Energien Ergebnisse dreier verschiedener Basissätze, im vorliegenden Fall also Daten für cc-pVDZ, cc-pVTZ und cc-pVQZ. Allerdings ist umstritten, ob eine solche CBS-2,3,4-Extrapolation von HF-Energien aussagekräftigere Ergebnisse als die (hierbei ohnehin berechneten) HF/cc-pVQZ-Daten liefert, da cc-pVDZ als kleinster Basissatz der Serie noch verhältnismäßig große Defizite bei der Beschreibung der HF-Wellenfunktion aufweist. Deshalb wurde in dieser Arbeit auf eine Extrapolation von HF-Energien verzichtet.

Die in den HF/cc-pVQZ- und RI-MP2/CBS-3,4-Ergebnissen enthaltenen Counterpoise-Korrekturen (CP, siehe Abschnitt 1.4) belaufen sich auf unter 5 kJ/mol. Ferner ändern sich die Ergebnisse bereits auf triple-zeta-Niveau weniger als 5%, wenn der Basis diffuse Funktionen hinzugefügt werden (also aug-cc-pVTZ an Stelle von cc-pVTZ verwendet wird). Diese Vergleiche deuten darauf hin, dass die Basissatzentwicklung bis zu dieser Genauigkeit konvergiert ist.

Da die Berücksichtigung der Proteinumgebung in einigen nachfolgend beschriebenen Rechnungen die Behandlung von Systemen über 500 Atomen erfordert, müssen hierfür vergleichsweise kleine Basissätze wie SVP verwendet werden, da Berechnungen auf Triple-Zeta-Niveau für diese Systemgröße gegenwärtig nicht durchführbar sind. Für das Modellsystem lässt sich der Basissatzfehler für RI-MP2/SVP durch den Vergleich mit den RI-MP2/CBS- und RI-MP2/aug-cc-pVTZ-Ergebnissen auf rund 20 kJ/mol abschätzen. Eine wesentlich höhere Genauigkeit lässt sich, auch mit SVP, bei den im folgenden Abschnitt diskutierten Einzelgruppenbeiträge erzielen, wie die Ergebnisse in Tabelle 2.2 zeigen werden.

2.2.2 Einzelgruppenbeiträge zur Wechselwirkungsenergie

Neben der eigentlichen Bindungsenergie soll im Folgenden auch der Einfluss *einzelner* Gruppen auf die Stabilisierung des Komplexes bestimmt werden. Solche Einzelgruppenbeiträge sind sowohl beim Vergleich der CD46-Komplexbildung zwischen Ad11-wt und Ad11-R279Q, als auch bei der weiterführenden Zuordnung des beobachteten Bindungsverhaltens zu einzelnen Aminobausteinen im Anlagerungsprotein von Interesse.

Allgemein lässt sich der Beitrag, welchen ein Rest R zur Wechselwirkungsenergie in einem Komplex C, $\Delta E_{(C)}^{int}$, hinzufügt, als

$$\Delta\Delta E_{(R)}^{res} := \Delta E_{(C)}^{int} - \Delta E_{(C \setminus R)}^{int} \quad (2.1)$$

definieren, wobei $\Delta E_{(C \setminus R)}^{int}$ die Wechselwirkung nach Entfernen des Restes R darstellt (vgl. Abbildung 2.2).

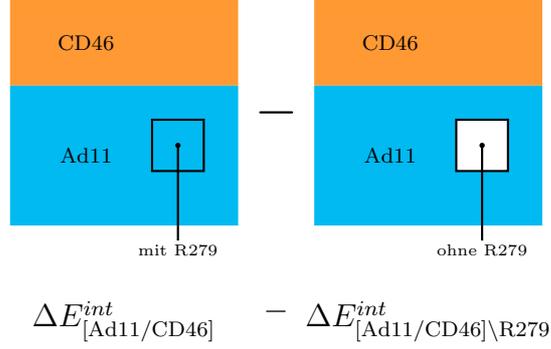


Abbildung 2.2: Schematische Darstellung der Berechnung von Einzelgruppenbeiträgen $\Delta\Delta E_{(R)}^{res}$ als Differenz von Wechselwirkungsenergien am Beispiel der Arginylgruppe R279 im Ad11/CD46-Komplex.

Der gesuchte Unterschied zwischen Ad11-wt und Ad11-R279Q in der Wechselwirkung mit CD46 kann formal ebenfalls aus den Einzelgruppenbeiträgen von R279 und Q279 errechnet werden:

$$\begin{aligned}
 \Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut} &= \Delta E_{Ad11-wt/CD46}^{int} - \Delta E_{Ad11.R279Q/CD46}^{int} \\
 &= \Delta\Delta E_{(R279)}^{res} \quad - \quad \Delta\Delta E_{(Q279)}^{res}
 \end{aligned} \tag{2.2}$$

Daraus folgt unter anderem, dass der Fehler in der Berechnung von $\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$ in der Größenordnung der Fehler in $\Delta\Delta E^{res}$ liegt. Von dem Fehler in der $\Delta\Delta E^{res}$ -Berechnung kann jedoch erwartet werden, dass dieser deutlich geringer ausfällt als der in den zugrundeliegenden Wechselwirkungsenergien ΔE^{int} , denn bei der Differenzbildung heben sich methodische Fehler in Systemregionen, die vom untersuchten Rest nicht beeinflusst werden, gegenseitig auf.

Um nun die erreichbare Genauigkeit der Einzelgruppenbeiträge zu untersuchen, wurden an dem Modellsystem des vorausgegangenen Abschnitts exemplarisch die Einflüsse von R279 und F35 berechnet. Die Ergebnisse sind in Tabelle 2.2 aufgeführt: In der Tat konvergieren die R279-Gruppenbeiträge $\Delta\Delta E_{(R279)}^{res}$ wesentlich schneller mit größerer Basis als zuvor die absoluten Wechselwirkungsenergien in Tabelle 2.1. Die Ergebnisse auf HF/SVP- und RI-MP2/SVP-Niveau weichen weniger als 0.6 kJ/mol von den entsprechen-

Basis	$\Delta\Delta E_{(R279)}^{res}$		$\Delta\Delta E_{(F35)}^{res}$	
	HF	RI-MP2	HF	RI-MP2
SVP	-215.1	-218.8	9.8	-21.7
cc-pVDZ	-214.9	-218.8	9.9	-22.8
cc-pVTZ	-215.0	-218.8	12.4	-30.0
cc-pVQZ	-214.9	-218.6	13.2	-31.4
CBS-3,4		-218.4		-33.1
aug-cc-pVDZ	-214.6	-218.4	13.8	-28.6
aug-cc-pVTZ	-214.7	-218.2	13.6	-31.3

Tabelle 2.2: Einzelgruppenbeiträge $\Delta\Delta E^{res}$ (siehe Text) für R279 und F35 im Modellsystem aus F35, E63, R280 und R279 in kJ/mol. CBS-3,4-extrapolierte RI-MP2-Energien enthalten HF-Energien auf cc-pVQZ-Niveau.

den Werten auf HF/cc-pVQZ- bzw. RI-MP2/CBS-3,4-Niveau ab. Ebenso liegt der Einfluss diffuser Funktionen unter 1 kJ/mol, was darauf hindeutet, dass die $\Delta\Delta E^{res}$ -Werte deutlich weniger empfindlich von der Basissatzqualität abhängen. Darüber hinaus beträgt der Korrelationsbeitrag in $\Delta\Delta E_{(R279)}^{res}$ lediglich 3-4 kJ/mol. Folglich wird der Einfluss der R279-Gruppe nicht wesentlich von Korrelationseffekten beeinflusst, sondern vermutlich von elektrostatischen Effekten bestimmt.

Im Gegensatz hierzu stehen die ebenfalls in Tabelle 2.2 gezeigten Resultate für die Phenylalanin-Gruppe F35, $\Delta\Delta E_{(F35)}^{res}$, welche wesentlich von der Berücksichtigung der Elektronenkorrelation abhängen: Der HF/cc-pVQZ-Wert unterscheidet sich vom RI-MP2/CBS-3,4-Ergebnis um mehr als 40 kJ/mol, was in diesem Fall sogar mit einem Vorzeichenwechsel einhergeht. Diese Abhängigkeit von Korrelationseffekten lässt sich verstehen, wenn man das Modellsystem der oben genannten vier Reste genauer betrachtet, in dem bereits die enge Anordnung der F35-Gruppe zum Arginin R280 eine dispersiv geprägte Wechselwirkung erwarten lässt. Das $\Delta\Delta E_{(F35)}^{res}$ -Ergebnis hängt aufgrund der großen Korrelationseffekte auch stark von der Basissatzqualität ab — der RI-MP2/SVP-Wert weicht um 11.4 kJ/mol vom extrapolierten RI-MP2/CBS-3,4-Resultat ab. Es stellt sich daher die Frage, ob deswegen

$\Delta\Delta E^{res}$ -Werte auf HF-Niveau generell unbrauchbar sind. Dies gilt jedoch nur für Reste, die wie die Phenylalanin-Gruppe im Modellsystem stark in dispersive Wechselwirkungen eingebunden sind. Für andere Gruppen, wie R279 im vorliegenden Fall, werden bereits mit HF/SVP sehr gute Ergebnisse erzielt, *obwohl* die Gesamtwechselwirkung im Komplex einen großen Anteil an Dispersion enthält, welche nur von post-HF-Methoden beschrieben wird. Die Genauigkeit der HF/SVP-Ergebnisse folgt letztlich aus der kurzen Reichweite von Elektronenkorrelationseffekten bzw. dispersiven Wechselwirkungen.

2.3 CD46-Affinität von Ad11-wt und Ad11-R279Q

Die im vorangegangenen Abschnitt gewonnenen Erkenntnisse zur Genauigkeit der verwendeten Methoden erlauben die systematische Untersuchung der im Zentrum dieser Arbeit stehenden chemischen Fragestellung der verschiedenen Affinitäten des Anlagerungsproteins Ad11-wt sowie dessen Mutanten Ad11-R279Q gegenüber dem Rezeptor CD46. Wie bereits erwähnt, wird die theoretische Bestimmung dieser Bindungsenergien durch zwei Umstände erschwert: Einerseits wird die intermolekulare Wechselwirkung von einem großen Teil der Proteinumgebung beeinflusst, was im Wesentlichen an elektrostatischen Kräften liegt, welche mit zunehmender Entfernung nur langsam abklingen. Andererseits können dispersive Beiträge eine gleichermaßen wichtige Rolle spielen. Diese klingen zwar wesentlich schneller ab, werden jedoch nur von den deutlich aufwändigeren post-HF-Methoden korrekt beschrieben, welche Korrelationseffekte berücksichtigen. Größere Systeme wie die nachfolgend beschriebenen können derzeit noch nicht routinemäßig auf dem Niveau solcher Korrelationsmethoden behandelt werden. Eine weiterführende Studie auf der Grundlage linear skalierender MP2-Verfahren (z. B. AO-MP2, [7, 8]) oder neuerer semiempirischer Ansätze wie z. B. dispersionskorrigierten Dichtefunktionalmethoden (DFT-D, [37]) im Rahmen einer zukünftigen Arbeit ist wünschenswert.

In dieser Arbeit sollen die beiden Aspekte separat beleuchtet werden:

Zunächst wird der Einfluss der Elektronenkorrelation an einem mittelgroßen Teilsystem (186 bzw. 179 Atome) auf RI-MP2/SVP-Niveau untersucht, welches das im vorherigen Abschnitt definierte Modellsystem einschließt und ein realistischeres Abbild des Gesamtkomplexes darstellt. Danach werden größere Ausschnitte der Komplexstruktur (bis zu 1613 bzw. 1606 Atome) auf HF/SVP-Niveau sowohl rein quantenchemisch als auch innerhalb eines quantenmechanisch-molekularmechanischen Hybridansatzes untersucht.

2.3.1 Einfluss der Elektronenkorrelation

Für die RI-MP2/SVP-Berechnungen wird ein zentraler Ausschnitt verwendet, welcher unten mit Z bezeichnet werden soll und sich aus folgenden zehn Resten zusammensetzt: Zunächst sind das Argininpaar R279/R280 (Ad11-wt) bzw. Q279/R280 (Ad11-R279Q) sowie die Reste E63 und F35 enthalten, welche aufgrund ihrer räumlichen Nähe wahrscheinlich die wichtigsten Bindungspartner von R280 auf Seiten des Rezeptors darstellen. Darüber hinaus wurden die Gruppen T64 (CD46) sowie N245, N247, E250 und Y254 (Ad11) hinzugefügt, welche im Ad11-wt/CD46-Komplex Wasserstoffbrücken zu dem Argininpaar aufbauen. Schließlich ist die Aspartatgruppe D246 enthalten, die in Ad11 den räumlich nächstliegenden Unterschied zum Anlagerungsprotein des Typen Ad7 ausmacht, welches in dieser Position eine ungeladene Valin-Gruppe aufweist. Durch gleichzeitiges Entfernen der Reste R279 und D246 kann später (Abschnitt 2.4) von diesem Ausschnitt ausgehend der Einfluss zweier Ad11-spezifischer Reste untersucht werden, ohne dass sich die Gesamtladung des betrachteten Fragments dabei verändert. Der Ausschnitt Z wird im nächsten Abschnitt auch als Kern größerer Ausschnitte verwendet.

Tabelle 2.3 enthält Wechselwirkungsenergien der Ad11-wt/CD46- und Ad11-R279Q/CD46-Komplexe, welche durch HF- und RI-MP2-Berechnungen für den Ausschnitt Z im Vakuum sowie in QM/MM-Berechnungen bestimmt wurden, bei denen Z den quantenchemischen Bereich bildet und der übrige Komplex durch CHARMM beschrieben wird. Wie bereits in den Voruntersuchungen in Abschnitt 2.2 hängen die (absoluten) Wechselwirkungsenergien $\Delta E_{(Ad11-wt/CD46)}^{int}$ und $\Delta E_{(Ad11-R279Q/CD46)}^{int}$ deutlich von Korrelati-

Methode	Basis	Umgebung	ΔE^{int} [in kJ/mol]		$\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$
			Ad11-wt	Ad11-R279Q	[kJ/mol]
HF-SCF	SVP	—	-296.9	-74.8	-222.1
HF-SCF	TZVP	—	-285.8	-66.7	-219.1
RI-MP2	SVP	—	-347.5	-130.7	-216.9
RI-MP2	TZVP	—	-357.9	-143.4	-214.5
HF-SCF	SVP	CHARMM	-1328.5	-1059.4	-269.1

Tabelle 2.3: QM- und QM/MM-Wechselwirkungsenergien (ΔE^{int}) von Ad11-wt und Ad11-R279Q mit CD46, sowie Mutationseffekte ($\Delta\Delta E^{mut}$, vgl. Abschnitt 2.2.2) für den Ausschnitt *Z* (siehe Text).

onseffekten ab, wohingegen deren Differenz $\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$ auf HF-Niveau vom RI-MP2-Ergebnis um nur 5 kJ/mol abweicht. Dies deutet darauf hin, dass auch die nachfolgenden HF/SVP-Berechnungen für $\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$ eine durchaus nützliche Näherung darstellen, während zu den HF-Ergebnissen für ΔE^{int} noch ein wesentlicher Korrelationsbeitrag zu erwarten ist. Ein Vergleich der Vakuum-HF/SVP-Werte mit den (HF/SVP)/CHARMM-Werten in Tabelle 2.3 zeigt, dass bei der Berechnung des Mutationseffektes $\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$ die Proteinumgebung berücksichtigt werden muss, um deren Fähigkeit zu erfassen, Ladungen des Zentrums teilweise aufzunehmen. Dass die absoluten Wechselwirkungsenergien für rein quantenchemische Berechnungen an Ausschnitt *Z* im Vakuum erheblich von den QM/MM-Ergebnissen abweichen, ist zu erwarten, da dieser Ausschnitt nur einen kleinen Teil der Proteingrenzfläche einschließt.

2.3.2 Einfluss der Systemgröße

Um den zuvor untersuchten Ausschnitt *Z* wurden weitere Teilsysteme zunehmender Größe ausgewählt, für welche ebenfalls Bindungsenergien ΔE^{int} und Mutationseffekte $\Delta\Delta E_{(R279Q)}^{mut}$ auf HF/SVP-Niveau berechnet wurden. Ferner wurden die gleichen Energiegrößen in QM/MM-Berechnungen bestimmt, bei welchen dieselben Ausschnitte als QM-Regionen verwendet wurden und

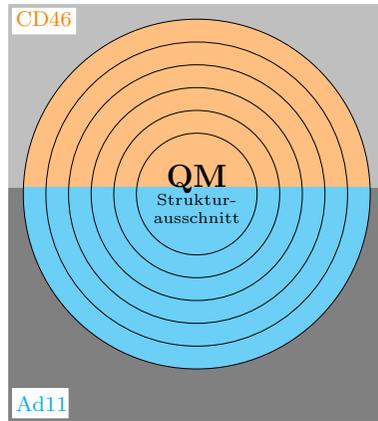
zusätzlich die weitere Proteinumgebung mit dem Kraftfeld CHARMM [38] beschrieben wurde.

Da eine chemisch motivierte Auswahl zusätzlicher Teile des Proteinkomplexes wie im vorangegangenen Abschnitt für größere Ausschnitte als Z zu aufwändig wäre, werden diese nach geometrischen Kriterien ausgewählt. Größere Ausschnitte wurden dabei durch Hinzufügen von Resten gebildet, welche von bestimmten Bezugspunkten weniger als eine bestimmte Distanz entfernt sind.⁴ Dabei wurden größere Ausschnitte unterschiedlicher Gestalt untersucht, um den Einfluss verschiedener Teile des Komplexes zu beleuchten: Zur Überprüfung der Reichweite von Umgebungseffekten auf den zentralen Ausschnitt Z wurden zunächst *kugelförmige* Ausschnitte aus Gruppen gebildet, welche davon maximal 3, 4.5, 6, 7.5, 9, bzw. 10.5 Å entfernt sind. Diese Subsysteme werden nachfolgend mit $K-3.0$, $K-4.5$ usw. bezeichnet. Zur Berechnung der absoluten Wechselwirkungsenergien ΔE^{int} wurde zusätzlich ein *scheibenförmiger* Ausschnitt $S-3.0$ entlang der gesamten intermolekularen Grenzfläche ausgewählt, welcher neben dem Zentrum Z jene Reste enthält, welche bis zu 3.0 Å vom jeweils anderen Protein entfernt sind.⁵ Schließlich wurden beide Vorgehensweisen in kombinierten Ausschnitten $SK-3.0$, $SK-4.5$, $SK-6.0$ und $SK-7.5$ zusammengeführt, wobei jeweils entsprechende Kugel- und Scheibenausschnitte vereinigt wurden.

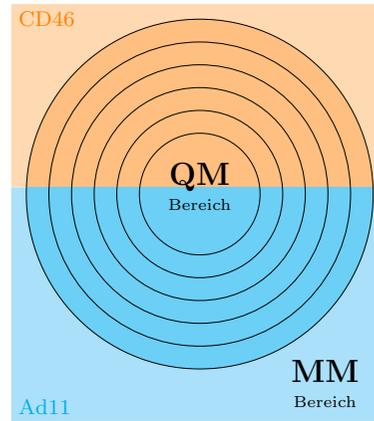
In Tabelle 2.4 sind die Ergebnisse der QM- und QM/MM-Berechnungen aufgeführt. Die in der linken Hälfte der Tabelle dargestellten Ergebnisse reiner QM-Berechnungen im Vakuum lassen weder bei den absoluten Wechselwirkungsenergien noch bei deren Differenzen ein Konvergenzverhalten für große Systeme erkennen. Dies dürfte daran liegen, dass bei zunehmenden Abständen schalenförmig neue Teile des Proteins hinzugefügt werden, die Gesamtladung der Bindungspartner und dadurch auch deren Wechselwirkungsenergie stark schwankt. Da die umgebende Ladungsverteilung im QM/MM-Schema vom Kraftfeld erfasst ist, tritt das Problem bei diesen Ergebnissen

⁴Bei dieser abstandsabhängigen Auswahl wurden stets ganze Reste ein- bzw. ausgeschlossen, ein außenstehender Rest genügt also dem Abstandskriterium, falls der Abstand zwischen je einem Atomkern dieses Restes und des Bezugssystems die Abstandsschwelle unterschreitet.

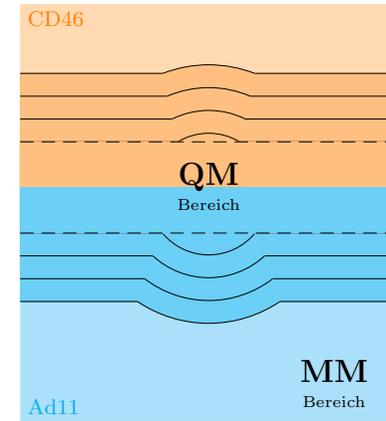
⁵Der Ausschnitt $S-3.0$ besitzt also eine Scheibenbreite von rund 6 Å.



(a) Kugelförmige Strukturausschnitte $K-3.0$ bis $K-10.5$, QM (im Vakuum).



(b) Kugelförmige Strukturausschnitte $K-3.0$ bis $K-10.5$, QM/MM.



(c) Scheibenförmiger Strukturausschnitt $S-3.0$ (gestrichelt) sowie kombinierte Ausschnitte $SK-3.0$ bis $SK-7.5$, QM/MM.

Abbildung 2.3: Schematische Darstellung der zur Untersuchung von Umgebungseinflüssen durchgeführten Berechnungen: Neben QM-Cluster-Berechnungen an Strukturausschnitten im Vakuum (a) wurden QM/MM-Berechnungen (b) durchgeführt, bei welchen dieselben Strukturausschnitte auf HF/SVP-Niveau behandelt wurden, während der übrige Komplex auf Kraftfeldniveau (CHARMM) berücksichtigt wurde. Auf beide Arten wurden sowohl kugelförmige (b), als auch scheibenförmige bzw. kombinierte Ausschnitte (c) behandelt.

QM-Bereich ^a	QM (HF/SVP) in Vakuum			QM/MM (HF/SVP, CHARMM)		
	ΔE^{int}		$\Delta\Delta E_{R279Q}^{mut}$	ΔE^{int}		$\Delta\Delta E_{R279Q}^{mut}$
	Ad11-wt	Ad11-R279Q	[kJ/mol]	Ad11-wt	Ad11-R279Q	[kJ/mol]
<i>K-03.0</i>	-442.8	-219.7	-223.1	-1259.2	-1004.3	-254.9
<i>K-04.5</i>	-482.5	-247.4	-235.1	-1205.1	-951.0	-254.2
<i>K-06.0</i>	-520.8	-342.2	-178.5	-1213.9	-960.8	-253.1
<i>K-07.5</i>	-517.8	-377.8	-140.0	-1146.1	-902.3	-243.8
<i>K-09.0</i>	-534.5	-394.4	-140.1	-1069.8	-828.5	-241.3
<i>K-10.5</i>	-453.1	-178.0	-275.1	-1032.8	-795.5	-237.3
<i>S-03.0</i>	-928.3	-845.7	-82.6	-1083.0	-818.1	-264.9
<i>SK-03.0</i>	-860.9	-780.7	-80.2	-1041.8	-794.3	-247.5
<i>SK-04.5</i>	-873.2	-845.6	-27.5	-1020.1	-771.5	-248.6
<i>SK-06.0</i>	-1300.5	-1405.6	105.1	-970.0	-729.3	-240.7
<i>SK-07.5</i>	-1087.6	-983.6	-103.9	-966.8	-728.9	-237.9
\emptyset				-1416.2	-1144.3	-271.9

^a Für die Auswahl der QM-Bereiche sowie Erläuterung der Abkürzungen siehe Text (Abschnitt 2.3.2).

Tabelle 2.4: Wechselwirkungsenergien ΔE^{int} (in kJ/mol) zwischen Ad11-wt bzw. Ad11-R279Q und CD46, sowie Mutationseffekte $\Delta\Delta E^{mut}$, berechnet für verschiedene Ausschnitte im Vakuum (QM: HF/SVP) bzw. in Proteinumgebung (QM/MM: HF/SVP, CHARMM). Die letzte Zeile enthält die Ergebnisse reiner MM-Berechnungen (CHARMM).

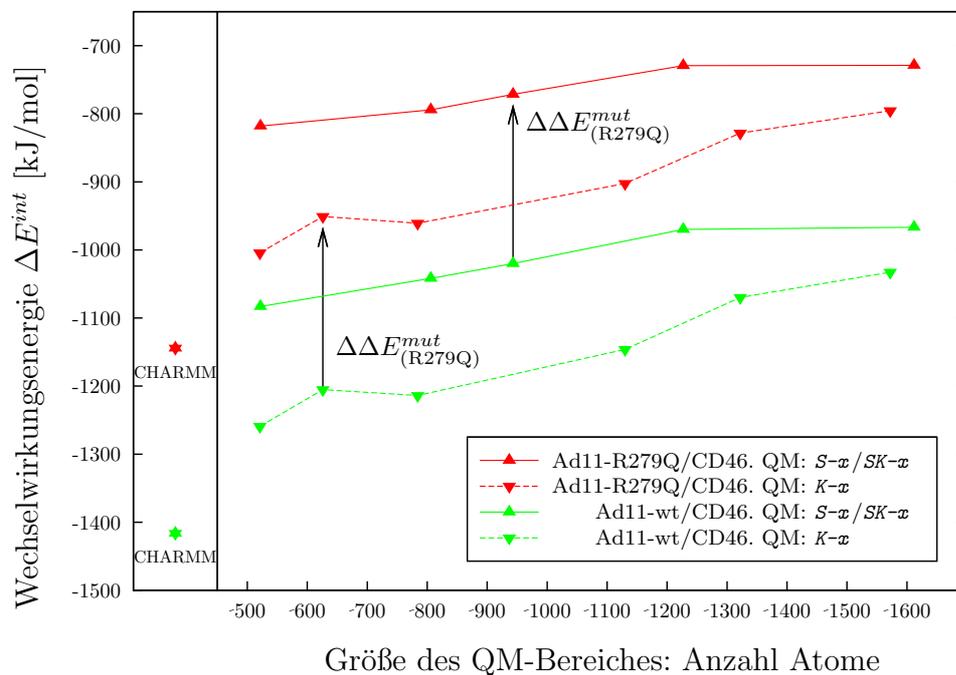


Abbildung 2.4: QM/MM-Wechselwirkungsenergien zwischen CD46 und Ad11-wt (grün) bzw. Ad11-R279Q (rot) für verschiedene QM-Bereiche. Gestrichelte Linien verbinden die Ergebnisse für kugelförmige QM-Bereiche, durchgezogene Linien jene für scheibenförmige und kombinierte QM-Bereiche (siehe Text). Links sind Ergebnisse reiner CHARMM-Kraftfeldberechnungen (ohne QM-Bereich) aufgetragen.

(Tabelle 2.4 rechts) nicht auf, die Resultate streben sowohl für kugelförmige als auch für scheibenförmige und kombinierte Ausschnitte monoton einen Grenzwert von rund 238 kJ/mol an.

Die in Tabelle 2.4 enthaltenen (HF/SVP)/CHARMM-Ergebnisse sind in Abbildung 2.4 aufgetragen. Darin ist zu sehen, dass die ΔE^{int} -Ergebnisse für die kugelförmigen Ausschnitte wesentlich langsamer als für die kombinierten Ausschnitte mit der Systemgröße konvergieren und die dabei angestrebte Grenze vermutlich erst erreichen, wenn der Kugelradius die gesamte Proteingrenzfläche einschließt. Dies lässt sich dadurch erklären, dass bei QM/MM-Berechnungen mit kleineren, kugelförmigen Ausschnitten die für die Wechselwirkungsenergie entscheidende Grenzregion domänenweise durch zwei grund-

verschiedene Ansätze beschrieben wird. Die Ergebnisse für den Mutationseffekt $\Delta\Delta E_{(\text{R279Q})}^{\text{mut}}$ verhalten sich für beide Reihen ähnlich, da die Diskrepanz zwischen Kraftfeld- und Ab-initio-Beschreibung bei der Differenzbildung offenbar kompensiert wird. Ferner zeigt sich, dass das für den zentralen Ausschnitt Z berechnete QM/MM-Resultat für $\Delta\Delta E_{(\text{R279Q})}^{\text{mut}}$ (269.1 kJ/mol) das asymptotische Ergebnis für große Ausschnitte bereits qualitativ wiedergibt.

Zum Vergleich wurden reine MM-Wechselwirkungsenergien mit dem auch in den QM/MM-Berechnungen verwendeten Kraftfeld CHARMM [38] ermittelt. Diese weichen deutlich von den Ergebnissen der QM/MM-Untersuchungen ab, was die Wichtigkeit einer expliziten Beschreibung der Elektronenstruktur unterstreicht. Die auf rein empirischem Niveau erhaltene Differenz $\Delta\Delta E_{(\text{R279Q})}^{\text{mut}}$ stimmt ebenfalls nur qualitativ mit dem QM/MM-Ergebnis überein.

2.4 Einzelgruppeneinflüsse auf die Ad11-wt/CD46-Bindungsstärke

Bislang wurde ausschließlich der Einfluss von R279 bzw. Q279 auf die Komplexbildung betrachtet. Für ein tieferes Verständnis dieser Effekte ist zusätzlich von Interesse, welchen Beitrag die Bausteine des zentralen Motivs F35-E63-R279-R280 und die umgebenden Reste erbringen.

Wie im vorangegangenen Abschnitt gezeigt, wird der Mutationseffekt $\Delta\Delta E_{(\text{R279Q})}^{\text{mut}}$ bereits qualitativ korrekt beschrieben, wenn der zentrale Ausschnitt Z in der QM/MM-Behandlung quantenchemisch beschrieben wird. Die Frage, welche Reste für die starke Bindungsfähigkeit des Ad11-wt-Proteins gegenüber CD46 verantwortlich sind, wird daher im folgenden auf der Grundlage dieser Aufteilung untersucht. Hierzu wurden die in Abschnitt 2.2.2 definierten Einzelgruppenbeiträge $\Delta\Delta E^{\text{res}}$ für verschiedene Gruppen in Ausschnitt Z berechnet.

Die dazu erforderliche Entfernung des betroffenen Restes aus Z (vgl. $\Delta E_{(\text{C}\setminus\text{R})}^{\text{int}}$ in Gleichung (2.1), Abschnitt 2.2.2) kann auf zwei verschiedene Weisen erfolgen: Zunächst kann der Rest vollständig, also einschließlich der

Hauptkettenatome entfernt werden.⁶ Dieses Vorgehen führt jedoch bei der Berechnung von QM/MM-Energien zu technischen Schwierigkeiten, da der Bruch der Hauptkette auch in QM/MM-Hybridberechnungen zu einer veränderten internen Darstellung des Proteins führt. Alternativ wurden deshalb, entsprechend einer Punktmutation zu Glycin, lediglich die Seitenketten der betrachteten Reste entfernt. In Tabelle 2.5 sind die Ergebnisse für beide Vorgehensweisen zusammengefasst. Die Ergebnisse weichen zwischen den beiden Vorgehensweisen für E63 und R280 zwar um bis zu 11.4 kJ/mol bzw. 7.2 kJ/mol voneinander ab, was jedoch bei den dort beobachteten $\Delta\Delta E^{res}$ -Werten wenig ins Gewicht fällt. Bei den übrigen Resten unterscheiden sich die Datensätze um maximal 3.0 kJ/mol, die Gruppenbeiträge hängen im vorliegenden Fall also nicht sehr stark von der Berücksichtigung der Hauptkette ab.

Wie zu erwarten haben die Gruppen R280 und E63, welche die zentrale Salzbrücke bilden, den größten Einfluss auf die Bindungsstärke. Neben der Glutamatgruppe E63 trägt der Phenylalaninrest F35 des CD46-Rezeptors ebenfalls deutlich zur Bindung bei. Wie bereits in Abschnitt 2.2.2 diskutiert, wird das Verhalten dieser Gruppe nur unter Einbeziehung von Korrelations-effekten wiedergegeben, was mit der Annahme eines dispersiv gebundenen „Kation- π -Komplexes“ erklärt werden kann. Der Argininrest R279 trägt rund 202 kJ/mol zur Ad11-wt-Komplexbindung bei. Für die ungeladene Glutaminsäurekette Q279 im Ad7-Proteinkopf kann ein deutlich geringerer Effekt angenommen werden, da die mit dem positiv geladenen Rest 279 verbundenen, elektrostatischen Wechselwirkungsbeiträge entfallen. Daher steht das Resultat für $\Delta\Delta E_{R279}^{res}$ in Einklang mit den Ergebnissen aus Abschnitt 2.3. Mit Entfernung der positiv geladenen R279-Gruppe verändert sich die Gesamtladung des Ad11-wt-Fragments von 0 auf -1, wogegen die Gesamtladung des CD46-Fragments bei -1 bleibt. Folglich wird der hohe Wert von über 200 kJ/mol vermutlich größtenteils durch die verringerte Coulomb-Abstoßung zwischen den beiden Fragmenten verursacht. Mit der quantenchemischen Behandlung größerer Teile des Komplexes wird zugleich die Fähigkeit der Proteinumgebung berücksichtigt, einen Teil dieser Ladungen zu absorbieren, da sich hier

⁶Allen Berechnungen in Abschnitt 2.2.2 liegt diese Vorgehensweise zugrunde.

Gruppe	Einzelgruppenbeitrag $\Delta\Delta E_{(G)}^{res}$ in [kJ/mol]					
	Restentfernung:	Seitenkette und Hauptkette		Nur Seitenkette (entspr. Mutation zu Glycin)		
		RI-MP2/SVP	HF-SCF/SVP	RI-MP2/SVP	HF-SCF/SVP	QM/MM
F35		-15.0 ^c	+21.6 ^d	-17.4	+15.1	+5.7
E63		-318.3	-306.7	-324.9	-318.1	-196.8
D246		+120.7	+118.0	+121.7	+119.2	+179.0
N247		+2.3	+4.4	+2.9	+5.1	-11.5
Y254		-2.4	-1.8	+0.1	+1.2	-1.2
R279		-201.6	-203.7	-202.2	-205.2	-257.9
R280		-428.7 ^e	-388.9 ^f	-421.5	-383.4	-497.6
D246,R279 ^a		-86.2	-90.7	-85.1	-90.2	-82.5
sum{D246,R279} ^b		-80.8	-85.7	-80.5	-86.0	-78.9

^a Effekt bei gleichzeitiger Entfernung beider Reste.

^b Summe der Einzeleffekte.

^c TZVP: -24.6 kJ/mol

^d TZVP: +24.4 kJ/mol

^e TZVP: -434.7 kJ/mol

^f TZVP: -376.5 kJ/mol

Tabelle 2.5: Einzelgruppenbeiträge $\Delta\Delta E_{(G)}^{res}$ auf die Bindungsstärke (siehe Abschnitt 2.2.2), ermittelt durch Entfernen des gesamten Restes bzw. der jeweiligen Seitenkette aus dem Strukturausschnitt Z (zu den Vorgehensweisen zur Entfernung des Restes, siehe Abschnitt 2.4). Ergebnisse basieren auf QM-Berechnungen im Vakuum bzw. QM/MM-Berechnungen (HF/SVP, CHARMM), bei welchen Z als QM-Bereich und übrige Komplex als MM-Bereich verwendet wurde.

die Elektronendichte in einem größeren Bereich relaxieren kann. In kleinen, isolierten Ausschnitten sind Ladungen hingegen zwangsweise auf das Subsystem lokalisiert, was einen unvermeidlichen Nachteil der Behandlung kleiner Subsysteme im Vakuum darstellt.

Um Artefakte auf Grund lokalisierter Ladungen zu vermeiden, wurde die gleichzeitige Entfernung der gegensätzlich geladenen Gruppen R279 und D246 untersucht. In beiden Positionen unterscheiden sich die Anlagerungsproteine der Typen Ad11 und Ad7, wobei Ad7 hier die ungeladenen Reste Glutamin Q279 bzw. Valin V246 aufweist. Auf diese Weise kann folglich der eigentliche Unterschied in der Bindungsfähigkeit von Ad11 und Ad7 untersucht werden, wobei die Gesamtladung der Bindungspartner erhalten bleibt. Neben der Summe der Einzelbeiträge von D246 und R279 wurde auch der Effekt bestimmt, beide Reste gleichzeitig zu entfernen bzw. zu Glycin zu mutieren (siehe unterste Zeile in Tabelle 2.5). Ein Vergleich dieser Werte zeigt, dass die Effekte der beiden Reste weitgehend additiv sind. Der gekoppelte Einfluss von D246 und R279 ergibt sich somit zu ca. 80 kJ/mol. Dies steht im Einklang mit früheren Ergebnissen [28].

Die Reste N247 und Y254 beeinflussen die Ad11-wt/CD46 Bindungsstärke kaum — die Einzelgruppeneinflüsse betragen lediglich bis zu 5.1 kJ/mol für reine QM-Rechnungen im Vakuum. Dies zeigt, dass diese ungeladenen Reste, wenngleich sie für die Stabilität des zentralen Argininpaares wichtig sind (vgl. Abschnitt 2.5 und [39]), nicht direkt zur Ausbildung eines CD46-Komplexes beitragen.

2.5 Stabilität des Argininpaares R279/R280

Angesichts der hohen Säurekonstante von $pK_a \approx 12.5$ für Arginin in verdünnter Lösung gehen übliche Modelle davon aus, dass auch Arginin-Seitenketten in Proteinen protoniert und damit positiv geladen vorliegen. Diese Annahme ist keineswegs selbstverständlich, da die Peptidbindungen der Hauptkette, vor allem aber geladene Reste in der Umgebung der Seitenkette zu einer deutlichen Veränderung der Elektronenstruktur gegenüber der verdünnten, wässrigen Lösung führen, welche als Referenz für den genannten pK_a -Wert dient. Bei den im Mittelpunkt dieser Untersuchung stehenden Arginingrup-

pen R279/R280 würde dies eine Konzentration zweier positiver Ladungen im Abstand weniger Ångström bedeuten [39]. Der damit verbundenen Abstoßung der beiden Argininketten stehen wesentlich schwächere dispersive „ π - π “- bzw. „Kation- π “-Wechselwirkungen gegenüber. Daneben ist jedoch auch eine teilweise Übertragung der Elektronendichte benachbarter Gruppen denkbar. Im Folgenden werden verschiedene Ansätze zur Berechnung der Wechselwirkung zwischen R279 und R280 beschrieben.

2.5.1 Wechselwirkungen in besonderer Umgebung

— Umgebungseinflüsse auf die Wechselwirkung

Für isotrope Lösungen in niedermolekularen Lösemitteln wie z. B. Wasser, welche näherungsweise durch Kontinuumsmodelle beschrieben werden können, existieren Ansätze, den Einfluss der Umgebung, z. B. durch die Dielektrizitätskonstante des Lösemittels, zu berücksichtigen. Bei der Behandlung des Ad11-wt/CD46-Komplexes ist eine solche Vorgehensweise jedoch nicht möglich, da die stark flexible, jedoch keineswegs isotrope Proteinumgebung durch derartige Modelle nicht hinreichend angenähert werden kann.

Einen anderen Zugang zur Bestimmung der R279/R280-Wechselwirkung im vorliegenden Proteinkomplex könnten molekulardynamische Verfahren bieten. Da jedoch für die Argininseitenketten verschiedene Bindungssituationen bei Protonierung bzw. Deprotonierung in Betracht kommen, können hier keine Kraftfeldmethoden verwendet werden, weil diese für verschiedene Protonierungszustände unterschiedliche Topologien zu Grunde legen, welche nicht konsistent verglichen werden können. Eine systematische Untersuchung mit ab-initio-molekulardynamischen Methoden ist gegenwärtig noch zu zeitaufwändig.

2.5.2 Protonenübergänge in

Arginin-Glutamat-Salzbrücken

Im Ad11-wt/CD46-Komplex sind R279 und R280 beide in Salzbrücken zu direkt angrenzenden Glutaminsäureresten, E250 bzw. E63, eingebettet. Deshalb ist die Übertragung eines Protons vom protonierten Argininrest auf

einen naheliegenden Glutamatrest plausibler als die Abgabe eines Protons an die chemische Umgebung des Proteins, da diese entsprechend (unkompensierte) negative Ladungen im Komplex zurückließe. Die quantenchemische Beurteilung eines intramolekularen Protonenüberganges birgt zudem deutlich weniger technische Schwierigkeiten, da kein konsistenter Referenzzustand für das in der Umgebung aufgenommene Proton gesucht werden muss, sondern es sich letztlich um den Vergleich verschiedener tautomerer Formen des gleichen Moleküls handelt. Beim Protonentransfer von R279 zu E250 erhielte man eine neutralisierte Konstellation, nachfolgend dennoch als (neutralisierte) Salzbrücke bezeichnet werden soll. Vorbereitende HF/SVP und RI-MP2/SVP-Berechnungen an kleineren Strukturausschnitten ergaben, dass für R279/E250 die neutrale Form stabiler als die zwitterionische ist, wogegen für R280/E63 die zwitterionische Form energiegünstiger ist.

2.5.2.1 Stabilisierung zwitterionischer Salzbrücken durch die Proteinumgebung [39]

Um die Einflüsse der Proteinumgebung auf die energetische Lage der zwitterionischen bzw. neutralisierten Form der Salzbrücken zu prüfen, wurde deren Differenz, d. h. die Tautomerisierungsenergie, in QM- und QM/MM-Berechnungen untersucht. In den rein quantenchemischen Berechnungen zeigte sich, dass die Präferenz für eine neutralisierte Salzbrücke sich zugunsten des zwitterionischen Tautomers verändert, wenn die Proteinumgebung in ausreichender Größe einbezogen wird. Bei Einbeziehung eines kugelförmigen Ausschnittes von mindestens 4 Å um das Paar R279/E250 deuten die Ergebnisse auf eine zwitterionisch vorliegende Salzbrücke hin. QM/MM-Berechnungen am Ad11-wt/CD46-Gesamtkomplex ergeben hingegen bereits für einen minimalen QM-Bereich, welcher sich lediglich aus R279 und E250 zusammensetzt, eine Bevorzugung des zwitterionischen Tautomers. Bei Vergrößerung dieses QM-Bereiches auf einen Kugelradius bis zu 10 Å zeigte sich, ähnlich wie bei den QM/MM-Untersuchungen in Abschnitt 2.3.2, eine sehr früh einsetzende Konvergenz mit der Größe des QM-Bereiches. Für die Salzbrücke R280/E63 ergeben QM- und QM/MM-Berechnungen ebenfalls eine Bevorzugung der

zwitterionischen Form.

2.6 Fazit

In dieser Studie gelang es, durch theoretische Verfahren die deutlich höhere Stabilität des Ad11-wt/CD46-Komplexes im Vergleich zu dem (hypothetischen) Komplex Ad11-R279Q/CD46 des mutierten Anlagerungsproteins zu belegen. Hierauf deuten die Ergebnisse korrelierter RI-MP2/TZVP-Berechnungen und QM/MM-Untersuchungen auf (HF/SVP)/CHARMM-Niveau hin, welche zusammen Informationen über dispersiver Effekte in Verbindung mit einer Abschätzung der Umgebungseinflüsse liefern können: Einerseits darf angenommen werden, dass sich die in den HF-Berechnungen nicht erfassten Dispersionswechselwirkungen nur in der Nähe des betrachteten Zentrums um das Argininpaar R279/R280 auswirken. Andererseits liefert die systematische Konvergenz der QM/MM-Resultate bei Einbeziehung großer QM-Bereiche einen zuverlässigen Hinweis darauf, dass der für die größten untersuchten Ausschnitte beobachtete Unterschied zwischen Ad11-Wildtyp und -Mutant den für den Gesamtkomplex entscheidenden Mutationseffekt wiedergibt und sich dieses Resultat nicht mehr wesentlich ändert, wenn noch größere Teile der Proteinumgebung in die quantenchemischen Berechnungen einbezogen werden. Die auf die R279Q-Mutation bezogenen Resultate werden durch eine detailliertere Untersuchung der Einzeleffekte einiger Reste im Umfeld des Argininpaares untermauert, welche die angenommene Bedeutung der Arg280/E63-Salzbrücke bestätigt und zu einem von reinen Ladungseffekten bereinigten Ergebnis für den Einfluss der R279-Gruppe führt. Allen Berechnungen liegt eine röntgendiffraktometrisch bestimmte Kristallstruktur des Ad11-wt/CD46-Komplexes zu Grunde, welche Wasserstoffpositionen entsprechend den üblichen Modellvorstellungen enthält, nach denen alle protonischen Gruppen in der geladenen Form vorliegen. Die hierbei überraschende Nähe zweier positiver Ladungszentren im R279/R280-Argininpaar war Gegenstand einer weiterer Untersuchung, deren Ergebnisse darauf hindeuten, dass die zwitterionische Form der R279/E250- und R280/E63-Salzbrücken energetisch günstiger ist, sofern ein ausreichender Teil der Ad11-wt/CD46-

Komplexumgebung berücksichtigt wird.

Die theoretischen Ergebnisse zur relativen Stabilität der Komplexe Ad11wt/CD46 und Ad11-R279Q/CD46 stehen im Einklang zu den experimentellen Ergebnissen von Persson und Stehle [28]. Damit trägt diese quantenchemische Untersuchung auch zum Vergleich der Serotypen Ad11 und Ad7 bei, auf welchen die Mutationsstudie ausgerichtet ist. Momentan sind jedoch auch der theoretischen Behandlung biochemischer Probleme Grenzen gesetzt. Diese Arbeit geht von statischen Molekülstrukturdaten aus, weil eine Geometrieoptimierung bzw. Molekulardynamiksimulation für Systeme dieser Größe und üblichen Rechenkapazitäten derzeit nur mit empirischen Methoden durchgeführt werden kann, deren Genauigkeit und Zuverlässigkeit nicht systematisch überprüfbar ist. Daher wurde in den hier vorgestellten Untersuchungen die experimentell erhaltene Struktur verwendet. Den erhaltenen Aussagen liegt daher zusätzlich die Annahme zu Grunde, dass der Ad11wt/CD46-Komplex in der gemessenen Kristallstruktur ähnliche Eigenschaften im Bezug auf die betrachtete Fragestellung aufweist wie in der biologisch relevanten Lösungsumgebung. Die Untersuchungen stützen sich zudem ausschließlich auf energetische Effekte, da zur Bestimmung entropischer Effekte molekulardynamische Daten erforderlich sind. Eine weitere Einschränkung stellt die notwendige Vernachlässigung der Lösungsmittelleffekte dar, welche bei der Berechnung der Wechselwirkungsenergien aus den in Abschnitt 2.5.1 genannten Gründen nicht berücksichtigt wurden. Hierzu kann allerdings angemerkt werden, dass sich die R279/R280-Gruppe in der Mitte der Ad11/CD46-Grenzfläche befindet, sodass zumindest keine wesentlichen Einflüsse der umliegenden Lösung zu erwarten sind.

Trotz der genannten Einschränkungen können die beschriebenen theoretischen Untersuchungen einen eigenen Beitrag zur Aufklärung des Ad11-Zellangriffs leisten. Bei einer solchen, quantenchemischen Studie ist es jedoch weiterhin erforderlich, die chemischen Fragestellung so zu formulieren bzw. präzisieren, dass diese mit den vorhandenen theoretischen Methoden entschieden werden kann, da aus technischen Gründen nicht jede Messgröße beliebig genau berechnet werden kann oder dies zumindest gegenwärtig noch nicht möglich ist. Durch Definition von Einzelgruppeneinflüssen bzw. des darauf aufbauenden Mutationseffektes (vgl. Gleichung (2.2)) gelang es in die-

ser Arbeit, den wesentlichen energetischen Unterschied zwischen den Ad11-wt und Ad11-R279Q-Komplexen mit CD46 zu bestimmen. Mit Hilfe des QM/MM-Hybridverfahren unter Einbeziehung großer QM-Bereiche bis zu 1600 Atomen konnte eine zuverlässige Abschätzung für den Gesamtkomplex gewonnen werden. Dies wird durch die schnelle Konvergenz der QM/MM-Ergebnisse für den R279Q-Mutationseffekt mit der Größe des QM-Bereiches erreicht. Zudem erlauben die doppelten Energiedifferenzen, für nicht dispersiv bindende Proteingruppen sinnvolle Aussagen auf HF-Niveau zu erzielen, wenngleich die Komplexstabilität u. a. durch dispersive Effekte bewirkt wird. Nicht zuletzt belegen die Ergebnisse auch, dass es sowohl auf die Einbeziehung der Ladungen in der Proteinumgebung als auch auf die explizite ab-initio-Behandlung der Elektronenstruktur im reaktiven Zentrum ankommt.

2.7 Methodische Details

2.7.1 Verwendete Strukturen

Als strukturelle Grundlage der Berechnungen wurde eine experimentelle Struktur verwendet, welche von Persson et al. durch Röntgenbeugung bestimmt und mit dem Modul REFMAC [40] aus dem Programmpaket CCP4 [41] mit automatisch generierten Positionen für Wasserstoffatome ergänzt wurde [28]. Die so erhaltenen Wasserstoffpositionen wurden mit dem Kraftfeld CHARMM [38] weiter optimiert.

Für den hypothetischen Komplex des Mutanten Ad11_R279Q mit CD46 wurde der Rest R279 mittels der Benutzerschnittstelle Maestro [42] durch einen Glutaminrest Q279 ersetzt und die Atome dieses Restes mit CHARMM [38] nachoptimiert [39].

2.7.2 Technische Details der Berechnungen

Bei den quantenchemischen Berechnungen wurden die Basissätze SVP [35], def2-TZVP [43] sowie cc-pVxZ (für $x = D, T, Q$) [33, 34] und aug-cc-pVxZ (für $x = D, T$) [33, 36] verwendet. Bei allen hier berechneten Wechselwirkungsenergien wurde der Basissatzsuperpositionsfehler (BSSE) mit Counterpoise-Termen [23] korrigiert. Korrelationsenergien auf dem Niveau der Møller-

Plesset-Störungstheorie zweiter Ordnung wurden in „frozen-core“-Näherung berechnet, d. h. es wurden keine Determinanten berücksichtigt, bei denen Elektronen aus Rumpforbitalen des HF-Grundzustandes angeregt worden wären. Für den zentralen Ausschnitt Z aus Abschnitt 2.3.1 führt diese Näherung zu einem Fehler von lediglich 0.2 kJ/mol in der Wechselwirkungsenergie. In den MP2-Berechnungen wurde die „resolution of identity“-Näherung⁷ (RI) [44] verwendet, welche hier die Behandlung von Systemen bis zu 3720 Basisfunktionen erlaubt. Dabei wurden Hilfsbasissätze wie in [45–47] beschrieben verwendet.

Die quantenchemischen Berechnungen wurden mit einer Entwicklungsversion des Programmpakets Q-Chem [12] durchgeführt, wobei linear skalierende Methoden verwendet wurden, sodass QM-Ausschnitte mit bis zu 1612 Atomen (15342 Basisfunktionen) behandelt werden konnten. Die weitere Proteinumgebung wurde in einem quantenmechanisch-molekularmechanischen Hybridansatz (QM/MM) einbezogen. Dabei wurden die beiden Domänen durch elektrostatische Einbettung verknüpft, wobei als Verknüpfungsatome Wasserstoffatome verwendet wurden. Die Ladungen entlang der QM/MM-Grenze wurden entsprechend dem „charge shift model“ [48, 49] angepasst. In den beschriebenen QM/MM-Berechnungen wurde stets HF/SVP mit dem Kraftfeld CHARMM [38] kombiniert. Die QM/MM-Berechnungen wurden mit der ChemShell-Programmsuite [49] unter Verwendung der Programmpakete Q-Chem [12] und CHARMM [50, 51] durchgeführt, wobei die Berechnung der Kraftfeldenergien durch das ChemShell-Modul „dl_poly“ [52] erfolgte. Alle nicht als QM/MM-Berechnungen gekennzeichneten Ergebnisse beziehen sich auf quantenchemische Berechnungen ohne externe Ladungen oder Felder. Wo Unterausschnitte aus der Komplexstruktur gewählt wurden, wurden geschnittene Bindungen mit Wasserstoffatomen abgesättigt, was automatisch mit Hilfe der entsprechenden ChemShell-Module durchgeführt wurde. Punktmutationen zur Bestimmung der Einzelgruppenbeiträge in Abschnitt 2.4 wurden mit Maestro [42] eingebracht.

⁷Die RI-Näherung basiert auf der Zerlegung der Einheit im Raum der Ladungsverteilungen $\Omega_{\mu\nu}$ (vgl. Abschnitt 1.2.3.1), bei der die aufwändige Bestimmung der Vierzentrenintegrale auf die Berechnung von Dreizentrenintegralen zurückgeführt wird.

Kapitel 3

Diagonalisierungsfreie Hartree-Fock-Verfahren

Das SCF-Verfahren beinhaltet in seiner ursprünglichen Formulierung (siehe Abschnitt 1.2.2) neben dem Aufbau der Fockmatrix die Gewinnung verbesserter Molekülorbitale durch Diagonalisierung der Fockmatrix. Seit den Neunzigerjahren erlauben es methodische Fortschritte wie z. B. Ref. [3–6, 53, 54], die Fockmatrix mit linear skalierendem Aufwand zu berechnen. Da sich das kubische Skalenverhalten der Diagonalisierung nicht umgehen lässt, sofern kanonische Molekülorbitale verwendet werden, wurden seitdem verschiedene Ansätze entwickelt, die explizite Berechnung kanonischer HF-Molekülorbitale (und damit die Diagonalisierung) zu umgehen. Zwar fällt das nachteilige Skalenverhalten der Diagonalisierung erst bei größeren Systemen ins Gewicht, weil für diesen Schritt hocheffiziente Standardroutinen kommerzieller Bibliotheken (z. B. [55]) verwendet werden können. So können auf aktuellen Computerarchitekturen bei Anwendung linear skalierender Verfahren zum Aufbau der Fockmatrix auch Systeme mit bis zu 15.000 Basisfunktionen in vertretbarer Zeit mit der konventionellen Diagonalisierung bewältigt werden.¹ Jedoch erlauben die laufende Weiterentwicklung quantenchemischer

¹Die Diagonalisierung der orthogonalisierten Fockmatrix dauert beispielsweise bei 13.000 Basisfunktionen auf einem Core2-Prozessor (Modell E5420, ein Thread) mit 2,5 GHz Taktfrequenz rund 37 Minuten (Intel MKL, Version 9.1.021). Dabei wird, bei der üblichen 64-Bit-Darstellung reeller Zahlen, für die Fock- bzw. Koeffizientenmatrix ein Speicherblock von ca. 1.3 Gibibyte benötigt.

Methoden und die schnelle Zunahme verfügbarer Rechenkapazitäten die regelmäßige, quantenchemische Behandlung großer Systeme über 1000 Atomen mit mittelgroßen Basissätzen, sodass der linear skalierenden Implementierung *aller* Teilschritte des SCF-Verfahrens wachsende Bedeutung zukommt.

Bereits seit der grundlegenden Abhandlung von R. McWeeny [56] erfährt die Übertragung wellenfunktionsbasierter Ansätze auf die Theorie der Dichtematrizen großes Interesse. Wie in der Arbeit von McWeeny gezeigt wird, lassen sich die HF-Gleichungen äquivalent in der Einelektronendichtematrix² darstellen. Diese Formulierungen erlauben die Umgehung der Fockmatrixdiagonalisierung und damit eine linear skalierende Umsetzung der HF-Methode. Neben den dichte-basierten HF-Verfahren wurde auch eine Reihe niedrig skalierender Ansätze vorgeschlagen, welche auf nichtkanonischen, lokalisierten Molekülorbitalen basieren. Diese Arbeit beschränkt sich jedoch auf den Vergleich dichtematrixbasierter HF-Methoden.

Im Folgenden werden zunächst wichtige Eigenschaften der Dichtematrix erläutert, welche einen Einblick in die Motivation und die Hintergründe dichte-basierter HF-Verfahren erlauben sollen (Abschnitt 3.1). Auf dieser Grundlage können die Roothaan-Hall-Gleichungen (Gl. 1.19) in ein dichte-basiertes Minimierungsproblem übersetzt werden (Abschnitt 3.2). Schließlich werden mehrere Arten dichte-basierter Verfahren beschrieben, welche mit linear skalierendem Aufwand zur Lösung des HF-Problems führen (Abschnitte 3.3 bis 3.6.6). Eines dieser Verfahren, die „Trace-Resetting-Density-Matrix-Purification“-Methode (TRS, siehe Abschnitt 3.6.6) wurde im Rahmen dieser Arbeit implementiert und auf seine Stabilität und Konvergenzgeschwindigkeit hin überprüft.

3.1 Eigenschaften der Dichtematrix

McWeeny [56] führt das Konzept allgemeiner Dichtematrizen auf die Grundlagen der Statistischen Mechanik [57, 58] zurück, in welcher ein unvollständig bestimmtes, *virtuelles* Ensemble als Überlagerung reiner Zustände beschrieben wird. Analog beschreibt die Einteilchendichtematrix ein *reales* Ensemble

²Die Einelektronendichtematrix wird der Lesbarkeit halber im Folgenden einfach als Dichtematrix bezeichnet.

N_{el} unabhängiger Teilchen in den Molekülorbitalen $\phi_p(\mathbf{r}) = \sum_{\mu} C_{\mu p} \chi_{\mu}(\mathbf{r})$, da sie als Summe der Projektionen auf diese Orbitale, gewichtet durch deren Besetzungszahlen $n(\epsilon_p, T)$ aufgefasst werden kann:

$$P_{\mu\nu} = \sum_p n(\epsilon_p, T) \cdot C_{\mu p} C_{\nu p}^{\dagger} \quad (3.1)$$

Die Gewichte $n(\epsilon_p, T)$ dieser Zustände hängen hierbei von der Lage der Energieniveaus ϵ_p sowie von der Temperatur des Systems ab. Für den Temperaturnullpunkt³ geht die Verteilungsfunktion $n(\epsilon_p, T)$ in die Heaviside'sche Treppenfunktion über:

$$\lim_{T \rightarrow 0K} n(\epsilon_p, T) = \Theta(\epsilon_F - \epsilon_p) = \begin{cases} 1 & \text{für } \epsilon_p \leq \epsilon_F \\ 0 & \text{für } \epsilon_p > \epsilon_F, \end{cases} \quad (3.2)$$

wobei ϵ_F die Fermi-Energie bezeichnet. Damit erhält man für die HF-Grundzustandsdichtematrix:

$$P_{\mu\nu} = \sum_p \Theta(\epsilon_F - \epsilon_p) C_{\mu p} C_{\nu p}^{\dagger} = \sum_{p: \epsilon_p \leq \epsilon_F} C_{\mu p} C_{\nu p}^{\dagger} = \sum_{i \in occ} C_{\mu i} C_{\nu i}^{\dagger} \quad (3.3)$$

In dieser Darstellung lassen sich wichtige Eigenschaften der Dichtematrix erkennen:

1. Wie man leicht erkennt, ist die Dichtematrix *hermitesch*,

$$\mathbf{P}^{\dagger} = \mathbf{P}. \quad (3.4)$$

2. Mit der Orthogonalitätsrelation der Molekülorbitale $\mathbf{C}^{\dagger} \mathbf{S} \mathbf{C} = \mathbf{1}$ folgt die *Idempotenz* der Dichtematrix,⁴

$$\mathbf{P} \mathbf{S} \mathbf{P} = \mathbf{P}. \quad (3.5)$$

³Alle Berechnungen in dieser Arbeit beziehen sich auf den elektronischen Grundzustand, welcher bei $T = 0K$ als einzigernommen wird.

⁴Die Überlappungsmatrix \mathbf{S} tritt bei Verwendung nichtorthogonaler Basissätze als Metrik in Produkten der Dichtematrix auf, da sich diese auf die kontravariante Basis bezieht. Für eine kurze Diskussion kovarianter und kontravarianter Tensoren im Zusammenhang der Quantenchemie, siehe z.B. [59].

Die Dichtematrix entspricht also einem Projektionsoperator, dessen Eigenräume die linearen Hüllen der besetzten (Eigenwert 1) bzw. der virtuellen (Eigenwert 0) Orbitale bilden.

3. Die Dimension des besetzten Eigenraumes entspricht der Anzahl an Elektronen gleichen Spins, damit ergibt sich im Spin-Restriction-Ansatz (siehe Abschnitt 1.2.1) die *Spur* der Dichtematrix,

$$\text{tr } \mathbf{P}\mathbf{S} = \frac{1}{2}N_{el}. \quad (3.6)$$

Die entsprechende Projektion auf den virtuellen Unterraum ist (siehe auch Fußnote 4)

$$\mathbf{Q} = \mathbf{S}^{-1} - \mathbf{P}. \quad (3.7)$$

Ein entscheidender Vorteil bei der Formulierung und Implementierung effizienter Methoden ist das günstige Skalenverhalten der Dichtematrix bei der Behandlung nichtmetallischer Systeme unter Verwendung atomzentrierter Basisfunktionen: Bei nichtmetallischen Systemen mit endlicher Bandlücke klingen Matrixelemente zwischen verschiedenen Atomen asymptotisch exponentiell mit deren Abstand ab [19], sodass die Zahl signifikanter Einträge in der Dichtematrix nur linear mit der Systemgröße anwächst. Dies erlaubt die Umsetzung linear skalierender Verfahren auf der Basis dichtebasierter Screening-Methoden [5–8], aber auch die unmittelbare Anwendung spezieller Programmbibliotheken für dünnbesetzte Matrizen („*sparse algebra*“, [60]).

Ein anderer Vorteil gegenüber der MO-Koeffizientenmatrix ergibt sich aus dem Verzicht auf jene redundanten Informationen bzw. Freiheitsgrade, welche unitären Rotationen des besetzten bzw. virtuellen Unterraumes entsprechen. Die Reduktion der in Frage kommenden Koordinaten erlaubt eine geschickte Wahl der Suchrichtung bei der praktischen Umsetzung des HF-Minimierungsproblems (siehe insbesondere Abschnitt 3.5.2).⁵

⁵Anm.: In der mathematischen Literatur werden die durch (3.4) bis (3.6) definierten Dichtematrizen mit der *Graßmann-Mannigfaltigkeit* identifiziert, die Koeffizientenmatrizen ($\mathbf{C}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{C} = \mathbf{1}$) der *Stiefel-Mannigfaltigkeit* zugeordnet. Die Eigenschaften dieser Strukturen erlauben die Entwicklung differentialgeometrisch motivierter Verfahren (siehe z. B. [61], aber auch Abschnitt 3.5).

3.1.1 Die McWeeny-Reinheitstransformation

Bei den in diesem Kapitel beschriebenen Verfahren treten an verschiedenen Stellen Matrizen auf, welche die Bedingungen (3.5) und (3.6) nur annähernd erfüllen. Die Idempotenz einer „nahe-idempotenten“ Matrix kann am einfachsten durch (ggf. wiederholte) Anwendung der von McWeeny [56] vorgeschlagenen Reinheitstransformation (oder auch „Purifikation“ nach engl. *purification*)

$$p_{McW}(\mathbf{P}) = 3\mathbf{PSP} - 2\mathbf{PSPSP} \quad (3.8)$$

wiederhergestellt werden. Verallgemeinerungen dieser Reinheitstransformation sowie die mathematischen Hintergründe dieser Methode werden in Abschnitt 3.6.2 erläutert. Durch die Anwendung einer Purifikation auf eine durch numerische Fehler „kontaminierte“ Dichtematrix nähert sich auch die Spur (3.6) dem nahegelegenen, ganzzahligen Wert an.

3.2 Dichtebasierte Formulierung des HF-Problems

Der HF-Energieerwartungswert (Gl. (1.8)) ist, wie in Abschnitt 1.2.1 erläutert, unabhängig von unitären Transformationen der besetzten (bzw. der virtuellen) Orbitale untereinander. Die Wahl bestimmter Orbitale (etwa kanonischer HF-Orbitale), wie sie in der Koeffizientenmatrix getroffen wird, führt daher zur Optimierung weiterer Freiheitsgrade, welche keine physikalische Bedeutung haben. Die Dichtematrix hingegen hängt nicht von unitären Transformationen besetzter bzw. virtueller Orbitale untereinander ab. Wie im vorherigen Abschnitt erläutert wurde, erhält man an Stelle einzelner Orbitale den besetzten und den virtuellen Unterraum als Eigenräume der Dichtematrix zu den Eigenwerten 0 und 1.

Wie in [56] gezeigt, kann das HF-Problem (Gl. (1.8) und (1.9)) äquivalent in der Dichtematrix definiert werden:

$$\begin{aligned} \text{minimiere } E(\mathbf{P}) &= \sum_{\mu\nu} P_{\mu\nu} \left\{ 2h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \right\} + V_{nn} \\ \text{wobei } \mathbf{P}^\dagger &= \mathbf{P}, \quad \mathbf{PSP} = \mathbf{P}, \quad \text{tr } \mathbf{P} = \frac{1}{2}N_{el}. \end{aligned} \quad (3.9)$$

Es wird also die Koeffizientenmatrix als unabhängige Variable des Minimierungsproblems durch die Dichtematrix ersetzt, an die Stelle der Orthogonalitätsbedingung $\mathbf{C}^\dagger \mathbf{S} \mathbf{C} = \mathbf{1}$ treten hier die Eigenschaften einer Dichtematrix (3.4) bis (3.6).

3.3 Übersicht über diagonalisierungsfreie HF-Methoden

Das im vorigen Abschnitt formulierte Optimierungsproblem (3.9) wird von einer Vielzahl methodischer Ansätze in sehr verschiedener Weise behandelt. Da die HF-Energie auch von der Dichtematrix nichtlinear abhängt, handelt es sich bei allen Methoden um iterative Verfahren. Ziel ist stets, aus einer Schätzung $\mathbf{P}^{(k)}$ für die Dichtematrix bzw. der damit berechneten Fockmatrix

$$F_{\mu\nu}^{(k)} = F_{\mu\nu}(\mathbf{P}^{(k)}) = h_{\mu\nu} + \sum_{\lambda\sigma} P_{\lambda\sigma}^{(k)} [2(\mu\nu|\lambda\sigma) - (\mu\sigma|\lambda\nu)] \quad (3.10)$$

eine verbesserte Schätzung $\mathbf{P}^{(k+1)}$ zu gewinnen. Im klassischen Roothaan-Hall-Verfahren wird eine neue Dichtematrix gemäß Gl. (3.3) aus den besetzten Eigenvektoren $C_{\mu i}^{(k)}$ der Fockmatrix gebildet.⁶ In den nächsten Abschnitten werden folgende Strategien zur Lösung des HF-Problems in ihren Grundzügen beschrieben:

Direkte Minimierungsverfahren: Die Dichtematrix im HF-Energiefunktional wird durch eine reinheitstransformierte „Testdichte“ ersetzt, und das so modifizierte Funktional lokal ohne Nebenbedingungen minimiert. Zu diesen Verfahren können neben den grundlegenden Arbeiten von Li et al.

⁶Für nicht orthonormale Basissätze sind die MO-Vektoren $C_{\mu i}^{(k)}$ die rücktransformierten Eigenvektoren der orthogonalisierten Fockmatrix, vgl. Fußnote 4 und Abschnitt 1.2.2.

[62, 63] und Daw [64] auch die D-QCSCF-Methode von Ochsenfeld et al. [65] und weitere Verfahren [66, 67] gezählt werden.

Curvy-Step-Verfahren [59, 68–70]: Der jeweilige Iterationsschritt wird multiplikativ als unitäre Transformation dargestellt, welche als Matrixexponential einer schiefsymmetrischen Matrix parametrisiert wird. Hierdurch kann ebenfalls die explizite Berücksichtigung der Nebenbedingungen umgangen werden.

Purifikationsverfahren: Wie im Roothaan-Hall-Verfahren wird aus der aktuellen Fockmatrix direkt eine neue Dichtematrix berechnet, wobei die Diagonalisierung durch iterative Anwendung von Matrixpolynomen wie der McWeeny-Reinheitstransformation (Gl. 3.8) umgangen wird.

Neben diesen drei hier näher diskutierten Typen wurden auch Mischformen vorgeschlagen [67]. Jedes der alternativen SCF-Verfahren kann prinzipiell mit dem DIIS-Ansatz ([20, 21], siehe Abschnitt 1.2.4) oder dem Level-Shifting-Ansatz [71] (sowie deren Varianten, z. B. [72]) kombiniert werden, um die Konvergenzgeschwindigkeit zu erhöhen bzw. den Konvergenzbereich des Verfahrens zu vergrößern. Darüber hinaus sind die hier genannten Verfahren prinzipiell nicht auf die Hartree-Fock-Methode beschränkt, sondern können auch im Rahmen anderer „*independent-particle*“-Näherungsverfahren wie der Kohn-Sham-Dichtefunktionaltheorie [73, 74] eingesetzt werden.

3.4 Direkte Minimierungsverfahren

Das dichtebasierte Minimierungsproblem (Gl. (3.9)) enthält, ebenso wie seine MO-basierte Formulierung (Gl. (1.8) und (1.9)) nichtlineare Nebenbedingungen ((3.4) bis (3.6)), welche bei der praktischen Lösung gegenüber einem nichtrestringierten Optimierungsproblem zusätzliche Schwierigkeiten bereiten.⁷ Bei den in den folgenden Abschnitten vorgestellten Methoden gelingt

⁷Für eine allgemeine Diskussion nichtlinear restringierter Optimierungsprobleme siehe z. B. [75]

es, das restringierte Optimierungsproblem – zumindest lokal – in ein nicht-restringiertes zu übersetzen und als solches zu lösen. Dazu soll zunächst der Grundansatz von Li, Nunes und Vanderbilt [62, 63] sowie Daw [64] (LNV/D-Ansatz) diskutiert werden, welcher innerhalb der Tight-Binding-Methode [76] entwickelt wurde. Anschließend wird die von Ochsenfeld und Head-Gordon daraus abgeleitete D-QCSCF-Methode [65] beschrieben, welche ebenfalls in diese Gruppe eingeordnet werden kann.

3.4.1 Der LNV/D-Ansatz

Im Zusammenhang der semiempirischen Tight-Binding-Methode (TB, [76]) schlugen Li, Nunes und Vanderbilt vor, das Energiefunktional

$$E = \text{tr} [\mathbf{P}\mathbf{H}] \quad (3.11)$$

direkt für die Dichtematrix zu minimieren, wobei die Nebenbedingung der Teilchenzahl (3.6) berücksichtigt wird, indem man zur Minimierung des Großkanonischen Potentials

$$\Omega = E - \mu N_{el} = \text{tr} \mathbf{P}(\mathbf{H} - \mu \mathbf{1}) \quad (3.12)$$

für vorgegebenes chemisches Potential μ übergeht [62, 63]. \mathbf{H} bezeichnet hierbei die Hamiltonmatrix der Tight-Binding-Näherung. Wird an Stelle der Dichtematrix \mathbf{P} eine verallgemeinerte Dichtematrix $\tilde{\mathbf{P}} = p_{McW}(\mathbf{X})$ eingesetzt, wobei p_{McW} der McWeeny-Reinheitstransformation (3.8) und \mathbf{X} einer (allgemeinen) $N \times N$ Matrix als „Testdichte“ entspricht, gelangt man zu einem verallgemeinerten Dichtematrixfunktional („*generalized-density-matrix functional*“, GDM[63]),

$$\Omega(\mathbf{X}) = \Omega(\tilde{\mathbf{P}}(\mathbf{X})) = \text{tr} [p_{McW}(\mathbf{X}) \times (\mathbf{H} - \mu \mathbf{1})]. \quad (3.13)$$

Da das McWeeny-Polynom in seinen Fixpunkten 0 und 1 stationär ist (siehe (3.6.2)), d. h.

$$p_{McW}(1 \pm \delta) = 1 - \mathcal{O}(\delta^2) \quad \text{und} \quad p_{McW}(0 \pm \delta) = 0 + \mathcal{O}(\delta^2) \quad (3.14)$$

ist ein Minimum des Potentials (3.13) unter den Nebenbedingungen (3.4) bis (3.6) zugleich lokales⁸ Minimum des GDM-Funktional ohne Nebenbedingungen. Voraussetzung für dieses Verfahren ist allerdings neben der Kenntnis des chemischen Potentials μ (a priori!) eine Startschätzung, die innerhalb des Konvergenzbereichs dieser freien Minimierung liegt (vgl. Fußnote 8). Zwischen den Iterationsschritten müssen die Nebenbedingungen (3.4) bis (3.6) durch Anwendung einer Purifikation, z. B. p_{McW} wiederhergestellt werden.

Zum gleichen Ansatz gelangt Daw [64], der zugleich auf den bereits in Abschnitt 3.1 erwähnten Zusammenhang der Dichtematrix zu einer thermischen Verteilung,

$$\mathbf{P} = \Theta(\mu\mathbf{1} - \mathbf{H}) \quad \text{mit} \quad \Theta(z) = \lim_{\beta \rightarrow \infty} \Theta_{\beta}(z) = \lim_{\beta \rightarrow \infty} \frac{1}{1 + \exp(\beta z)}, \quad (3.15)$$

hinweist (β entspricht hier der inversen Temperatur) und deshalb als Startschätzung $\mathbf{P} = \frac{1}{2} \cdot \mathbf{1}$ vorschlägt, was einer unendlichen Temperatur entspricht. Unter diesem Blickwinkel entspricht die unrestringierte Minimierung des GDM-Funktional (3.13) dem Abkühlen des Systems.

3.4.2 Die D-QCSCF-Methode

Mit der D-QCSCF-Methode [65] übertrugen Ochsenfeld und Head-Gordon den LNV/D-Ansatz auf das HF-SCF-Verfahren. Anstelle des HF-Energiefunktional wird die Lagrangefunktion

$$\mathcal{L}(\tilde{\mathbf{P}}(\mathbf{P})) = \text{tr} \left(\tilde{\mathbf{P}}\mathbf{h} + \frac{1}{2}\tilde{\mathbf{P}}\mathbf{I}\tilde{\mathbf{P}} \right) \quad (3.16)$$

minimiert, wobei formal wiederum eine McWeeny-purifizierte „Testdichte“

$$\tilde{\mathbf{P}} = p_{McW}(\mathbf{P}), \quad (3.17)$$

an Stelle der Dichtematrix eingesetzt wird. Im Unterschied zur LNV/D-Methode wird jedoch kein chemisches Potential μ benötigt, sofern von einer

⁸Da das McWeeny-Polynom den Wertebereich $[0, 1]$ für sehr große und sehr kleine Argumente ($\ll 0$ bzw. $\gg 1$) verlässt, kann das GDM-Funktional für solche Eigenwerte der Testdichte \mathbf{X} kleinere Werte als das gesuchte lokale Minimum annehmen.

Startschätzung ausgegangen wird, welche den Bedingungen (3.4) bis (3.6) genügt, da die Teilchenzahl in Folge der Purifikation p_{McW} bei ausreichend kleinen Schrittweiten erhalten bleibt [65]. Wie bereits im LNV/D-Ansatz entspricht die Lösung des restringierten Minimierungsproblems (3.9) einem lokalen Minimum der Lagrangefunktion (3.16).

Zur Bestimmung des Iterationsschrittes

$$\mathbf{P}^{(k)} \rightarrow \mathbf{P}^{(k+1)} = \mathbf{P}^{(k)} + \mathbf{P}^\Delta \quad (3.18)$$

kann das Newton-Verfahren,

$$\frac{d^2\mathcal{L}(\mathbf{P}^{(k)})}{d\mathbf{P}^2}(\mathbf{P}^\Delta) = -\frac{d\mathcal{L}}{d\mathbf{P}}, \quad (3.19)$$

eingesetzt werden. Eine effiziente Lösung dieses linearen Gleichungssystems (LGS) mit linear skalierendem Aufwand ist analog der innerhalb derselben Arbeit entwickelten D-CPSCF-Methode durch iterative, Conjugate-Gradient-basierte Standardalgorithmen möglich. Dabei ist die Verwendung linear skalierender Sparse-Algebra-Routinen entscheidend.

Die in der linken Seite von (3.19) enthaltenen Kontraktionen der Vierzentren-Zweielektronenintegrale können durch die bereits bei der Berechnung der Fockmatrix eingesetzten Verfahren (siehe Abschnitte 1.2.3.1 und 1.2.3.2) effizient ausgeführt werden. Dennoch ist die Berechnung dieser Anteile des Hessematrixausdrucks $\frac{d^2\mathcal{L}(\mathbf{P}^{(k)})}{d\mathbf{P}^2}(\mathbf{P}^\Delta)$ auf Grund der Kontraktionen der Vierzentrenintegrale weiterhin wesentlich aufwändiger als die darin enthaltenen, einfachen Matrixmultiplikationen mit (effektiven) Einelektronenmatrizen, so dass zumeist eine Zerlegung entsprechend

$$\frac{d^2\mathcal{L}(\mathbf{P}^{(k)})}{d\mathbf{P}^2}(\mathbf{P}^\Delta) =: \mathcal{A}(\mathbf{P}^\Delta) = \mathcal{A}_1(\mathbf{P}^\Delta) + \mathcal{A}_2(\mathbf{P}^\Delta) \quad (3.20)$$

verwendet wird und das LGS (3.19) durch ein Splitting-Verfahren in mehrstufigen Iterationen gelöst wird. Hierbei werden in der innersten „Level-1“-Iteration nur die $\mathcal{A}_1(\mathbf{P}^\Delta)$ -Terme mit den Zweizentrengrößen aktualisiert, während in der umliegenden „Level-2“-Schleife auch die teureren $\mathcal{A}_2(\mathbf{P}^\Delta)$ -Terme berechnet werden. Die eigentliche Newton-Iteration (3.18) wird in die-

sem Kontext als „Level-3“-Iteration bezeichnet. Konvergenzbeschleunigende Verfahren wie die DIIS-Methode können – entsprechend modifiziert – auch in der Level-2-Schleife eingesetzt werden [77]. Aufgrund des hohen Aufwands für die Kontraktionen der Vierzentrenintegrale kann die Hessematrix \mathcal{A} durch \mathcal{A}_1 angenähert werden [78].

Während die Graßmann-Mannigfaltigkeit periodisch ist, wird dies durch das Newton-Verfahren nicht berücksichtigt. Deswegen muss die Startschätzung $\mathbf{P}^{(0)}$ bereits hinreichend nahe am gesuchten Minimum liegen. Außerdem muss diese Testdichte innerhalb des Konvergenzbereichs der McWeeny-Purifikation liegen (vgl. Fußnote 8), und bis auf geringe Störungen der korrekten Elektronenzahl entsprechen (Gl. (3.6)).

3.4.2.1 Frühere quadratisch konvergente Ansätze

Bereits vor Entwicklung der D-QCSCF-Methode gab es Ansätze quadratisch konvergenter SCF-Verfahren, welche jedoch *nicht* zur Gruppe direkter Minimierungsverfahren gezählt werden können:

- Douady et al. [79] stellen die unitäre Rotation aktueller Molekülorbitale $\phi_i(k)$, ähnlich wie in Abschnitt 3.5 für die Dichtematrix beschrieben, als Matrixexponential dar. Die hierzu benötigte, schiefsymmetrische Matrix \mathbf{X} wird im Newton-Verfahren bestimmt.
- Bacskay [80] leitet einen quadratisch konvergenten SCF-Algorithmus aus dem theoretischen Rahmen der Konfigurationswechselwirkung (CI) ab.

Diese Ansätze basieren allerdings auf Matrizen in der Basis delokalierter Molekülorbitale, die als solche nicht linear skalierend berechnet werden können.

3.4.2.2 Kombination linear und quadratisch konvergenter Ansätze

Sowohl bei linear skalierenden, quadratisch konvergenten Ansätzen als auch bei den im vorangegangenen Abschnitt genannten, MO-basierten quadratisch konvergenten Verfahren wird die Hessematrix des Energiefunktional

in die Optimierung der Dichtematrix einbezogen. Dies führt auch bei der D-QCSCF-Methode trotz effizienter Implementierung oft zu einem Mehraufwand gegenüber hessematrixfreien SCF-Verfahren, da zusätzliche Berechnungen der Vierzentrenintegrale ($\mathcal{A}_2(\mathbf{P}^\Delta)$ in Gl. (3.20)) erforderlich sind, wenngleich diesen zur Bestimmung des SCF-Schrittes eingesetzten Integralkontraktionen oft eine Ersparnis an Fockmatrixberechnungen gegenüber steht. Neben diesen, letztlich Newton-artigen, Methoden gibt es auch Verfahren wie die in Abschnitt 1.2.4 eingeführte DIIS-Methode, welche aus bereits berechneten Fockmatrizen und den hiermit berechneten Residuen, ohne zusätzliche Integralkontraktionen Informationen zweiter Ordnung aufnimmt. Mit dieser gelingen, besonders zu Beginn des SCF-Verfahrens, ähnlich gute Optimierungsschritte wie mit den deutlich teureren Newton-artigen Methoden (z. B. den (D-)QCSCF-Verfahren). Auf diese Weise überdecken die Mehrkosten der (impliziten) Hessematrixberechnung besonders zu Beginn des SCF-Verfahrens meist den Zugewinn an Konvergenzgeschwindigkeit eines quadratisch konvergenten Verfahrens. Bei späteren Iterationen kann sich je nach System die exakte Berechnung der Hessematrix in einer schnelleren oder stabileren Konvergenz auszahlen. Daher lohnen sich quadratische Verfahren in der Regel nur, wenn eine sehr exakte Lösung der HF-Gleichungen benötigt wird⁹ oder die HF-Gleichungen „pathologischer Systeme“ gelöst werden sollen, deren SCF-Iterationen von üblichen Startschätzungen ausgehend nicht ohne echte Hessematrixinformationen zu einer Lösung konvergieren.

Prinzipiell können verschiedene SCF-Algorithmen kombiniert werden, so kann z. B. eine mittels Roothaan-Hall-Diagonalisierungen und DIIS bis zu einer gewissen Genauigkeit „vorkonvergierte“ Dichtematrix als Eingangsschätzung in das D-QCSCF-Verfahren eingesetzt werden. Eine solche Kombination kann die Vorteile beider Verfahren verbinden, da das billigere Verfahren erster Ordnung genügt, um von der Startschätzung zu einer relativ guten Dichtematrix zu gelangen, welche durch das quadratisch konvergente Verfah-

⁹Hierzu muss jedoch auch die numerische Genauigkeit über das übliche Maß hinaus verbessert werden, z. B. durch enge Schwellenwerte für dünn besetzte Matrizen, mehr Stützstellen in Interpolationsformeln bei der Integralberechnung oder ein besonders feines Integrationsgitter bei der Berechnung der Austauschkorrelationsmatrix in KS-DFT. Die technischen Details dieses Aspekts gehen deutlich über den Fokus dieser Arbeit hinaus.

ren feiner optimiert wird.

3.4.3 Weitere direkte Minimierungsverfahren

Bei dem im LNV-Verfahren zugrunde liegenden Tight-Binding-Modell werden orthogonale Basisfunktionen verwendet. Dagegen werden HF-Berechnungen an Molekülen bzw. Molekülsystemen praktisch immer mit nichtorthogonalen Basissätzen durchgeführt. Während die D-QCSCF-Gleichung (3.19) in der kovarianten, nichtorthogonalen Basis gelöst wird, schlagen andere Autoren verschiedene Transformationen in orthogonale Darstellungen vor, die eine Cholesky-Zerlegung [81] oder eine AINV-Zerlegung [82] der Metrik enthalten. Daneben werden bei diesen Verfahren nichtlineare CG-Varianten zur Lösung der Minimierungsbedingung eingesetzt.

3.5 Exponentielle Darstellung unitärer Transformationen

Die im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen LNV/D- und D-QCSCF-Methoden bestimmen die iterative Veränderung der Dichtematrix als additive Korrektur (vgl. Gl. (3.18)). Die Iterationsschritte können jedoch auch als multiplikative, unitäre Transformation der aktuellen Schätzung formulieren werden [1, 59, 68–70]:

$$\mathbf{P}^{(k+1)} = \mathbf{U}^\dagger \mathbf{P}^{(k)} \mathbf{U} \quad \text{wobei} \quad \mathbf{U}^\dagger \mathbf{U} = \mathbf{U} \mathbf{U}^\dagger = \mathbf{1} \quad (3.21)$$

Die verwendete unitäre Transformationsmatrix \mathbf{U} wird hierbei als Matrix-exponential einer schiefhermiteschen Matrix dargestellt, wie im folgenden Abschnitt erläutert wird.

Diese Darstellung hat den strukturellen Vorteil, dass die Randbedingungen (3.4) bis (3.6) an die Dichtematrix bei der Wahl des Iterationsschrittes konserviert werden und nicht im Optimierungsverfahren explizit berücksichtigt, oder wie bei den im vorigen Abschnitt genannten Methoden durch

Einsetzen der McWeeny-Purifikation künstlich erzwungen¹⁰ werden müssen. Jedoch muss die prinzipiell unendliche Exponentialreihe an geeigneter Stelle abgebrochen werden. Zudem kann die resultierende, nichtlineare Minimalitätsbedingung an die schieferhermitesche Matrix nur durch iterative Näherungsverfahren gelöst werden. Die Schwierigkeit der Bestimmung des Iterationsschrittes verschiebt sich so von der Einhaltung der Randbedingungen zur Bestimmung des Schrittes. Im folgenden Abschnitt wird zunächst die Exponentialdarstellung des multiplikativen Dichteschrittes erläutert. Abschnitt 3.5.2 geht auf die methodische Umsetzung dieser Darstellung im Rahmen des Curvy-Steps-Verfahrens ein.

3.5.1 Unitäre Transformationen als Matrixexponentiale

Durch Verallgemeinerung der Exponentialfunktion in ihrer Reihendarstellung,

$$\exp(x) = \sum_{k=0}^{\infty} \frac{x^k}{k!}, \quad (3.22)$$

lässt sich diese in gleicher Weise auf Matrizen anwenden. Hierbei lässt sich eine unitäre Matrix als Exponential einer schieferhermiteschen Matrix darstellen:¹¹

$$\mathbf{U} = \exp(\mathbf{X}) \in U(N) \quad \text{für} \quad \mathbf{X} \in \mathbb{C}^{N \times N}, \quad \mathbf{X} = -\mathbf{X}^\dagger, \quad (3.23)$$

Da reellwertige Basissätze und Molekülorbitale zur Beschreibung der HF-Wellenfunktion genügen, werden zumeist orthogonale Matrizen als Exponentiale reell-schiefsymmetrischer Matrizen verwendet.

3.5.2 Der Curvy-Steps-Ansatz

Wie u. a. Helgaker et al. zeigten [68], lässt sich jeder Übergang von einem gegebenen Satz Molekülorbitale zu neuen MO durch eine orthogonale Trans-

¹⁰Dass dort die Wahl des McWeeny-Polynoms nicht vollkommen willkürlich war, beweist die von Head-Gordon et al. [59] gezeigte Übereinstimmung zwischen den Curvy-Step-Verfahren und der LNV-Methode in erster Ordnung.

¹¹Eine ausführliche Diskussion der Eigenschaften von Matrixexponentialen schiefsymmetrischer Matrizen findet sich u. a. auch in der quantenchemischen Literatur, z. B. [1].

formation der Dichtematrix in der Darstellung der ursprünglichen MO ausdrücken, welche als Exponential einer schiefsymmetrischen Matrix $\boldsymbol{\kappa} = -\boldsymbol{\kappa}^\dagger$ dargestellt wird,

$$\mathbf{P}^{\text{MO}}(\boldsymbol{\kappa}) = \exp(-\boldsymbol{\kappa})\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0})\exp(\boldsymbol{\kappa}) \quad (3.24)$$

wobei

$$\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0}) = \begin{pmatrix} \mathbf{1}_{N_{el}} & \mathbf{0} \\ \mathbf{0} & \mathbf{0} \end{pmatrix}. \quad (3.25)$$

In der AO-Basis erhält man analog

$$\begin{aligned} \mathbf{P}(\boldsymbol{\kappa}) &= \mathbf{C}\mathbf{P}^{\text{MO}}(\boldsymbol{\kappa})\mathbf{C}^\dagger \\ &= \mathbf{C}\exp(-\boldsymbol{\kappa})\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0})\exp(\boldsymbol{\kappa})\mathbf{C}^\dagger \\ &= \mathbf{C}\exp(-\boldsymbol{\kappa})\mathbf{C}^\dagger\mathbf{S}\mathbf{C}\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0})\mathbf{C}^\dagger\mathbf{S}\mathbf{C}\exp(\boldsymbol{\kappa})\mathbf{C}^\dagger \\ &= \exp(-\mathbf{C}\boldsymbol{\kappa}\mathbf{C}^\dagger\mathbf{S})\mathbf{C}\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0})\mathbf{C}^\dagger\exp(\mathbf{S}\mathbf{C}\boldsymbol{\kappa}\mathbf{C}^\dagger), \end{aligned} \quad (3.26)$$

sowie mit $\mathbf{X} = \mathbf{C}\boldsymbol{\kappa}\mathbf{C}^\dagger = -\mathbf{X}^\dagger$ und $\mathbf{P}(\mathbf{0}) = \mathbf{C}\mathbf{P}^{\text{MO}}(\mathbf{0})\mathbf{C}^\dagger$

$$\mathbf{P}(\mathbf{X}) = \exp(-\mathbf{X}\mathbf{S})\mathbf{P}(\mathbf{0})\exp(\mathbf{S}\mathbf{X}). \quad (3.27)$$

Auf diese Weise gelingt eine Parametrisierung des Iterationsschrittes, welche die Randbedingungen (3.4) bis (3.6) berücksichtigt, ohne dass zusätzliche Koordinaten (wie etwa bei einem additiven Iterationsschritt, vgl. (3.18)) optimiert werden müssen. Hierzu beschränkt man sich auf eine Dreiecksmatrix von \mathbf{X} , z. B.

$$\text{optimiere } X_{\mu\nu} \text{ für } \mu > \nu. \quad (3.28)$$

Durch Anwendung der Baker-Campbell-Hausdorff-Formel (BCH) [83] in ihrer asymmetrischen Form [1] erhält man für $\mathbf{P}(\mathbf{X})$

$$\mathbf{P}(\mathbf{X}) = \mathbf{P}(\mathbf{0}) + [\mathbf{P}(\mathbf{0}), \mathbf{X}]_{\mathbf{S}} + \frac{1}{2!} [[\mathbf{P}(\mathbf{0}), \mathbf{X}]_{\mathbf{S}}, \mathbf{X}]_{\mathbf{S}} + \mathcal{O}(\mathbf{X}^3), \quad (3.29)$$

wobei $[\mathbf{A}, \mathbf{B}]_{\mathbf{S}} = \mathbf{A}\mathbf{S}\mathbf{B} - \mathbf{B}\mathbf{S}\mathbf{A}$ der auf nichtorthogonale Basen verallgemeinerte Kommutator zweier Matrizen \mathbf{A} und \mathbf{B} ist. Wird der Ausdruck für die Dichtematrix in das Energiefunktional in (3.9) eingesetzt, erhält man ein

Funktional der Energie in \mathbf{X} . Dieses kann mit Standardmethoden zur Lösung nichtrestringierter, nichtlinearer Minimierungsprobleme wie dem Gradienten-, CG- oder Newton-Verfahren behandelt werden. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Energie in Abhängigkeit von \mathbf{X} periodisch verhält [59], was von numerischen Verfahren erster oder zweiter Ordnung nicht korrekt wiedergegeben wird [1]. Diese Anforderung kann durch Schrittweitensteuerung erfüllt werden, wie sie im Trust-Region-Verfahren enthalten ist.

Wie Helgaker et al. betonen [1, 68], enthält \mathbf{X} weiterhin redundante Informationen, da Orbitalrotationen innerhalb des besetzten bzw. virtuellen Unterraumes die Dichtematrix (und damit die Energie) nicht verändern,

$$\mathbf{P}(\mathbf{P}\mathbf{X}\mathbf{P}) = \mathbf{P}(\mathbf{0}) = \mathbf{P}(\mathbf{Q}\mathbf{X}\mathbf{Q}), \quad (3.30)$$

und daher die Optimierung der Dichtematrix behindern können. Deshalb wird vorgeschlagen, die Dichte an Stelle von (3.27) lediglich in den nichtredundanten Koordinaten auszudrücken,

$$\mathbf{P}(\mathbf{X}_{\text{ov}}) = \exp(-\mathbf{X}_{\text{ov}}\mathbf{S})\mathbf{P}(\mathbf{0})\exp(\mathbf{S}\mathbf{X}_{\text{ov}}), \quad (3.31)$$

wobei sich

$$\mathbf{X}_{\text{ov}} = \mathbf{P}\mathbf{X}\mathbf{Q}^\dagger + \mathbf{Q}\mathbf{X}\mathbf{P}^\dagger \quad (3.32)$$

durch Projektion mit der besetzten bzw. virtuellen Dichte (vgl. Gl. (3.7)) ergibt.

Ebenso formulierten Head-Gordon und seine Mitarbeiter einen exponentiellen Ansatz [59], wobei Korrekturterme verschiedener Ordnung nach und nach zur Energie bzw. Dichtematrix entsprechend Gl. (3.29) berechnet wurden. Im Unterschied zu Helgaker et al. beobachteten Head-Gordon und Mitarbeiter keine Probleme in Folge redundanter Variablen in \mathbf{X} [70], was auf die Verwendung der nichtorthogonalen AO-Basis zurückgeführt wurde. Desweiteren zeigten sie, dass die Curvy-Steps-Methode als Verallgemeinerung der LNV-Methode auf höhere Ordnungen aufgefasst werden kann [59].

3.6 Direkte Purifikationsmethoden

Neben den in Abschnitt 3.4 und 3.5 dargestellten Minimierungstechniken des Energiefunktional existieren auch Ansätze, basierend auf Reinheitstransformationen dichte-basierte Alternativen zur Diagonalisierung zu entwickeln. Diese beruhen auf Matrixpolynomen, welche bei grundsätzlicher Erhaltung der Eigenvektoren (MO) der Fockmatrix (oder einer anderen effektiven Einteilchen-Hamilton-Matrix wie z. B. der Kohn-Sham-Matrix) eine Dichtematrix mit passenden Eigenwerten erzeugen. Die folgenden Abschnitte beschreiben die methodische Entwicklung bis hin zur „Trace-Resetting-Density-Matrix-Purification“-Methode (TRS) nach Niklasson [11] sowie deren Implementierung und Erprobung im Rahmen dieser Arbeit.

3.6.1 Matrixpolynome

Fasst man ein Polynom $p(x)$ als matrixwertige Funktion auf, so weist dieses jeder diagonalisierbaren¹² Matrix \mathbf{X} eine Matrix $p(\mathbf{X})$ mit denselben Eigenvektoren zu, wobei die Eigenwerte $x_1 \dots x_N$ dem Polynom der ursprünglichen Eigenwerte entsprechen:

$$\begin{aligned}
 p(\mathbf{X}) &= \sum_{k=0}^{d_p} \alpha_k \mathbf{X}^k = \sum_{k=0}^{d_p} \alpha_k (\mathbf{U} \text{diag}(x_1 \dots x_N) \mathbf{U}^\dagger)^k \\
 &= \mathbf{U} \text{diag} \left(\sum_{k=0}^{d_p} \alpha_k x_1^k \dots \sum_{k=0}^{d_p} \alpha_k x_N^k \right) \mathbf{U}^\dagger \\
 &= \mathbf{U} \text{diag}(p(x_1) \dots p(x_N)) \mathbf{U}^\dagger
 \end{aligned} \tag{3.33}$$

$$\text{für } p(x) = \sum_{k=0}^{d_p} \alpha_k x^k, \quad \mathbf{X} = \mathbf{U} \text{diag}(x_1 \dots x_N) \mathbf{U}^\dagger, \quad \mathbf{U}^\dagger \mathbf{U} = \mathbf{1}$$

Matrixpolynome stellen daher eine elegante Möglichkeit dar, die Eigenwerte einer diagonalisierbaren Matrix unter Erhalt der Eigenvektoren zu manipulieren, ohne die Matrix diagonalisieren zu müssen. Zur Berechnung eines

¹²Auch für allgemeine Matrizen gibt es eine hiermit konsistente Definition für Matrixpolynome, für diese Arbeit sind jedoch nur diagonalisierbare Matrizen von Belang.

Matrixpolynoms werden dabei nur Matrixmultiplikationen und -additionen sowie skalare Multiplikationen benötigt. Ist die Ausgangsmatrix \mathbf{X} dünn besetzt, lässt sich das Polynom daher mit linear skalierendem Aufwand berechnen. Ist \mathbf{X} zudem, wie bei den im Folgenden beschriebenen Purifikationsverfahren idempotent oder nah-idempotent, sind außerdem keine bzw. nur geringe Auffülfefekte („*fill-in*“) zu beobachten. Dennoch machen Matrixmultiplikationen weiterhin den aufwändigsten Schritt bei der Polynom Berechnung aus, sodass eine minimale Anzahl von Multiplikationen das Hauptziel bei der Entwicklung effizienter Methoden darstellt. Zudem können sich bei Matrixmultiplikationen in Sparse-Algebra-Routinen numerische Fehler aufgrund vernachlässigter Elemente anhäufen, was zur Verzerrung der Eigenvektoren sowie anderen numerischen Problemen führen kann [11].

3.6.2 Purifikationspolynome

Die im vorigen Abschnitt beschriebenen Matrixpolynome erlauben die direkte Konstruktion der Dichtematrix aus der Fockmatrix. Hierzu werden, wie in Abschnitt 3.1 erläutert, die Projektoren $P_{\mu\nu}^{(i)} = C_{\mu i} C_{\nu i}^\dagger$ auf die Molekülorbitale der N_{el} geringsten Energieeigenwerte benötigt (Eigenwert 1), wogegen die übrigen Projektoren entfernt werden müssen (Eigenwert 0). Dies gelingt prinzipiell auch in *direkten* Verfahren, z. B. durch Tschebyscheff-Polynome [84], diese Arbeit beschränkt sich jedoch auf *iterative* Methoden, welche die Dichtematrix durch wiederholte Anwendung (evtl. verschiedener) Polynome aus der Fockmatrix bestimmen:

$$\mathbf{P} = p_n(p_{n-1}(\dots p_1(p_0(\mathbf{F})) \dots)) \quad (3.34)$$

Hierbei werden in der Regel zunächst die Eigenwerte der Fockmatrix $\varepsilon_1 \dots \varepsilon_N$ durch ein Polynom erster Ordnung (d. h. affin linear) in das Intervall $[0, 1]$ verschoben, wobei

$$0 \leq p_0(\varepsilon_N) \ll p_0(\varepsilon_1) \leq 1. \quad (3.35)$$

Für die weiteren Schritte werden Polynome verwendet, welche Verallgemeinerungen des in Abschnitt 3.1.1 vorgestellten McWeeny Polynoms p_{McW} darstellen. Diese Polynome zeichnen sich für $k \geq 1$ durch folgende Eigenschaften

aus:

$$p_k([0, 1]) \subseteq [0, 1] \quad (3.36)$$

$$x_1 \leq x_2 \Rightarrow p_k(x_1) \leq p_k(x_2) \quad (3.37)$$

$$p_k(0) = 0 \quad \text{und} \quad p_k(1) = 1 \quad (3.38)$$

Der begrenzte Wertebereich (3.36) stellt sicher, dass ausschließlich sinnvolle Besetzungszahlen zwischen 0 und 1 angenommen werden. Die Monotonie (3.37) bewirkt, dass energie günstigere Orbitale stets eher besetzt werden als energiereiche und keine „Umkehrung“ der Besetzungsverhältnisse auftritt. Aus der Monotonie der einzelnen Polynome folgt auch die Monotonie der Verkettung (3.34), wobei p_0 monoton abfällt, während alle weiteren Polynome monoton ansteigend gewählt werden. Die Fixpunkte bei 0 und 1 (Gl. 3.38) entsprechen den angestrebten Besetzungszahlen bei $T = 0$ K. Je nach Grad d_p des gewählten Polynoms können einer oder beide Fixpunkte *stabil* (zur m -ten Ordnung) gewählt werden, sodass entsprechende Ableitungen an den Randpunkten verschwinden:

$$\begin{aligned} p_k^{(l)}(0) = 0 \quad \text{für} \quad 1 \leq l \leq m &\iff p_k(0 + \delta) = 0 + \mathcal{O}(\delta^{m+1}) \\ \text{bzw.} \quad p_k^{(l)}(1) = 0 \quad \text{für} \quad 1 \leq l \leq m &\iff p_k(1 - \delta) = 1 - \mathcal{O}(\delta^{m+1}) \end{aligned} \quad (3.39)$$

Die Ordnung dieser stabilen Fixpunkte bestimmt die Konvergenzgeschwindigkeit der Purifikation. Zwischen den stabilen Fixpunkten liegt (für $d_p \geq 3$) ein instabiler Fixpunkt („*inflection point*“) x_{inf} , der aufgrund der Trennungseigenschaft

$$\begin{aligned} 0 \leq p_k(x) < x \quad \text{falls} \quad x < x_{inf} \\ \text{und} \quad 1 \geq p_k(x) > x \quad \text{falls} \quad x > x_{inf} \end{aligned} \quad (3.40)$$

gewissermaßen eine „Wasserscheide“ zwischen besetzten und unbesetzten Einteilchenzuständen bildet. Dadurch trennen die Polynome p_k für $k \geq 1$ das Spektrum auf und verschieben die Eigenwerte der Testdichtematrix bei jeder Anwendung

$$\mathbf{X}^{(n)} = p_n(\mathbf{X}^{(n-1)}) \quad (3.41)$$

weiter in Richtung der Zielwerte 0 und 1.

Die soeben genannten Eigenschaften verbinden die in den folgenden Abschnitten verwendeten Purifikationspolynome. Die dort näher diskutierten Verfahren unterscheiden sich in der Wahl der Polynome $p_n(x)$ und der Bestimmung der Ausgangsmatrix $\mathbf{X}^{(0)} = p_0(\mathbf{F})$. Ferner unterscheiden sich die Verfahren in der Bestimmung des chemischen Potentials μ , der Parametrisierung der Purifikationspolynome sowie der durch diese erreichten Konvergenzgeschwindigkeit für Systeme verschiedener Besetzungsdichte N_{el}/N .

3.6.3 Großkanonische Purifikation

Wie Palser und Manolopoulos in einer für die Purifikationsverfahren grundlegenden Arbeit [85] zeigten, kann bereits mit dem in Abschnitt 3.1.1 vorgestellten McWeeny-Polynom (3.8) die Heaviside-Funktion in Gl. (3.3) iterativ angenähert und so eine Dichtematrix konstruiert werden:

$$\mathbf{X}^{(0)} = \frac{\lambda}{2}(\mu\mathbf{1} - \mathbf{F}) + \frac{1}{2}\mathbf{1} \quad (3.42)$$

$$\text{mit } \lambda = \min \left\{ \frac{1}{\varepsilon_N - \mu}, \frac{1}{\mu - \varepsilon_1} \right\}$$

$$\mathbf{X}^{(n+1)} = p_{McW}(\mathbf{X}^{(n)}) \quad (3.43)$$

$$\mathbf{P} = \lim_{n \rightarrow \infty} \mathbf{X}^{(n)} \quad (3.44)$$

Hierzu muss allerdings neben den extremen Eigenwerten der Fockmatrix das chemische Potential a priori bekannt sein oder geschätzt und iterativ angepasst werden. Die Teilchenzahl $\text{tr}[\mathbf{P}\mathbf{S}]$ wird jedoch nicht vorgegeben; sie entspricht der Anzahl an Eigenwerten der Fockmatrix, welche kleiner als dieses chemische Potential sind. Daher wird dieses Verfahren von den Autoren als „*grand-canonical purification*“ (GCP) bezeichnet.

3.6.4 Kanonische Purifikation

Neben der GCP-Methode stellten Palser und Manolopoulos ein alternatives Verfahren vor [85], bei welchem nicht das chemische Potential, sondern die Teilchenzahl vorgegeben wird, weshalb das Verfahren als „*canonical purification*“ (CP) bezeichnet wird. Im CP-Verfahren wird eine Verallgemeinerung

des McWeeny-Polynoms verwendet ($c_n = \frac{1}{2}$ entspräche dem ursprünglichen Polynom):¹³

$$\mathbf{X}^{(0)} = \frac{\lambda}{N} (\bar{\mu} \mathbf{S} - \mathbf{F}) + \frac{N_{el}}{N} \mathbf{S} \quad (3.45)$$

$$\text{mit } \lambda = \min \left\{ \frac{N_{el}}{\varepsilon_N - \bar{\mu}}, \frac{N - N_{el}}{\bar{\mu} - \varepsilon_1} \right\} \quad (3.46)$$

$$\bar{\mu} = \frac{\text{tr } \mathbf{F} \mathbf{S}^{-1}}{N} \quad (3.47)$$

$$\mathbf{X}^{(n+1)} = \begin{cases} \frac{(1-2c_n)\mathbf{X}^{(n)} + (1+c_n)\mathbf{X}^{(n)2} - \mathbf{X}^{(n)3}}{1-c_n} & \text{falls } c_n \leq \frac{1}{2} \\ \frac{(1+c_n)\mathbf{X}^{(n)2} - \mathbf{X}^{(n)3}}{c_n} & \text{falls } c_n \geq \frac{1}{2} \end{cases} \quad (3.48)$$

$$\text{wobei } c_n = \frac{\text{tr } (\mathbf{X}^{(n)2} - \mathbf{X}^{(n)3})}{\text{tr } (\mathbf{X}^{(n)} - \mathbf{X}^{(n)2})} \quad (3.49)$$

Die extremen Eigenwerte der Fockmatrix, ε_1 und ε_N , können durch geeignete Näherungen ersetzt werden, z. B. durch Gershgorin-Abschätzungen

$$\varepsilon_1 \leq \min_{\mu} \left\{ F_{\mu\mu} - \sum_{\nu \neq \mu} |F_{\mu\nu}| \right\} \quad \text{und} \quad \varepsilon_N \geq \max_{\mu} \left\{ F_{\mu\mu} + \sum_{\nu \neq \mu} |F_{\mu\nu}| \right\}. \quad (3.50)$$

Die Abweichung dieser (pessimistischen) Schätzung der exakten Eigenwerten kann jedoch gemäß Daniels und Scuseria [86] zu einer deutlich erhöhten Anzahl benötigter Purifikationszyklen (3.41) führen. Als effiziente Möglichkeit zur Berechnung der extremen Eigenwerte wird hier das Lanczos-Verfahren [86, 87] vorgeschlagen.

Ein weiterer Einwand gegen das CP-Verfahren von Palser und Manolopoulos betrifft das relativ schlechte Konvergenzverhalten für „unausgewogene“ Besetzungsverhältnisse,

$$0 < \frac{N_{el}}{N} \ll \frac{1}{2} \quad \text{oder} \quad \frac{1}{2} \ll \frac{N_{el}}{N} < 1, \quad (3.51)$$

welche bei Minimalbasen bzw. bei besonders großen Basissätzen auftreten

¹³Im Unterschied zu Gl. (3.45 ff.) formulierten die Autoren diese Methode für die Tight-Binding-Näherung unter Verwendung einer orthogonalen Basis. In diesem Fall entfällt der Faktor \mathbf{S}^{-1} .

[9]. Hiergegen helfen die in den folgenden Abschnitten eingeführten Verallgemeinerungen der verwendeten Purifikationspolynome.

3.6.5 Trace correcting density matrix purification

Niklasson et al. [10] schlugen die Verwendung von Purifikationspolynomen höherer Ordnung vor, welche den gleichen, in Abschnitt 3.6.2 diskutierten Bedingungen genügen. Mit diesen lässt sich bei gleicher Anzahl Matrixmultiplikationen eine schnellere Konvergenz erreichen, da hier mehr Freiheitsgrade zur Optimierung der verwendeten Polynome zur Verfügung stehen. Zusätzlich erlauben Polynome gerader Ordnung die nichtsymmetrische Transformation der Eigenwerte, durch welche z. B. bei geringer Besetzungsdichte N_{el}/N die Eigenwerte der (meist zahlreicheren) unbesetzten Zustände zügiger konvergieren.

In einem weiteren Artikel [9] empfiehlt Niklasson die asymmetrischen Polynome

$$p_a^{(m)}(x) = 1 - (1 - x)^m [1 + mx] \quad (3.52)$$

$$\text{und } p_b^{(m)}(x) = x^m [1 + m(1 - x)] \\ = 1 - p_a^{(m)}(1 - x). \quad (3.53)$$

Durch den ggf. abwechselnden Einsatz dieser Polynome kann während der Purifikation die Spur der Testdichte $\mathbf{X}^{(k)}$ aufwärts bzw. abwärts *korrigiert* werden, sodass sie schließlich zur gewünschten Besetzungszahl konvergiert. Niklasson weist jedoch darauf hin, dass die Besetzungsverhältnisse bei Verwendung von Polynomen zu hoher Ordnung $m+1$ zu schnell konvergieren, sodass eine rechtzeitige Einstellung der Besetzungsverhältnisse praktisch nicht mehr möglich ist. Niklasson empfiehlt in [9] Polynome vierter Ordnung. Dieses Problem wurde bei der nachfolgend beschriebenen „Trace-Resetting-Density-Matrix-Purification“-Methode (TRS) behoben.

3.6.6 Trace resetting density matrix purification

Wie Niklasson später zeigte, lässt sich durch Mischung, d. h. Linearkombination, der beiden Polynome (3.52) und (3.53) ein Purifikationspolynom

bilden, welches bereits in einem Schritt die Spur der gewünschten Besetzungszahl anpasst. Auch für diese Transformation werden Polynome vierter Ordnung empfohlen. Die resultierende „*trace resetting density matrix purification*“ vierter Ordnung (TRS4),

$$\mathbf{X}^{(0)} = \frac{1}{\varepsilon_N - \varepsilon_1} (\varepsilon_N \mathbf{1} - \mathbf{F}) \quad (3.54)$$

$$\mathbf{X}^{(k+1)} = \mathcal{F}(\mathbf{X}^{(k)}) + \gamma_k \mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)}) \quad (3.55)$$

$$\text{wobei } \gamma_k = \frac{N_{el} - \text{tr } \mathcal{F}(\mathbf{X}^{(k)})}{\text{tr } \mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})} \quad (3.56)$$

wurde innerhalb der vorliegenden Arbeit innerhalb des Programmpakets Q-Chem [12] implementiert und die Stabilität des iterativen Ansatzes sowie die Konvergenzgeschwindigkeit in typischen Anwendungsbeispielen untersucht.

Die Linearkombination der Polynome¹⁴

$$\mathcal{F}(x) = p_b^{(3)}(x) = 4x^3 - 3x^4 \quad (3.57)$$

$$\text{und } \mathcal{G}(x) = \frac{1}{6} [1 - \mathcal{F}(1-x) - \mathcal{F}(x)] = x^2(1-x)^2 \quad (3.58)$$

verlässt für sehr große bzw. sehr kleine γ_k den Wertebereich $[0, 1]$. Falls die Eigenwerte der Ausgangsmatrix $\mathbf{X}^{(0)}$ außerhalb des Konvergenzbereiches liegen, d. h.

$$\gamma_0 \notin [0, 6], \quad (3.59)$$

muss gegebenenfalls zunächst für ein oder mehrere Zyklen eine asymmetrische *Spektralprojektion zweiter Ordnung* (SP2, [9, 11])

$$p_{SP2}(x) = \begin{cases} p_a^{(1)}(x) = x^2 & \text{falls } \gamma_k < \gamma_{min} \\ p_b^{(1)}(x) = 2x - x^2 & \text{falls } \gamma_k > \gamma_{max} \end{cases} \quad (3.60)$$

vorangestellt werden, bis sich die Eigenwertverteilung von $\mathbf{X}^{(k)}$ im Konvergenzbereich der TRS4-Polynome befindet. Durch diese werden alle Eigenwerte abgesenkt bzw. angehoben.

¹⁴Die Wahl des Vorfaktors 1/6 in Gl. 3.58 ist (theoretisch) unerheblich, da sich dieser bei Berechnung des Koeffizienten γ_k und Multiplikation entsprechend Gl. 3.55 aufhebt.

3.6.6.1 Implementierung der TRS-Methode

Zur nachfolgenden Untersuchung der Methode wurde die TRS-Purifikation im Programmpaket Q-Chem [12] neu implementiert. Die konkrete Umsetzung des Verfahrens ist in Algorithmus 3.1 dargestellt.

Als iterative Methode wird die TRS-Purifikation durchgeführt, bis die Testmatrix $\mathbf{X}^{(k)}$ ausreichend den Eigenschaften einer Dichtematrix (Gl. (3.4) bis (3.6)) entspricht. Hierzu wurden bei der Implementierung die Parameter ITOL und ETOL eingeführt, welche das Abbruchkriterium

$$\frac{\|\mathbf{X}\mathbf{S}\mathbf{X} - \mathbf{X}\|_F}{N} \leq 10^{-\text{ITOL}} \quad (3.61)$$

$$\text{und} \quad \left| \text{tr} \mathbf{X}\mathbf{S} - \frac{1}{2}N_{el} \right| \leq 10^{-\text{ETOL}} \quad (3.62)$$

definieren.

Um die beim TRS-Verfahren auftretenden Matrizen mit linear skalierendem Aufwand multiplizieren (und addieren) zu können, müssen nicht signifikante Elemente anhand eines Auswahlkriteriums verworfen werden. Dabei muss zwischen Rechen- und Verwaltungseffizienz abgewogen werden. Deshalb werden oft Matrixdarstellungen gewählt, welche diese Auswahl nicht elementweise, sondern blockweise, z. B. nach Atomen oder Atomgruppen, treffen. In dieser Arbeit wurde auf eine bestehende Implementierung der „*Blocked Compressed Sparse-Row*“-Darstellung (BCSR) zurückgegriffen, welche bereits aus einer vorangegangenen Arbeit von Kußmann und Ochsenfeld zur Verfügung stand [60].¹⁵ Weil zur Senkung der Rechenzeit der Beschränkung auf signifikante Produkt- bzw. Summenbildung eine größere Bedeutung zukommt als einer Auswahl zu speichernder Blöcke, wurden alle Matrizen außer der Überlappungsmatrix, welche während des Verfahrens konstant bleibt, dennoch voll abgespeichert, um zusätzlichen Aufwand durch Speicherverwaltung und unnötiges Kopieren zu vermeiden. Die Auswahl signifikanter Blockprodukte wurde durch Vergleich die 1-Norm (Spaltensummennorm) des Ergebnis-

¹⁵Auch bei vorgegebenem Speicherformat müssen weitere Parameter wie die Blockgröße, verwendete Matrixnormen zur Blockauswahl etc. eingestellt werden. Im Rahmen dieser Arbeit wurden Standardeinstellungen übernommen, die sich bei anderen Anwendungen der bestehenden Implementierung als vorteilhaft erwiesen hatten [60].

```

Setze  $gmin = 0$ ,  $gmax = 6$ ,  $scale = 10^5$ ,
Berechne  $\mathbf{S}^{-1}$  und  $\mathbf{S}^{-1/2}$ 
Berechne  $\mathbf{F}(\mathbf{P})$ 
gradient =  $\text{tr}[(\mathbf{F} \times \mathbf{P} \times \mathbf{S} - \mathbf{S} \times \mathbf{P} \times \mathbf{F}) \times \mathbf{S}^{-1}/N]$ 
while gradient  $\leq$  SCFTOL do
  Extrapoliere  $\mathbf{F}$  mit DIIS
   $\mathbf{X}^{(0)}$ -Berechnung:
   $\mathbf{F}^{orth} = \mathbf{S}^{-1/2} \times \mathbf{F} \times \mathbf{S}^{-1/2}$ 
   $emin = \min(F_{ii}^{orth} - \sum_{j \neq i} |F_{ij}^{orth}|)$ 
   $emax = \max(F_{ii}^{orth} + \sum_{j \neq i} |F_{ij}^{orth}|)$ 
   $\mathbf{X} = 1/(emax - emin) \cdot \mathbf{S}^{-1} \times (\mathbf{F} - emax \cdot \mathbf{S})$ 
  Purifikation:
  loop
     $\mathbf{X}^2 = \mathbf{X} \times \mathbf{X}$ ;  $\mathbf{X}^3 = \mathbf{X} \times \mathbf{X}^2$ ;  $\mathbf{X}^4 = \mathbf{X}^2 \times \mathbf{X}^2$ 
     $\mathbf{Gx} = \mathbf{X}^4 - 2 \cdot \mathbf{X}^3$ 
     $s\mathbf{Gx} = scale \cdot \mathbf{Gx}$ 
     $\mathbf{Gx} = \mathbf{Gx} + \mathbf{X}^2$ 
     $s\mathbf{Gx} = s\mathbf{Gx} + scale \cdot \mathbf{X}^2$ 
     $trG = 1/scale \cdot \text{tr}[s\mathbf{Gx}]$ 
     $idperr = \text{sqrt}(trG/N^2)$ ;  $e\text{loss} = NEI/2 - \text{tr}[\mathbf{X}]$ 
    if  $idperr \leq 10^{-ITOL}$  and  $e\text{loss} \leq 10^{-ETOL}$  then
      exit loop
    else
       $\mathbf{Fx} = 4 \cdot (\mathbf{X}^3 - 0.75 \cdot \mathbf{X}^4)$ 
       $trF = \text{tr}[\mathbf{Fx}]$ 
       $gamma = (NEI/2 - trF) / trG$ 
      if  $gamma < gmin$  then
         $\mathbf{X} = \mathbf{X}^2$ 
      else if  $gamma > gmax$  then
         $\mathbf{X} = 2 \cdot (\mathbf{X} - 0.5 \cdot \mathbf{X}^2)$ 
      else
         $\mathbf{X} = \mathbf{Fx} + gamma \cdot \mathbf{Gx}$ 
      end if
    end if
  end loop
   $\mathbf{P} = \mathbf{X} \times \mathbf{S}^{-1}$ 
  Berechne  $\mathbf{F}(\mathbf{P})$ , gradient
end while

```

Algorithmus 3.1: Implementierung der TRS-Purifikation

blocks mit einem von außen vorgegebenen Schwellenwert `SPARS_THRESH` getroffen. Bei der Wahl dieses Parameters muss ein Kompromiss zwischen der erreichbaren Rechengenauigkeit und nichtlinear skalierendem, zusätzlichem Rechenaufwand („*Overhead*“) gefunden werden.

Die Genauigkeit des TRS-Verfahrens reagiert unterschiedlich sensibel auf die Fehler, welche bei Multiplikation der verschiedenen, im Verfahren auftretenden Matrizen durch die Vernachlässigung von Blöcken verursacht werden. So muss zur Berechnung des Linearkoeffizienten γ_k (vgl. Gl. (3.56)) durch die Spur der Matrix $\mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})$ dividiert werden. Diese Matrix entspricht nach Gl. (3.58) dem Quadrat der Abweichung von der Idempotenz, $\mathbf{X}^2 - \mathbf{X}$, welche durch wiederholte Purifikationszyklen gegen Null strebt und daher als Abbruchkriterium des Verfahrens verwendet wird. Folglich wird bei der Berechnung dieser Matrix eine erhöhte Genauigkeit benötigt, um ein zuverlässiges Stoppkriterium für das Iterationsverfahren zu erhalten und Fehler aufgrund eines zu geringen Nenners in Gl. (3.56) zu vermeiden. Da einige vorläufige Testrechnungen scheiterten, weil $\text{tr } \mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})$ zu Null berechnet worden war, obwohl $\mathbf{X}^{(k)}$ noch nicht das Idempotenzkriterium (Gl. (3.61)) erfüllte, wurde $\mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})$ nachfolgend stets 10^5 -fach skaliert berechnet und die Spur entsprechend zurück skaliert, wodurch auch $\text{tr } \mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})$ -Werte nahe der Maschinengenauigkeit¹⁶ bzw. der eingestellten Auswahlsschranke `SPARS_THRESH` zuverlässig wiedergegeben wurden. Da diese Skalierung zu Lasten der Dünnbesetzung der Matrix geht, ist mit der Skalierung ein Effizienzverlust verbunden. Hier kann der Algorithmus noch optimiert werden, indem die Umstellung auf eine genauere Schwelle für die Matrix $\mathcal{G}(\mathbf{X}^{(k)})$ direkt in der Implementierung der Matrixroutine umgesetzt wird.

Bei der üblichen Verwendung einer nichtorthogonalen Basis muss entweder die Fockmatrix zu Beginn orthogonalisiert (Gl. (1.22)) und die gewonnene Dichtematrix zum Schluss rücktransformiert werden, oder die Metrik bzw. die inverse Metrik in die Produkte der Matrixpolynome eingefügt werden.

¹⁶Die für den Vergleich von Zahlen entscheidende Kenngröße ist der in der C-Standardbibliothek `DBL_EPSILON` genannte Wert, welcher für `x86_64`-Prozessoren bei $2^{-53} \approx 1.11 \cdot 10^{-16}$ liegt. Für die hier verwendete Frobeniusnorm ist aufgrund deren quadratischen Charakters die Wurzel dieses Maschinenparameters, also rund $1.05 \cdot 10^{-8}$ relevant, was bereits in der Größenordnung der angestrebten Gesamtgenauigkeit liegt.

Während die Orthogonalisierungsmatrix $\mathbf{S}^{-1/2}$ weniger dünn besetzt als die Metrik ist und eine intermediäre Orthogonalisierung „*Fill-in*“-Effekte verursachen würde, führt das explizite Einfügen der Metrik in die Matrixpolynome zu deutlich mehr Matrixmultiplikationsschritten. Deswegen wurde in dieser Arbeit die Matrix $\mathbf{X}^{(k)}$ in gemischtvarianter Darstellung iteriert, sodass bei Potenzierung $\mathbf{X}^{(k)2} = \mathbf{X}^{(k)} \times \mathbf{X}^{(k)}$ keine Metrik eingefügt werden musste.

Ein weiterer Aspekt bei der Auswertung der Polynome ist die Reihenfolge der durchgeführten Matrixoperationen: Einerseits sind Matrixmultiplikationen auch mit effizienten Sparse-Implementierungen wesentlich aufwändiger als Additionen oder skalare Multiplikationen, sodass Rechenaufwand für Multiplikationen eingespart werden kann, wenn zunächst die benötigten Matrixpotenzen berechnet und anschließend zu den gesuchten Polynomen zusammengesetzt werden. Andererseits ist die sukzessive Berechnung fallender Potenzen im „ausgeklammerten“ Polynom (vgl. Horner-Schema) stabiler, weil hier tendenziell seltener kleine Differenzen großer Zahlen auftreten. In dieser Arbeit wurde angestrebt, die Zahl der Multiplikationen auf das Nötigste zu begrenzen. Die in der untersuchten Implementierung gewählte Reihenfolge ist in Algorithmus 3.1 beschrieben.

Zur stets notwendigen Berechnung der inversen Metrik oder einer Orthogonalisierungsmatrix wie in Gl. (1.22) existieren bereits verschiedene linear skalierende Ansätze, z. B. [88]. Da die inverse Metrik jedoch pro SCF-Verfahren nur einmalig berechnet werden muss und dieser Schritt separat von der Berechnung der Dichtematrix betrachtet werden kann, wurden die inverse Metrik sowie die Orthogonalisierungsmatrix in der aktuellen Implementierung auf dem konventionellen Weg einer Diagonalisierung der Überlappungsmatrix bestimmt.

3.6.6.2 Genauigkeit und Stabilität der TRS-Methode

Aufwand und Zuverlässigkeit der TRS-Methode hängen neben den üblichen Parametern einer HF-SCF-Rechnung (SCF-Schwellenwert und -Abbruchkriterium, Integralschwelle) von weiteren Einstellungen ab, welche sich auf die iterative Bestimmung der Dichtematrix aus der Fockmatrix beziehen (ITOL

und ETOL) oder das Verhalten der Sparse-Algebra-Routinen steuern (SPARS_THRESH). Wie bei fast allen iterativen Näherungsmethoden besteht auch hier eine gegenläufige Abhängigkeit zwischen Genauigkeit und Komplexität. Um die TRS-Purifikation für Routineanwendungen nutzen zu können, sind Informationen zu drei Kernaspekten nötig:

1. Besteht ein gleichmäßiger Zusammenhang zwischen den vorgegebenen Parametern und der erhaltenen Genauigkeit oder bricht das Verfahren bei besonders gering eingestellten Schwellenwerten abrupt zusammen?
2. In welchen Parameterbereichen kann mit vertretbarem Aufwand eine brauchbare Genauigkeit erzielt werden?
3. Wie sensibel hängen Genauigkeit und Rechenaufwand von den einzelnen Parametern ab? Erübrigt sich die Vorgabe bestimmter Parameter, solange andere Eingaben in einem sinnvollen Bereich gewählt werden?

Um diese Fragen für die Parameter der TRS-Methode zu klären, wurde folgende Teststrategie umgesetzt: Zunächst wurde der Rahmen der für diese Untersuchung neu implementierten¹⁷ SCF-Routine auf seine Korrektheit geprüft, indem die Purifikation durch die konventionelle Roothaan-Hall-Diagonalisierung ersetzt wurde und die konventionell erhaltenen Ergebnisse der alten und der neuen SCF-Implementierung verglichen wurden. Anschließend wurde die Abweichung der TRS-Ergebnisse von den durch Diagonalisierung erhaltenen Werten für die HF-Energie verglichen. Dabei wurde auf spezielle Sparse-Algebra-Routinen verzichtet, sodass die TRS-Methode bei „exakter“¹⁸ Ausführung der Matrixoperationen auf die maximal erreichbare Genauigkeit hin untersucht werden konnte. Zuletzt wurde diese quasi-exakte TRS-Variante mit der praktisch relevanten Umsetzung verglichen, welche durch Anwendung spezieller Sparse-Algebra mit Auswahlsschranke

¹⁷Die in Q-Chem bestehende Implementierung konnte nicht wiederverwendet werden, da die konventionelle SCF-Routine nicht die Verwendung dünn besetzter Matrizen erlaubte. Es konnten jedoch Fragmente der D-QCSCF-Implementierung (z. B. die Fockmatrixberechnung) in die TRS-Routine übernommen werden.

¹⁸Die konventionell durchgeführten Matrixoperationen finden weiterhin mit Maschinengenauigkeit statt, wobei sich besonders bei großen Matrizen oder hohen Potenzen der Startmatrix $\mathbf{X}^{(0)}$ auch hier Fehler akkumulieren können.

SPARS_THRESH ein lineares Skalenverhalten für große Systeme erreichen kann.

Alle hier beschriebenen Tests gehen von einer Startdichte aus, welche mit der konventionellen Implementierung bis auf einen SCF-Fehler von höchstens 10^{-5} optimiert ist. Zum Vergleich wird jeweils die Energie nach einer weiteren SCF-Iteration, d. h. einer Purifikation bzw. Diagonalisierung, herangezogen. Um eventuelle Auswirkungen von Ungenauigkeiten in der Fockmatrix soweit möglich auszuschließen, werden Integrale bis zu einer Genauigkeit von 10^{-11} (Q-Chem-Parameter ITHRS) berechnet. Als chemische Testsysteme werden lineare Alkane von bis zu 120 Methylengruppen (entsprechend 362 Atomen), DNA-Fragmente aus bis zu acht Adenin-Thymin-Basenpaaren (524 Atome) sowie Ausschnitte aus der Graphenstruktur verwendet ($C_{6(n+1)^2}H_{6n}$ ($n = 1, 2, 3$)), welche mit Wasserstoffatomen abgesättigt wurden. Für die Testrechnungen wurden die Basissätze 3-21G* [89], 6-31G** [90], def2-SVP [35] und def2-TZVPP [43] verwendet.

Prüfung der neuentwickelten SCF-Routine. Die konventionelle Variante der neu implementierten SCF-Routine reproduziert die Ergebnisse der bestehenden Implementierung bis zur dort angegebenen Genauigkeit von 10^{-10} a. u. bei SCF-Energien und 10^{-8} a. u. bei DIIS-Fehlerschätzungen. Einzige Ausnahme in den durchgeführten Rechnungen ist die Berechnung des größten Graphenfragmentes ($C_{96}H_{24}$) mit der def2-SVP-Basis, bei welchem eine Energieabweichung von $5.93 \cdot 10^{-8}$ a. u. bei übereinstimmendem DIIS-Fehler beobachtet wurde. Da sich diese Abweichung nur geringfügig oberhalb der erwarteten Genauigkeit befindet und u. a. durch Akkumulation numerischer Fehler¹⁹ erklärt werden kann, wurde sie nicht genauer analysiert. In den nachfolgend beschriebenen Testrechnungen werden Ergebnisse der neu entwickelten SCF-Routine verglichen, wobei die Resultate der TRS-Purifikation der konventionellen Diagonalisierung gegenübergestellt werden.

Genauigkeit bei vollständiger Matrixdarstellung. Bei vollständiger Darstellung aller Matrizen wird die Genauigkeit der TRS-Methode durch die

¹⁹vgl. $\sqrt{\text{DBL_EPSILON}} = 1,490 \cdot 10^{-8}$

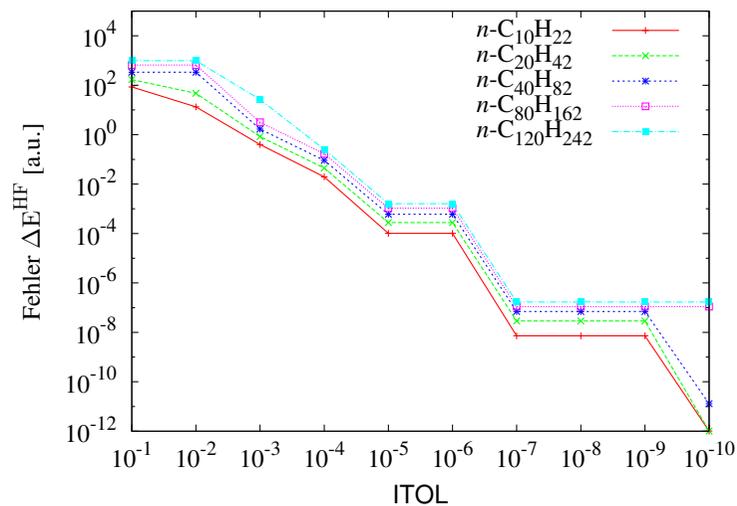
Schwellenwerte ITOL und ETOL für Abweichungen von der Idempotenzbedingung (3.5) bzw. der Elektronenzahl (3.6) bestimmt. Daher wurden Testrechnungen an den drei oben genannten Molekülgruppen durchgeführt, bei welchen diese beiden Parameter unabhängig variiert wurden.

Bei diesen Testrechnungen zeigt sich, dass der Wert des Parameters ETOL unerheblich ist, sofern sich ITOL in einem zweckmäßigen Bereich befindet. Dies liegt daran, dass die TRS-Purifikation die Spur der Dichtematrix bereits bei einmaliger Anwendung numerisch exakt wiedergibt. Abweichungen von der Teilchenzahlbedingung treten daher nur auf, wenn an Stelle der spurzurücksetzenden TRS-Transformation eine Spektralprojektion (Gl. (3.60)) vorausgegangen ist.

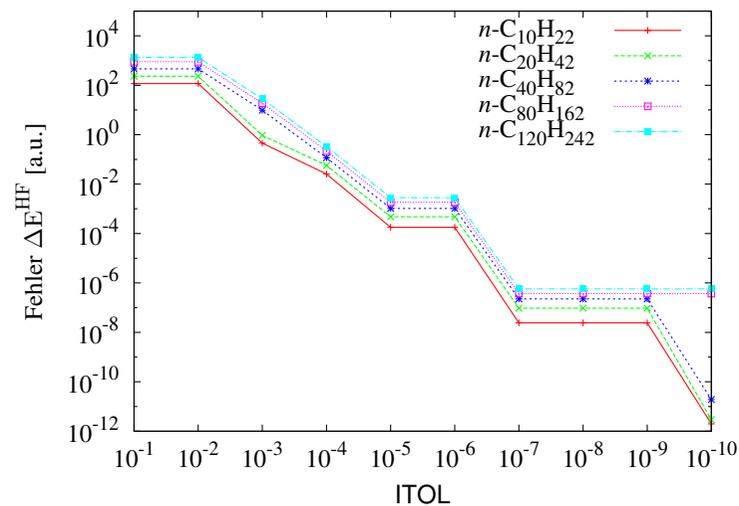
Beschränkungen für ITOL ergeben sich einerseits durch die erwünschte Genauigkeit der SCF-Resultate, andererseits durch die begrenzte numerische Genauigkeit bzw. die durch Sparse-Algebra bedingte Unschärfe: Für $ITOL \geq 10$ wurden einige Fälle beobachtet, in denen der Wert trG (vgl. Algorithmus 3.1) kleiner als die Maschinengenauigkeit $\sqrt{DBL_EPSILON} \approx 1,49 \cdot 10^{-8}$ wurde, ohne dass das Idempotenz-Abbruchkriterium (3.61) erfüllt wurde.

In Abbildung 3.1 bis 3.6 sind die bei Anwendung der TRS-Methode beobachteten Fehler gegenüber dem konventionellen Diagonalisierungsverfahren gezeigt. Bei allen Systemen ist ein monotoner Rückgang des Fehlers mit steigender ITOL-Schwelle zu beobachten. Lediglich bei den Alkanen $C_{80}H_{162}$ und $C_{120}H_{242}$ (Abbildung 3.1) sowie den DNA-Fragmenten $(AT)_4$ und $(AT)_8$ (Abbildung 3.2) fällt für die Basissätze 3-21G* und 6-31G** auf, dass der Fehler auch bei hart eingestelltem ITOL-Kriterium nur bis $10^{-6} - 10^{-7}$ zurückgeht. Hier ist eine nachfolgende, eingehende Untersuchung zu empfehlen. Die bleibenden Abweichungen könnten durch eine ungünstige Akkumulation numerischer Fehler erklärt werden, da nach Berechnung der Fockmatrix und Beginn der Purifikation keine weiteren Fockmatrixinformationen bis zur Berechnung der neuen Dichtematrix einfließen (vgl. Diskussion in [11]).

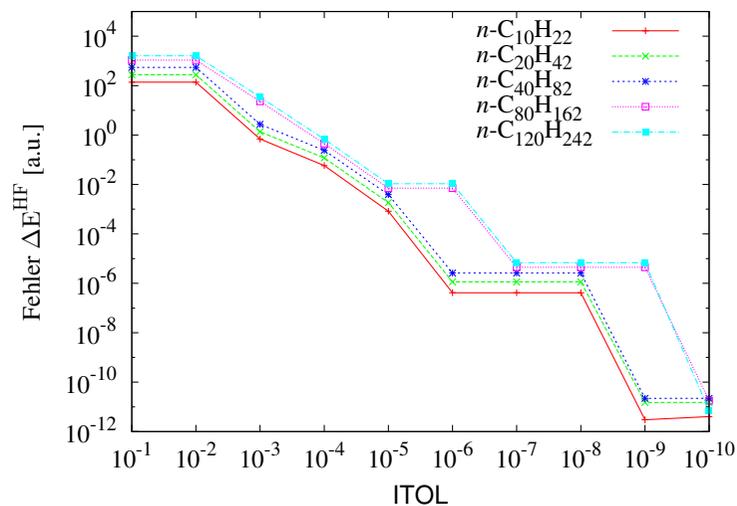
Bei einer zukünftigen Umsetzung der TRS-Methode sollte das Abbruchkriterium (Gl. 3.61 und 3.62) so abgeändert werden, dass lediglich die Abweichung von der Idempotenzbedingung berücksichtigt wird und anstelle der Teilchenzahlbedingung gefordert wird, dass der zuletzt durchgeführte Iterationsschritt ein TRS-Schritt (und keine SP2-Transformation) gewesen ist.



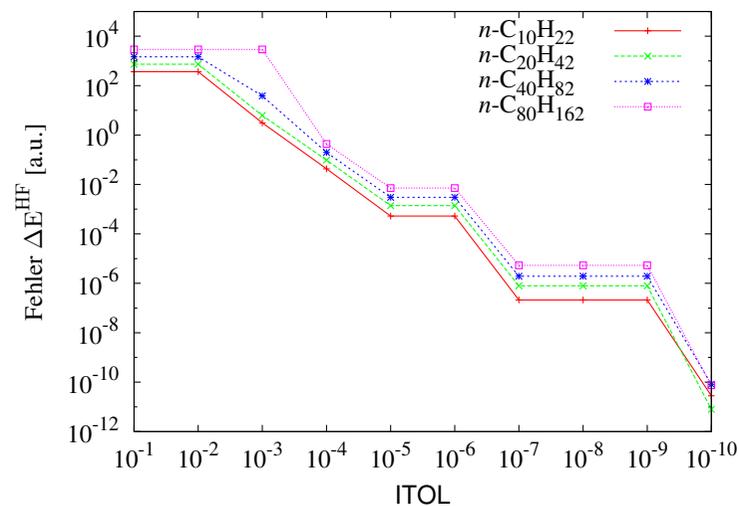
(a) Basissatz: 3-21G*.



(b) Basissatz: 6-31G**.

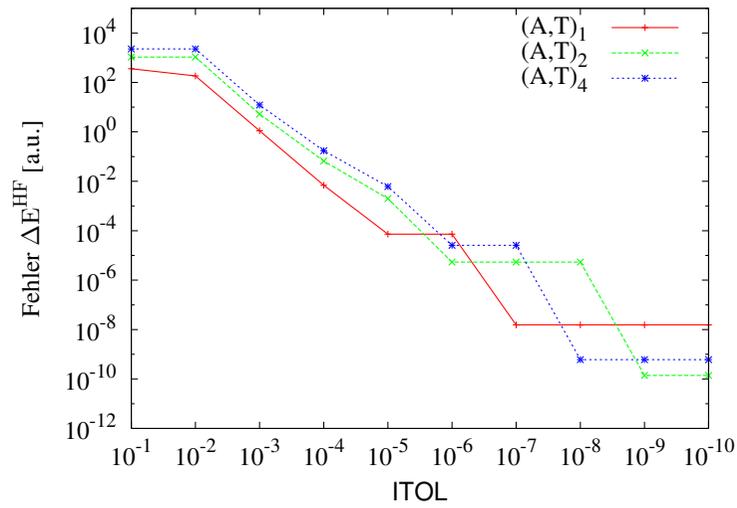


(c) Basissatz: def2-SVP.

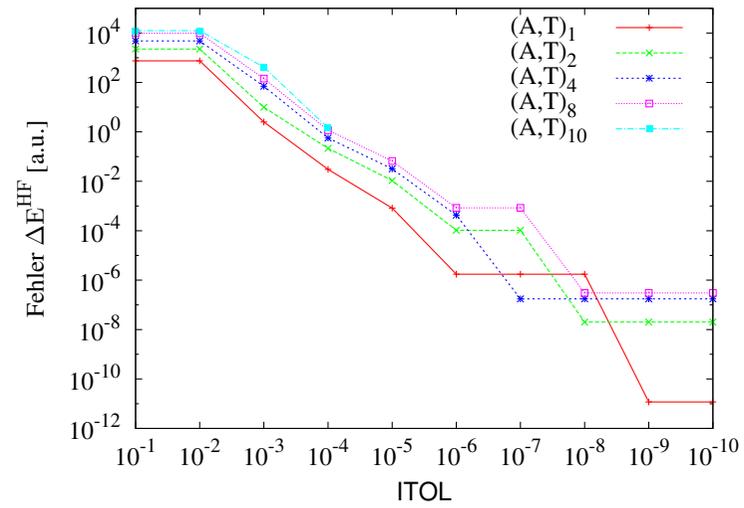


(d) Basissatz: def2-TZVPP.

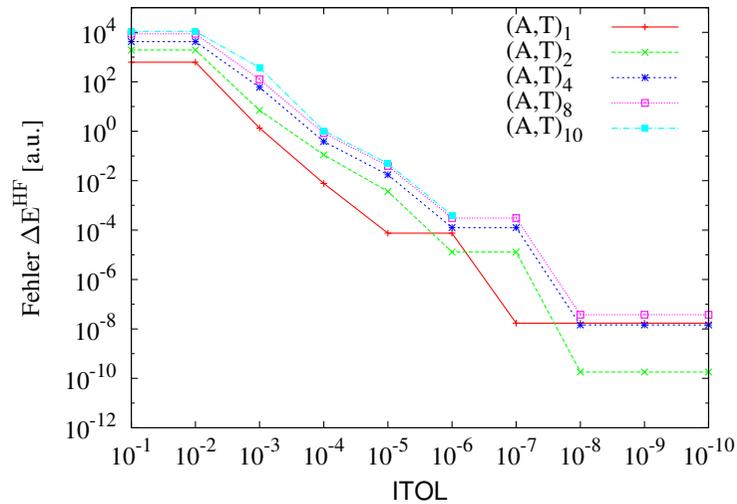
Abbildung 3.1: Abweichung der HF-Energie linearer Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 10, 20, 40, 80, 120$) bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für verschiedene Basissätze. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.



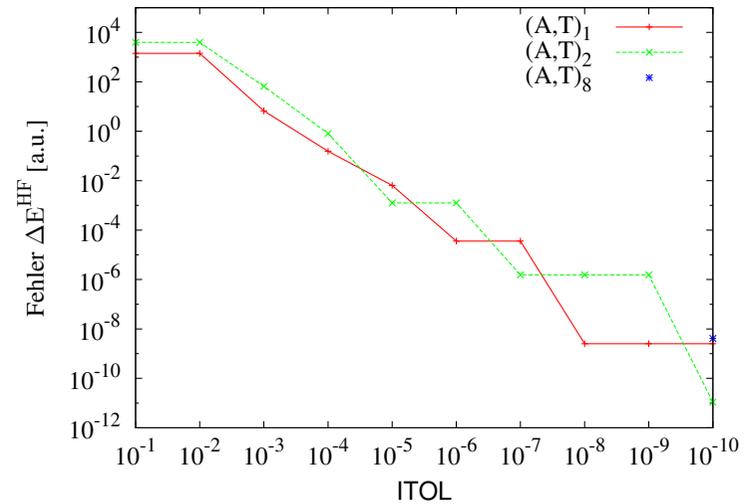
(a) Basissatz: 3-21G*.



(b) Basissatz: 6-31G**.

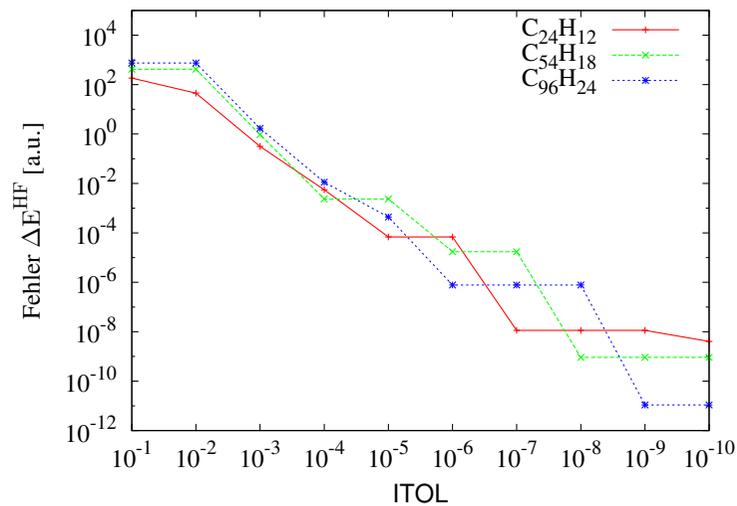


(c) Basissatz: def2-SVP.

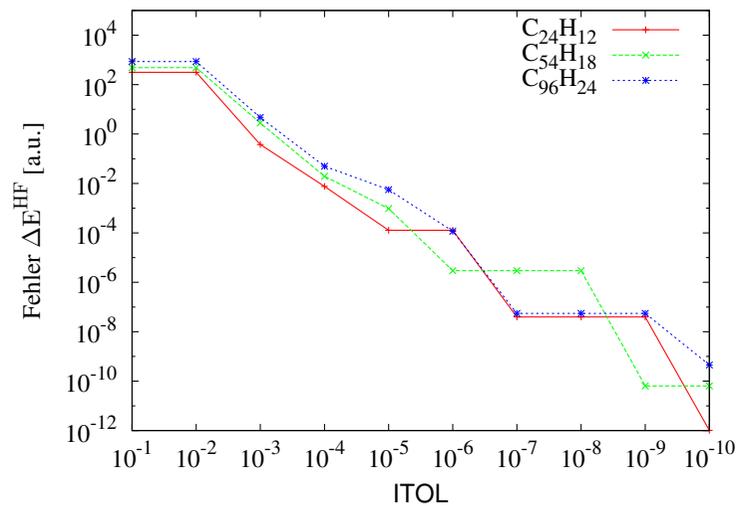


(d) Basissatz: def2-TZVPP.

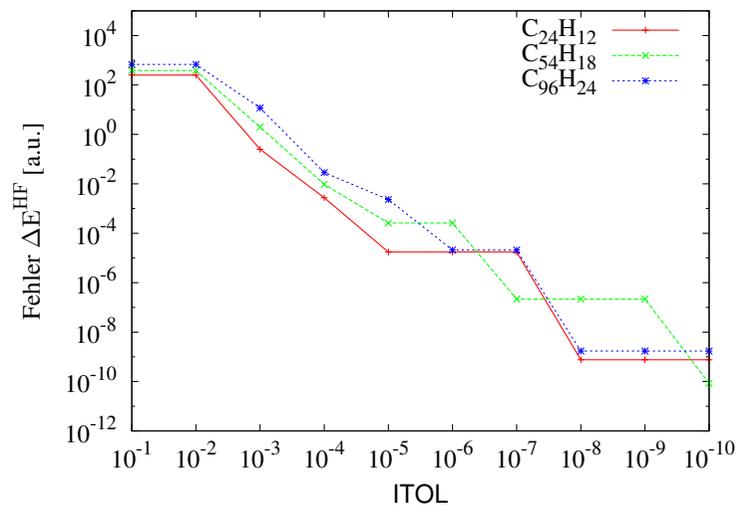
Abbildung 3.2: Abweichung der HF-Energie von DNA-Fragmenten $(AT)_n$ ($n = 1, 2, 4, 8, 10$) bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für verschiedene Basissätze. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.



(a) Basissatz: 3-21G*.

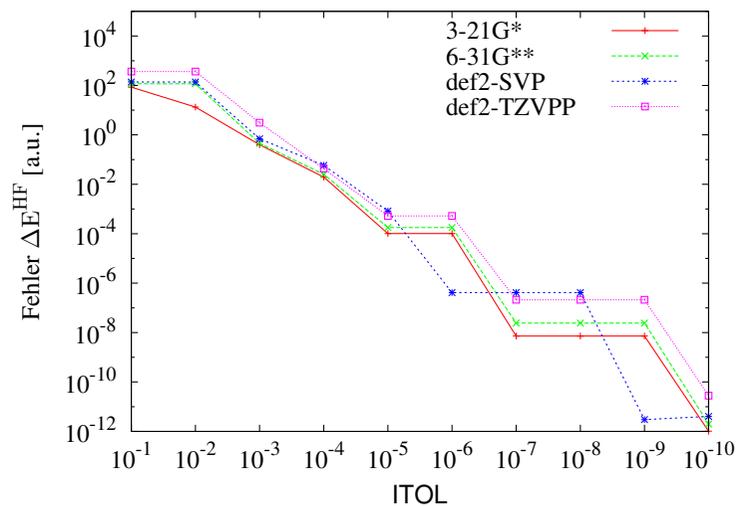


(b) Basissatz: 6-31G**.

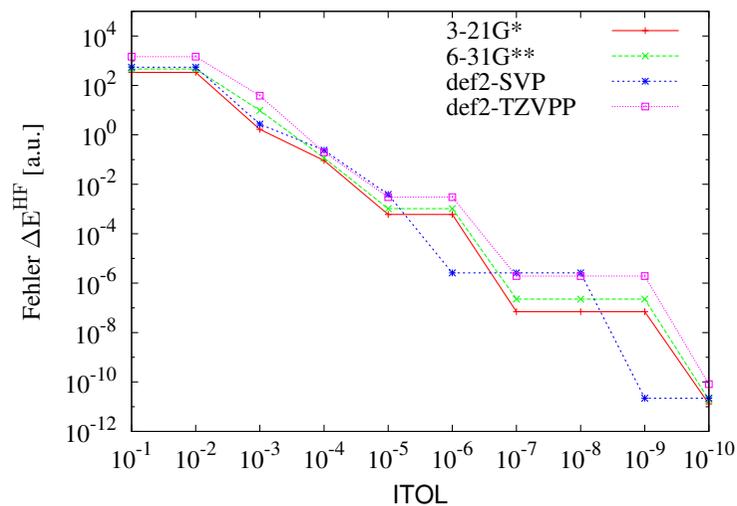


(c) Basissatz: def2-SVP.

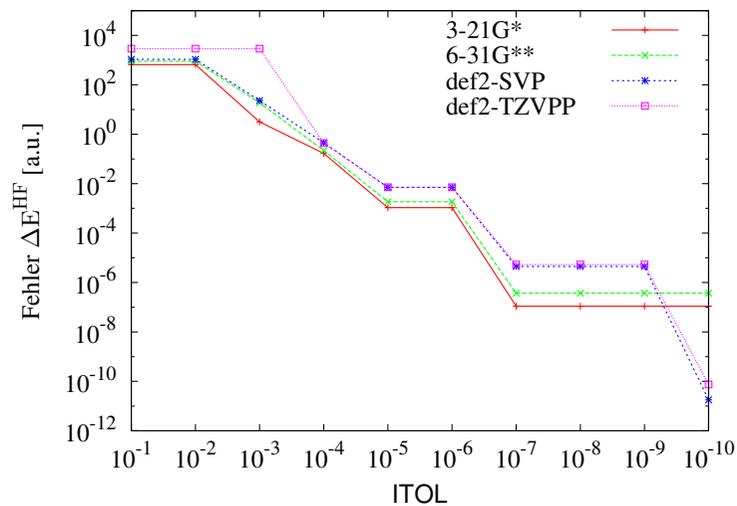
Abbildung 3.3: Abweichung der HF-Energie H-abgesättigter Graphenausschnitte $C_{6(n+1)^2}H_{6(n+1)}$ ($n = 1, 2, 3$) mit D_{2h} -Symmetrie bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für verschiedene Basissätze. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.



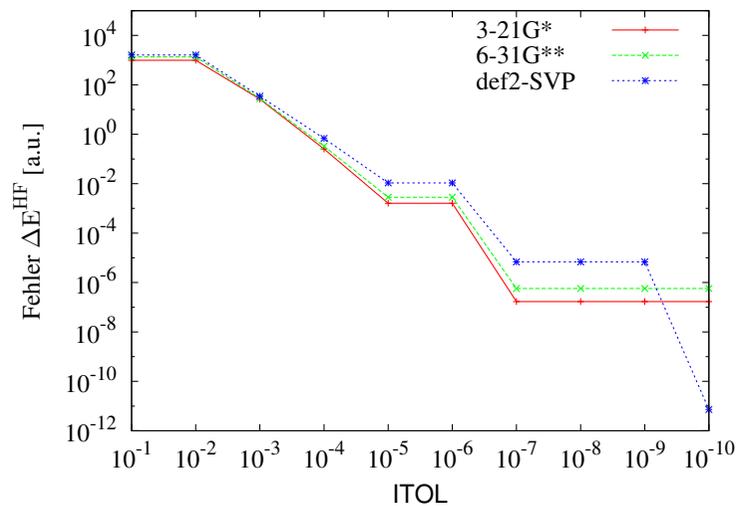
(a) Testsystem: $n\text{-C}_{10}\text{H}_{22}$.



(b) Testsystem: $n\text{-C}_{40}\text{H}_{82}$.



(c) Testsystem: $n\text{-C}_{80}\text{H}_{162}$.



(d) Testsystem: $n\text{-C}_{120}\text{H}_{242}$.

Abbildung 3.4: Abweichung der HF-Energie linearer Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 10, 40, 80, 120$) bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für die Basissätze 3-21G*, 6-31G**, def2-SVP und def2-TZVPP. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.

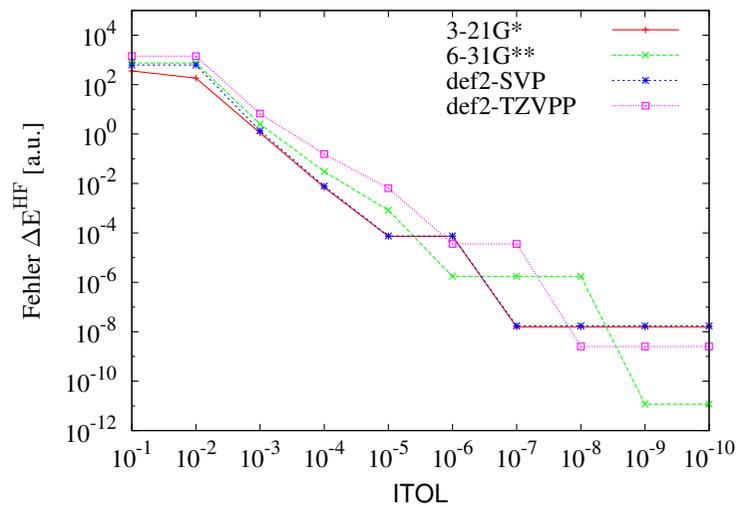
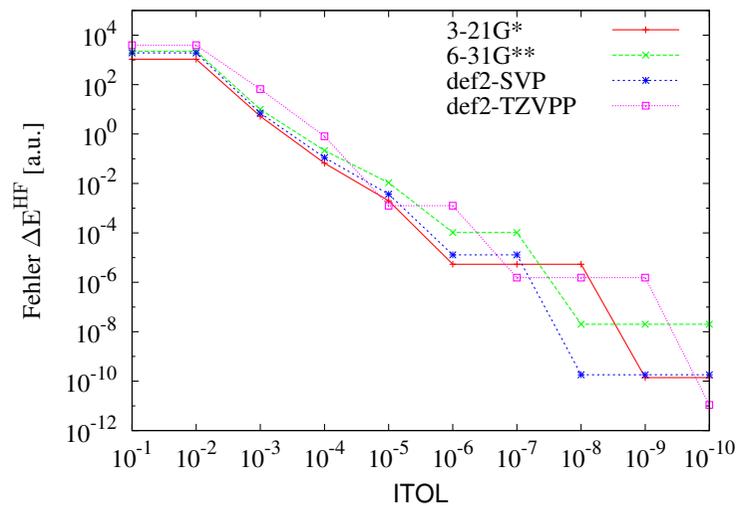
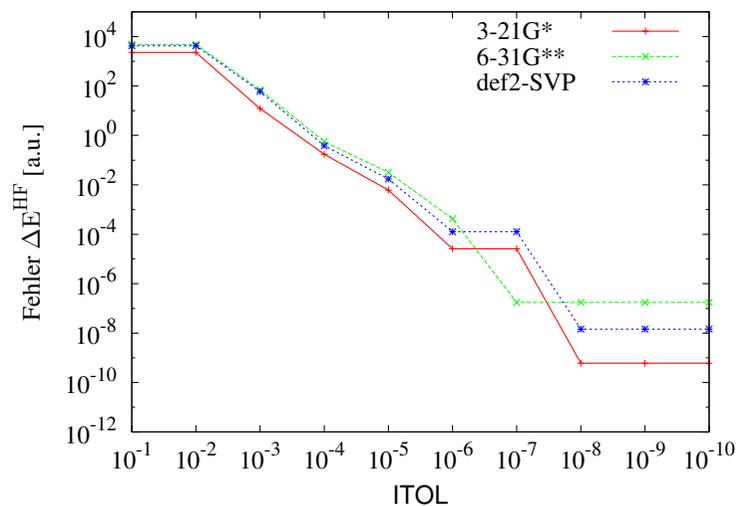
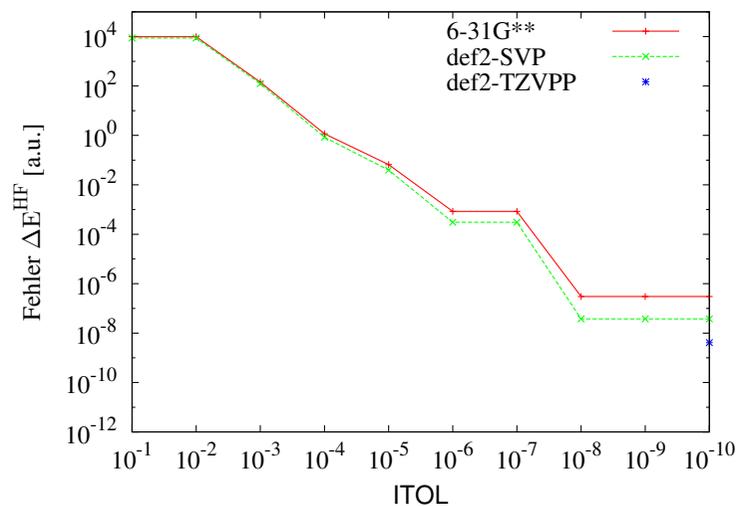
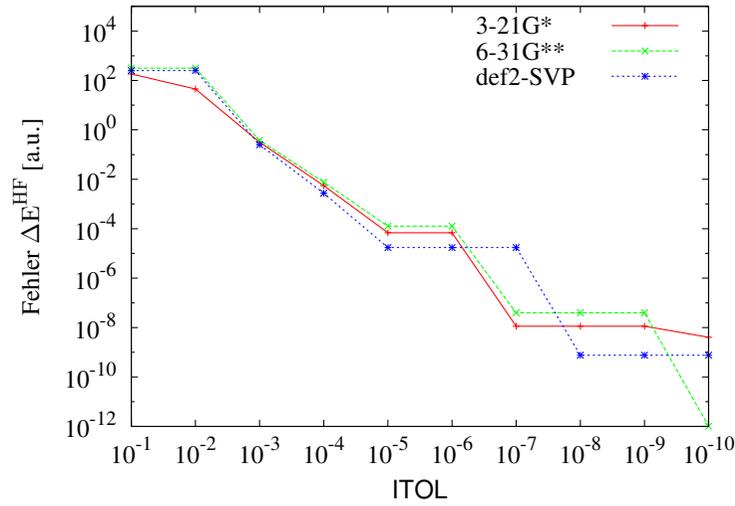
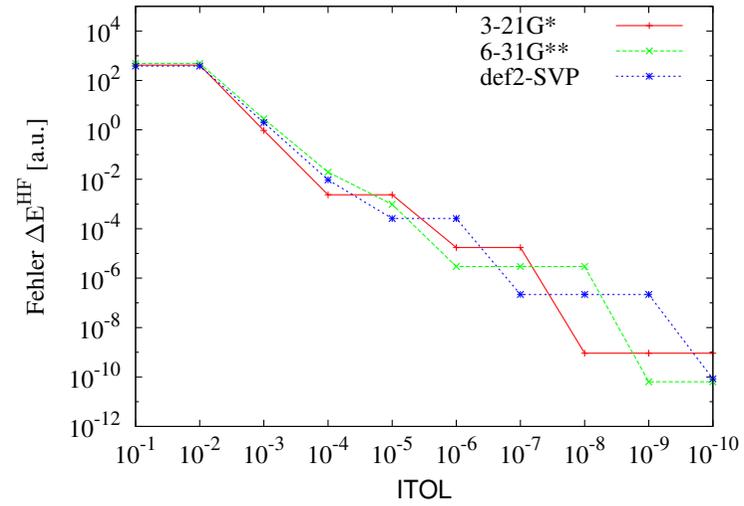
(a) Testsystem: $(AT)_1$ (62 Atome).(b) Testsystem: $(AT)_2$ (128 Atome).(c) Testsystem: $(AT)_4$ (260 Atome).(d) Testsystem: $(AT)_8$ (524 Atome).

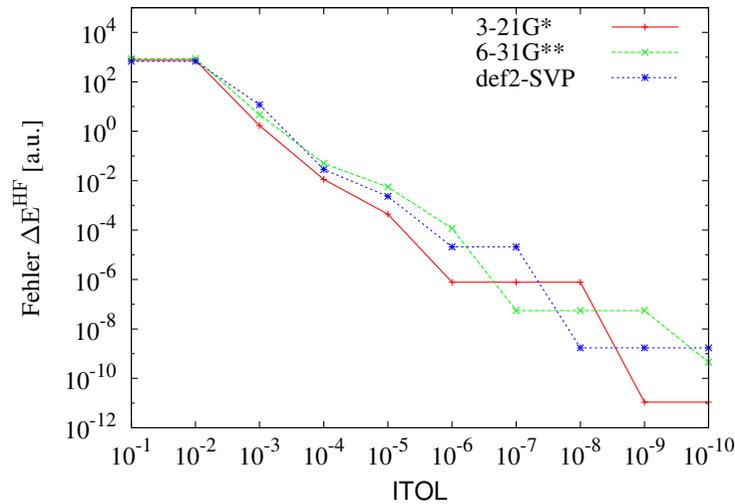
Abbildung 3.5: Abweichung der HF-Energie von DNA-Fragmenten $(AT)_n$ ($n = 1, 2, 4, 8$) bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für die Basissätze 3-21G*, 6-31G**, def2-SVP und def2-TZVPP. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.



(a) Testsystem: $C_{24}H_{12}$.



(b) Testsystem: $C_{54}H_{18}$.



(c) Testsystem: $C_{96}H_{24}$.

Abbildung 3.6: Abweichung der HF-Energie H-abgesättigter Graphenausschnitte $C_{6(n+1)^2}H_{6(n+1)}$ ($n = 1, 2, 3$) mit D_{2h} -Symmetrie bei Anwendung der TRS-Methode in Abhängigkeit vom Idempotenzkriterium ITOL (siehe Gl. (3.61)) für die Basissätze 3-21G*, 6-31G** und def2-SVP. Spurkriterium ETOL = 5, exakte Matrixoperationen.

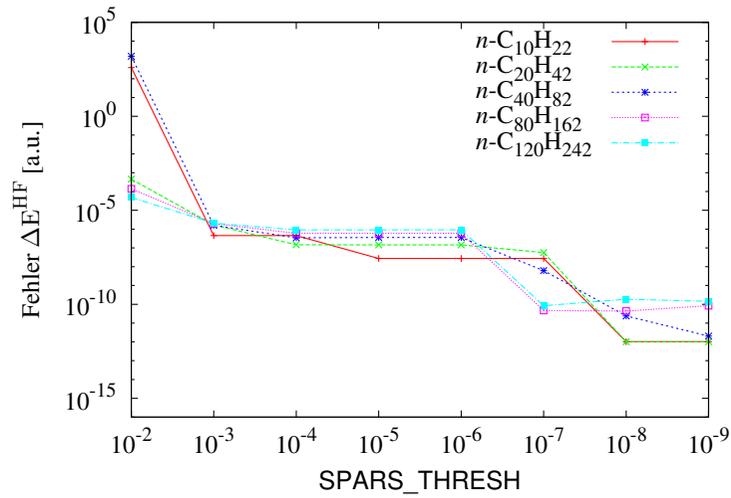
Abweichungen bei Verwendung von Sparse-Algebra. Die Anwendung multiplikativer Alternativen zur konventionellen Diagonalisierung lässt nur bei Verwendung von Sparse-Algebra-Techniken eine Senkung des Skalenverhaltens erwarten. Deshalb wurde der durch Vernachlässigung kleiner Matrixelemente (bzw. -blöcke) verursachte Fehler untersucht, wobei die zuvor diskutierten Parameter bei $ITOL = 7$ und $ETOL = 5$ festgehalten wurden.

Die in Abbildung 3.7 bis 3.12 gezeigten Abweichungen nehmen mit härter gewählter Auswahlsschranke `SPARS_THRESH` monoton bis zur Maschinengenauigkeit $\sqrt{DBL_EPSILON}$ ab, d. h. für hohe `SPARS_THRESH`-Werte wird dasselbe Ergebnis wie bei Verwendung konventioneller Matrixalgebra-Routinen beobachtet. Bei den meisten Testsystemen liegt der durch unvollständige Matrixalgebra verursachte Fehler bereits bei `SPARS_THRESH` ≈ 5 in der Größenordnung des für $ITOL = 7$ vorhandenen TRS-Fehlers, sodass diese Einstellung für eine spätere Routineanwendung empfohlen werden kann.

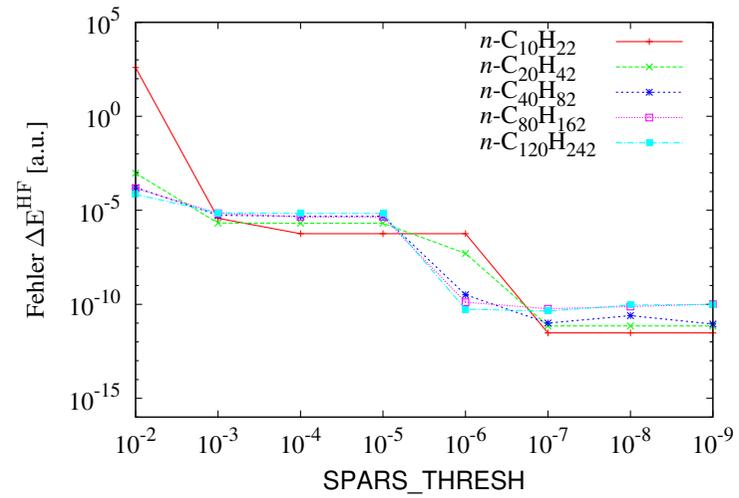
3.6.6.3 Effizienz und Skalenverhalten der TRS-Methode

Die im Rahmen dieser Arbeit entwickelte, vorläufige TRS-Implementierung ist in einigen Teilschritten noch nicht linear skalierend ausgeführt. So wird die notwendige Inversion der Überlappungsmatrix noch nicht mit der in den letzten Jahren vorgestellten, linear skalierenden Cholesky-Zerlegung [88] oder anderen linear skalierenden Verfahren durchgeführt. Ferner müssen die Spuren von Matrizen auf dem derzeitigen Entwicklungsstand aus dekomprimierten Sparse-Matrizen berechnet werden, da eine Spurberechnung ohne gleichzeitige Produktbildung in der Schnittstelle der Sparse-Algebra-Routine bislang nicht vorgesehen ist. Weitere Gewinne sind außerdem zu erwarten, wenn die Reihenfolge der Berechnungen geschickter gewählt wird und auf die oben beschriebene Skalierung einzelner Matrizen verzichtet werden kann, indem variable Auswahlsschranken verwendet werden.

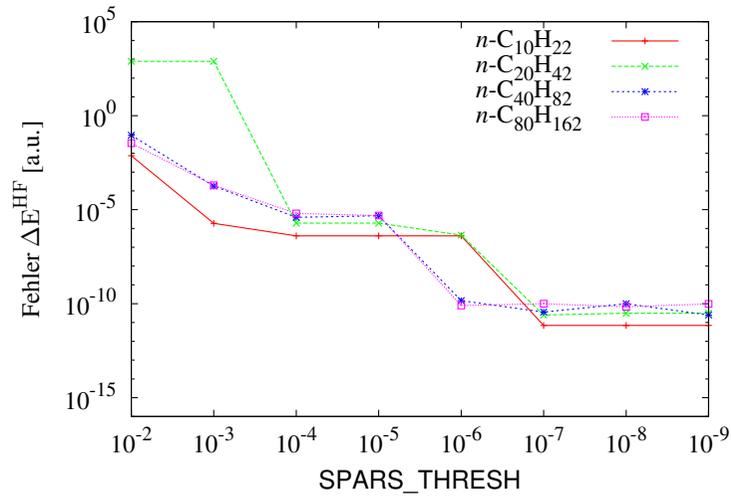
In Abbildung 3.13 und 3.14 sind CPU-Zeiten für die Purifikation der Ausgangsmatrix $\mathbf{X}^{(0)}$ (ohne deren Berechnung aus der Fockmatrix) gezeigt. Diese liegen derzeit noch rund eine Größenordnung über den für die konventionelle Diagonalisierung gemessenen Rechenzeiten. Bei den linearen Alkanen, die



(a) Basissatz: 6-31G**.

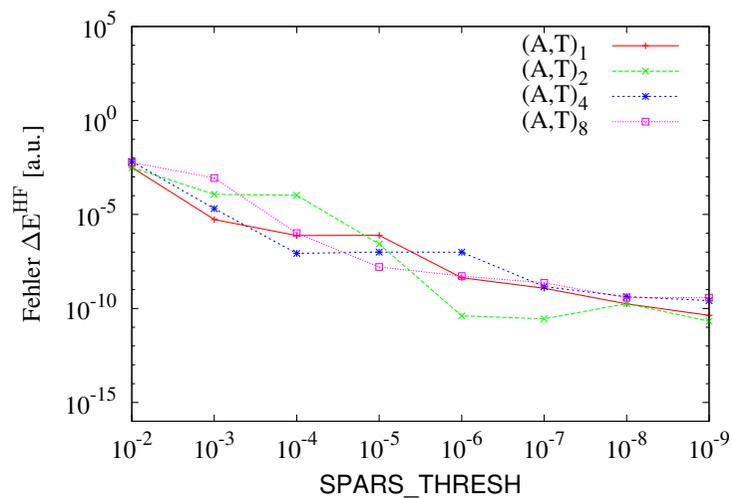


(b) Basissatz: def2-SVP.

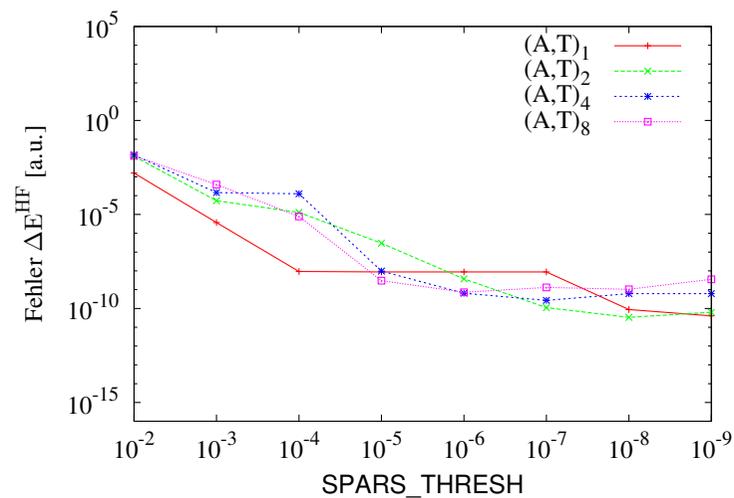


(c) Basissatz: def2-TZVPP.

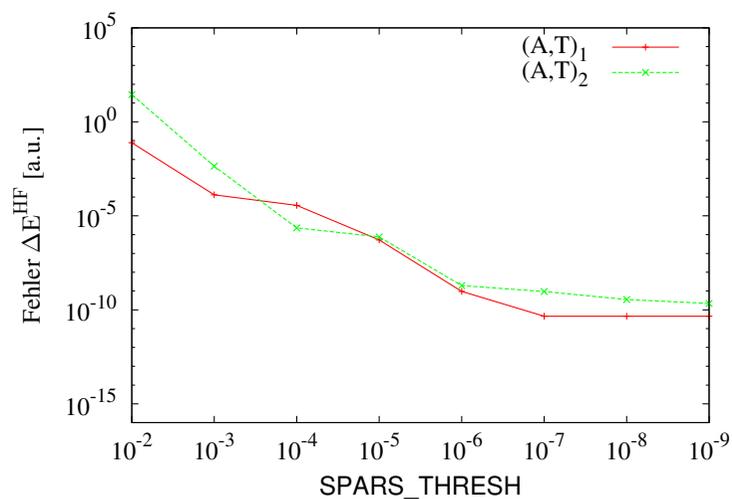
Abbildung 3.7: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie linearer Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 10, 20, 40, 80, 120$) in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESH für verschiedene Basissätze. Idempotenzkriterium ITOL = 7, Spurkriterium ETOL = 5.



(a) Basissatz: 6-31G**.

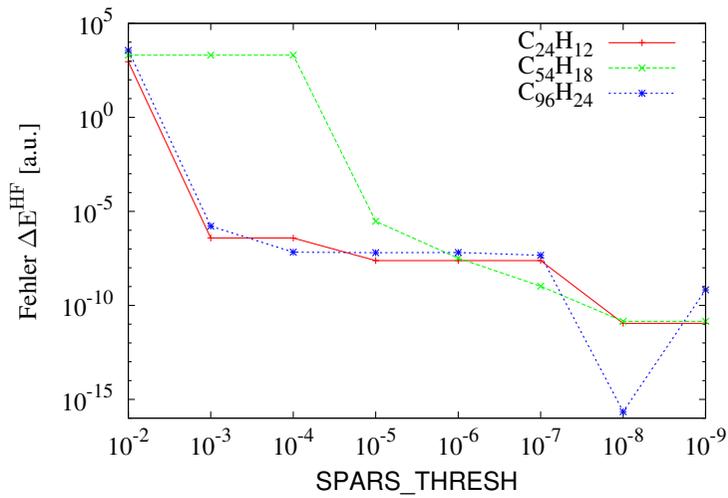


(b) Basissatz: def2-SVP.

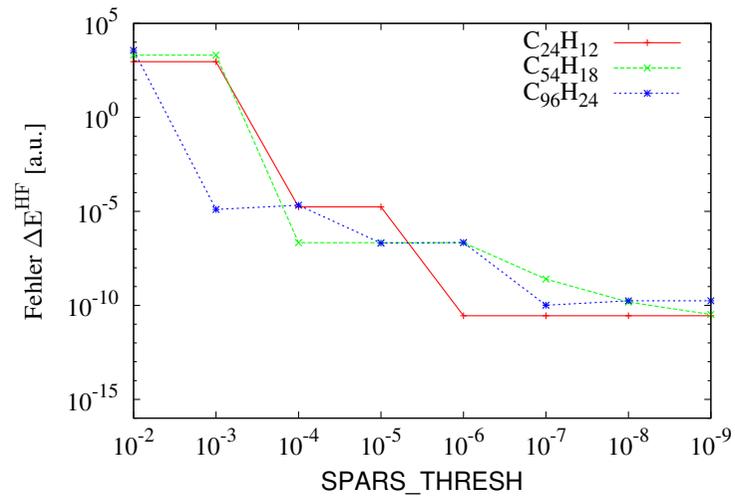


(c) Basissatz: def2-TZVPP.

Abbildung 3.8: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie von DNA-Fragmenten $(AT)_n$ ($n = 1, 2, 4, 8$) in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESH für verschiedene Basissätze. Idempotenzkriterium $\text{ITOL} = 7$, Spurkriterium $\text{ETOL} = 5$.



(a) Basissatz: 6-31G**.



(b) Basissatz: def2-SVP.

Abbildung 3.9: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie H-abgesättigter Graphenausschnitte $\text{C}_{6(n+1)^2}\text{H}_{6(n+1)}$ ($n = 1, 2, 3$) mit D_{2h} -Symmetrie in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESH für verschiedene Basissätze. Idempotenzkriterium $\text{ITOL} = 7$, Spurkriterium $\text{ETOL} = 5$.

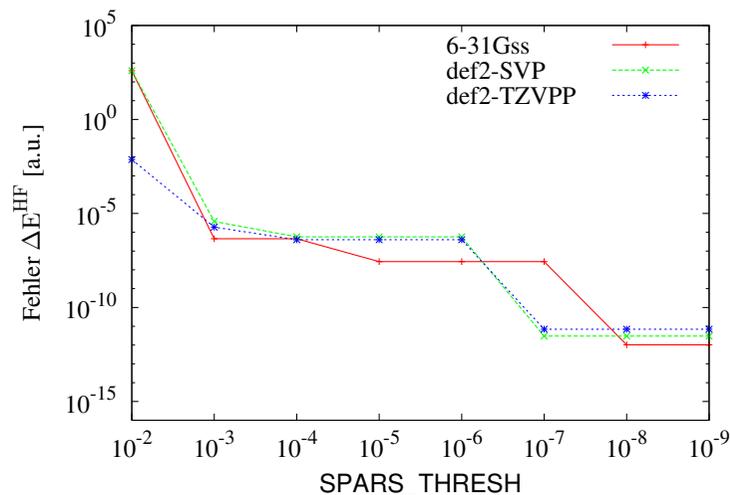
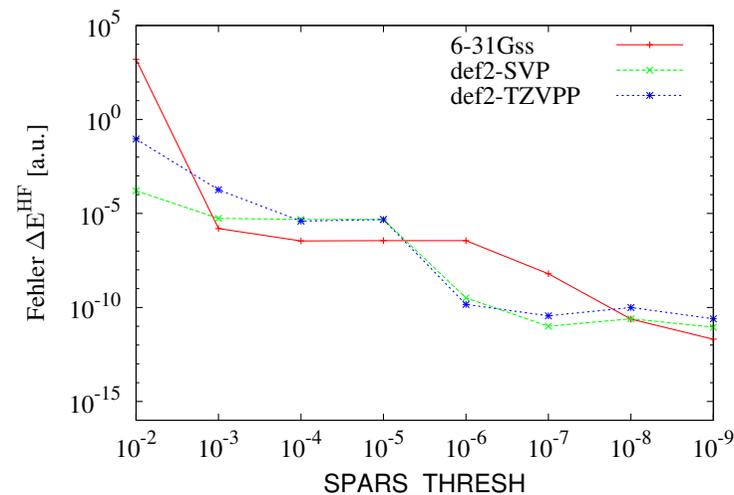
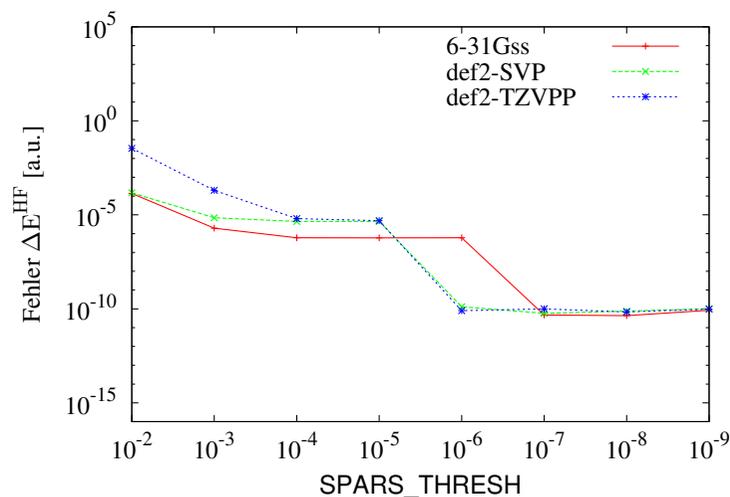
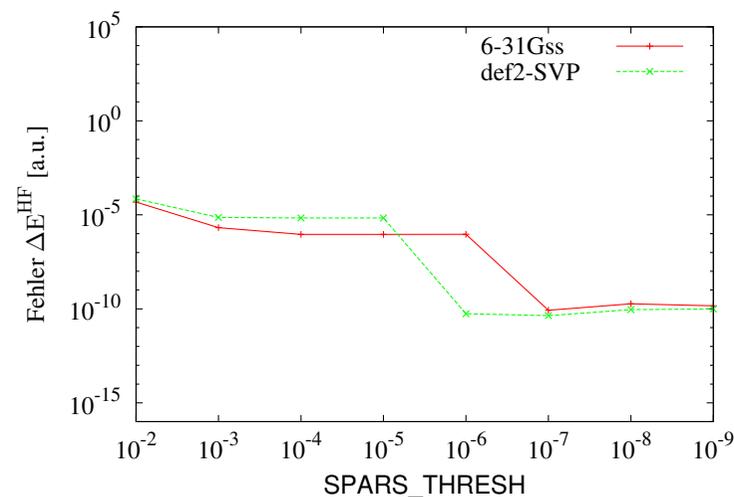
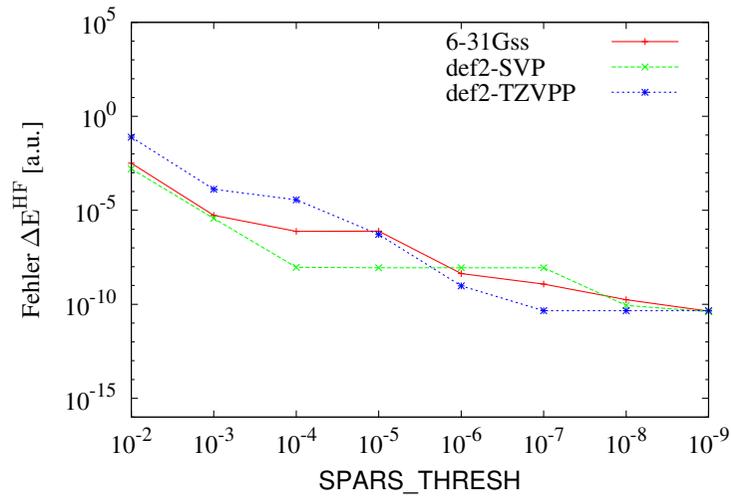
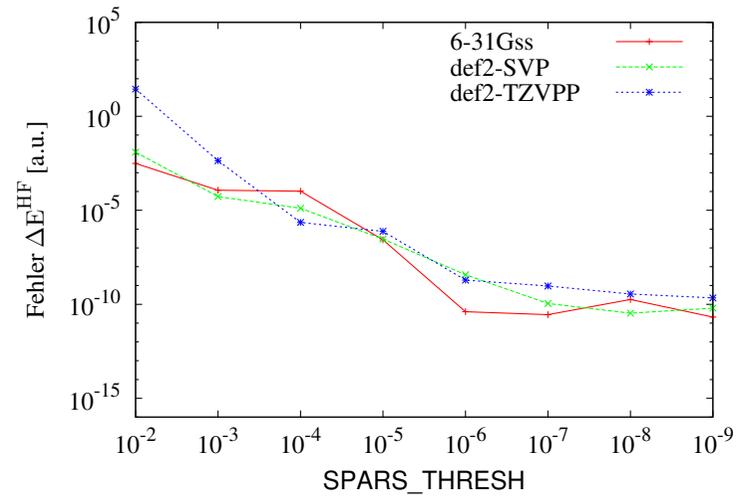
(a) Testsystem: $n\text{-C}_{10}\text{H}_{22}$.(b) Testsystem: $n\text{-C}_{40}\text{H}_{82}$.(c) Testsystem: $n\text{-C}_{80}\text{H}_{162}$.(d) Testsystem: $n\text{-C}_{120}\text{H}_{242}$.

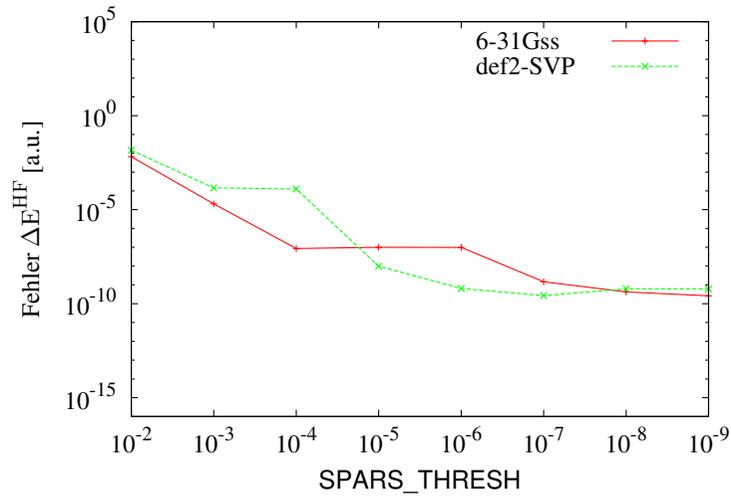
Abbildung 3.10: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie linearer Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 10, 40, 80, 120$) in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESHOLD für die Basissätze 6-31G**, def2-SVP und def2-TZVPP. Idempotenzkriterium ITOL = 7, Spurkriterium ETOL = 5.



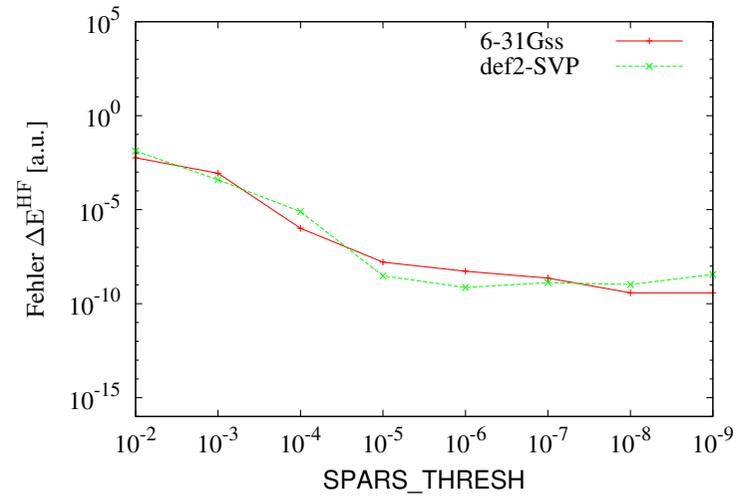
(a) Testsystem: $(\text{AT})_1$ (62 Atome).



(b) Testsystem: $(\text{AT})_2$ (128 Atome).



(c) Testsystem: $(\text{AT})_4$ (260 Atome).



(d) Testsystem: $(\text{AT})_8$ (524 Atome).

Abbildung 3.11: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie von DNA-Fragmenten $(\text{AT})_n$ ($n = 1, 2, 4, 8$) in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESH für die Basissätze 6-31G**, def2-SVP und def2-TZVPP. Idempotenzkriterium $\text{ITOL} = 7$, Spurkriterium $\text{ETOL} = 5$.

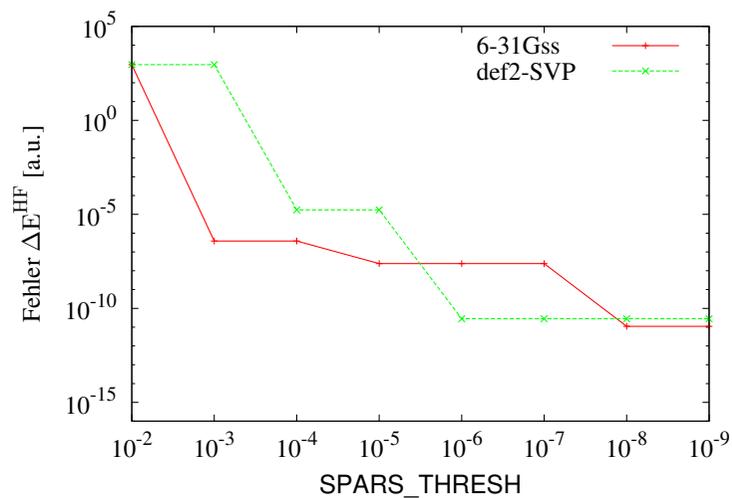
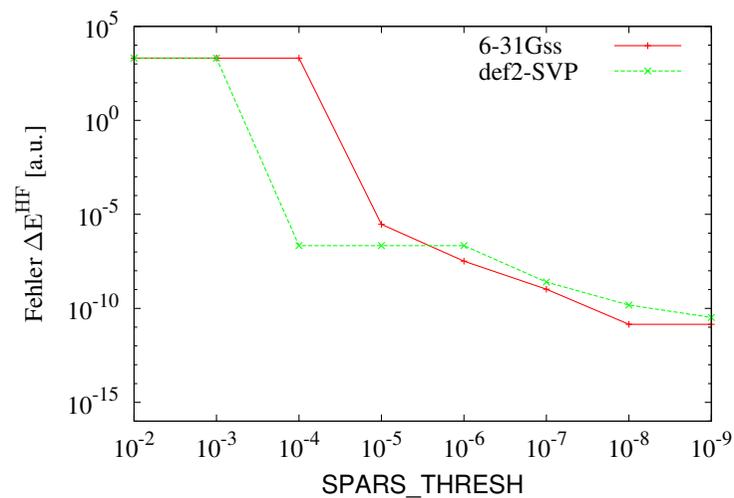
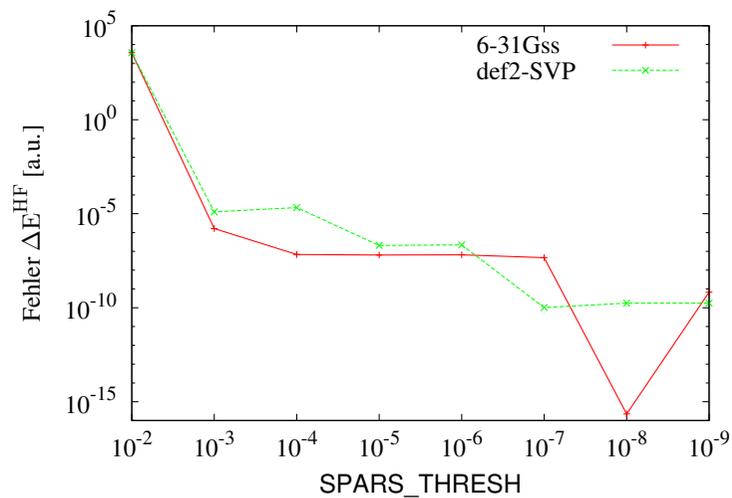
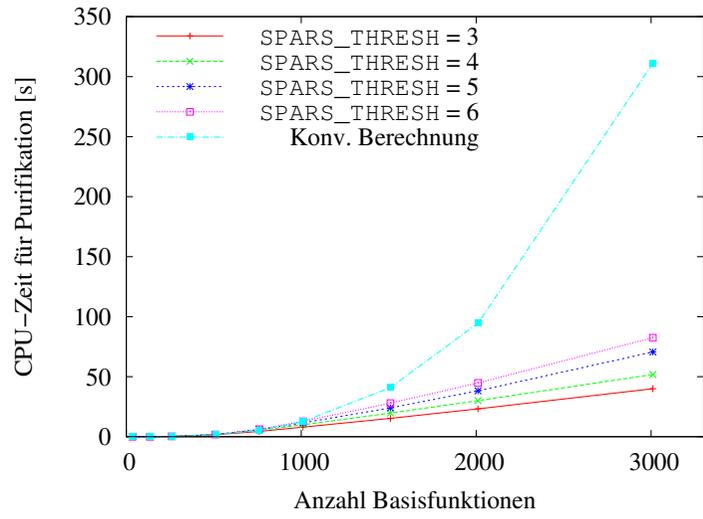
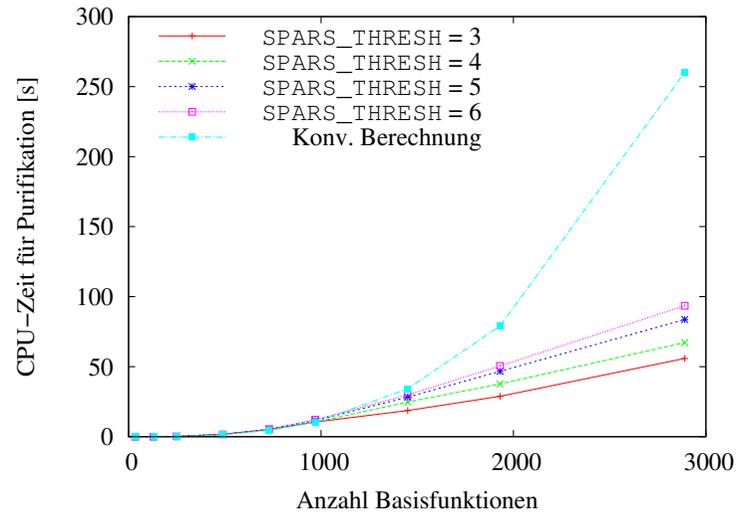
(a) Testsystem: $C_{24}H_{12}$.(b) Testsystem: $C_{54}H_{18}$.(c) Testsystem: $C_{96}H_{24}$.

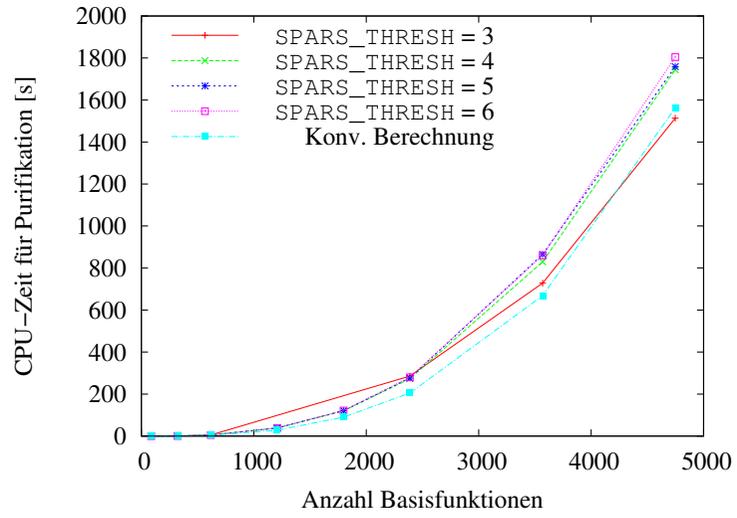
Abbildung 3.12: Sparse-Algebra-Fehler der mittels TRS bestimmten HF-Energie H-abgesättigter Graphenausschnitte $C_{6(n+1)^2}H_{6(n+1)}$ ($n = 1, 2, 3$) mit D_{2h} -Symmetrie in Abhängigkeit vom Schwellenwert SPARS_THRESH für die Basissätze 6-31G** und def2-SVP. Idempotenzkriterium ITOL = 7, Spurkriterium ETOL = 5.



(a) Basissatz: 6-31G**.



(b) Basissatz: def2-SVP.



(c) Basissatz: def2-TZVPP.

Abbildung 3.13: CPU-Rechenzeit des TRS-Purifikationsschrittes $\mathbf{X}^{(0)} \rightarrow \mathbf{P}$ in Abhängigkeit von der Systemgröße für lineare Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 1, 5, 10, 20, 30, 40, 60, 80, 120$) bei Verwendung verschiedener Basissätze und Sparse-Algebra-Schwellenwerte (SPARS_THRESH). Idempotenzkriterium ITOL = 7, Spurkriterium ETOL = 5.

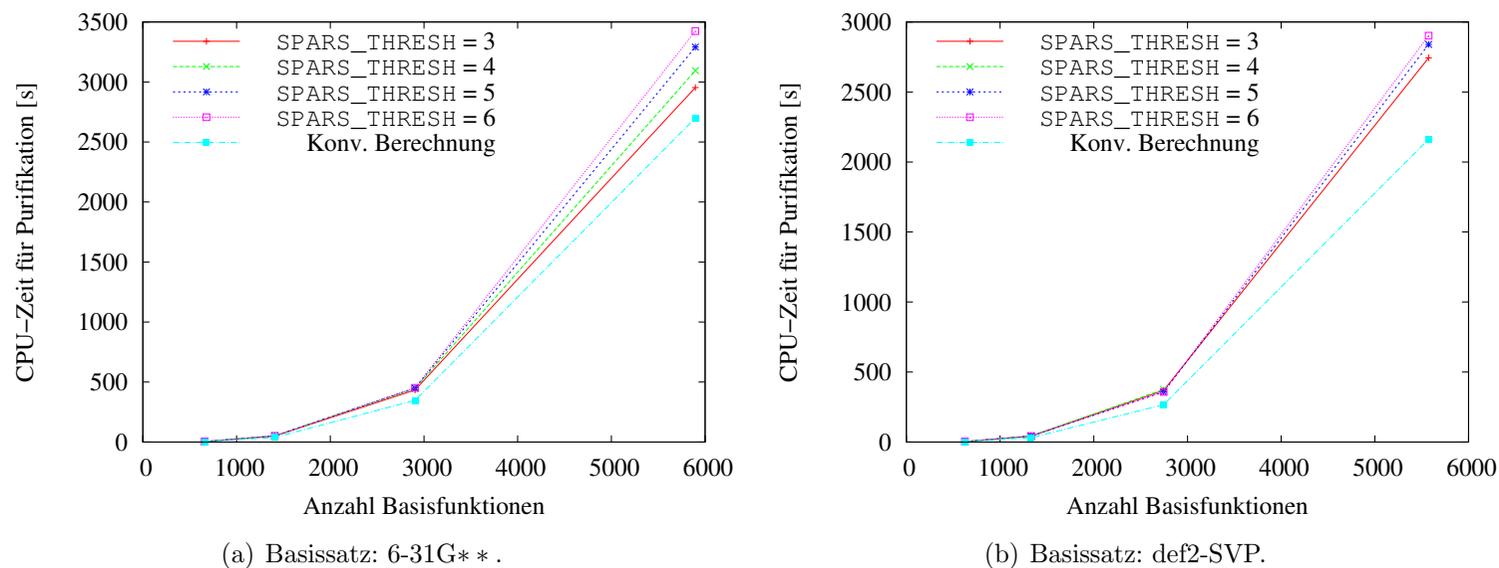


Abbildung 3.14: CPU-Rechenzeit des TRS-Purifikationsschrittes $\mathbf{X}^{(0)} \rightarrow \mathbf{P}$ in Abhängigkeit von der Systemgröße für DNA-Fragmente $(\text{AT})_n$ ($n = 1, 2, 4, 8$) bei Verwendung verschiedener Basissätze und Sparse-Algebra-Schwellenwerte (SPARS_THRESH). Idempotenzkriterium ITOL = 7, Spurkriterium ETOL = 5.

besonders dünnbesetzte Fock- und Dichtematrizen aufweisen, nehmen die Werte für die kleineren Basissätze 6-31G** und def2-SVP bereits nahezu linear mit der Anzahl der Basisfunktionen zu. Im Gegensatz dazu ist der Überschneidungspunkt bei dem größeren Basissatz def2-TZVPP sowie bei den DNA-Fragmenten noch nicht erreicht. Dennoch ist zu erwarten, dass durch Weiterentwicklung des Programmcodes auch hier ein lineares Skalerverhalten für Systeme von 1000 und mehr Atomen erreicht werden kann. Die geringe Aufspreizung der für verschiedene SPARS_THRESH-Werte beobachteten Rechenzeiten in den Abbildungen 3.13(c) und 3.14(b) deutet darauf hin, dass die Dünnbesetztheit der vorkommenden Matrizen bei diesen Systemen bzw. Basissätzen noch nicht optimal ausgenutzt wird. Dies könnte an einer ungünstig gewählten Blockgröße oder dem in Abschnitt 3.6.6.1 erwähnten Skalierungsschritt liegen.

3.7 Fazit

Wenngleich die konventionelle Fockmatrixdiagonalisierung im HF- bzw. KS-DFT-Verfahren noch lange nicht durch alternative Verfahren abgelöst wird (und dies für kleine Systeme auch nicht zu erwarten ist), steht der Entwicklung linear skalierender Routineverfahren zur Dichtematrixberechnung bereits ein vielseitiges Bündel miteinander kombinierbarer Methoden zur Verfügung. Diese basieren nicht auf rechnerischen Kunstgriffen, sondern auf Strategien, welche die physikalischen Eigenschaften bzw. die mathematische Struktur der zugrundeliegenden Modelle effizient ausnutzen.

In dieser Arbeit wurde zunächst der Versuch unternommen, einige Entwicklungen der letzten Jahre anhand ihrer mathematischen Zielsetzung zu vergleichen. Dabei lassen sich Methoden zur direkten Minimierung eines Energiefunktionals von Verfahren unterscheiden, welche die Dichtematrix durch (iterative oder direkte) Polynomentwicklung aus der Fockmatrix ableiten. Die besonderen Eigenschaften von Dichtematrizen werden bei Curvy-Step-Minimierungsverfahren soweit möglich erhalten, bei direkten Minimierungsverfahren wie der LNV- oder der D-QCSCF-Methode zwischen geradlinigen Optimierungsschritten wiederhergestellt, und bei Purifikationsme-

thoden ohne weitere Minimierungsschritte iterativ aus der Fockmatrix angenähert. Einen weiteren Unterschied stellt die Verwendung höherer Ableitungen in einigen Verfahren dar. Bei den quadratisch konvergenten Methoden werden diese durch vollständige oder teilweise Auswertung der Hessematrix des Energiefunctionals einbezogen, während Unterraumverfahren wie DIIS lediglich eine Hessematrixnäherung auf der Grundlage der bisherigen Iterationen verwenden. Diese Informationen höherer Ordnung führen einerseits zu stabilerem Konvergenzverhalten bei problematischen Systemen, andererseits besonders im späteren Verlauf des SCF-Verfahrens zu einer deutlich schnelleren Konvergenz. Dieser Beschleunigung steht je nach Methode der Aufwand zusätzlicher Integralberechnungen gegenüber, sodass dennoch oftmals Optimierungsverfahren 1. Ordnung zur Anwendung kommen, welche mit dem DIIS-Algorithmus kombiniert werden. Schließlich lassen sich die Methoden durch die Robustheit bezüglich sehr einfacher Startschätzungen unterscheiden, welche noch keine gültigen Dichtematrizen der korrekten Teilchenzahl darstellen. So benötigen Methoden, die auf dem klassischen Newtonverfahren basieren oder die Einhaltung der Dichtematrixbedingungen nicht explizit erzwingen, eine Ausgangsdichte, welche bereits hinreichend nahe am gesuchten Minimum der HF-Energie liegt.

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die TRS-Purifikationsmethode implementiert und untersucht, da sie ohne zusätzliche Integralberechnungen auskommt und als iterative Näherung des herkömmlichen Roothaan-Hall-Verfahrens von vielen Startpunkten zur Lösung des HF-Problems konvergiert. Diese Methode baut stärker auf die wiederholte Multiplikation dünnbesetzter Matrizen als die übrigen Diagonalisierungsalternativen, welche zur Berechnung der neuen Dichtematrix wiederholt Multiplikationen mit der Fockmatrix oder Integralkontraktionen enthalten. Dagegen besteht die TRS-Methode in der rekursiven Anwendung von Matrixpolynomen (3.34) auf die einmalig aus der Fockmatrix bestimmte Testmatrix, ohne dass zu einem späteren Zeitpunkt Fockmatrix- oder andere Informationen erneut berücksichtigt werden. Deswegen wurde die Stabilität dieses iterativen Näherungsverfahrens insbesondere hinsichtlich der dabei durchgeführten Matrixmultiplikationen überprüft. Dabei zeigte sich, dass die erreichbare Genauigkeit nicht nur

von den Auswahlshranken linear skalierender Matrixbibliotheken, sondern auch durch die technische Maschinengenauigkeit begrenzt wird. Dennoch erlaubt die TRS-Methode die zuverlässige Behandlung quantenchemischer Systeme, da HF-Ergebnisse mit ausreichender Genauigkeit und deutlich reduzierten Skalenverhalten gegenüber der konventionellen Diagonalisierung berechnet werden können. Für die routinemäßige Anwendung auf größere Systeme sind in der hier entwickelten Implementierung noch weitere Optimierungen erforderlich, welche sich auf den effizienten Einsatz von Sparse-Algebra-Bibliotheken und eine günstige Abfolge der erforderlichen Berechnungen richten.

Kapitel 4

Multipolbasierte Berechnung der Austauschmatrix

Ein wesentlicher Teil des Rechenaufwandes quantenchemischer Untersuchungen wird durch die Berechnung der hierzu erforderlichen Integrale verursacht. Bei HF-Berechnungen an kleinen bis mittelgroßen Systemen macht die Bestimmung der Elektronenabstoßungsintegrale („*electron repulsion integrals*“, ERI)

$$\begin{aligned}(\mu\nu|\lambda\sigma) &= \iint \chi_\mu^*(\mathbf{r}_1)\chi_\nu(\mathbf{r}_1)\frac{1}{r_{12}}\chi_\lambda^*(\mathbf{r}_2)\chi_\sigma(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2d\mathbf{r}_1 \\ &= \iint \Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1)\frac{1}{r_{12}}\Omega_{\lambda\sigma}(\mathbf{r}_2)d\mathbf{r}_2d\mathbf{r}_1\end{aligned}\quad (4.1)$$

den größten Anteil an der Rechenzeit aus. Bei der Bestimmung der Coulombmatrix nach der CFMM-Methode (vgl. Abschnitt 1.2.3.1, [3, 4]) wird nur der geringe Anteil Nahfeldintegrale konventionell erstellt. Deswegen werden derzeit in typischen HF-Berechnungen die meisten ERI zur Ermittlung der Austauschmatrix berechnet. Dies gilt für viele Systeme auch dann, wenn die HF-Austauschmatrix mittels der LinK-Methode ([5, 6], siehe Abschnitt 1.2.3.2) gewonnen wird, bei welcher ausschließlich ERI gebildet werden, deren Schwarz-Schätzung im Produkt mit der Dichtematrix einen gegebenen Schwellenwert überschreitet (Gl. (1.43)). Auch wenn mit dieser Vorauswahl nur ein sehr geringer Verwaltungsaufwand („*Overhead*“) verbunden

ist, entfällt ein Großteil des Aufwandes zur Fockmatrixbestimmung (und damit bei vielen Systemen auch ein Großteil des Gesamtaufwandes) auf die Berechnung der Austauschmatrix. In diesem Kapitel wird daher ein Ansatz beschrieben, den Zeitaufwand für die ERI-Berechnung zu senken, indem an Stelle der herkömmlichen Methoden ([91–94] u. a.) die Multipolentwicklung dieser Integrale verwendet wird. Hierzu werden zunächst die theoretischen Grundlagen der Methode erläutert und auf die Algorithmen zur Berechnung der dabei benötigten Multipolmomente bzw. des Wechselwirkungstensors eingegangen. Anschließend wird in groben Zügen der Rahmen der bestehenden Programmroutine sowie die hierin neu entwickelte Implementierung der multipolbasierten Integralberechnung beschrieben. Schließlich werden die Ergebnisse erster Untersuchungen zu Genauigkeit und Effizienz dieser Implementierung geschildert. Wenngleich diese Untersuchungen keineswegs abgeschlossen sind und lediglich einige der bisher unternommenen Versuche hier dokumentiert werden sollen, können diese möglicherweise dennoch dazu dienen, hieraus Empfehlungen für zukünftige Weiterentwicklungen zu gewinnen.

4.1 Die kartesische Multipolentwicklung von Elektronenabstoßungsintegralen

Die abstoßende Wechselwirkung zweier Elektronen beträgt

$$V(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2) = \frac{1}{\|\mathbf{r}_1 - \mathbf{r}_2\|}. \quad (4.2)$$

Im Falle kontinuierlicher Ladungsdichteverteilungen

$$\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}) = \chi_{\mu}^*(\mathbf{r})\chi_{\nu}(\mathbf{r}) \quad (4.3)$$

tritt an Stelle von Gl. (4.2) das Integral (4.1). Für die Bereiche des Raumes, in denen die Ladungsverteilungen im Wesentlichen *wohlsepariert* sind, d. h.

$$\|(\mathbf{r}_1 - \mathbf{A}) - (\mathbf{r}_2 - \mathbf{B})\| < \|\mathbf{A} - \mathbf{B}\| \quad \text{für} \quad |\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r}_1)|, |\Omega_{\lambda\sigma}(\mathbf{r}_2)| > 0 \quad (\exists \mathbf{A}, \mathbf{B}), \quad (4.4)$$

kann der inverse Abstand der Elektronen durch eine Taylorreihe an den zwei Zentren \mathbf{A} , \mathbf{B} dargestellt werden. Damit lässt sich das Elektronenabsto-

ßungsintegral (4.1) als Kontraktion der kartesischen Multipolmomente der Ladungsverteilungen

$$Q_{l,m,n}^{(\mu,\nu)}(\mathbf{A}) = \frac{1}{l!m!n!} \int x_{\mathbf{A}}^l y_{\mathbf{A}}^m z_{\mathbf{A}}^n \chi_{\mu}(\mathbf{r}) \chi_{\nu}(\mathbf{r}) d\mathbf{r} \quad (4.5)$$

mit dem Wechselwirkungstensor

$$T_{l,m,n}^{\mathbf{AB}} = \frac{\partial^{(l+m+n)}}{\partial (\mathbf{A}-\mathbf{B})_x^l \partial (\mathbf{A}-\mathbf{B})_y^m \partial (\mathbf{A}-\mathbf{B})_z^n} \frac{1}{\|\mathbf{A}-\mathbf{B}\|} \quad (4.6)$$

ausdrücken:¹

$$(\mu\nu|\lambda\sigma) = \sum_{l,m,n}^{\infty} \sum_{l',m',n'}^{\infty} Q_{l,m,n}^{(\mu,\nu)}(\mathbf{A}) \cdot (-1)^{l'+m'+n'} T_{l+l',m+m',n+n'}^{\mathbf{AB}} \cdot Q_{l',m',n'}^{(\lambda,\sigma)}(\mathbf{B}). \quad (4.7)$$

In dieser Arbeit werden die gemittelten Zentren kontrahierter Schalenpaare als Zentren \mathbf{A}, \mathbf{B} der Multipolentwicklung verwendet.

Gaußartige Ladungsverteilungen $\Omega_{\mu\nu}(\mathbf{r})$ (Gl. (1.30)) erfüllen die Separationsbedingung (4.4) nicht exakt, da stets ein Überlappungsbereich besteht (wenngleich dieser exponentiell mit dem Abstand der Zentren abfällt). Deshalb wird an Stelle der exakten Separationsbedingung gefordert, dass der Abstand der Ladungsverteilungen größer als die Summe der *Ausdehnungen* der Verteilungen,

$$r_{\mu\nu}(\text{EXT}) = \frac{\text{erfc}^{-1}(\text{EXT})}{\sqrt{\zeta_{\mu} + \zeta_{\nu}}} \quad (4.8)$$

ist. Dabei entscheidet die Wahl des Parameters EXT über das zulässige Maß der Abweichung von der Separationsbedingung und damit letztlich über die mit der Multipolentwicklung erreichbare Genauigkeit: Es lässt sich für ERI-s-artiger Gaußfunktionen zeigen, dass die relative Abweichung der Multipolentwicklung vom Wert des Integrals maximal $10^{-\text{EXT}}$ beträgt [1, 3]. Für höhere Drehimpulse wurden weitere Schätzungen vorgeschlagen [96].

4.1.1 Berechnung der Multipolmomente

Die Multipolmomentintegrale (4.5) stellen nur eine geringfügige Verallgemeinerung der Überlappungsintegrale $\langle\mu|\nu\rangle$ dar und können deshalb durch den

¹Eine mathematische Herleitung findet sich z.B. in [95].

Obara-Saika-Algorithmus [91] mit ähnlich geringem Aufwand berechnet werden. Bei der unten beschriebenen Implementierung der Multipolentwicklung im Programmpaket Q-Chem konnte auf eine bereits existierende, effiziente Implementierung zurückgegriffen werden.

4.1.2 Berechnung des Wechselwirkungstensors

Für den kartesischen Wechselwirkungstensor (4.6) leiteten Cipriani und Silvi den allgemeinen Ausdruck

$$\begin{aligned}
T_{lmn}^{\mathbf{AB}} &= \frac{(-1)^L l! m! n!}{2^L \|\mathbf{A} - \mathbf{B}\|^{L+1}} \\
&\cdot \sum_{s=0}^{\lfloor l/2 \rfloor} \sum_{t=0}^{\lfloor m/2 \rfloor} \sum_{u=0}^{\lfloor n/2 \rfloor} \left[\frac{(-1)^{s+t+u} (2L - 2s - 2t - 2u)!}{s!t!u! (l-2s)! (m-2t)! (n-2u)! (L-s-t-u)!} \right. \\
&\quad \cdot \left. \left(\frac{(\mathbf{A} - \mathbf{B})_x}{\|\mathbf{A} - \mathbf{B}\|} \right)^{l-2s} \left(\frac{(\mathbf{A} - \mathbf{B})_y}{\|\mathbf{A} - \mathbf{B}\|} \right)^{m-2t} \left(\frac{(\mathbf{A} - \mathbf{B})_z}{\|\mathbf{A} - \mathbf{B}\|} \right)^{n-2u} \right] \quad (4.9)
\end{aligned}$$

her [97]. Bei niedrigen Gesamtordnungen $L = l + m + n$ kann mit dieser geschlossenen Darstellung die Berechnung einer geringen Zahl an Tensor-elementen programmiert werden, wobei die verwendeten Koeffizienten fest vorausberechnet werden können. Wird der Wechselwirkungstensor jedoch in höheren Ordnungen benötigt, ist der mit der sechsten Potenz der Gesamtordnung skalierende Aufwand dieses Rechenweges nachteilig. Challacombe et al. [98] entwickelten daher einen rekursiven Algorithmus, welcher eine Verallgemeinerung $T_{lmn,j}$ als Hilfstensor einbezieht und dessen Aufwand lediglich mit der vierten Potenz der Ordnung skaliert:

$$T_{000,j}^{\mathbf{AB}} = (-1)^j (2j - 1)!! \|\mathbf{A} - \mathbf{B}\|^{-(2j+1)} \quad (4.10)$$

$$T_{l00,j}^{\mathbf{AB}} = (\mathbf{A} - \mathbf{B})_x T_{l-1,0,0,j+1}^{\mathbf{AB}} + (l - 1) T_{l-2,0,0,j+1}^{\mathbf{AB}} \quad (4.11)$$

$$T_{lm0,j}^{\mathbf{AB}} = (\mathbf{A} - \mathbf{B})_y T_{l,m-1,0,j+1}^{\mathbf{AB}} + (m - 1) T_{l,m-2,0,j+1}^{\mathbf{AB}} \quad (4.12)$$

$$T_{lmn,j}^{\mathbf{AB}} = (\mathbf{A} - \mathbf{B})_z T_{l,m,n-1,j+1}^{\mathbf{AB}} + (n - 1) T_{l,m,n-2,j+1}^{\mathbf{AB}} \quad (4.13)$$

4.2 Implementierung

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die kartesische Multipolentwicklung im Programmpaket Q-Chem [12] implementiert. Dabei wurden die für diese Methode spezifischen Rechen- und Verarbeitungsschritte in die bestehende Integralberechnungsroutine eingefügt. Im Folgenden wird daher zunächst der bestehende Rahmen in groben Zügen beschrieben, bevor die neu implementierten Schritte vorgestellt werden.

4.2.1 Grundstruktur der bestehenden Integralroutine

Bei der konventionellen Berechnung von ERI tritt eine Vielzahl verschiedener Hilfstensoren als Zwischengrößen auf. Dabei kann die Reihenfolge der dazu notwendigen Tensorkontraktionen zum Teil variiert werden, sodass je nach Drehimpuls und Kontraktionsgrad der beteiligten Basisfunktionen (sowie evtl. weiterer Eigenschaften des gesuchten Integrals) Zeitersparnisse durch geschickte Wahl der Kontraktionsreihenfolge möglich sind. Zudem werden zur Berechnung einiger molekularer Eigenschaften Ableitungen des ERI (4.1) nach verschiedenen Variablen gewonnen, welche letztlich in analoger Weise zu den nicht abgeleiteten Integralen berechnet werden. Zu diesem Zweck existiert bereits eine sehr komplexe und zugleich recht effiziente Programmroutine, welche dem allgemeinen Verlauf der gebräuchlichsten Algorithmen entspricht und stellenweise je nach benötigtem Integraltyp spezialisierte Unterroutrinen aufruft. Zumeist werden die Integrale eines Typs (z. B. nicht abgeleitete ERI (4.1)) für das gesamte System benötigt, wobei Gauß-Basisfunktionen (Gl. (1.16)) verschiedener Drehimpulse und Kontraktionsgrade auftreten. Andererseits können bei der Behandlung großer Systeme Effizienzsteigerungen erreicht werden, wenn die jeweils auftretenden Zwischengrößen für eine sehr große Anzahl gleichartiger Integrale ausgewertet werden. Deswegen wird in der zugrundeliegenden Integralroutine zunächst über die Typen (Kontraktionsgrad, Drehimpuls, etc.) der beteiligten Basisfunktionen iteriert, bevor in innenliegenden Schleifen alle Integrale gleichen Typs verarbeitet werden. Schließlich werden zu einer festgehaltenen „Bra“-Schale² alle signifikan-

²vgl. Fußnote 6 in Kapitel 1.

```

Wähle  $N_{Ket}$ 
for all  $BraTyp, KetTyp$  {Drehimpuls, Kontraktionsgrad} do
  for all  $Bra \in BraTyp$  do
    Vorauswahl:  $Ket \in KetTyp \xrightarrow{LinK} MiniList$ 
    for all  $Ket \in MiniList$  {Stapel:  $N_{Ket}$  Durchgänge auf einmal} do
      for all  $(\mu\sigma | \in Bra, |\lambda\nu) \in Ket$  do
        Berechne  $(\mu\sigma|\lambda\nu)$ 
         $K_{\mu\nu} += P_{\lambda\sigma} \cdot (\mu\sigma|\lambda\nu)$ 
      end for
    end for
  end for
end for

```

Algorithmus 4.1: Schleifenstruktur der bestehenden Integralroutine (schematisch) am Beispiel der Austauschmatrixberechnung. Zum Screeningverfahren LinK siehe Abschnitt 1.2.3.2.

ten Integrale verschiedener „Ket“-Schalen ausgewählt und berechnet, wobei je nach Integraltyp die eigentliche Berechnung der Integrale

$$(\mu_0\sigma_0|\lambda\nu) \quad \forall |\lambda\sigma) \in MiniList \quad (4.14)$$

stapelweise stattfindet, um den Speicheraufwand zu begrenzen. Zusammengekommen ergibt sich die in Algorithmus 4.1 dargestellte Schleifenstruktur.

4.2.2 Teilschritte der multipolbasierten Berechnung

Das durch die multipolbasierte Integralberechnung ergänzte Verfahren zur Berechnung der Austauschmatrix ist schematisch in Algorithmus 4.2 zusammengefasst. Der multipolbasierte Rechenweg kann in sechs Phasen aufgeteilt werden:

1. Berechnung der Ausdehnungen der Ladungsverteilungen. Dies kann bereits im Voraus erfolgen, wobei jeweils das Maximum je kontrahiertem Schalenpaar gespeichert und später für die zugehörigen Ladungsdichteverteilungen verwendet wird. Ebenso werden gemittelte Schalenpaarzentren berechnet, welche auch zur Berechnung von Multipolmomenten und -tensor verwendet werden.

```

Berechne  $Extent[|\mu\nu\rangle]$ 
Berechne  $Q_{lmn}^{\mu\nu}$ 
Wähle  $N_{Ket}$ 
for all  $BraTyp, KetTyp$  {Drehimpuls, Kontraktionsgrad} do
  for all  $Bra \in BraTyp$  do
    Vorauswahl:  $Ket \in KetTyp \xrightarrow{Link} MiniList$ 
    for all  $Ket \in MiniList$  do
      if  $Extent[Bra] + Extent[Ket] < |Center[Bra] - Center[Ket]|$  then
         $FF\_MiniList \leftarrow Ket$ 
      else
         $NF\_MiniList \leftarrow Ket$ 
      end if
    end for
  for all  $Ket \in NF\_MiniList$  {Stapel:  $N_{Ket}$  Durchgänge auf einmal}
  do
    for all  $(\mu\sigma| \in Bra, |\lambda\nu\rangle \in Ket$  do
      Berechne  $(\mu\sigma|\lambda\nu)$  {konventionell}
       $K_{\mu\nu} += P_{\lambda\sigma} \cdot (\mu\sigma|\lambda\nu)$ 
    end for
  end for
  for all  $Ket \in FF\_MiniList$  {Stapel:  $N_{Ket}$  Durchgänge auf einmal}
  do
    Berechne  $T_{lmn,l'm'n'}^{Bra,Ket} = (-1)^{l'+m'+n'} \cdot T_{l+l',m+m',n+n'}(RBra - RKet)$ 
    for all  $(\mu\sigma| \in Bra, |\lambda\nu\rangle \in Ket$  do
      Berechne  $(\mu\sigma|\lambda\nu) = \sum_{lmn,l'm'n'} Q_{lmn}^{\mu\sigma} T_{lmn,l'm'n'}^{Bra,Ket} Q_{l'm'n'}^{\lambda\nu}$ 
       $K_{\mu\nu} += P_{\lambda\sigma} \cdot (\mu\sigma|\lambda\nu)$ 
    end for
  end for
end for
end for

```

Algorithmus 4.2: Schleifenstruktur bei z. T. multipolbasierter Berechnung der Austauschmatrix (schematisch).

2. Berechnung der Multipolmomente. Um mehrmalige Berechnung dieser Zweizentrenintegrale zu vermeiden, werden alle Multipolmomente im Voraus berechnet und gespeichert.
3. Aufteilung der „MiniList“: Die Liste der für gegebenes „Bra“ signifikanten Schalenpaare „Ket“ wird entsprechend der Ausdehnungen von Bra und Ket in eine Nahfeld- und eine Fernfeldliste aufgeteilt.
4. Berechnung der Wechselwirkungstensoren für einen gegebenen Stapel signifikanter Integrale. Diese findet (wie der Rest der multipolbasierten Berechnungen) in einer von der konventionellen Integralberechnung getrennten Schleife statt, um die dortige Ausnutzung des schnellen Zwischenspeichers (Cache) nicht zu beeinträchtigen.
5. Kontraktion der Multipolmomente mit dem Wechselwirkungstensor. Wie die konventionelle Integralberechnung wird auch diese stapelweise durchgeführt.
6. Kontraktion der berechneten ERI mit der Dichtematrix. Dieser Schritt wird vollkommen analog der konventionellen Berechnung durchgeführt.

4.2.3 Genauigkeits- und Effizienzuntersuchungen

Die Genauigkeit der Multipolberechnung hängt von der Wahl des Abstandskriteriums EXT ab.³ Zugleich beeinflusst dieser Parameter über die hiermit berechneten Ausdehnungen kontrahierter Schalenpaare den Anteil an Integralen, welcher als Fernfeld aufgefasst und durch die Multipolentwicklung bestimmt wird. Auf den Fernfeldanteil wirken sich jedoch neben dem Ausdehnungskriterium auch die Verteilung der Orbitalexponenten (siehe Gl. (1.16)) und die Größe des Systems aus, da ein Fernfeldbeitrag erst ab einer bestimmten Systemgröße zu beobachten ist, welche durch diffuse Orbitale oder

³Werden Multipolmomente wie beim CFMM-Verfahren im Raum verschoben, geht hiermit ein zusätzlicher Fehler einher, zudem muss die Multipolreihe zu höherer Ordnung berechnet werden. In dieser Arbeit wurden die Multipolmomente jeweils an den gemittelten Zentren kontrahierter Schalenpaare berechnet und ohne weitere Translation mit dem Wechselwirkungstensor kontrahiert. Fehler auf Grund von Entfernungen zwischen primitiven und gemittelten, kontrahierten Zentren konnten nicht festgestellt werden.

ein konservativ eingestelltes Ausdehnungskriterium erhöht wird. Die in der Praxis zu beobachtenden Auswirkungen des Ausdehnungskriteriums auf Genauigkeit und Effizienz der multipolgestützten Integralberechnung sowie das Verhalten des Fernfeldes für Systeme unterschiedlicher Größe und chemischer Zusammensetzung wurde in exemplarischen Testrechnungen untersucht, deren Ergebnisse in Abschnitt 4.2.3.1 bzw. 4.2.3.2 beschrieben sind.

Da sich bei Verwendung der *kartesischen* Multipolreihe die kubische Abhängigkeit des Rechenaufwandes von deren Maximalordnung früh bemerkbar macht, wird die Multipolentwicklung in der im Folgenden untersuchten Implementierung nur bis zur zweiten Ordnung, d. h. bis zu Dipol-Dipol- bzw. Quadrupol-Monopolwechselwirkungen, gebildet. Damit können – analytisch betrachtet – nur Integrale bis zu einem entsprechenden Gesamtdrehimpuls der AO exakt berechnet werden, d. h. Integrale des Typs $(ss|pp)$, $(sp|sp)$ und $(ss|sd)$, sowie Integrale über AO geringerer Drehimpulse. Bei einem besonders großen Abstand zwischen den Zentren **A** und **B** ist jedoch auch für Integrale mit höherem Drehimpuls eine akzeptable numerische Genauigkeit bei gleicher Maximalordnung zu erwarten. Hier sind weitere Untersuchungen angezeigt. Eine effiziente Implementierung zu höherer Maximalordnung ist bei Verwendung der sphärischen Darstellung der Multipolentwicklung zu erwarten, deren Aufwand nur quadratisch mit der Maximalordnung anwächst.

Bei der Messung der Rechenzeiten für die Austauschmatrix wurden teilweise inkonsistente Ergebnisse beobachtet, die auf eine Kopplung der multipolbasierten und der konventionellen Schritte der Integralroutine hindeuten. Diese sind möglicherweise durch die Konkurrenz der abwechselnd ablaufenden Teilroutinen um den nur begrenzt zur Verfügung stehenden, schnellen Zwischenspeicher (Cache), oder automatische Optimierungsmethoden wie Schleifenfusion bzw. -zerteilung u. ä. durch den Compiler zu erklären. Wenn gleich diese Effekte nicht quantenchemischer, sondern informationstechnischer Natur sind und in hohem Maße von technischen Gegebenheiten wie Compiler- und Prozessorversion abhängen, üben sie einen entscheidenden Einfluss auf die gemessenen Rechenzeiten aus. Daher dürfen die in den folgenden Abschnitten gezeigten Rechenzeiten bzw. Geschwindigkeitsfaktoren (zwischen konventioneller und multipolgestützter Berechnung) nur als vorläufiger

Hinweis auf das methodische Potential der Multipolentwicklung gesehen werden. In einer weiterführenden Studie sollte die Implementierung der Multipolberechnung von jener der konventionellen Berechnung deutlicher getrennt werden. Dabei sollte an Stelle der kartesischen Multipolentwicklung auf die sphärische Multipolentwicklung zurückgegriffen werden.

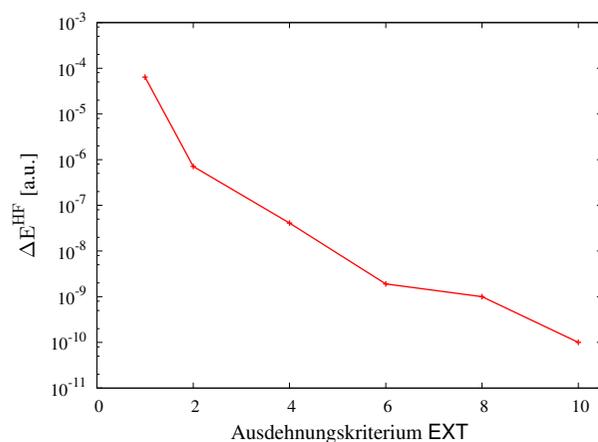
4.2.3.1 Einfluss des Ausdehnungskriteriums

Um die Auswirkungen des Ausdehnungskriteriums EXT auf den Fernfeldanteil, die Recheneffizienz, aber auch die Genauigkeit der multipolgestützten Integralberechnung zu überprüfen, wurden Berechnungen an n-Triacontan ($C_{30}H_{62}$) unter Verwendung eines Split-Valence-Basissatzes (SV, [35]) durchgeführt. Hierzu wurde jeweils ausgehend von einer festen Startdichte eine einzelne Fockmatrix berechnet und die hiermit erhaltene HF-Energie verglichen, wobei als Schranke für das verwendete LinK-Screening ein Schwellenwert von 10^{-10} gewählt wurde.

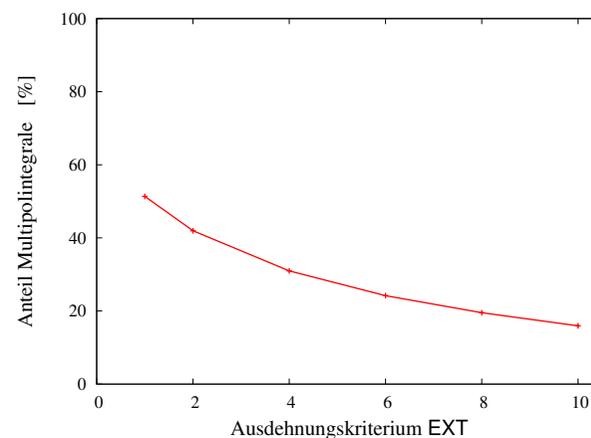
Wie in Abbildung 4.1(a) deutlich wird, kann der Fehler der resultierenden HF-Austauschenergie durch strenge Wahl von EXT prinzipiell bis zur beim Screening geforderten Integralgenauigkeit beschränkt werden. Hierbei muss jedoch beachtet werden, dass zum Erreichen der üblicherweise geforderten Gesamtgenauigkeit von 10^{-5} bis 10^{-7} ein weniger restriktiver Wert (ca. 2 bis 4) für das Ausdehnungskriterium gewählt werden kann. Die im folgenden Abschnitt beschriebenen Testergebnisse basieren auf einem sehr konservativen EXT-Wert von 10. Eine Untersuchung der bei geringeren EXT-Werten erreichbaren Beschleunigung in einer weiterführenden Arbeit erscheint daher lohnenswert.

4.2.3.2 Einfluss von Systemgröße und Basissatz

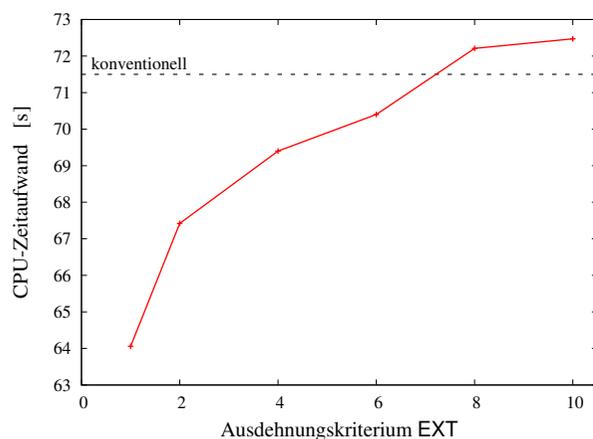
Die durch die Multipolnäherung verursachten Fehler (Abbildung 4.2(a) und 4.3(a) auf Seite 116ff.) sind in der Größenordnung der gewählten Integralgenauigkeit und steigen mit zunehmender Systemgröße höchstens moderat an. Die geringen Abweichungen vom Ergebnis konventioneller Berechnungen deuten darauf hin, dass das konservativ gesetzte Ausdehnungskriterium



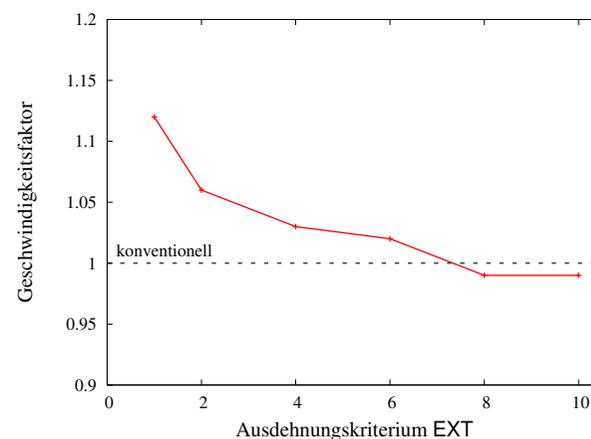
(a) Abweichung der HF-Gesamtenergie (zugleich Abweichung der HF-Austauschenergie) durch Verwendung der Multipolmethode.



(b) Fernfeldanteil der multipolbasierten Integralberechnung, beschränkt auf einen Gesamtdrehimpuls $L_{\text{tot}} \leq 2$ (vgl. Text).

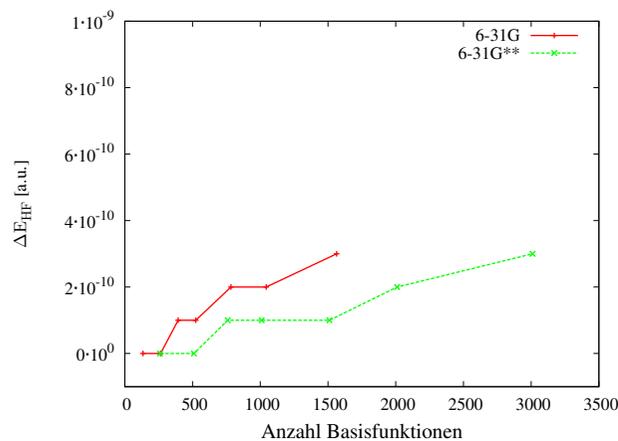


(c) CPU-Zeitaufwand der multipolbasierten konventionellen Berechnung der Austauschmatrix.

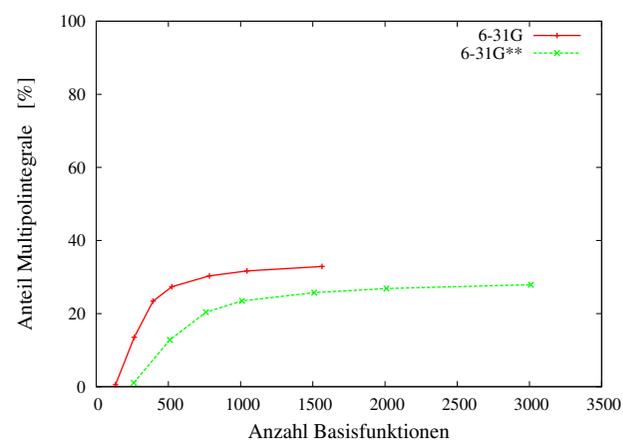


(d) Beschleunigungsfaktor $\frac{t_{\text{konv.}}}{t_{\text{Multipol}}}$ der Multipolmethode gegenüber der konventionellen Berechnung.

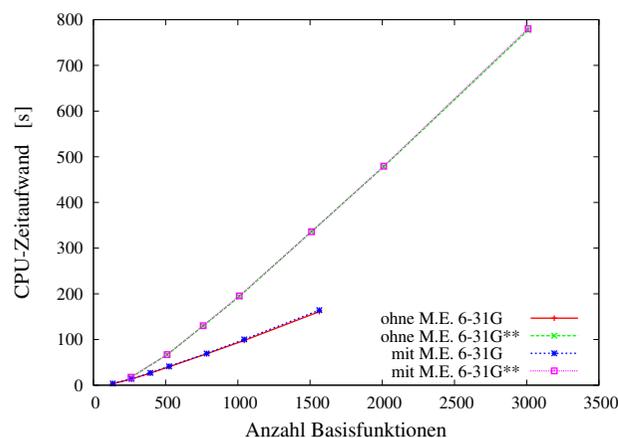
Abbildung 4.1: Einfluss des Ausdehnungskriteriums EXT, untersucht am Beispiel des n-Triacontan $C_{30}H_{62}$ unter Verwendung des Basisatzes SV [35] und eines LinK-Schwellenwertes von 10^{-10} . Ungleichmäßigkeiten im Verlauf des Graphen gehen auf die unregelmäßige Verteilung der Orbitalexponenten zurück. Zu technisch bedingten Einschränkungen der Aussagekraft gemessener Rechenzeiten siehe Anmerkungen in Abschnitt 4.2.3.



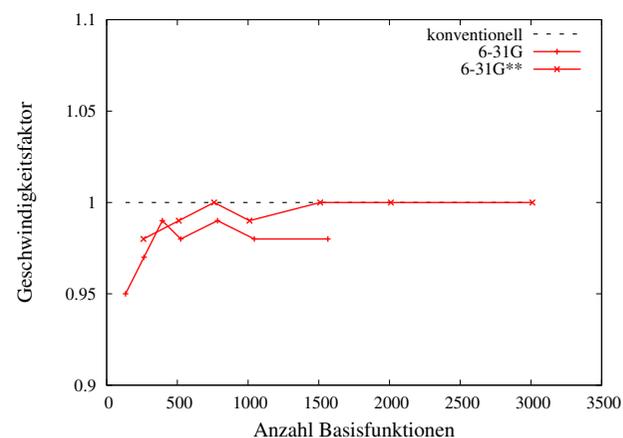
(a) Abweichungen der Austausch- bzw. Gesamtenergie in Folge der multipolbasierten Integralberechnung. Stufen im Verlauf des Graphen auf Grund nur ganzzahliger Ausgabe in 10^{-10} -Schritten.



(b) Anteil der Fernfeldintegrale. Die Grenzwerte für große Systeme entsprechen dem Anteil signifikanter Integrale mit Gesamtdrehimpuls $L_{tot} \leq 2$.

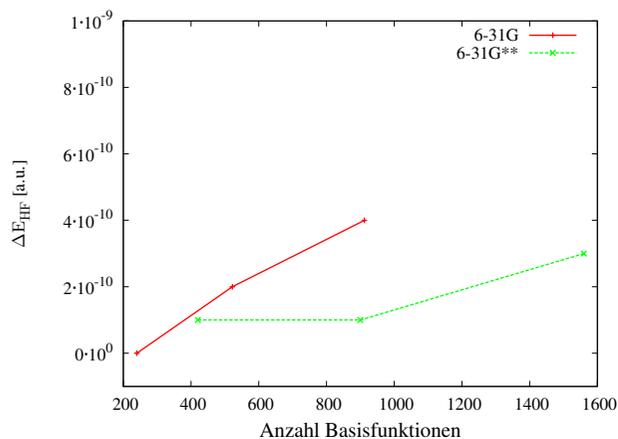


(c) CPU-Zeitaufwand der konventionellen bzw. multipolgestützten Austauschmatrixberechnung.

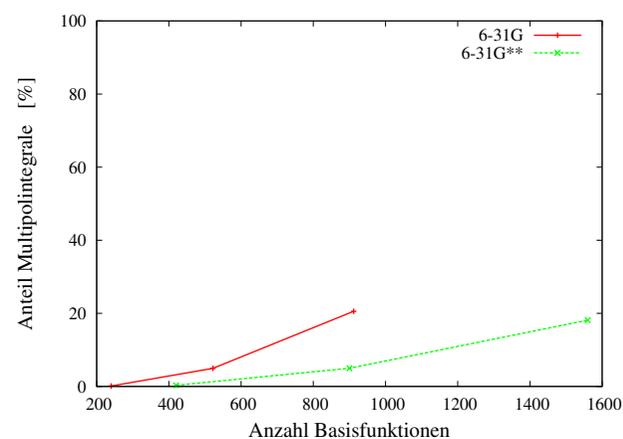


(d) Beschleunigungsfaktor $\frac{t_{konv.}}{t_{Multipol}}$ der multipolgestützten Integralberechnung.

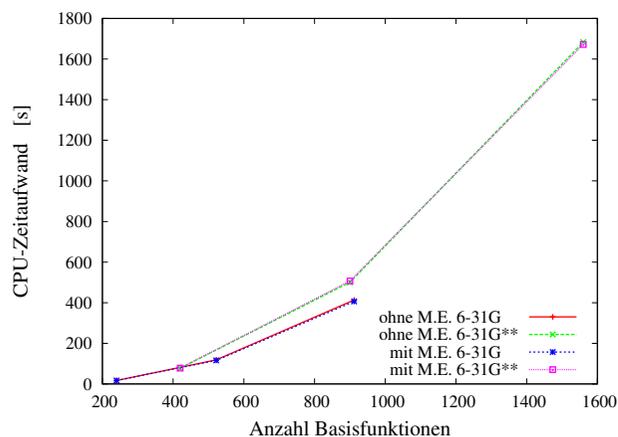
Abbildung 4.2: Genauigkeit, Fernfeldanteil und Effizienz der multipolbasierten Integralberechnung für lineare Alkane C_nH_{2n+2} ($n = 10, 20, 30, 40, 60, 80, 120$) bei Verwendung der Basissätze 6-31G bzw. 6-31G** und eines LinK-Schwellenwertes von 10^{-10} . Zu technisch bedingten Einschränkungen der Aussagekraft gemessener Rechenzeiten siehe Anmerkungen in Abschnitt 4.2.3.



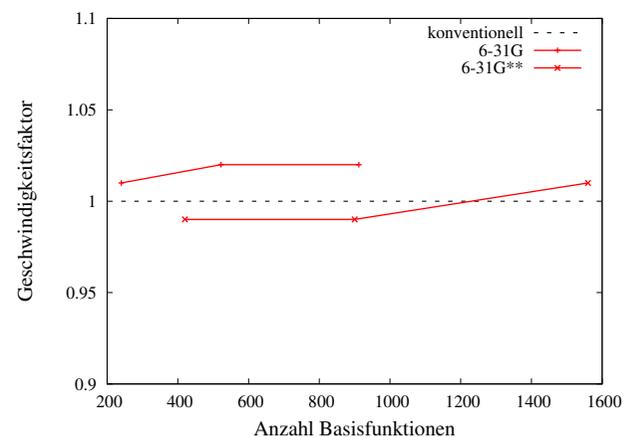
(a) Abweichungen der Austausch- bzw. Gesamtenergie in Folge der multipolbasierten Integralberechnung. Stufen im Verlauf des Graphen auf Grund nur ganzzahliger Ausgabe in 10^{-10} -Schritten.



(b) Anteil der Fernfeldintegrale mit Gesamtdrehimpuls $L_{tot} \leq 2$ (vgl. Text).



(c) CPU-Zeitaufwand der konventionellen bzw. multipolgestützten Austauschmatrixberechnung. Aufgrund der voll besetzten Dichtematrix ist ein quadratisches Skalenverhalten zu erwarten.



(d) Beschleunigungsfaktor $\frac{t_{konv.}}{t_{Multipol}}$ der multipolgestützten Integralberechnung.

Abbildung 4.3: Genauigkeit, Fernfeldanteil und Effizienz der multipolbasierten Integralberechnung für H-abgesättigte Graphenausschnitte $C_{6(n+1)^2}H_{6(n+1)}$ ($n = 1, 2, 3$) mit D_{2h} -Symmetrie bei Verwendung der Basissätze 6-31G bzw. 6-31G** und eines Link-Schwellenwertes von 10^{-10} . Zu technisch bedingten Einschränkungen der Aussagekraft gemessener Rechenzeiten siehe Anmerkungen in Abschnitt 4.2.3.

(EXT = 10) noch gelockert werden kann.

Wie zu erwarten, strebt der Fernfeldanteil der bei den Alkanen nur linear anwachsenden Zahl der Integrale einem festen Grenzwert für große Systeme entgegen (Abbildung 4.2(b)). Aufgrund der oben erläuterten Beschränkung auf niedrige Gesamtdrehimpulse liegt dieser Anteil noch deutlich unterhalb der Hälfte des Integralaufkommens, wobei der Grenzwert für den Basissatz 6-31G jenen für die durch Polarisationsfunktionen ergänzte Basis 6-31G** entsprechend übersteigt. Bei den in Abbildung 4.3(b) gezeigten Berechnungen an Graphenausschnitten steigt der Fernfeldanteil der quadratisch skalierenden Anzahl signifikanter Integrale mit zunehmender Systemgröße, sodass für ausgedehnte metallische Systeme höhere Zugewinne bei Verwendung der Multipolreihe als für nichtmetallische Systeme zu erwarten sind.

Wie bereits erwähnt, dienen die in Abbildung 4.2(c) und 4.2(d) bzw. 4.3(c) und 4.3(d) dargestellten CPU-Zeiten bzw. -Zeitgewinne nur als vorläufiger Hinweis auf die nach Lösung der technischen Probleme zu erwartende Effizienz. Demnach ist die im Rahmen dieser Arbeit angefertigte Implementierung der multipolgestützten Integralberechnung in etwa genauso effizient wie die mit derselben Implementierung durchgeführte, konventionelle Berechnung. Zur Beseitigung der bestehenden Unklarheiten ist eine vom Kern der bestehenden Integralroutine separate Implementierung der durch die Multipolmethode hinzukommenden Rechenschritte erforderlich.

4.3 Fazit

Im Rahmen dieser Arbeit wurde die Berechnung von Elektronenabstoßungsintegralen durch eine kartesische Multipolentwicklung implementiert und stichprobenartig untersucht. Hierbei zeigte sich, dass durch passende Wahl eines Parameters zur Bestimmung der Ausdehnungen von Ladungsdichteverteilungen der für die Austauschenergie resultierende Fehler gut kontrolliert werden kann. Dabei steigt der als Multipolentwicklung berechenbare Anteil der Integrale mit toleranterer Wahl des Kriteriums rasch an. Bei den in diesem Kapitel gezeigten Testrechnungen wurde der Ausdehnungsparameter dennoch zumeist sehr konservativ gewählt. Dadurch konnte belegt werden,

dass die benötigten Fernfeldintegrale durch die Multipolmethode prinzipiell mit sehr hoher Genauigkeit berechnet werden können. In praktisch relevanten Berechnungen wird zumeist lediglich eine Gesamtgenauigkeit der Austauschenergie von 10^{-5} bis 10^{-7} a. u. benötigt. Um dieser Anforderung zu genügen, kann das Ausdehnungskriterium deutlich lockerer gewählt werden, wodurch eine deutliche Steigerung des Fernfeldanteils und damit auch ein wesentlich höherer Zugewinn an Effizienz zu erwarten ist.

Ein Vergleich der Ergebnisse multipolgestützter Berechnungen an verschiedenen Systemgruppen und -größen ergibt, dass gerade bei Systemen mit stark delokalisierten Molekülorbitalen bei der Bestimmung der HF-Austauschmatrix ein großer Anteil an Fernfeldintegralen auftritt, welcher schnell mit der Systemgröße zunimmt und Effizienzsteigerungen durch die Anwendung der Multipolmethode erlaubt. Dabei steigt der durch die Multipolmethode verursachte Fehler nur langsam mit der Systemgröße an, sodass er durch entsprechende Wahl des Ausdehnungskriteriums der geforderten Genauigkeit angepasst werden kann.

Im Rahmen der gezeigten Untersuchungen wurden mit der Multipolmethode nur Integrale berechnet, bei welchen die Summe der Drehimpulse der enthaltenen Atomorbitale höchstens 2 beträgt und die daher mit der nur zur zweiten Ordnung implementierten Multipolreihe exakt berechnet werden können. Hier empfehlen sich weiterführende Untersuchungen in zwei Richtungen: Zum einen kann untersucht werden, wie die Genauigkeit der berechneten Integrale von der Maximalordnung der Multipolreihe abhängt, sofern diese geringer als der Gesamtdrehimpuls des Integrals ist. Andererseits ist eine Implementierung der Reihenentwicklung zu höheren Ordnungen möglicherweise lohnenswert, wobei der lediglich quadratisch mit der Maximalordnung skalierenden, sphärischen Multipolentwicklung der Vorzug gegeben werden sollte.

Der Erfolg moderner Programmpakete der Quantenchemie hängt in großem Maße von der Verwendung einer hocheffizienten Integralroutine ab – eine Anforderung, die aufgrund der hierbei verwendeten, komplexen Algorithmen sehr anspruchsvoll ist und zugleich zu einer ebenso komplexen und detailreichen Implementierung führt. Die konventionelle Integralberechnung hat

deswegen in Folge der methodischen Errungenschaften der letzten Jahrzehnte ein beträchtliches Effizienzniveau erreicht, welches neben der algorithmischen Optimierung auch auf technischen Gegebenheiten zeitgenössischer Rechnerarchitekturen beruht. Dies führte bei der Untersuchung der hier vorgestellten Multipolmethode zu Schwierigkeiten bei der Ermittlung des tatsächlich erreichbaren Effizienzgewinnes, da konventionelle und multipolorientierte Rechenschritte aus technischen Gründen im Programmcode stark miteinander verwoben sind und nicht separat untersucht werden können. Eine abschließende Untersuchung steht noch aus.

Die Verwendung der Multipolmethode zur Berechnung von Elektronenabstoßungsintegralen erlangte u. a. durch die Entwicklung der erfolgreichen CFMM-Methode für den Aufbau der Coulombmatrix (siehe Abschnitt 1.2.3.1) große Bekanntheit in der quantenchemischen Forschung. Bei der Anwendung der Multipolzerlegung auf die Berechnung der Austauschmatrix ist nicht mit ebenso großen Effizienzgewinnen zu rechnen, da die im CFMM-Algorithmus enthaltene Vorkontraktion der Dichtematrix mit Multipolmomenten und die anschließende Summierung der Multipolmomente verschiedener Ladungsquellen hier nicht möglich ist und hierarchische Methoden daher nicht ohne weiteres angewandt werden können. Dennoch kann mittels der Multipoldarstellung die Ermittlung der Austauschmatrix bei metallischen Systemen beschleunigt werden, bei denen auf Vorauswahl basierende Verfahren wie z. B. die LinK-Methode (vgl. Abschnitt 1.2.3.2) aus physikalischen Gründen keinen Effizienzgewinn erbringen, da hier die Dichtematrix voll besetzt ist.

Zusammenfassung und Ausblick

In der vorliegenden Arbeit wurde unter Verwendung von Ab-initio-Methoden (QM) sowie einem quantenchemisch-molekularmechanischen Hybridverfahren (QM/MM) die intermolekulare Wechselwirkung innerhalb eines Proteinkomplexes untersucht, der beim Angriff des Adenovirus Typ 11 (Ad11) auf den Zellrezeptor gebildet wird. Dazu wurde der Einfluss einer Mutation des Argininrestes R279 in eine Glutamingruppe berechnet. Die theoretischen Untersuchungen bauen auf experimentellen Ergebnisse auf, welche auf eine essentielle Bedeutung von R279 für das Zustandekommen eines stabilen Ad11/CD46-Komplexes hindeuten. Wie eine mittels Röntgenbeugungsexperimenten erhaltene Struktur des Komplexes zeigt, befindet sich diese Arginingruppe überraschenderweise nicht in unmittelbarem Kontakt zum Zellrezeptor, sondern beeinflusst die Stabilität des Komplexes vermutlich durch gestapelte Anlagerung an den benachbarten Argininrest R280, welcher seinerseits eine Salzbrücke zu einer Glutamatseitenkette sowie einen dispersiv gebundenen „Kation- π -Komplex mit einer Phenylalanin-Gruppe im Rezeptor CD46 aufbaut. Die Erforschung des Mutationseffektes stützt sich auf die Berechnung von Ad11/CD46-Wechselwirkungsenergien, wobei der Wildtyp des Anlagerungsproteins Ad11 mit dem entsprechenden R279Q-Mutanten verglichen wird. Um eine zuverlässige Grundlage hierfür zu schaffen, gehen den Berechnungen für den Gesamtkomplex Genauigkeitsuntersuchungen voraus, deren Resultate auf starke Einflüsse geladener Gruppen in der Proteinumgebung sowie einen spürbaren Anteil dispersiver Anteile in der Gesamtwechselwirkung hinweisen. Zur Beurteilung des Mutationseffektes bzw. der Einzelbeiträge zentraler Reste wurden zudem doppelte Differenzen der (supermolekularen) Wechselwirkungsenergien berechnet. Für die Gruppe

R279 sowie deren Mutation zu Q279 ergibt der Vergleich dieser doppelten Differenzen auf HF/SVP- bzw. RI-MP2/CBS-3,4-Niveau nur geringe Einflüsse von Elektronenkorrelationseffekten sowie eine sehr geringe Abhängigkeit von der Qualität der verwendeten Basissätze. Das erlaubt die Anwendung des QM/MM-Schemas zur Berechnung der Ad11/CD46-Wechselwirkung auf (HF/SVP)/CHARMM-Niveau, wobei Kraftfeldmethoden die Einbeziehung der gesamten Proteinumgebung ermöglichen und zugleich Ausschnitte mit bis zu 1600 Atomen auf QM-Niveau beschrieben werden. Ergebnisse für unterschiedlich große QM-Domänen zeigen eine schnelle Konvergenz mit deren Ausdehnung, sodass hier ein asymptotisches Verhalten für den Gesamtkomplex abgeleitet werden kann, wonach die R279Q-Mutation mit einer Abnahme der Bindungsenergie von rund 238 kJ/mol einhergeht. Da dieser hohe Wert zu einem wesentlichen Teil auf der Veränderung der Gesamtladung der Komplexfragmente beruht, wurde der Einfluss weiterer Gruppen im Zentrum des Komplexes genauer beleuchtet. Auf dieser Grundlage ist eine ladungsneutrale Einschätzung des R279-Beitrages von ca. 80 kJ/mol möglich. Eine weitere Fragestellung ergibt sich aus der Nähe der Argininingruppen R279 und R280 in der zugrundeliegenden Struktur, für welche entsprechend gebräuchlicher Modelle positive Ladungen angenommen wurden. Detailuntersuchungen in Zusammenarbeit mit Dr. Chris Sumowski zeigen, dass sich beide Argininingruppen bevorzugt in zwitterionisch vorliegenden Salzbrücken befinden und zudem durch ein kompliziertes Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen mit der Proteinumgebung stabilisiert werden. Die in dieser Arbeit erhaltenen Ergebnisse stehen im Einklang mit den vorausgegangenen Experimenten und stellen so eine unabhängige Bestätigung der experimentellen Befunde dar.

Ein weiterer Schwerpunkt dieser Dissertation liegt auf der Analyse einiger methodischer Alternativen zum kubisch skalierenden Diagonalisierungsschritt im SCF-Verfahren. Dazu wurde in Kapitel 3 zunächst eine Übersicht bestehender Konzepte erarbeitet, welche zugleich eine Einteilung nach den zugrundeliegenden mathematisch-physikalischen Strukturen vornahm. Nach dieser können zunächst Verfahren der direkten Minimierung des HF-Energiefunktionals wie die auf dem LNV-Ansatz basierende D-QCSCF-Methode und die exponentiellen Curvy-Step-Verfahren von ausschließlich Purifika-

tionsbasierten Methoden wie der „Trace-Resetting-Density-Matrix-Purification“ (TRS) unterschieden werden. Ferner ist unter den direkten Minimierungsverfahren eine Einteilung in Newton-artige Methoden zweiter Ordnung sowie den (bis auf eine eventuelle Anwendung der DIIS-Extrapolation) Hessematrix-freien Optimierungsalgorithmen, welche zumeist auf Conjugate-Gradient-Ansätzen basieren, möglich. All diesen Methoden ist die Beschränkung auf elementare Operationen zwischen dünnbesetzten Matrizen gemeinsam, welche mit einem nur linear mit der Systemgröße anwachsenden Aufwand durchgeführt werden kann und zudem eine parallele Ausführung erlaubt. Diesen Eigenschaften kommt zunehmende Bedeutung zu, da die Weiterentwicklung der Computertechnologie vermehrt die Behandlung sehr großer Systeme zulässt und längst ein Trend von Einkern- zu Mehrkernprozessoren zu verzeichnen ist. Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die bereits genannte TRS-Methode, welche auf der rekursiven Auswertung von Matrixpolynomen beruht, die durch einfache Parametrisierung die Einhaltung der Spurbedingung sicherstellen und iterativ die Erfüllung der wichtigen Idempotenzeigenschaft von Dichtematrizen anstreben. Dabei werden die Eigenwerte der zugrundeliegenden Fockmatrix manipuliert, wobei die Eigenvektoren, d. h. die Molekülorbitale, unverändert bleiben, ohne dass diese explizit berechnet werden müssen. Die TRS-Methode wurde auf der Grundlage einer bestehenden Matrixalgebra-Routine implementiert und eingehend getestet. In dieser Überprüfung ergibt die Beschränkung auf vollständig ausgeführte Matrixoperationen (ohne Sparse-Algebra-Techniken) zunächst, dass der verbleibende Iterationsfehler durch Festlegung eines einzelnen Parameters leicht kontrolliert werden kann. Anschließend zeigen Untersuchungen der Abhängigkeit von der Sparse-Algebra-Auswahlschranke, dass auch der durch Vernachlässigung nichtsignifikanter Matrixblöcke verursachte Fehler mit einem passend gewählten Schwellenwert beschränkt werden kann. Testrechnungen an linearen Alkanen ergeben für den Rechenaufwand des Hauptschrittes der TRS-Methode ein lineares Skalenverhalten mit der Anzahl der Basisfunktionen. Zum Einsatz als Routineverfahren ist jedoch noch die Integration (bereits bekannter) linear skalierender Verfahren für Teilschritte wie die Berechnung der inversen Metrik erforderlich. Zudem ist eine nachfolgende Effizienzopti-

mierung zur Senkung des Vorfaktors dringend zu empfehlen. Für zukünftige Anwendungen kommt auch die Kombination mehrerer verschiedener Verfahren zur Dichtematrixbestimmung in Betracht. Hierfür steht eine breite Palette vielversprechender Methoden zur Verfügung.

Einen dritten Schwerpunkt dieser Arbeit bildet die Neuentwicklung einer multipolbasierten Ergänzung der LinK-Methode zur Berechnung der Austauschmatrix. Hiermit soll ein Beitrag zur Senkung des Vorfaktors im bereits linear skalierenden Rechenaufwand erbracht werden, indem die aufwändige Berechnung von Vierzentrenzweielektronenintegralen als Kontraktion von Multipolmomenten mit einem Wechselwirkungstensor ausgedrückt wird. Dabei kann der durch Überlappung der gaußartigen Basisfunktionen zu erwartende Fehler durch Bestimmung eines geeigneten Ausdehnungskriteriums zuverlässig kontrolliert werden. Die in dieser Arbeit erstellte Implementierung führt die hier eingesetzte, kartesische Multipolreihe auf Grund des kubischen Skalenverhaltens nur bis zur zweiten Ordnung aus, weshalb die Anwendung zunächst auf Integrale dieses Gesamtdrehimpulses beschränkt wird. In vorläufigen Untersuchungen der so ergänzten Integralroutine wird eine numerisch korrekte und stabile Berechnung der Elektronenabstoßungsintegrale erreicht. Die für die multipolbasierte Fernfeldberechnung beobachteten CPU-Rechenzeiten lassen jedoch noch keine genaue Effizienzuntersuchung der Multipolmethode zu, da Wechselwirkungen mit den zur Berechnung der Nahfeldintegrale benötigten Rechenzeiten bemerkt wurden, deren Ursache noch unklar ist. Deshalb können hieraus nur erste Hinweise auf eine spätere, effiziente Einsatzmöglichkeit der Multipolmethode gewonnen werden. Eine nachfolgende, detailliertere Analyse der technischen Zusammenhänge erscheint dringend erforderlich. Gleichzeitig ergeben die Ergebnisse zum Anteil des durch Multipolwechselwirkungen darstellbaren Fernfeldes, das weitere Zugewinne an Effizienz zu erwarten sind. Dies gilt in besonderer Weise für metallische Systeme und Systeme mit stark delokalisierte Elektronenstruktur, für welche die LinK-Methode alleine nicht die größtmögliche Beschleunigung erreicht, weil für diese die Dichtematrix voll besetzt ist. Eine multipolbasierte Berechnung der Austauschmatrix kann so z. B. beim Einsatz von Hybrid-Dichtefunktionalen bei der Behandlung von Metalloberflächen eine

Reduktion des Rechenaufwandes erzielen.

Trotz der bisherigen, großen Erfolge der modernen Quantenchemie stehen weiterhin große Aufgaben für zukünftige Untersuchungen an. Neben der linear skalierenden Entwicklung komplexerer Korrelationsmethoden wie der Coupled-Cluster-Ansätze ist eine weitere Steigerung der Effizienz bereits linear skalierend anwendbarer Methoden wie HF und MP2 durch „Ko-Entwicklung“ von Hilfsmitteln wie z. B. Multipol-, RI-, Cholesky- und anderen Tensorzerlegungen wünschenswert. Wie besonders im letzten Teil der vorliegenden Arbeit deutlich wird, treten dabei zunehmend informationstechnische Probleme auf, welche nicht im quantenchemischen Blickfeld liegen, jedoch entscheidenden Einfluss auf den Erfolg quantenchemischer Unternehmungen ausüben. Dieses Problem wird sich durch technische Veränderungen wie eine zunehmende Vielfalt neuartiger, spezialisierter Hardware weiter zuspitzen. Andererseits beweisen die quantenchemischen Errungenschaften der vergangenen Jahrzehnte, dass bahnbrechende Neuerungen stets in den physikalischen Eigenschaften der untersuchten Systeme gründeten. Bei der Umsetzung neuer quantenchemischer Verfahren muss die Verknüpfung methodischer und technischer Aspekte daher stärker in den Blick genommen werden, sodass diese beiden Felder zusammen angegangen werden können. Dies eröffnet der quantenchemischen Methodenforschung neue Möglichkeiten.

Literaturverzeichnis

- [1] HELGAKER, Trygve ; JØRGENSEN, Poul ; OLSEN, Jeppe: *Molecular electronic structure theory*. Chichester : Wiley, 2000
- [2] SZABO, Attila ; OSTLUND, Neil S.: *Modern quantum chemistry : introduction to advanced electronic structure theory*. 1. Ausg. (Nachdruck). Mineola, New York : Dover Publ., 1996
- [3] WHITE, Christopher A. ; JOHNSON, Benny G. ; GILL, Peter M. W. ; HEAD-GORDON, Martin: The continuous fast multipole method. In: *Chem. Phys. Lett.* 230 (1994), S. 8–16
- [4] SHAO, Yihan ; WHITE, Christopher A. ; HEAD-GORDON, Martin: Efficient evaluation of the Coulomb force in density-functional theory calculations. In: *J. Chem. Phys.* 114 (2001), S. 6572–6577
- [5] OCHSENFELD, Christian ; WHITE, Christopher A. ; HEAD-GORDON, Martin: Linear and sublinear scaling formation of Hartree–Fock-type exchange matrices. In: *J. Chem. Phys.* 109 (1998), S. 1663–1669
- [6] OCHSENFELD, Christian: Linear scaling exchange gradients for Hartree–Fock and hybrid density functional theory. In: *Chem. Phys. Lett.* 327 (2000), S. 216–223
- [7] LAMBRECHT, Daniel S. ; DOSER, Bernd ; OCHSENFELD, Christian: Rigorous integral screening for electron correlation methods. In: *J. Chem. Phys.* 123 (2005), S. 184102

- [8] DOSER, Bernd ; LAMBRECHT, Daniel S. ; KUSSMANN, Jörg ; OCHSENFELD, Christian: Linear-scaling atomic orbital-based second-order Møller–Plesset perturbation theory by rigorous integral screening criteria. In: *J. Chem. Phys.* 130 (2009), S. 064107
- [9] NIKLASSON, Anders M. N.: Expansion algorithm for the density matrix. In: *Phys. Rev. B* 66 (2002), S. 155115
- [10] NIKLASSON, Anders M. N. ; TYMCZAK, C. J. ; RÖDER, Heinrich: Multi-resolution density-matrix approach to electronic structure calculations. In: *Phys. Rev. B* 66 (2002), S. 155120
- [11] NIKLASSON, Anders M. N. ; TYMCZAK, C. J. ; CHALLACOMBE, Matt: Trace resetting density matrix purification in $\mathcal{O}(N)$ self-consistent-field theory. In: *J. Chem. Phys.* 118 (2003), S. 8611–8620
- [12] Q-CHEM, INC.: *Q-Chem (Programmpaket)*. Entwicklungsversion, Berkeley, 2010
- [13] BOYS, S. F.: Electronic wave functions. I. A general method of calculation for the stationary states of any molecular system. In: *Proc. R. Soc. London, Ser. A* 200 (1950), S. 542–554
- [14] LÖWDIN, Per-Olov: On the non-orthogonality problem connected with the use of atomic wave functions in the theory of molecules and crystals. In: *J. Chem. Phys.* 18 (1950), S. 365–375
- [15] ALMLÖF, Jan ; FAEGRI JR., Knut ; KORSELL, Knut: Principles for a direct SCF approach to LCAO-MO ab-initio calculations. In: *J. Comput. Chem.* 3 (1982), S. 385–399
- [16] MARCO HÄSER ; REINHART AHLRICHS: Improvements on the direct SCF method. In: *J. Comput. Chem.* 10 (1989), S. 104–111
- [17] FLAIG, Denis ; OCHSENFELD, Christian: Combining the advantages of semi-direct schemes and linear-scaling self-consistent field methods. In: *Mol. Phys.* 108 (2010), S. 2725–2731

- [18] GREENGARD, Leslie F. ; ROKHLIN, Vladimir: A fast algorithm for particle simulations. In: *J. Comput. Phys.* 73 (1987), S. 325–348
- [19] MASLEN, Paul E. ; OCHSENFELD, Christian ; WHITE, Christopher A. ; LEE, Michael S. ; HEAD-GORDON, Martin: Locality and sparsity of ab initio one-particle density matrices and localized orbitals. In: *J. Phys. Chem. A* 102 (1998), S. 2215–2222
- [20] PULAY, Péter: Convergence acceleration of iterative sequences. the case of SCF iteration. In: *Chem. Phys. Lett.* 73 (1980), S. 393–398
- [21] PULAY, Péter: Improved SCF convergence acceleration. In: *J. Comput. Chem.* 3 (1982), S. 556–560
- [22] SELLERS, Harrell: The C²-DIIS convergence acceleration algorithm. In: *Int. J. Quantum Chem.* 45 (1993), S. 31–41
- [23] BOYS, S. F. ; BERNARDI, Fiorenza de: The calculation of small molecular interactions by the differences of separate total energies. Some procedures with reduced errors. In: *Mol. Phys.* 19 (1970), S. 440–467
- [24] WEBSTER, Robert G. (Hrsg.): *Encyclopedia of virology*. Bd. 1: [A-Hep]. 2. Aufl. London : Academic Press, 1999
- [25] FIELDS, Bernard N. (Hrsg.): *Fundamental virology*. 2. Aufl. New York : Raven Press, 1991
- [26] MARTTILA, Marko ; PERSSON, David ; GUSTAFSSON, Dan ; LISZEWSKI, M. K. ; ATKINSON, John P. ; WADELL, Goran ; ARNBERG, Niklas: CD46 is a cellular receptor for all species B adenoviruses except types 3 and 7. In: *J. Virol.* 79 (2005), S. 14429–14436
- [27] PERSSON, B. D. ; REITER, Dirk M. ; MARTTILA, Marko ; MEI, Ya-Fang ; CASASNOVAS, Jose M. ; ARNBERG, Niklas ; STEHLE, Thilo: Adenovirus type 11 binding alters the conformation of its receptor CD46. In: *Nat. Struct. Mol. Biol.* 14 (2007), S. 164–166

- [28] PERSSON, B. D. ; MÜLLER, Steffen ; REITER, Dirk M. ; SCHMITT, Benedikt B. T. ; MARTTILA, Marko ; SUMOWSKI, Chris V. ; SCHWEIZER, Sabine ; SCHEU, Ulrike ; OCHSENFELD, Christian ; ARNBERG, Niklas ; STEHLE, Thilo: An arginine switch in the species B adenovirus knob determines high-affinity engagement of cellular receptor CD46. In: *J. Virol.* 83 (2009), S. 673–686
- [29] GAGGAR, Anuj ; SHAYAKHMETOV, Dmitry M. ; LIEBER, André: CD46 is a cellular receptor for group B adenoviruses. In: *Nat. Med.* 9 (2003), S. 1408–1412
- [30] SEGERMAN, Anna ; ATKINSON, John P. ; MARTTILA, Marko ; DENNERQUIST, Veronica ; WADELL, Goran ; ARNBERG, Niklas: Adenovirus type 11 uses CD46 as a cellular receptor. In: *J. Virol.* 77 (2003), S. 9183–9191
- [31] SEGERMAN, Anna ; ARNBERG, Niklas ; ERIKSON, Anders ; LINDMAN, Kristina ; WADELL, Goran: There are two different species B adenovirus receptors: sBAR, common to species B1 and B2 adenoviruses, and sB2AR, exclusively used by species B2 adenoviruses. In: *J. Virol.* 77 (2003), S. 1157–1162
- [32] SHERRILL, C. D.: Frontiers in electronic structure theory. In: *J. Chem. Phys.* 132 (2010), S. 110902
- [33] DUNNING, Thom H. Jr.: Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. I. The atoms boron through neon and hydrogen. In: *J. Chem. Phys.* 90 (1989), S. 1007–1023
- [34] WOON, David E. ; DUNNING, Thom H. Jr.: Gaussian basis sets for use in correlated molecular calculations. III. The atoms aluminum through argon. In: *J. Chem. Phys.* 98 (1993), S. 1358–1371
- [35] SCHÄFER, Ansgar ; HORN, Hans ; AHLRICHS, Reinhart: Fully optimized contracted Gaussian basis sets for atoms Li to Kr. In: *J. Chem. Phys.* 97 (1992), S. 2571–2577

- [36] KENDALL, R. A. ; DUNNING, T. H. ; HARRISON, R. J.: Electron-affinities of the 1st-row atoms revisited - systematic basis-sets and wave-functions. In: *J. Chem. Phys.* 96 (1992), S. 6796–6806
- [37] GRIMME, S.: Accurate description of van der Waals complexes by density functional theory including empirical corrections. In: *J. Comput. Chem.* 25 (2004), S. 1463–1473
- [38] MACKERELL, A. D. ; BASHFORD, D. ; BELLOTT ; DUNBRACK, R. L. ; EVANSECK, J. D. ; FIELD, M. J. ; FISCHER, S. ; GAO, J. ; GUO, H. ; HA, S. ; JOSEPH-MCCARTHY, D. ; KUCHNIR, L. ; KUCZERA, K. ; LAU, F. T. K. ; MATTOS, C. ; MICHNICK, S. ; NGO, T. ; NGUYEN, D. T. ; PRODHOM, B. ; REIHER, W. E. ; ROUX, B. ; SCHLENKRICH, M. ; SMITH, J. C. ; STOTE, R. ; STRAUB, J. ; WATANABE, M. ; WIORKIEWICZ-KUCZERA, J. ; YIN, D. ; KARPLUS, M.: All-atom empirical potential for molecular modeling and dynamics studies of proteins. In: *J. Phys. Chem. B* 102 (1998), S. 3586–3616
- [39] SUMOWSKI, Chris V. ; SCHMITT, Benedikt B. T. ; SCHWEIZER, Sabine ; OCHSENFELD, Christian: Quantum-chemical and combined quantum-chemical/molecular-mechanical studies on the stabilization of a twin arginine pair in adenovirus Ad11. In: *Angew. Chem.* 122 (2010), Nr. 51, S. 10147–10151
- [40] MURSHUDOV, Garib N. ; VAGIN, Alexei A. ; DODSON, Eleanor J.: Refinement of macromolecular structures by the maximum-likelihood method. In: *Acta Crystallogr. D* 53 (1997), S. 240–255
- [41] COLLABORATIVE COMPUTING PROJECT NO. 4: The CCP4 suite: Programs for protein crystallography. In: *Acta Crystallogr. D* 50 (1994), S. 760–763
- [42] SCHRÖDINGER, INC.: *Maestro 7.5 (Programmpaket)*. Portland, 2005
- [43] WEIGEND, Florian ; AHLRICHS, Reinhart: Balanced basis sets of split valence, triple zeta valence and quadruple zeta valence quality for H to

- Rn: Design and assessment of accuracy. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 7 (2005), S. 3297–3305
- [44] FEYEREISEN, Martin ; FITZGERALD, George ; KOMORNICKI, Andrew: Use of approximate integrals in ab initio theory. An application in MP2 energy calculation. In: *Chem. Phys. Lett.* 208 (1993), S. 359–363
- [45] WEIGEND, Florian ; HÄSER, Marco ; PATZELT, Holger ; AHLRICHS, Reinhart: RI-MP2: optimized auxiliary basis sets and demonstration of efficiency. In: *Chem. Phys. Lett.* 294 (1998), S. 143–152
- [46] WEIGEND, Florian ; KÖHN, Andreas ; HÄTTIG, Christof: Efficient use of the correlation consistent basis sets in resolution of the identity MP2 calculations. In: *J. Chem. Phys.* 116 (2002), S. 3175–3183
- [47] HÄTTIG, Christof: Optimization of auxiliary basis sets for RI-MP2 and RI-CC2 calculations: Core-valence and quintuple-zeta basis sets for H to Ar and QZVPP basis sets for Li to Kr. In: *Phys. Chem. Chem. Phys.* 7 (2005), S. 59–66
- [48] VRIES, Alex H. ; SHERWOOD, Paul ; COLLINS, Simon J. ; RIGBY, Anthony M. ; RIGUTTO, Marcello ; KRAMER, Gert J.: Zeolite structure and reactivity by combined quantum-chemical-classical calculations. In: *J. Phys. Chem. B* 103 (1999), S. 6133–6141
- [49] SHERWOOD, Paul ; VRIES, Alex H. ; GUEST, Martyn F. ; SCHRECKENBACH, Georg ; CATLOW, C. Richard A. ; FRENCH, Samuel A. ; SOKOL, Alexey A. ; BROMLEY, Stefan T. ; THIEL, Walter ; TURNER, Alex J. ; BILLETER, Salomon ; TERSTEGEN, Frank ; THIEL, Stephan ; KENDRICK, John ; ROGERS, Stephen C. ; CASCI, John ; WATSON, Mike ; KING, Frank ; KARLSEN, Elly ; SJØVOLL, Merethe ; FAHMI, Adil ; SCHÄFER, Ansgar ; LENNARTZ, Christian: QUASI: A general purpose implementation of the QM/MM approach and its application to problems in catalysis. In: *J. Mol. Struct. (THEOCHEM)* 632 (2003), S. 1–28

- [50] BROOKS, Bernard R. ; BRUCCOLERI, Robert E. ; OLAFSON, Barry D. ; STATES, David J. ; SWAMINATHAN, S. ; KARPLUS, Martin: CHARMM: A program for macromolecular energy, minimization, and dynamics calculations. In: *J. Comput. Chem.* 4 (1983), S. 187–217
- [51] MACKEREL JR., Alexander D. ; BROOKS III, Charles L. ; NILSSON, L. ; ROUX, B. ; WON, Y. ; KARPLUS, Martin: CHARMM: The energy function and its parameterization with an overview of the program. In: SCHLEYER, PAUL V. R. (Hrsg.) ; ET AL. (Hrsg.): *The encyclopedia of computational chemistry* Bd. 1. Chichester : Wiley, 1998, S. 271–277
- [52] SMITH, W. ; FORESTER, T. R.: DL_POLY_2.0: A general-purpose parallel molecular dynamics simulation package. In: *J. Mol. Graphics* 14 (1996), S. 136–141
- [53] STRAIN, Matthew C. ; SCUSERIA, Gustavo E. ; FRISCH, Michael J.: Achieving linear scaling for the electronic quantum coulomb problem. In: *Science* 271 (1996), S. 51–53
- [54] SCHWEGLER, Eric ; CHALLACOMBE, Matt: Linear scaling computation of the Hartree-Fock exchange matrix. In: *J. Chem. Phys.* 105 (1996), S. 2726–2734
- [55] INTEL CORP.: *Math Kernel Library Ver. 9.1.021*. (Programmbibliothek), 2007
- [56] MCWEENY, Roy: Some recent advances in density matrix theory. In: *Rev. Mod. Phys.* 32 (1960), S. 335–369
- [57] v. NEUMANN, John: Wahrscheinlichkeitstheoretischer Aufbau der Quantenmechanik. In: *Nachr. Ges. Wiss. Göttingen, Math.-Phys. Kl.* 1927 (1927), S. 245–272
- [58] DIRAC, Paul A. M.: Note on exchange phenomena in the Thomas atom. In: *Math. Proc. Cambridge Philos. Soc.* 26 (1930), S. 376–385

- [59] HEAD-GORDON, Martin ; SHAO, Yihan ; SARAVANAN, Chandra ; WHITE, Christopher A.: Curvy steps for density matrix based energy minimization: tensor formulation and toy applications. In: *Mol. Phys.* 101 (2003), S. 37–43
- [60] KUSSMANN, Jörg ; OCHSENFELD, Christian: Linear-scaling method for calculating nuclear magnetic resonance chemical shifts using gauge-including atomic orbitals within Hartree-Fock and density-functional theory. In: *J. Chem. Phys.* 127 (2007)
- [61] EDELMAN, Alan ; ARIAS, Tomás A. ; SMITH, Steven T.: The geometry of algorithms with orthogonality constraints. In: *SIAM J. Mat. Anal. Appl.* 20 (1998), S. 303–353
- [62] LI, X.-P. ; NUNES, R. W. ; VANDERBILT, David: Density-matrix electronic-structure method with linear system-size scaling. In: *Phys. Rev. B* 47 (1993), S. 10891–10894
- [63] NUNES, R. W. ; VANDERBILT, David: Generalization of the density-matrix method to a nonorthogonal basis. In: *Phys. Rev. B* 50 (1994), S. 17611–17614
- [64] DAW, Murray S.: Model for energetics of solids based on the density matrix. In: *Phys. Rev. B* 47 (1993), S. 10895–10898
- [65] OCHSENFELD, Christian ; HEAD-GORDON, Martin: A reformulation of the coupled perturbed self-consistent field equations entirely within a local atomic orbital density matrix-based scheme. In: *Chem. Phys. Lett.* 270 (1997), S. 399–405
- [66] MILLAM, J. M. ; SCUSERIA, G. E.: Linear scaling conjugate gradient density matrix search as an alternative to diagonalization for first principles electronic structure calculations. In: *J. Chem. Phys.* 106 (1997), S. 5569–5577

- [67] CHALLACOMBE, M: A simplified density matrix minimization for linear scaling self-consistent field theory. In: *J. Chem. Phys.* 110 (1999), S. 2332–2342
- [68] HELGAKER, Trygve ; LARSEN, Helena ; OLSEN, Jeppe ; JØRGENSEN, Poul: Direct optimization of the AO density matrix in Hartree-Fock and Kohn-Sham theories. In: *Chem. Phys. Lett.* 327 (2000), S. 397–403
- [69] LARSEN, Helena ; OLSEN, Jeppe ; JØRGENSEN, Poul ; HELGAKER, Trygve: Direct optimization of the atomic-orbital density matrix using the conjugate-gradient method with a multilevel preconditioner. In: *J. Chem. Phys.* 115 (2001), S. 9685–9697
- [70] SHAO, Yihan ; SARAVANAN, Chandra ; HEAD-GORDON, Martin ; WHITE, Christopher A.: Curvy steps for density matrix-based energy minimization: Application to large-scale self-consistent-field calculations. In: *J. Chem. Phys.* 118 (2003), S. 6144–6151
- [71] SAUNDERS, V. R. ; HILLIER, I. H.: A "Level-Shifting" method for converging closed shell Hartree-Fock wave functions. In: *Int. J. Quantum Chem.* 7 (1973), S. 699–705
- [72] KUDIN, Konstantin N. ; SCUSERIA, Gustavo E. ; CANCÈS, Eric: A black-box self-consistent field convergence algorithm: One step closer. In: *J. Chem. Phys.* 116 (2002), S. 8255–8261
- [73] HOHENBERG, Pierre ; KOHN, Walter: Inhomogeneous electron gas. In: *Phys. Rev.* 136 (1964), S. B864–B871
- [74] KOHN, Walter ; SHAM, Lu J.: Self-consistent equations including exchange and correlation effects. In: *Phys. Rev.* 140 (1965), S. A1133–A1138
- [75] GEIGER, Carl ; KANZOW, Christian: *Theorie und Numerik restringierter Optimierungsaufgaben.* Springer, 2002

- [76] SUTTON, Adrian P. ; FINNIS, Mike W. ; PETTIFOR, David G. ; OHTA, Y.: The tight-binding bond model. In: *J. Phys. C: Solid State Phys.* 21 (1988), S. 35–66
- [77] KUSSMANN, Jörg: *Development of linear scaling ab initio methods based on electron density matrices. Entwicklung linear skalierender ab initio Methoden basierend auf Elektronendichtematrizen*, Universität Tübingen, Diss., 2006
- [78] OCHSENFELD, Christian: *persönliche Mitteilung*. 2009
- [79] DOUADY, J. ; ELLINGER, Y. ; SUBRA, R. ; LEVY, B.: Exponential transformation of molecular orbitals: A quadratically convergent SCF procedure. I. General formulation and application to closed-shell ground states. In: *J. Chem. Phys.* 72 (1980), S. 1452–1462
- [80] BACSKAY, George B.: A quadratically convergent Hartree–Fock (QC-SCF) method. Application to closed shell systems. In: *Chem. Phys.* 61 (1981), S. 385–404
- [81] MILLAM, John M. ; SCUSERIA, Gustavo E.: Linear scaling conjugate gradient density matrix search as an alternative to diagonalization for first principles electronic structure calculations. In: *J. Chem. Phys.* 106 (1997), S. 5569–5577
- [82] CHALLACOMBE, Matt: A simplified density matrix minimization for linear scaling self-consistent field theory. In: *J. Chem. Phys.* 110 (1999), S. 2332–2342
- [83] WEISS, George H. ; MARADUDIN, Alexei A.: The Baker-Hausdorff formula and a problem in crystal physics. In: *J. Math. Phys.* 3 (1962), S. 771–777
- [84] BAER, Roi ; HEAD-GORDON, Martin: Chebyshev expansion methods for electronic structure calculations on large molecular systems. In: *J. Chem. Phys.* 107 (1997), S. 10003–10013

- [85] PALSER, Adam H. R. ; MANOLOPOULOS, David E.: Canonical purification of the density matrix in electronic-structure theory. In: *Phys. Rev. B* 58 (1998), S. 12704–12711
- [86] DANIELS, Andrew D. ; SCUSERIA, Gustavo E.: What is the best alternative to diagonalization of the Hamiltonian in large scale semiempirical calculations? In: *J. Chem. Phys.* 110 (1999), S. 1321–1328
- [87] PARLETT, Beresford N.: *The symmetric eigenvalue problem*. Englewood Cliffs, NJ : Prentice-Hall, 1980 (Prentice-Hall series in computational mathematics)
- [88] SCHWEIZER, Sabine ; KUSSMANN, Jörg ; DOSER, Bernd ; OCHSENFELD, Christian: Linear-scaling Cholesky decomposition. In: *J. Comput. Chem.* 29 (2008), S. 1004–1010
- [89] BINKLEY, J. S. ; POPLE, John A. ; HEHRE, Warren J.: Self-consistent molecular-orbital methods. 21. Small split-valence basis-sets for 1st-row elements. In: *J. Am. Chem. Soc.* 102 (1980), S. 939–947
- [90] HEHRE, Warren J. ; DITCHFIELD, Robert ; POPLE, John A.: Self-consistent molecular-orbital methods. 12. Further extensions of gaussian-type basis sets for use in molecular-orbital studies of organic molecules. In: *J. Chem. Phys.* 56 (1972), S. 2257–2261
- [91] OBARA, Shigeru ; SAIKA, A.: Efficient recursive computation of molecular integrals over cartesian gaussian functions. In: *J. Chem. Phys.* 84 (1986), S. 3963–3974
- [92] MCMURCHIE, Larry E. ; DAVIDSON, Ernest R.: One-electron and 2-electron integrals over cartesian gaussian functions. In: *J. Comput. Phys.* 26 (1978), S. 218–231
- [93] GILL, Peter M. W. ; POPLE, John A.: The PRISM algorithm for 2-electron integrals. In: *Int. J. Quantum Chem.* 40 (1991), S. 753–772

- [94] HEAD-GORDON, Martin ; POPLE, John A.: A method for 2-electron gaussian integral and integral derivative evaluation using recurrence relations. In: *J. Chem. Phys.* 89 (1988), S. 5777–5786
- [95] JANSEN, Laurens: Tensor formalism for coulomb interactions and asymptotic properties of multipole expansions. In: *Phys. Rev.* 110 (1958), S. 661–669
- [96] SCHWEGLER, Eric ; CHALLACOMBE, Matt: Linear scaling computation of the Fock matrix. IV. Multipole accelerated formation of the exchange matrix. In: *J. Chem. Phys.* 111 (1999), S. 6223–6229
- [97] CIPRIANI, Joseph ; SILVI, Bernard: Cartesian expressions for electric multipole moment operators. In: *J. Mol. Phys.* 45 (1982), S. 259–272
- [98] CHALLACOMBE, Matt ; SCHWEGLER, Eric ; ALMLÖF, Jan: Recurrence relations for calculation of the cartesian multipole tensor. In: *Chem. Phys. Lett.* 241 (1995), S. 67–72