

Kapitel 1

Einleitung

Die experimentelle Untersuchung mechanischer Eigenschaften von Lipidmembranen durch K.S. Cole beginnt im Jahr 1932 mit Seeigeleiern [1]. Kurze Zeit später, bereits 1939 werden Zellen menschlicher roter Blutkörperchen das vorwiegende Untersuchungsobjekt [1]. Die Membran der Erythrozyten bleibt lange Zeit in dieser Rolle. Erst in den siebziger Jahren beginnt die mechanische Untersuchung von chemisch besser definierten und daher besser kontrollierbaren Lipidgemischen, bis hin zur Untersuchung einkomponentiger Lipidmembranen. Die Eigenschaften solcher Modellmembranen wollen wir hier genauer erörtern.

Wir beginnen unsere Einführung mit einer Beschreibung von Lipidmembranen und deren für uns wichtige Verhaltenscharakteristika. Der darauffolgende Abschnitt ist der experimentell gefundenen Überstruktur gewidmet. Dort zeigen wir einige Bilder, um eine Vorstellung von deren Aussehen zu geben. In einem letzten Abschnitt geben wir einen Überblick über das Ziel und den Aufbau der Arbeit.

1.1 Lipidmembranen

Das Verhalten von Lipidmembranen lässt sich aufgrund der Eigenschaften ihrer einzelnen Moleküle verstehen. Daher beginnen wir mit einer Beschreibung dieser Moleküle. Durch den Prozess der Selbstaggregation einzelner Moleküle entstehen Systeme mit mesoskopischer Ausdehnung, im Längenbereich zwischen einem Nanometer und einem Mikrometer. Dabei sind für uns im Rahmen dieser Arbeit lamellare Doppelschichtmembranen von Interesse. Deren Eigenschaften beschreiben wir, bevor wir kurz auf die biologische Zellmembran eingehen.

1.1.1 Amphiphile Moleküle

In der Natur gibt es eine grosse Vielzahl von verschiedenen Lipiden,¹ die üblicherweise einzelnen Klassen zugeordnet werden. Die wichtigsten Lipide, die in biologischen Membranen vorkommen, werden den Glycerophospholipiden zugeordnet [3]. Greifen wir uns aus dieser Klasse die Gruppe der Phospholipide heraus und zeigen an deren Beispiel das Charakteristische von Lipidmolekülen im Allgemeinen.

Die Moleküle der Phospholipide sind gekennzeichnet durch eine phosphathaltige Kopfgruppe, an der über ein Glycerin-Rückgrat zwei lange Kohlenwasserstoff-Ketten angehängt

¹In [2] lesen wir die allgemeine Definition: „Lipide (von griech.: lipos = Speck) Sammelbezeichnung für strukturell sehr unterschiedliche, in allen Zellen vorkommende Stoffe mit übereinstimmenden Lsg.-Eig. . . .“.

sind (Abb. 1.1). Es ist die Kopfgruppe, die die Zugehörigkeit von Lipidmolekülen zu den oben erwähnten Klassen definiert. Aus den für alle Phospholipide gemeinsamen Molekülteilen entsteht eine einzelne Lipidart durch Erweiterung des Kopfes um eine zusätzliche chemische Gruppe. Als wichtige Beispiele kommen dafür Cholin (Abb. 1.1) oder Ethanolamin in Frage [3] (Phosphatidylcholin wird in der Folge mit PC und Phosphatidylethanolamin mit PE abgekürzt). Im Falle von Phosphatidylcholin wird die negative Ladung der Kopfgruppe kompensiert durch eine positive Ladung des Cholins, was zu einem Dipolmoment der gesamten Kopfgruppe führt. Allgemein gibt es polare, aber auch negativ und positiv geladene Lipide.

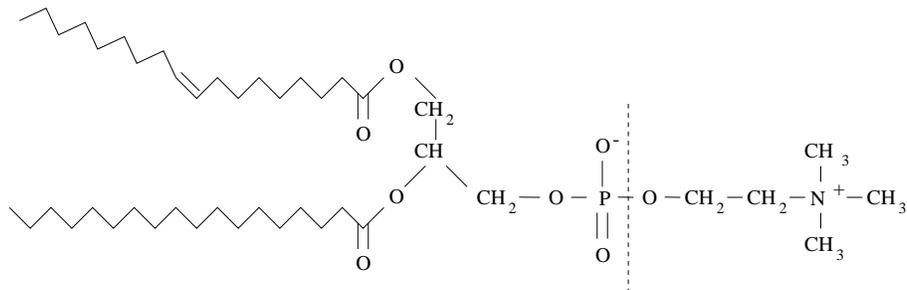


Abbildung 1.1: Das Molekül des Phospholipids Phosphatidylcholin [3]. Die gestrichelte Linie zwischen Phosphor und Sauerstoff gibt die Trennlinie zwischen dem Molekülteil, der für die meisten Phospholipide gleich ist, und der aufgesetzten Cholingruppe an. An den Knickpunkten der Ketten sitzt jeweils ein Kohlenwasserstoff-Monomer. Die Doppelbindung der oberen Kette deutet auf eine ungesättigte Fettsäure hin.

Aus dieser Tatsache folgt die erste grundlegende Eigenschaft von Lipidmolekülen. Beachten wir nämlich, dass allgemein polare und ionische Substanzen sehr gut in Wasser gelöst werden können, so ist klar, dass die polaren und geladenen Köpfe der Lipidmoleküle sich durch eine sehr gute Wasserlöslichkeit auszeichnen [4]. Aufgrund dieser Eigenschaft werden die Köpfe der Lipidmoleküle „hydrophil“ genannt.

Die Kohlenwasserstoffketten einzelner Lipidarten variieren stark in ihrer Länge. Dabei haben die Ketten bei den Phospholipiden fast immer eine gerade Anzahl von Kohlenstoffatomen, die zwischen 14 und 24 liegt. Auch die Anzahl ihrer ungesättigten Fettsäurebindungen ist sehr unterschiedlich, allerdings meist gering. Eine ungesättigte Fettsäurebindung ist eine Doppelbindung zwischen zwei Kohlenstoffatomen in der Kette. Bei Phospholipiden macht sie sich meist durch einen Knick in der Kette bemerkbar.

Die Kohlenwasserstoffketten von Lipiden sind nichtpolar und zeichnen sich dadurch aus, dass sie zwar in den ebenfalls nichtpolaren Lösungsmitteln Alkohol, Äther und vielen weiteren löslich sind, nur nicht in Wasser. Diese Tatsache hängt mit der Struktur der Wassermoleküle und der Stärke ihrer Anziehung untereinander mittels der Wasserstoffbrückenbindung zusammen. Die Anwesenheit eines Stoffes in Wasser erzwingt ein Aufbrechen der Wasserstoffbrückenbindungen und ein Umstrukturieren der Wassermoleküle um den Stoff herum. Diese erzwungene Neuordnung fällt entropisch ungünstiger aus im Vergleich zur ungestörten Anordnung. Während bei polaren und ionischen Stoffen die Wassermoleküle den entstehenden Entropieverlust durch starke Bindungen kompensieren können, ist diese Möglichkeit bei nichtpolaren Stoffen nicht gegeben. Die nichtpolaren Kohlenwasserstoffketten von Lipiden werden von Wasser abgestossen [4]. Aufgrund dieser Tatsache werden die Fettsäureketten „hydrophob“ genannt. Dies ist die zweite wichtige Eigenschaft von Lipidmolekülen.

Lipide sind Stoffe, bestehend aus einem polaren oder ionischen und somit wasserlöslichen

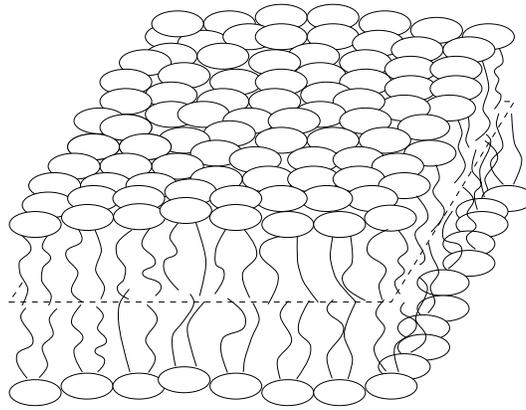


Abbildung 1.2: Darstellung einer Doppelschichtmembran: Hier und im Folgenden werden Lipidmoleküle schematisch dargestellt durch runde Köpfe, die für die polaren oder ionischen Anteile des Moleküls stehen, und durch zwei Beinchen, die die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten repräsentieren.

Teil, und einem Teil, der in Wasser aufgrund entropischer Abstossung nicht gelöst werden kann. Moleküle mit dieser dualen Eigenschaft der Wasserlöslichkeit heissen „amphiphil“. Dabei ist wichtig, dass sich die Unlöslichkeit der hydrophoben Ketten allein auf Wasser beschränkt und nicht auf nichtpolare Lösungsmittel übertragen werden kann. Stoffe, deren molekulare Wechselwirkung untereinander derart stark anziehend ist, dass sie feste Klumpen bilden, lassen sich in keinem Lösungsmittel lösen. Diese Situation ist bei amphiphilen Molekülen anders. Zwischen ihren hydrophoben Ketten wirken keine anziehenden, effektiven Kräfte [4].

1.1.2 Selbstaggregation

Versuchen wir, amphiphile Moleküle in Wasser zu lösen, so haben sie die Möglichkeit, sich zusammen zu schliessen, wobei die polaren Köpfe, dem Wasser zugekehrt, die nichtpolaren Molekülteile vor dem Wasser schützen. Bei dieser Art der Selbstaggregation gibt es mehrere Konfigurationsgeometrien. Für eine Übersicht über die wichtigsten auftretenden Phasen verweisen wir auf [5] und die dort zitierte Literatur.

Im Rahmen dieser Arbeit interessieren wir uns speziell für die Bildung von lamellaren Doppelschichten. Lipiddoppelschichtmembranen bestehen aus einer Anordnung von Lipidmolekülen zweier gespiegelt aufeinander liegender Monoschichten. Die eine Monoschicht besteht aus einer lateralen Ansammlung von Molekülen, derart, dass die Köpfe sämtlicher Moleküle in die gleiche Richtung orientiert sind. Dadurch liegen die hydrophilen Teile der Monoschicht in ein und derselben Fläche angeordnet, im Kontakt mit Wasser. Zerlegen wir die Kohlenwasserstoffketten ihrer Länge nach in einzelne Segmente, so liegen auch diese jeweils in Flächen, geschichtet untereinander. Spiegeln wir die erste Monoschicht an der Fläche, gebildet durch die Enden der Ketten, so entsteht eine zweite Monoschicht und zusammen bilden sie die Doppelschichtmembran (Abb. 1.2). Die Dicke einer solchen Doppelschichtmembran wird üblicherweise als $D = 4\text{nm}$ angenommen.

Die Doppelschichtmembran erfüllt die Eigenschaft, dass einerseits die hydrophilen Lipidköpfe dem Wasser zugekehrt liegen, mit diesem in Kontakt. Die hydrophoben Fettsäureketten andererseits liegen durch die Köpfe geschützt, trocken im Innern der Membran. Um

offene Ränder an den Seiten zu vermeiden (Abb. 1.2), schliessen sich Bilschichtmembranen zu geschlossenen Flächen zusammen. Die Membranfläche definiert dadurch ein mit Wasser gefülltes Volumen, das sich in einer Wasserumgebung befindet. Ist die Topologie einer solchen Kammer die einer Kugel, so sprechen wir von „Vesikeln“.² Befinden sich mehrere Vesikel ineinander in einer Art Zwiebelstruktur, so sprechen wir von „Liposomen“.

1.1.3 Modellmembranen

Beachten wir, was wir in Unterabschnitt 1.1.1 über die Wechselwirkung der Ketten untereinander sagen. Die Ketten amphiphiler Moleküle ziehen sich nicht an, sondern stossen sich im Gegenteil gegenseitig ab. Trotzdem werden sie aufgrund der Abstossung des Wassers gezwungen, sich selbst so anzuordnen, dass sie sich in ständigem Kontakt miteinander befinden. Diese beiden Tatsachen zusammengenommen lassen verständlich erscheinen, warum Lipidmembranen dazu neigen, in einem flüssigen und deformierbaren Zustand zu bleiben [4]. Die im Rahmen dieser Arbeit zu betrachtenden Lipiddoppelschichten sind leicht deformierbare, zweidimensionale Flüssigkeiten. Sie werden passenderweise als zweidimensionales Kontinuum beschrieben, mit Isotropie in ihrer Ausbreitungsebene [1].

Unter den Deformationsmöglichkeiten der Membran ist an dieser Stelle Biegung zu nennen. Wir interessieren uns für Membranen, deren Biegeenergie pro Fläche sich mit Hilfe des Helfrich–Hamiltonian [6]

$$g = \frac{1}{2}\kappa_0(J - c_0)^2 + \bar{\kappa}K \quad (1.1)$$

ausdrücken lässt,³ wobei κ_0 und $\bar{\kappa}$ die Module der Biegesteifigkeit genannt werden und die Krümmung der Fläche durch die die mittlere Krümmung $J = c_1 + c_2$ und die Gauss'sche Krümmung $K = c_1 \cdot c_2$ charakterisiert wird (c_1 und c_2 sind die beiden Hauptkrümmungen eines Punktes der Fläche).

Die Grösse des Moduls κ_0 ist über experimentelle Messungen zugänglich. Experimente mit mikroskopisch kleinen Pipetten, mit deren Hilfe Vesikel mit veränderlichem Druck angesaugt werden, liefern typischerweise Werte von $\kappa_0 \lesssim 25kT$ für eine breite Palette unterschiedlicher Lipidsorten [7], wobei k für die Boltzmann–Konstante und T für die Zimmertemperatur stehen. Diese geringe Grösse der Biegesteifigkeit führt bei Zimmertemperatur dazu, dass unter dem Lichtmikroskop leichte Fluktuationsbewegungen von im Mittel flachen Membranen wahrgenommen werden können.⁴ Diese Fluktuationen werden „Undulationen“ genannt.

Eine zweite Deformationseigenschaft unserer Modellmembranen ist dadurch gegeben, dass ihr Volumen bei Deformation konstant bleibt. Neben dieser Volumenkonstanz fällt auch ihre stark eingeschränkte Dehnbarkeit in lateraler Richtung auf [1]. Als letzte wichtige mechanische Eigenschaft ist das verschwindend kleine Schermodul zu nennen [1]. Wie bei aus dem Alltag bekannten dreidimensionalen Flüssigkeiten ist es bei den von uns betrachteten Lipidmembranen nicht möglich, Scherdeformationen zu erzeugen.

²Die Topologie einer Kugel ist nicht die einzige, die Vesikel annehmen können. Darauf wollen wir hier aber nicht eingehen.

³Wir interessieren uns nur für den Fall ohne spontane Krümmung $c_0 = 0$.

⁴Diese leichten Bewegungen werden in der englischsprachigen Literatur mit dem Wort „flickering“ umschrieben.

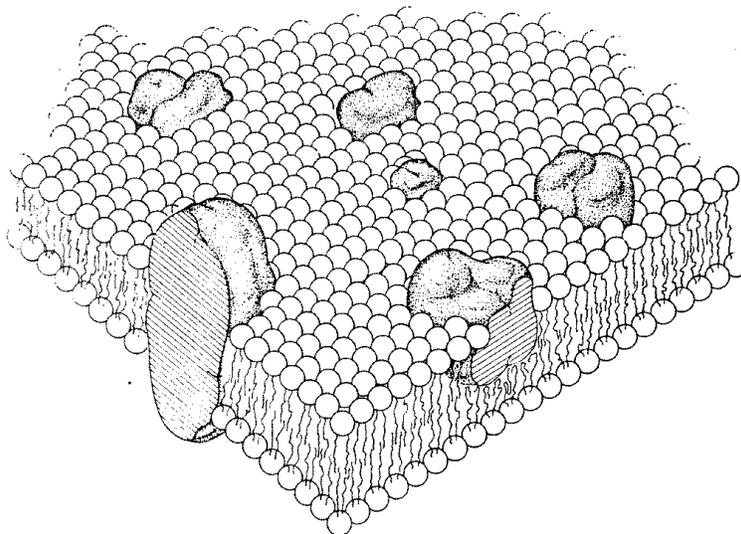


Abbildung 1.3: Die Zellmembran im flüssigen Mosaik-Modell von Singer und Nicolson, entnommen aus [9].

1.1.4 Biologische Zellmembranen

Lipiden kommt eine wichtige Rolle bei der Entstehung des Lebens auf unserem Planeten zu. Wie bereits erwähnt (Unterabschnitt 1.1.2), definiert eine geschlossene Vesikel eine Grenzschicht zwischen dem Innern einer Kugel und ihrer äusseren Umgebung. Die biologische Zelle ist in ihrem idealisierten Fall eine solche Kugel, die abgegrenzt wird von einer Lipiddoppelschichtmembran.

Alle heute bekannten biologischen Zellen sind von einer Plasmamembran umgeben [8]. Die Plasmamembran ist zusammengesetzt aus Lipiden und Proteinen. Zur Beschreibung ihrer Anordnung dient das flüssige Mosaik-Modell von Singer und Nicolson [9]. Bei diesem Modell ist die flüssige Lipiddoppelschicht Trägerin von in ihr eingebetteten und auf ihr schwimmenden Proteinen (Abb. 1.3). Der Anteil an Lipidmolekülen in der Zellmembran beträgt bei den meisten tierischen Zellen ungefähr 50% ihrer Masse. Dies entspricht etwa $5 \cdot 10^6$ Lipidmolekülen in $1 \mu\text{m}^2$ Membranfläche oder insgesamt ungefähr 10^9 Lipidmolekülen in der Plasmamembran einer kleinen Tierzelle [8].

Die Plasmamembran übernimmt die wichtige Funktion einer Kommunikationsschnittstelle der Zelle mit ihrer äusseren Umgebung. Die Lipidmoleküle wirken als Permeabilitätsbarrieren für Ionen und grössere Fremdmoleküle. Die Barriere schützt das Innere, u.a. die genetische Information der Zelle, vor unerwünschten Molekülen. Die in der flüssigen Membran eingebetteten Proteine und Kanäle ermöglichen durch die Lipiddoppelschicht einen kontrollierten Transport von Stoffen, die die Zelle benötigt [9].

Biologische Membranen bestehen nicht aus nur einer Lipidsorte, sondern sind Gemische aus verschiedenen Sorten. Dabei kann eine einzige Membran aus über einhundert verschiedenen Lipidarten bestehen. Die Plasmamembran jeder Zellart besteht, festgelegt über die Funktion der Zelle, aus einer spezifischen Lipid- und Proteinzusammensetzung. Es ist diese Zusammensetzung und die daraus resultierende Funktion, die das aktuelle Forschungsinteresse weckt. Mit Hilfe künstlich erzeugter Lipidvesikeln entsprechender Mischung, in deren Inne-

res chemische Stoffe gelöst sind, lassen sich Organe gezielt und konzentriert medikamentös behandeln [10].⁵

1.2 Die Überstruktur

In einer Reihe von Veröffentlichungen [11, 12, 13, 14] beschreiben die Autoren Adhäsionsphänomene von in Wasser gequollenen Lipidmembranen. Dabei untersuchen sie sowohl einkomponentige Systeme von PC und PE, als auch häufig verwendete Lipidgemische, wobei sie die beim Quellen entstehenden Strukturen mit Hilfe eines Phasenkontrast-Lichtmikroskops beobachten. Unterschiedliche Überlegungen und damit verbundene Abschätzungen führen sie auf einen Widerspruch, der auf das Vorhandensein einer unter dem Lichtmikroskop unsichtbaren Überschussfläche hinweist. Die postulierte Struktur, die ein verstecktes Membranflächenreservoir darstellt, nennen sie „Überstruktur“.

Die durch Überstruktur gespeicherte Überschussfläche ist durch ihren Betrag deutlich von derjenigen unterscheidbar, die die Membran aufgrund von Undulationen speichern kann. Bei Undulationen handelt es sich um Flächenverhältnisse von $A_{\text{real}}/A_{\text{proj}} \leq 1.05$, wobei A_{real} die reale Fläche der Membran darstellt und A_{proj} die Grösse ihrer Projektionsfläche, d.h. der Betrag in einer Fläche, um die die Membran im Mittel unduliert. Das zu erwartende Flächenreservoir der Überstruktur lässt deutlich höhere Beträge von bis zu $A_{\text{real}}/A_{\text{proj}} \approx 1.5$ erwarten. Weiter charakterisieren die Autoren die Überstruktur durch eine hohe Anfälligkeit auf laterale Spannungen. Bereits kleine Beträge lateraler Spannung gelten als ausreichend, die Rauigkeit der Membranfläche glatt zu ziehen und die Überschussfläche zum Verschwinden zu bringen. Somit ist klar, dass die Überstruktur als Membranreservoir der Membran fungiert.

An dieser Stelle wollen wir nicht näher auf die Versuche eingehen, die zum Postulieren der Überstruktur führen, sondern verweisen auf die Literatur. Ein ausführlicher Überblick zu den Experimenten und Überlegungen, die zu dem erwähnten Widerspruch führen, ist in [15] gegeben.

Da im Auflösungsbereich der Lichtmikroskopie kein Membranreservoir in Form einer Rauigkeit sichtbar ist, muss eine solche mittels Elektronenmikroskopie gesucht werden. Zu diesem Zweck werden zu Vesikeln gequollene Lipidmembranen in ihrer Wasserumgebung auf ein feinmaschiges Gitter aus Kupfer aufgetragen. Sie werden dort fixiert, indem sie eingefroren werden. Das Einfrieren geschieht sehr schnell, indem der am Kupfergitter hängende Wassertropfen in flüssigen Stickstoff oder flüssiges Äthanol getaucht wird. Von Zimmertemperatur ausgehend wird so innert Sekundenbruchteilen die Wasser-Lipid-Probe auf 76K abgeschreckt (Quenching). Die gefrorene Probe kann danach mittels eines Transmissions-Elektronenmikroskops betrachtet werden. Die beschriebene Methode wird mit der Abkürzung CryoTEM gekennzeichnet und wird in [16] beschrieben.

Zum ersten Mal gelingt die Entdeckung einer Vesikel mit Überstruktur auf Lipidmembranen aus gequollenem EYPC⁶ [17, 16, 18]. Die dabei sichtbare Rauigkeit weist einen hohen Grad an Unordnung auf, die auch mit dem Ausdruck „Körnigkeit“ umschrieben wird. In der Folge nennen wir dieses Muster die „ungeordnete Überstruktur“.

Die Membranfläche ist überzogen von Hoch- und Tiefpunkten, die über die Fläche verteilt

⁵In [10] wird u.a. auf eine gezielte Therapiemöglichkeit gegen Krebs eingegangen. Weiter ist der Einsatz von Liposomen in der Kosmetik aus der Werbung bekannt.

⁶EYPC steht für „egg yolk phosphatidylcholine“ und ist ein Gemisch aus den verschiedenen PC-Sorten des Eigelbs.

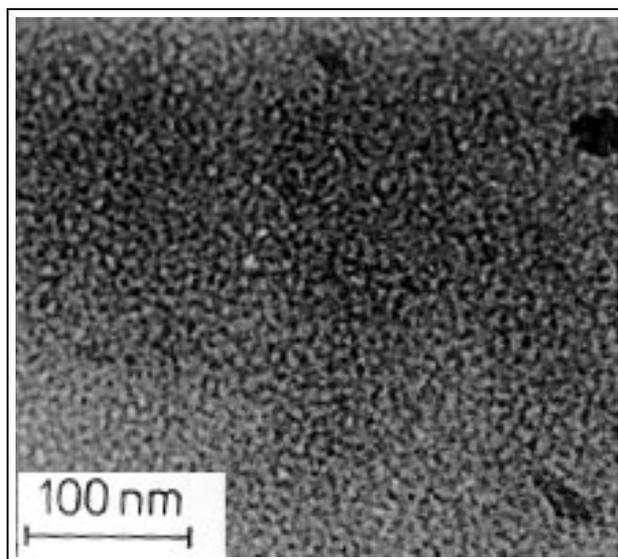


Abbildung 1.4: *Überstruktur auf einer Vesikel aus DOPC [19]. Wir interpretieren die hellen Flecken der Membran als Hoch-, bzw. Tiefpunkte der Fläche. Die schwarzen Linien kommen dadurch zustande, dass die Elektronen, mit deren Hilfe wir die Membran sichtbar machen, einen höheren Betrag an Lipidmaterial durchqueren müssen. Sie zeigen also an den Rändern der Extrempunkte steil zur Projektionsebene abfallende Membranflächenstücke an. Weiter gilt es bei den abgebildeten Aufnahmen zu beachten, dass sie eine Überlagerung der Überstruktur auf der Membranunterseite und ihrer Oberseite sind, was ihre Interpretation erschwert.*

sind und diese vollkommen bedecken. Das dabei entstehende Muster ist eine unregelmässige Anordnung von Extrempunkten, die zum Eindruck einer grossen Unordnung führen. Dabei schliessen sich die Hoch- und Tiefpunkte dieser Fläche zu kurzen Gratzügen zusammen, wodurch Linienstrukturen erkennbar werden. Entscheidend für die Stabilität der Überstruktur sind Sattelpunkte (siehe weiter unten), die durch geeignete Anordnung der Extrempunkte entstehen. Wir verwenden daher den Ausdruck „Sattelstruktur“ als Synonym zu dem der Überstruktur.

Mit DOPC (Dioleoylphosphatidylcholin) wird zum ersten Mal auf einem einkomponentigen Lipidsystem experimentell eine Überstruktur gefunden [20]. Auch dort, ähnlich zu den Bildern mit EYPC ist eine ausgeprägte, ungeordnete Sattelstruktur erkennbar (Abb. 1.4 und 1.5). Abstände zwischen den Hochpunkten oder zwischen den Tiefpunkten und somit Ausdehnungen von möglichen Einheitszellen liegen bei beiden Systemen bei $L \approx 6\text{nm}$. Der Betrag der Überschussfläche der sichtbaren Membranen kann mittels dieser Methoden nicht abgeschätzt werden.

Während durch das Abschrecken des Lipid–Wasser–Gemisches das Wasser, in dem sich die Lipidmembranen befinden, nur wenig in seiner Dichte ändert, kann die zu erwartende Volumenänderung der Lipiddoppelschicht zu einer nicht zu vernachlässigenden lateralen Spannung in der Vesikel führen. Dies kann teilweise zu einem Glattziehen der Membran und somit zu einem Verschwinden der Überstruktur führen [17]. Dennoch sind auch bei glattgezogenen Membranen Strukturen erkennbar, die auf das Vorhandensein von Sattelstrukturen hinweisen. So können Knicke, die mittels Krümmungsenergie der ersten Entwicklungsordnung (1.1)

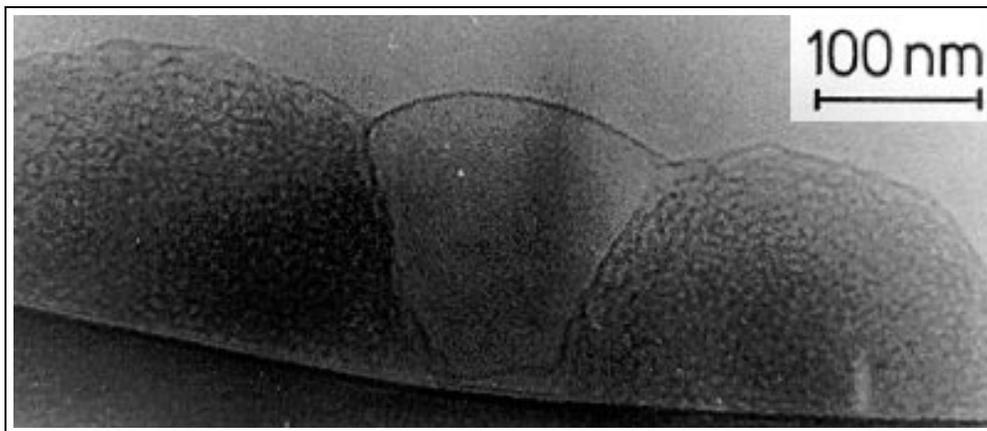


Abbildung 1.5: Überstruktur auf einer Vesikel mit DOPC [19, 20]. Interessant bei diesem Bild ist die Koexistenz von flacher Membran und von Membran mit Überstruktur. Die Interpretation des Bildes ist die gleiche wie in Abbildung 1.4.

nicht erklärt werden können, interpretiert werden als einzelne (vielleicht nach dem Einfrieren übriggebliebene) Sättel der Überstruktur (Abb. 1.6) [16].

In der Theorie lässt sich Überschussfläche herleiten durch analytische Rechnungen, die zu Termen höherer Krümmungsordnung als Entwicklung (1.1) führen [21]. Diese höheren Entwicklungsordnungen sagen die Bevorzugung von sattelförmig gekrümmten Flächen voraus, die durch die Ausbildung und geeignete Anordnung von Hoch- und Tiefpunkten zustande kommen. Bei starker Krümmung geht also die ebene Membran in einen Zustand über, der durch die Bildung von Sattelpunkten auf der Fläche gegenüber der flachen Membran energetisch begünstigt ist. Bei einer durch Überstruktur vollständig bedeckten Membran wird Fläche in erster Linie in den steil abfallenden Flanken der Hoch- und Tiefpunkte gespeichert.

Erste Computersimulationen bestätigen die analytischen Erwartungen [22]. Ausgehend von einer vorgegebenen, sattelförmigen Struktur lässt sich bei kleinen Flächen eine Anordnung von Hoch- und Tiefpunkten in einer streng tetragonalen Ordnung finden. Einerseits gelingt es aber in [22] nicht, von der ebenen Membran ausgehend, Sattelstruktur zu erzeugen und andererseits bleibt das Auftreten der ungeordneten Überstruktur ungewiss. Ein Vergleich mit den gefundenen experimentellen Bildern (Abb. 1.4 und 1.5) ist somit schwierig.

1.3 Aufbau der Arbeit

Das Ziel dieser Arbeit ist das Verständnis der experimentell gefundenen Überstruktur mittels Computersimulationen. Dabei stehen zwei Fragen im Zentrum des Interesses. Einerseits stellt sich die Frage nach den möglichen auftretenden Mustern der Überstruktur auf Lipidmembranen. Die Existenz einer streng tetragonalen Hoch- und Tiefpunktsanordnung muss dabei geklärt werden. Die experimentellen Bilder legen das Auftreten einer ungeordneten Überstruktur nahe. Es wird sich zeigen müssen, unter welchen Bedingungen solche Unordnung in der Simulation auftritt. Andererseits ist die Frage nach den Übergängen zwischen einer geordneten und einer ungeordneten Phase der Sattelstruktur von grossem Interesse. Die gesuchten Phasenübergänge kommen dabei nicht wie üblicherweise durch die Terme erster Entwicklungsordnung, sondern durch Terme einer höheren Entwicklungsordnung zustande.

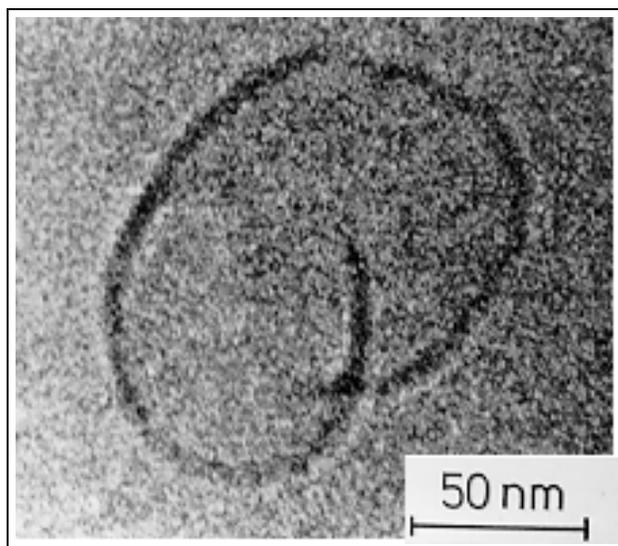


Abbildung 1.6: *Membran mit Knick [19].*

Es sind uns keine Arbeiten bekannt, in denen die Art und Weise untersucht wird, wie und in welchen Schritten ein solches Schmelzen der geordneten Überstruktur in eine ungeordnete Phase auftritt.

Wir beginnen in Kapitel 2 mit einer kurzen Darlegung üblicher Begriffe aus der Elastizitätstheorie. Da wir uns im Rahmen dieser Arbeit ausschliesslich für Krümmungsdeformationen interessieren, beschränken wir uns im Weiteren auf diese. Dabei skizzieren wir grob eine Vorgehensweise zur Bestimmung von Krümmungstermen höherer Entwicklungsordnung. Die expliziten Rechnungen bis zur vierten Ordnung führen wir nicht durch, sondern entnehmen sie der Literatur. Mit den gefundenen Termen legen wir eine Energiedichtefunktion fest, mit deren Hilfe wir versuchen, mittels Monte-Carlo-Simulation Flächen mit Sattelstruktur zu errechnen. Die Module der Krümmungsausdrücke erarbeiten wir uns mittels molekularer Membranmodelle. Anhang A ergänzt dieses Kapitel, indem dort eine knappe Einführung in die Differentialgeometrie erfolgt.

Im darauffolgenden Kapitel 3 führen wir die Grundzüge der Monte-Carlo-Simulationsmethoden ein, indem wir mit Simple-Sampling beginnen. Schrittweise spezialisieren wir uns von dort aus auf den in dieser Arbeit verwendeten Metropolis-Algorithmus. Einige Standardtricks, die wir im Laufe der Arbeit verwenden, bilden den Abschluss dieses Kapitels. Die Anhänge B, C und D bieten zum Teil wichtige Ergänzungen zum Kapitel über die Monte-Carlo-Technik.

Kapitel 4 ist einer ersten Testsimulation gewidmet. Wir simulieren nur mit den Krümmungstermen der ersten nichtverschwindenden Entwicklungsordnung, also ohne die Terme der höheren Ordnung. Dabei stellen wir fest, dass wir auf Probleme stossen, die wir für den weiteren Verlauf der Simulation zu lösen haben. Nach einigen Überlegungen und kurzen Rechnungen ergänzen wir die Energiedichte, die wir in Kapitel 2 einführen um einen entropischen Korrekturterm als Summanden. Alle Simulationen werden in der Folge mit diesem Korrekturterm durchgeführt, sofern sie nicht explizit anders gekennzeichnet werden.

Bevor Simulationen grosser Flächen gestartet werden können, brauchen wir eingehende Informationen über die Einheitszelle der Überstruktur. Kapitel 5 widmet sich diesem Thema.

Wir beginnen dieses Kapitel mit der Bestimmung der Autokorrelationszeit der Membran, wobei wir uns hauptsächlich auf Simulationen allein mit der ersten Entwicklungsordnung konzentrieren. Danach errechnen wir die Einheitszelle der Überstruktur. Dabei ist neu, dass sattelförmig gekrümmte Flächen ausgehend von der ebenen Membran als Startsituation erzeugt werden können. Bei der gefundenen Membranform verweilen wir einen Augenblick und unterziehen sie einer Analyse und lernen die Wirkungsweise unseres in Kapitel 4 hergeleiteten Korrekturtermes besser kennen. Wir schliessen dieses Kapitel mit kurzen Bemerkungen zum Parametersatz der Simulation.

Den Hauptteil der Arbeit bilden Kapitel 6 und 7. In Kapitel 6 studieren wir das Phasenverhalten der Membran anhand der Simulation von grossen Flächen. Wir finden drei Phasenbereiche und zwei Phasenübergänge, die wir einer genaueren Analyse unterziehen. Im zweiten Teil von Kapitel 6 beschreiben wir verschiedene Simulationen auf übergrossen Membranflächen, wobei wir verschiedene Formen von Quenching mittels Simulationen untersuchen. Der Antrieb zu diesen Simulationen liegt in der Suche nach der ungeordneten Überstruktur des Experiments.

Kapitel 7 dient einer Überprüfung der bis dann gefundenen Resultate und bringt Licht in zuvor unverstandenes Verhalten der Simulation. Eine letzte Idee zur Verbesserung der Simulationstechnik folgt aus den Untersuchungen: Die Rotation des Gitterkreuzes. Einige Resultate von Simulationen mit gedrehtem Gitterkreuz werden ganz am Schluss vorgestellt.

Wir beenden diese Arbeit mit einer Zusammenfassung im 8. Kapitel.