

Simulation, Berechnung und Visualisierung von Modellen
ausgewählter biochemisch relevanter Strukturen

Dissertation



zur Erlangung des akademischen Grades
doctor rerum naturalium (Dr. rer. nat.)

vorgelegt der

Mathematisch-Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
(mathematisch-naturwissenschaftlicher Bereich)
der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg

von Mirco Wahab
geb. am 13. Januar 1964 in Berlin

Gutachter:

1. Prof. Dr. habil. H.-J. Mögel, Institut für Physikalische Chemie, TU Bergakademie Freiberg
2. Prof. Dr. habil. A. Blume, Institut für Physikalische Chemie, Martin-Luther-Universität Halle
3. Dr. habil. F. Schmid, Institut für Physik, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung.....	1
2. Methoden.....	4
2.1. Übersicht.....	4
2.2. Monte-Carlo-Simulationen.....	6
Markov-Ketten.....	7
Metropolis-Algorithmus.....	8
2.3. MCC2: Monte-Carlo-Simulationen für kettenförmige Moleküle im Gitter.....	10
Verwendetes Modell.....	12
Programmorganisation.....	13
Datenstrukturen.....	14
Constraint-Konzept.....	19
Setup des Simulationssystems.....	20
Monte-Carlo-Verschiebungen (MCM)	21
Berechnung von Eigenschaften während der Simulation.....	23
Ermittlung von Molekülclustern.....	28
Programmverifikation (Monoschichten amphiphiler Moleküle)	28
2.4. KARVIEW2: Visualisierung und Präsentation.....	29
2.5. KARCLIP: Zusätzliche Tools zur Simulationsauswertung.....	36
2.6. PDBSCAN: Programm zur Merkmalsuche in Proteinstrukturen.....	37
2.7. HAMOG: Weiterentwicklung von Visualisierungsmodulen.....	42
3. Monte-Carlo-Simulationen einfacher Modelle biologischer Membranen	48
3.1. Modelle biologischer Membranen.....	48
3.2. Niedrigdimensionale Systeme.....	49
3.3. 2-Segmentige Amphiphile.....	56
3.4. 3-Segmentige Amphiphile.....	63
3.5. 6-Segmentige Amphiphile.....	67
3.6. 6-Segmentige Bolaamphiphile	72
Phasenstruktur in der lamellaren Region.....	76
Phasenstruktur in der tubulären Region und der Cluster-Region.....	81
3.7. Mischungen 3-segmentiger Amphiphile mit 6-segmentigen Bolaamphiphilen.....	83
3.8. Zusammenfassende Betrachtung der Simulationen.....	90
4. Suche von Strukturelementen in Proteinen.....	95
5. Zusammenfassung.....	98
6. Literatur.....	101

1. Einleitung

Die Entwicklung von Methoden der theoretischen Chemie, der experimentellen Spektroskopie, der Röntgenkristallographie und NMR-Spektroskopie wurde in den letzten drei Jahrzehnten von der Weiterentwicklung der Halbleitertechnologie begleitet und beschleunigt. Die Strukturaufklärung durch spektroskopische Methoden wurde durch die Kombination von Meßgeräten und Computern unterstützt, die Untersuchung von größeren Molekülen, z. B. von Proteinen und Nukleinsäuren, überhaupt erst ermöglicht /1, 2/. Andere Beispiele dafür finden sich beim Einsatz von QSAR- bzw. CAMD-Methoden in der pharmazeutischen Industrie und bei Bildauswertungsverfahren in der Elektronenmikroskopie. Parallel zur Leistungssteigerung der Computer entstanden komplexe Computerprogramme, die dem nichtspezialisierten Wissenschaftler eine Nutzung der theoretischen Methoden ermöglichen. In beinahe allen Gebieten der modernen Chemie, Physik, Biochemie und Pharmazie ist die Anwendung von Computermethoden unverzichtbar geworden. Ein weiterer Aspekt der technischen Entwicklung der Computertechnik ist die Verfügbarkeit graphischer Anzeigegeräte. Durch die Kombination von leistungsfähiger Rechentechnik mit hochauflösenden Bildschirmen wird die Visualisierung und Manipulation von Modellen der molekularen Strukturen möglich, der Computer wird zu einem „molekularen Mikroskop“, Moleküle können mit den ihnen zugeordneten Eigenschaften „illustriert“ werden.

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe von Software-Programmen für die chemische und biochemische Forschung entwickelt und angewendet. Dazu wurden Module für Simulation, Eigenschaftsberechnung und Visualisierung erarbeitet. Zur Demonstration der Anwendbarkeit der Programme wurden aus der Vielzahl biochemisch relevanter Probleme die nachfolgenden Schwerpunkte zur Untersuchung ausgewählt:

- Simulation von einfachen Modellen biologischer Membranen und Untersuchung ihrer Stabilität sowie der strukturellen, geometrischen und thermodynamischer Eigenschaften,
- Auffinden und Klassifikation geometrischer Muster in Proteinstrukturen am Beispiel der Familie der Serinproteasen.

Membranen bilden die äußere Begrenzung von Zellen, regeln den Austausch von Stoffen und Signalen über diese Grenze, unterteilen den Innenraum in diskrete Kompartimente. Membranen sind widerstandsfähig, flexibel, selbstdichtend und selektiv permeabel für gelöste polare Moleküle. Ihre Flexibilität gestattet Formveränderung, die mit Zellwachstum und Bewegung einhergehen kann. Die Erkenntnisse aus elektronenmikroskopischen Aufnahmen, Untersuchungen der chemischen Zusammensetzung und Permeabilität sowie der Bewegung einzelner Lipid- und Proteinmoleküle stützen das *fluid mosaic*-Modell /3/ der Struktur biologischer Membranen. Ein wichtiges Merkmal des Aufbaus von biologischen Membranen ist die Lipiddoppelschicht, die eine Schranke gegen den Durchtritt polarer Moleküle und Ionen sowie eine Matrix für Proteine bildet. Membranlipide sind amphiphil, die Orientierung ihrer hydrophoben und hydrophilen Bereiche steuert ihre Packung zu Membrandoppelschichten. Einige Membranlipide sind an Erkennungsvorgängen an der Zelloberfläche beteiligt, beispielsweise sind Glycosphingolipide die Determinanten der menschlichen Blutgruppen /4/.

Bei der theoretischen Untersuchung des Phasenverhaltens von membranbildenden Molekülsystemen müssen viele Einzelmoleküle berücksichtigt werden, die jeweils (z. B.: Alkanketten oder Polymere) selbst sehr viele Freiheitsgrade besitzen. Die Untersuchung des kollektiven Verhaltens von Membranlipiden in lyotropen Systemen in Abhängigkeit von ihrer molekularen Struktur erfordert die Anwendung der Methoden der statistischen Physik. Dazu wurden Computerprogramme entwickelt, welche Monte-Carlo-Simulationen von Systemen kettenartiger Moleküle im kubischen Gitter erlauben. Diese Art von Gittersimulationen hat gegenüber Simulationen in Systemen vom Ising- bzw. Potts-Typ /5, 6/ den Vorteil, daß die chemische und geometrische Individualität der Moleküle durch die Zuordnung topologischer

Verknüpfungen besser berücksichtigt werden kann. Gegenüber Molekülsimulationen im Kontinuum haben solche vergrößerten (*coarse grained*) Modelle im Gitter den Vorteil, daß aufgrund der geringeren Anzahl von Systemfreiheitsgraden wesentlich größere Systeme behandelt werden können. Ein praktikables Simulationsverfahren verwendet die Zusammenfassung von Atomgruppen zu effektiven Segmenten (*united atoms* bzw. Kuhnsche Segmente), die zu einem Molekülmodell verknüpft werden.

Zur Realisierung von Monte-Carlo-Simulationen solcher Systeme in einem Gittermodell wurde das Programm MCC2 (Monte-Carlo *calculator* Version 2) entwickelt. Für die bei den Simulationen mit dem Programm MCC2 anfallenden Daten entstanden weitere nachgeordnete Auswerte- und Visualisierungsprogramme wie z. B.: KARVIEW2 und KARCLIP. Dabei wurde es als wesentlich erachtet, daß die Auswerte- und Visualisierungsprogramme und vor allem das Simulationsprogramm die Behandlung von hinreichend großen Systeme mit 10^4 bis 10^5 Atomen bzw. Segmenten auf verfügbarer Rechentechnik erlauben (PC- und Workstation-Cluster). Simulationen werden über eine flexible Eingabedatei bezüglich der Simulationsbedingungen und der Molekülstruktur konfiguriert. Charakteristische thermodynamische Größen (wie z. B. Wärmekapazität und chemisches Exzeß-Potential) wurden bei den Simulationen berechnet und erlauben die Abschätzung von Phasenübergängen sowie die Untersuchung ihrer Temperaturabhängigkeit bezüglich verschiedener Molekülformen, Konzentrationen und Wechselwirkungen. Für die spätere Auswertung werden die während der Simulation anfallenden geometrischen und thermodynamischen Meßwerte in Dateien im Textformat abgelegt. Eine wichtige Funktion des Programms ist die Identifikation von Clustern von Molekülen während der Simulation. Die Informationen zur Veränderung der Positionen und zur Entwicklung der Größe dieser Cluster sowie pro Cluster gemittelte Moleküleigenschaften werden während der Simulation aufgezeichnet. Alle in dieser Arbeit vorgestellten Monte-Carlo-Simulationen wurden im kanonischen Ensemble durchgeführt. Zur Verminderung der Randeffekte (*finite size*-Effekte) wurden periodische Randbedingungen angewendet. Alle Wechselwirkungen im System sind ausschließlich durch nächste-Nachbar-Wechselwirkungen realisiert. Gitterplätze können nur von jeweils einem Segment besetzt werden (*excluded volume condition*). Die Definition des Simulationssystems erlaubt eine Zuordnung von sowohl inter- als auch intramolekularen Wechselwirkungen. Die Parametrisierung der Segmente in den Molekülmodellen ist frei definierbar. Mischungen aus verschiedenen Molekültypen lassen sich ebenfalls untersuchen. Für individuelle Segmente eines Moleküls lassen sich Sonderbedingungen (*constraints*) festlegen. Auf diese Weise können beispielsweise Segmente in definierten Bereichen des Simulationsgitters festgehalten werden, wodurch Simulationen in „reduzierter Geometrie“ durchführbar werden. Weitere *constraints* führen zum Einbau von Versteifungen (aufeinanderfolgende Bindungen, deren Richtungen auf verschiedene Arten miteinander gekoppelt werden) in die Molekülmodelle.

Die Monte-Carlo-Simulations- und Auswerteprogramme wurden zur Untersuchung von Mono- und Bilayern sowie anderen Assoziatstrukturen amphiphiler Moleküle eingesetzt. Bei geeigneter Parametrisierung können während der Simulation Bilschichten durch Selbstorganisation (*self assembling*) entstehen. In dieser Arbeit werden Systeme in Temperatur- und Konzentrationsbereichen vorgestellt, bei denen es aufgrund der effektiven Repulsion zwischen Wasser (von Molekülen unbesetzte Gitterplätze) und den hydrophoben Kettensegmenten zur Bildung schichtförmiger Aggregate kommt. In den Simulationen wurde das Phasenverhalten amphiphiler und bolaamphiphiler Moleküle mit 2 bis 6 Segmenten untersucht.

Durch Kombination der Molekülbehandlungs- bzw. Visualisierungsmethoden mit geometrischen Suchverfahren wurde außerdem ein Programm zur schnellen Identifikation von strukturellen Merkmalen von Molekülen in großen Datensätzen entwickelt (PDBSCAN) und anhand der Serinproteasen aus der Brookhaven-Proteindatenbank (PDB) getestet. Das Programm PDBSCAN ermöglicht es, ein vorzuziehendes dreidimensionales Strukturmuster in

der Proteindatenbank zu suchen und die Ergebnisse statistisch zu bewerten. Dazu wurde versucht, eine Proteinklasse am Beispiel der Serinproteasen anhand der geometrischen Struktur ihrer aktiven Zentren zu klassifizieren /7/. Mit der Weiterentwicklung der in /8/ vorgestellten Verfahren (HAMOG) zum Strukturvergleich konnte durch Gegenüberstellung von Strukturmerkmalen dieser Klasse von Enzymen eine Klassifizierung nach funktionalen Gesichtspunkten durchgeführt werden.

Die Enzymstrukturen der Superfamilie der Serinproteasen unterscheiden sich vollständig in der Faltung und Anordnung ihrer Domänen, wogegen sich die räumliche Anordnung der Aminosäurereste in den aktiven Zentren kaum unterscheidet /9, 10/. Für die katalytische Funktion in den aktiven Zentren von Enzymen der Serinproteasen hat die Triade Ser-His-Asp eine essentielle Funktion. Charakteristisch für diese Triade ist, daß die räumlich benachbarten Aminosäurereste in unterschiedlicher Reihenfolge in den Primärsequenzen erscheinen und daß die Reste in dieser Sequenz weit voneinander entfernt liegen. Strukturelle Vergleiche der aktiven Zentren müssen daher grundsätzlich unabhängig von der Primärstruktur der Serinproteasen sein und könnten möglicherweise Hinweise für den Spaltungsmechanismus liefern. Für weitere Untersuchungen ist es von Interesse, alle verfügbaren Proteindaten effektiv und umfassend nach ihrer Ähnlichkeit zu einem geometrischen Muster zu durchsuchen. Derartige Suchverfahren erlauben das automatische Auffinden von komplexen Strukturmustern (z.B.: katalytische Triaden) in Proteinen. Bei der Anwendung dieser Methoden auf eine ausreichend große Datenbank läßt sich mit statistischen Methoden die Häufigkeit des Vorkommens eines beliebigen Strukturmusters abschätzen.

Die hier vorgestellten Programme wurden weitgehend objektorientiert entworfen und jeweils als modulare Programme in C++ /11/ implementiert, da diese Programmiersprache gegenwärtig die weitesten Perspektiven bezüglich Effizienz, Portabilität und Handhabbarkeit besitzt /12, 13/. Das Simulationsprogramm MCC2 ist portabel und kann auf verschiedenen Computer- und Betriebssystemarchitekturen verwendet werden. Das Zusammenwirken der in dieser Arbeit vorgestellten Simulations- und Berechnungsprogramme mit den Auswerte- und Visualisierungsprogrammen ist in Abb. 1.1 dargestellt.

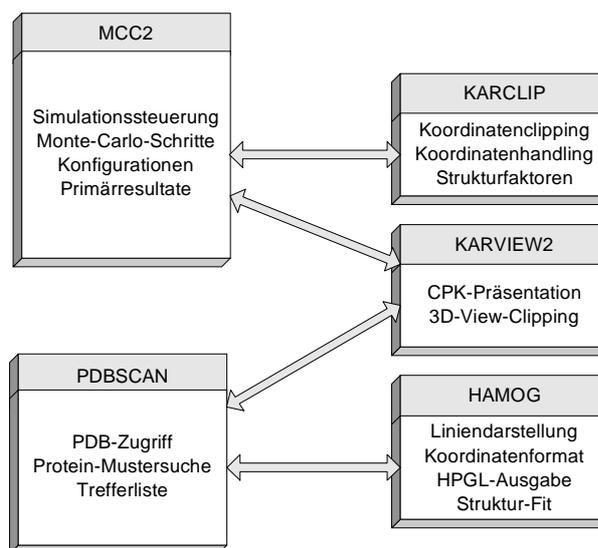


Abb. 1.1: Zusammenwirken der Programme für Monte-Carlo-Simulationen (MCC2) bzw. Proteinuntersuchungen (PDBSCAN) mit den Programmen zur Eigenschaftsberechnung (KARCLIP), und Visualisierung (KARVIEW2, HAMOG).

2. Methoden

2.1. Übersicht

Computersimulationen erlauben das Studium der Eigenschaften von Modellen von Flüssigkeiten, Festkörpern und Gasen. Komplexe Prozesse wie *self-assembly* und Adsorption können durch die Vorgabe geeigneter Modelle untersucht werden. Die Simulation physikalischer und chemischer Systeme erlaubt es, sowohl die Bedingungen und Parameter im System, als auch die Struktur der zu simulierenden Objekte in weiten Grenzen zu verändern. Wenn ausreichend große Systeme untersucht werden, lassen sich Beziehungen zu makroskopischen, experimentell bestimmbar Größen herstellen. Die meisten Computersimulationen betrachten einen kleinen Ausschnitt aus einem makroskopischen Modellsystem, welches sich mit der vorhandenen Rechentechnik untersuchen läßt /14/. Je nach Auswahl der zugrundeliegenden Methode können auch zeitabhängige Prozesse untersucht werden. Die Fortschritte bei Simulationen komplexer chemischer und biochemischer Systeme sind direkt mit der technischen Entwicklung auf dem Gebiet der Halbleitertechnik verbunden, bei der sich die Anzahl der Transistoren pro Flächeneinheit und damit die Leistung alle 18 Monate verdoppelt /15/. Bei der Konzeption von Computersimulationen müssen zunächst die Zeitskalen abgeschätzt werden, die den zu erwartenden Prozessen inhärent sind. Die Frage nach der Zeitskala ist die mit Abstand bedeutsamste Vorbetrachtung, eine Übersicht über die typische Zeitdauer von molekularen Prozessen ist in Tabelle 2.1 gegeben.

Tab 2.1: Charakteristische Zeiten pro Molekül für ausgewählte Prozesse nach /16/ (*) und /17/ ()**

Prozeß	Zeitbereich (s)
trans-gauche-Isomerisierung (Lipide)*	$10^{-11} - 10^{-9}$
Lipidrotation um die Längsachse (in Membran) *	10^{-9}
laterale Translokation von Lipiden in Membran *	$10^{-7} - 10^{-6}$
Transportprozeß durch Ionenkanal in Membran *	10^{-7}
Verweildauer von Amphiphilen in Mizellen **	$10^{-5} - 10^{-3}$
Proteinrotation in Membran *	$10^{-4} - 10^{-3}$
Verweildauer eines Wassermoleküls in einem Lecitinvesikel**	10^{-2}
Lipid in Bilayer legt 1µm in der Membranebene zurück **	10^0
Lipid-Flip/Flop in Membran **	$10^2 - 10^5$

Die auszuwählende Simulationsmethode sollte in der Lage sein, die charakteristischen Ereignisse pro Simulation ausreichend oft zu erzeugen. In Tabelle 2.2 werden einige Simulationsmethoden und die derzeit zugänglichen Zeiten pro Simulation zusammengestellt.

Tab 2.2: Simulationsmethoden und derzeit behandelbare Zeitbereiche (nach /18/)

Methode	Zeitbereich (s)
Moleküldynamik (MD)	$10^{-15} - 10^{-6}$
Gitter-Monte-Carlo (LMC)	$10^{-9} - 10^0$
zeitabhängige Ginzburg-Landau-Gleichungen	$10^{-6} - 10^3$
Brownsche Dynamik (BD)	$10^{-9} - 10^3$

Die Vereinfachungen, die bei der Entwicklung der Molekülmodelle für Simulationen gemacht werden, richten sich nach den Eigenschaften, die untersucht werden sollen /19/. Die im System vorhandenen Freiheitsgrade sollten einerseits ausreichen, die gesuchten Eigenschaften zu modellieren, andererseits aber im Interesse der Durchführbarkeit so gering wie möglich sein. Dabei muß immer ein Kompromiß zwischen Detailliertheit des Modells, Größe des Ensembles und Dauer der Simulation eingegangen werden. Die Simulationsmethoden, welche ein Ensemble aus Molekülen untersuchen und schrittweise verändern, kann man grob in 2 Klassen unterteilen. Bei der ersten Klasse wird die Veränderung der Konfiguration durch die Lösung der Newtonschen Bewegungsgleichungen aus dem aktuellen Impuls und den an jedem Atom im System wirkenden Potentialen bestimmt. Diese Methoden fallen unter den Begriff

„Moleküldynamik“ (MD). Bei der zweiten Klasse erzeugt man die neue Systemkonfiguration meist durch zufällige Veränderung der aktuellen Konfiguration, es sind die „Monte-Carlo-Methoden“ (MC). Es gibt eine Reihe von Hybridformen, bei denen der Einfluß der einen oder der anderen Klasse überwiegt, wie z. B. Langevin-Dynamik /20/, Hybrid-MD/MC /21/, Stochastische Dynamik (SD) /22/ und Brownsche Dynamik (BD) /23/, die mit Erfolg auf entsprechende Problemstellungen angewendet werden.

Die für Gittermodelle erfolgreichste und am häufigsten verwendete Simulationsmethode zur Bestimmung von strukturellen und thermodynamischen Eigenschaften ist die Monte-Carlo-Methode /24-28/. Das wesentliche Merkmal der Monte-Carlo-Methoden ist die Berechnung multidimensionaler Integrale durch eine große Anzahl von Stichproben (*random sampling*). Die thermodynamischen Eigenschaften der untersuchten Systeme ergeben sich dann durch Mittelwertbildung aus den ausgewählten Systemkonfigurationen. Da Modellsysteme, die groß genug für die Untersuchung von Phaseneigenschaften sind, sehr viele Freiheitsgrade besitzen, läßt sich das Konfigurationsintegral in diesen Fällen nicht analytisch lösen. Beim *sampling* der Konfigurationen wird so vorgegangen, daß die Molekülkonfigurationen beim Durchlaufen des Konfigurationsraumes entsprechend der Wahrscheinlichkeit erzeugt werden, die sie im Gleichgewicht hätten /29/. Dieses Konzept wird durch den Metropolis-Algorithmus /30/ realisiert. Aufgrund seiner Struktur wird er aus Effizienzgründen häufig in Monte-Carlo-Simulationen eingesetzt und eignet sich zur Untersuchung des Phasenverhaltens von kettenförmigen amphiphilen Molekülen in Mono- und Bischichten /31-33/.

Insbesondere bei Simulationen von flexiblen kettenförmigen Molekülen mit vielen internen Freiheitsgraden lassen sich mit Hilfe der Monte-Carlo-Methode und durch geeignete Vereinfachungen der Molekülmodelle sehr effiziente Simulationen im Gitter durchführen /34, 35/. Die wesentliche Beschleunigungsmethode beim Durchlaufen des Konfigurationsraums besteht darin, daß man von vorneherein nur Konfigurationen betrachtet, die zum Konfigurationsintegral einen nennenswerten Beitrag liefern. Dabei wird so vorgegangen, daß energetisch ungünstige Konformationen durch Auswahlverfahren bei der Erzeugung der neuen Konfiguration (*configurational bias*) vermieden werden /36/. Je nach Simulationsmethodik kann die Sequenz der erzeugten Konfigurationen durchaus „unphysikalisch“ sein, d. h. das System kann in einem Schritt direkt zu entfernt liegenden Regionen im Phasenraum springen. In diesem Fall können keine Diffusions- bzw. Transporteigenschaften bestimmt werden. Der Vorteil besteht darin, daß bei der Einstellung des Gleichgewichts eventuell vorhandene Barrieren der freien Energie zwischen Regionen im Phasenraum leichter überwunden werden können.

Ein geeignetes Ensemble für Metropolis-Monte-Carlo-Simulationen ist das kanonische (*NVT*) Ensemble. Man gibt als Startbedingung eine definierte Anzahl von Molekülen vor, mit denen in einem festgelegten Volumen bei konstanter Temperatur eine Reihe von Konfigurationen zufällig erzeugt wird. Demgegenüber erhält man durch Kombination von Teilchenverschiebungen mit dem Entfernen oder Hinzufügen von Teilchen bei konstanter Einfügewahrscheinlichkeit das großkanonische (μVT) Ensemble. Aus der Kombination von Teilchenverschiebungen und Volumenänderungen ergibt sich das isothermal-isobarische (*NPT*) Ensemble. Alle in dieser Arbeit vorgestellten Simulationen wurden im *NVT*-Ensemble durchgeführt.

Bevor es grafikfähige Computer gab, benutzte man mechanische Modelle für das Studium größerer Molekülstrukturen. Der Aufbau dieser Modelle war sehr zeitaufwendig, mit der fertigen Struktur konnte kaum eine direkte Beziehung zu den Ergebnissen analytischer Methoden oder theoretischer Berechnungen hergestellt werden. Die Entwicklung und Anwendung von graphischen Methoden zur Visualisierung von Molekülmodellen war ein entscheidender Faktor für die Akzeptanz von theoretischen Untersuchungen. Die gewaltigen Fortschritte bei der Entwicklung von Hardware für Computergrafik hatten großen Einfluß auf die Computerchemie /37/. Mit den enormen Fortschritten in den Verfahren zur Synthese und

Analyse komplexer Molekülstrukturen erhielten die Verfahren der Computer-Modellierung eine Bedeutung als wichtiges Werkzeug zur Visualisierung von Strukturdaten und Abschätzung darauf beruhender Eigenschaften. Die Entwicklungen auf dem Gebiet der Computergraphik unterstützten diesen Prozeß durch eine Kombination der Visualisierung von dreidimensionalen Strukturen und von strukturbedingten Eigenschaften. Durch die geeignete visuelle Präsentation von Strukturen und deren Eigenschaften ist eine schnelle qualitative Klassifikation der Bedeutung struktureller Merkmale möglich, was wiederum die Interpretation von quantitativen Abhängigkeiten unterstützt. Erst aus der Visualisierung (Molekülgrafik) ergibt sich Möglichkeit des direkten Erfassens von Strukturen und zugeordneten Eigenschaften. In der Molekülgrafik werden häufig interessante Aspekte molekularer Struktur symbolisch hervorgehoben. Bezeichnend ist, daß computergenerierte Modelle desto stärker akzeptiert werden, je mehr sie körperlichen Modellen ähneln und wie diese über Oberflächenstrukturierung, Beleuchtungseffekte, Perspektive, Tiefenunschärfe und Tiefenverdunklung verfügen. Die maximale Wirkung auf den Betrachter ergibt sich, wenn das abgebildete molekulare System einen „interessanten“ und einfach strukturierten Aufbau besitzt. Das ist häufig gemeint, wenn von „realistischeren Bildern von Molekülen“ die Rede ist /38/. Die üblichen Darstellungsarten (Kugel-, Stab-, Linien- und Oberflächenmodelle) sind in der Lage, jeweils andere Aspekte von Struktur zu verdeutlichen. Für die chemische, biochemische und pharmazeutische Forschung, die auf diese Molekülmodelle angewiesen ist, gibt es heute keine Alternative.

2.2. Monte-Carlo-Simulationen

Computersimulationen von Modellsystemen können häufig nur einen sehr kleinen Bruchteil des Konfigurationsraumes durchlaufen. Beispielsweise kann in einem 2D-Ising-System mit der Kantenlänge $L=10$ jeder der 100 Gitterplätze 2 Zustände einnehmen. Die Größe des Konfigurationsraumes beträgt also 2^{100} . Ein hypothetischer Supercomputer mit einer skalaren Leistungsfähigkeit von 1 TeraOps (10^{12} Operationen pro Sekunde) könnte eine neue Konfiguration in 1 ps zu erzeugen. Die benötigte Rechenzeit einer Simulation zum einmaligen Durchlaufen des Konfigurationsraums beträgt dann noch ca. 40 Milliarden Jahre /39/.

Simulationen können dazu beitragen, das Verständnis der Eigenschaften molekularer Systeme zu vertiefen. Dabei wird versucht, charakteristische Eigenschaften realer Systeme nachzubilden und aus den Simulationsergebnissen qualitative und quantitative Aussagen über experimentelle Meßgrößen abzuleiten. Eine Monte-Carlo-Simulation entspricht einer Evolution eines Modellsystems entlang eines Pfades durch den Konfigurationsraum. Eine Konfiguration ist durch die Angabe aller N -tupel der Koordinaten von Molekülsegmenten im N -dimensionalen Gitter bestimmt, der Konfigurationsraum ist die Gesamtheit aller Konfigurationen. Ein Pfad durch den Konfigurationsraum ist dann eine Folge K_1, K_2, \dots, K_S von Konfigurationen. Die Bezeichnung „Monte-Carlo“-Simulation verweist auf den stochastischen Charakter dieses Simulationspfades /40/.

Im hier verwendeten kanonischen Ensemble sind die Temperatur T , die Anzahl der Teilchen N und das Volumen V (bzw. Anzahl der Gitterplätze) vorgegeben. Die Wahrscheinlichkeit P für das Auftreten einer Konfiguration K ist durch die Beziehung

$$P(K) = \frac{1}{Z} e^{-E(K)/k_B T} \quad (2.1)$$

gegeben, wobei der Normierungsfaktor Z gleich der Konfigurations-Zustandssumme ist /26, 98/. Die Energie E der Konfiguration K wird anhand des verwendeten Wechselwirkungsschemas als eine Summe von Paarwechselwirkungen ermittelt. Den Erwartungswert einer von der Systemkonfiguration abhängigen physikalischen Größe X erhält man aus der Summation

$$\langle X \rangle = \sum_K X(K)P(K) \quad (2.2)$$

über alle möglichen Konfigurationen des Systems. Mit einer Simulation kann die Summe (2.2) näherungsweise bestimmt werden. Hierzu wird eine große Anzahl A von repräsentativen Konfigurationen $\{K(1), K(2), K(3), \dots, K(s), \dots, K(A)\}$ in einem Zufallsprozeß ausgewählt, wobei $K(s)$ die beim Schritt s ($s = 1, 2, \dots, A$) des Prozesses erzeugte Konfiguration bezeichnet. Nach Gleichung (2.1) sollen die relativen Häufigkeiten P_H der für die Summation verwendeten Konfigurationen K gemäß

$$P_H \propto e^{-E(K)/k_B T} \quad (2.3)$$

verteilt sein. Dann wird die Summe (2.2) durch die Näherungsformel

$$\langle X \rangle \approx \frac{1}{A} \sum_{s=1}^A X(K(s)) \quad (2.4)$$

ersetzt. Der Erwartungswert $\langle X \rangle$ kann um so genauer bestimmt werden, je größer die Anzahl A der entsprechend der Häufigkeitsverteilung (2.3) ausgewählten Konfigurationen ist.

Markov-Ketten

Verfahren zur Erzeugung zufällig verteilter Konfigurationen beruhen häufig auf einem homogenen Markov-Prozess [26, 99, 100]. Die Realisierung der Markov-Kette ergibt sich aus aufeinanderfolgenden Zuständen (Konfigurationen) in einer Simulation

$$K(1) \rightarrow K(2) \rightarrow K(3) \rightarrow \dots \rightarrow K(s) \rightarrow K(s+1) \rightarrow \dots \rightarrow K(A), \quad (2.5)$$

wobei die Wahrscheinlichkeit des Auftretens einer Konfiguration $K(s)$ längs des Pfades nur von der vorherigen Konfiguration $K(s-1)$ abhängt. Die weiter zurück liegenden Zustände spielen keine Rolle. Die Anzahl B der Konfigurationen in einem Gittermodell ist üblicherweise sehr groß aber endlich. Demnach lassen sich alle Konfigurationen K des Systems durch natürliche Zahlen i als K_i ($i=1, 2, 3, \dots, B$) nummerieren. Befindet sich das System nach dem s -ten Schritt im Zustand K_i , dann wechselt es, unabhängig von den vorherigen Zuständen, im folgenden Schritt mit der Wahrscheinlichkeit p_{ij} nach K_j über. Es gilt also

$$p_{ij} = P[K(s+1) = K_j \mid K(s) = K_i] \quad (i, j = 1, 2, \dots, B). \quad (2.6)$$

$P[E1 \mid E2]$ bezeichnet die bedingte Wahrscheinlichkeit eines Ereignisses $E1$, wobei die Voraussetzung besteht, daß das Ereignis $E2$ eingetreten ist. Da das System nach jedem Schritt in einen der B möglichen Zustände j übergehen muß, gilt für die Übergangswahrscheinlichkeit

$$\sum_{j=1}^B p_{ij} = 1 \quad (i = 1, 2, \dots, B). \quad (2.7)$$

Wenn sich die Markovsche Kette im s -ten Schritt mit der Wahrscheinlichkeit $p_i(s)$ im Zustand K_i (mit $i=1, 2, 3, \dots, B$) befindet, ergibt sich die Wahrscheinlichkeitsverteilung nach dem $s+1$ -ten Schritt aus

$$p_j(s+1) = \sum_{i=1}^B p_i(s)p_{ij} \quad (j = 1, 2, 3, \dots, B). \quad (2.8)$$

Aus diesen Überlegungen kann die Beziehung

$$p_j(s+1) = \sum_{i=1}^B p_i(1)p_{ij}(s) \quad (2.9)$$

hergeleitet werden, wobei sich die Matrix der Übergangswahrscheinlichkeiten $[p_{ij}(s)]$ für s Schritte

$$[p_{ij}(s)] = [p_{ij}]^s \quad (2.10)$$

aus der Matrix $[p_{ij}]$ durch Matrixmultiplikation bestimmen läßt. Mit der Gleichung (2.8), einer vorgegebenen Anfangsverteilung $\{p_1(1), p_2(1), p_3(1), \dots, p_B(1)\}$ und der Vorgabe der Übergangswahrscheinlichkeiten p_{ij} ist die Markovsche Kette vollständig charakterisiert. Für eine derartige Kette mit einer endlichen Anzahl an Zuständen lassen sich eine Reihe wichtiger Aussagen unter der Bedingung beweisen, daß jeder Zustand aus jedem anderen nach einer hinreichenden Anzahl an Schritten erreichbar ist. Hierbei wird angenommen /101/, daß wenigstens für irgendeine natürliche Zahl s_0 alle Elemente der Übergangsmatrix $[p_{ij}(s_0)]$ positiv (von Null verschieden) sind. Dann gelten folgende Sätze /99/:

- (I) Die Wahrscheinlichkeitsverteilung $\{p_1(s), p_2(s), p_3(s), \dots, p_B(s)\}$ für die Zustände der Markovschen Kette konvergiert für unbegrenzt anwachsende Werte von s gegen eine Grenzverteilung $\{\hat{p}_1, \hat{p}_2, \hat{p}_3, \dots, \hat{p}_B\}$, d. h. es gilt $\hat{p}_i = \lim_{s \rightarrow \infty} p_i(s)$ mit $i=1, 2, \dots, B$.
- (II) Die Grenzverteilung $\{\hat{p}_1, \hat{p}_2, \hat{p}_3, \dots, \hat{p}_B\}$ bildet eine Wahrscheinlichkeitsverteilung, die nicht von der gewählten Anfangsverteilung $\{p_1(1), p_2(1), p_3(1), \dots, p_B(1)\}$ abhängt.
- (III) Die Grenzwahrscheinlichkeiten \hat{p}_j ($j=1, 2, \dots, B$) ergeben sich als Lösung des linearen Gleichungssystems

$$\hat{p}_j = \sum_{i=1}^B \hat{p}_i p_{ij} \quad (j=1, 2, \dots, B), \quad (2.11)$$

Unter Voraussetzung der notwendigen Forderungen $\hat{p}_j \geq 0$ und $\sum_{j=1}^B \hat{p}_j = 1$ für eine Wahrscheinlichkeitsverteilung ist die Lösung des Gleichungssystems (2.11) eindeutig. Die so bestimmte Grenzverteilung ist eine stationäre Wahrscheinlichkeitsverteilung.

Metropolis-Algorithmus

Man kann die Übergangsmatrix $[p_{ij}]$ so wählen, daß die Bedingung der detaillierten Bilanz

$$e^{-E(K_i)/k_B T} p_{ij} = e^{-E(K_j)/k_B T} p_{ji} \quad (2.12)$$

erfüllt ist /39/. Unter dieser Bedingung ist die stationäre Grenzverteilung der Markovschen Kette $\{\hat{p}_1, \hat{p}_2, \hat{p}_3, \dots, \hat{p}_B\}$ gleich der Energieverteilungsfunktion (2.1) der kanonischen Gesamtheit, wie sich mit Satz III beweisen läßt:

Unter Verwendung der Gleichungen (2.7) und (2.12) erhält man

$$e^{-E(K_j)/k_B T} = \sum_{i=1}^B e^{-E(K_i)/k_B T} p_{ji} = \sum_{i=1}^B e^{-E(K_i)/k_B T} p_{ij} . \quad (2.13)$$

Wird Gleichung (2.13) durch die Summe $Z = \sum_{n=1}^B e^{-E(K_n)/k_B T}$ geteilt, ergibt sich unmittelbar das Gleichungssystem (2.11) mit der Lösung

$$\hat{p}_j = \frac{e^{-E(K_j)/k_B T}}{Z} \quad (j=1, 2, \dots, B) , \quad (2.14)$$

die nach (III) die einzige ist. Allerdings sind durch Gleichung (2.12) und die

Normierungsbedingung (2.7) die Matrixelemente p_{ij} nicht eindeutig festgelegt. Daher bestehen viele Möglichkeiten, den Simulationsalgorithmus entsprechend der Problemstellung in geeigneter Weise zu gestalten.

Wenn vorausgesetzt wird, daß von jedem Ausgangszustand K_i jeweils die gleiche Anzahl α von Endzuständen $\{K_{j_1}, K_{j_2}, K_{j_3}, \dots, K_{j_\alpha}\}$ in einem Schritt der Markovschen Kette erreichbar ist, erhält jede Zeile der quadratischen $B \times B$ -Matrix $[p_{ij}]$ genau $\alpha + 1$ von Null verschiedene Elemente. Die übrigen Zeilenelemente sind gleich Null, die korrespondierenden Konfigurationen K_j können im betrachteten Schritt nicht erreicht werden. (Eine zulässige Wahl der Matrixelemente muß jedoch die geforderte Erreichbarkeit jedes Zustandes nach einer hinreichend großen Schrittzahl gewährleisten.) Die von Null verschiedenen Elemente der Matrix $[p_{ij}]$ werden für die folgenden Betrachtungen mit den Indizes k und l gekennzeichnet ($p_{kl} \neq 0$). Die Elemente p_{kl} für die $k \rightarrow l$ -Übergänge können z. B. folgendermaßen gewählt werden /97/:

$$p_{kl} = \left(\frac{1}{\alpha + 1} \right) \frac{e^{-E(K_l)/k_B T}}{e^{-E(K_k)/k_B T}} \quad \text{für } E(K_l) \geq E(K_k), \quad k \neq l, \quad (2.15)$$

$$p_{kl} = \left(\frac{1}{\alpha + 1} \right) \quad \text{für } E(K_l) < E(K_k), \quad k \neq l, \quad (2.16)$$

$$p_{kk} = 1 - \sum_{l \neq k} p_{kl}, \quad (2.17)$$

wobei wegen $p_{kl} \neq 0$ auch die Übergangswahrscheinlichkeit p_{lk} für den entgegengesetzten Übergang von Null verschieden sein soll, da andernfalls die Bedingung (2.12) nicht erfüllt ist. Die Realisierung der Markovschen Kette mit den Übergangswahrscheinlichkeiten (2.15), (2.16) und (2.17) führt zum Metropolis-Algorithmus /30, 97/. Der Algorithmus besteht aus mehreren Teilschritten und sei am Beispiel des Schrittes $K(s) \rightarrow K(s+1)$ der Markovschen Kette (2.5) erklärt:

- a) Aus einer Konfiguration $K(s)=K_k$ wird eine neue Konfiguration erzeugt, wobei der Übergang zu jedem der in dem betrachteten Schritt erreichbaren Endzustände die gleiche Wahrscheinlichkeit besitzt.
- b) Die Energieänderung $\Delta E = E(K_l) - E(K_k)$, die sich bei einer Realisierung des in a) ausgewählten Übergangs $k \rightarrow l$ ergeben würde, wird berechnet.
- c) Eine Zahl P wird nach der Vorschrift $P = \min \{ 1, e^{-\Delta E/k_B T} \}$ bestimmt.
- d) Eine Zahl R wird im Zufallszahlengenerator erzeugt, wobei die zufällige Größe im Intervall $[0, 1]$ gleichverteilt ist.
- e) Wenn $R \leq P$ gilt, wird die neue Konfiguration aus a) akzeptiert ($K(s+1)=K_l$), andernfalls die alte Konfiguration beibehalten ($K(s+1)=K_k$).

Gemäß Satz (I), (II) und (III) sollte sich der stationäre Zustand der Markovschen Kette mit der Wahrscheinlichkeitsverteilung (2.14) nach einer genügend großen Anzahl an Schritten einstellen. Die Anzahl der bei einer Simulation erzeugten Konfigurationen ist jedoch in der Regel sehr klein im Vergleich zur Anzahl aller möglichen Systemzustände. Es besteht daher immer das praktische Problem der Beurteilung, ob die generierten Konfigurationen auch tatsächlich repräsentativ für die Bestimmung des Erwartungswerts nach Gleichung (2.4) sind. Man muß sich darauf verlassen, daß bereits eine sehr kleine Auswahl von Konfigurationen repräsentativ für das thermodynamische Verhalten des Systems ist und alle wesentlichen

Bereiche des Konfigurationsraumes erfaßt. Diese Annahme kann sich als falsch erweisen, wenn der Konfigurationsraum in Teilräume zerfällt, zwischen denen Übergänge sehr selten sind. Das ist typischerweise bei Systemen mit Phasenübergängen erster Ordnung der Fall und erfordert eine sorgfältige Überprüfung der Simulationsergebnisse.

2.3. MCC2: Monte-Carlo-Simulationen für kettenförmige Moleküle im Gitter

Die Molekülmodelle, die in Gittersystemen verwendet werden, beruhen auf einer Vergrößerung der Moleküle durch Abbildung auf effektive Segmente. Bei diesem *coarse graining* werden Gruppen von Atomen des Ausgangsmoleküls zu effektiven Segmenten kombiniert. Durch diese Abbildung werden die chemischen Details des realen Moleküls im Modell weniger genau beschrieben. Gittersimulationen können beispielsweise im

- kubischen Gitter (1D, 2D, 3D),
- hexagonalen Gitter (2D) und
- Diamantgitter (3D)

durchgeführt werden. Eine verbesserte Variante des kubischen Gittermodells ist das Bindungsfluktuationsmodell /41, 102/.

Aus experimentellen Untersuchungen amphiphiler Systeme ist bekannt, daß sehr viele ähnliche Verbindungen die gleichen Phasenstrukturen bilden /42/. Diese Universalität ist eine Voraussetzung bei der Untersuchung der Eigenschaften vereinfachter bzw. idealisierter Molekülmodelle. Aufbauend auf Erfahrungen mit der Behandlung von Einzelmolekülen wurde ein Simulationsprogramm entwickelt, welches die Untersuchung von Molekülen im kubischen Gitter ermöglicht. Der Hauptgrund für die Entwicklung dieses Programms bestand im Erfordernis, die strukturellen und thermodynamischen Eigenschaften kettenförmiger verzweigter und unverzweigter Moleküle in Abhängigkeit von ihrer Größe und Topologie zu bestimmen. Die Simulationen können im kanonischen Ensemble durchgeführt werden. Die Einführung eines kubischen Gitters zur Reduktion des Konfigurationsraums erschien sinnvoll, da die Erfassung von Phaseigenschaften die Untersuchung eines Systems von ausreichender Größe erfordert /25/.

Im Simulationsprogramm MCC2 werden neue Systemkonfigurationen durch die Konformationsänderungen einzelner Moleküle erzeugt. Der Aufbau der Moleküle erfolgt durch das sukzessive Anordnen von Segmenten auf benachbarten Gitterplätzen unter Beachtung bereits besetzter Gitterplätze durch einen *self avoiding random walk* (SAW) /36/. Es werden sowohl inter- als auch intramolekulare *nearest-neighbor*-Wechselwirkungen berücksichtigt. Die Struktur der einzelnen Molekülmodelle kann in weiten Grenzen verändert werden, Mischungen verschiedener Molekülspecies lassen sich ebenfalls simulieren. Randeffekte werden durch die Anwendung von periodischen Randbedingungen vermindert. Auf individuelle Segmente eines Moleküls lassen sich *constraints* anwenden. Auf diese Weise können Segmente beispielsweise in definierten Bereichen des Simulationsgitters festgehalten werden, wodurch Simulationen in reduzierten Dimensionen durchführbar werden. Weitere *constraints* erlauben den Einbau von Versteifungen (aufeinanderfolgende Bindungen, deren relative Richtungen auf verschiedene Arten miteinander gekoppelt und konstant gehalten werden) in die Molekülmodelle. Die während der Simulation anfallenden geometrischen und thermodynamischen Resultate werden gesammelt und nach der Simulation ausgewertet. Ein spezieller Programmteil erlaubt die Identifikation von Clustern von Molekülen. Die Veränderungen der Positionen und die Entwicklung der Größe dieser Cluster werden während der Simulation aufgezeichnet.

Im folgenden Abschnitt wird die grundlegende Struktur und die Funktionsweise des Simulationsprogramms MCC2 vorgestellt. Das Programm dient als konfigurierbares Werkzeug zur Durchführung von Simulationen von Molekülen im kubischen Gitter im kanonischen

Ensemble. Die Bezeichnung „Molekül“ wird im Kontext der Gittersysteme verwendet. Damit ist eine Gruppe besetzter und benachbarter Gitterplätze (effektive Segmente) gemeint, die entsprechend der topologischen Verknüpfungen im Ausgangsmolekül als „verbunden“ betrachtet werden. Die Konnektivität der Segmente entspricht damit den Bindungen im ursprünglichen Molekül. Das Programm erlaubt die im kubischen Gitter möglichen Variationen von Simulationsbedingungen, Molekültopologie und Segment-Segment-Wechselwirkungsparametern. Die zur Verringerung von Randeffekten verwendeten periodischen Randbedingungen können bei Bedarf für jede Koordinatenhauptachse im dreidimensionalen Gitter getrennt berücksichtigt werden.

Die Möglichkeiten zur Veränderung der Größe und Form der Simulationsbox umfassen auch die Erzeugung planarer und linearer Systeme. Simulationen in Systemen reduzierter Dimensionalität /43/ werden außerdem durch die Beschränkung der Translationsfreiheitsgrade ausgewählter Segmente in allen Molekülen erreicht. Diese Systeme werden beispielsweise zur Simulation von amphiphilen Ketten auf Flüssigkeitsoberflächen verwendet, indem die Bewegung der hydrophilen Kopfsegmente auf eine Fläche (bzw. Linie) beschränkt wird, die der Oberfläche der Flüssigkeit entspricht. Die Verwendung von Molekülen verschiedener Konnektivität bzw. Parametrisierung in einem Simulationslauf ermöglicht Untersuchungen von Mischungen.

Die interne Energie einer Systemkonfiguration resultiert aus der Summe aller intra- und intermolekularen Segment-Segment-Wechselwirkungen. Dabei liefern alle benachbarten Gitterplätze (paarweise) einen Energiebeitrag. Die Parametrisierung dieser Wechselwirkungen ist frei veränderbar und ermöglicht attraktive und repulsive Beiträge. Das zur Einschränkung interner Freiheitsgrade der Moleküle eingeführte *constraint*-Konzept ermöglicht neben Kettenversteifungen auch gewinkelte und chirale Konformationen.

Die Simulationsprozedur beruht auf subsequenten zufälligen Verschiebungen und Konformationsänderungen eines einzelnen, zufällig ausgewählten Moleküles (*Monte-Carlo move*, MCM). Die durch eine Molekülverschiebung entstehende neue Systemkonfiguration K wird gemäß Gleichung (2.1) mit einer Wahrscheinlichkeit

$$P(K) \propto e^{-E/k_B T} \quad (2.18)$$

akzeptiert, wobei E der Energie der neuen Konfiguration entspricht. Zur Entscheidung von Annahme bzw. Ablehnung der neuen Konfiguration wird der Metropolis-Algorithmus verwendet /30/. Das zugrundeliegende Konzept des *importance sampling* läßt sich durch Modifikationen erweitern, um eine effektives Durchlaufen des Konfigurationsraums für Systeme aus kettenförmigen Molekülen zu ermöglichen. Dieses Schema /36/ ist effizient für flexible Moleküle mit einer Länge von bis zu 20 Segmenten bei niedriger bis mittlere Dichte und wurde deshalb im Simulationsprogramm verwendet. In einem System mit N Molekülen entsprechen N versuchte Verschiebungen von Molekülen einem Monte-Carlo-Schritt (MCS). Ein MCS ist definiert durch eine Sequenz von S versuchten MCM. Ein MCM besteht aus dem Entfernen eines zufällig ausgewählten Moleküls und dem Wiedereinsetzen des Moleküls in einer veränderten Konformation in das System. Zur Ausführung des MCM (Erzeugung einer Konfiguration) während der Simulation wurden im Programm folgende lokalen und nicht-lokalen Verschiebungen implementiert:

- a) *Reptation move* /26/, bei linearen Molekülen wird ein Segment an einem Ende entfernt und am anderen Ende in zufälliger Richtung angebaut.
- b) *SAW move* /36/, das Molekül wird bis auf ein terminales Segment entfernt, das terminale Segment wird zufällig auf einen benachbarten Gitterplatz verschoben und die restlichen Segmente nach einem *self avoiding walk*-Schema angebaut.
- c) *SAW jump*, wie bei b), die Platzierung des terminalen Segments erfolgt jedoch an zufälliger Position im gesamten Simulationsgitter.

Das Resultat eines MCM ist eine neue Systemkonfiguration. Die Angabe der MCS als Maß für die Laufzeit einer Simulation erschien sinnvoll und wird in den folgenden Abschnitten beibehalten.

Ein Simulationslauf beginnt jeweils mit einer vorgegebenen Ausgangskonfiguration von N Molekülen in einem kubischen Gitter mit maximal 3 Dimensionen $d \{x, y, z\}$ und dem Volumen $V = L_x L_y L_z$ mit L_d als Kantenlänge (in Gitterplätzen) der Simulationsbox. Nach einer ausreichenden Zahl von Schritten bis zur Äquilibration des Systems können dessen Eigenschaften erfaßt werden. Die Simulation liefert dazu eine Reihe von Gleichgewichtskonfigurationen, die vorwiegend von im Programm integrierten Analysemodulen ausgewertet werden. Die zu berechnenden Eigenschaften umfassen geometrische und thermodynamische Größen. Die kartesischen Koordinaten der Systemkonfigurationen können außerdem für eine nachfolgende Auswertung und Visualisierung ausgegeben werden. Die visuelle Präsentation von Simulationskonfigurationen in dieser Arbeit erfolgte ausschließlich mit den Programmen KARVIEW2 und HAMOG.

Ein wichtiger Aspekt bei der Entwicklung des Simulationsprogramms bestand neben dem strukturierten und objektorientierten Entwurf darin, eine möglichst hohe Simulationssgeschwindigkeit zu erreichen. Deshalb wurde versucht, die zeitaufwendigsten Programmteile (Molekülverschiebung) bezüglich der verwendeten Daten zu optimieren, wobei verfügbare Computer mit skalaren RISC-Architekturen als Zielplattform betrachtet wurden /44/. Eine der verwendeten Optimierungen erfolgte durch die Trennung des Datenraums der Simulationsdaten in „variante“ (Koordinaten) und „invariante“ (Konnektivität, Parametrisierung usw.) Daten sowie weitgehende Reduktion der varianten Daten durch Verwendung von relativen Segmentrichtungen (quasi-interne Koordinaten) anstelle kartesischer Koordinaten. Dieser Ansatz erschien sinnvoll, da der eigentliche Aufbau prozess eines Moleküls im MCM durch subsequente Verkettung von neuen Segmenten über benachbarte Gitterplätze fortschreitet. Im kubischen Gitter läßt sich damit eine Segmentposition vollständig durch eine Gitterrichtung relativ zum Vorgängersegment beschreiben.

Die Verifikation des Programms erfolgte durch Gegenüberstellung der Simulationsresultate mit den Ergebnissen aus vergleichbaren Simulationen von Systemen amphiphiler Moleküle /36/. Das Programm erwies sich als geeignet für Untersuchungen zur Bildung von Molekülclustern in Abhängigkeit von Wechselwirkungsparametern und Kettenlängen.

Verwendetes Modell

Das zu simulierende System besteht aus N Molekülen mit jeweils s Segmenten im kubischen Gitter. Ein besetzter Gitterplatz ist ein Segment, welches durch die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Molekül und durch seine Position innerhalb dieses Moleküls charakterisiert wird. Die im Programm verwendete Zerlegung der Moleküle in Segmente ist nicht identisch mit der atomaren Struktur der Ausgangsmoleküle. Bei der Anpassung eines Ausgangsmoleküls auf die Bedingungen des kubischen Gitters ist die Verwendung von Vereinfachungen der geometrischen Struktur notwendig. Ein Segment entspricht einem Kuhn-Segment bzw. einem *united atom* entsprechend der Abbildung 2.1.

Die Konnektivität der Segmente eines Moleküls wird im verwendeten Modell dadurch realisiert, daß die gebundenen Segmente während der gesamten Simulation auf benachbarten Gitterplätzen liegen müssen. Einige Anwendungen des Programms erfordern die Fähigkeit, Wachstum und Zerfall von Molekülclustern identifizieren zu können. Ein Molekülcluster entspricht einem Satz von besetzten Gitterplätzen, der von den Segmenten aller sich gegenseitig an mindestens einem Gitterplatz berührenden Molekülen gebildet wird. Die Clusterdetektion erwies sich als heuristisches Werkzeug bei der Ermittlung von Parameterbereichen mit Phasenübergängen als sehr hilfreich.

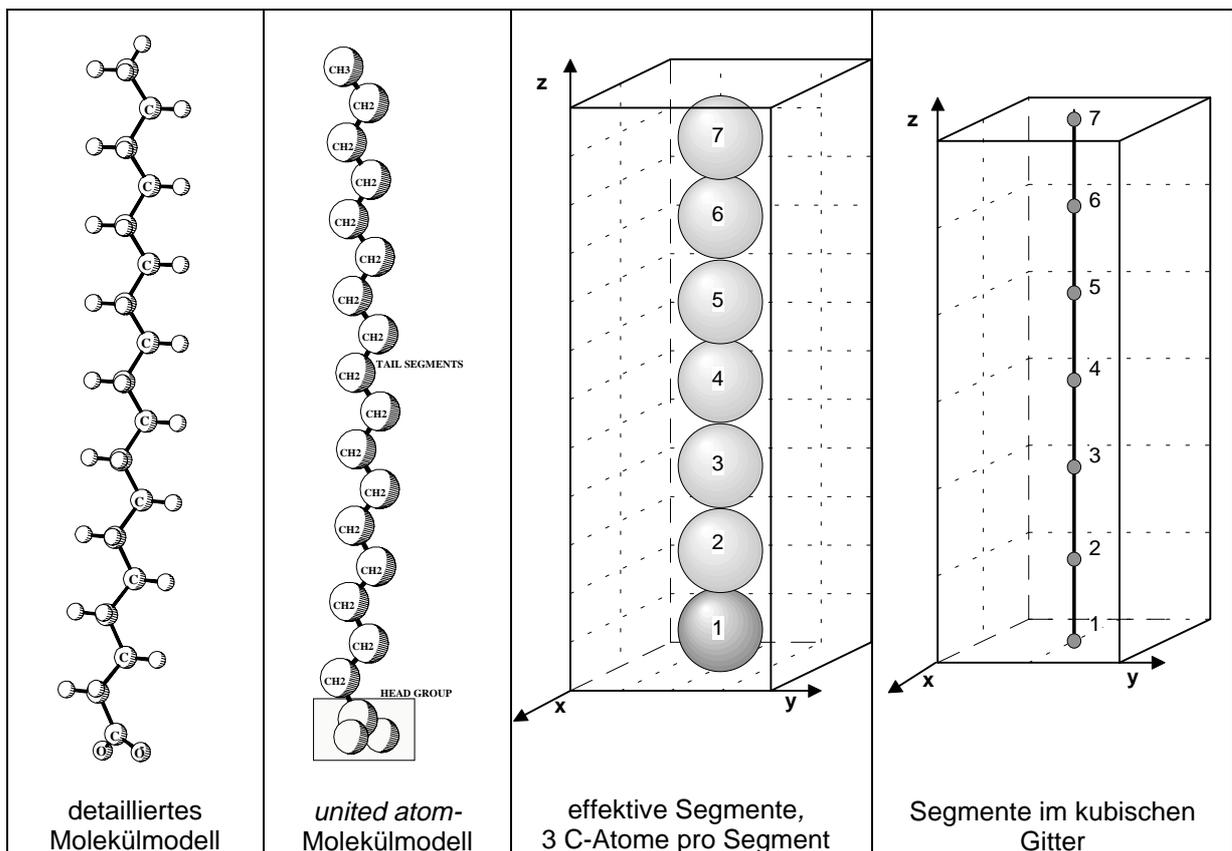


Abb. 2.1: Schritte zur Vereinfachung eines Ausgangsmoleküls (C18-Fettsäure in all-trans-Konformation) bei Anpassung auf das im Programm verwendete Gittermodell.

Alle Energiebeiträge einer Systemkonfiguration entfallen auf *nearest neighbor*-Wechselwirkungen. Die Konfigurationsenergie ergibt sich aus den paarweisen Intersegmentwechselwirkungen sowie aus Wechselwirkungen von Segmenten zu benachbarten leeren Gitterplätzen. Alle Kontakte von Segmenten mit ihren Gitternachbarn, die nicht bezüglich der molekularen Konnektivität „verbunden“ sind, bilden die Konfigurationsenergie E in additiver Weise:

$$E = \sum_{i < j}^N \varepsilon(\xi_i, \xi_j) \Delta_{ij} . \quad (2.19)$$

Dabei gilt: $\Delta_{ij} = 1$, wenn die Segmente i und j im Gitter auf benachbarten Plätzen liegen (und nicht direkt gebunden sind), ansonsten ist $\Delta_{ij} = 0$. Die Größe eines Wechselwirkungsbeitrags $\varepsilon(\xi_i, \xi_j)$ zwischen den Segmenten vom Typ ξ_i und ξ_j ist durch Parametrisierung entsprechend der Problemstellung vom Anwender vorzugeben. Jedes Segment eines Moleküls kann eine individuelle Parametrisierung erhalten. Zwischen ξ_N unterschiedlichen Parametertypen können maximal $\xi_N(\xi_N + 1) / 2$ Wechselwirkungsparameter $\varepsilon(\xi_i, \xi_j)$ definiert werden. Bei athermischen Simulationen sind alle Wechselwirkungsparameter gleich Null. Die Parameter ε können bezüglich der thermischen Energie $k_B T$ skaliert werden und ergeben dann eine dimensionslose Systemenergie $E' = E / k_B T$.

Programmorganisation

Die Organisation des Simulationsablaufs ist in Abb. 2.2 dargestellt. Im Initialisierungsteil werden alle Informationen bezüglich der durchzuführenden Simulation erfasst und alle grundlegenden Datenstrukturen allgemein vorbereitet. Die Eingabedaten zur Simulationssteuerung werden aus einer Datei gelesen. Eine Überprüfung der Eingabedaten auf mögliche Fehler oder Widersprüche findet an dieser Stelle statt.

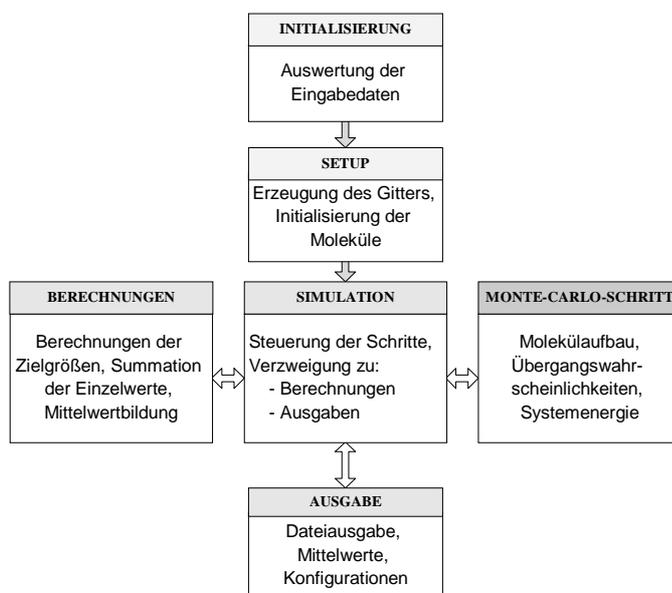


Abb. 2.2: Organisation des Ablaufs im Simulationsprogramm MCC2

Die Eingabe des Programms umfaßt

- Simulationsbedingungen wie Temperatur, Größe der Simulations-Box, Gesamtlaufzeit in MCS, Anzahl Äquilibrationsschritte und Abstand der Ergebnisausgaben in MCS,
- Struktur bzw. Konnektivität und Parametrisierung der Moleküle sowie deren Anzahl,
- Startkonfigurationen und
- Beschreibung von Zielgrößen, z. B. geometrische und thermodynamische Eigenschaften, die während der Simulation ermittelt werden sollen.

Aus den erhaltenen Angaben erzeugt das Programm im nächsten Schritt (Setup) dynamisch die konkreten Daten für das Gitter, die Moleküle bzw. Atome und initialisiert eine Prozedur-tabelle mit Routinen zur Berechnung der benötigten Systemgrößen. Die Startkonfiguration wird erzeugt, wobei die besetzten Gitterplätze mit den Indizes der entsprechenden Atome bzw. Moleküle initialisiert werden. Als nächstes wird die Energie der Startkonfiguration berechnet.

Nach Durchlaufen der Setup-Prozedur übernimmt der eigentliche Simulations-Kern die Kontrolle über den weiteren Programmablauf. In diesem Programmteil werden die Eigenschaftsberechnungen und die Ausgabe der Zwischenresultate vorgegebenen Intervallen (in MCS). Da zwei aufeinanderfolgende Systemkonfigurationen sich jeweils in der Konformation eines Moleküls unterscheiden, liegen jene in benachbarten Regionen des Konfigurationsraums. Aus diesem Grunde ist es nicht sinnvoll, jede neue Systemkonfiguration zur Bestimmung der Zielgrößen zu verwenden.

Eine weitere Grundvoraussetzung für eine unkorrelierte Suche im Konfigurationsraum ist die Verfügbarkeit geeigneter Zufallszahlen. Bei der Auswahl eines für das Programm verwendbaren Zufallszahlengenerators /45/ wurden Tests hinsichtlich des Auftretens von n -Tupel-Korrelationen durchgeführt (Anhang 6). Der für das Programm favorisierte Generator lieferte Sequenzen von bis zu 1.2×10^{11} Zahlen, bei welchen keine Korrelationen feststellbar waren.

Datenstrukturen

Das Programm MCC2 basiert auf einem hierarchisch strukturierten Datenmodell. Die Zugehörigkeiten und Abhängigkeiten der Datenstrukturen lassen sich in Form eines Baumes darstellen, welcher dieser Hierarchie entspricht. Jeder Knoten des Baums enthält die Daten des dort repräsentierten Objekts und ist ein Container für Objekte (weitere Knoten), die in der

Hierarchie tiefer liegen. Der oberste Knoten ist die Datenstruktur *SIMULATION*. Nach dieser Sichtweise sind die Simulationsdaten eine Kollektion von Objekten wie Gitter, Moleküle und Parametertabellen sowie Prozeduren, die die Beziehungen zwischen den Objekten bilden (Abb. 2.3). Innerhalb dieser Hierarchie wurden alle Datenelemente, die sich während der MCM verändern (vgl. Abb. 2.4), unterhalb des Knotens *MOLEKÜL* zusammengefaßt. Diese variablen Daten umfassen:

- die Position des ersten Segments jedes Moleküls (Koordinatentripel) und
- die Richtungen der nachfolgenden Segmente relativ zu deren Vorgängersegmenten.

Zu den konstanten Daten gehören:

- die topologische Verknüpfung innerhalb der Moleküle,
- die Parametrisierung der Segmente und
- die Segment- bzw. Bindungs-*constraints*.

Jede Instanz der Datenstruktur *MOLEKÜL* benötigt außerdem einen Index, welcher ein individuelles Molekül mit dessen invarianten Daten verbindet, die in der Datenstruktur *MOLEKÜL_DESKRIPTOR* zusammengefaßt sind (Abb. 2.4). Da die absoluten Koordinaten jedes Segments durch eine von sechs relativen Richtungen des kubischen Gitters ersetzt werden, verringert sich die Anzahl der variablen Daten. Um die Positionen aller Segmente eines Moleküls vollständig beschreiben zu können, ist die Position des ersten Segments in Gitterkoordinaten explizit zu verwenden. Der Zusammenhang zwischen den symbolischen Bezeichnungen der Richtungen und dem Gitterkoordinatensystem ist in Abb. 2.6 angegeben. Während der Entwicklung durchgeführte Untersuchungen zeigten, daß die Simulationsgeschwindigkeit vom Verhältnis der Größe der Simulationsdaten zur Cache-Größe von RISC-Workstations abhängt (Tab. 2.3).

Das richtungsbasierte interne Koordinatensystem erweist sich als effektiv bei der Simulation kettenförmiger unverzweigter Moleküle, eignet sich aber zunächst nicht zur Repräsentation von Verzweigungen der Molekülketten (Abb. 2.5). Da es dort mehrere Möglichkeiten für die Reihenfolge der Segmente beim Aufbau eines Moleküls gibt, wird zur Positionsbestimmung für jedes Segment der Index seines tatsächlichen Vorgängersegmentes benötigt.

Eine wichtige Aufgabe des Setup-Schritts (Abb. 2.2) besteht daher in der Bestimmung einer korrekten Reihenfolge der Segmente beim Aufbau der Moleküle. Aus einem Datenvektor (Aufbaureihenfolge-Vektor), dessen Elemente diese Reihenfolge enthalten, kann ein weiterer Datenvektor abgeleitet werden, wobei die Elemente die jeweiligen Vorgängersegmente enthalten. Im folgenden Abschnitt wird der Begriff „Vektor“ stellvertretend für den Begriff „Datenvektor“ als Sequenz skalarer Größen verwendet. Der Wert des i -ten Elements dieses Vektors enthält dann den Segment-Index des Vorgängersegments des i -ten Segments (Abb. 2.7). Die sich daraus ergebenden Beziehungen zwischen Segmenten sind in Tab. 2.4 beschrieben. Ein weiterer Vorteil der internen Richtungskordinaten der Segmente ist die Unabhängigkeit der Molekülkoordinaten von periodischen Randbedingungen.

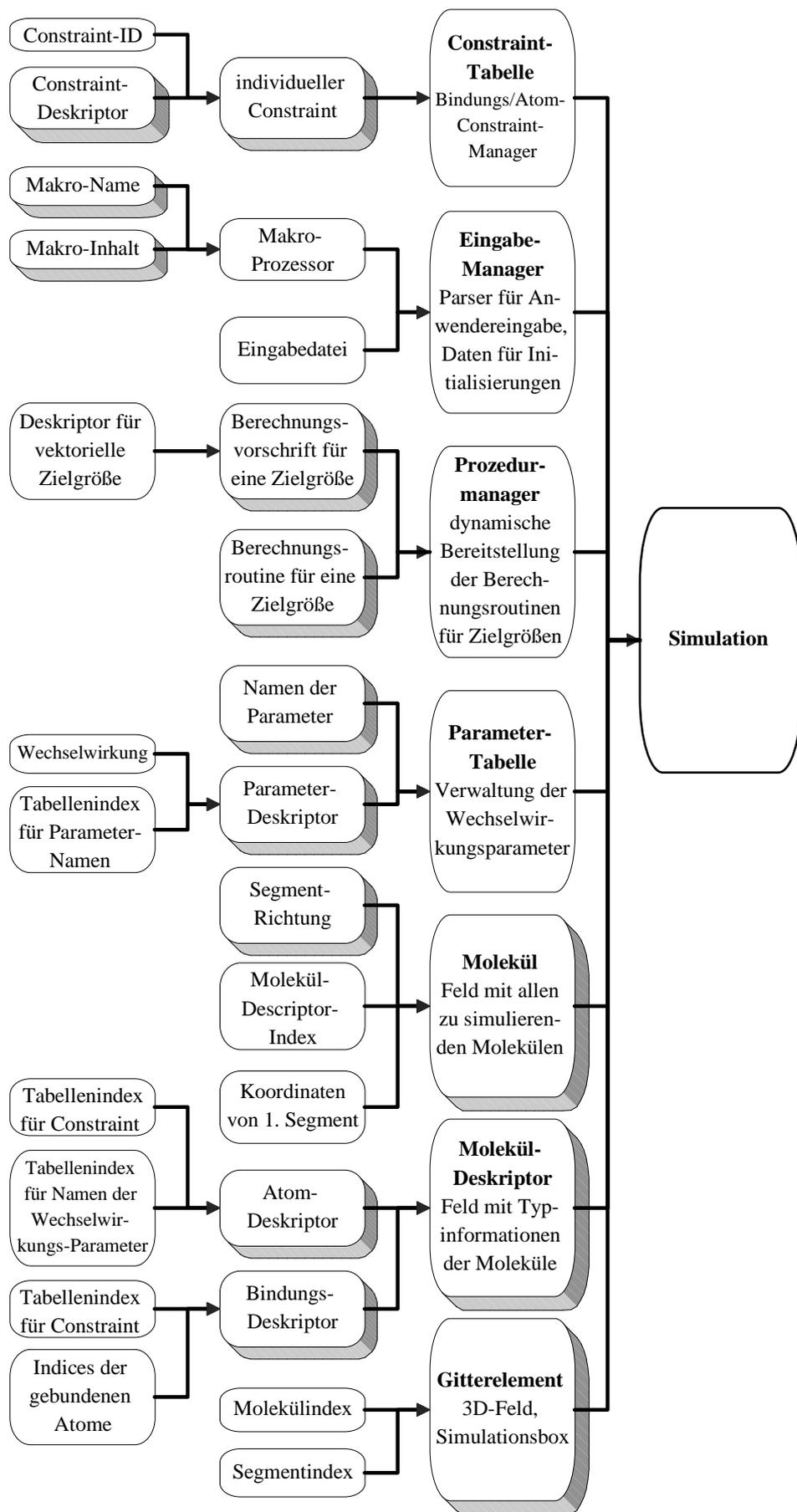


Abb. 2.3: Schema der im Programm MCC2 verwendeten grundlegenden Datenstrukturen. Schattierte Symbole bezeichnen Felder von Datenstrukturen, wogegen nicht-schattierte Symbole einzelnen Datenstrukturen entsprechen.

Tabelle 2.3: Effekte unterschiedlicher secondary cache-Ausstattung auf Simulationsgeschwindigkeit anhand vergleichbarer Silicon Graphics-Workstations mit identischer Betriebssystemversion. Workstation A: SGI Indigo R4000 mit 1 MB secondary cache, Workstation B: SGI Indigo R4000 ohne secondary cache. Die Laufzeiten t der Simulationen sind normiert auf Workstation A = 100.

Nr	Molekültyp	Größe der Simulationsbox	Anzahl der Moleküle	Segmente pro Molekül	Anzahl MCS	Daten-größe	t (Work-station A)	t (Work-station B)
1	Gittergas	10x10x10	100	1	10.000	224 KB	100	67.20
2	Gittergas	100x100x100	10.000	1	100	5660 KB	100	66.15
3	lineare Ketten	20x20x8	40	8	10.000	244 KB	100	82.13
4	lineare Ketten	20x20x8	300	8	1.000	268 KB	100	78.34
5	lineare Ketten	100x100x15	2.000	15	100	1204 KB	100	75.74

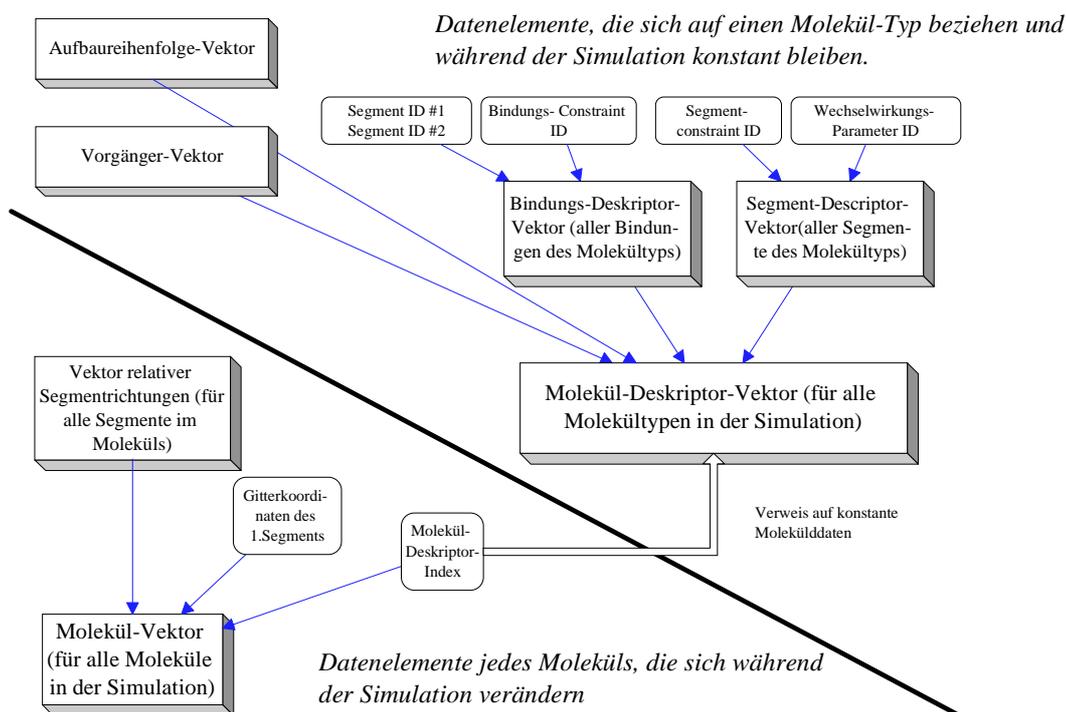


Abb. 2.4: Beziehungen zwischen variablen und konstanten Daten zur Beschreibung molekularer Strukturen im Programm MCC2.

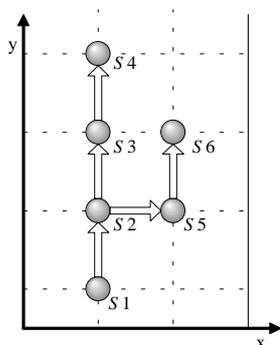


Abb. 2.5: Molekül aus 6 Segmenten S_i mit einer Verzweigung.

Die Berechnung der Gitterkoordinaten aus den relativen Richtungen der Segmente erfolgt im MCM für das zu verschiebende Molekül. Im MCM wird das betreffende Molekül aus der Simulationsbox entfernt. Das Entfernen erfolgt durch subsequente Berechnung der Gitterkoordinaten des nächsten Segments und durch das Löschen des Datenelements an dieser

Position in der Simulationsbox. Die für das gelöschte Molekül ermittelten Gitterkoordinaten werden zum Zurückschreiben der alten Konformation verwendet, wenn die neu erzeugte Molekülkonformation durch das Metropolis-Kriterium abgelehnt wird.

Es gibt eine weitere Möglichkeit, die relativen Richtungen der Segmente im Programm zu repräsentieren. Man könnte die Segmente als verkettete Liste bzw. Baum in geeigneter Struktur abbilden. Damit entfielen die Notwendigkeit der Vektoren für Vorgängersegment und Aufbaureihenfolge (vgl. Abb. 2.7). Dieses Konzept erlaubt ebenfalls eine sehr einfache rekursive Berechnungsweise für die Gitterkoordinaten der Segmente. Die Simulationssgeschwindigkeit unter Verwendung der vorher beschriebenen Vektor-Repräsentation ist höher bei Molekülen mit wenigen Verzweigungen (verglichen mit der Anzahl von Segmenten) und wurde deshalb eingesetzt.

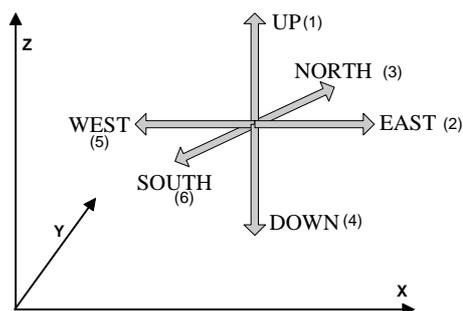


Abb. 2.6: Symbolische Benennung im Programm und Bezug der verwendeten Verschiebungsrichtungen auf das Gitterkoordinatensystem.

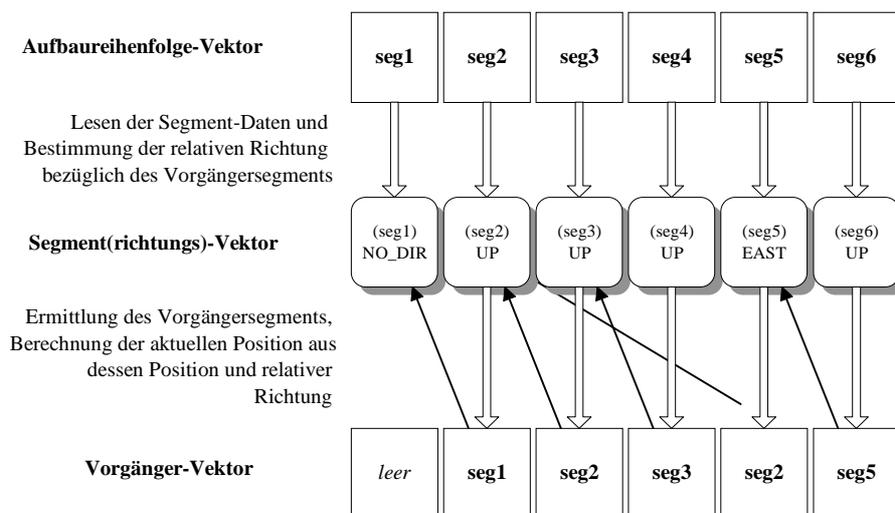


Abb. 2.7: Vollständiges Schema der Beziehungen zwischen den Datenelementen, die zur Ermittlung der Gitterkoordinaten (siehe Abb. 2.5) benötigt werden.

Die Generierung einer Molekülkonformation durch die standardisierte Aufbauvorschrift umfaßt mehrere Schritte. Zunächst erzeugt das Programm ein Hilfsgitter mit den Eigenschaften des Simulationsgitters. Das erste Segment des Moleküls (entsprechend der Aufbaureihenfolge) wird im Zentrum dieses Gitters positioniert. Alle weiteren Segmente werden in Gitterpositionen angeordnet die jeweils ihrem Vorgängersegment benachbart sind. Die Wahl der konkreten Position bezüglich des Vorgängersegments erfolgt durch bevorzugte Richtungs-auswahl nach folgender Reihenfolge: 1.: „UP“, 2.: „EAST“, 3.: „NORTH“, 4.: „WEST“, 5.: „SOUTH“, 6.: „DOWN“ (vgl. Abb. 2.6). Falls eine Richtung mit höherer „Plazierung“ nicht verwendet werden kann (Überlappung von Segmenten), verwendet der Algorithmus die nächste Richtung für den Anbau des Segments. Auf diese Weise entstehen z. B. für die Startkonfiguration möglichst langgestreckte Konformationen und kompakte Konfigurationen.

Tabelle 2.4: Beschreibung der Datenelemente, die für die Berechnung von Gitterkoordinaten aus relativen Segment-Richtungen benötigt werden.

Datenvektor	Inhalt
Segment-Vektor	Vektor mit Richtungsidentifikatoren (Abb. 2.7), die Indizes der Elemente entsprechen der ursprünglichen Segmentnummerierung (Eingabedaten).
Aufbaureihenfolge-Vektor	Programm bestimmt Segmentreihenfolge für die korrekte Konstruktion des Moleküls durch Abbildung der molekularen Konnektivität als Baum. Aus der Untersuchung dieses Baums kann die korrekte Reihenfolge der Segmente ermittelt werden, sie wird in diesem Vektor abgelegt.
Vorgänger-Vektor	Da die Gitterkoordinaten der Segmente nicht explizit vorhanden sind, werden die Gitterkoordinaten eines beliebigen Segments aus den Koordinaten seines Vorgängersegments ermittelt, dessen Index in diesem Vektor enthalten ist. In kettenförmigen Molekülen ohne Verzweigung sind die Elemente dieser Vektoren gleich ihrem Index - 1.

Constraint-Konzept

Die Einführung eines *constraint*-Konzeptes erlaubt die Anwendung des Programms auf Probleme, die über die Betrachtung flexibler linearer Moleküle hinausgehen. Dieses Konzept ermöglicht die Übertragung von Konformationseigenschaften der Ausgangsmoleküle in das Gitter. *Constraints* werden vom Anwender entsprechend der Problemstellung vorgegeben, dafür wurde eine spezielle Syntax entwickelt. Die Interpretation der Constraints erfolgt im Initialisierungsschritt (Abb. 2.2).

Alle verwendeten *constraints* lassen sich formal in die beiden Gruppen *Segment-constraint* (SC) und *Bindungs-constraint* (BC) einteilen. BC individueller Bindungen werden nach der Initialisierung im Setup-Schritt vom *constraint*-Manager den beteiligten Segmenten zugeordnet. Ein SC ist eine Menge von Einschränkungen innerhalb der Simulationsbox, die einem individuellen Segment zugeordnet werden. Der *constraint* selbst besteht aus einer Koordinatenkomponente s ($s=x$, $s=y$ oder $s=z$), einem Zahlenwert n in Einheiten des Gitterkoordinatensystems und einem Operator. In der Tabelle 2.5 werden die im Programm verwendeten SC beschrieben.

Tab. 2.5: Beschreibung der Segment-constraints, s entspricht einer Koordinatenkomponente mit $s=x$, $s=y$ bzw. $s=z$ und n einer Zahl in Einheiten des Gitterkoordinatensystems.

	Segment-Constraint	Effekt auf das Segment während der Erzeugung der Molekülkonformation
1	$s = n$	Die s -Koordinate des Segments wird während der Simulation konstant gehalten, das Segment bewegt sich nur auf der Koordinatenebene $s=n$.
2	$s = \text{SAME}$	Alle Segmentverschiebungen, bei denen sich die s -Koordinate verändert, werden abgelehnt. (implizite Formulierung von Nr. 1).
3	$s = \text{DIFF}$	Nur die Segmentverschiebungen werden akzeptiert, bei denen sich die s -Koordinate verändert.
4	$s < n$	Die Verschiebung wird nur dann akzeptiert, wenn die s -Koordinate des Segments dabei kleiner als n bleibt, andernfalls wird sie abgelehnt.
5	$s > n$	Siehe Nr. 4, s -Koordinate muß größer als n bleiben.
6	$s \leq n$	Siehe Nr. 4, s -Koordinate muß kleiner oder gleich n bleiben.
7	$s \geq n$	Siehe Nr. 4, s -Koordinate muß größer oder gleich n bleiben.

Die Verwendung von SC ermöglicht unter anderem die Durchführung von Simulationen in reduzierten Dimensionen. Ein einfaches 2,3-dimensionales Monolayer-System linearer flexibler Moleküle entsteht beispielsweise durch Beschränkung der Beweglichkeit des ersten hydrophilen Kopfsegments auf die Ebene $z=0$ der Simulationsbox. Bindungs-Constraints sind notwendig für die Beschränkung der Flexibilität von Teilen der Molekülstruktur, um konformationelle Besonderheiten der Ausgangsmoleküle berücksichtigen zu können. Der BC

einer individuellen Bindung beschreibt deren mögliche Richtungen und bezieht sich immer auf die Orientierung einer weiteren im Molekül vorhandenen Bindung. Die Anwendung der BC kann die Flexibilität und Chiralität des betreffenden Moleküls beeinflussen (Abb. 2.8). Die im Programm verwendeten BC sind in Tabelle 2.6 angegeben.

Tab. 2.6: Beschreibung der Bindungs-constraints

Nr	Bindungs-Constraint	Effekt auf die Bindung während der Erzeugung der Molekülkonformation
1	SameDir (S_1, S_2)	Die Richtung der Bindung muß der Richtung der Bindung zwischen den Segmenten S_1 - S_2 entsprechen, nur dementsprechende Konformationen werden erzeugt.
2	DiffDir (S_1, S_2)	Die Richtung der Bindung darf der Richtung der Bindung zwischen den Segmenten S_1 - S_2 nicht entsprechen.
3	OppDir(S_1, S_2)	Die Richtung der Bindung muß der Richtung der Bindung zwischen den Segmenten S_1 - S_2 entgegengesetzt sein..
4	Chiral-z-Left(S_1, S_2)	Wenn die Simulationsbox von $z = +\infty$ aus betrachtet wird, muß die Projektion der Bindung auf die Ebene $z = 0$ bezüglich der Projektion der Bindung S_1 - S_2 (auf die Ebene $z = 0$) nach links (negative Drehrichtung) orientiert sein.
5	Chiral-z-Right(S_1, S_2)	Siehe Nr 4, Orientierung der Bindung nach rechts (positive Drehrichtung).

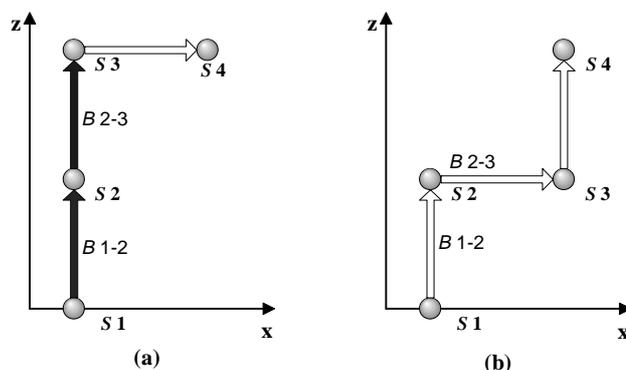


Abb. 2.8: Lineares Molekül aus 4 Segmenten S_i . Die Anwendung des Bindungs-Constraint „SameDir(S_1, S_2)“ auf die Bindung $B 2-3$ in (a) verhindert gewinkelte Konformationen (b) bezüglich dieser Bindungen (vgl. Tab. T3-4).

Setup des Simulationssystems

Vor dem Start der eigentlichen Simulation (Abb. 2.9) muß eine Initialkonfiguration durch Positionierung aller Moleküle (Ausgangskonformation) erzeugt werden. Das erfordert eine Strategie des überlappungsfreien Anordnens der Moleküle in der Simulationsbox. Bei Mischungssimulationen sind die Moleküle der einzelnen Komponenten anhand der Erfordernisse (z.B. Grad der Durchmischung der Komponenten) im Gitter anzuordnen. Zur Erzeugung der Initialkonfiguration verwendet das Programm je nach Problemstellung eine der folgenden Strategien:

- Zufällige Positionierung der Einzelmoleküle in zufälligen Konformationen, dadurch wird eine Gleichverteilung der Moleküle in der Simulationsbox erhalten.
- Dichtgepacktes Aneinandersetzen der Moleküle in kompakter und identischer Konformation. Die Konformationen werden automatisch unter Verwendung von Aufbaueregeln erzeugt. Dabei entsteht eine Region maximaler Kompaktheit sowie ein freier Bereich.
- Positionierung durch explizite Vorgabe der Gitterkoordinaten der jeweils ersten Segmente aller Moleküle, automatische Erzeugung der Konformationen nach standardisierten Aufbaueregeln an dieser Position im Gitter.

- Erzeugung aller Molekülkonformationen und Positionen durch explizite Vorgabe der Gitterkoordinaten aller Segmente.

Nachdem das Programm die Eingabedaten zur Spezifikation eines Molekültyps ausgewertet hat, muß dessen Konnektivität analysiert werden. Zur Analyse verwendet das Programm einen Baum, dessen Knotenelement K_i das Segment S_i und weitere b_i Verweise (Zeiger) auf Knoten enthält. Alle b_i Knoten enthalten jeweils eines der b_i Segmente, die an das Segment S_i gebunden sind. Aus diesem Baum läßt sich im nächsten Schritt die korrekte Aufbaureihenfolge der Segmente bestimmen. Für die spätere Bestimmung der Übergangswahrscheinlichkeiten zwischen Konformationen ist beim segmentweisen Aufbau eines Moleküls die Anzahl der jeweils an das Vorgängersegment gebundenen weiteren Segmente von Bedeutung. Diese Information wird aus dem Baum extrahiert und in einem Vektor abgelegt, dessen Indizierung der Segment-Nummerierung entspricht.

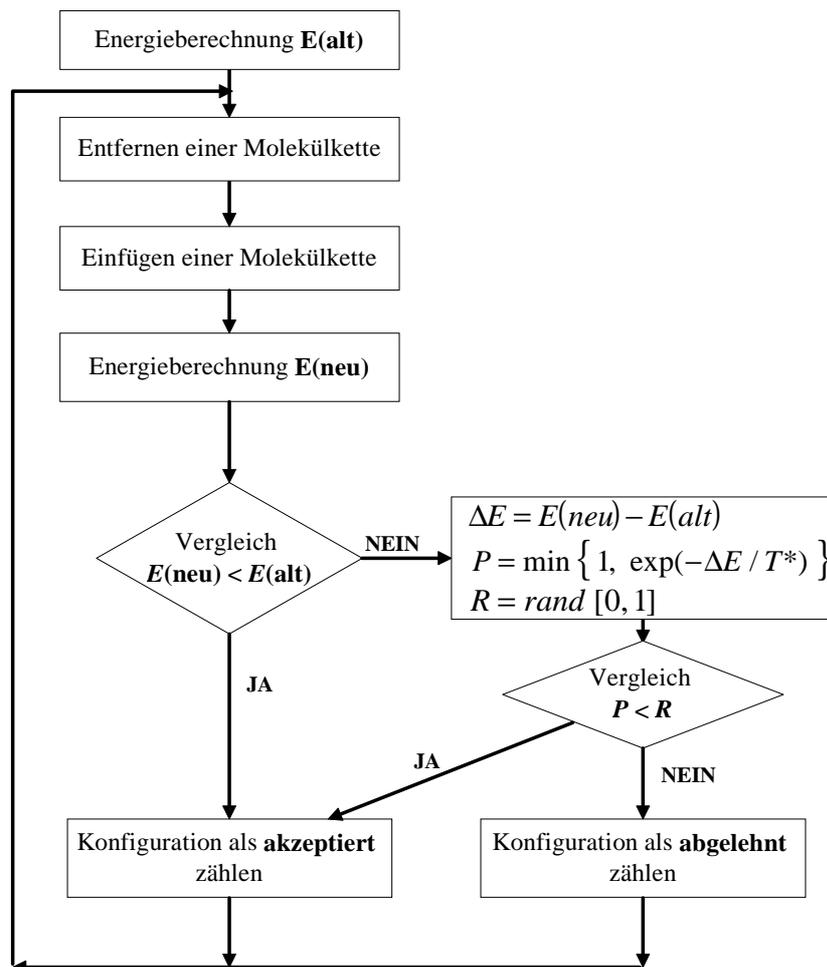


Abb 2.9: Ablaufschema bei der Durchführung von Monte-Carlo-Verschiebungen (MCM).

Die in Abb. 2.7 beschriebenen Datenvektoren zur internen Molekülverwaltung können durch rekursives Durchlaufen des Baums erhalten werden (vgl. Tab. 2.4). Der Baum selbst wird im Programm nicht explizit erzeugt. Anhand der in der Eingabe vorgegebenen Konnektivität erfolgen rekursive Prozeduraufrufe, jede Rekursionsstufe repräsentiert dann implizit einen Knoten des Baums.

Monte-Carlo-Verschiebungen (MCM)

Einer Monte-Carlo-Verschiebung führt von einer alten zu einer neuen Systemkonfiguration ($K \rightarrow K'$) durch Konformations- und Positionsänderung eines zufällig selektierten Moleküls M . Der Ablauf der dazu notwendigen Schritte ist in Abb. 2.9 schematisch dargestellt.

Beim Entfernen der Segmente des Moleküls M läßt sich dessen Beitrag zur Konfigurationsenergie E leicht feststellen, da nur Wechselwirkungen zwischen benachbarten Gitterplätzen betrachtet werden müssen. Die Konformation des neuen Moleküls wird segmentweise nach dem *self avoiding walk*-Schema /36/ oder durch *reptation* /26/ aufgebaut. Dabei wird der Energiebeitrag der neuen Konfiguration zur Energie der neuen Systemkonfiguration E' inkrementell berechnet. Mit Hilfe des Metropolis-Algorithmus /35/ wird die Verschiebung akzeptiert bzw. abgelehnt. Danach ist die neue Konfiguration immer zu akzeptieren, wenn E' kleiner als E ist. Andernfalls wird sie mit einer Wahrscheinlichkeit von $e^{-(E'-E)/k_B T}$ akzeptiert.

Um den Konfigurationsraum effektiver unter Einhaltung der Bedingung der detaillierten Bilanz (2.12) durchsuchen zu können, wird eine Modifikation der Bewertung der Molekülkonformationen eingeführt /24, 36/. Die Motivation besteht darin, möglichst nur Konfigurationen entstehen zu lassen, die bereits der *excluded volume*-Bedingung entsprechen. Würden die Richtungen beim Anbau der Segmente völlig zufällig ausgewählt, käme es häufig zu Überlappungen mit bereits besetzten Gitterplätzen. Um das zu vermeiden, berücksichtigt man für die anzubauenden Segmente nur die Gitterplätze, die auch tatsächlich unbesetzt sind. Damit werden die Übergangswahrscheinlichkeiten (Gleichung 2.12) für die entstehenden Konfigurationen so verändert, daß die detaillierte Bilanz nicht mehr gewährleistet ist. Für die Erhaltung der detaillierten Bilanz müssen also zusätzliche Wichtungsfaktoren eingeführt werden. Durch die Verwendung des Rosenbluth-Verfahrens /35/ lassen sich die korrekten Übergangswahrscheinlichkeiten für die Erzeugung der neuen Konfiguration $K' W(K \rightarrow K')$ und in umgekehrter Richtung $W(K' \rightarrow K)$ berechnen. Die Ermittlung der Akzeptierungswahrscheinlichkeit $P_{K \rightarrow K'}$ beim Übergang $K \rightarrow K'$ erfolgt gemäß

$$P_{K \rightarrow K'} = \min \left[1, \frac{W_{K' \rightarrow K}}{W_{K \rightarrow K'}} e^{-(E'-E)/k_B T} \right]. \quad (2.20)$$

Die Übergangswahrscheinlichkeit $W_{K \rightarrow K'}$ bei Konfigurationsänderung durch Löschen und Aufbau eines Moleküls mit S Segmenten ist definiert als:

$$W_{K \rightarrow K'} = 1 / \left(\varphi_1 \prod_{s=2}^S \varphi_s \right). \quad (2.21)$$

Die Einfügewahrscheinlichkeit φ_1 des ersten Segments im Molekül ist abhängig von der Strategie der Positionierung des neuen Moleküls, φ_s ist das Verhältnis von nicht besetzten (und für den Einbau des s -ten Segments geeigneten) Gitterplätzen zur im Gitter maximal möglichen Anzahl benachbarter geeigneter freier Gitterplätze.

Die Realisierung des beschriebenen Konzepts zur Wichtung der Konfigurationen bei der Durchführung eines MCM vollzieht sich im Programm in mehreren Schritten. Zuerst werden die Gitterkoordinaten des zu entfernenden Moleküls auf folgende Weise berechnet:

- Ein Koordinatentripel P_{xyz} wird mit den Gitterkoordinaten des ersten Segments des Moleküls initialisiert, ein Datenvektor V_P von Koordinatentripeln mit n Elementen bereitgestellt (n ist die Anzahl der Segmente pro Molekül).
- Die Positionen aller Segmente werden gemäß der Aufbaureihenfolge durch Berechnung aus deren relativen Richtungen zu ihren Vorgängern ermittelt. P_{xyz} dient zur Berechnung der aktuellen Koordinaten aus den Koordinaten des Vorgängersegments, die einmal ermittelten Koordinaten werden in V_P abgelegt. Die Indizierung von V_P entspricht der Aufbaureihenfolge der Segmente.

Wenn ein Segment hinter einer Verzweigung angetroffen wird, erfolgt eine Initialisierung von P_{xyz} mit den Koordinaten des Vorgängersegments, welches sofort aus dem Vorgängersegmentvektor ermittelt werden kann. Die Koordinaten dieses Segments sind in jedem Fall bereits in V_P enthalten.

Das Entfernen des Moleküls aus dem Gitter erfolgt erst nachdem die Gitterkoordinaten aller Segmente berechnet worden sind. Das alte Molekül wird in umgekehrter Aufbaureihenfolge entfernt, das Gitter zuerst an der Position des letzten Segments als „unbesetzt“ markiert. Dabei kann die Übergangswahrscheinlichkeit der Konfiguration K in der gleichen Weise wie beim Aufbau des neuen Moleküls segmentweise berechnet werden (Gleichung 2.21). Vor dem Entfernen jedes Segments läßt sich dessen Beitrag zur Konfigurationsenergie E durch Überprüfung der benachbarten Gitterplätze ermitteln und von E subtrahieren. Die inkrementelle Berechnung der Konfigurationsenergie macht die zeitaufwendige Berechnung von E' nach jedem MCM überflüssig und nutzt die speziellen Eigenschaften des verwendeten Wechselwirkungsmodells.

Das Einsetzen des neuen Moleküls beginnt mit der Auswahl der neuen Gitterposition für das erste Segment. Dafür stehen zwei Strategien zur Verfügung:

- eine geeignete freie Position im gesamten Simulationsgitter wird zufällig ausgewählt, die Einfügewahrscheinlichkeit ϕ_1 aus Gleichung 2.21 entspricht dem Verhältnis aus Anzahl geeigneter freier Gitterplätze zur Gesamtzahl geeigneter Gitterplätze,
- ein zur Position des ersten Segments von M benachbarter Gitterplatz (bzw. diese Position selbst) wird zufällig ausgewählt, die Einfügewahrscheinlichkeit ϕ_1 aus Gl. 2.21 ergibt sich dann als Verhältnis aus Anzahl geeigneter *freier* benachbarter Gitterplätze zur Gesamtzahl geeigneter benachbarter Gitterplätze.

Alle weiteren Segmente werden gemäß der Aufbaureihenfolge an ihre Vorgänger angefügt. Da der Einbau eines Segments in einen benachbarten freien Gitterplatz erfolgen muß, kann während der Überprüfung der Energiebeitrag des Moleküls als Inkrement zur Konfigurationsenergie E' erhalten werden. Die Berechnung der Akzeptierungswahrscheinlichkeit der neuen Konfiguration erfolgt während des Aufbaus entsprechend der Beziehungen 2.20 und 2.21.

Berechnung von Eigenschaften während der Simulation

Das Ziel der Anwendung der Metropolis-Algorithmus /30/ und der Rosenbluth-Schemas /35/ besteht darin, den Konfigurationsraum des Systems vorwiegend in den Bereichen zu untersuchen, die für das Konfigurationsintegral des Systems wesentliche Beiträge liefern. Die Abschätzung des Wertes einer Meßgröße A erfolgt durch Mittelung über eine ausreichende Anzahl N von Konfigurationen.

Eine Reihe von geometrischen Größen, mit denen sich das System beschreiben läßt, kann als Beziehungen zwischen Vektoren im Gitterkoordinatensystems betrachtet werden. Da das Programm Untersuchungen von Systemen mit Molekülen unterschiedlicher topologischer Verknüpfung erlaubt, wurde ein allgemeines Konzept der Zuordnung segmentbasierender Vektoren auf zu ermittelnde Größen eingeführt. Durch die Anwendung symbolischer Ausdrücke wird die Berechnung einer geometrischen Größe A weitgehend gesteuert. Das sei an folgendem Beispiel aus einer Eingabedatei erläutert:

<i>Klasse</i>	<i>Deskriptor</i>	<i>Kommentar</i>	<i>Vektorbeschreibung</i>
VECTOR	DISTANCE2	"EndEndDistance^2/M1"	#1((1) - (6))
VECTOR	DISTANCE2	"EndEndDistance^2/M2"	#2((1) - (3))

In diesem Fall wird der quadratische End-End-Abstand (*Deskriptor* = DISTANCE2) der Komponenten einer binären Mischung aus einer 3-segmentigen Kette und einer 6-segmentigen Kette ermittelt. Das Element *Kommentar* steht für die Möglichkeit zur zusätzlichen Kennzeichnung des speziellen Simulationsresultats bei der Ausgabe, was einer erleichterten automatisierten Auswertung der Simulation durch nachfolgende Programme dient. Dabei ist *Deskriptor* eine symbolische Konstante für die durchzuführende Operation laut Tabelle 2.7. Die Festlegung der Segmente des Moleküls, die den „Vektor“ bilden, erfolgt in der

Vektobeschreibung, die selbst aus bis zu vier Elementen besteht:

Komponente	Vektor	Konnektor-Symbol	Vektor
#1	(1)	-	(6)

Durch *Komponente* lassen sich Größen bei Simulationen von Mischungen komponentenweise berechnen. Der Start- bzw. Endpunkt jeder Vektorbeschreibung (*Vektor*) ist jeweils durch die Position eines bzw. des Mittelpunktes aus mehreren Segmenten eines Moleküls gegeben.

Für alle weiteren zu berechnenden geometrischen und thermodynamischen Größen, die von individuellen intramolekularen Vektoren abhängig sind, wurden die in Tabelle 2.8 beschriebenen symbolischen Konstanten festgelegt.

Tab. 2.7: Symbolische Bezeichnungen der geometrischen Basisoperationen die auf Segment-Segment-Vektoren basieren. Jeder Vektor \mathbf{V} ist durch zwei Segmente S_a und S_b gegeben. Die Resultate der Operationen werden jeweils als zu bestimmende Größe A über den Simulationsverlauf gemittelt .

Deskriptor	Beschreibung der zu berechnenden Größen
DISTANCE2	Segment-Segment-Abstand; Quadrat der Länge des intramolekularen Vektors \mathbf{V} , der von zwei Segmenten gebildet wird.
PROJECTION2	Segment-Segment-Projektion; Quadrat der Länge der Projektion des intramolekularen Vektors \mathbf{V} auf eine Ebene $\{x, y, z\} = \text{const.}$ des Simulationssystems.
DELTA_Z	Betrag der z -Komponente des intramolekularen Vektors \mathbf{V} .
AZIMUT	Winkel der Projektion des intramolekularen Vektors \mathbf{V} in einer Ebene $\{x, y, z\} = \text{const.}$
TILT	(Neigungs-)Winkel zwischen dem intramolekularen Vektor \mathbf{V} und dessen Projektion auf eine Ebene $\{x, y, z\} = \text{const.}$
DEG_ORDER	Ordnungsgrad des Vektors \mathbf{V} im System; intermolekulare Summe über die Quadrate aller Skalarprodukte von intramolekularen Vektoren \mathbf{V} .
ORDER_MAT	Ordnungsmatrix der Komponenten von \mathbf{V} ; Matrix der intermolekularen Summe über die Produkte der Komponenten des normierten intramolekularen Vektors \mathbf{V} .

Tab. 2.8: Symbolische Bezeichnungen der Operationen für die Berechnung geometrischer und thermodynamischer Größen, über die eine Mittelwertbildung erfolgt.

Deskriptor	Beschreibung der zu berechnenden Größen
RAD_GYR2	mittlerer Gyrationradius aller Moleküle im Simulationssystem, die einer Komponente (z.B.: bei Mischungen) angehören.
BOND_O_ORD	Orientierung äquivalenter Bindungen aller Moleküle im System
DENS_PROFILE	Dichteprofil und mittlere Schichtdicke entlang einer beliebigen Achse des Gitterkoordinatensystems
ROUGHNESS	mittlere molekulare Rauigkeit aus Anzahl der Segmentkontakte mit unbesetzten Gitterplätzen
ENERGY	Konfigurationsenergie aus <i>nearest neighbour</i> -Potentials
CHEMPOT	Chemisches Exzeß-Potential einer Molekülkomponente, berechnet durch die Einfügemethode nach Widom /46/.

Im Setup-Teil (vgl. Abb. 2.2) der Simulation wertet das Programm die Bezeichner der zu berechnenden Zielgrößen aus und erstellt eine Tabelle der benötigten Prozeduren. Diese Tabelle steht dem Simulationskern während der Simulation zur Verfügung. Nach einer vom Anwender festgelegten Anzahl von MCS werden die in der Tabelle enthaltenen Prozeduren zur Berechnungen der Zielgrößen aufgerufen.

Für jede zu bestimmende Größe A werden während eines Simulationslaufs N Systemkonfigurationen untersucht, die Bestimmung aller molekülabhängigen Größen A für jede einzelne der

betrachteten N Systemkonfigurationen erfolgt durch arithmetische Mittelung dieser Größe über alle M Einzelmoleküle der Konfiguration:

$$A(K_n) = A_n = \frac{1}{M} \sum_{m=1}^M A_m . \quad (2.22)$$

Während der Simulation erfolgt sowohl eine Summation über alle A_n als auch über deren Quadrate A_n^2 . Diese Summen dienen zur Abschätzung der Schwankungen der Meßgrößen.

Außerdem kann die mittlere quadratische Abweichung s (vom Mittelwert \bar{A}) gemäß:

$$s^2 = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N (A_n - \bar{A})^2 \quad (2.23)$$

aus den arithmetischen Mitteln der A_n und A_n^2 bestimmt werden:

$$s^2 = \left(\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N A_n^2 \right) - \left(\frac{1}{N} \sum_{n=1}^N A_n \right)^2, \quad s^2 = \langle A^2 \rangle_N - \langle A \rangle_N^2 \quad (2.24)$$

Da Computersimulationen in endlich großen Systemen stattfinden müssen, sind starke Schwankungen mechanischer Größen ein Hinweis auf zu kurze Simulationsläufe bzw. *finite size*-Effekte oder aber auch von Koexistenz verschiedener Strukturen in der Nähe von Phasenübergängen.

Das mittlere Quadrat des Abstands r_{kl}^2 zwischen zwei Segmenten k und l eines Moleküls, gemittelt über M Moleküle, ergibt sich für eine Systemkonfiguration aus

$$r_{kl}^2 = \left\langle \Delta x_{kl}^2 + \Delta y_{kl}^2 + \Delta z_{kl}^2 \right\rangle_M . \quad (2.25)$$

Eine für Systeme aus kettenförmigen Moleküle charakteristische Größe ist der End-End-Abstand ist, er wird durch die Bestimmung des Abstands zwischen dem ersten ($k=1$) und dem letzten ($l=S$) Segment erhalten.

Wenn die Moleküle schichtförmige Aggregate bilden bzw. an einer Oberfläche adsorbiert sind, sind Größen von Interesse, die die Anordnung der Molekülachsen bezüglich dieser Ebene beschreiben. Die Länge der Projektion der Molekülachse auf diese Ebene erlaubt im Vergleich mit der Moleküllänge eine erste Abschätzung Die Berechnung des Quadrats der Projektion p_{kl}^2 eines Segment-Segment-Vektors auf die Ebene $z=0$ kann im Gitter durch die Addition der x - und y -Komponenten wird im Programm entsprechend

$$p_{kl}^2 = \left\langle \Delta x_{kl}^2 + \Delta y_{kl}^2 \right\rangle_M \quad (2.26)$$

erfolgen, komplementär dazu ergibt sich die „Höhe“ des Segments über dieser Ebene aus der Differenz H_{kl} der z -Komponenten der Koordinaten:

$$H_{kl} = \left\langle \Delta z_{kl} \right\rangle_M . \quad (2.27)$$

Die Berechnung des mittleren Neigungswinkels δ_{kl} eines Segment-Segment-Vektors gegenüber der Normalen einer Ebene erfolgt im Falle der Ebene $z=0$ im Gitter gemäß:

$$\delta_{kl} = \left\langle \arctan \left(\frac{\left(\Delta x_{kl}^2 + \Delta y_{kl}^2 \right)^{\frac{1}{2}}}{\Delta z_{kl}} \right) \right\rangle_M , \quad (2.28)$$

und die Bestimmung des Azimutwinkels φ_{kl} der Projektion p_{kl} dieses Vektors in der Ebene $z=0$ nach:

$$\Phi_{kl} = \left\langle \arctan \left(\frac{\Delta y_{kl}}{\Delta x_{kl}} \right) \right\rangle_M. \quad (2.29)$$

Wenn Aggregate mit Schichtcharakter entstehen und die Moleküle identifiziert werden können, die die Schicht bilden, kann aus deren Segmentkoordinaten die effektive Dicke dieser Schicht abgeleitet werden. Beispielsweise läßt sich die effektive Dicke einer Schicht, deren Normale in z -Richtung verläuft, aus dem Besetzungsgrad $\phi(z_i)$ aller mit S_i Segmenten dieser Moleküle besetzten Ebenen $z_i = \text{const.}$ des Gittersystems ermitteln:

$$H_{\text{eff}} = \sum_{i=z_{\text{min}}}^{z_{\text{max}}} \phi(z_i), \quad \phi(z_i) = \frac{S_i}{l_x l_y}, \quad (2.30)$$

wobei sich $\phi(z_i)$ aus dem Verhältnis von besetzten zu vorhandenen Gitterplätzen in der jeweiligen Ebene ergibt. Die maximale Ausdehnung der Schicht D_z in z -Richtung ist in der Gleichung durch $D_z = z_{\text{max}} - z_{\text{min}}$ gegeben.

Die mittlere Rauigkeit R wird pro Molekül bestimmt und über M Moleküle gemittelt. Sie ist ein Maß für das Verhältnis von Molekül-Solvens-Kontakten zu Molekül-Molekül-Kontakten. R ergibt sich aus

$$R = \left\langle \frac{1}{S} \sum_s \sum_c \Delta_{s,c} \right\rangle_M, \quad (2.31)$$

mit C als Koordinationszahl des Gitters und S der Anzahl von Segmenten im Molekül. $\Delta_{s,c} = 1$, wenn vom Segment s aus in Gitterrichtung c ein Lösungsmittelkontakt vorliegt, sonst gilt: $\Delta_{s,c} = 0$.

Ein Maß für die Unterscheidung zwischen kompakter und gestreckter Konformation der Moleküle ist der mittlere Gyrationradius R_{gyr} , welcher sich gemäß

$$R_{\text{gyr}}^2 = \left\langle \left(\vec{r}_{s,m} - \vec{r}_{m,COM} \right)^2 \right\rangle_M, \quad (2.32)$$

berechnen läßt. Dabei ist $\vec{r}_{s,m}$ die Gitterposition eines der S Segmente im m -ten Molekül, dessen Schwerpunktskoordinaten durch $\vec{r}_{m,COM}$ gegeben sind (*center of mass*). Die Koordinaten des Schwerpunkts entstehen aus der Mittelung über die Komponenten (x, y, z) der S Koordinaten des m -ten Moleküls nach

$$\vec{r}_{m,COM} = \left\langle \begin{pmatrix} x_{s,m} \\ y_{s,m} \\ z_{s,m} \end{pmatrix} \right\rangle_S. \quad (2.33)$$

Wenn bei der Bestimmung von R_{gyr} jeweils über die Koordinaten aller Moleküle gemittelt wird, die zu einem Aggregat bzw. Cluster gehören, läßt sich auf diese Weise der Gyrationradius von während der Simulation entstehenden Aggregaten wie Mizellen und Schichtstücken untersuchen. Liegen diese Koordinaten vor, kann außerdem aus dem Trägheitstensor des Aggregates ein Hinweis auf dessen Form abgeleitet werden. Zur Bestimmung der zentralen Hauptträgheitsmomente wird zunächst die Lage des Schwerpunkts $P(x_0, y_0, z_0) = r_{COM}$ analog zu Gleichung 2.33 bezüglich aller Segmente eines Clusters ermittelt. Die weiteren Berechnungen werden erleichtert, wenn man den Schwerpunkt in den Ursprung des Koordinatensystems legt. Zur Bestimmung der Hauptträgheitsachsen werden zunächst die Trägheits- und Deviationsmomente in bezug auf diese zentralen Achsen ermittelt. Das Quadrat des Abstands eines beliebigen Punktes der Masse m_i von der Koordinatenachse ist im Falle der x -Achse $r_i^2 = y_i^2 + z_i^2$. Für die Trägheitsmomente I_{xx}, I_{yy}, I_{zz} gilt also:

$$I_{xx} = A = \sum_i m_i (y_i^2 + z_i^2), I_{yy} = B = \sum_i m_i (x_i^2 + z_i^2), I_{zz} = C = \sum_i m_i (x_i^2 + y_i^2). \quad (2.34)$$

Die Deviationsmomente sind:

$$I_{xy} = F = \sum_i m_i x_i y_i, I_{xz} = E = \sum_i m_i x_i z_i, I_{yz} = D = \sum_i m_i y_i z_i. \quad (2.35)$$

Generell können die Deviationsmomente I_{xy}, I_{xz}, I_{yz} noch von Null verschieden sein, d. h. die Koordinatenachsen sind noch nicht die Hauptträgheitsachsen, für die ja die Deviationsmomente verschwinden müssen. Im Simulationsprogramm wird zur Bestimmung der Hauptträgheitsmomente aus $I_{xx}, I_{yy}, I_{zz}, I_{xy}, I_{xz}, I_{yz}$ die Gleichung:

$$\begin{vmatrix} A - \lambda & -F & -E \\ -F & B - \lambda & -D \\ -E & -D & C - \lambda \end{vmatrix} = 0 \quad (2.36)$$

bzw. $\det[\mathbf{I} - \lambda \mathbf{1}] = \lambda^3 + p_2 \lambda^2 + p_1 \lambda + p_0 = 0$. Die Wurzeln $\lambda_1 = I_A$, $\lambda_2 = I_B$ und $\lambda_3 = I_C$ dieser kubischen Gleichung sind die zentralen Hauptträgheitsmomente /45/.

Die Bestimmung der Trägheitsmomente bzw. Hauptträgheitsachsen während der Simulation ist von grundlegender Bedeutung, da auf diese Weise die Orientierung von im System entstehenden Schichten festgestellt werden kann. Alle Meßgrößen, die von der Orientierung der Moleküle bezüglich einer Ebene abhängen, können damit „pro Cluster“ berechnet und gemittelt werden, ohne daß die Lage der Schicht vorher festgelegt werden muß.

Aus den Fluktuationen der mittleren Energie während der Simulation läßt sich die Wärmekapazität ermitteln. Die Berechnung der Wärmekapazität C_v erfolgt nach:

$$C_v = \frac{1}{T^2 M} \left[N^{-1} \sum_{n=1}^N E_n^2 - \left(N^{-1} \sum_n E_n \right)^2 \right] \quad (2.37)$$

In der angegebenen Formel bezeichnet M die Molekülanzahl, T die Temperatur, E_n ist die n -te Konfigurationsenergie aus insgesamt N Konfigurationen im Ensemble.

Das chemische Exzeß-Potential μ_{ex} einer Molekülspecies wird durch eine modifizierte Teilcheneinfügemethode /46, 48/ und Mittelwertbildung bestimmt. Das Verfahren zur Berechnung des chemischen Exzeß-Potentials beruht im Prinzip auf der Änderung der Systemenergie $\Delta E = E - E'$ beim Zufügen eines $M+1$ -ten Teilchens zu einem System von M Teilchen. Im NVT -Ensemble ergibt sich μ_{ex} aus der mittleren Energieänderung beim Einfügen eines Teilchens aus der Proportionalität:

$$\mu_{ex} \propto -k_B T \ln \langle e^{-\Delta E/k_B T} \rangle. \quad (2.38)$$

Das Einfügen eines zusätzlichen Teilchens (Moleküls) erfolgt durch zufällige Positionierung des ersten Segments, der weitere Aufbau des Moleküls folgt dem bereits beschriebenen Verfahren /36/. Für das Gittersystem ergibt sich das chemische Potential dann aus K Einfügeversuchen als

$$\mu_{ex} = -k_B T \ln \langle G \rangle_K \quad \text{mit} \quad G_k = e^{-\Delta E_k/k_B T} \varphi_1 \prod_{s=2}^S \frac{\delta_{s,k}}{C-1}, \quad (2.39)$$

wobei φ_1 der Wahrscheinlichkeit entspricht, das erste Segment des Moleküls im System plazieren zu können. Durch $\delta_{s,k}$ wird die korrekte Rosenbluth-Wichtung der aufgebauten Konformation am Segment s des k -ten aufzubauenden Moleküls gemäß Gleichung 2.8 berücksichtigt, C ist Koordinationszahl des Gitters. Für jeden der $s-1$ Aufbauschritte wird dabei das Verhältnis der Anzahl der für die Plazierung des neuen Segments geeigneten freien Gitterplätze zur Koordinationszahl aufmultipliziert.

Während eines Simulationslaufs erfolgt das k -te Einsetzen der Testmoleküle zur Bestimmung

des chemischen Exzeß-Potentials immer nach einem kompletten MCS. Bei Simulationen von Systemen im mittleren und höheren Dichtebereich (z. B. $\phi_1 < 0.25$) kann die Wahrscheinlichkeit des Aufbaus eines kompletten Moleküls sehr gering sein. Um in diesen Fällen trotzdem eine repräsentative Auswahl von eingefügten Molekülkonformationen zu erhalten, sind sehr lange Simulationsläufe notwendig.

Ermittlung von Molekülclustern

Ein Cluster ist eine Anzahl von Molekülen, die jeweils über mindestens ein beliebiges Segment auf benachbarten Gitterplätzen in Kontakt stehen (intermolekulare Segment-Segment-Kontakte). Die Anzahl der Moleküle, die einen solchen Cluster bilden, entspricht der Clustergröße. Die Entwicklung und das Verhalten der Größe aller Cluster wird während des Simulationslaufs ermittelt. Die Cluster-Informationen aus den während der Simulation betrachteten Systemkonfigurationen zeigen häufig eine für das System charakteristische Größenverteilung (CSD, *cluster size distribution*). Der zur Bestimmung von Molekülclustern angewandte Algorithmus entspricht im Prinzip dem Hoshen-Kopelman-Verfahren /47/. Das bei den Simulationen von Systemen amphiphiler Moleküle im Kapitel 3 verwendete Clusterkriterium lautet:

- 2 Moleküle bilden einen Cluster, wenn mindestens ein Kontakt von je einem hydrophoben Segment jedes Moleküls vorliegt.
- 2 Moleküle, bei denen lediglich ein oder mehrere Kontakte von zwei hydrophilen Segmenten oder einem hydrophilen und einem hydrophoben Segment vorliegen, sind kein Cluster.

Programmverifikation (Monoschichten amphiphiler Moleküle)

Das Modell einer Monoschicht auf einer flüssigen bzw. festen (homogenen) Unterlage entsteht durch Verwendung von periodischen Randbedingungen bezüglich zweier Hauptachsen des Gitterkoordinatensystems (z.B.: x, y). Eine Ebene orthogonal zu einer Hauptachse (z.B. Ebene $x, y, z=0$) wird als homogene Grenzfläche betrachtet. Durch *constraints* werden die Bewegungsmöglichkeiten individueller Segmente (hydrophile Kopfgruppen) auf diese Ebene beschränkt. Alle anderen Segmente im Molekül (hydrophobe Kette) können sich oberhalb dieser Ebene ohne weitere Einschränkung bewegen, wenn die Konnektivität nicht verletzt wird. Die Ausdehnung der Simulationsbox in z -Richtung entspricht dann zweckmäßigerweise der maximalen Länge der Moleküle in gestreckter Konformation. Die notwendige Ausdehnung in x und y -Richtung ist stark von den gewählten Simulationsbedingungen abhängig und ist so zu wählen, daß sowohl *finite size*-Effekte vermieden als auch vertretbare Simulationslaufzeiten erreicht werden können. Für diese Art von Systemen in reduzierten Freiheitsgraden wurde das Konzept der Segment-Segment-Wechselwirkungen erweitert. Die Grenzfläche ($z = 0$) kann als Schicht parallel zu einer Adsorptionsfläche (Ebene $z = -1$) betrachtet werden, für alle Segmente ist eine Adsorptionsenergie definierbar. Beiträge zur Konfigurationsenergie entstehen dann, wenn das betreffende Segment in der Grenzfläche ($z = 0$) liegt.

Zur Programmverifikation wurden die Bedingungen von bekannten Gittersimulationen /36/ mit vergleichbarem Ansatz durch Verwendung von *constraints* und identischer Parametrisierung nachgebildet. Die verwendeten Moleküle besitzen jeweils 15 Segmente in unverzweigter Topologie und können als grobe Modelle von Alkansäuren betrachtet werden. Zwei Segmentparameter werden verwendet:

- das erste Segment der Kette entspricht dem hydrophilen Kopf (Typ A) und bewegt sich in der Ebene $z=0$,

- alle weiteren Segmente (Typ *B*) bilden die hydrophobe Kohlenwasserstoffkette und bewegen sich in und über der Ebene $z=0$.

Die verwendeten Wechselwirkungsparameter sind in Tabelle. 2.8 angegeben. Als zu vergleichende Zielgröße wurde das chemische Exzeß-Potential μ_{ex} verwendet. Alle Randbedingungen der Simulationen aus /36/ konnten vollständig nachgebildet werden, die Übereinstimmung der in Tab. 2.9 angegebenen Resultate für μ_{ex} wird als Hinweis auf die Korrektheit der Konzepte und Implementation des Simulationsprogramms bewertet.

Tabelle 2.8: Segment-Segment -Wechselwirkungsparameter aus /36/ zur Programmverifikation.

Segment 1	Segment 2	Wechselwirkung ϵ in K
<i>kopf_segment</i> (A)	<i>kopf_segment</i> (A)	-150
<i>kopf_segment</i> (A)	<i>ketten_segment</i> (B)	-100
<i>ketten_segment</i> (B)	<i>ketten_segment</i> (B)	-100
<i>ketten_segment</i> (B)	Adsorptionsfläche	-100

Tabelle 2.9: Chemisches Exzeß-Potential μ_{ex} von 15-segmentigen linearen Molekülen im Vergleich mit /36/ bei unterschiedlichen Temperaturen T bzw. Besetzungsdichten auf der Grenzfläche $\phi(0)$.

$\phi(0)$	$T(K)$	μ_{ex} (/36/)	μ_{ex} (Testsimulation)
0.01	150	-1606	-1598
0.01	200	-1566	-1563
0.06	150	-1585	-1577
0.1	200	-1290	-1254
0.3	150	-1155	-1163

2.4. KARVIEW2: Visualisierung und Präsentation

Dreidimensionale Modelle molekularer Strukturen helfen beim Verständnis der Beziehungen von Struktur und Eigenschaften. Man verwendete sie lange vor der Verfügbarkeit von Computern. Vor allem fanden Drahtmodelle und Kalottenmodelle Verwendung, da sie die Konnektivität bzw. Raumauffüllung anschaulich wiedergeben können. Die auf Computern hauptsächlich verwendeten Moleküldarstellungen entsprechen ebenfalls diesem Konzept. Die Anwendbarkeit der mechanischen Modelle endet beispielsweise bei der Erzeugung von Proteinmodellen aus Röntgenkristallstrukturdaten.

Für die Erzeugung einer den mechanischen Kalottenmodellen nahekommenden Abbildung muß das Problem der exakten Kugelschnitte sowie der Beleuchtung der Kugeln gelöst werden. Jede Kugeloberfläche muß außerdem in einer Farbe dargestellt werden, die dem Typ oder einer charakteristischen Eigenschaft des Atoms zugeordnet ist. Diese Abbildungen werden ebenfalls als Corey-Pauling-Kolthun (CPK)-Darstellungen /78/ bezeichnet.

Man unterscheidet zwei grundlegende Konzepte, die sich anhand der Betrachtung der darzustellenden Basisobjekte (z. B.: Kugeln oder Zylinder) voneinander abgrenzen lassen. Im ersten Fall umhüllt man die Basisobjekte mit einem Gitternetz und verwendet für die Abbildung die daraus sich ergebende Menge von *Polygonflächen*. Der Vorteil dieser Methode resultiert daraus, daß sich die meisten dreidimensionalen Körper auf diese Art beschreiben lassen. Das eigentliche Darstellungsproblem reduziert sich damit auf die korrekte Abbildung von im Raum angeordneten planaren Polygonen. Um eine hinreichend genaue Beschreibung dreidimensionaler Körper zu erreichen, ist eine große Anzahl von Polygonflächen pro Basisobjekt (> 100) zu verwenden. Für jede einzelne (ebene) Polygonfläche muß außerdem ein Interpolationsverfahren eingesetzt werden, das die Lichtreflexion auf einer gekrümmten

Oberfläche approximiert. Das spezielle Design der Graphik-Subsysteme moderner Workstations ist bezüglich dieser Anforderungen optimiert, die Größe interaktiv handhabbarer Molekülstrukturen bleibt trotzdem begrenzt /49/.

Die *analytische Beschreibung* geometrischer Objekte bietet sich demgegenüber zur Verwendung auf Computern ohne spezialisierte Graphiksubsysteme an. Für Molekülmodelle ist die Verwendung einfacher dreidimensionaler Objekte (Kugel und Zylinder) ausreichend. Die zu betrachtende Datenmenge reduziert sich bei Kalottenabbildungen auf die kartesischen Koordinaten der Kugelmittelpunkte und die entsprechenden Radien. Allerdings müssen Methoden gefunden werden, die eine effiziente Abbildung der analytisch beschriebenen Objekte auf die Darstellungsebene erlauben.

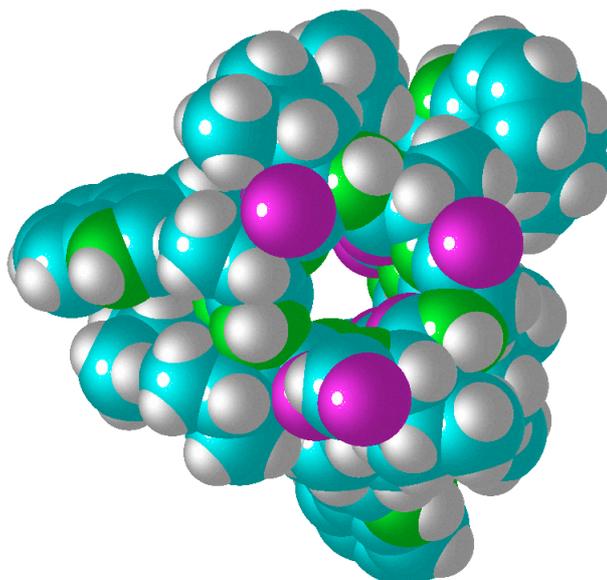


Abb. 2.10: CPK-Abbildung der Röntgenkristallstruktur eines Gramicidin-Ionenkanals (Teilstruktur aus 1GMA, Brookhaven-PDB /54/), erzeugt mit dem Programm KARVIEW2. Die Van-der-Waals-Radien der Atome wurden um den Faktor 1.2 vergrößert dargestellt. Dunkle Kugeln (Vordergrund) - O-Atome.

Die einfachste Lösung für pixelorientierte graphische Ausgabegeräte ergibt sich aus der orthogonalen Projektion selbst. Das auf die maximale planare Ausdehnung orthogonal zur Projektionsrichtung der dreidimensionalen (molekularen) Szene transformierte Darstellungsfeld wird pixelweise durchlaufen. Durch Koordinatenvergleiche wird für jedes Pixel berechnet, welche (Atom-)Kugel von den Projektionslinien als erstes getroffen wird (vgl. Abb. 2.11). Das Pixel erhält dann die entsprechende Färbung, die sich aus der Farbe des gefundenen Atom- bzw. Parametertyps ergibt. Bei Verwendung von Beleuchtungsmodellen korrigiert man außerdem die Helligkeit der Farbe in Abhängigkeit vom Winkel zwischen der Oberflächennormalen der Kugel bezüglich der Projektionsrichtung und der Richtung des einfallenden Lichtes. Der skizzierte einfache Rasterzeilenalgorithmus ist zu zeitaufwendig, um in interaktiven Anwendungen verwendet werden zu können. Zur Beschleunigung der Darstellung gibt es mehrere Ansätze, die entweder auf einer analytischen Berechnung der Projektion der Kugelschnittlinien /50, 51/ oder auf verbesserten Rasterzeilenalgorithmen /52/ bzw. Tiefenpuffer-Algorithmen /53/ beruhen.

Die Erzeugung von qualitativ hochwertigen Kalottenabbildungen mit Schattenwurf und mehreren Beleuchtungsquellen durch *ray tracing* und *ray casting*-Verfahren erfordert einen sehr hohen Berechnungsaufwand und ist nicht für interaktives Arbeiten geeignet. Die verbesserten Varianten zur Erzeugung von CPK-Abbildungen /55/ benötigen auf Personalcomputern eine zu hohe Rechenleistung pro Abbildung. Die Interaktivität bei der Verwendung wird stark eingeschränkt. Aus diesem Grunde erschien die Entwicklung eines Verfahrens sinnvoll, welches qualitativ hochwertige und zu Publikationszwecken geeignete CPK-Dar-

stellungen in möglichst kurzer Zeit auf Computern mit geringer Rechenleistung erzeugen kann. Die im folgenden vorgestellten Konzepte und Verfahren bilden die Basis des Programms KARVIEW2, das zur Visualisierung einer nur durch die Hauptspeicherausstattung des Computers begrenzten Anzahl von Atomen zur Visualisierung von Proteinen und Konfigurationen aus Monte-Carlo-Simulationen entworfen wurde. Der erwähnte einfache Rasterzeilenalgorithmus ist zur Erzielung wirklicher Interaktivität nicht geeignet. Zur Bestimmung des konkreten Atoms, dessen Van-der-Waals-Kugeloberfläche der Moleküloberfläche entspricht, müssen an jedem Pixel der Darstellungsebene die Koordinaten und Van-der-Waals-Radien aller Atome miteinander verglichen werden.

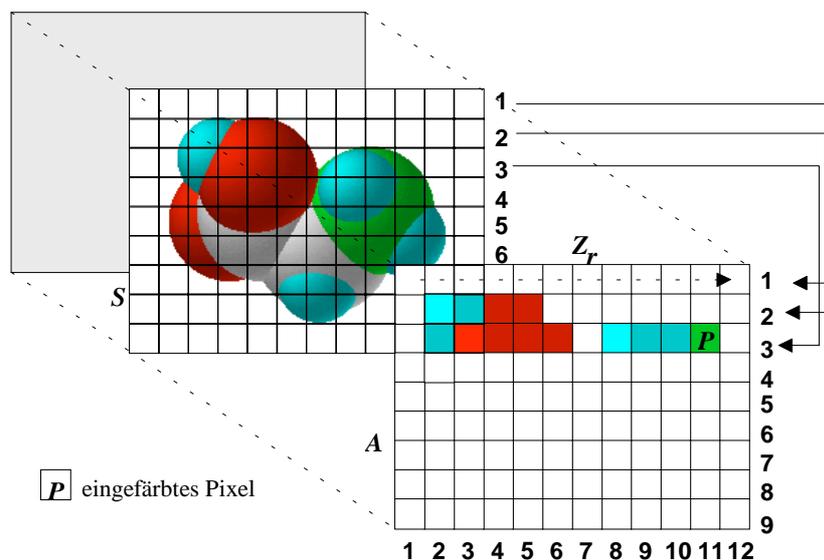


Abb. 2.11: Der einfache Rasterzeilenalgorithmus für CPK-Darstellungen. In der dreidimensionalen Szene *S* muß für jedes der 9x12 Pixel der Darstellungsebene *A* das sichtbare Atom durch Vergleich der Koordinaten und Radien aller Atome entlang der Projektionslinien bestimmt werden. Projektionslinien beginnen in jedem Pixel und laufen orthogonal zu *A* nach *S*. Die Konvertierung erfolgt entlang der 9 Rasterzeilen Z_r , drei Zeilen wurden bereits konvertiert.

Zur Erzeugung einer Abbildung der sichtbaren Oberfläche von Molekülmodellen auf pixelorientierten Ausgabegeräten ist jedoch eine weitere Teilaufgabe zu lösen. Zusätzlich zur Identifikation des sichtbaren Atoms ist für jedes Pixel die Berechnung von dessen Helligkeit bezüglich eines Beleuchtungsmodells notwendig. Mit einem modifizierten Rasterzeilenalgorithmus lassen sich diese Aufgaben mit nur geringem Zeitaufwand erfüllen. Beim einfachen Rasterzeilenverfahren ist der benötigte Zeitaufwand hauptsächlich darauf zurückzuführen, daß an jedem Pixel der Darstellungsebene alle Atome des Moleküls betrachtet werden müssen.

Wenn sich durch die Zerlegung der Darstellungsebene in Teilflächen das Problem in unabhängige Teilprobleme aufspalten läßt (Abb. 2.12), sollte der Berechnungsaufwand bereits beträchtlich sinken. Konzepte dieser Art werden in der Computergraphik verwendet und häufig mit Rasterzeilenverfahren kombiniert [56, 57]. Eine Überprüfung der tatsächlichen Anzahl der Atom-Kugeln pro Teilfläche für das Beispiel der Silikat-Struktur aus Abb. 2.12 zeigt, daß dieser Ansatz sinnvoll ist. In Abb. 2.13 ist das Ergebnis der Untersuchung für eine Aufteilung in 1024 (32x32) Teilflächen zu ersehen. Die maximale Anzahl von Atom-Kugeln beträgt 15, die mittlere Anzahl liegt bei 3,8 Atom-Kugeln pro Teilfläche.

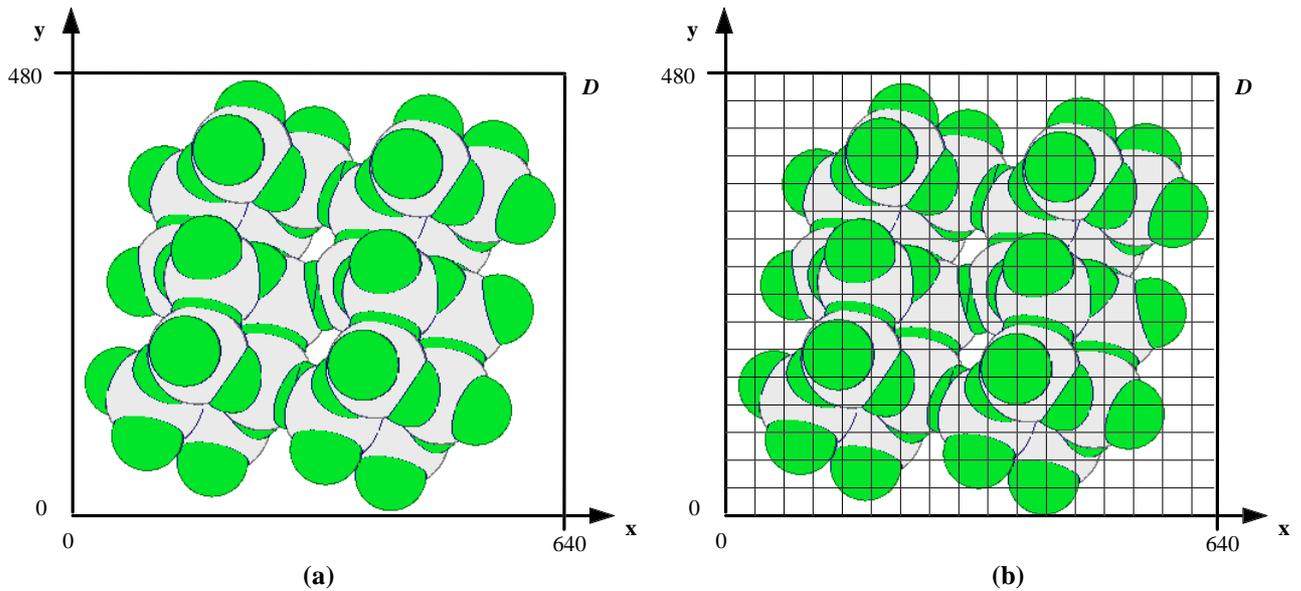


Abb. 2.12: (a) Darstellungsebene D mit den Abmessungen $x=640$ und $y=480$ (Pixel) zur Erzeugung der CPK-Abbildung einer Silikatstruktur, bestehend aus 88 Atomen (64 O-, und 24 Si-Atome). (b) Zur Beschleunigung der Bildberechnung wird D in 256 Teilflächen zerlegt, zur abzubildenden Moleküloberfläche tragen in jeder Teilfläche nur wenige Atome bei.

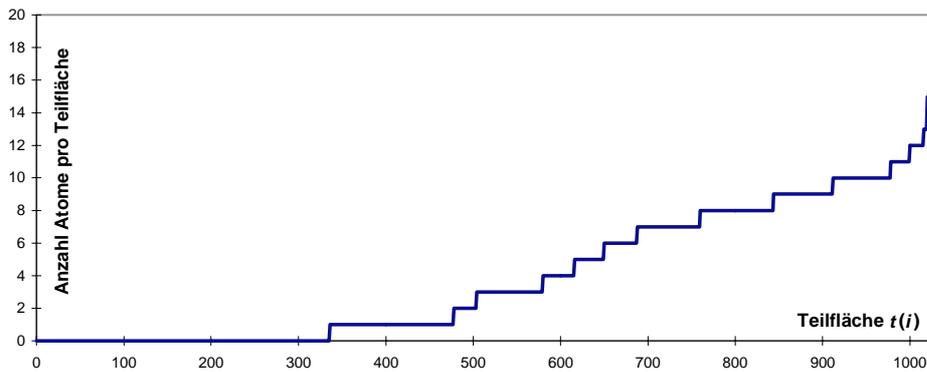


Abb. 2.13: Verteilung der Anzahl von Atom-Kugeln (vgl. Abb. 2.12b) pro Teilfläche $t(i)$ mit $0 \leq i \leq 1023$ bei einer Zerlegung der Darstellungsebene in 32×32 Teilflächen. Die Teilflächen wurden nach der Anzahl der in ihnen enthaltenen Atom-Kugeln aufsteigend sortiert.

Die Ermittlung der Anzahl der für die Abbildung notwendigen Basisoperationen verdeutlicht die Überlegenheit des verwendeten Flächenteilungs-Verfahrens. Die Anzahl der Basisoperationen OB bezüglich der Aufteilung in Teilflächen läßt sich aus der Höhe y und der Breite x der Darstellungsebene ermitteln. OB ist offensichtlich nur von der mittleren Anzahl der Atome na abhängig:

$$OB = \frac{x}{tx} \frac{y}{ty} tx ty na . \quad (2.40)$$

Dabei entspricht tx der Anzahl der Teilungen der Darstellungsebene auf der x -Achse, ty den Teilungen auf der y -Achse und na der Anzahl der zu berücksichtigenden Atom-Kugeln pro Teilfläche.

Die Schlußfolgerung, eine möglichst große Anzahl von Teilflächen zu verwenden (zur Verkleinerung von na), ist nur bedingt richtig, da in jeder Teilfläche zusätzlich eine von der Gesamtanzahl der Atome im Molekül abhängige Suche nach den darin enthaltenen Atom-Kugeln erfolgen muß. Die Untersuchung dieser Fragestellung wurde wiederum am Beispiel der Silikat-Struktur (Abb. 2.12) vorgenommen.

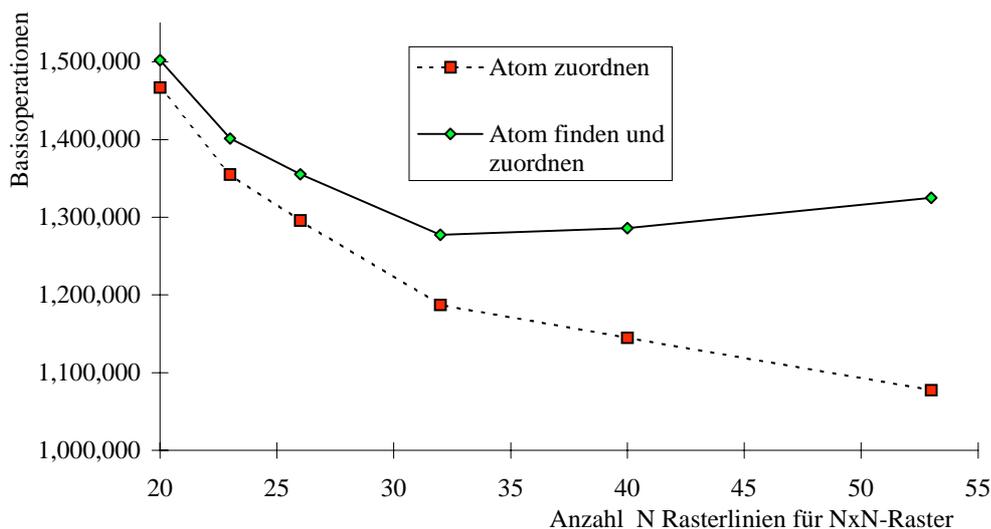


Abb. 2.14: Abhängigkeit der Anzahl der Basisoperationen OB von der Anzahl der Flächenteilungen tx, ty ($tx = ty$) bei einer Darstellungsebene der Größe xy mit $x=640$ und $y=480$. Die Anzahl der Teilflächen T ergibt sich zu $T = tx \cdot ty$ (vgl. Tab. 2.10), N ist die Anzahl der Atome und na die mittlere Atom-Kugel-Anzahl pro Teilfläche. $OB(2)$ berücksichtigt gegenüber $OB(1)$ die in den Teilflächen notwendigen Suchoperationen nach enthaltenen Atomen.

Die bei unterschiedlichen Teilungen erhaltenen Ergebnisse (Abb. 2.14) zeigen, daß für die verwendete Molekülstruktur ein Optimum um $tx=ty=32$ gefunden wird. Die Werte für na bei der jeweiligen Anzahl von Teilflächen wurden mit einem Testprogramm erhalten und in Tabelle 2.10 dokumentiert. Die erste Zeile in Tabelle 2.10 zeigt die Werte des einfachen Rasterzeilenalgorithmus. Die aus diesen Untersuchungen abzuleitende Verbesserung des Laufzeitverhaltens des Flächenteilungs-Verfahrens gegenüber dem einfachen Rasterzeilenalgorithmus beträgt mehr als eine Größenordnung, was durch Implementation und Test bestätigt werden konnte.

Tab. 2.10: Ermittlung der mittleren Anzahl von Atomen pro Teilfläche (na) bei ausgewählten Teilungen (tx, ty) der Darstellungsebene (vgl. Abb. 2.14) in T Teilflächen. Die Anzahl der insgesamt notwendigen Basisoperationen wurde in $OB(1)$ ohne Suche bzw. in $OB(2)$ mit Suche der in den Teilflächen vorkommenden Atome angegeben.

tx,ty	T	na	$OB(1)$	$OB(2)$
1	1	88	27.033.600	27.033.600
20	400	4,78	1.466.880	1.502.080
23	529	4,41	1.354.752	1.401.304
26	676	4,22	1.295.770	1.355.258
32	1024	3,87	1.187.328	1.277.440
40	1600	3,73	1.144.934	1.285.734
53	2809	3,51	1.077.658	1.324.850

Der zweite Schritt zur Erzeugung hochwertiger CPK-Abbildungen umfaßt die Kombination der den Atom-Kugeln durch Parametrisierung zugeordneten Farbe mit einer Helligkeit, die anhand eines Beleuchtungsmodells berechnet wird. Im Prinzip geht es darum, für jedes Pixel der Darstellungsebene die Wirkung einer Lichtquelle auf das Molekülmodell zu berechnen. Die damit erhaltenen Helligkeitsabstufungen lassen die Darstellungen realistischer erscheinen, indem sie die räumliche Ausdehnung der dreidimensionalen Moleküle in der zweidimensionalen Abbildung erkennen lassen. Aus der Vielzahl möglicher Beleuchtungsmodelle /56, 58/ wurde für die Realisierung ein Modell mit einer punktförmigen Lichtquelle der Intensität I

sowie ambienter, diffuser und spekularer Reflexion auf der Oberfläche des Molekülmodells ausgewählt /59/. Die Kugeln, welche die Atome symbolisieren, werden zu diesem Zweck als Körper mit bestimmten Materialeigenschaften definiert. Einem „Material“ wird je ein Parameter für ambiente (R_a), diffuse (R_d) bzw. spekulare Reflexion (R_s) zugeordnet. Die durch ambiente Reflexion erhaltene Grundhelligkeit $H_a = I R_a$ der Abbildung verhindert, daß von der Lichtquelle abgewandte Teile der Abbildung schwarz erscheinen.

Bei der diffusen Reflexion wird davon ausgegangen, daß das einfallende Licht gleichmäßig in alle Richtungen reflektiert wird und Unterschiede in der diffusen Helligkeit H_d nur vom Winkel β der einfallenden Lichtstrahlen zur Oberflächennormalen der jeweiligen Atomkugeln gemäß

$$H_d = I \cos \beta R_d \quad (2.41)$$

abhängen. Bei der spekularen Reflexion wird eine Beleuchtung nur dann vom Betrachter wahrgenommen, wenn seine Blickrichtung in etwa parallel zur Richtung des Ausfallswinkels des Lichts ist. Im Programm wurde auf die aufwendige Berechnung der korrekten Lichtverhältnisse verzichtet und stattdessen eine als Phong-Schattierung /60/ bezeichnete Näherung verwendet. Dabei wird die spekulare Helligkeit H_s aus dem Winkel γ zwischen Ausfallsrichtung und Blickrichtung bei idealer Reflexion annähernd beschrieben durch

$$H_s = I \cos^G \gamma R_s, \quad (2.42)$$

wobei G der Reflexionskoeffizient ist und damit einem Maß für den Glanz der Oberfläche entspricht. Für die Bestimmung der Gesamthelligkeit H eines Pixels werden die Helligkeitswerte H_a , H_d und H_s als

$$H = \max [H_a + H_d + H_s, 1] \quad (2.43)$$

addiert.

Ein weiteres Problem entsteht durch die Beschränkung der Anzahl der Farben auf den meisten verfügbaren Anzeigegeräten. Durch die Verwendung eines Farbraums von insgesamt 256 gleichzeitig darstellbaren Farben kann eine weitreichende Kompatibilität innerhalb der gegenwärtigen Generation von Personalcomputern erreicht werden. Aus diesem Grunde wurde ein Konzept /61/ verwendet, das 8 Grundfarben mit jeweils 32 Helligkeitsabstufungen kombiniert. Bei der Wahl von Intensitäts- und Reflexionsparametern war es wichtig, daß H zwischen 0 und 1 liegt. In der Implementation können dann die Helligkeitswerte von 0 bis 31 des verwendeten Farbmodells durch Skalierung erhalten werden. Die konkrete Wahl der Parameter hängt von den Erfordernissen des Anwenders ab und kann variiert werden, um den Oberflächencharakter zu verändern (siehe auch /56/). Zur Erzeugung von Abb. 2.15 fanden die folgenden Werte Verwendung: $I = 1$, $R_a = 0.35$, $R_d = 0.4375$, $R_s = 0.875$ sowie $G = 8$.

32 Helligkeitsstufen pro beleuchteter Kugel reichen bei den meisten Abbildungen nicht aus, um den Eindruck eines kontinuierlichen Intensitätsverlaufs zu erzeugen. Durch die Diskretisierung des Helligkeitsbereichs entstehen in der Abbildung deutlich sichtbare Grenzen zwischen Regionen unterschiedlicher Helligkeitsstufe. Dieser Artefakt wird vermieden, indem die Grenzen dieser Regionen „verrauscht“ werden. Dazu verändert man die berechnete Helligkeitsstufe S des aktuellen Pixels mit einem ganzzahligen gleichverteilten Zufallswert Rnd , dessen Bereich der „Rauschbreite“ entspricht /58/. Die besten Darstellungsergebnisse konnten mit Rnd im Bereich von $-2 \leq Rnd \leq 2$ erhalten werden. Aus der Kombination der damit erhaltenen Helligkeitsstufe ergibt sich die endgültige Farbe des Pixels durch Kombination mit der für den speziellen Parameter des Atoms vorgesehenen Grundfarbe.

Anhand der zur Ermittlung von Beleuchtung und Farbe notwendigen Schritte ist festzustellen, daß die Berechnung dieser Werte für jedes Pixel einer interaktiv erzeugten Abbildung nicht möglich ist. Man kann dieses Problem sehr einfach lösen, da die Grundelemente von Kalottenmodellen Kugeln sind. Wenn die Entfernung der Lichtquelle vom Molekül sehr viel

größer ist als dessen mittlerer Durchmesser, werden sich die Beleuchtungsverhältnisse der einzelnen Atom-Kugeln kaum unterscheiden. Aus diesem Grunde reicht es aus, die Beleuchtung einer einzigen Kugel wie beschrieben zu berechnen (vgl.: Abb. 2.15). Die Abbildung dieser Kugel wird maßstabgerecht auf das betrachtete Atom kopiert. Diese Technik wird als *texture mapping* /49/ bezeichnet und entkoppelt die Berechnung der Beleuchtungsverhältnisse vom eigentlichen Bilderzeugungsprozeß.

Das zur Erzeugung der Hilfskugel *KH* aus Abb. 2.15 verwendete Koordinatensystem sowie die Beleuchtungsrichtung *L* ist identisch mit den Darstellungsparametern des auf die Größe der Darstellungsfläche skalierten Molekülmodells. Um Skalierungsartefakte zu vermeiden, sollte der Radius von *KH* (in Pixeln) dem größten im Molekül vorkommenden Van-der-Waals-Radius (in Pixeln, nach Abbildungstransformationen) entsprechen. Die Verwendung eines konstanten Radius für *KH* von 100 Pixeln erwies sich in der praktischen Realisierung für die betrachteten Molekülmodelle als ausreichend. Nachdem im ersten Schritt am aktuellen Pixel der Darstellungsebene das Atom gefunden wurde, dessen Atom-Kugel die Moleküloberfläche bildet, ergibt sich die Helligkeit durch Skalierungstransformation aus dem atomaren Van-der-Waals-Radius und dem Radius *r* der Hilfskugel *KH*.

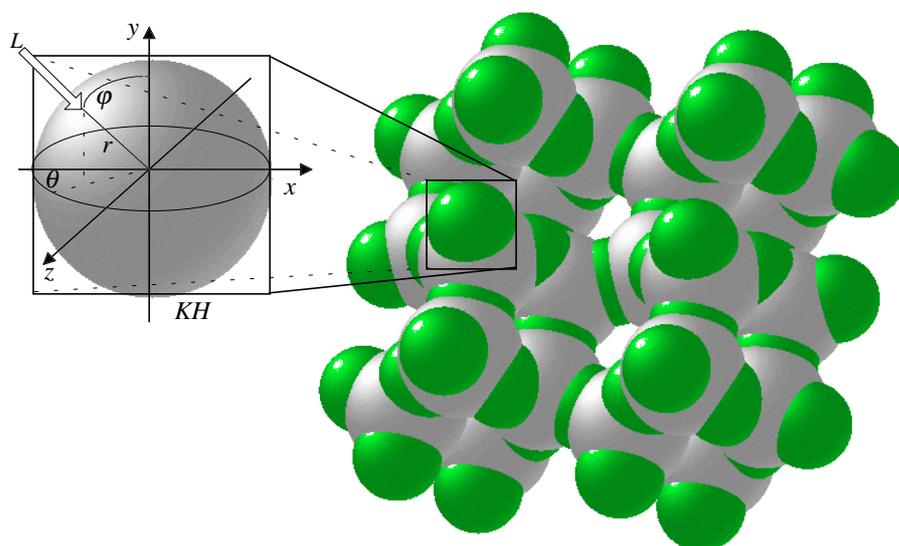


Abb. 2.15: Beschleunigung der CPK-Darstellung durch Berechnung einer beleuchteten, Phong-schattierten Hilfskugel *KH*. In der späteren Moleküldarstellung (hier: Ausschnitt aus einem Silikat-Gitter) werden die entsprechenden Regionen von *KH* in die sichtbaren Bereiche der Atome kopiert.

Der Vorteil des verwendeten Flächenteilungsalgorithmus liegt in seiner hohen Effizienz bei geringem Speicherbedarf und damit seiner Eignung für Personalcomputer. Der Speicherbedarf ist nicht von der Größe der Molekülabbildungen abhängig, da bei Rasterzeilenalgorithmen kein expliziter Tiefenpuffer zur Kontrolle der Tiefeninformation für jedes Pixel benötigt wird. Damit ist das Verfahren geeignet, Abbildungen mit sehr hoher Auflösung (z.B.: für Farb-Druckausgabe) zu erzeugen. Die Erzeugung einer Grafikdatei (PCX-Format /62/) der CPK-Abbildung einer Röntgenkristallstruktur der Serinprotease Kallikrein A (2PKA, Brookhaven-PDB /54/, 3701 Atome) mit einer Auflösung von 4096x3072 Pixeln benötigt 170 s Rechenzeit auf einem PC 486DX2/66.

In Workstations mit speziellen Graphiksubsystemen wird zur Bestimmung der sichtbaren Oberfläche der auf Polygonbeschreibung basierenden dreidimensionalen Körper meist das *z buffer* bzw. Tiefenpuffer-Verfahren eingesetzt /56/. Unter Verwendung eines *z buffer* lassen sich auch die vorgestellten, auf analytischer Objektbeschreibung beruhenden Berechnungen beschleunigen /53/. Da der Speicherbedarf dieses Verfahrens proportional zur Bildgröße ist, hängt die Anwendbarkeit entscheidend von der Speicherausstattung des Computers ab. Im Programm KARVIEW2 wurde ein *software z buffer*-Verfahren implementiert und mit dem

Konzept der vorausberechneten beleuchteten Hilfskugeln *KH* kombiniert. Bei einer Reihe von Molekülstrukturen erreicht dieses Verfahren auf modernen Personalcomputern die Darstellungsgeschwindigkeit von Graphik-Workstations der mittleren Leistungsklasse, wenn ausreichend Arbeitsspeicher zur Verfügung steht. Die Kalottendarstellung der Molekülkonfiguration (Abb. 2.16) aus einer Monte-Carlo-Testsimulation (50000 Atome, Phong-Schattierung, Perspektive und *depth cueing*-Effekt) wird mit einer Auflösung 512x512 Pixeln auf einem PC Pentium-200MHz nach 0.4 s ausgegeben.

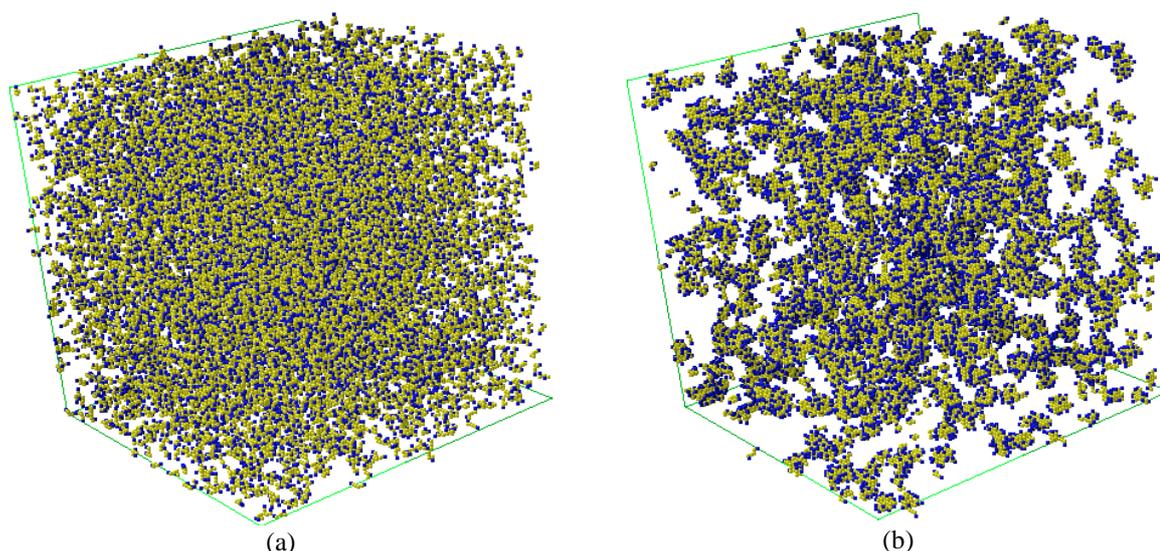


Abb. 2.16: Konfigurationen aus einer Simulation 6-segmentiger flexibler amphiphiler Moleküle in einem 100^3 -Gitter bei 5 Vol% Amphiphil (50000 Atome). (a): CPK-Abbildung der isotropen Startkonfiguration mit Programm KARVIEW2, benötigt 8.69×10^7 CPU-Zyklen auf Pentium 200MHz, (b): einsetzende Aggregation nach 10^3 MCS, die Darstellung benötigt 8.41×10^7 CPU-Zyklen auf Pentium 200MHz.

2.5. KARCLIP: *Zusätzliche Tools zur Simulationsauswertung*

Bei einigen Meßgrößen ist es sinnvoll, eine nachträgliche Bestimmung aus den Rohdaten unter verschiedenen Fragestellungen vorzunehmen. Zur nachträglichen Auswertung der Simulationsläufe wurden einige Programme erstellt, welche

- ausgewählte Bereiche aus Datensätzen mit Molekülkoordinaten extrahieren,
- gemittelte statische Strukturfaktoren berechnen,
- Histogramme von Clustergrößenverteilungen erstellen und
- mittlere Dichteprofile aus Koordinatensätzen berechnen.

Die Bereitstellung der beiden letztgenannten Funktionen erfolgte jeweils durch einfache Hilfsprogramme, welche in dieser Arbeit nicht weiter besprochen werden. Da die Rohdaten vollständig durch das Simulationsprogramm erzeugt werden, liegt hier der Schwerpunkt auf der Behandlung und Konvertierung von Ergebnisdateien.

Das Extrahieren von Aggregaten kann auf Basis der Clustererkennungs-Algorithmen oder durch manuelle Steuerung erfolgen. Diese Funktionalität wurde im Programm KARCLIP realisiert. Eine Reihe von symbolischen Kommandos steuert die manuelle Extraktion, die Ausgangsdatsätze sind immer die aus Monte-Carlo-Simulationen kommenden kartesischen Koordinaten (Dateien) von Konfigurationen im HAMOG-Format /8/. Ein Koordinatensatz besteht aus

- Angaben zur Anzahl von Atomen, Molekülen und Molekülspecies,
- kartesischen Koordinaten der äußeren Begrenzungspunkte der Simulationsbox und
- kartesischen Koordinaten aller Atome.

Das Ausschneiden (*clipping*) von Koordinatenbereichen basiert auf der Verwendung von zwei Clip-Ebenen. Ein Ausschneidevorgang erfordert die Definition dieser beiden Ebenen auf folgende Weise. Eine Hauptachse des Gitterkoordinatensystems sowie zwei Koordinatenwerte bezüglich dieser Achse werden nach Bedarf festgelegt. Diese Koordinaten werden vom Programm als Positionen von Ebenen interpretiert, zu denen die angegebene Achse normal ist. Die Angabe 'X 4 18' definiert beispielsweise die beiden (y, z)-Ebenen mit x=4 und x=18. Diese Ebenen sind die Clip-Ebenen, die zwischen diesen Ebenen liegenden Moleküle werden nach Anwendung von weiteren Regeln herausgeschnitten. Diese Zusatzregeln entscheiden über das Herausschneiden von Molekülen, deren Atome nur teilweise innerhalb des Clip-Bereiches liegen. Das Verhalten des Programms bei der Kombination der möglichen Zusatzregeln ist in Tabelle 2.11 angegeben. Durch mehrfaches sukzessives Anwenden der Clip-Prozedur auf einen Koordinatensatz können beliebige Bereiche extrahiert werden. Da die Clip-Prozedur auf Ebenen basiert, kann sie direkt mit Algorithmen kombiniert werden, die „Ebenen“ als Ausgangsdaten verwenden.

Tab. 2.11: Verhalten des Programms KARCLIP beim Extrahieren von Koordinatenbereichen in Abhängigkeit von der Kombination der Zusatzregeln.

	BOX_DONTCARE	BOX_KEEP	BOX_DUMP
CLIP_DONTCARE	Kopie	Kopie	Die Box wird aus Koordinatensatz entfernt , falls vorhanden. Alle anderen Moleküle werden kopiert
CLIP_KEEP_PASSTH	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, bleiben erhalten . Die Box wird wie Molekül behandelt.	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, bleiben erhalten . Die Box wird immer übernommen .	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, bleiben erhalten . Box wird immer entfernt .
CLIP_DUMP_PASSTH	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, werden entfernt . Die Box wird wie Molekül behandelt.	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, werden entfernt . Die Box wird immer übernommen	Moleküle, die von den Clip-Ebenen geschnitten werden, werden entfernt . Box wird immer entfernt .

Zur Bestimmung der inneren Struktur schichtförmiger Aggregate erschien es sinnvoll, den statischen Strukturfaktor $S(q)$ einer für das Aggregat typischen Ebene mit N Punktlagen und den Koordinaten $\mathbf{p}_i = \{x_i, y_i\}$, $i = 1 \dots N$ zu berechnen. Der Strukturfaktor /63/ ergibt sich aus

$$S(\mathbf{q}) = \frac{1}{N} \sum_{i,j=1}^N e^{i\mathbf{q}(\mathbf{p}_i - \mathbf{p}_j)} \quad (2.44)$$

Bei der Bestimmung des Strukturfaktors in der Ebene wurde im Hinblick auf die zu erwartende Symmetrie der zweidimensionalen Punktmenge eine Vereinfachung bezüglich der x - und y -Richtungen eingeführt. Als eindimensionaler Strukturfaktor wird dabei der Mittelwert aus den Anteilen $S(q_x)$ und $S(q_y)$ bestimmt

$$S(q) = S(q_x = q, q_y = 0) \text{ bzw. } S(q) = S(q_x = 0, q_y = q). \quad (2.45)$$

Der auf diese Weise bestimmte Strukturfaktor erwies sich als nützlich bei der Untersuchung von lateralen Entmischungserscheinungen in Mischungssimulationen bzw. bei der Clusterbildung durchspannender Konformationen von Bolaamphiphilen in der Schichtebene.

2.6. PDBSCAN: Programm zur Merkmalssuche in Proteinstrukturen

Enzyme katalysieren biologische Prozesse. Diese Schlüsselfunktion macht sie zum Gegenstand intensiver Forschung /64, 65, 66/. Die Beschleunigungsfaktoren für chemische Reaktionen durch Enzyme können bis zu 10^{10} betragen /67/. Ein interessantes Beispiel für

evolutionäre Konvergenz zu einer enzymatischen Funktion bildet die Superfamilie der Peptidbindungen spaltenden Serinproteasen, die üblicherweise in die Familien der Subtilisine und Trypsine unterteilt wird /68, 69/. Subtilisine sind extrazelluläre Proteasen, die von vielen Bacillus-Arten gebildet werden. Sie werden ausgeschieden und besitzen die Fähigkeit, fremde Proteine zu spalten. Diese Enzyme werden Waschmitteln zugesetzt um Eiweißverschmutzungen zu lösen /70/. Trypsine sind in Pro- und Eukaryoten weit verbreitet und haben vielfältige Funktionen. Sie spalten Peptide und Proteine bei der Verdauung und haben Schlüsselpositionen in Regulationssystemen /71/. Spezielle Inhibitoren dieser Familie besitzen daher medizinische Bedeutung.

Seit der Verfügbarkeit von dreidimensionalen Modellen von Serinproteasen wird nach dem Zusammenhang zwischen der Struktur und katalytischer Aktivität gesucht. Wesentlich für die enzymatische Funktion der Serinproteasen ist das aus den Aminosäuren Serin, Histidin und Asparagin (katalytische Triade) bestehende aktive Zentrum. Charakteristisch für diese Triade ist, daß die räumlich benachbarten Aminosäurereste jeweils auf entfernten Bereichen der Primärsequenz der Serinproteasen liegen. Der Serinrest erhält in dieser Anordnung durch die spezielle Struktur der Umgebung eine außerordentlich hohe Reaktivität als Nukleophil und bildet kovalente Addukte mit Substraten, deren Zerfall durch nukleophilen Angriff von Wasser in mindestens einem Fall /72/ experimentell nachgewiesen werden konnte. Bei einigen Serinproteasen befindet sich ein weiterer Serinrest in unmittelbarer räumlicher Nähe des aktiven Zentrums. Dieser gehört wiederum zu einem entfernten Bereich der Primärsequenz und spielt möglicherweise eine Rolle bei der Substratbindung. An der vollständigen Klärung des Mechanismus der enzymkatalysierten Peptidhydrolyse durch Serinproteasen wird intensiv gearbeitet /73, 74, 75, 76/.

Die Voraussetzung für das Auffinden eines dreidimensionalen Merkmals in einer Molekülstruktur ist die adäquate Definition des zu suchenden Merkmals. Dabei wurde die bei molekularen Strukturen naheliegendste Variante gewählt. Als wesentliches Strukturelement wird demnach eine bestimmte Teilmenge der Atomkoordinaten der dreidimensionalen Struktur betrachtet. Ob eine Teilstruktur eines Proteinmoleküls aus der Datenbank das Kriterium der Zugehörigkeit zum zu suchenden Merkmal erfüllt, hängt davon ab, ob sie einem Satz von geometrischen Bedingungen entspricht. Als geometrische Bedingung wird eine frei definierbare Anzahl von Distanzen zwischen N Punkten im dreidimensionalen Raum verwendet, die Entfernungen zwischen N Eckpunkten eines irregulären Polyeders (Such-Polyeder) entsprechen. Die Eckpunkte des Polyeders werden dabei durch Koordinaten von Atomen beschrieben, welche wiederum bestimmten Aminosäureresten angehören (Abb. 2.17). Dabei ist es sinnvoll, bei Bedarf eine unvollständige Beschreibung des Such-Polyeders zu erlauben, d.h. die Länge einzelner Kanten muß nicht vorgegeben werden. Die formale Beschreibung des Such-Polyeders $POLY$ als Liste von Eckpunkten EP lautet:

$$POLY = \langle EP_1, EP_2, \dots, EP_{NEP} \rangle \quad (2.46)$$

Bei der Anpassung dieses Konzeptes auf Proteinstrukturen aus Datenbanken wurde eine Flexibilität bezüglich der Definition der Eckpunkte angestrebt. Laut formaler Beschreibung kann ein Eckpunkt $EP = \{ AS_1, AS_2, \dots, AS_{NAS} \}$ aus einem beliebigen Atom $ATOM$ innerhalb des angegebenen Aminosäurerestes $AS = \{ ATOM_1, ATOM_2, \dots, ATOM_{NATOM} \}$ bestehen, wobei $ATOM$ den Koordinaten des entsprechenden Atoms in der Proteinstruktur entspricht. Beispielsweise würde man für eine erweiterte Suche nach katalytischen Triaden, in denen das Serin durch ein Threonin ersetzt ist, die O-Atome beider Aminosäuren (Serin oder Threonin) als alternative Möglichkeiten für einen der Eckpunkte des Polyeders angeben.

Wenn die zu findenden Atome einer Teilstruktur einen Polyeder bilden, der vollständig innerhalb des Such-Polyeders liegt, gilt die Teilstruktur als „identifiziert“. In Abb. 2.17 wird die Definition von Such-Polyedern für die Suche nach katalytischen Triaden am Beispiel von

Trypsin skizziert. Durch die Definition eines Dreiecks (durchgezogene dicke Linien) mit den Kanten (1), (2) und (3) und bei Vorgabe der Distanzen:

(1) mit 3.5 Å

(2) mit 3.0 Å

und (3) mit 3.0 Å findet man bereits alle Mitglieder der Trypsin-Familie, wenn man die potentiell wechselwirkenden Heteroatome als Eckpunkte definiert. Durch die Erweiterung des Such-Polyeders durch einen Serinrest (bzw. dessen O γ -Atom) und die Definition *einer* weiteren Distanz (z.B.: 4) sollte sich die Frage beantworten lassen, ob es sich um ein konservatives Strukturmerkmal in Serinproteasen handelt. Die vom Programm auszugebenden Informationen über gefundene Strukturen sollten einerseits bei Routineuntersuchungen neuer Strukturdaten eine umfassende und selbstdokumentierende Beschreibung der gefundenen Treffer enthalten und andererseits ein Interface für subsequente Programme zu deren Extraktion realisieren.

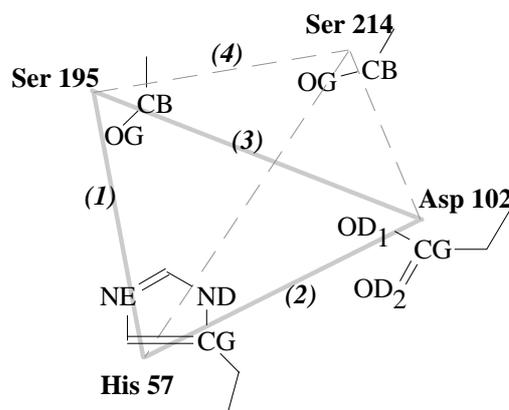


Abb. 2.17: Schematische Definition eines Such-Polyeders am Beispiel des aktiven Zentrums eines Mitglieds der Trypsin-Familie (1SGT).

Das Extraktionsprogramm für gefundene Teilstrukturen muß zunächst eine bestimmte Menge von Datensätzen gemäß der Aufgabenstellung in der Datenbank lokalisieren und verarbeiten. Jeder Datensatz entspricht dabei einer kompletten dreidimensionalen Proteinstruktur, aus der eine oder mehrere Teilstrukturen (Aminosäurereste) extrahiert werden müssen. Diese Teilstrukturen sollten jeweils in einen neuen Datensatz umgewandelt werden, dessen Format für einen Strukturvergleich mit nachfolgenden Programmen geeignet ist. Da man bei der dreidimensionalen Suche nach Strukturmustern häufig nur wenige Atome pro Aminosäure benötigt, sollte eine Möglichkeit bestehen, bei Bedarf nur einen Teil der Atome des Aminosäurerestes zu extrahieren.

Bei der Realisierung dieser Erfordernisse wurde eine geeignete Eingabesyntax für das Programm entworfen, mit der die benötigte Flexibilität in den genannten Punkten erreicht wird. Über diese Syntax kann das Programm außerdem an das Teilstruktur-Suchprogramm angekoppelt werden. Das HAMOG-Standard-Koordinatenformat wurde als Datenformat für die extrahierten Teilstrukturen verwendet. Dabei werden die extrahierten Datensätze unabhängig vom Namen der ursprünglichen Proteinstruktur sukzessive nummeriert, wodurch ein weitergehender systematischer Vergleich dieser Datensätze erleichtert wird. Zum Zwecke einer späteren eindeutigen Zuordnung der Teilstrukturen zu den ursprünglichen Proteinstrukturen erzeugt das Programm außerdem eine Tabelle mit allen benötigten Informationen. Um eine Zuordnung nach sterischen Gesichtspunkten durchführen zu können, müssen alle extrahierten Strukturen miteinander verglichen werden.

Aus der Eingabesyntax ergibt sich, daß für jede Ecke des Polyeders mehr als ein Aminosäurerest mit jeweils mehr als einem Atom stehen kann. Jede Ecke wird im Programm durch einen Datenvektor repräsentiert, dessen Elemente wiederum Vektoren von Aminosäure-

Repräsentationen sind. Damit wird beim Durchsuchen einer Proteinstruktur ein Baum von Vektoren gebildet, wobei die Anzahl der Knotenebenen der Anzahl der Ecken des Such-Polyeders entspricht. Die Anzahl der Elemente des Vektors in der nullten (Wurzel-) Ebene richtet sich nach der Anzahl der Aminosäurerest-Atom-Kombinationen, die für die erste Ecke des Such-Polyeders angegeben wurden. Zu Beginn der Suche wird für alle geeigneten und tatsächlich gefundenen Atome der gesuchten Aminosäurereste, die einer der Definitionen für die erste Ecke entsprechen, ein neuer Datenvektor der Größe „1“ (Anzahl der Elemente) initialisiert, dessen Inhalt nimmt die Strukturdaten des gefundenen Atoms des Aminosäurerestes auf. Der Datenvektor wird dann bei jeder weiteren Übereinstimmung bezüglich der Definition dieser Ecke dynamisch vergrößert und initialisiert. Für jedes Element dieses Vektors wird in der nächsten Stufe die gleiche Prozedur bezüglich der zweiten Ecke des Such-Polyeders durchlaufen. Im Endeffekt erhält man einen Baum von Bäumen, dessen Kantenlängen zwischen den einzelnen Knoten sich als dreidimensionale Abstände der Atome untereinander interpretieren läßt. Das ist der Fall, weil in jedem Knoten die Koordinateninformation zu einem Atom vorhanden ist. Nun braucht man nur noch rekursiv die Kantenlängen zu untersuchen und mit den Vorgabewerten aus dem Such-Polyeder zu vergleichen. Sobald man bei Vorgabe eines Polyeders mit N -Ecken N Knoten in der Baumstruktur vertikal durchlaufen hat, liegt ein Treffer vor. Es ist klar, daß die Reihenfolge der Punktdefinitionen bei der Vorgabe des Such-Polyeders den Ablauf des Suchalgorithmus beeinflussen muß. Das sollte aber bei praktischen Suchproblemen nur dann eine Rolle spielen, wenn Proteinstrukturen mit einem ungewöhnlich hohem Anteil an einer speziellen Aminosäure durchsucht werden und diese Aminosäure in der Suchbedingung enthalten ist.

Die Verfahren zum quantitativen Strukturvergleich entsprechen den im Programm HAMOG verwendeten Methoden. Beim systematischen Vergleich von $N=50$ Strukturen benötigt man bereits $N(N-1)/2 = 1225$ Einzelvergleiche. Für die routinemäßige Durchführung dieser Operationen erschien es definitiv notwendig, die vorhandenen Basialgorithmen zum Strukturvergleich /77/ in ein weiteres Programm zu integrieren. Ein Programm zur Untersuchung der Strukturen von katalytischen Triaden sollte außerdem eine Bewertung der Ähnlichkeit nach folgenden Gesichtspunkten erlauben:

- nur Vergleich der Atome des Peptidrückgrates (N-C α -C-O) der drei Aminosäurereste,
- Vergleich der kompletten Aminosäuren,
- nur Vergleich der potentiell Wechselwirkenden Atome Ser(O γ), His(N δ_1), His(N ϵ_2) und Asp(O δ_1) bzw. Asp(O δ_2).

Ein quantitativer Strukturvergleich wird durch maximale räumliche Überlagerung (*fit*) von jeweils zwei Datensätzen gegeneinander erreicht. Ein *fit* zweier dreidimensionaler Körper läßt sich durch Transformation mit einer geeigneten Kombination von drei Translationsvektoren und drei Rotationswinkeln realisieren.

Dieses Programm sollte also in der Lage sein

- die vom Extraktionsprogramm erzeugten Datensätze miteinander zu vergleichen,
- die Strukturen nur anhand einiger (als signifikant betrachteter) Atome zu vergleichen,
- während der Vergleiche quantitative Resultate (*root mean square* Abweichung) zu akkumulieren und nach den Vergleichen auszugeben und
- die transformierten (also gefitteten) Datensätze für spätere Sichtkontrolle und Ergebnispräsentation zu sichern.

Zur Lösung dieser Aufgabe wurde ein Programm entwickelt, daß mit einer geeigneten Syntax gesteuert werden kann, welche eine adäquate Formulierung dieser Punkte ermöglicht. Folgende Möglichkeiten für den Vergleich von Datensätzen wurden vorgesehen:

- N Datensätze werden miteinander verglichen, woraus $N(N-1)/2$ Vergleiche resultieren

- N_A Datensätze werden mit N_B anderen Datensätzen verglichen, wobei $N = N_A = N_B$ gilt und N Vergleiche durchgeführt werden. $N_A(1)$ wird mit $N_B(1)$ verglichen, $N_A(2)$ mit $N_B(2)$ usw.,
- M Datensätze werden allen N anderen Datensätzen verglichen, wobei $N \times M$ Vergleiche durchgeführt werden.

Das Programm ist ein vollständig in C++ entworfenes, objektorientiert konzipiertes System. Den Kern bilden zwei Klassen, eine realisiert den Zugriff auf die Protein-Datenbank, die andere erzeugt eine Abbildung des aktuellen Proteins durch die Repräsentation der Aminosäuren in einer Baumstruktur. Eine weitere Klasse interpretiert die aus der Steuerdatei stammende Eingabesyntax und konstruiert daraus die interne Repräsentation des Such-Polyeders. Eine Klasse übernimmt das Sammeln von Informationen zu Aminosäureresten, welche die Suchbedingung erfüllen und erzeugt gegebenenfalls Ergebnisdateien mit detaillierten Informationen bezüglich der Treffer sowie Eingabedateien für die nachfolgenden Programme (GETPDB). Zur Gewinnung der benötigten Daten für die Strukturvergleiche kam das Hilfsprogramm GETPDB zum Einsatz, das nach Auswertung einer die Aufgabe enthaltenden Steuerdatei alle benötigten Atomkoordinaten aus der PDB herausliest. Die entstehenden Datensätze für jede Teilstruktur werden dabei sukzessive nummeriert, ein Index ermöglicht die spätere Zuordnung des Datensatzes zum Protein und ist Grundlage der Vergleiche. Diese Nummerierung ermöglicht eine effektive Behandlung der Datensätze beim nachfolgenden automatischen Strukturvergleich. Die gewonnenen Koordinaten liegen im Standardformat von HAMOG vor.

Für die Untersuchungen wurde als Ähnlichkeitskriterium der räumliche Abstand zwischen analogen Atom-Positionen der zu vergleichenden Datensätze verwendet. Zur Lösung dieses Problems müssen im Prinzip die kartesischen Koordinaten der beiden Datensätze durch Rotation und Translation zur größtmöglichen räumlichen Übereinstimmung gebracht werden (*fit*). Die notwendige Translation der Datensätze wird durch Verschiebung der Centroiden der Koordinatensätze zum Koordinatenursprung erhalten. Die Rotationsmatrix für den Fit wurde mit einer Routine nach dem analytischen Verfahren aus [77] berechnet. Nach diesen Operationen läßt sich die strukturelle Ähnlichkeit zweier Strukturen A und B mit N Atomen quantitativ über die Berechnung der mittleren Abweichung der Koordinatenabstände ermitteln. Es seien \mathbf{a} und \mathbf{b} die Koordinatenvektoren zweier Moleküle mit je N (zu berücksichtigenden) kartesischen Koordinaten und \mathbf{x} ein Vektor der Raumabstände der jeweiligen Koordinatenpaare mit den Elementen

$$x_n = \sqrt{(a_{ni} - b_{ni})^2 + (a_{nj} - b_{nj})^2 + (a_{nk} - b_{nk})^2} \quad (2.47)$$

nach dem *fit* (mit i, j, k als Indizes der Dimensionen). Damit ergibt sich die mittlere Abweichung D aus den Elementen von \mathbf{x} als:

$$D = \sqrt{\frac{1}{N-1} \sum_N (x_n - \bar{x})^2} \quad (2.48)$$

Den verwendeten Schätzwert $\bar{x} = N^{-1}(x_1 + x_2 + \dots + x_n)$ erhält man aus den Einzelabständen. Ein Maß für die Ähnlichkeit der beiden Strukturen ergibt sich, indem man den Schätzwert $\bar{x} = 0$ vorgibt. Auf diese Weise sind die *root mean square*-Abweichungen (RMS) bei den Untersuchungen zum Vergleich der extrahierten Strukturen berechnet worden.

Die Methode zur Berechnung der für den *fit* notwendigen Rotationsmatrix [77] multipliziert zunächst die beiden $N \times 3$ Koordinatensätze und erhält damit als Skalarprodukt eine 3×3 -Matrix. Damit werden, wie auch bei allen Verfahren, die auf Distanzmatritzen beruhen, alle Informationen bezüglich globaler Stereoisomerie im weiteren Verlauf des Algorithmus nicht mehr berücksichtigt. Beispielsweise führte der Algorithmus zum Invertieren eines der

Koordinatensätze beim bestmöglichen *fit*. Das ist unproblematisch, sofern das Vorkommen von chiralen Zentren in den Molekülen keine Auswirkung auf die Vergleiche hat. In einer Teiluntersuchung der Triaden (Vergleich der funktionellen Heteroatome, siehe /7/) trat dieses Problem auf, da die O δ -Atome von Asp 102 in einigen PDB-Strukturen von Serinproteasen inkonsistent nummeriert (um 180° verdreht) vorkommen, die Indizes der O δ -Atome sind vertauscht. Dieses Problem konnte umgangen werden, indem anstelle der beiden Sauerstoffatome (O $\delta_{1,2}$) das C γ -Atom für den *fit* herangezogen wurde.

Aus dem im Vorfeld dieser Arbeit entwickelten Hilfsprogramm MOLFIT entstand ein Interface für die Molfit-Routine zum schnellen analytischen Strukturvergleich (identisch zu der im Programm HAMOG verwendeten Methode /77/). Damit lassen sich die Strukturvergleiche automatisieren und mit einer Steuerdatei flexibel an unterschiedliche Aufgabenstellungen anpassen. Die Resultate der Strukturvergleiche liegen nach der Untersuchung in einer Ergebnisdatei vor und können durch Nachfolgeprogramme ausgewertet werden. Die Ergebnisausgabe besteht aus den minimalen Atom-Atom-Distanzen der gefitteten Strukturen sowie der RMS-Abweichung aller betrachteter Atome. Die extrahierten Strukturen der aktiven Zentren können nach mehreren Gesichtspunkten miteinander verglichen werden. Es ist möglich, die Strukturen zur Beschleunigung des *fit*'s vor dem Vergleich im Raum vorzuorientieren /7/.

2.7. HAMOG: Weiterentwicklung von Visualisierungsmodulen

Bei der Entwicklung des Programms HAMOG /85-91/, dessen Schwerpunkt auf Darstellung und Eigenschaftsberechnung von Einzelmolekülen liegt, wurde versucht, einen Kompromiß aus Anzeigegeschwindigkeit, Abbildungsqualität und Informativität zu erreichen. In vielen Fällen trägt es außerdem zur Verbesserung des Informationsgehaltes bei, unterschiedliche Darstellungstypen zu kombinieren.

Um mit Liniendarstellungen auf dem Computerbildschirm einen dreidimensionalen Eindruck zu vermitteln, ist die Möglichkeit der schnellen Rotation der Molekülstruktur um Koordinatenachsen notwendig. Die Berechnung der transformierten Koordinaten und die Anzeige der neuen Abbildung muß so schnell erfolgen, daß der Anwender den Eindruck einer kontinuierlichen Bewegung gewinnt. Der menschliche Sehapparat kann bei einer Bildfrequenz von ca. $f_B > 25 \text{ s}^{-1}$ keine Einzelbilder mehr wahrnehmen. Die perfekte Vermittlung der Illusion der Dreidimensionalität ist schon bei Animationen mit Frequenzen von $f_B = 5 \text{ s}^{-1}$ bis $f_B = 7 \text{ s}^{-1}$ zu erreichen, wenn der Wechsel zwischen den Einzelabbildungen absolut störungsfrei verläuft. Der Sehapparat kompensiert die fehlenden Bilder durch Interpolation zwischen zwei aufeinanderfolgenden Abbildungen. Wenn beim Bildwechsel durch Bildschirmlöschen und Neuzeichnen entstehende unvollständige Zwischenbilder wahrgenommen werden können, wird die Interpolation gestört. Aus diesem Grund verwenden alle zur Animation geeigneten Computersysteme das Konzept der Bildseiten /58/. Die in dieser Arbeit vorgestellten Visualisierungsprogramme verwenden auch Möglichkeit dieses Konzept, um flüssige Animationen bei der Rotation von molekularen Strukturen zu erreichen. Dabei werden zwei Darstellungsebenen verwendet, von denen jeweils eine auf dem Bildschirm angezeigt wird (*page flipping*, /57/). In der jeweils nicht sichtbaren Ebene wird die dort vorhandene Abbildung entfernt und durch die neue Abbildung ersetzt. Das Umschalten zwischen diesen beiden Ebenen wird durch die Computerhardware gewährleistet oder unterstützt. Dieser Prozeß benötigt auch auf Personalcomputern weniger als 40 ms und ist deshalb nicht wahrnehmbar. Die pixelbasierte Struktur der Hardware für die Bilderzeugung erlaubt außerdem die beschleunigte Anzeige von Ball-Stab-Darstellungen durch den *painter*-Algorithmus /58/. Zunächst erfolgt die Sortierung der Atome bezüglich ihres Abstands von der Darstellungsebene. Anhand der topologischen Verknüpfungen der Atome lassen sich danach die von einem

Atom ausgehenden Bindungen danach sortieren, welcher Bindungspartner am weitesten vom Betrachter entfernt liegt. Die korrekten Überdeckungen der Atome und Bindungen ergeben sich bereits durch das Übereinanderzeichnen dieser Objekte entsprechend der ermittelten Reihenfolge von „hinten“ nach „vorn“.

Kopien von Bildschirmdarstellungen eignen sich in vielen Fällen nicht für die Präsentation von Molekülstrukturen. Deshalb wurde ein Verfahren zur schnellen Erzeugung von portablen Vektorgraphikabbildungen von Molekülen entwickelt. Folgende Möglichkeiten von Molekülabbildungen wurden bei der Konzeption berücksichtigt:

- Linien- und Keil-Ball-Abbildungen von Molekülmodellen,
- Verwendung von Molekül-Koordinatensätzen im HAMOG-Format,
- Aufbau der Abbildung nur aus Linien bzw. Vektoren,
- farbige Darstellung der Atome (bei geringen Anforderungen an das Ausgabegerät),
- mehrere Molekülstrukturen pro Abbildung mit Unterscheidung durch Linienattribute,
- Variationen bezüglich Größe der Atome, Bindungsdicke und Beleuchtung,
- Ausgabe der Abbildung als Vektor-Gratikdatei zur Weiterverarbeitung,
- Stereo-Paar-Abbildungen und
- perspektivische Projektion.

Entsprechend dieser Aufgabenstellung entstand das Programm HMPLLOT, welches in HAMOG bzw. als eigenständiges Programm verwendet werden kann. Die Ausgabe der Abbildungen als Grafikdatei im HPGL-Format /79/ erlaubt deren Weiterverwendung in Text- und Grafikprogrammen.

Liniendarstellungen entstehen durch das Zeichnen der Bindungsvektoren entsprechend der topologischen Verknüpfung der Atome des Moleküls und entsprechen dem mechanischen Drahtmodell (Abb. 2.18a). Die den Atompositionen entsprechenden Punkte werden durch gerade Linien verbunden. Zur Erleichterung der Interpretation der Darstellung wird auf Farbausgabegeräten jede Verbindungslinie in der Mitte geteilt und jedes der beiden Linien-segmente in der Farbe gezeichnet, die dem Parameter des jeweiligen Atoms entspricht. Bei der Kalottendarstellung wird jedes Atom als Kugel gezeichnet, deren Radius dem Van-der-Waals-Radius des Atoms entspricht (Abb. 2.18b). Damit läßt sich das Volumen des Molekülmodells und dessen Tiefenausdehnung adäquat darstellen. Informationen zu den genauen Positionen der Atome und zu deren topologischer Verknüpfung lassen sich nicht aus Kalottendarstellungen entnehmen.

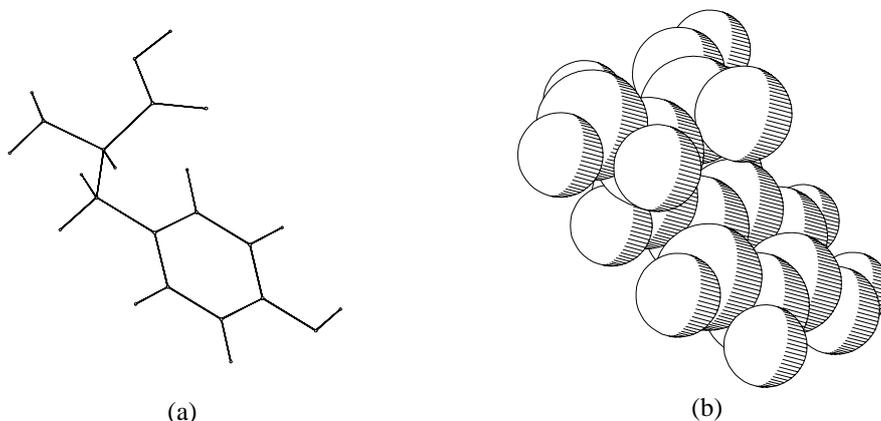


Abb. 2.18: Die Liniendarstellung der Aminosäure Tyrosin (a) zeigt nur Bindungen und läßt sich mit geringem Rechenaufwand den meisten Computersystemen realisieren, in Kalottendarstellungen (b) wird jedes Atom durch eine schraffierte Kugel symbolisiert, die aus Linien-segmente aufgebaut ist.

In der in Abb. 2-18b gezeigten Darstellung wurden lediglich Kreise an den Atompositionen gezeichnet ohne korrekte Kugelschnitte zu ermitteln (geringer Rechenaufwand). Die Kreise

werden in der Reihenfolge übereinander gezeichnet, in der die Atome bezüglich ihres Abstandes von der Abbildungsebene angeordnet sind, durch Hinzufügung einer einfachen Schattierung durch Schraffurlinien entsteht ein räumlicher Eindruck.

Falls das graphische Ausgabegerät eine ausreichende Anzahl von Farben darstellen kann, wird als weiterer Trick zur Verbesserung der Tiefenwirkung der Zeichnung das *depth cueing* angewendet. Die Grundlage dafür bildet die Erfahrung, daß sich die scheinbare Helligkeit eines selbstleuchtenden Objekts umgekehrt proportional zum Quadrat des Abstands zum Betrachter verhält. Bei der praktischen Realisierung ist es sinnvoll, grobe Näherungen zu verwenden, da die Ausgabegeräte für Vektorgraphiken häufig nur eine eingeschränkte Anzahl von Farb- und Helligkeitsstufen anzeigen können bzw. die Darstellungsgeschwindigkeit mit zunehmender Anzahl von Farben abnimmt. Bei der Realisierung einer einfachen Näherung wird die maximale Ausdehnung r_{max} der darzustellenden molekularen Szene in der Projektionsrichtung bestimmt und eine Hilfsebene H parallel zur Darstellungsebene A im Abstand von r_{DC} definiert (Abb. 2.19). Eine Beschränkung auf 2 Helligkeitsstufen pro Farbe erweist sich vor allem bei schnellen Rotationen von Liniendarstellungen auf Graphikbildschirmen als ausreichend, um die Tiefenausdehnung der molekularen Struktur richtig zu erkennen. Die Berechnung der für die Bindung zu verwendenden Farbe beschränkt sich auf Vergleiche der Koordinaten von Atompositionen mit der Position der Hilfsebene H und der Darstellungsebene A . Der Berechnungsaufwand zur Erzeugung von Liniendarstellungen ist gering, wodurch eine hohe Interaktivität gewährleistet ist. Damit wird bei der Bildschirmanzeige Computern mit geringen Leistungsfähigkeit eine schnelle Aufeinanderfolge von Einzelbildern erreicht. Wenn die Einzelbilder eine subsequeunte Rotation der dreidimensionalen Szene darstellen, wird ein räumlicher Eindruck trotz zweidimensionaler Abbildung erhalten.

Bei der Erzeugung einer Ball-Stab-Darstellung werden die Atompositionen durch Kugeln symbolisiert, deren Radien kleiner als die Hälfte des bei diesen Atome vorkommenden Bindungsabstandes sind. Die konkreten Radien dieser Kugeln sind im Programm beliebig wählbar. Bindungen im Molekül werden durch Zylindern oder einfache Verbindungslinien zwischen den Kugeln symbolisiert. Die Ball-Stab-Darstellung entspricht damit einer Kombination der Liniendarstellung mit einer modifizierten Kalottendarstellung. Bindungen können zur Verbesserung des räumlichen Effekts der Abbildung durch abgeschnittene Kegel dargestellt werden (Abb. 2.20b). Deren Querschnitt nimmt auf einer Seite der Bindung ab, wenn das betreffende Atom einen größeren Abstand von der Abbildungsebene in der Parallelprojektion besitzt, d. h. wenn die Bindung „vom Betrachter weg“ zeigt. Diese Art der Darstellung erfordert einen höheren Rechenaufwand als die einfache Liniendarstellung.

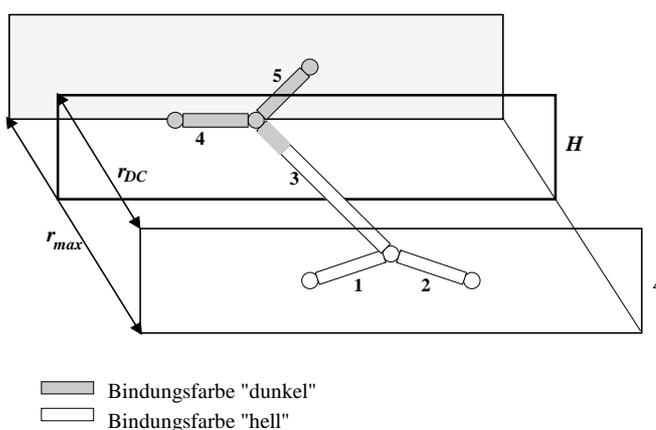


Abb 2.19: Erzeugung einer Tiefenwirkung durch einfaches *depth cueing*: die zu zeichnenden Bindungen vor (1,2) bzw. hinter der „Trennfläche“ H (4,5) erhalten unterschiedliche Färbungen.

Einfarbige Zeichnungen (Abb. 2.18, 2.20) werden in vielen Fällen zur Dokumentation und Publikation von Molekülstrukturen verwendet. Die Elemente dieser Zeichnungen sind im wesentlichen Linien bzw. Vektoren. Die nachträgliche Anwendung von Skalierung und

Rotation bezüglich dieser Vektoren erlaubt Transformationen der Abbildungen ohne Qualitätsverlust. Krümmungen (z. B.: Kreise) können ebenfalls durch Polygonzüge aus hinreichend kurzen Linien approximiert werden.

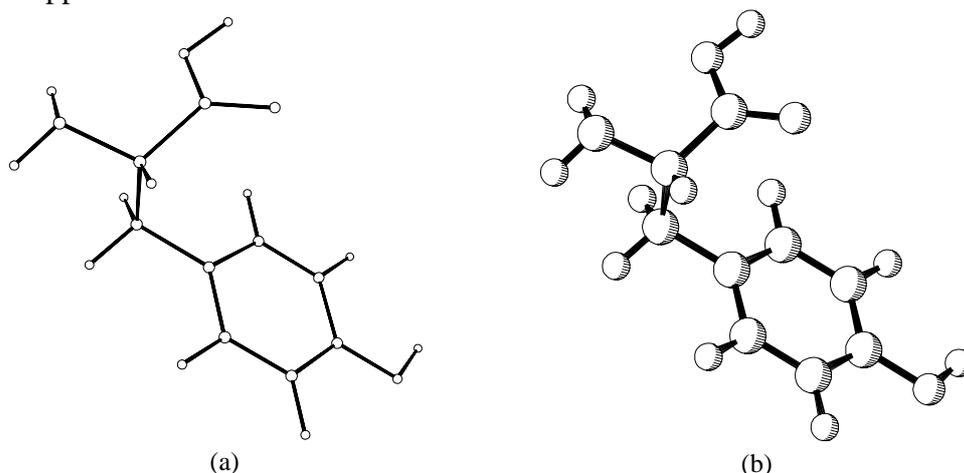


Abb. 2.20: Ball-Stab-Darstellungen (HPGL-Format, erzeugt durch HMPLOT) am Beispiel der Aminosäure Tyrosin) entstehen aus der Kombination von Kugel- und Liniendarstellungen, die Größe der Kugelradien (a, b) wird den Erfordernissen entsprechend frei gewählt.

Es existiert bereits eine Reihe von Programmen zur Erzeugung derartiger Vektorgraphik-Molekülabbildungen /80, 81, 82, 83/. Die Vorgehensweise bei der Erzeugung dieser Molekülabbildungen ist in Abb. 2.21 schematisch dargestellt.

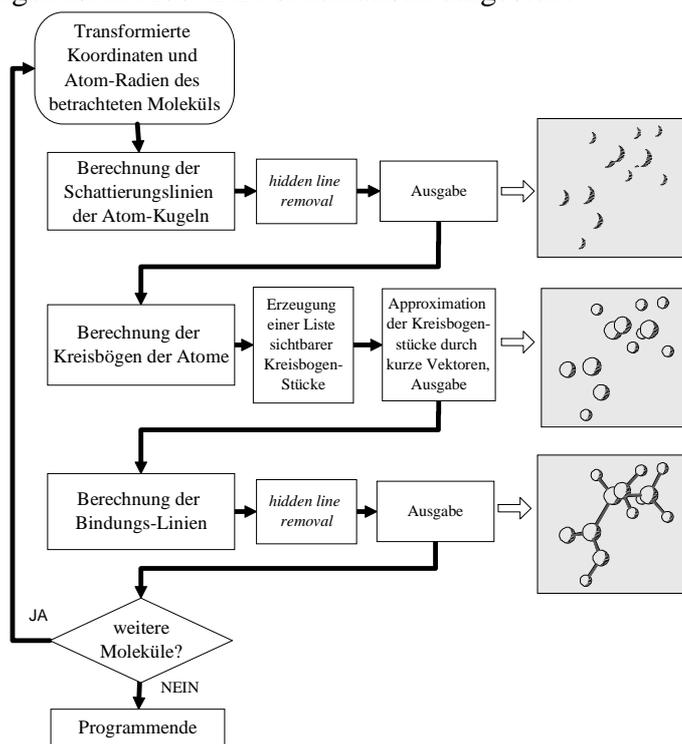


Abb. 2.21: Berechnungsschritte bei der Erzeugung von Vektorgrafikabbildungen aus kartesischen Koordinaten von Molekülmodellen. Die rechte Spalte (grau unterlegt) zeigt die im jeweiligen Schritt erzeugten Abbildungselemente.

Alle Berechnungen finden im „Objektraum“ der molekularen Szene statt, d. h.: eine Diskretisierung bezüglich der Größe einer Abbildungsfläche erfolgt nicht innerhalb der Transformationen. Dadurch kann die Entfernung nicht sichtbarer Bereiche (*hidden line removal*) mit maximaler Genauigkeit ausgeführt werden, was zu einer besseren Bildqualität führt. Erst bei Ausgabe in eine HPGL-Grafikdatei werden alle Vektoren der Darstellung auf eine vom Anwender zu bestimmende Abbildungsfläche (z. B.: 10000x10000) skaliert. Das verwendete

hidden line removal-Verfahren beruht auf der Sortierung der Atome nach ihrer z -Koordinate (*depth sort*, /59, 80/) unter der Annahme, daß sich die Kugeln nicht durchdringen. Diese Vereinfachung ist sinnvoll bei der Erzeugung von Ball-Stab-Darstellungen (Abb. 2.20), führt aber zu Problemen bei Kalottenabbildungen (Abb. 2.18b). Durch diese Voraussetzungen reduziert sich das Sichtbarkeitsproblem auf die analytische Untersuchung der Schnitte von Linien und Kreisen in einer Ebene. Bei der Ausgabe der Grafik werden die Atom-Darstellungen (Kreise) nur durch Polygonzüge aus kurzen Linien angenähert, um größtmögliche Kompatibilität zu Programmen für die Weiterverarbeitung der Grafiken zu gewährleisten. Bei der Erzeugung einer perspektivischen Abbildung (Abb. 2.22) wird der räumliche Eindruck der molekularen Szene durch eine modifizierte Zentralprojektion erhalten.

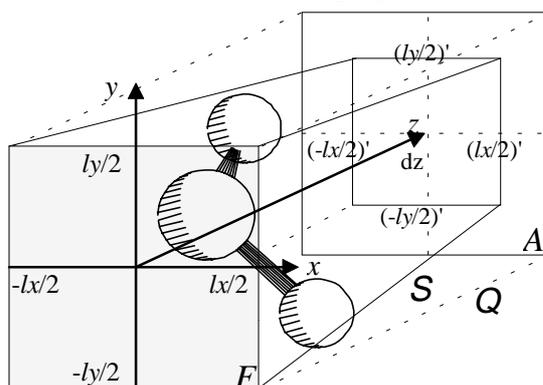


Abb. 2.22: Entstehung der perspektivischen Verkleinerung (S) in einem Quader Q, welcher die molekulare Szene vollständig enthält. Die Kantenlängen des Quaders Q entsprechen den maximalen Abmessungen des Moleküls dx , dy und dz . Die Ausdehnung des Quaders in z -Richtung wurde zum Zwecke der Übersicht vergrößert.

Zunächst wird ein Quader Q erzeugt, dessen Kantenlängen den maximalen Abmessungen lx , ly und lz des Molekülmodells entlang der Koordinatenachsen entsprechen und der das Molekül vollständig enthält. Der Mittelpunkt der dem Betrachter zugewandten Fläche F des Quaders Q wird in den Koordinatenursprung verschoben und das System so transformiert, daß die positive z -Achse zur Blickrichtung wird. Der Parameter P ($0 \leq P \leq 1$) entspricht einem Skalierungsfaktor der Kantenlängen der Größe des Bildes auf A bezüglich der Parallelprojektion. Beliebige perspektivische Koordinaten (x' , y') ergeben sich für Koordinaten (x , y , z) der darzustellenden Szene über den Dreisatz:

$$x' = x F, \quad y' = y F \quad \text{mit: } F = 1 - P \frac{z}{l_z}. \quad (2.49)$$

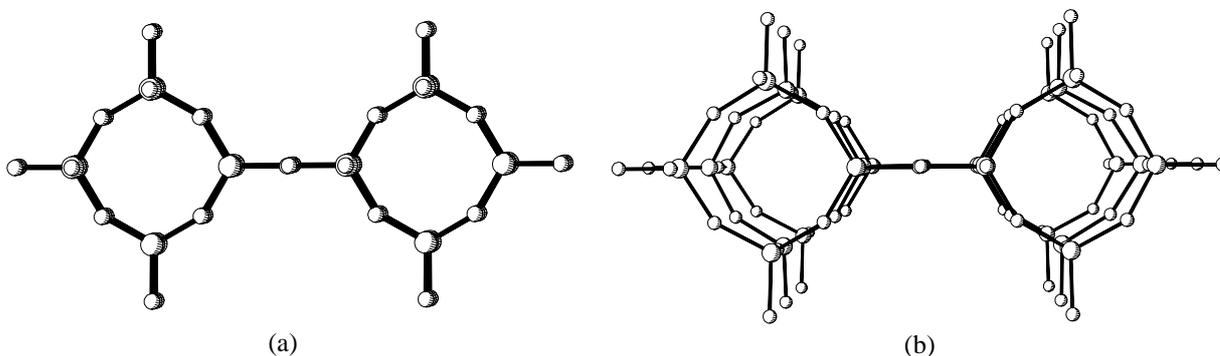


Abb. 2.23: Verbesserung des räumlichen Eindrucks von Schichten eines Siliziumdioxidgitters (a) durch Verwendung perspektivischer Projektion (b) im Programm HMPLOT. Die größeren Kugeln entsprechen den Siliziumatomen, die jeweils von 4 Sauerstoffatomen in tetraedrischer Koordination umgeben sind.

Die Vorteil dieser Vorgehensweise gegenüber exakten Algorithmen /57, 58/ besteht im vereinfachten Berechnungsverfahren und in der Steuerung der perspektivischen Verkleinerung mit Hilfe des Parameters P bei der Anwendung des Programms. Beispielsweise wurde Abb. 2.23 mit dem Parameter $P=0.35$ erzeugt, wodurch die räumliche Struktur des SiO-

Gitters sichtbar wird. Die perspektivische Verkleinerung bezieht sich nur auf die Positionen der Atome und Größe ihrer Radien, die Darstellung der Kugeln für Atome erfolgt durch Kreise wie bei der Parallelprojektion.

Der Eindruck der räumlichen Tiefe beim Betrachten eines ausgedehnten Körpers lässt sich geometrisch beschreiben. Aus zwei 2D-Bildern dieses Körpers, aufgenommen von unterschiedlichen Positionen, kann die Tiefenausdehnung „berechnet“ werden. Um den Eindruck räumlicher Tiefe bei 2D-Projektionen dreidimensionaler geometrischer Objekte zu erhalten, nutzt man die Querdissparation der Objektbilder am rechten und linken Auge (Abb. 2.24).

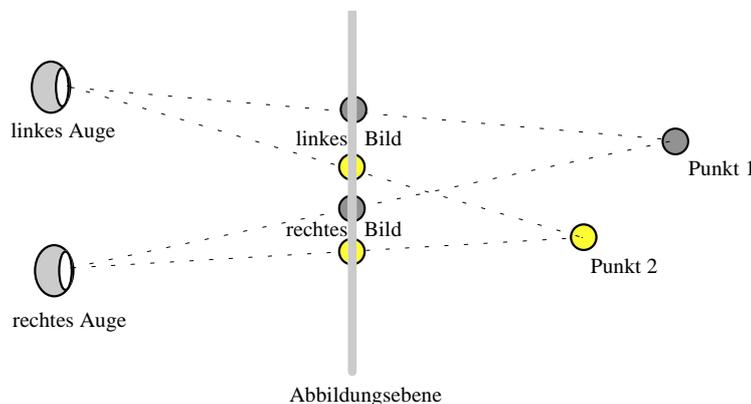


Abb. 2.24: Prinzip der Entstehung von zwei Teilbildern einer dreidimensionalen Szene durch Zentralprojektion aus zwei unterschiedlichen Positionen.

Die Möglichkeit des Betrachtens von Stereoabbildungen von Molekülen erleichtert die Vorstellung ihrer dreidimensionalen Struktur. Vor allem in der Röntgenkristallographie werden Stereoabbildungen häufig verwendet /84/. Für die Verwendung innerhalb von HAMOG und HMPLOT wurde eine vereinfachte Stereodarstellung für alle Arten von Molekülabbildungen realisiert. Bei der Darstellung auf Computerbildschirmen ist es nicht notwendig, eine exakte stereoskopische Projektion durchzuführen (Abb. 2.25). Es ist ausreichend, zwei Abbildungen einer Szene um einen Winkel von 5° - 7° gegeneinander zu verdrehen und dann nebeneinander durch Parallelprojektion abzubilden.

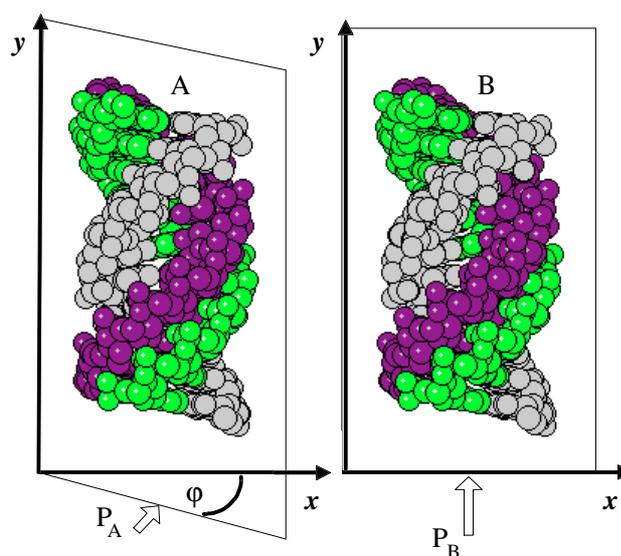


Abb. 2.25: Prinzip der Erzeugung von Stereoabbildungen eines DNS-Dreifachstrangs (Poly-T/A/T nach /85/, erzeugt mit HAMOG) durch Anzeige von zwei Teilbildern. Zur Erzeugung von Teilbild A wurde die dreidimensionale Szene (nicht dargestellt) um den Winkel φ um eine Koordinatenachse (y) orthogonal zur Projektionsrichtung P_B gedreht. Das Teilbild B wurde durch orthogonale Projektion erzeugt.

3. Monte Carlo Simulationen einfacher Modelle biologischer Membranen

3.1. Modelle biologischer Membranen

Die fluide Lipid-Doppelschicht ist das grundlegende Bauelement biologischer Membranen. Ein Verständnis der prinzipiellen Eigenschaften von Lipiden und von deren Phasenverhalten ist die Voraussetzung für das Verständnis der Funktion dieser Membranen. Die Phaseigenschaften von Lipiden in biologischen Membranen lassen sich mit einer ganzen Reihe experimenteller Methoden untersuchen. Die Interpretation dieser Daten bezüglich molekularer Details ist jedoch meist schwierig. Biologische Membranen sind sehr heterogene Assoziate aus den verschiedensten Lipidspecies, Fettsäuren, Peptiden, Hormonen und einer Reihe von Funktions- und Strukturproteinen /3/. Um die Eigenschaften der Membranlipide systematisch zu untersuchen, verwendet man häufig Lipide, die sowohl in biologischen Membranen vorkommen als auch in binärer Mischung mit Wasser lyotrope Phasen bilden /92/. Aggregate aus wenigen, exakt spezifizierten Lipidkomponenten dienen als Modellsysteme zur Untersuchung lyotroper Phasenstrukturen. Diese vereinfachten Membranmodelle eignen sich ebenfalls dazu, die Wechselwirkung einer Proteinspecies mit der Membran und die Veränderungen der Phaseigenschaften mit experimentellen Mitteln zu untersuchen /93, 94/.

Eine grundsätzliche Eigenschaft der amphiphilen Moleküle ist die Fähigkeit, die verschiedenartigsten Phasen in Mischung mit Wasser zu bilden. Die Aggregation erfolgt, getrieben vom hydrophoben Effekt /95/, spontan. Die Anziehung zwischen den Kohlenwasserstoffketten spielt bei der Aggregation von realen amphiphilen Molekülen (bei physiologischen Temperaturen) in wässriger Umgebung nur eine geringe Rolle /134, 136/. Die hydrophobe Wechselwirkung ist bedingt die starke Anziehung von apolaren Moleküle in Wasser /17/. Flüssiges Wasser besitzt eine mittlere Struktur, die durch ein raumfüllendes, isotropes Netzwerk von Wasserstoffbrückenbindungen gekennzeichnet ist /134, 135/. Wenn ein nicht-polarer Stoff, z. B. eine Kohlenwasserstoffkette in Wasser überführt wird, ändert sich die Struktur der Wasserstoffbrückenbindungen jedoch nur lokal. In Erweiterung des klassischen Bildes einer „clathrat“-artigen Struktur von Wasser an einer apolaren Oberfläche scheint darüberhinaus auch der Größenunterschied zwischen Wasser und dem gelösten Stoff /137/, sowie die Veränderung der Dipoleigenschaften der Wassermoleküle an der Grenzfläche /140/ einen Einfluß zu besitzen. Der hydrophobe Effekt bei Edelgasatomen in Wasser /139/ konnte durch Modelle der Wahrscheinlichkeit der Hohlrumbildung in der Wasserstruktur quantitativ beschrieben werden.

Durch das *self-assembly* entstehen Mizellen, Vesikel, Lamellen und raumfüllende bikontinuierliche Strukturen. Die amphiphile Struktur der Membranbildner führt zur Bildung von Grenzflächen zwischen dem polaren Wasser und den apolaren Kohlenwasserstoffketten. Die Struktur der Phasengrenze wird durch das Verhältnis von Größe und Hydrophilizität der Kopfgruppe zur Größe der Kohlenwasserstoffketten mitbestimmt. So finden sich beispielsweise in biologischen Membranen häufig Lipide mit 2 Kohlenwasserstoffketten mit je 12-18 CH₂-Gruppen. Das ist ein Kompromiß zwischen ausreichender Fluidität der Membran und einer extrem niedrigen Löslichkeit, wodurch die Zelle die Konsistenz ihrer Membranstrukturen gut aufrechterhalten kann /127/.

Die am weitesten verbreitete Mesophase bei Lipiden in biologischen Membranen ist die lamellare L_{α} -Phase, in welcher sich die Moleküle zu Doppelschichten zusammenlagern. Je nach Typ der amphiphilen Moleküle haben Bilayer eine Dicke zwischen 1.0 und 1.9 fache der Länge eines Moleküls in gestreckter Konformation. Die hydrophoben Ketten der amphiphilen Moleküle liegen im flüssigen Zustand vor. Lamellare Systeme in der L_{α} -Phase haben eine niedrige Viskosität /42/.

Viele in Wasser unlösliche amphiphile Moleküle bilden Monoschichten auf einer Wasser/Luft-Grenzfläche. Das Phasendiagramm dieser Monoschichten wird seit langem experimentell untersucht. Bei sehr niedrigen Flächendrücken (niedrige Konzentration des Amphiphils auf der Oberfläche) befindet sich die Monoschicht im gasanalogen Zustand. In diesem Zustand ist die Fläche, die ein Molekül einnimmt, viel größer als die der hydrophilen Kopfgruppe. Eine Erhöhung des Flächendrucks kann in einigen Fällen einen flüssig-gasförmig-Übergang induzieren. Aufgrund der Verringerung der Fläche pro Molekül in der flüssigen Phase liegen die hydrophoben Kohlenwasserstoffketten der Moleküle nicht mehr auf der Wasser/Luft-Grenzfläche sondern richten sich auf /96/.

Bei der theoretischen Untersuchung und Modellierung von Membranen treten folgende wesentliche Probleme auf:

- Die Größe der Systeme muß ausreichen, um kollektiver Effekte zu ermöglichen,
- die Dauer der Simulationen muß den Zeitskalen der auftretenden physikalischen Prozesse angemessen sein.

Nach dem Grad der Abstraktion unterscheidet man eine Reihe von nichtanalytischen Theorien, in denen die chemische Individualität der Moleküle berücksichtigt werden. In den einfachsten Modellen (z. B. Ising-Typ) erhalten die Moleküle keine Konformation, sie werden als dimensionslose Objekte aufgefaßt und über ihre Wechselwirkungen definiert (z. B. Potts- und Potts-Modelle). Diese Methoden erlauben bereits die Untersuchung von Phaseeigenschaften, da bei geeigneter Parametrisierung Grenzlinien, Grenzflächen und membranartige Strukturen entstehen können. Gegenüber den direkten Simulationsmethoden berücksichtigen diese Methoden die Konformation der Moleküle nicht explizit /6/. Direkte Simulationsmethoden, welche geometrische Eigenschaften von Molekülen berücksichtigen, basieren auf Monte-Carlo- oder Moleküldynamikverfahren /109/. Mit Moleküldynamikmethoden wurden zahlreiche Simulationen zum Verhalten von vorgegebenen Mono- oder Bilschichten durchgeführt /16, 111/. Die derzeit routinemäßig durchführbaren Simulationen von ausreichend großen Molekülaggregaten sind jedoch zu kurz /110, 18/, um kooperative Effekte wie die Schichtbildung und -strukturierung untersuchen zu können, oder erfordern stark vereinfachte Molekülmodelle /104, 105/. Die explizite Behandlung des hydrophoben Effektes ist problematisch /103/. Mit Monte-Carlo-Simulationen konnte eine spontane Aggregatbildung durch *self-assembly* in Systemen ohne Strukturvorgabe gefunden werden. Diesen Arbeiten lagen Kontinuums- bzw. *off lattice*-Modelle /106-108/ und Gittermodelle /112-115/ zugrunde. Die *off lattice*-Modelle erlauben eine detaillierte Abbildung der Molekülstruktur und der Wechselwirkungspotentiale. Die Gittermodelle gestatten zwar durch konsekutive Besetzung von benachbarten Gitterplätzen mit Segmenten eines Moleküls eine große Variabilität der Molekültopologie, die Anordnungsmöglichkeiten der Moleküle werden jedoch aufgrund der Geometrie des diskreten Gitters stark eingeschränkt. Mit den verschiedenartigen Modellen wurden sowohl Monoschichten als auch Bilschichten untersucht. Beispielsweise konnte gezeigt werden /116/, daß sich im Gittermodell spontan lamellare Strukturen aus 6-segmentigen amphiphilen Molekülen bilden. Weitere Untersuchungen mit einem ähnlichen Modell /117-120/ wiesen die Existenz von Mizellen nach.

3.2. Niedrigdimensionale Systeme

Niedrigdimensionale Systeme bieten sich aufgrund der reduzierten Anzahl von Freiheitsgraden für die Simulation an /121, 122/. In der Technik gibt es einige Beispiele für Systeme, die als niedrigdimensional gelten können. Eindimensionale Systeme entstehen z. B. durch Assoziation von wurmförmigen Mizellen /123/. Quasi-eindimensionale Systeme werden gebildet, wenn amphiphile Moleküle in ausreichend engen Spalten zwischen Oberflächen festgehalten werden. In diesem Fall ist die Beweglichkeit der Ketten auf die

Ebene über den Molekülköpfen beschränkt. Bei einem ähnlichen System mit adsorbierten Methanmolekülen in sehr kleinen zylindrischen Poren /124/ wurde trotz niedriger Dimensionalität ein Phasenübergang vermutet. In Systemen, in denen sich die Moleküle nur auf einer Linie und die Molekülketten nur in der Ebene über dieser Linie bewegen können, sollten in Abhängigkeit von den Systembedingungen Aggregationseffekte auftreten.

Mit dem Monte-Carlo-Simulationsprogramm MCC2 wurde die Untersuchung eines Systems /125/ durchgeführt, bei dem sich die Molekülmodelle nur auf einer Linie (x) bewegen können. Da die Moleküle 5 flexibel miteinander verknüpfte Segmente besitzen, wird eine zweite Koordinate (y) festgelegt. Die Kettensegmente der Moleküle können sich in der xy -Ebene bewegen, während jeweils ein Segment (hydrophiles Kopfsegment) auf der x -Achse verschoben werden kann (Abb. 3.1).

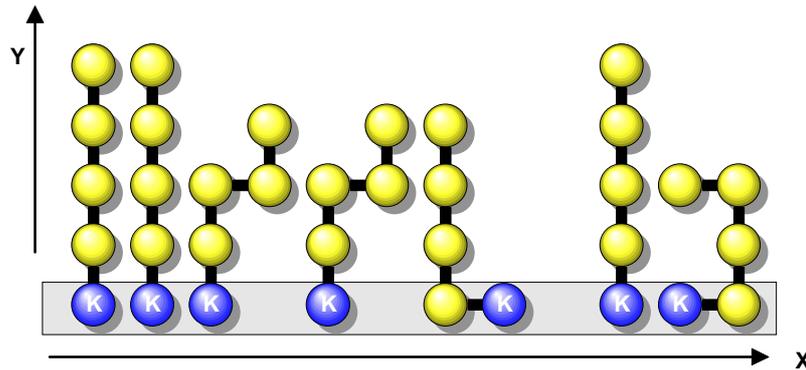


Abb. 3.1: Schematische Darstellung der Moleküle mit Kopfsegmenten (dunkle Kugeln) und Kettensegmenten (helle Kugeln). Jede Kette ist über ein Kopfsegment K verankert, welches sich entlang der Linie X bewegen kann.

Es handelt sich hier um eindimensionale Systeme mit zweidimensionalen Bewegungsmöglichkeiten der Molekülketten. Die Translationsmöglichkeiten des hydrophilen Kopfes in jedem Molekül beschränken sich auf die Linie $y=0$, während sich alle weiteren Segmente der hydrophoben Kette in der xy -Ebene bewegen können, soweit es die Konnektivität erlaubt. Abgesehen von der Fixierung der Kopfsegmente an die Linie wurde insgesamt nur ein Typ von Segment-Segment-Wechselwirkungsparametern verwendet. Die untersuchten Moleküle mit 5 Segmenten können im quadratischen Gitter neben intermolekularen auch intramolekulare Wechselwirkungen aufweisen. Für die hydrophoben Kettensegmente wird ein Wechselwirkungsparameter ϵ festgelegt und das Verhältnis

$$\epsilon^* = \epsilon / k_B T \quad (3.1)$$

als dimensionsloser Parameter ϵ^* verwendet. Die Gesamtenergie einer Systemkonfiguration ergibt sich in additiver Weise aus allen *nearest neighbor*-Wechselwirkungen von Kettensegmenten. Bei den Simulationen fanden Segmentwechselwirkungsparameter ϵ^* im Bereich $-4 \leq \epsilon^* \leq -1.8$ Verwendung. Eine Verringerung von ϵ^* kann interpretiert werden als

- Absenkung der Temperatur T bei konstanter attraktiver Kettenwechselwirkung ϵ bzw.
- höhere attraktive Kettenwechselwirkung (negatives ϵ) bei konstanter Temperatur T .

Die Ausdehnung L_x des Simulationssystems wurde bei Voruntersuchungen variiert, um *finite size*-Effekte zu erkennen und auszuschließen. Die Verwendung periodischer Randbedingungen bezüglich der x -Achse sollte die Auswirkung dieser Effekte ebenfalls minimieren. Bei der Verwendung attraktiver Wechselwirkung ($\epsilon^* < 0$) traten *finite size*-Effekte bis zu einer Systemgröße von $L_x = 400$ auf. Aus diesem Grunde wurden alle Simulationen in einem System der Größe $L_x = 500$ durchgeführt. Das Verhalten des System wird im folgenden an der Simulationsreihe für $\phi=0.2$ dargestellt, was einer 20%-igen Besetzung der Linie $y=0$ mit hydrophilen Kopfsegmenten entspricht.

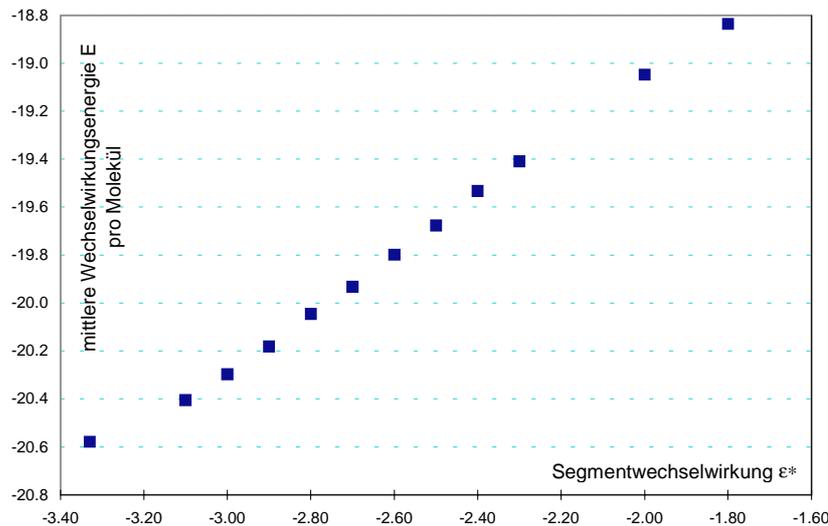


Abb.: 3.2: Abhängigkeit der mittleren Wechselwirkungsenergie pro Molekül von der Stärke des Segment-Segment-Wechselwirkungsparameters ϵ^* bei einer Besetzung von $\phi=0.2$

Zur Erzeugung der Startkonfigurationen wurden die Moleküle in gestreckten Konformationen an zufälligen Positionen auf der Simulationslinie positioniert und äquilibriert. Die während der Äquilibration der Startkonfiguration aufgezeichneten Daten geben Aufschluß über die Gleichgewichtseinstellung von den Systembedingungen. Auf diese Weise erhält man Informationen zur Einstellung einer Gleichgewichts-Clustergrößenverteilung (CSD), was die nachträgliche Abschätzung der notwendigen Anzahl von Äquilibrationsschritten erlaubt. Für die Erzeugung der neuen Systemkonfigurationen (MCM) wurden nur lokale Verschiebungen der Moleküle verwendet. Die Reihenfolge der individuellen Moleküle auf der Linie $y=0$ bleibt erhalten.

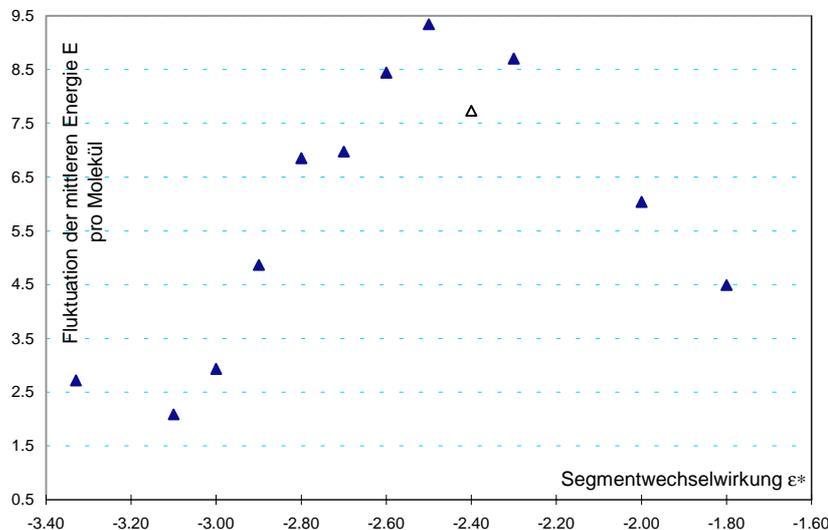


Abb.: 3.3: Fluktuationen der mittleren Energie pro Molekül in Abhängigkeit von ϵ^*

Aus dem Verlauf der Systemenergie (Abb. 3.2) ergibt sich kein Hinweis auf sprunghafte Änderungen einer thermodynamischen Größe. Eine Überprüfung der Fluktuationen der mittleren Energie im System (Abb. 3.3) zeigt ein Maximum bei einer Wechselwirkung von $\epsilon^*=-2.5$. Die Untersuchungen im bezeichneten Parameterbereich von ϵ^* zeigen, daß die Systeme mit sehr schwacher bzw. fehlender attraktiver Wechselwirkung bei der Besetzungsdichte $\phi = 0.2$ durch eine monotone Größenverteilung der Cluster gekennzeichnet sind (Abb. 3.4, Abb. 3.5). Selbstorganisation zu Clustern charakteristischer Größe erfolgt bei dieser Besetzungsdichte aufgrund von attraktiven Segment-Segment-Wechselwirkungen. Aus den CSD dieser Simulationen lassen sich die bevorzugten Clustergrößen (CS) ermitteln, eine Abhängigkeit von der Stärke der Wechselwirkungsparameter ist deutlich erkennbar. Die

interne Konfiguration eines Clusters (Konformationsverteilung) hängt von ϵ^* ab, jeder individuelle Cluster minimiert seine Konfigurationsenergie. Die Moleküle an den Rändern der Cluster tragen weniger zu dieser Energie bei und sind weniger geordnet als Moleküle im Inneren der Cluster (Abb. 3.6). Die Konformationsverteilung verändert sich mit der Größe der Cluster, da deren Energie bei stark negativem ϵ^* vor allem durch die im Inneren kompakt angeordneten gestreckten Moleküle minimiert wird. Wird die attraktive Wechselwirkung schwächer, setzt sich die von den Rändern stammende Unordnung in der Molekülausrichtung bis ins Innere der Cluster fort.

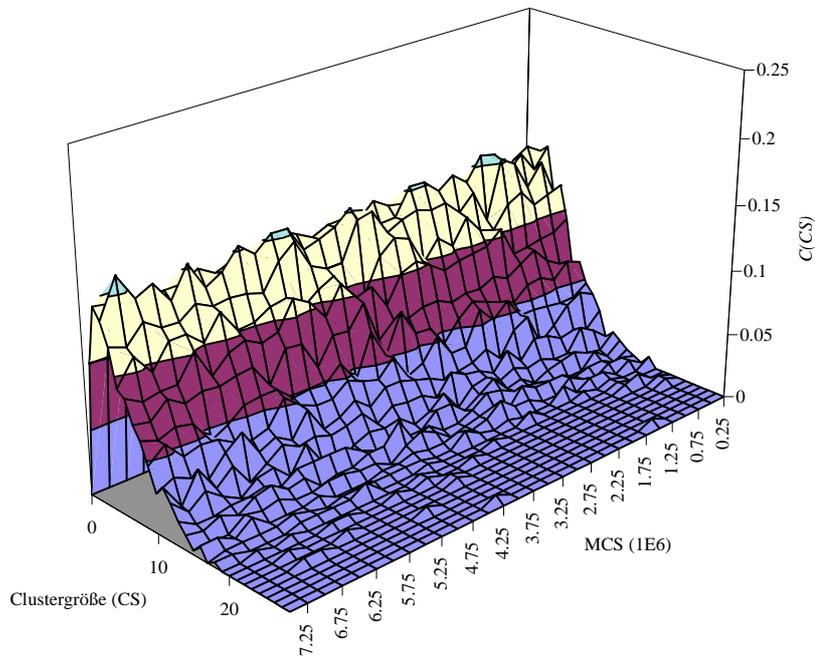


Abb. 3.4: Entwicklung der Verteilung $C(CS)$ von Clustergrößen (CS) bei einem Wechselwirkungsparameter $\epsilon^* = 0.0$ (athermischer Fall). Die Simulationsdauer betrug 8×10^6 MCS, die Bestimmung von Cluster erfolgte in Intervallen von 250000 MCS. Eine Tendenz zur Clusterbildung ist nicht erkennbar.

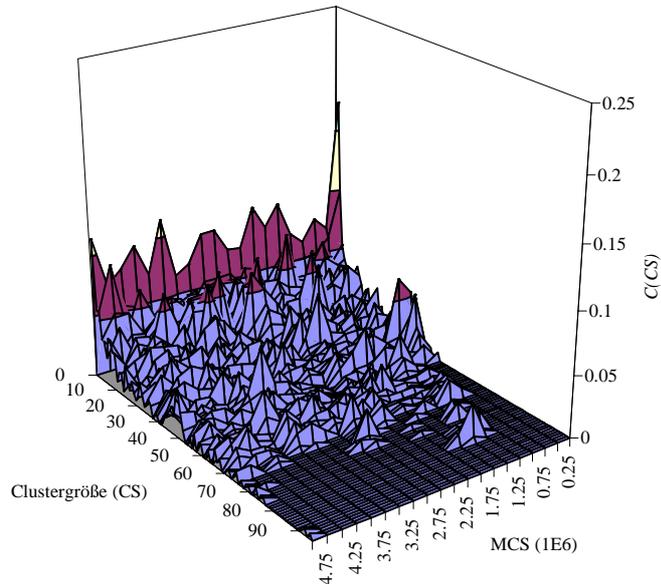


Abb. 3.5: Entwicklung der Verteilung $C(CS)$ von Clustergrößen (CS) bei einem Wechselwirkungsparameter $\epsilon^* = -2.0$. Die Simulationsdauer betrug 5×10^6 MCS, die Bestimmung von Clustern erfolgte jeweils nach Intervallen von 250000 MCS.

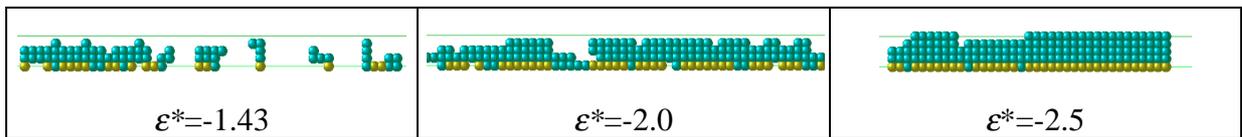


Abb. 3.6: Konfiguration typischer Cluster bei unterschiedlichen attraktiven Wechselwirkungen.

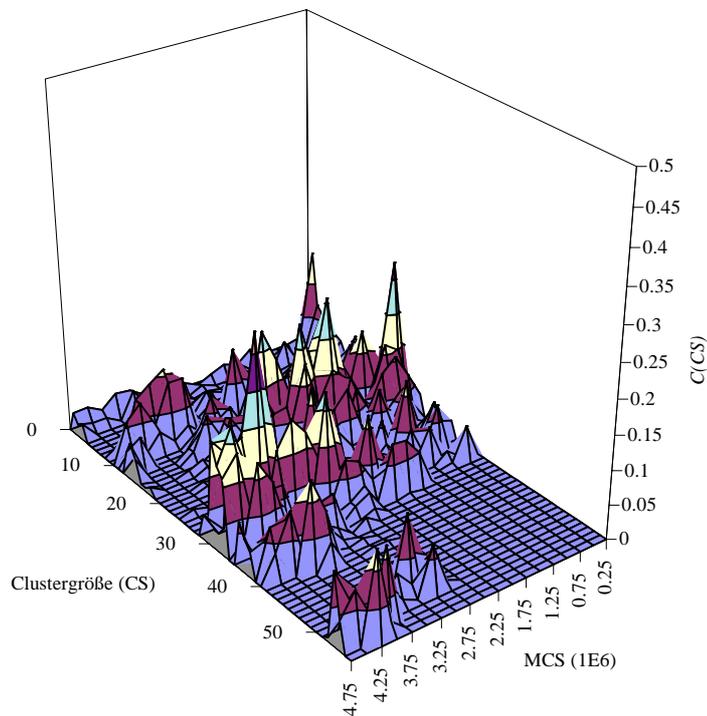


Abb. 3.7: Entwicklung der Verteilung $C(CS)$ von Clustergrößen (CS) bei einem Wechselwirkungsparameter $\epsilon^* = -2.5$. Die Simulationsdauer betrug 5×10^6 MCS, die Bestimmung von Clustern erfolgte nach Intervallen von jeweils 250000 MCS.

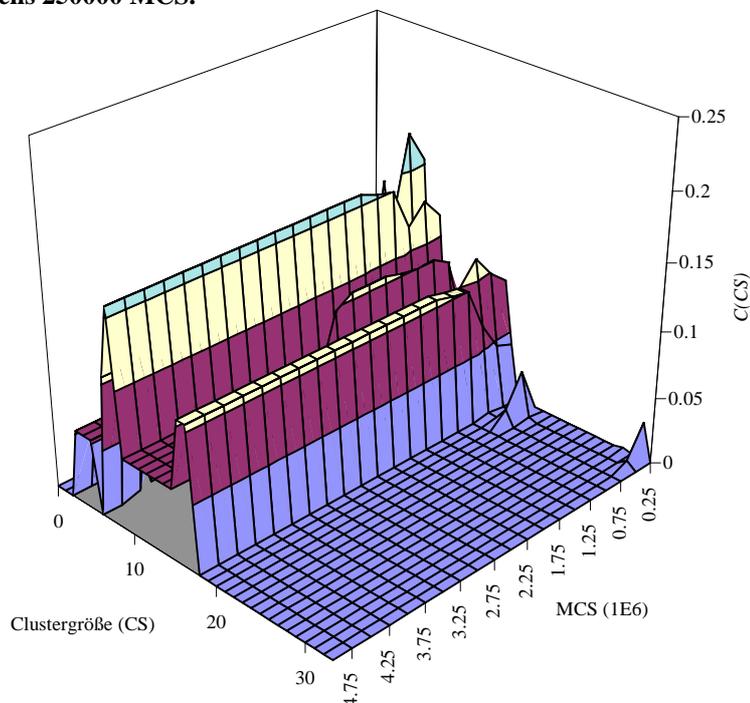


Abb. 3.8: Entwicklung der Verteilung $C(CS)$ von Clustergrößen (CS) bei einem Wechselwirkungsparameter $\epsilon' = -4.0$. Die Simulationsdauer betrug 5×10^6 MCS, die Bestimmung von Clustern erfolgte nach Intervallen von jeweils 250000 MCS.

Für den athermischen Fall läßt sich aus der Entwicklung der CSD (Abb. 3.4) kein Hinweis auf Aggregation bzw. auf das Auftreten von Clustern ableiten. Bei attraktiver Wechselwirkung $\epsilon^* \leq -2.0$ setzt die Bildung von Clustern mit kompakter innerer Struktur ein (Abb. 3.5). Die

Herausbildung eines nichtmonotonen Verlaufs der Größenverteilung ist noch nicht zu erkennen. Steigt die Wechselwirkung weiter an ($\epsilon^* = -2.5$, Abb. 3.7), ergibt sich eine stabile Verteilung der Größe von Clustern. Individuelle Cluster bleiben lange Zeit erhalten, ein Aufbrechen der Cluster und Abspaltung von Einzelmolekülen ist möglich, aber während der Dauer der durchgeführten Simulationsläufe unwahrscheinlich. Bei sehr starker attraktiver Wechselwirkung ($\epsilon^* = -4.0$, Abb. 3.8) kommt es zur Persistenz weniger großer Cluster. Im System entstehen kompakte Blöcke mit „kristalliner“ Struktur.

Die Systemkonfigurationen von Untersuchungen mit unterschiedlichem Wechselwirkungsparameter ϵ^* (einschließlich der athermischen Simulation, $\epsilon^* = 0$) wurden am Ende der jeweiligen Simulationsläufe ausgelagert und sind in Abb. 3.9 dargestellt.

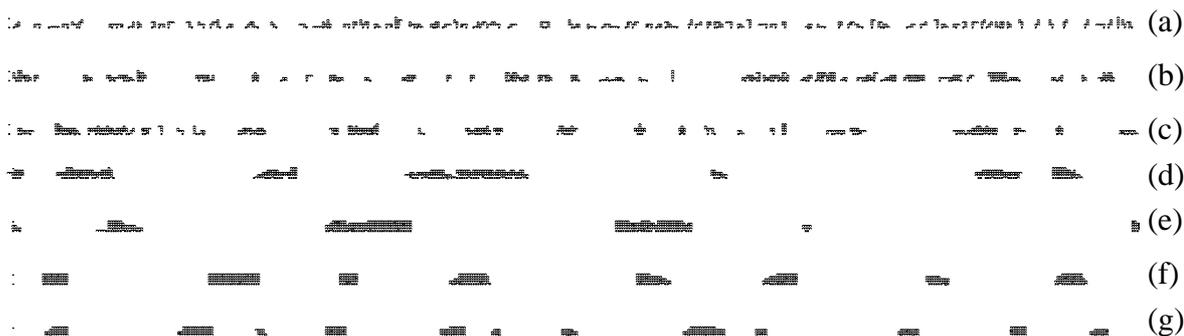


Abb. 3.9: Systemkonfigurationen von eindimensionalen Monoschichten mit 5-segmentigen linearen Molekülen /125/. Die Ausdehnung des Systems beträgt $L_x=500$, alle Systeme enthalten 100 Moleküle ($\phi = 0.2$). Für die einzelnen Simulationen wurden die folgenden Wechselwirkungsparameter ϵ^* verwendet: $\epsilon^*=0$ (a), $\epsilon^*=-1.1$ (b), $\epsilon^*=-1.43$ (c), $\epsilon^*=-2.0$ (d), $\epsilon^*=-2.5$ (e), $\epsilon^*=-3.33$ (f) und $\epsilon^*=-4.0$ (g). Bei allen Simulationen wurden nur lokale Molekülverschiebungen zur Erzeugung der neuen Systemkonfigurationen verwendet.

In Abb. 3.8 ist ein „Einfrieren“ der kurz nach der Äquilibrierung entstandenen Cluster zu beobachten. Der in /125/ für diese Simulationen verwendete Ansatz von rein lokalen Molekülverschiebungen verhindert eine kooperative Bewegung der Moleküle eines Clusters. Bei Testsimulationen mit längerer Laufzeit ($>4 \times 10^7$ MCS) wird die Clusterverteilung bei der stärksten Wechselwirkung nicht verändert, wenn bei dieser Simulationsreihe nur lokale Verschiebungen der Moleküle durchgeführt werden. Das kann auf folgende Weise erklärt werden. Am Anfang einer Simulation beginnt die Äquilibrierung einer ungeordneten Konfiguration des Systems. Diese Ausgangskonfiguration entspricht im wesentlichen einer athermischen Gleichgewichtskonfiguration $\epsilon^*=0$ ($T=\infty$). Aus der gleichmäßigen Moleküldichte im System entsteht bei starker attraktiver Wechselwirkung ($\epsilon^* < -2.5$) kurz nach dem Start der Äquilibrierung eine mehr oder weniger gleichmäßige Verteilung von kleinen Aggregaten (Nukleation). Da diese Aggregate aufgrund der verwendeten Simulationsmethode nicht als Ganzes bewegt werden können und der Austausch von Einzelmolekülen über die Strecke zwischen den Clustern aus energetischen Gründen äußerst unwahrscheinlich ist, bleiben die Cluster erhalten. Daß dieses Verhalten in der Simulationsmethodik begründet liegt, konnte durch Veränderung der Art der Molekülverschiebung nachgewiesen werden (Abb. 3.10).

Aus diesem Grunde wurden Systeme betrachtet, bei denen veränderte Monte-Carlo-Verschiebungen bei ansonsten unveränderter Parametrisierung durchgeführt wurden. Bei jedem Verschiebungsversuch kann das Molekül nicht nur auf die benachbarten Gitterplätze gesetzt werden, es kann mit gleicher Wahrscheinlichkeit zu jedem beliebigen nicht besetzten Gitterplatz „springen“. Unter diesen Bedingungen erreicht das System bei starker attraktiver Wechselwirkung ($\epsilon^* = -3.33$) nach etwa 10^6 MCS eine Konfiguration mit einem großen kompakten Cluster (Abb. 3.10).

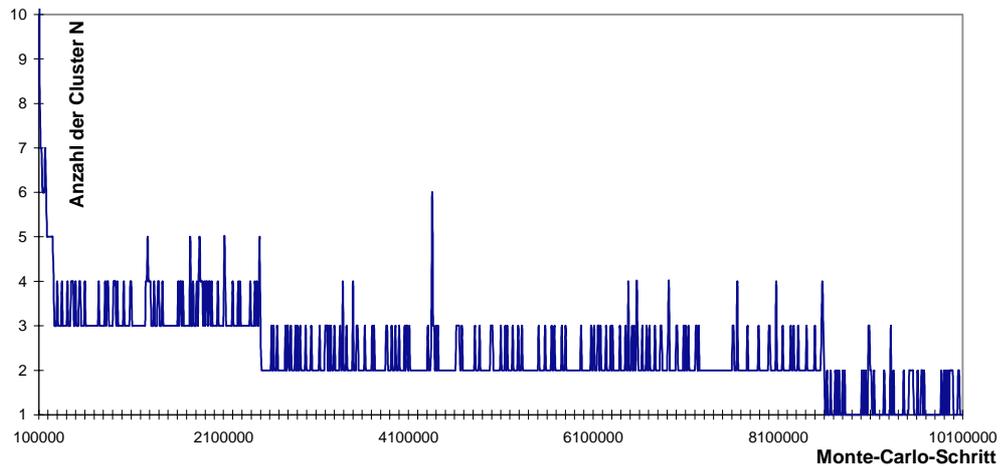


Abb. 3.10: Herausbildung von großen Clustern bei $\epsilon^* = -3.33$ nach 10^6 MCS ($\phi = 0.2$) unter Verwendung nichtlokaler Verschiebungen der Moleküle.

Mit dieser Verschiebungsmethode wurde eine Reihe von weiteren Simulationen durchgeführt, wobei die genannte Hypothese bestätigt werden konnte. Bei den Simulationen mit Wechselwirkungen $\epsilon^* \leq -3.0$ entstand im wesentlichen ein großer Cluster, der nahezu alle Moleküle enthielt (Abb. 3.11).

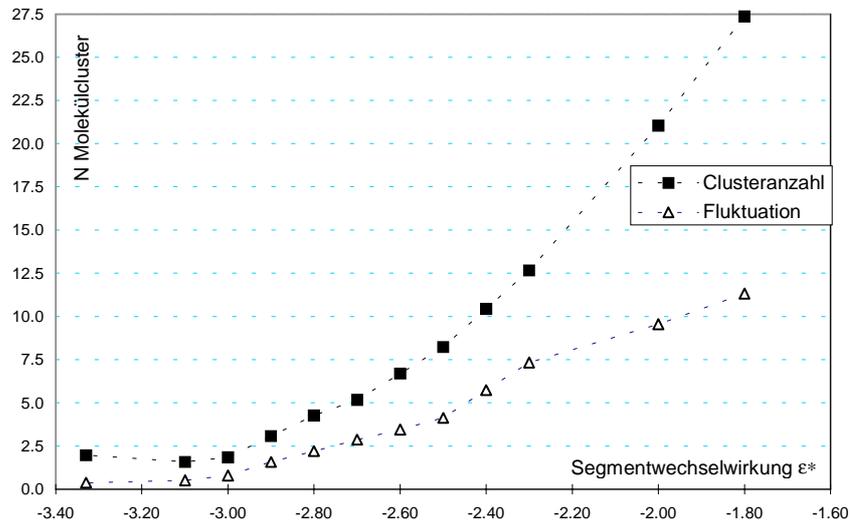


Abb.: 3.11: Mittlere Anzahl N von im System ($\phi=0.2$) auftretenden Clustern in Abhängigkeit vom Wechselwirkungsparameter ϵ^* . Die korrespondierenden Fluktuationen der Clusteranzahl ist angegeben.

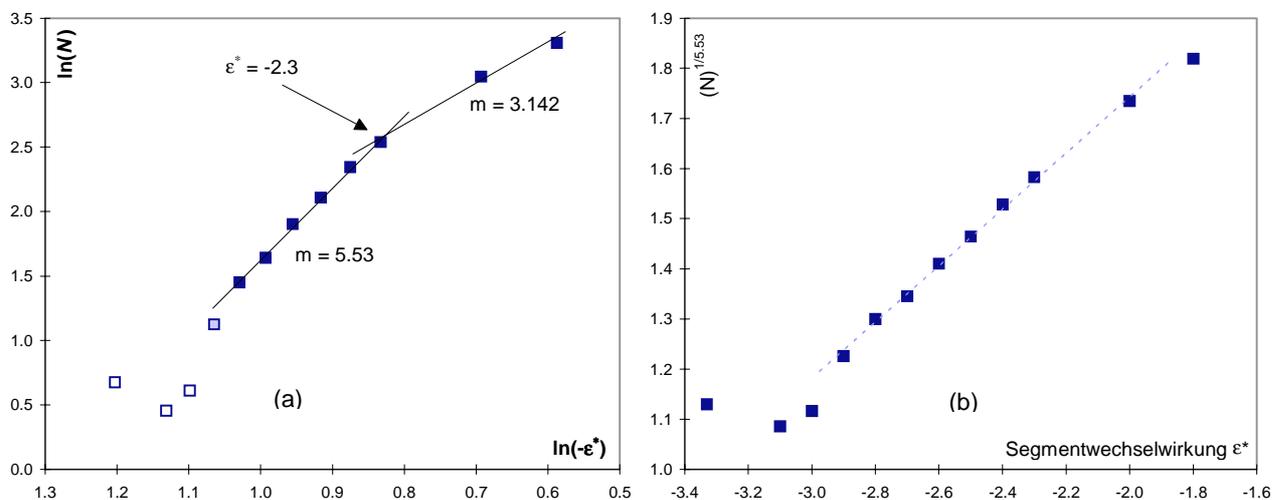


Abb.: 3.12: Der Anstieg m im mittleren Bereich des Plots von $\ln(N)$ gegen $\ln(-\epsilon^*)$ in (a) beträgt -5.53, die Auftragung von $N^{1/5.53}$ gegen den ϵ^* ist in (b) angegeben.

Die Fluktuationen der Anzahl der Cluster zeigen kein Maximum im betrachteten Bereich von ϵ^* , es lassen sich aber Bereiche mit unterschiedlichem Anstieg identifizieren. Der Bereich $-2.5 < \epsilon^* < -2.3$ fällt mit dem Maximum der Fluktuationen der mittleren Energie (Abb. 3.2) zusammen. Die Abhängigkeit der Clusteranzahl vom Wechselwirkungsparameter läßt sich für Bereiche von ϵ^* , in denen die Fluktuationen der Clusteranzahl ausreichend groß ist, durch eine Potenzfunktion annähern (Abb. 3.12). Der Schnittpunkt der Bereiche unterschiedlichen Anstiegs im Plot von $\ln(N)$ gegen $\ln(-\epsilon^*)$ liegt genau dort, wo der Verlauf der Clusterzahlfluktuationen eine Stufe zeigt.

3.3. 2-Segmentige Amphiphile

Bei den weiteren Untersuchungen wurde zur Behandlung 3-dimensionaler Systeme übergegangen. Durch die Kombination eines hydrophilen und eines hydrophoben Molekülteils erhält man ein Modell für ein einfaches amphiphiles Molekül mit 2 Segmenten (Abb. 3.13).

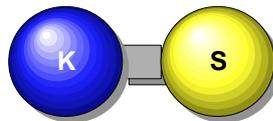


Abb. 3.13: Einfachstes Modell für amphiphile Systeme im Rahmen der verwendeten Methode. K = hydrophiles Kopfsegment, S = hydrophobes Schwanzsegment.

Bei diesen Untersuchungen von Mischungen zweisegmentiger Molekülmodelle mit Wasser wurden Simulationen in einer würfelförmigen Box mit der Kantenlänge $L=40$ Gitterplätze unter Anwendung periodischer Randbedingungen ausgeführt. Alle Untersuchungen wurden mit einem Volumenanteil von 10% des Modellamphiphils (Abb. 3.13) durchgeführt. Für die Untersuchungen wurden $N = L^3 / (10 s) = 3200$ Moleküle mit $s=2$ Segmenten verwendet. Diese 3200 Moleküle würden bei ideal dichter lateraler Packung (Molekülachse normal zur Schichtebene) als Doppelschicht eine Grundfläche der Simulationsbox vollständig bedecken. Alle nichtbesetzten Gitterplätze entsprechen „Wasser“ und sind wie hydrophile Kopfsegmente parametrisiert.

Die Wechselwirkungen zwischen den Segmenten werden durch *nearest neighbor*-Wechselwirkungen ϵ repräsentiert. Da alle Gitterplätze nicht mehrfach von Molekülsegmenten besetzt werden dürfen, gilt wieder die *excluded volume*-Bedingung. Das Wechselwirkungspotential ϵ wirkt nur zwischen unterschiedlichen Molekülen. Bei den Untersuchungen dieser Systeme aus 2-segmentigen Amphiphilen wurden nur repulsive Wechselwirkungen verwendet. Zur Modellierung des hydrophoben Effektes diente eine Repulsion zwischen den hydrophoben Kettensegmenten und Wasser bzw. hydrophilen Kopfsegmenten in der Größenordnung von $k_B T$. Dabei wird eine effektive repulsive Wechselwirkungsenergie $\epsilon^* = \epsilon / k_B T = +1.0$ festgelegt. Das ist nur eine sehr grobe Annäherung der tatsächlichen Prozesse, sollte aber ein Studium des grundsätzlichen Effektes ermöglichen [138]. Diese Parametrisierung wird für alle folgenden Simulationen verwendet. Zur Beschreibung der Simulationen wird die reduzierte Temperatur $T^* = k_B T / \epsilon$ verwendet. Diese Konvention wurde aus Gründen der Anschaulichkeit eingeführt. Eine Vergrößerung von T^* entspricht einer Verringerung von ϵ oder einer Vergrößerung der thermischen Energie $k_B T$.

Insgesamt wurden 23 Simulationen bei reduzierten Temperaturen T^* im Bereich von $0.73 \leq T^* \leq 0.95$ durchgeführt (Tab. 3.1). Bei jeder Simulation wurde anhand des Profils der Gesamtenergie im System die benötigte Zeit für die Äquilibration festgelegt. Aus den nach der Äquilibration folgenden Simulationsschritten konnte dann die mittlere Energie pro Molekül für jedes T^* bestimmt werden (Abb. 3.14).

Tabelle 3.1: Zusammenstellung der Simulationsbedingungen für zweisegmentige Amphiphile bei 10 Vol%. MCS - Anzahl der durchgeführten Monte-Carlo-Schritte.

Bereich lamellarer Phasen		Bereich nichtlamellarer Phasen	
T^*	MCS	T^*	MCS
0.7300	1.0E+07	0.7765	2.0E+07
0.7400	2.0E+07	0.7770	2.0E+07
0.7500	2.0E+07	0.7800	2.0E+07
0.7600	2.0E+07	0.7850	2.0E+07
0.7700	2.0E+07	0.7900	2.0E+07
0.7725	2.0E+07	0.7950	2.0E+07
0.7730	2.0E+07	0.8000	1.0E+07
0.7735	2.0E+07	0.8050	1.0E+07
0.7740	2.0E+07	0.8500	1.0E+07
0.7745	2.0E+07	0.9500	5.0E+06
0.7750	3.0E+07		
0.7755	3.0E+07		
0.7760	3.0E+07		

Aus dem Verlauf der mittleren Energie pro Molekül lassen sich zwei Gebiete identifizieren, die durch einen Sprung im Kurvenverlauf voneinander getrennt sind. Diese Regionen (in Abb. 3.14 mit den Symbolen ■ und □ hervorgehoben) sind durch unterschiedliche Phasenstrukturen der Amphiphilen gekennzeichnet.

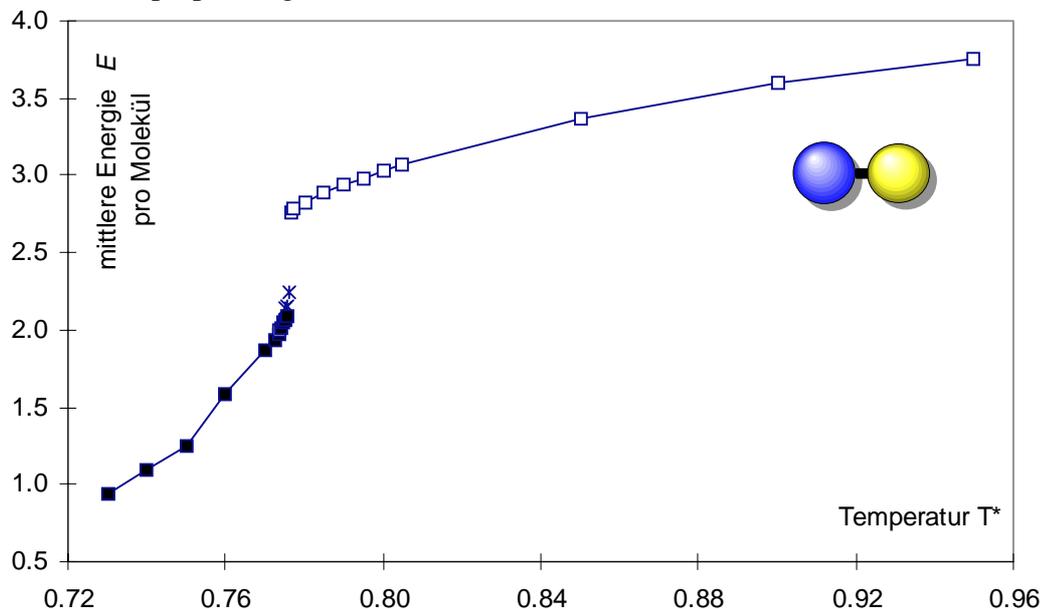


Abb. 3.14: mittlere Energie pro Molekül im Bereich $0.74 \leq T^* \leq 0.95$ mit Bezeichnung der Gebiete mit lamellaren Regionen (■) und nichtlamellaren Regionen (□). Bei $T^*=0.776$ findet eine sprunghafte Änderung der Phaseneigenschaften statt.

Aus der visuellen Inspektion der bei der Simulation entstehenden Aggregate läßt sich die Phasenstruktur des Bereiches vor dem Energiesprung als „lamellar“ (Abb. 3.15a) und die des Bereiches nach dem Energiesprung durch eine Verteilung von Molekülclustern beschreiben (Abb. 3.15b). Die lamellaren Strukturen haben den Charakter einer Bilschicht, deren Dicke der doppelten Moleküllänge entspricht. Das innere der Schichten ist sehr kompakt und besteht nahezu vollständig aus hydrophoben Kettensegmenten. Die lamellaren Strukturen stehen mit einer wäßrigen Lösung von amphiphilen Molekülen im Gleichgewicht. In unmittelbarer Nähe des Phasenübergangs läßt sich eine Koexistenzregion nachweisen. Die Simulation bei $T^*=0.776$ liefert abwechselnd Strukturen mit lamellarem Charakter sowie Clusterstrukturen, wobei eine Periode von ca. 5×10^6 Monte-Carlo-Schritten (MCS) zu beobachten ist. Aus der Untersuchung der geometrischen Eigenschaften (z. B. End-End-Abstand) der Moleküle wird deutlich, daß sich diese Eigenschaften beim Zusammenbruch der lamellaren Phase abrupt und diskontinuierlich ändern.

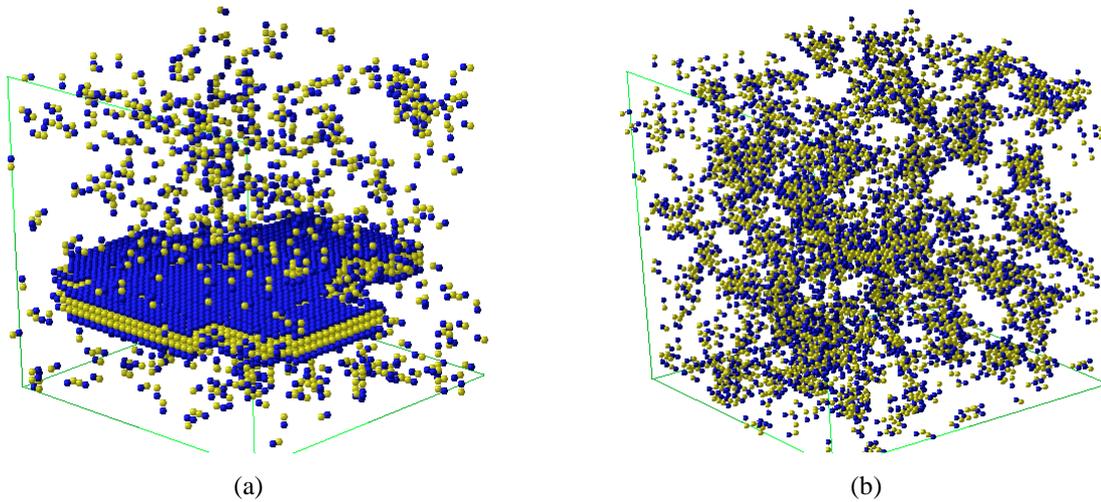


Abb. 3.15: Beispiel für kompakte lamellare Struktur (a) bei $T^*=0.75$ und Clusterstruktur (b) bei $T^*=0.795$

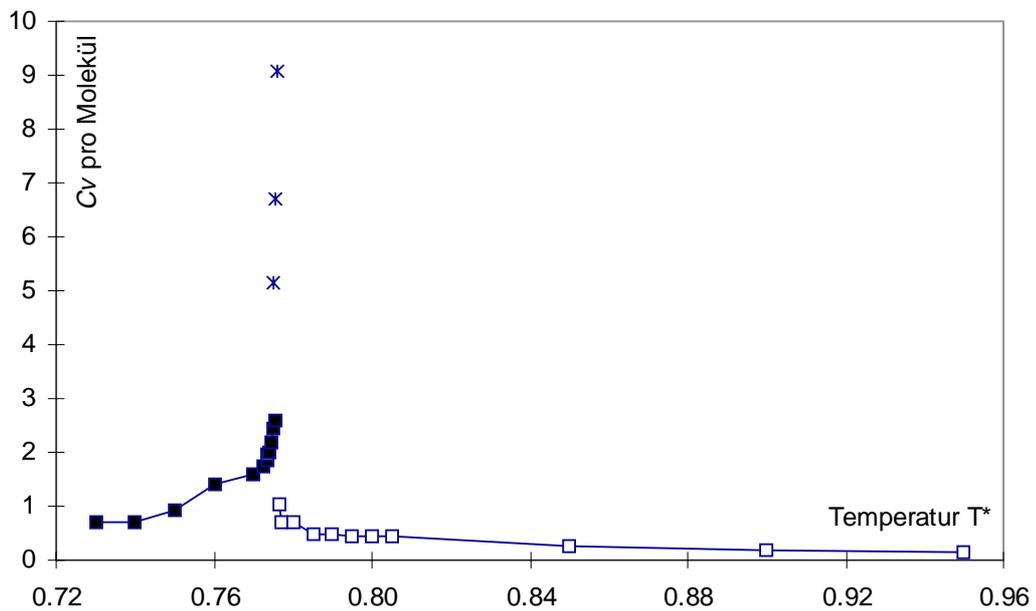


Abb. 3.16: Wärmekapazität C_V pro Molekül im Bereich $0.73 \leq T^* \leq 0.95$. ■-Lamellaren Phase, □-nichtlamellare Phase, + -Region mit langwelligen Energiefluktuationen.

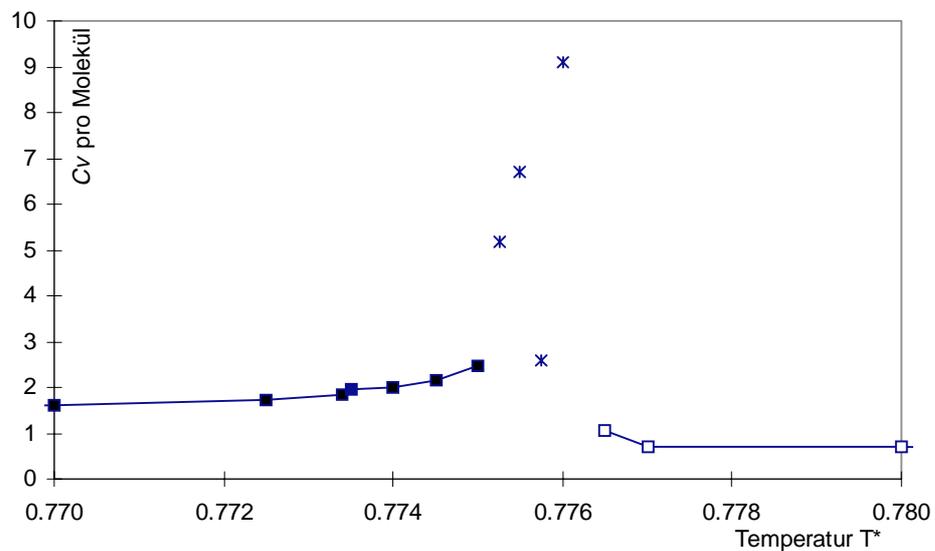


Abb. 3.17: Vergrößerte Darstellung des Bereichs in der Nähe des Phasenübergangs ($0.77 \leq T^* \leq 0.78$).

Je weiter sich das System der Übergangstemperatur annähert, desto stärker wachsen die Fluktuationen der mittleren Energie an. Die aus den Energiefluktuationen berechnete Wärmekapazität C_V (Abb. 3.16, Abb. 3.17) zeigt einen Peak bei der Temperatur $T^*=0.776$. An dieser Stelle befindet sich ein „Sprung“ im Verlauf der mittleren Energie. Die Wärmekapazität C_V kann im Übergangsbereich im Rahmen dieser Simulation nicht mehr korrekt bestimmt werden.

Kurz vor dem vollständigen Zusammenbruch der lamellaren Phase besitzt das System einen Modus mit langwelligen Energiefluktuationen (Abb. 3.18), die mit dem vollständigen Auflösen und Neubilden der Schichtstrukturen verbunden sind. In diesem Temperaturbereich sind deshalb sehr lange Simulationsläufe für die Eigenschaftsbestimmung erforderlich. Beispielsweise wurde das System bei $T^*=0.776$ über einen Bereich von 4.0×10^7 Monte-Carlo-Schritten verfolgt, das sind insgesamt 1.28×10^{11} Monomerverschiebungen (MCM).

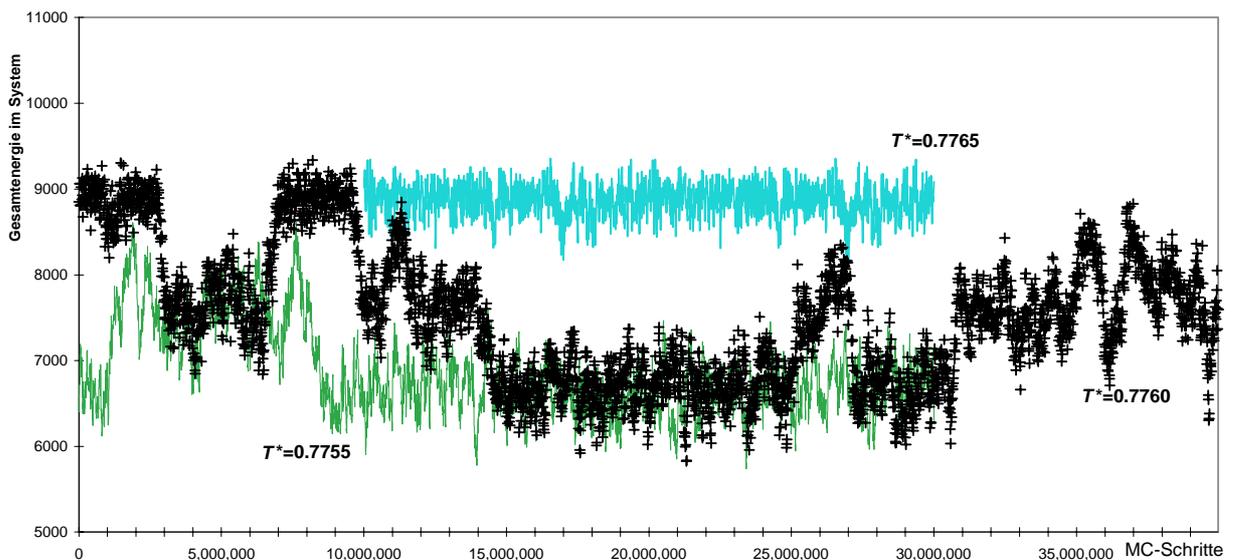


Abb. 3.18: Systemenergie als Funktion der MCS mit Fluktuationen der Systemenergie in der Nähe des Phasenübergangs ($T^*=0.776$).

Die mittlere Rauigkeit R ist ein Maß für die Kompaktheit der entstehenden Aggregate und wird als mittlere Anzahl der Molekül-Solvens-Kontakte bestimmt. Der Phasenübergang ist ebenfalls von einem Sprung der mittleren Rauigkeit der Aggregate begleitet. Die Abhängigkeit der mittleren Rauigkeit R (Abb. 3.19) von der reduzierten Temperatur T^* besitzt einen zur Energiekurve vergleichbaren Verlauf.

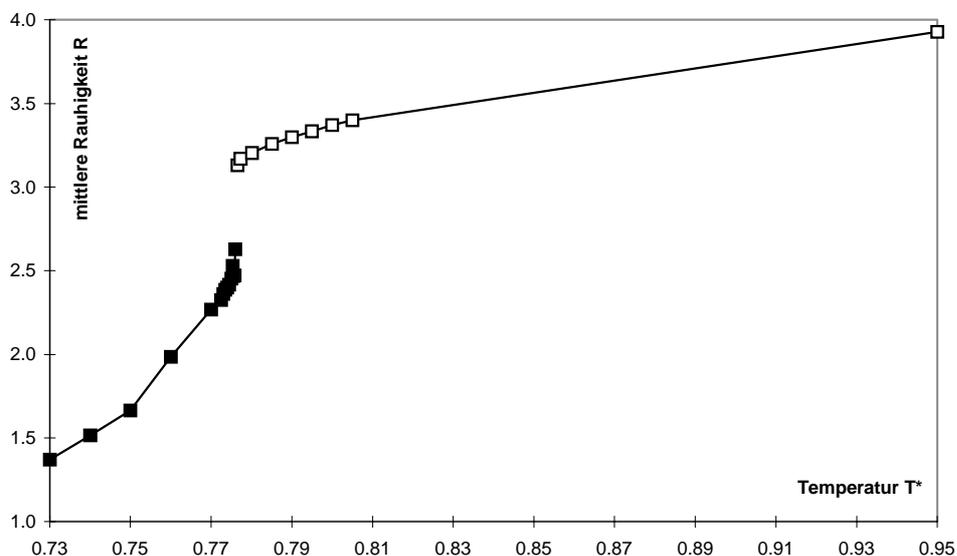


Abb. 3.19: Mittlere Rauigkeit pro Molekül im Gesamtsystem.

Die Auftragung der Fluktuationen der mittleren Rauigkeit gegen T^* (Abb. 3.20) verhält sich zum Verlauf der C_v - T^* Kurve analog. Das Maximum der Fluktuationen der Rauigkeit deutet ebenfalls darauf hin, daß eine Koexistenz von kompakten Aggregaten und kleineren Clustern vorliegt. Alle höheren Temperaturen zeigen vorwiegend das Auftreten von im gesamten Simulationsvolumen verteilten Clustern unterschiedlicher Größe. Die Abhängigkeit der Fluktuationen der mittleren Rauigkeit von T^* ist dem Verlauf der T^* -Abhängigkeit von C_v im Umwandlungsgebiet sehr ähnlich (Abb. 3.21).

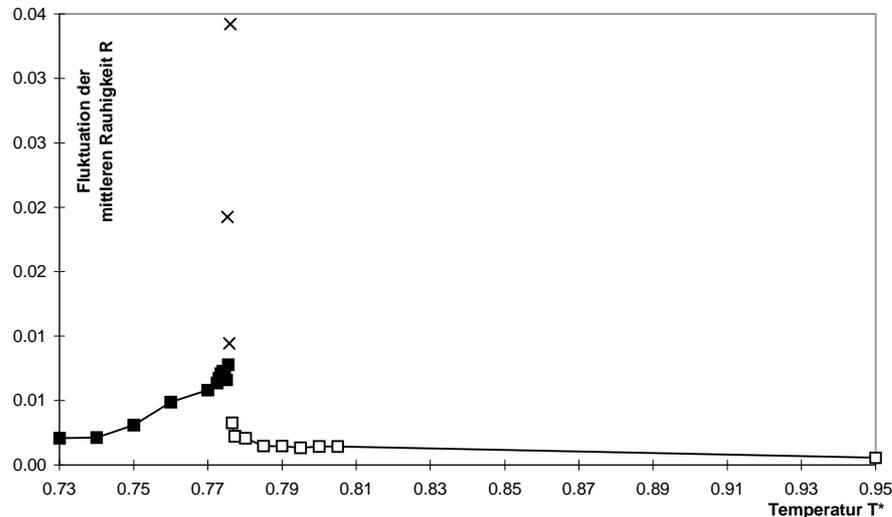


Abb. 3.20: Fluktuationen der mittleren Rauigkeit in Abhängigkeit von T^* .

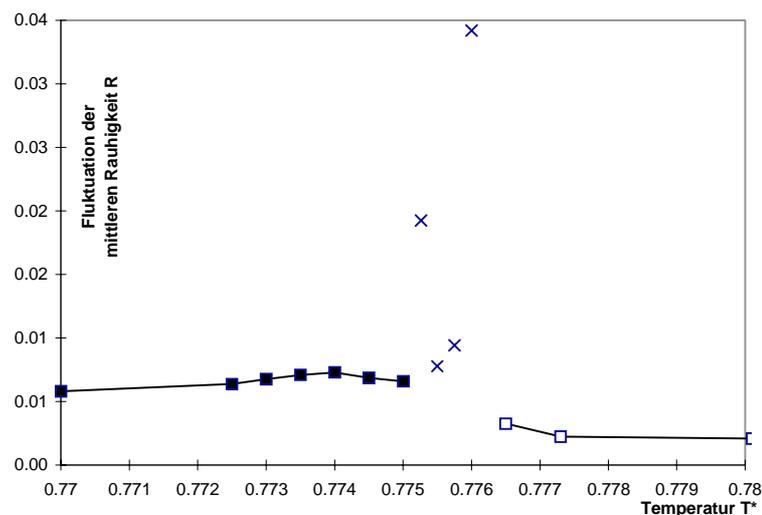


Abb. 3.21: Fluktuationen der mittleren Rauigkeit gegen T^* : Ausschnitt ($0.770 \leq T^* \leq 0.780$).

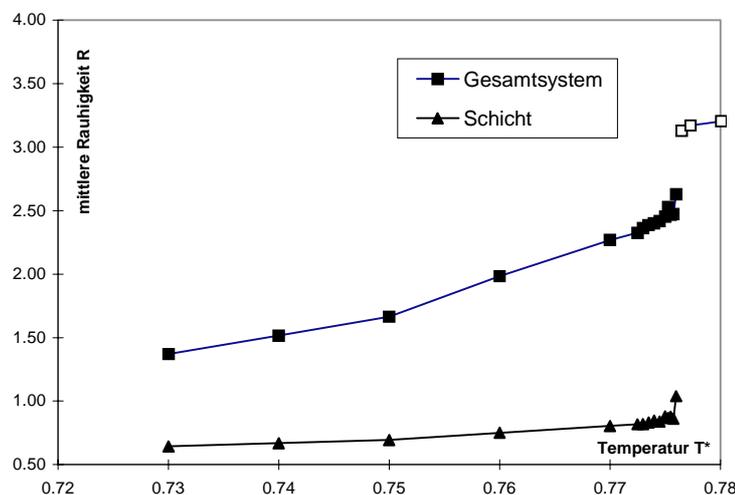


Abb. 3.22: Rauigkeit der Schicht im Vergleich zur mittleren Rauigkeit im Gesamtsystem

Um die Assoziatoberflächen näher zu charakterisieren, wurden die in den Systemen zwischen $T^*=0.730$ und $T^*=0.776$ gebildeten Schichten als Cluster identifiziert, extrahiert und nachträglich analysiert. Nach der Bestimmung der Rauigkeit des größten Clusters wurde diese Größe mit der mittleren Rauigkeit der Molekülaggregate im Gesamtsystem verglichen (Abb. 3.22).

Die untersuchten Schichten durchspannen immer die gesamte Simulationsbox in mindestens einer Richtung. Die mittlere Anzahl der Moleküle in der Schicht ist stark von der Temperatur abhängig (Abb. 3.23). Die Fluktuationen der mittleren Anzahl der Moleküle pro Schicht (Abb. 3.24) zeigt einen allmählichen Anstieg, um am Phasenübergang sehr schnell um mindestens eine Größenordnung anzuwachsen. Die Meßwerte der Punkte nach dem Phasenübergang (Abb. 3.24) beziehen sich auf den im System vorgefundenen größten Cluster, dessen lineare Ausdehnung dann jedoch kleiner als die Länge der Simulationsbox bleibt.

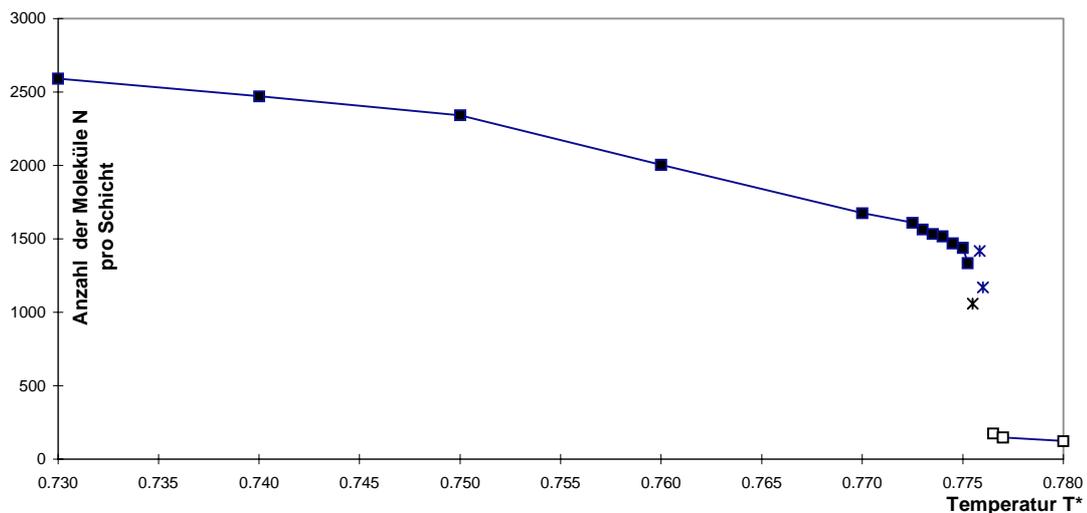


Abb. 3.23: Anzahl Moleküle in den schichtförmigen Aggregaten

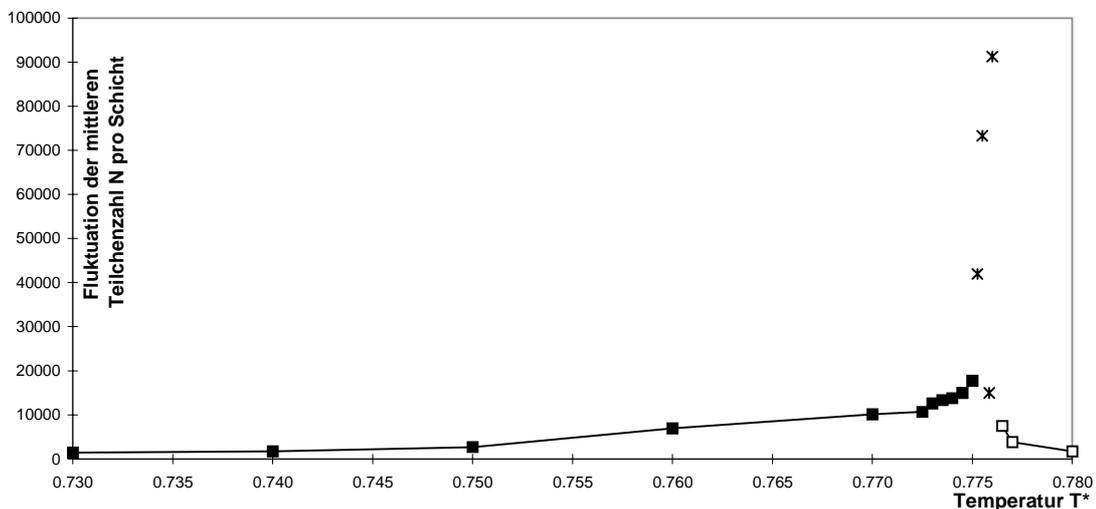


Abb. 3.24: Fluktuationen der Anzahl der Moleküle in der durchspannenden Schicht

Die spontan entstehenden Bishichten in den untersuchten Systemen stehen im Gleichgewicht mit kleineren Aggregaten und Monomeren in der Lösung (Abb. 3.25). Es bildet sich eine temperaturabhängige mittlere Größenverteilung von Molekülclustern heraus, deren Verlauf in Abb. 3.26 dargestellt ist. Anhand der Temperaturabhängigkeit der Aggregatgrößenverteilung lassen sich Rückschlüsse auf die Veränderung der Lösungsstruktur ziehen.

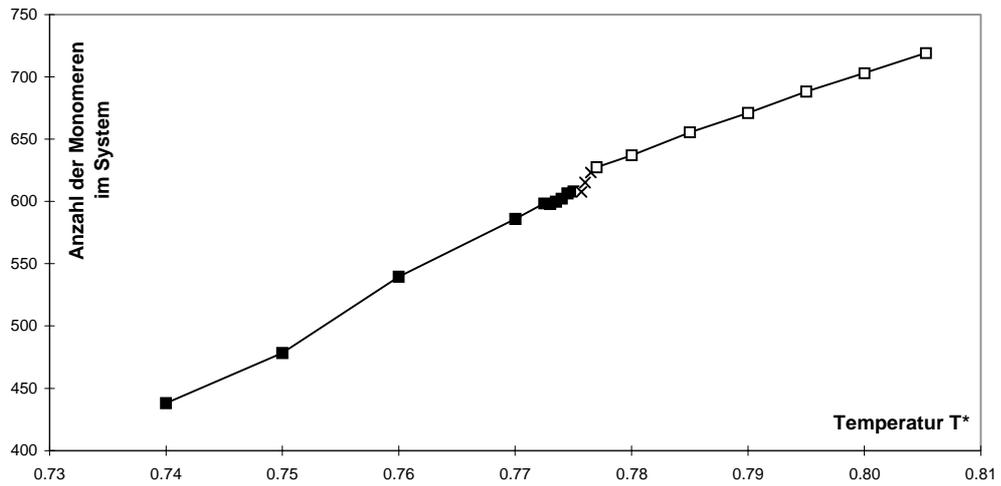


Abb. 3.25: Mittlere Anzahl von Monomeren und Molekülclustern, die 2 Moleküle enthalten.

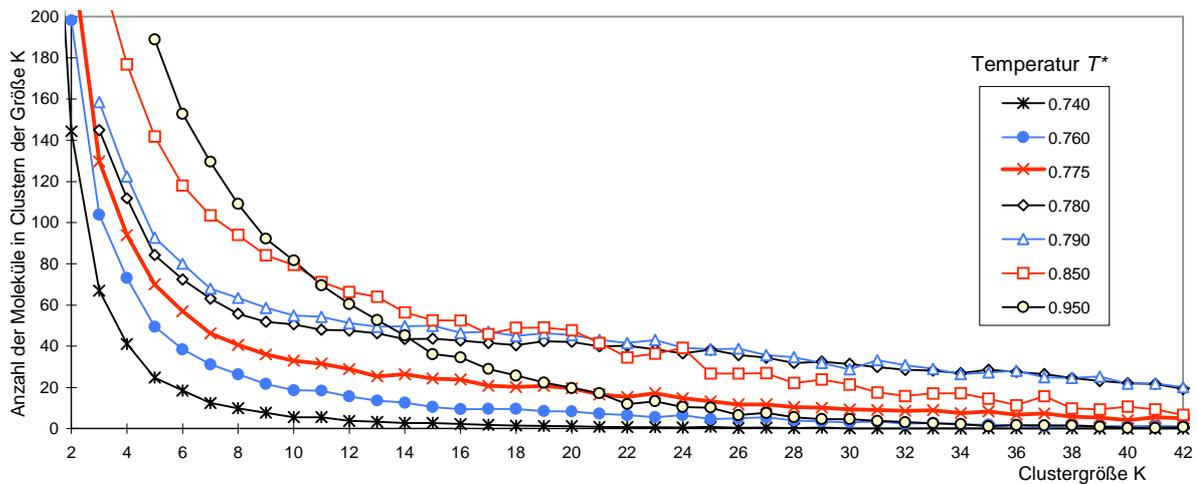


Abb. 3.26: Größenverteilung von Clustern bis zur Größe $N=42$ Moleküle (Anzahl von in Clustern der Größe K vorkommenden Moleküle bei unterschiedlichen Temperaturen).

Ein Beispiel für das Entstehen eines Schichtsystems bei $T^*=0.7725$ ist in Abbildung 3.27 gezeigt. Bei der Bildung der Schicht (Abb. 3.27a) entstehen zunächst mehrere große schichtartige Cluster, die sich wieder auflösen, wenn einer der Cluster beginnt, die Simulationsbox zu durchspannen.

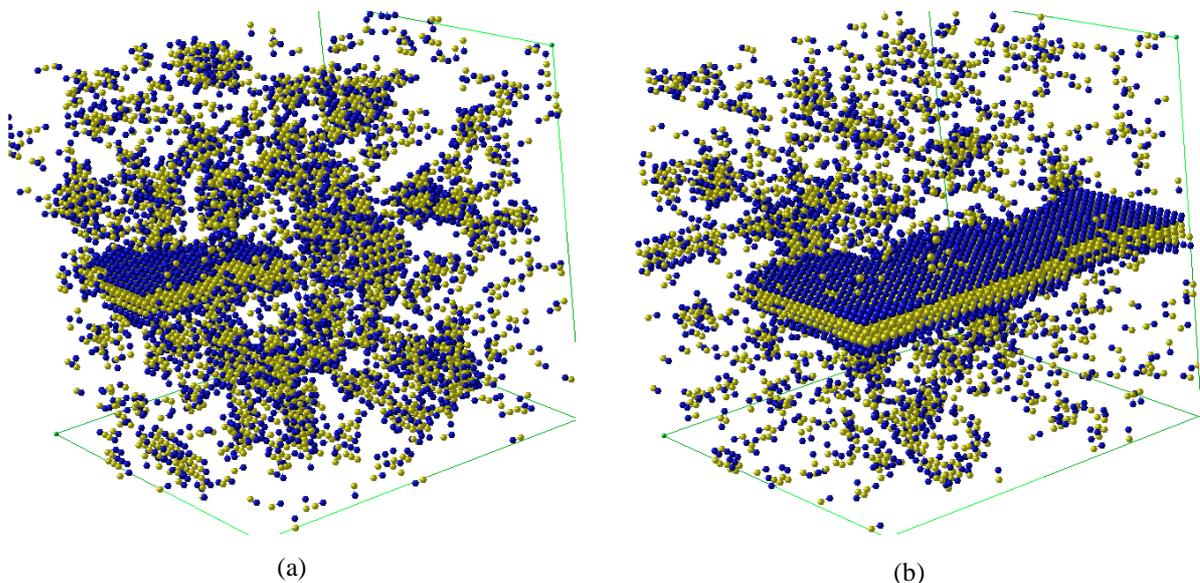


Abb. 3.27: Ausbildung einer kompakten Schicht bei $T^*=0.7725$ (b) nach *self-assembly* von spontan entstehenden Schichtfragmenten (a).

Aus den hier dargestellten Simulationsergebnissen ist zu erkennen, daß bereits amphiphile Systeme aus einfachen Molekülen mit 2 Segmenten Schichten liefern, die als idealisierte Membranmodelle betrachtet werden können. Die Wechselwirkungen der Segmente der Moleküle wurde mit effektiver Repulsion zwischen den Schwanzsegmenten und „hydrophilen“ Segmenten (Kopfsegmente, leere Gitterplätze) realisiert. Die leeren Gitterplätze werden als strukturloses „Wasser“ betrachtet. Die Repulsionsenergie besitzt einem Betrag von $\epsilon=+1.0$ pro Nächster-Nachbar-Kontakt. Bereits bei einer Konzentration von 10 Vol% des Amphiphils entstehen Aggregate, deren Ausdehnung die Simulationsbox immer mindestens in einer Richtung durchspannt. Die entstehenden lamellaren Strukturen haben den Charakter einer Bilschicht und sind unterhalb der Temperatur $T^*=0.776$ thermodynamisch stabil. Die Aggregation der Moleküle zu Schichten erfolgt spontan, keine zusätzlichen Wechselwirkungen bzw. Packungszwänge sind vorhanden. Die effektive Repulsion führt bereits zur Bildung von Strukturen, die bei realen Membranen durch den hydrophoben Effekt verursacht werden. Die sprunghafte Änderung der Phaseneigenschaften bei $T^*=0.776$ und die Koexistenz von Strukturen, die für die benachbarten Phasen charakteristisch sind, lassen auf Phasenumwandlungen erster Art schließen. Bei der Umwandlung aus der Schichtphase zu nicht-lamellaren Clusterstrukturen konnten keine Metastabilitätseffekte gefunden werden.

3.4. 3-Segmentige Amphiphile

Bei den Untersuchungen der 3-segmentigen Amphiphilen (Abb. 3.28) stand das Phasenverhalten des einfachsten flexiblen Molekülmodells in wäßriger Umgebung im Vordergrund. Die Simulationen wurden bei 10 Vol% des Amphiphils durchgeführt. Bei dieser Konzentration befinden sich 3686 amphiphile Moleküle in einer würfelförmigen Box mit einer Kantenlänge von $L=48$. Wenn die amphiphilen Moleküle bei dieser Konzentration eine ideale Bilschicht in der Box bilden würden, wäre eine Grundfläche der Box zu 80% bedeckt.

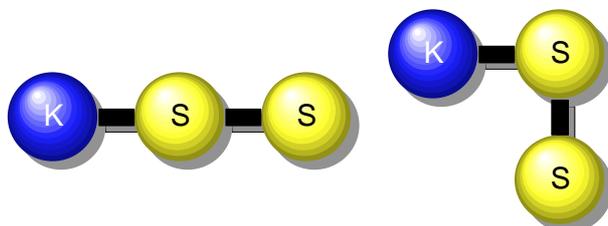


Abb. 3.28: Aufbau und Konformationen von flexiblen 3-segmentigen amphiphilen Moleküle aus einem hydrophilen Kopfsegment (K) und 2 hydrophoben Schwanzsegmenten (S)

Tab. 3.2: Aufstellung der für zweisegmentige Amphiphile bei 10 Vol% untersuchten Meßpunkte bei reduzierten Temperaturen T^* . MCS - Anzahl der durchgeführten Monte-Carlo-Schritte.

Bereich lamellarer Phasen		Bereich nichtlamellarer Phasen	
T^*	MCS	T^*	MCS
0.9000	1.9E+07	0.9925	9.0E+06
0.9250	1.9E+07	1.0000	9.0E+06
0.9500	1.9E+07	1.0500	9.0E+06
0.9625	1.9E+07	1.1000	9.0E+06
0.9750	1.8E+07	1.1500	9.0E+06
0.9875	1.8E+07		

Da bei der Konzentration von 10 Vol% eine Kopfsegmentdichte von $1/3 \cdot 0.1$ Vol% und eine Schwanzsegmentdichte von $2/3 \cdot 0.1$ Vol% vorliegt, lassen sich die Ergebnisse mit den Resultaten der ebenfalls in dieser Arbeit in den folgenden Abschnitten vorgestellten Simulationsreihen von 6-segmentigen Amphiphilen und 6-segmentigen Bolaamphiphilen vergleichen. Die Simulationen wurden in einem Temperaturbereich von $T^*=0.90$ bis $T^*=1.15$ durchgeführt. Die Untersuchungen dieser Systeme verwenden ebenfalls nur repulsive Wechselwirkungen. Es wird eine Wechselwirkungsenergie $\epsilon^* = \epsilon / k_B T = +1.0$ zwischen hydrophoben und hydrophilen benachbarten Segmenten festgelegt, die Beschreibung der

untersuchten Systeme (Tab. 3.2) erfolgte anhand der reduzierten Temperatur T^* (in Übereinstimmung mit Abschnitt 3.3).

Die mittlere Energie pro Molekül in Abhängigkeit von der Temperatur ist in Abb. 3.29 angegeben. Der Sprung im Energieverlauf bei $T^*= 0.99$ weist auf einen Phasenübergang hin. Bei diesem Übergang brechen die Schichtstrukturen der bis dahin dominierenden lamellaren Phase zusammen, es treten tubuläre Aggregate auf. Dieser Übergang ist ebenfalls bei den 2-segmentigen Amphiphilen zu finden, er ist aber bei diesen nach niedrigeren Temperaturen hin verschoben. Die Struktur der Aggregate in den unterschiedlichen Phasenregionen ist anhand der Systemkonfigurationen in Abbildung 3.30 zu erkennen.

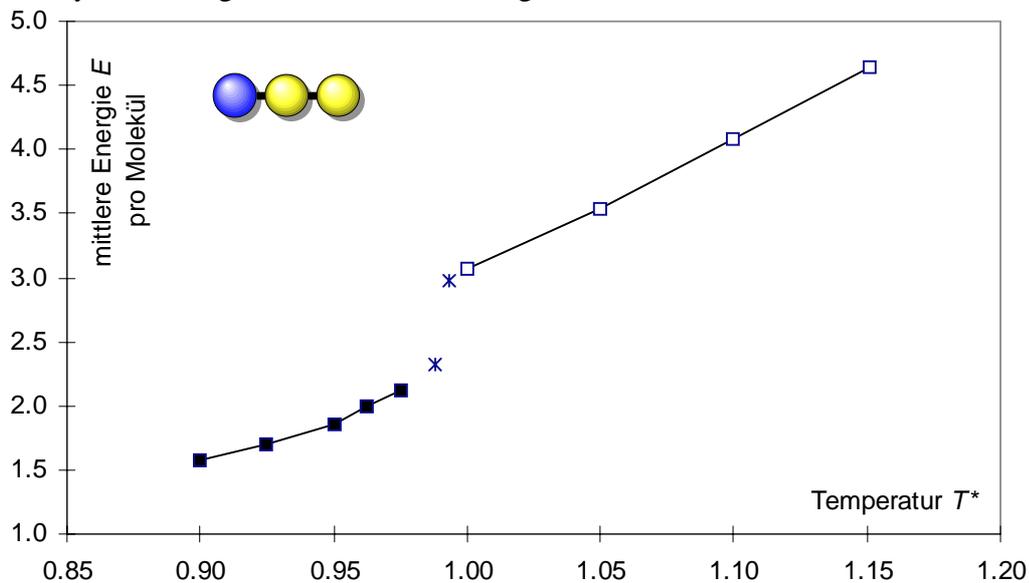


Abb. 3.29: Verlauf der mittleren Energie pro Molekül gegen die Temperatur T^* .

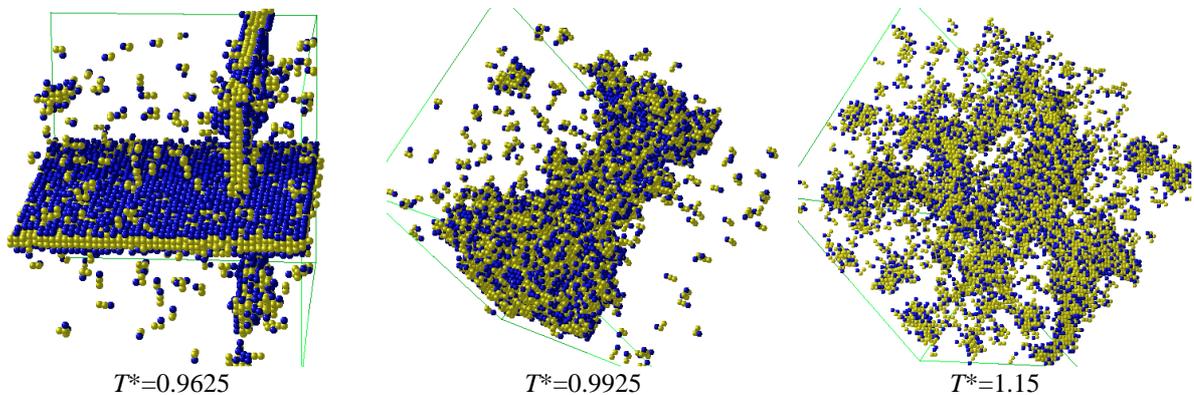


Abb. 3.30: Darstellung der bei 3-segmentigen Amphiphilen vorkommenden Phasenstrukturen. Bei tiefen Temperaturen ($T^*=0.9625$) entsteht eine das System durchspannende Bilschicht. Diese Bilschicht bricht bei höheren Temperaturen ($T^*=0.9925$) zusammen und bildet eine tubuläre Struktur. Diese Struktur zerfällt in Einzelcluster bei weiterer Temperaturerhöhung ($T^*=1.15$).

Die Wärmekapazität läßt sich aus den Fluktuationen der Energie ermitteln. Ihr Verlauf zeigt einen starken Peak bei der Temperatur $T^*=0.99$. Die Lage dieses Peaks entspricht der Lage des Sprungs in der mittleren Energie pro Molekül (vgl. Abb. 3.31).

Einen weiteren Hinweis auf einen Phasenübergang liefert das chemische Exzeß-Potential μ_{ex} , welches mit der Einfügemethode nach /46/ berechnet wurde (Abb. 3.32). Die Abhängigkeit des chemischen Exzeß-Potentials von der Temperatur ist auf beiden Seiten des Phasenübergangs jeweils eine stetig monotone Funktion. Die beiden Kurven schneiden sich bei der Temperatur des Phasenübergangs. Der Differentialquotient $(\partial\mu/\partial T)_V$ entlang der Isokonzentrationslinie von 10 Vol% des Amphiphils ändert sich am Phasenübergang nur wenig.

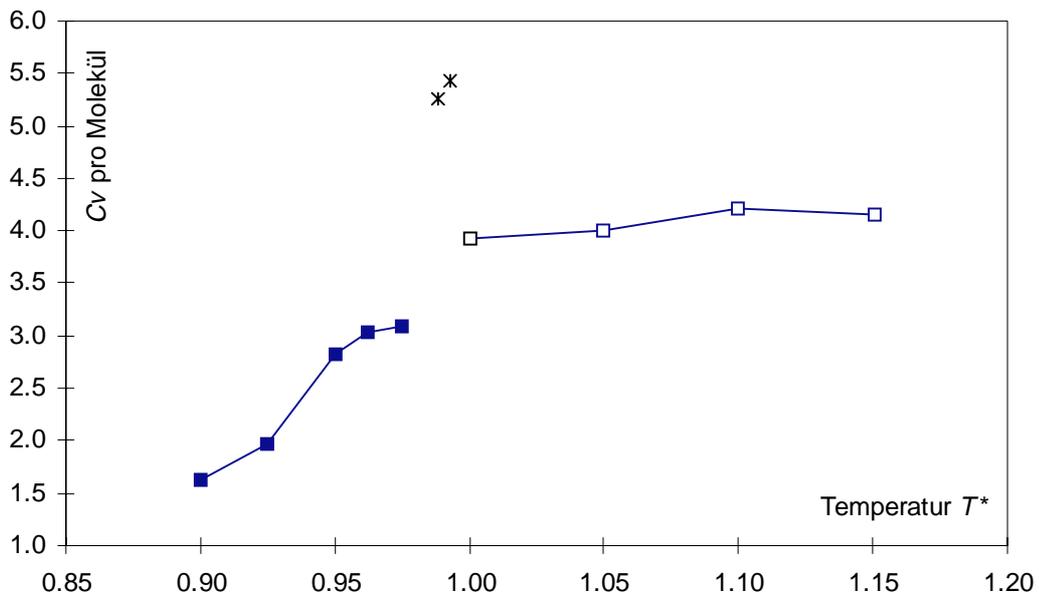


Abb. 3.31: Wärmekapazität C_V pro Molekül in Abhängigkeit von der Temperatur

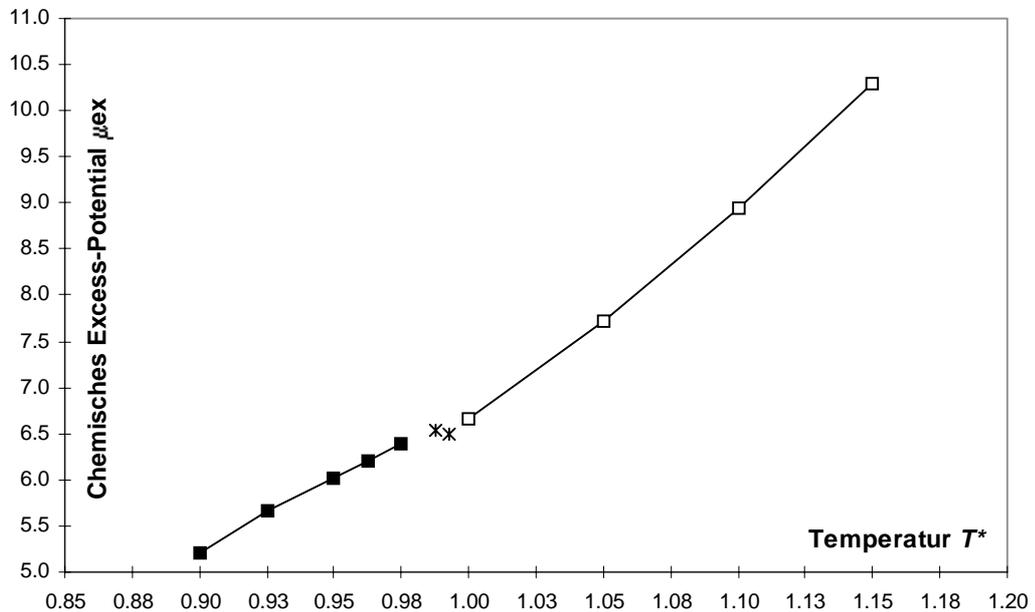


Abb. 3.32: Chemisches Exzeß-Potential μ_{ex} in Abhängigkeit von der Temperatur T^*

Durch visuelle Inspektion des Datenmaterials läßt sich das Phasenverhalten interpretieren (Abb. 3.30). Die Phasenstruktur bei niedriger Temperatur ist durch das Auftreten von spontan gebildeten Bischen gekennzeichnet. Die Dicke der entstehenden Schicht bei $T^*=0.95$ ließ sich anhand des Kopfdichteprofiles über die x , y , und z -Richtung der Simulationsbox bestimmen. Das Dichteprofil (Abb. 3.33a) wurde nach einer Mittelung der Kopfsegmentdichte über 4×10^6 MCS erhalten. Bei $T^*=0.95$ beträgt die mittlere Schichtdicke etwa 3.6 Gitterabstände, die Moleküle sind vorwiegend nicht gestreckt, sondern gewinkelt und verzahnt. Eine ideale (kristalline) Bische hätte eine Dicke von 5 Gitterabständen. Allerdings findet man auch kleinere Cluster mit dicht gepackten Ketten. Ein Beispiel für die Konformationen im Schichtinneren ist anhand des Querschnittes durch eine Schicht bei $T^*=0.95$ in Abb. 3.34 gezeigt. Die einzelnen Moleküle sind durch unterschiedliche Graustufen ausgewiesen. Die innere Region des Bilayers ist bemerkenswert kompakt und weist keinerlei Lücken auf, wogegen die äußere Region der hydrophilen Köpfe eine große Rauigkeit besitzt. Diese Rauigkeit vergrößert sich mit steigender Temperatur. Ihre Temperaturabhängigkeit ähnelt dem Verlauf der mittleren Energie, wobei der Sprung am Phasenübergang nicht so stark ausgeprägt ist.

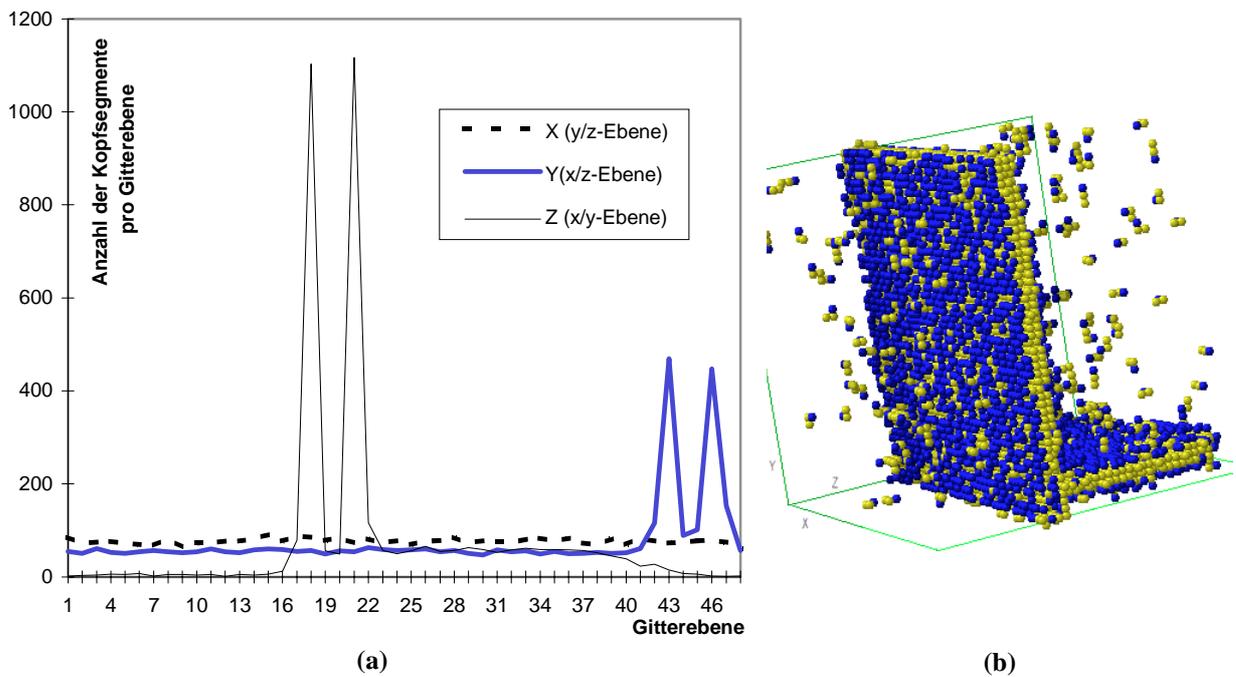


Abb. 3.33: Kopfdichteprofil (a) bei $T^*=0.95$ (Mittelwerte im Bereich zwischen 8×10^6 und 10×10^6 MCS) und Beispielkonfiguration (b).

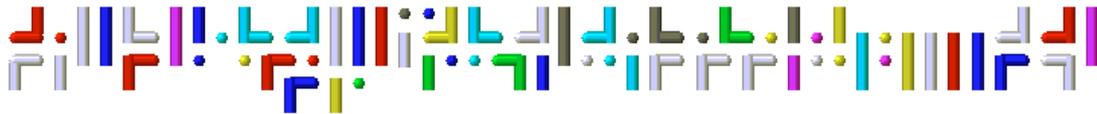


Abb. 3.34: Querschnitt durch eine Schicht bei $T^*=0.95$

Die Schichtdicke nimmt nur schwach mit steigender Temperatur ab. Bei den 2-segmentigen Amphiphilen befindet sich ein höherer Anteil an Monomeren in den Systemen, welche lamellare Phasen bilden. Bei den 3-segmentigen Amphiphilen steigt der Anteil von 2.5% bei $T^*=0.9$ bis zu 5.3% bei $T^*=0.9875$. Im wesentlichen durchspannt jeweils eine Bilschicht das System. Ein weiterer kleinerer Bilschichtabschnitt enthält die überschüssigen Moleküle und befindet sich bei einigen Einzelsimulationen in Normalenrichtung zur durchspannenden Schicht angeordnet.

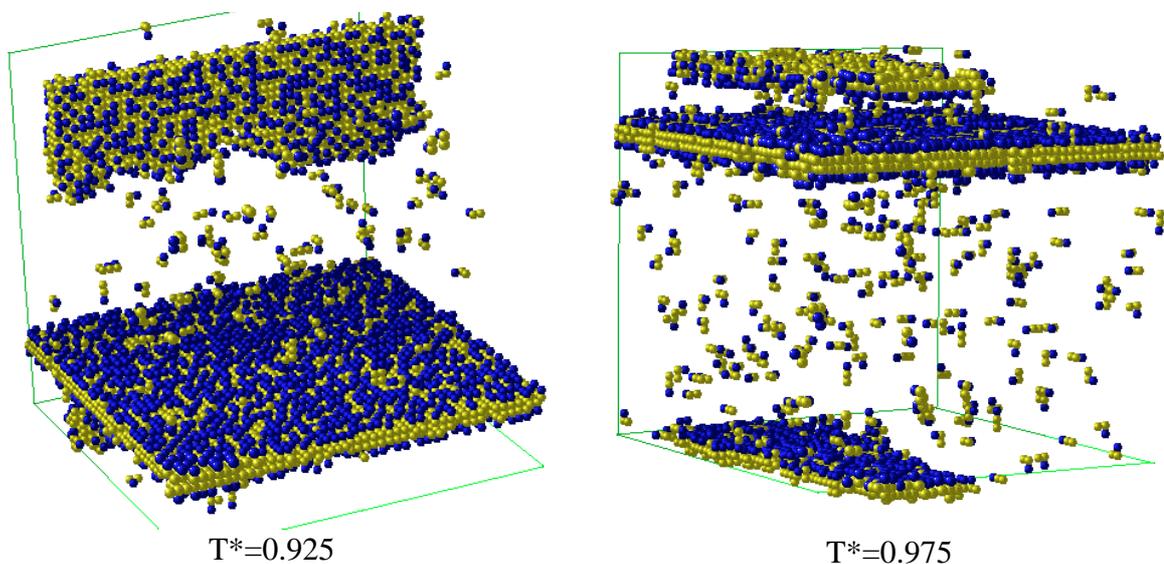


Abb. 3.35: Typische Schichtstruktur bei $T^*=0.925$ und $T^*=0.975$ nach jeweils 1.8×10^7 MCS

Die Anordnung der Aggregate, die die überschüssigen Moleküle enthalten, entsteht zufällig und ist bei jeder Einzelsimulation unterschiedlich. Bei einigen Simulationen verwachsen Bilschichtstücke mit der durchspannenden Schicht. Wenn ein Schichtstück mit einem Bilayer verwächst, wird die Linienspannung an den Kanten reduziert. Auf diese Weise versucht das System, bei beschränkten Möglichkeiten für Krümmungen die Konfigurationsenergie zu minimieren (Abb. 3.35).

In der Nähe des Phasenübergangs zwischen lamellarer und tubulärer Phase zeigen die 3-segmentigen Amphiphile keine Tendenz zu metastabilem Verhalten. Das ist damit erklärbar, daß die Anstiege $d\mu/dT$ (Abb. 3.32) am Phasenübergang sich kaum unterscheiden. Deshalb ist die freie Aktivierungsenthalpie für den Übergang aus metastabilen in stabile Strukturen äußerst gering und wird durch die thermischen Energiefluktuationen aufgebracht. Durch die Simulationen in Systemen mit 3-segmentigen Amphiphilen konnte gezeigt werden, daß spontane Aggregation zu Bilschichten auch bei den einfachsten flexiblen Modellamphiphilen mit einem hydrophilen Kopf- und zwei hydrophoben Schwanzsegmenten erfolgt. Für die hier beobachtete Strukturbildung sind keine gerichteten attraktiven Wechselwirkungen notwendig. Die Repulsion zwischen den Schwanzsegmenten und Wasser bzw. den Kopfsegmenten erwies sich als ausreichend.

3.5. 6-Segmentige Amphiphile

Durch Verdopplung der Segmentanzahl der hydrophoben und hydrophilen Segmente von 3-segmentigen Amphiphilen läßt sich ein Modell von 6-segmentigen flexiblen Amphiphilen erhalten (Abb. 3.33). Dieser Struktur hat im Bereich der Verbindung von Kopf und Kette die Möglichkeit, verschiedene Konformationen einzunehmen und dient daher als sehr grobes Modell für einen Membranbildner komplexerer Struktur, z. B. ein Phospholipid. Damit wurde eine Reihe von Simulationen durchgeführt (Tab. 3.3), wobei als Konzentration die Segmentdichte von 10 Vol% in Mischung mit Wasser eingehalten wurde. Es liegt die gleiche Konzentration von hydrophoben und hydrophilen Segmenten wie bei den Simulationen der Systeme aus 3-segmentigen Amphiphilen vor.

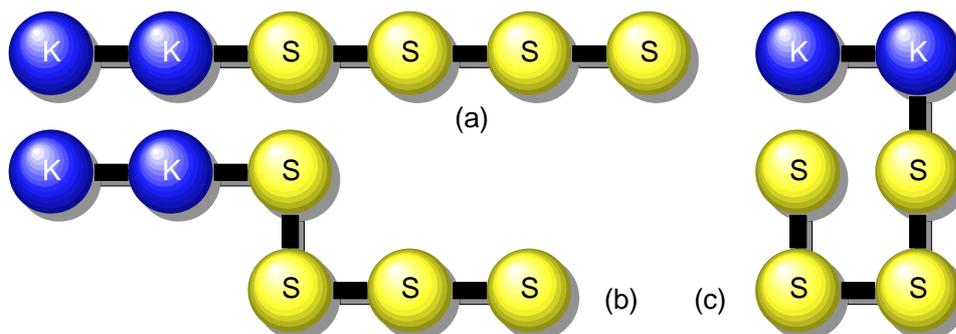


Abb. 3.33: 6-segmentige amphiphile Moleküle aus 2 hydrophilen Kopfsegmenten (K) und 4 hydrophoben Schwanzsegmenten (S) in gestreckter (a) und in gewinkelten (b, c) Konformationen.

Bei dieser Konzentration befinden sich 1844 amphiphile Moleküle in einer würfelförmigen Simulationsbox mit der Kantenlänge $L=48$. Wenn die amphiphilen Moleküle bei dieser Konzentration eine ideale Monoschicht in der Box bilden würden, wäre eine Grundfläche der Box zu 80% bedeckt. Um bei einer Volumendichte von 10% eine Fläche der Box vollständig zu bedecken, müßte eine Simulationsbox der Größe $L=60$ gewählt werden. Die jeweilige Größe L ergibt sich für eine kubische Box aus der Segmentanzahl s und der Volumendichte ϕ (in Vol. %) durch Umstellung aus der Formel $1/L^2 = s\phi/L^3$.

Tab. 3.3: Aufstellung der für Modelle von 6-segmentigen Amphiphilen bei 10 Vol% untersuchten Systeme. Unter MCS ist die Anzahl der durchgeführten Monte-Carlo-Schritte angegeben:

Bereich lamellarer Phasen		Bereich nichtlamellarer Phasen	
T^*	MCS	T^*	MCS
1.0000	2.8E+07	1.3500	2.3E+07
1.0500	2.8E+07	1.4000	2.3E+07
1.0750	2.6E+07		
1.1000	1.1E+07		
1.1250	2.9E+07		
1.1500	2.6E+07		
1.1750	2.6E+07		
1.2000	2.3E+07		
1.2500	2.3E+07		
1.2700	2.0E+07		
1.2900	2.0E+07		
1.3000	2.3E+07		
1.3200	2.0E+07		
1.3300	2.0E+07		

Wenn jedoch in den Systemen mit diesen Molekülen bei tiefen Temperaturen (analog zu den 3-segmentigen Amphiphilen) sehr kompakte Bishichten energetisch bevorzugt wären, könnte die Simulationsbox nur in einer Richtung durchgespannt werden. Bei der Parametrisierung wurde analog zu den bereits beschriebenen Simulationen mit 2- und 3-segmentigen Amphiphilen vorgegangen, bei denen neben den *excluded volume*-Wechselwirkungen nur repulsive Wechselwirkungen verwendet wurden. Es wird ebenfalls eine Wechselwirkungsenergie $\varepsilon^* = \varepsilon / k_B T$ von +1.0 zwischen hydrophoben und hydrophilen benachbarten Segmenten festgelegt, die Simulationen erfolgten jeweils bei verschiedenen reduzierten Temperaturen T^* . Alle nichtbesetzten Gitterplätze repräsentieren Wasser und entsprechen in der Parametrisierung den hydrophilen Segmenten.

Die Systeme mit 6-segmentigen amphiphilen Molekülen zeigen einen Phasenverlauf, der dem der 3-segmentigen Amphiphilen ähnlich ist. Bei der tiefsten Temperatur entsteht zunächst ein Aggregat (Abb. 3.34a, $T^*=1.0$), das als kompakte Bishicht das System nur in einer Richtung durchspannen kann. Bei Temperaturerhöhung verringert sich die Schichtdicke (Abb. 3.34b, $T^*=1.29$), es treten in Abhängigkeit von der Temperatur Löcher auf. Nach dem Zusammenbruch der Bishicht bei weiterer Temperaturerhöhung (Abb. 3.34c, $T^*=1.35$) entstehen zunächst wurmförmige mizellare Aggregate, die das System durchspannen. Diese Aggregate verändern innerhalb von 10^5 Monte-Carlo-Schritten ihre Lage im System vollständig. Die zylindrischen Mizellen zerfallen in Einzelcluster bei weiterer Erhöhung von T^* (Abb. 3.34d).

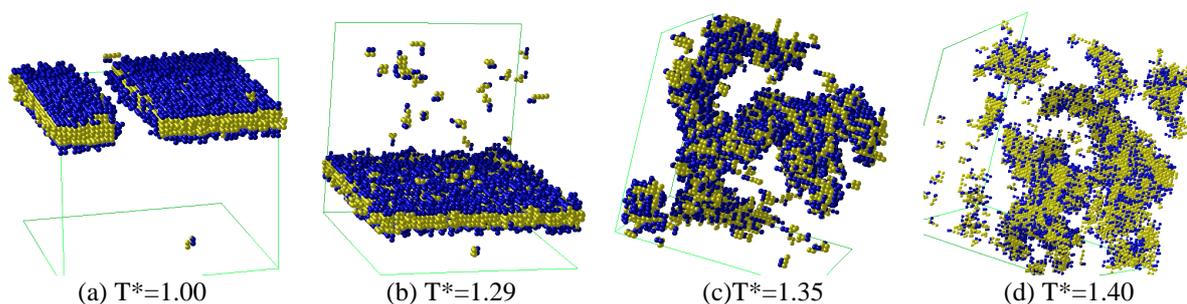


Abb. 3.34: Abbildung von typischen Systemkonfigurationen bei verschiedenen Temperaturen T^* .

Die mittlere Energie pro Molekül in Abhängigkeit von der Temperatur ist in Abb. 3.35 angegeben. Der Sprung im Energieverlauf bei $T^*=1.35$ weist auf einen Phasenübergang hin. Bei diesem Übergang brechen die Schichtstrukturen der bis dahin dominierenden lamellaren Phase zusammen, es treten wurmförmige Strukturen auf. Das Zusammenbrechen der Schichtstrukturen ist von einem Peak der Wärmekapazität begleitet (Abb. 3.36). In der Nähe der Übergangstemperatur treten langwellige Fluktuationen in der Systemenergie auf.

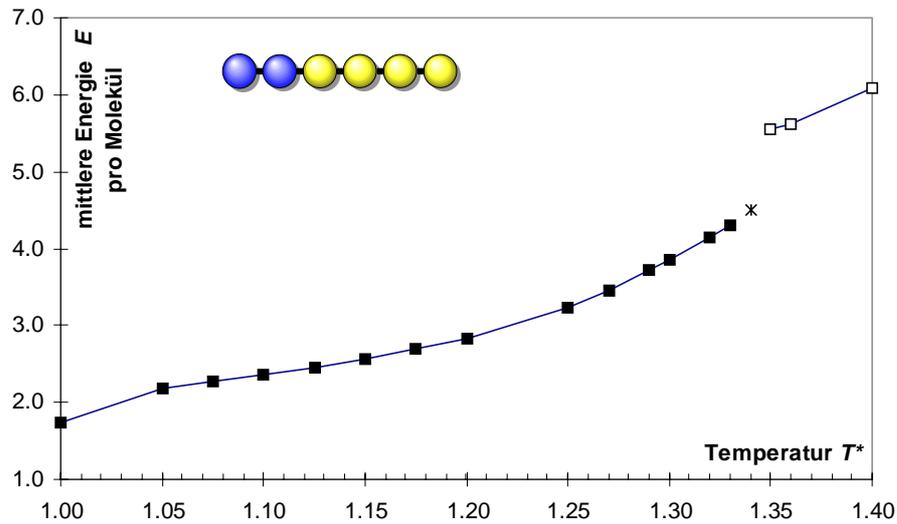


Abb. 3.35: Abhängigkeit der mittleren Energie pro Molekül von der Temperatur T^* in Systemen aus 6-segmentigen Amphiphilen

Ausgeprägte Metastabilitätseffekte wurden nicht gefunden. Dazu wurden mehrere Gleichgewichtskonfigurationen (bei Temperaturen in der Nähe des Übergangs) in einem Schritt zu einer Temperatur T^* , bei der die benachbarte Phase stabil ist, aufgeheizt bzw. abgekühlt. Alle diesbezüglich untersuchten Systeme nahmen innerhalb von 10^7 MCS die für die neue Phasenregion typische Struktur an.

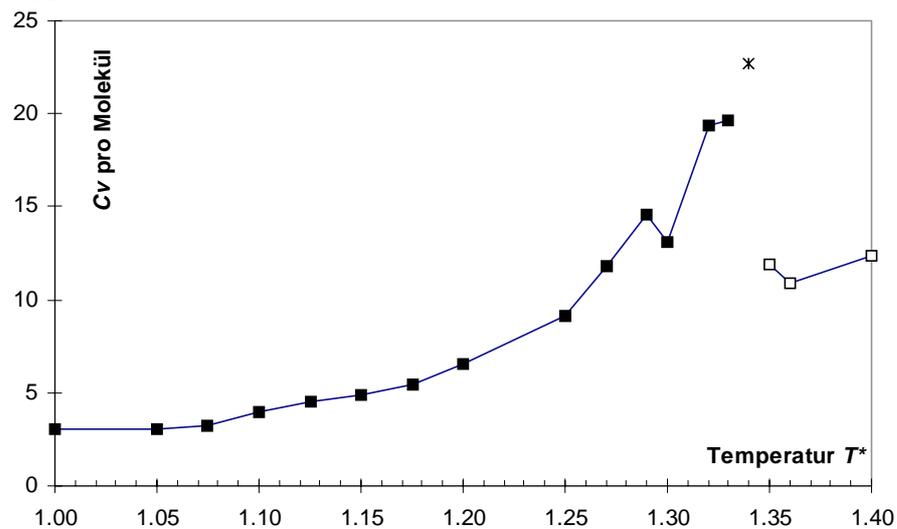


Abb. 3.36: Wärmekapazität C_v in Abhängigkeit von T^* .

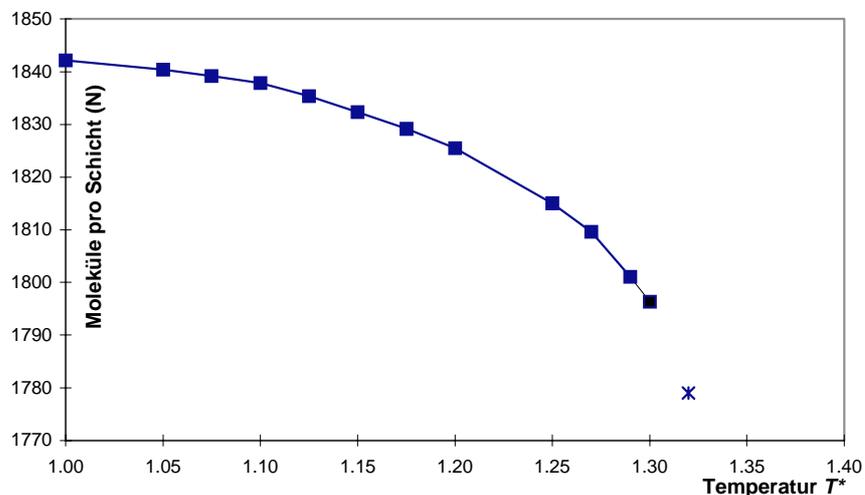


Abb. 3.37: Mittlere Anzahl der Moleküle in der Bilschicht in Abhängigkeit von der Temperatur T^* .

Mit steigender Temperatur T^* erhöht sich im Phasengebiet der Bischichten die Konzentration von Monomeren in der Lösung, die mit der jeweiligen Schicht im Gleichgewicht steht. Da die Gesamtzahl der Teilchen konstant ist, ändert sich ebenfalls die Anzahl der Moleküle, welche die Schicht bilden, in Abhängigkeit von T^* (Abb. 3.37). Mit steigender Temperatur T^* nehmen die Fluktuationen der mittleren Molekülzahl pro Schicht stark zu (Abb. 3.38). Aus der logarithmischen Auftragung der Fluktuationen (Abb. 3.39) ergibt sich ein exponentieller Verlauf der Fluktuationen bis zur Temperatur des Phasenübergangs zu nichtlamellaren Strukturen.

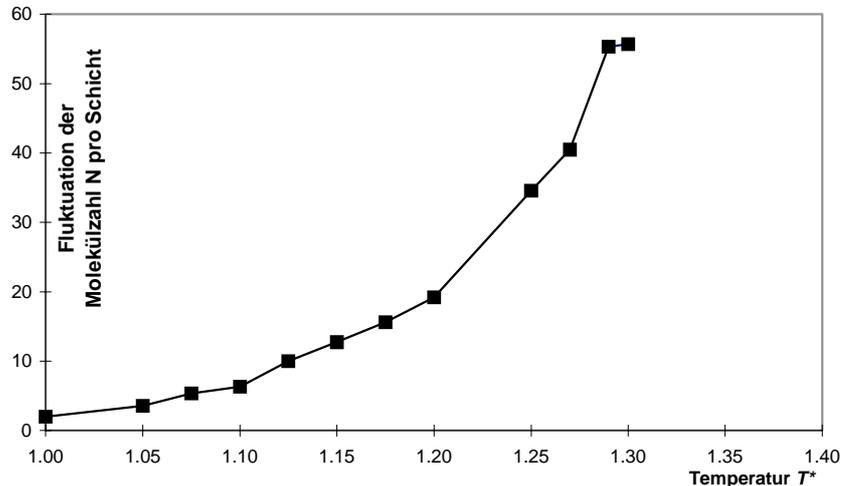


Abb. 3.38: Fluktuationen der Anzahl von Molekülen in der Schicht gegen die Temperatur T^* .

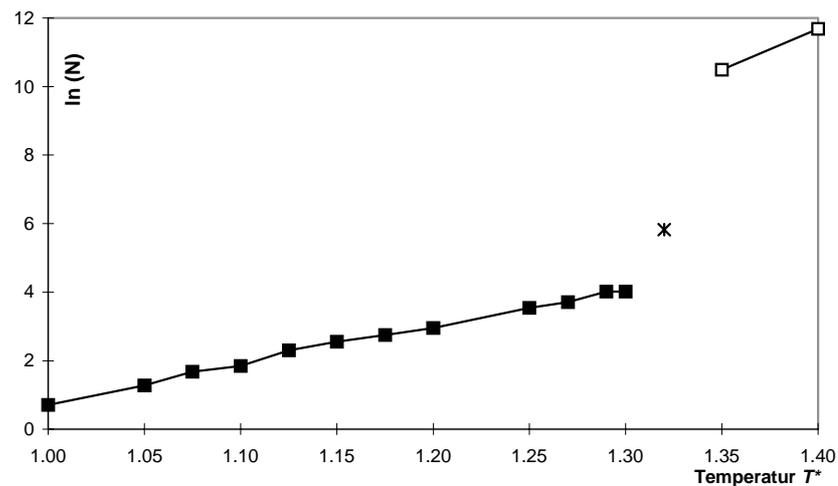


Abb. 3.39: Logarithmische Auftragung der Fluktuationen der Teilchenzahl pro Schicht gegen T^* .

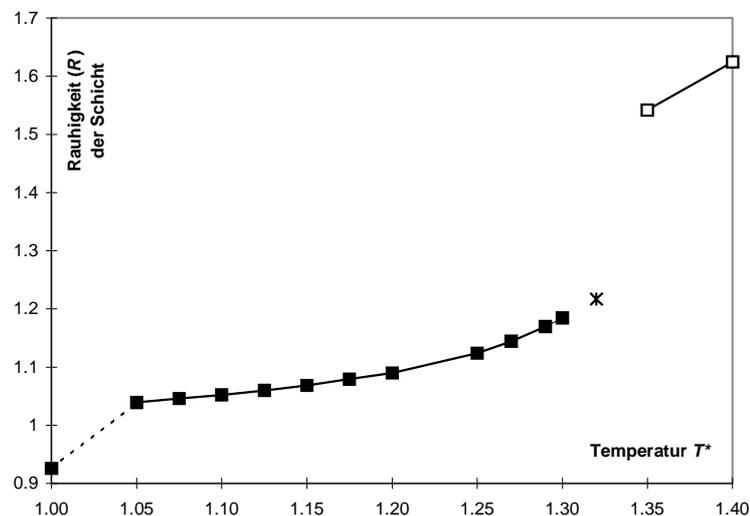


Abb. 3.40: Abhängigkeit der Rauigkeit der Bischichten von der Temperatur T^* .

Für die folgenden Untersuchungen wurden die durch Clustererkennung extrahierten Schichten analysiert. Eine zur Charakterisierung der Schichten geeignete Größe ist die Rauigkeit der Schicht, die sich aus dem mittleren Verhältnis der Kontakte von Molekülsegmenten zu besetzten und unbesetzten Gitterplätzen ergibt. Die Abhängigkeit der Rauigkeit von der Temperatur T^* ist in Abb. 3.40 dargestellt. Der Meßwert bei $T^*=1.0$ weicht von den übrigen Werten ab, da bei dieser Temperatur ein die Simulationsbox nur in einer Richtung durchspannendes und rückgefaltetes Aggregat vorliegt.

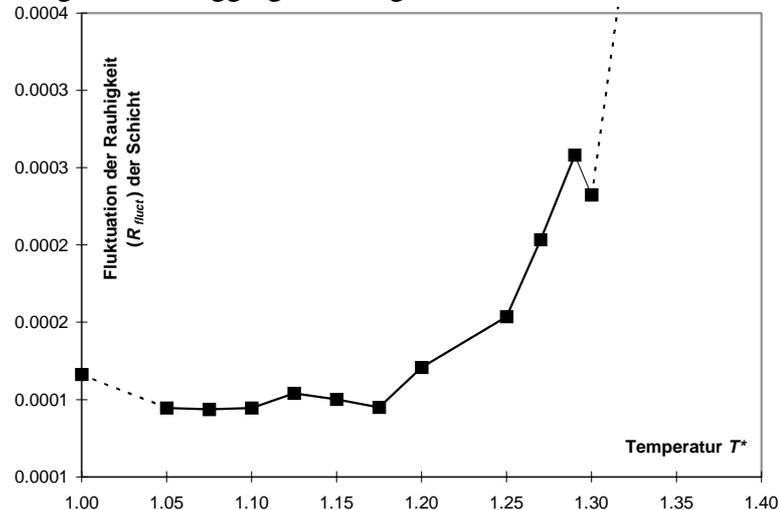


Abb. 3.41: Fluktuationen der Rauigkeit in Abhängigkeit von T^* , die Darstellung der Fluktuationsamplitude wurde bei 4×10^{-4} abgeschnitten.

Die Rauigkeit wird bis zum Zusammenbruch der Schichten mit steigender Temperatur größer. Die Fluktuationen der mittleren Rauigkeit steigt in der Nähe des Phasenübergangs stark an (Abb. 3.41). Die logarithmische Auftragung der Fluktuationen der Rauigkeit gegen die Temperatur T^* (Abb. 3.42) läßt sich durch Geraden mit unterschiedlichem Anstieg beschreiben. Innerhalb des Existenzbereiches der Schichten würden dann 2 Bereiche mit unterschiedlichem Anstieg liegen. Eine Betrachtung der Schichten bei unterschiedlichen Temperaturen legt die folgende Erklärung für dieses Verhalten nahe: Bei $T^* < 1.20$ ist die Rauigkeitsfluktuationen konstant. Die Schicht bleibt kompakt, lokale Dichtefluktuationen innerhalb der Schicht treten kaum auf. Die geringen Teilchenzahlfluktuationen führen nicht zum Auftreten von Löchern in der Schicht. Abweichungen von der Planarität der Schicht sind kaum vorhanden.

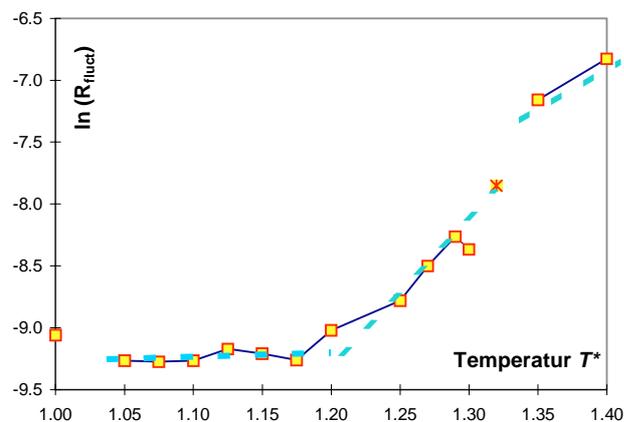


Abb. 3.42: Logarithmische Auftragung der Rauigkeitsfluktuationen gegen die Temperatur T^* .

Bei $T^* > 1.20$ zeigen die Rauigkeitsfluktuationen einen exponentiellen Verlauf. Es entstehen auf der Schichtoberfläche zunächst Wellen, die im Anhang 5 (e-h) sichtbar sind. Gleichzeitig bilden sich in der Schicht dickere und dünnere Regionen stärker heraus. Wenn T^* auf Werte über 1.25 ansteigt, entstehen Löcher an Stellen, die durch Fluktuationen bereits dünner

geworden sind. Die bei den Schichtdurchbrüchen entstehenden Löcher werden durch Dichtefluktuationen in der gesamten Schicht bei allen Temperaturen nach $0.5 - 1.0 \times 10^5$ Monte-Carlo-Schritten wieder geschlossen. Zur Dokumentation dieser Effekte sind im Anhang 5 jeweils 4 aufeinanderfolgende Schnappschüsse im Abstand von jeweils 10^5 Monte-Carlo-Schritten aus Simulationen bei $T^*=1.1$, $T^*=1.25$ und $T^*=1.30$ im Vergleich dargestellt. Diese Effekte sind besonders gut durch animierte Visualisierung der aus der Simulation stammenden Koordinatensätze (Programm Karview2) zu veranschaulichen.

3.6. 6-Segmentige Bolaamphiphile

Durch Verbindung der terminalen Kettensegmente von zwei 3-segmentigen Amphiphilen erhält man ein Modell für ein flexibles bolaamphiphiles Molekül. Einige mögliche Konformationen sind in Abbildung 3.43 gezeigt.

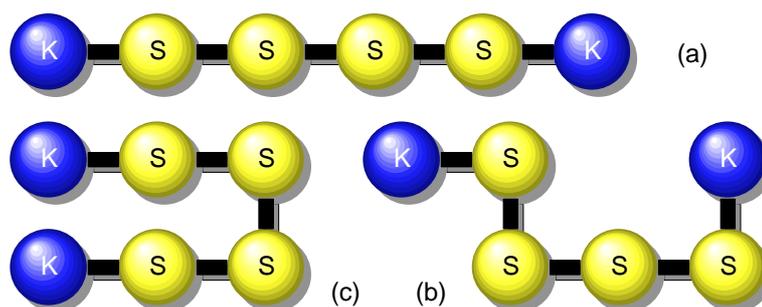


Abb 3.43: Beispielkonformationen des verwendeten Modells 6-segmentiger bolaformer Amphiphile in gestreckter (a) und in gewinkelten (b, c) Konformationen.

Die bolaamphiphile Struktur hat interessante Aspekte, da durch die Anordnung der beiden hydrophilen Köpfe an den Kettenenden eine Veränderung des Phasenverhaltens zu erwarten ist /149/. Moleküle mit dieser Grundstruktur haben technische und pharmakologische Bedeutung z. B. bei der Komplexierung und Übertragung von DNS /146/. Bolaamphiphile sind natürlich vorkommende Komponenten der Zellmembran von thermophilen Archaeobakterien, können an Polymere binden, bilden lyotrope Strukturen und kristalline Clathrate /148/. Kationische Bolaamphiphile mit Ketten von 6 bis 10 CH_2 -Gruppen zwischen den Kopfgruppen besitzen eine biologische Aktivität. Das bolaamphiphile Dequalinium beeinflusst Ca^{2+} -aktivierte Kaliumkanäle und blockiert neuromuskuläre Rezeptoren /147/. Bisher wurden keine systematischen Computersimulationen zum Phasenverhalten durchgeführt.

Die Simulationen der Modelle bolaamphiphiler Moleküle in Mischung mit Wasser wurden wiederum in einer Box mit der Kantenlänge $L=48$ durchgeführt. Bei einem Volumenanteil von 10% des Bolaamphiphils mit 6 Segmenten ($s=6$) benötigt man $N = L^3 / (10 s)$, also $N=1844$ Moleküle. Diese 1844 Bolaamphiphilen bedecken (analog zu den 6-segmentigen Amphiphilen) in gestreckter Konformation und idealer lateraler Packung 80% einer Grundfläche des Simulationswürfels.

Bei den Untersuchungen der bolaamphiphilen Moleküle wurden wie in den vorangegangenen Untersuchungen repulsive Wechselwirkungen verwendet. Alle Wechselwirkungen zwischen den Segmenten werden durch *excluded volume* und *nearest neighbor*-Potentiale ϵ^* repräsentiert. Insgesamt wurden 28 Simulationen bei Temperaturen T^* im Bereich von $0.90 \leq T^* \leq 1.45$ durchgeführt (Tab. 3.4). Weitere 5 Simulationen dienten zur Untersuchung von Metastabilitätseffekten (siehe Anhang 3). Bei jeder Simulation wurde anhand des Verlaufs der Gesamtenergie im System die benötigte Zeit für die Äquilibration festgelegt. Aus dem für die Untersuchung relevanten Abschnitt jeder Simulation konnte dann die mittlere Energie pro Molekül für jedes T^* bestimmt werden (Abb 3.45). Aus dem Verlauf der mittleren Energie pro Molekül lassen sich zwei Gebiete identifizieren, die durch einen Sprung im Kurvenverlauf voneinander getrennt sind. Diese Regionen sind durch unterschiedliche Phasenstrukturen der Amphiphile gekennzeichnet (Abb. 3.44).

Tabelle 3.4: Aufstellung der durchgeführten Simulationen für Modelle bolaformer Amphiphile bei unterschiedlichen Temperaturen T^* . MCS - Anzahl der durchgeführten Monte-Carlo-Schritte.

Bereich lamellarer Phasen		Bereich nichtlamellarer Phasen	
T^*	MCS	T^*	MCS
0.9250	1.6E+07	1.0800	9.0E+06
0.9500	1.4E+07	1.0900	8.0E+06
0.9625	2.0E+07	1.1000	1.0E+07
0.9750	2.0E+07	1.1250	8.0E+06
0.9875	2.0E+07	1.1500	8.0E+06
1.0000	2.0E+07	1.2000	1.8E+07
1.0125	8.0E+06	1.2125	1.8E+07
1.0250	1.0E+07	1.2250	2.0E+07
1.0375	2.0E+07	1.2375	2.0E+07
1.0450	1.2E+07	1.2500	1.9E+07
1.0500	1.2E+07	1.3000	9.0E+06
1.0625	8.0E+06	1.3500	9.0E+06
1.0675	8.0E+06	1.4000	8.0E+06
1.0750	8.0E+06	1.4500	5.0E+06

Aus der visuellen Inspektion der bei der Simulation entstehenden Aggregate läßt sich die Phasenstruktur des Bereiches vor dem Energiesprung als „lamellar“ (Anhang 1) und die des Bereiches unmittelbar nach dem Energiesprung als „tubulär“ (Anhang 2, A-G) charakterisieren. Im Bereich der höchsten Temperaturen T^* dieser Simulationsreihe bilden sich teilweise vernetzte Cluster unterschiedlicher Größe (Anhang 2, H-N).

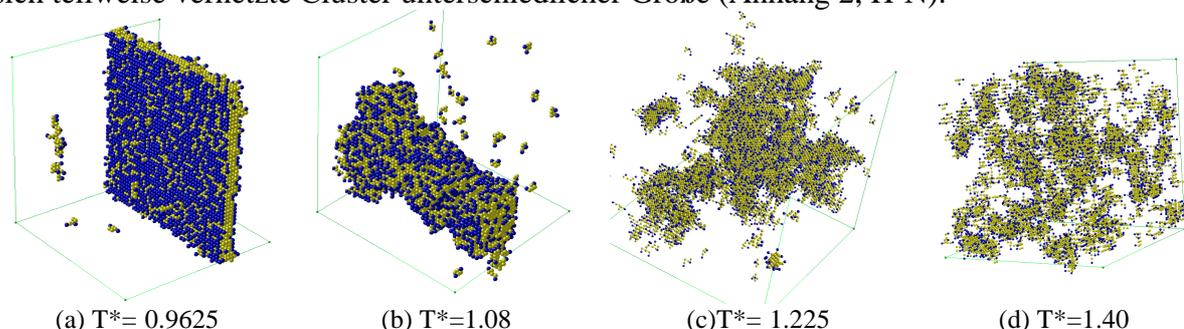


Abb. 3.44: Abbildung von typischen Systemkonfigurationen bei verschiedenen Temperaturen T^* .

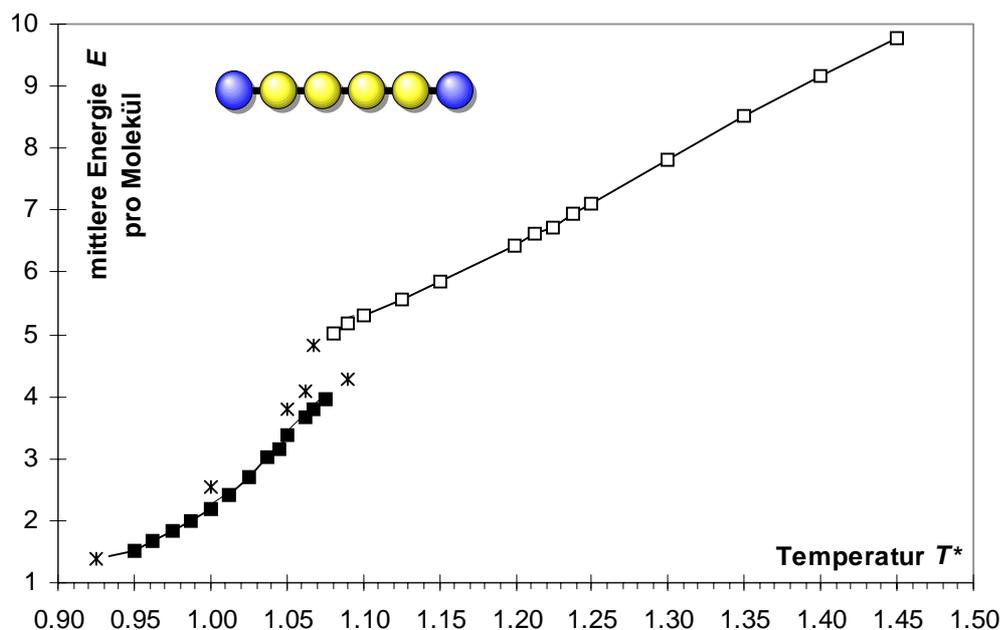


Abb. 3.45: mittlere Energie pro Molekül im Bereich $0.925 \leq T^* \leq 1.45$ mit Bezeichnung der Gebiete mit lamellaren Regionen (■), nichtlamellaren Regionen (□). Die untersuchten metastabilen Phänomene sind mit (*) gekennzeichnet. Bei $T^*=1.077$ findet eine sprunghafte Änderung der Phaseneigenschaften statt.

In unmittelbarer Nähe des Phasenübergangs läßt sich eine Koexistenzregion von tubulären und lamellaren Strukturen nachweisen, was auf einen Phasenübergang erster Ordnung

hinweist. Aus der Untersuchung der geometrischen Eigenschaften der Aggregate ergibt sich ein abrupter diskontinuierlicher Zusammenbruch der lamellaren Phase. Je weiter sich das System der Übergangstemperatur annähert, desto stärker wachsen die Energiefluktuationen an (Abb. 3.46).

Die aus den Energiefluktuationen berechnete Wärmekapazität C_V (Abb. 3.47) zeigt einen Peak in der Region des Sprungs im Energieverlauf. Der Graph hat noch einen weiteren (verbreiterten) Peak bei der Temperatur $T^*=1.25$. Bei dieser Temperatur zeigt der Verlauf der mittleren Energie (Abb. 2) jedoch keine Besonderheit. An der Grenze zwischen der lamellaren und tubulären Phasenregion treten Metastabilitätseffekte auf, lamellare Systeme bleiben relativ stabil, wenn sie in die tubuläre Region hinein aufgeheizt werden und umgekehrt.

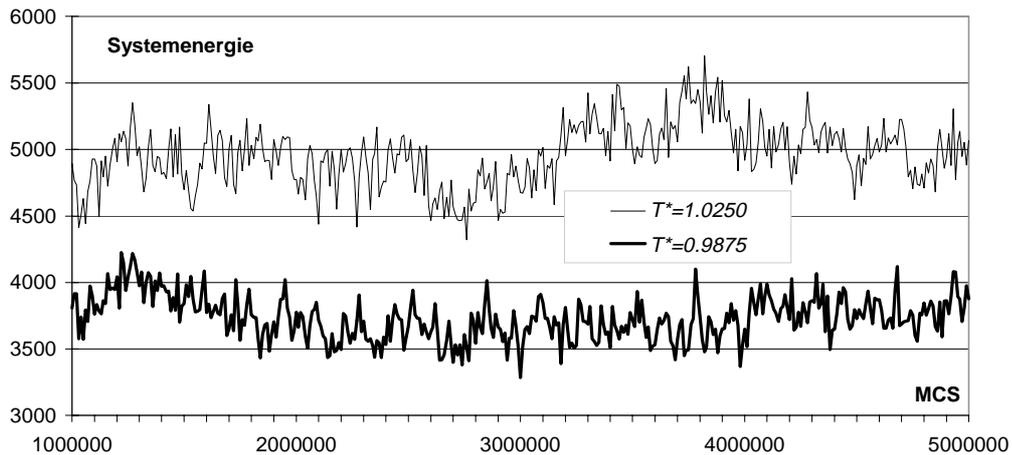


Abb. 3.46: Vergleich des Verlaufs der Gesamtenergie (Ausschnitt) über 4×10^6 MCS bei zwei Systemen mit unterschiedlichen T^* . Das System bei $T^*=1.025$ (dünne Linie) zeigt ausgeprägte langwellige Energiefluktuationen.

Der C_V -Peak am Übergang von der lamellaren Phase zur tubulären Phase ist nach tieferen Temperaturen hin ebenfalls verbreitert. Während der lamellar/tubulär-Übergang klar bei $T^*=1.077$ zu erkennen ist, findet sich ein weiteres Maximum bei $T^*=1.045$, was auf einen weiteren Phasenübergang vor dem Zusammenbruch der Schichten hinweist.

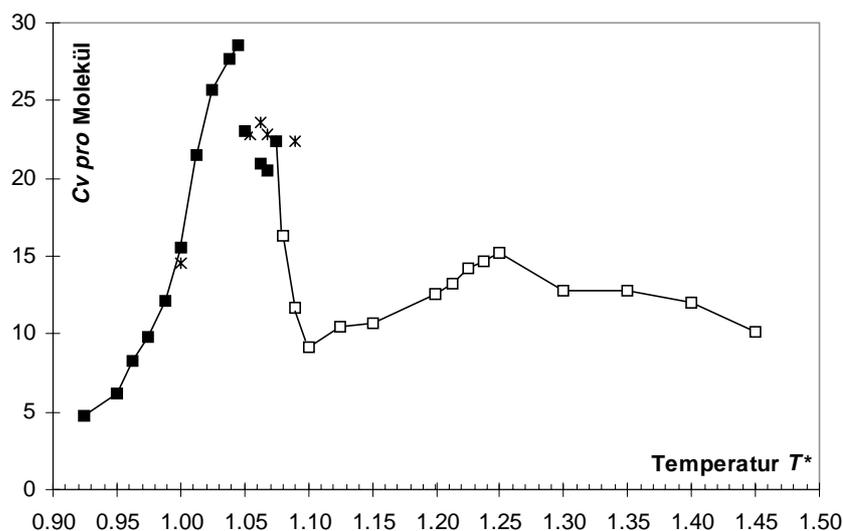


Abb. 3.47: Wärmekapazität C_V pro Molekül im Bereich $0.925 \leq T^* \leq 1.45$. Die Regionen mit lamellaren Phasen (■) bzw. nichtlamellaren Regionen (□) sind am der Stelle der Diskontinuität der Energie (vgl. Abb. 3.45) durch ein Gebiet getrennt, in dem metastabile Strukturen (*) auftreten.

Als weitere Eigenschaft wurde die mittlere Rauigkeit R gegen die reduzierte Temperatur T^* aufgetragen. Der Abhängigkeit der mittleren Rauigkeit von der reduzierten Temperatur T^* besitzt einen zur Energiekurve vergleichbaren Kurvenverlauf (Abb. 3.48).

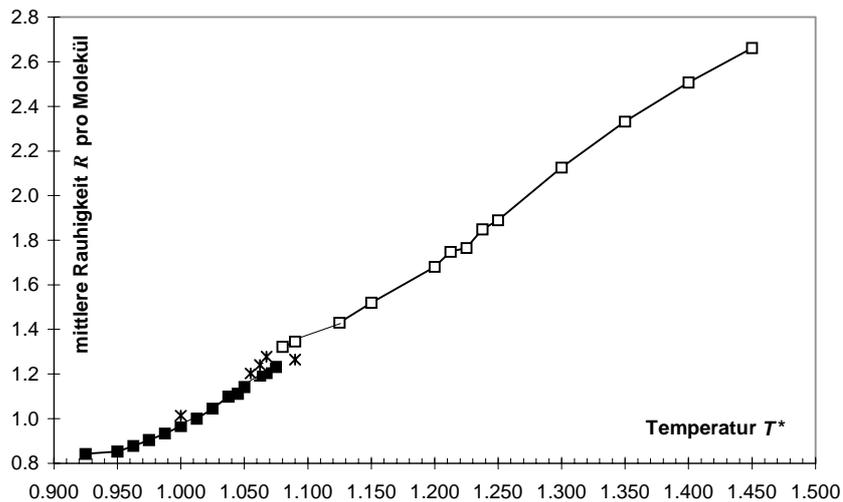


Abb. 3.48: Mittlere Rauigkeit R pro Molekül, die Kennzeichnung der Phasengebiete entspricht Abb.3.45.

Untersucht man jedoch die Fluktuationen der mittleren Rauigkeit R (Abb. 3.49), dann wird das Auftreten des zweiten C_V -Peaks bei $T^*=1.25$ verständlich (Abb. 3.47). Das Maximum der Fluktuationen der mittleren Rauigkeit deutet darauf hin, daß eine Koexistenz von kompakten tubulären oder sphärischen Aggregaten und lose verbundenen kleineren Clustern vorliegt. Bei allen höheren Temperaturen treten vorwiegend im gesamten Simulationsvolumen verteilte Cluster unterschiedlicher Größe auf.

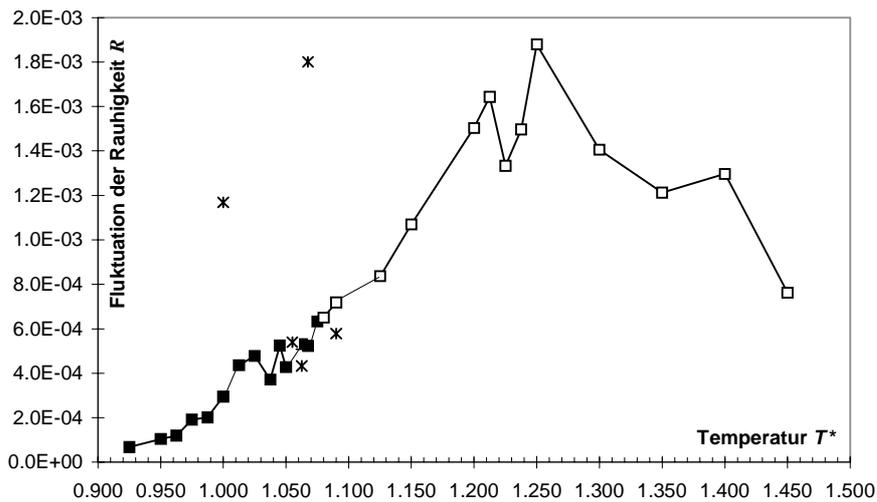


Abb. 3.49: Fluktuationen der mittleren Rauigkeit des Gesamtsystems in Abhängigkeit von T^* . Die Kennzeichnung der Phasenregionen entspricht den in Abb. 3.45 eingeführten Konventionen.

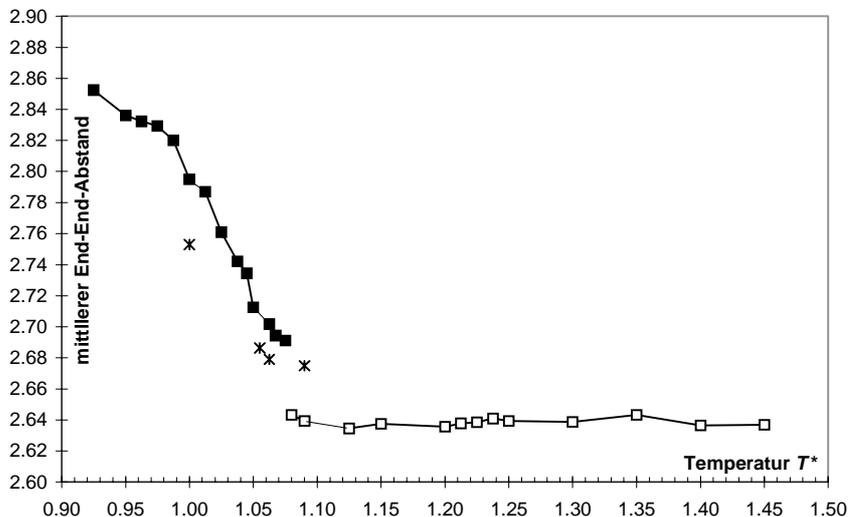


Abb. 3.50: End-End-Abstand als Maß für die mittlere Moleküllänge in Gittereinheiten.

Der Abstand zwischen den jeweils äußeren Segmenten von kettenförmigen Molekülen wird als End-End-Abstand bezeichnet und in Gittereinheiten angegeben. Der maximale Abstand bei $s=6$ Segmenten beträgt 5 Gittereinheiten. Die Auftragung des End-End-Abstands gegen T^* zeigt einen kontinuierlichen Abfall in den lamellaren Systemen mit steigender T^* . Am Übergangspunkt zu den tubulären Aggregaten fällt der End-End-Abstand diskontinuierlich ab und bleibt in allen nichtlamellaren Regionen nahezu konstant (Abb. 3.50).

Das chemische Exzeß-Potential μ_{ex} wurde mit einer Einfügemethode [46] bestimmt. Die Kurve des chemischen Exzeß-Potentials läuft ohne Diskontinuität über die Phasenübergangspunkte, ändert jedoch den Anstieg beim Durchgang durch die Übergangstemperatur. Die Anstiege des Verlaufs von μ_{ex} sind in Abbildung 3.51 hervorgehoben.

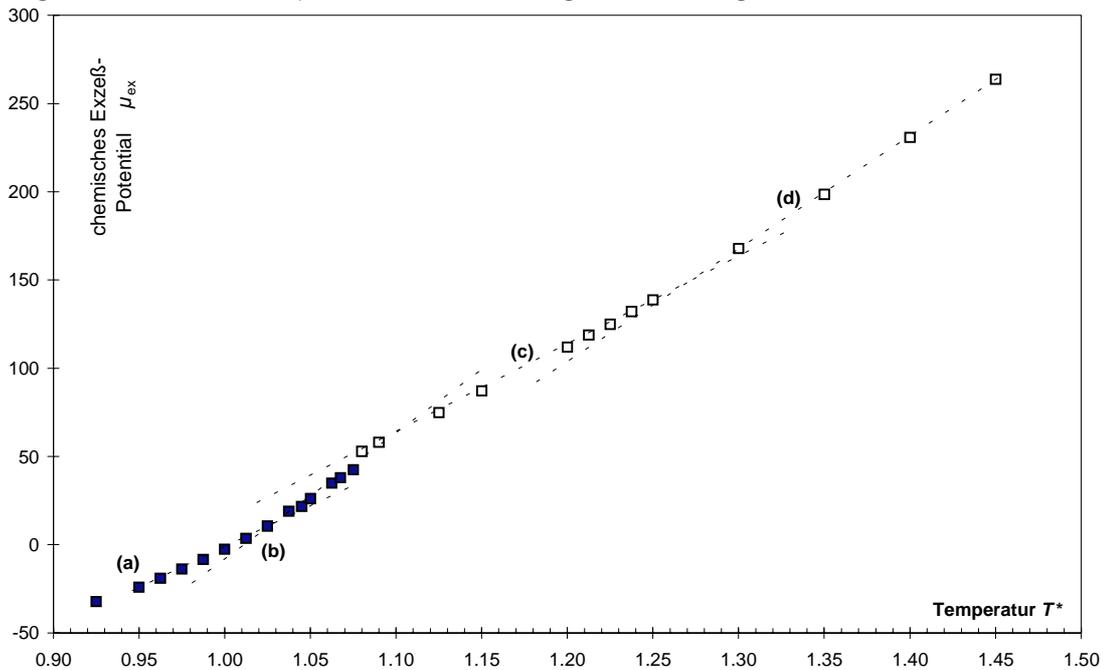


Abb. 3.51: Chemisches Exzeß-Potential μ_{ex}

Beschreibung der Phasenstruktur in der lamellaren Region

Im Bereich zwischen $T^*=0.90$ und $T^*=1.075$ bilden sich im System stabile schichtartige Strukturen aus. Diese Schichten durchspannen fast immer die gesamte Simulationsbox.

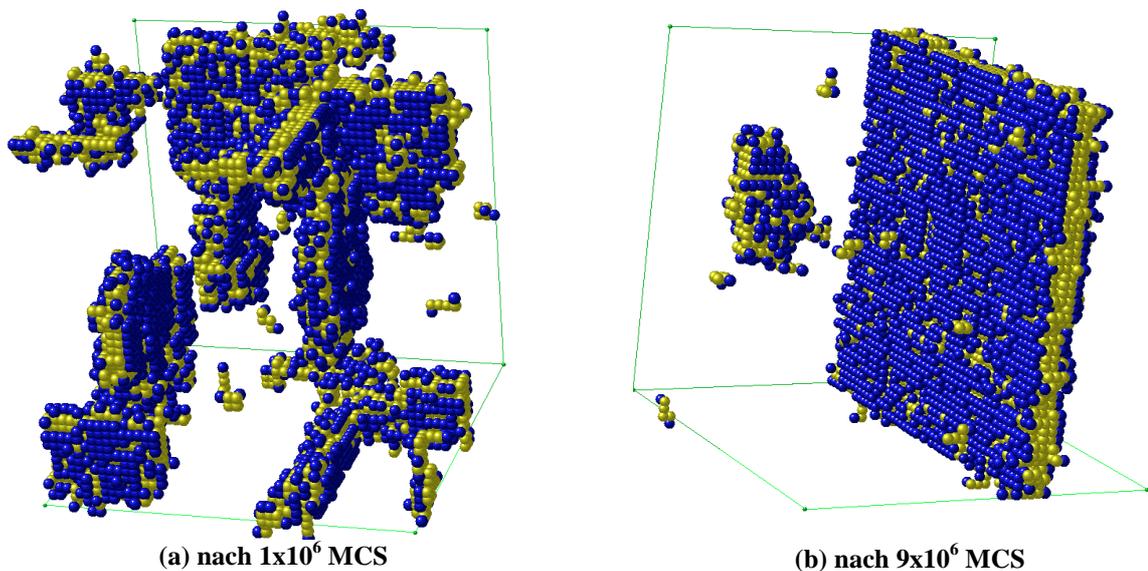


Abb. 3.52: Ausbildung einer kompakten Schicht bei $T^*=0.975$ (b) durch *self assembling* aus spontan entstehenden Schichtfragmenten (a) aus ursprünglich isotroper Konfiguration.

Ein Beispiel für Schichtsysteme ist das in Abbildung 3.52 dargestellte System bei $T^*=0.975$. Bei der Bildung der Schicht (Abb. 3.52a) entstehen zunächst mehrere große schichtartige Cluster, die sich wieder auflösen, wenn einer der Cluster aufgrund seiner Größe die Simulationsbox durchspannt. Der innere hydrophobe Bereich der Schichten ist sehr dicht gepackt. Nur in unmittelbarer Nähe des Phasenübergangs von der lamellaren zur tubulären Phase lassen sich Perforationen in den Schichten nachweisen. Eine Schicht, die über die Phasenübergangstemperatur hinaus erhitzt wird, kann beträchtliche lokale Durchbrüche aufweisen, die aber wieder ausheilen (Anhang 3A).

Die mittlere Dicke einer Schicht in der lamellaren Phase ist geringer als die Länge eines Moleküls in gestreckter Konformation (Abb. 3.53) und verringert sich wenig mit steigender Temperatur T^* .

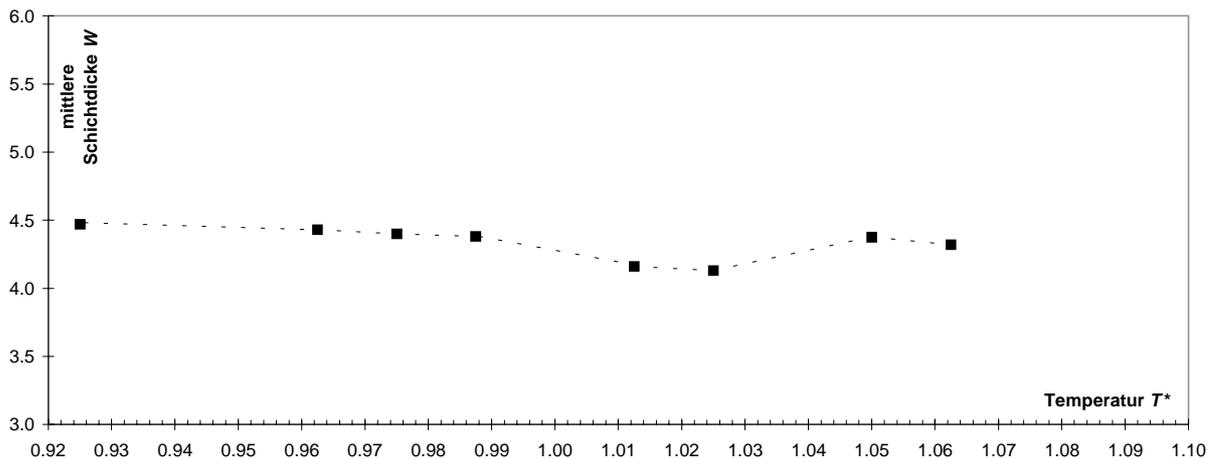


Abb. 3.53: Mittlere Dicke der durchspannenden Schicht.

Aus den Resultaten der durchgeführten Simulationen konnte keine ausgeprägte Abhängigkeit der Schichtdicke von der Temperatur festgestellt werden. Offensichtlich überlagern sich hier zwei bezüglich der Schichtdicke gegenläufige Prozesse. Einerseits nimmt die mittlere Anzahl der Moleküle pro Schicht ab, das wird aber, vor allem in der Nähe des Übergangs zu nichtlamellaren Strukturen, durch das temperaturbedingte Aufrauen der Schichtoberfläche kompensiert. Hierbei ist zu beachten, daß bei den höheren Temperaturen um $T^*=1.05$ bereits Cluster mit nichtlamellarer Struktur in Kontakt zur Schicht treten und teilweise verschmelzen, wodurch die Klassifizierung der Zugehörigkeit der Moleküle zur Schicht erschwert wird.

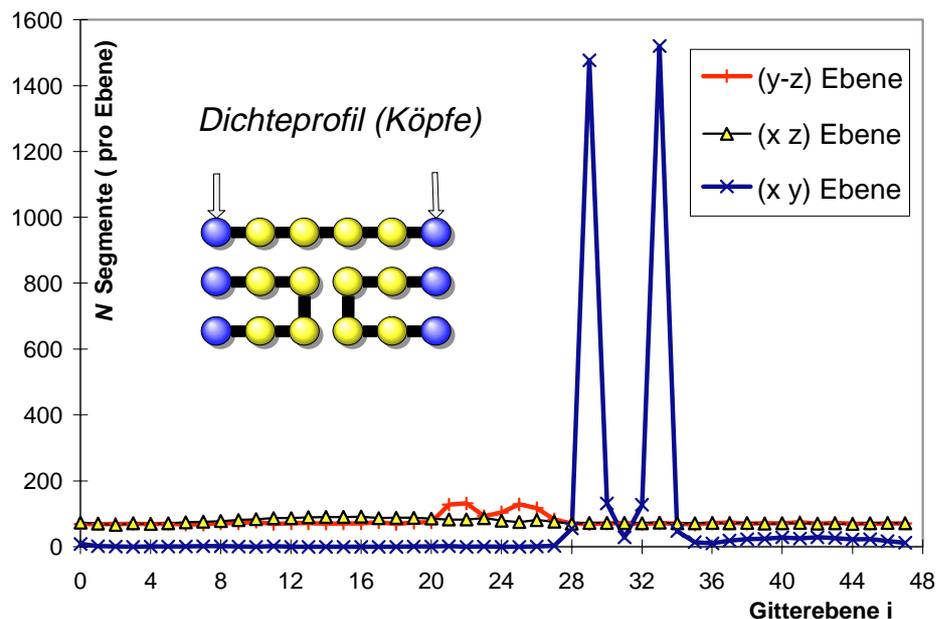


Abb. 3.54: Dichteprofil der hydrophilen Kopfsegmente einer Konfiguration bei $T^*=0.975$. Eine Schicht liegt bei Gitterebene x,y mit $Z=31$ und ein Schichtabschnitt bei Gitterebene y,z mit $Y=23$.

Im einzelnen wurde die Klassifikation wie folgt durchgeführt. Die Analyse der Anzahl von Segmenten pro Ebene im Simulationsgitter ergibt bei lamellaren Systemen ein charakteristisches Bild (siehe Abb. 3.54).

Die Entwicklung des Kopfdichteprofiles gibt anhand der beiden Peaks für die Kopfsegmente Auskunft über die räumliche Position der Schicht im Simulationssystem. Anhand der daraus abgelesenen Schichtgrenzen werden aus allen Datensätzen kartesischer Koordinaten von Schnappschüssen (nach jeweils 10^5 MCS) die Schichtstrukturen herausgeschnitten. An den herausgeschnittenen Schichten wurden alle folgenden Analysen durchgeführt.

Die Untersuchung der mittleren Anzahl der Moleküle, aus denen die Schichten gebildet werden, ergibt eine klare Abnahme mit steigender Temperatur T^* (Abb. 3.55). Dieser Verlauf wird begleitet von einem Anwachsen der mittleren Anzahl freier Monomere im Volumen.

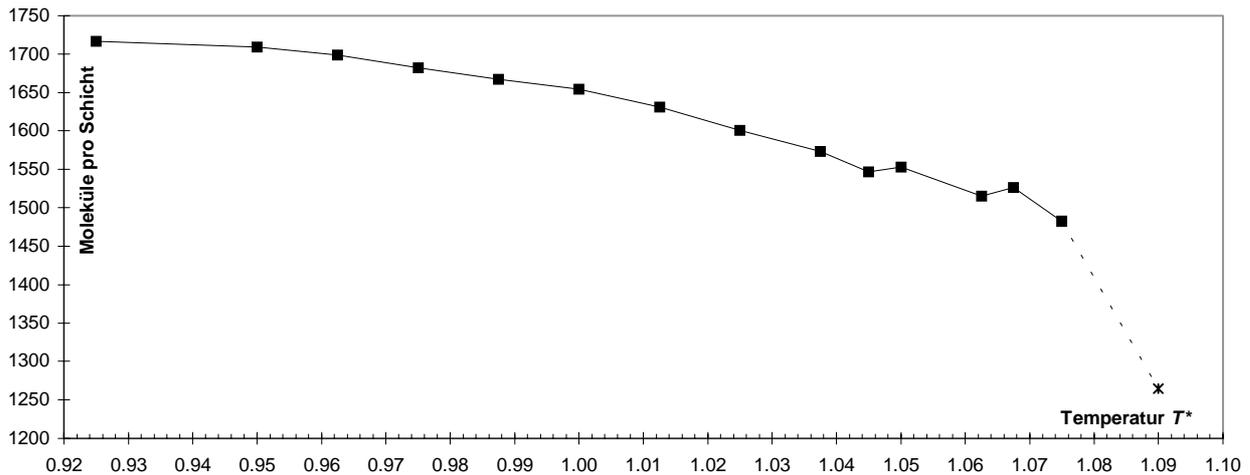


Abb. 3.55: Anzahl Moleküle in den Schichtstrukturen

Interessant ist das Verhalten einer Schicht, die über die Übergangstemperatur hinaus erhitzt wurde ($T^*=1.09$). Obwohl die Schicht als solche erhalten bleibt und starken Fluktuationen ihrer Form unterworfen ist, erhöht sich der Monomerenanteil auf den bei dieser Temperatur zu erwartenden Wert, was mit einer starken Abnahme der Molekülanzahl in der Schicht verbunden ist. Betrachtet man die Fluktuation dieser Größe (Abb. 3.56), läßt sich erkennen, daß die Molekülanzahl in den Schichten hin zum Übergangspunkt immer stärkeren Schwankungen unterworfen ist.

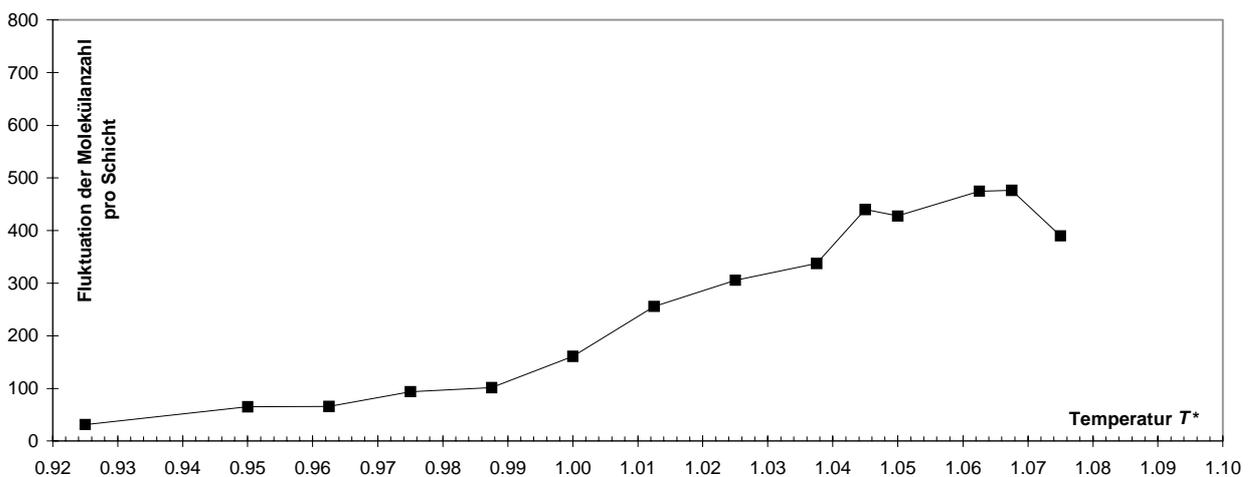


Abb. 3.56: Fluktuation der Anzahl der Moleküle in der durchspannenden Schicht

Eine interessante Fragestellung bei den behandelten Systemen ergibt sich aus der Möglichkeit der Moleküle, eine gestreckte bzw. gefaltete Konformation einzunehmen. Im verwendeten Modell werden die beiden Konformationen energetisch nicht unterschieden. Die entstandenen Schichtstrukturen wurden daraufhin untersucht, ob die Moleküle die Schicht entlang ihrer

Normalen in gestreckter Konformation durchspannen oder nicht. Eine Analyse des Durchspanngrades in den Schichten zeigt folgendes Bild (Abb. 3.57). Bei den niedrigsten untersuchten Temperaturen durchspannen ca. 41% der Moleküle die Schicht in gestreckter Konformation. Der Anteil der durchspannenden Moleküle ist temperaturabhängig. Bei $T^*=1.045$ liegt ein Sprung in dieser Eigenschaft vor. In einer überhitzten Schicht ($T^*=1.09$) verringert sich der Anteil der durchspannenden Moleküle weiter.

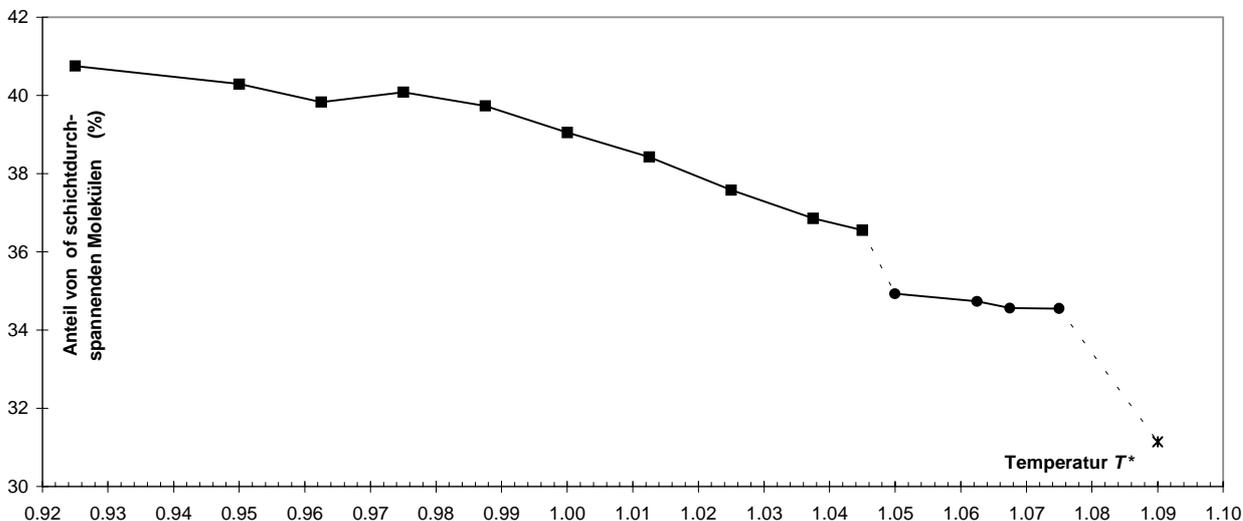


Abb. 3.57: Anteil der schichtdurchspannenden Moleküle in %

Die Fluktuationen des Durchspanngrades (Abb. 3.58) wachsen mit der Temperatur und zeigen einen Peak bei $T^*=1.05$, also etwa dort, wo sich bei der Auftragung der Anzahl (vgl. Abb. 3.57) der durchspannenden Moleküle eine Stufe befindet. Die Form des Kurvenverlaufs zeigt starke Abweichungen von der Linearität.

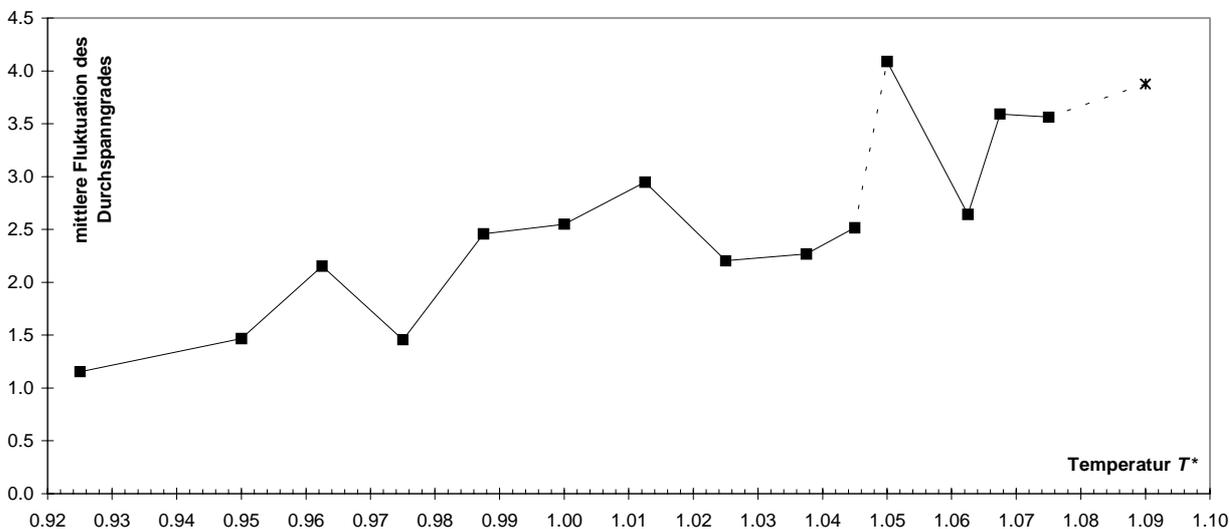


Abb. 3.58: Fluktuation des Anteils schichtdurchspannender Moleküle

Bei der weiteren Untersuchung des Durchspanngrades wurde die Frage gestellt, ob die Moleküle in gestreckter Konformation homogen in der Schicht verteilt sind oder eine Clusterung in Regionen durchspannender und nichtdurchspannender Moleküle aufweisen. Im hydrophoben Kern aufgeschnittene Schichten sind in Abbildung 3.59 dargestellt. Das Auftreten von Löchern in der Schicht bei höheren Temperaturen ist deutlich zu erkennen. Ein Unterschied in der Clusterung ist aus der visuellen Inspektion nicht direkt abzuleiten.

Zur Klärung dieser Frage wurden aus einer längeren Sequenz von während der Simulation erzeugten kartesischen Koordinatensätzen jeweils Ebenen herausgeschnitten. In jeder Ebene wurden die Moleküle nach ihrer Konformation klassifiziert (vgl. Abb. 3.59). Danach erfolgte die Bestimmung des 1D-Strukturfaktors für jede Ebene. Die erhaltenen Strukturfaktoren für

die x - und y -Richtung $S(q)=S(q_x=q, q_y=0)$ bzw. $S(q)=S(q_y=q, q_x=0)$ wurden für jeden Temperaturpunkt über einen Bereich von 5×10^6 Monte-Carlo-Schritten gemittelt. Die Strukturfaktoren der Verteilung schichtdurchspannender Moleküle sind für ausgewählte Temperaturen in Abbildung 3.60 angegeben.

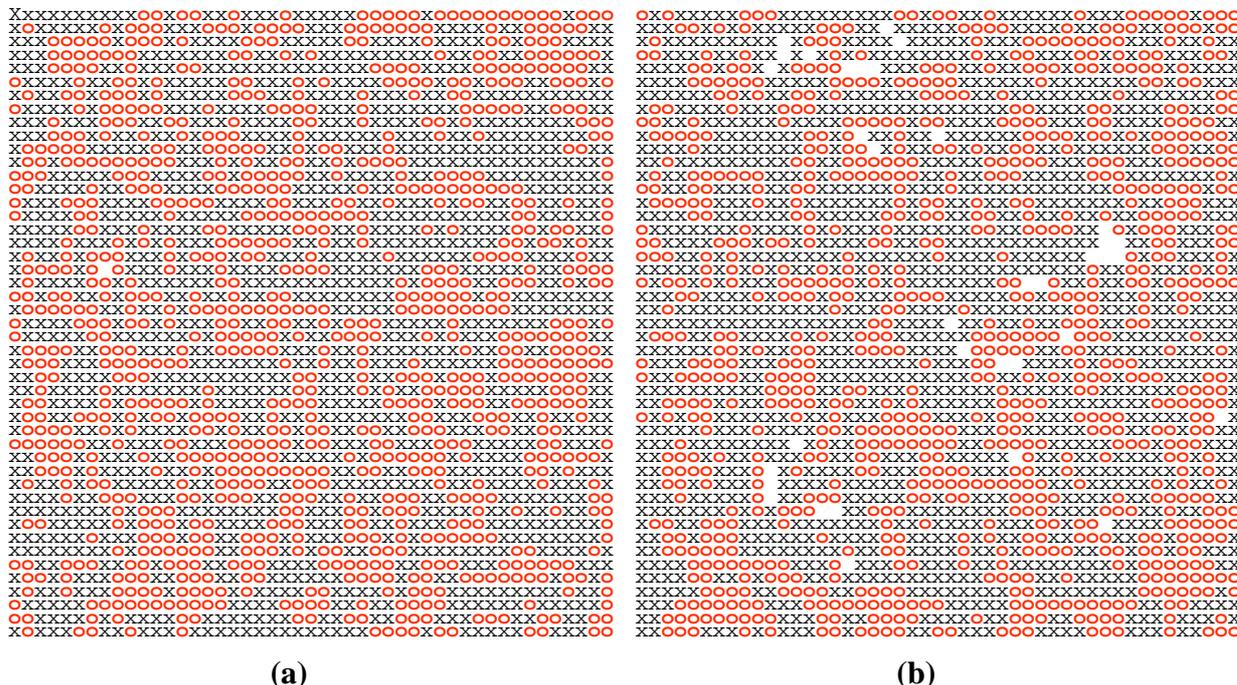


Abb. 3.59: Visualisierung des Auftretens schichtdurchspannender Moleküle (o) bzw. von U-förmigen Molekülen (x) bei $T^*=0.95$ (a) und $T^*=1.0625$ (b).

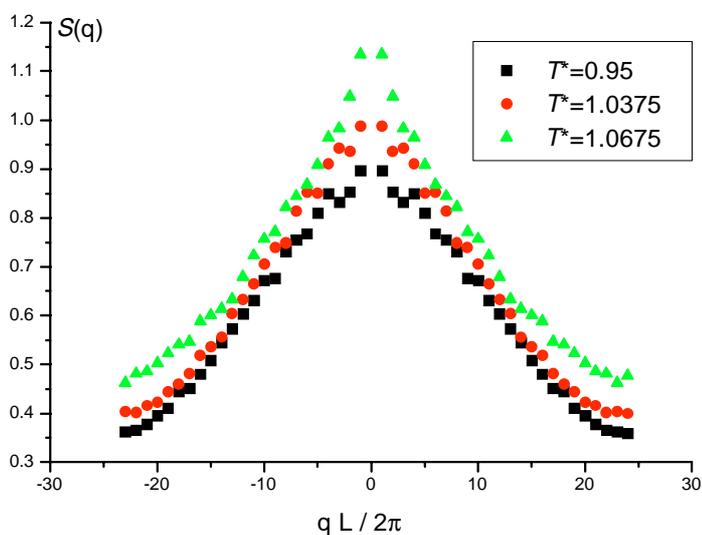


Abb. 3.60: Strukturfaktor $S(q)$ für die Schichtebene bezüglich der Verteilung von schichtdurchspannenden Bolaamphiphilen.

Aus den Strukturfaktoren für die einzelnen Temperaturen T^* ist zu erkennen, daß die Kurven bei höheren Temperaturen (z.B.: $T^*=1.0675$ in Abb. 3.59) eine höhere Intensität bei kleineren q -Werten zeigen. Um zu prüfen, inwieweit sich die Korrelationslängen mit steigender Temperatur T^* tatsächlich vergrößern, wurden die Quadrate der Korrelationslängen ξ^2 durch den Fit der Meßpunkte mit einer Lorentz-Kurve (Abb. 3.61a) bzw. Gauß-Kurve (Abb. 3.61b) bestimmt. Bei der Gaussverteilung $y \propto e^{-2x^2/w^2}$ wird die Halbwertbreite w als Maß für die Korrelationslänge verwendet. Hier läßt sich erkennen, daß der stufenartige Abfall (Abb. 3.57) in der Anzahl der durchspannenden Moleküle mit einem Sprung in der mittleren Korrelationslänge der auftretenden Cluster durchspannender Moleküle verbunden ist. Aus der

Visualisierung der herausgeschnittenen Ebenen kann man erkennen, daß etwa bei dieser Temperatur ($T^*=1.045$) die Perkolationschwelle der Cluster durchspannender Moleküle überschritten wird.

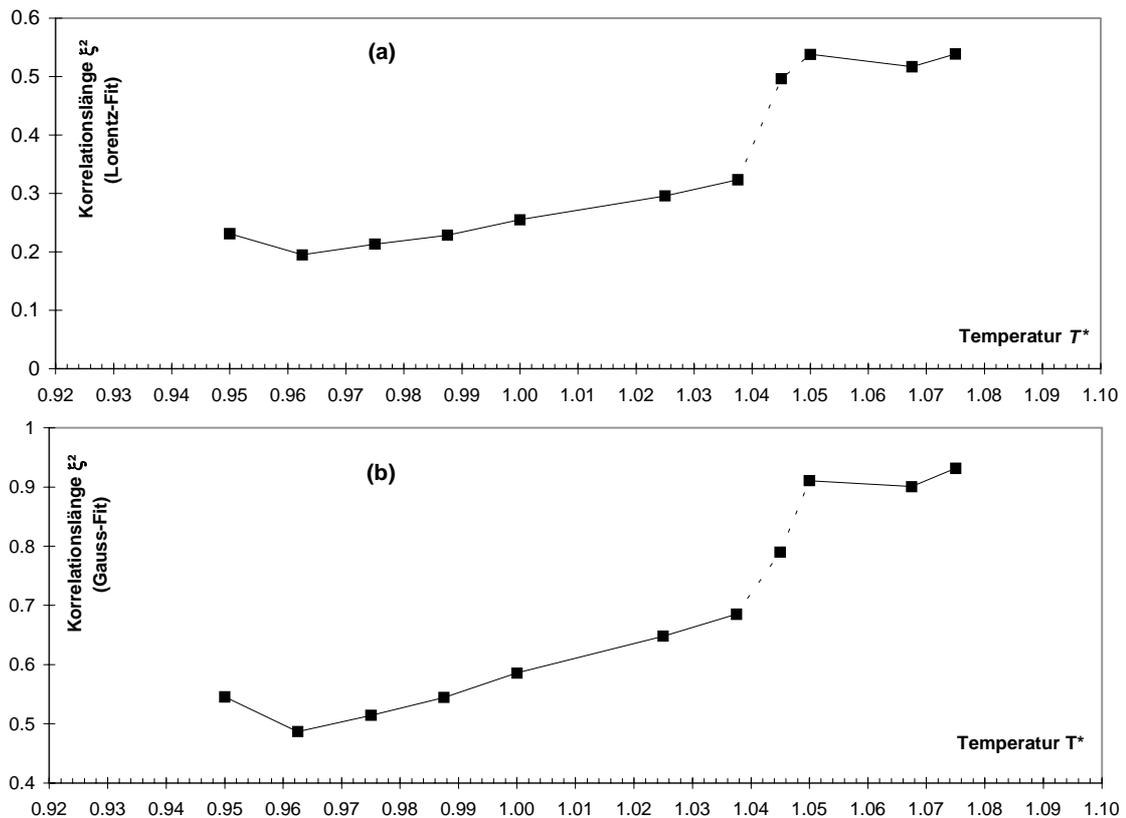


Abb. 3.61: Auftragung der Korrelationslängen aus Lorentz-Fit (a) bzw. Gauss-Fit (b) gegen T^*

Der Sprung in der mittleren Korrelationslänge liegt außerdem genau bei der Temperatur $T^*=1.045$, bei der der erste Peak im Verlauf von C_v gegen T^* (Abb. 3.47) auftritt.

Phasenstruktur in der tubulären Region und der Cluster-Region

Die nach dem Zusammenbruch der Schichten mit steigender Temperatur T^* zunächst entstehenden kompakten Aggregate bei Systemen zwischen $T^*=1.125$ und $T^*=1.1$ sind bei weiterer Erhöhung von T^* starken Dichtefluktuationen unterworfen. Nach dem Aufbrechen der Schichtstrukturen (Perkolation in 2 Gitterrichtungen) erreicht das System zunächst eine Region, die durch tubuläre Aggregate gekennzeichnet ist. Diese Aggregate (Abb. 3.62a) durchspannen das Simulationssystem in einer Gitterrichtung.

Bei noch höherem T^* bricht die Perkolation während der Simulation teilweise zusammen, es bilden sich dann kompakte Aggregate mit wechselnden Formen (Abb. 3.62b). Charakteristisch für diese Strukturen ist, daß die Aggregate in diesem Temperaturbereich kompakt bleiben. Durch Abkühlung können aus diesen tubulären Strukturen reversibel zylindrische, mit Wasser gefüllte Röhren erhalten werden, deren Wände eine klar definierte Mono- bzw. Bischichtstruktur aufweisen. Eine Reihe solcher Strukturen ist im Anhang 3 bei den Untersuchungen zu Metastabilitätseffekten angegeben.

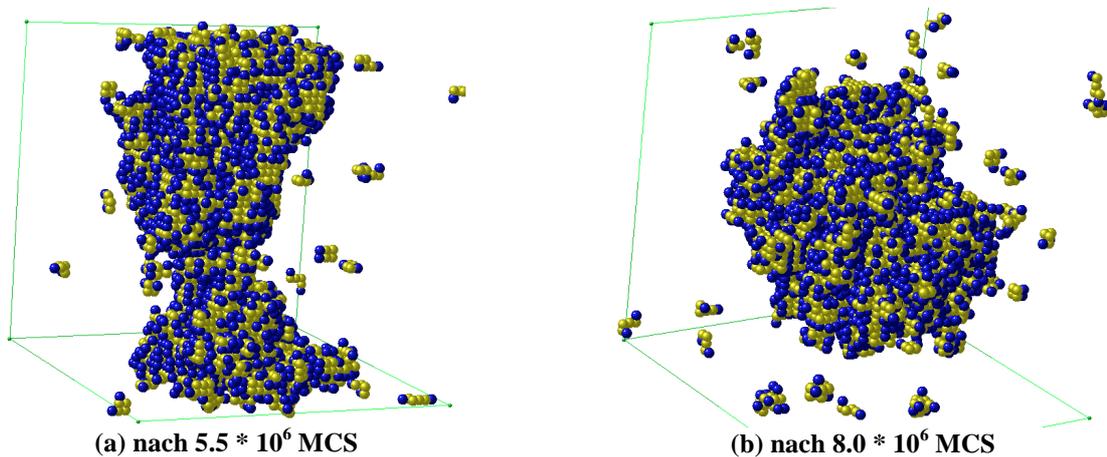


Abb. 3.62: Tubuläre Aggregate bei $T^*= 1.09$ (a) und Zusammenbruch der Perkolation bei $T^*=1.125$ (b).

Die untersuchten Systeme verlieren im Anschluß an die tubuläre Phase bei weiterer Erhöhung von T^* ihre Kompaktheit, es entstehen kleinere Aggregate (Abb. 3.63) mit charakteristischer Größenverteilung für jede Temperatur (Abb. 3.64). Die Moleküle bilden eine Vernetzung in allen Raumrichtungen aus, mit höherer Temperatur werden die Aggregate immer „dünner“.

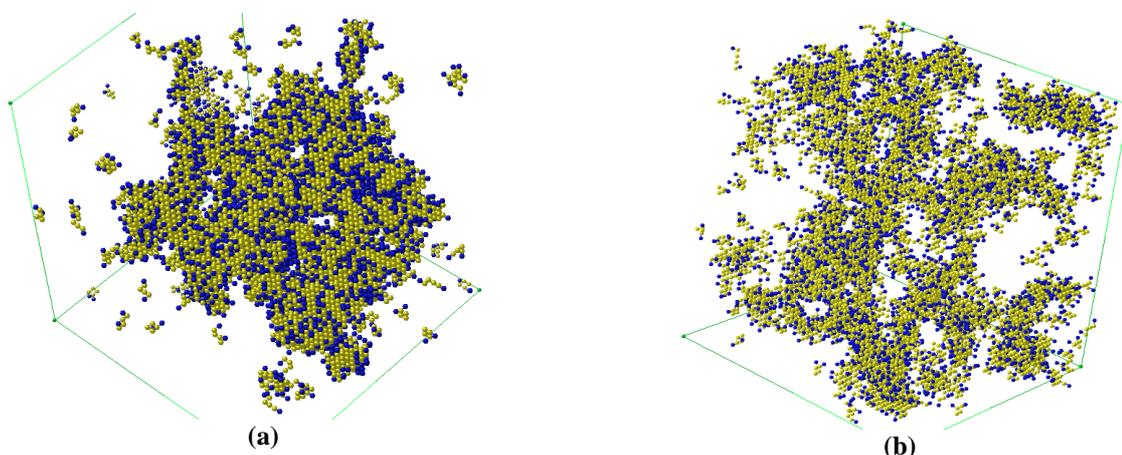


Abb. 3.63: Bildung vernetzter Clusterstrukturen bei $T^* = 1.225$ (a) und deren Zerfall bei $T^*=1.45$ (b).

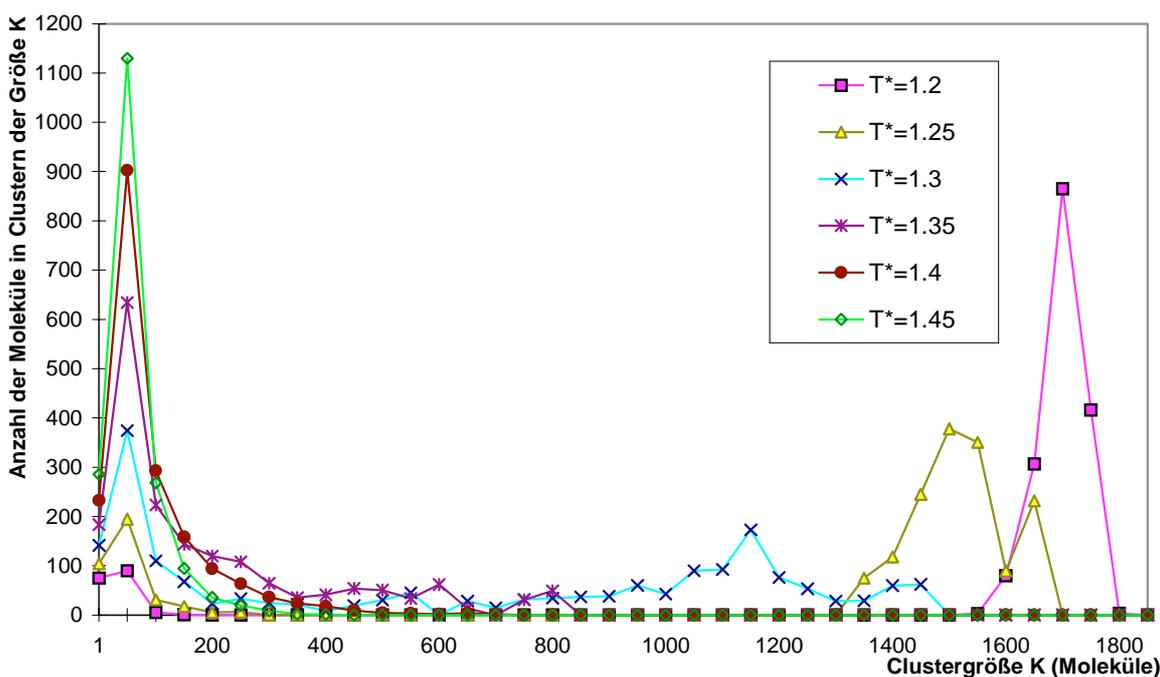


Abb. 3.64: Clustergrößenverteilung für ausgewählte Temperaturen T^* .

Beim Übergang von kompakten tubulären Strukturen zur 3-dimensionalen Clusterverteilung wird die Perkolationschwelle überschritten, da die Aggregate in der tubulären Phase das System nur in einer Richtung durchspannen. Im Gegensatz zum Übergang von lamellaren zu tubulären Strukturen lassen sich bei diesem Übergang keine Metastabilitätsphänomene nachweisen.

Da die Simulationen der Bolaamphiphilen bei gleicher Segmentdichte wie die Simulationen der 3-segmentigen Amphiphilen durchgeführt wurden, läßt sich der Einfluß der zusätzlichen Bindung auf den Phasenverlauf untersuchen. Wenn man die Energie vergleicht, fällt auf, daß die mittlere Energie pro Molekül in der Schicht bei den Bolaamphiphilen generell niedriger liegt als bei den 3-segmentigen Amphiphilen bei gleicher Temperatur T^* . Wenn die Schicht nicht mehr vorhanden ist (nach dem Phasenübergang), ist die Energie pro Molekül in den Systemen aus 3-segmentigen Amphiphilen niedriger. Die Dicke der Schichten ist bei den den 3-segmentigen Amphiphilen bei gleicher Segmentdichte grundsätzlich niedriger als bei den Systemen bolaamphiphiler Moleküle.

3.7. Mischungen 3-segmentiger Amphiphile mit 6-segmentigen Bolaamphiphilen

Biologische Membranen sind Mischungen aus verschiedenen Lipiden und enthalten zusätzliche funktionelle und strukturelle Komponenten wie z. B. Proteine, Peptide, Steroide und Fettsäuren. Eine lokale laterale Organisation von Lipiddomänen wurde nachgewiesen. Diese Effekte können die Funktion und Aggregation von Membranproteinen durch Veränderung der Membrandicke bzw. Fluidität beeinflussen /143-145/. Das Simulationsprogramm MCC2 wurde auf die Möglichkeit von Mischungsuntersuchungen hin ausgelegt. Es war daher von Interesse, wie sich Mehrkomponentensysteme in den Gittersimulationen verhalten.

Durch eine weitere Serie von Simulationen wurden Mischsysteme untersucht, die sowohl 3-segmentige Amphiphile als auch 6-segmentige Bolaamphiphile (in Wasser) enthalten. Die Untersuchungen dieser ternären Mischungen erfolgten bei drei ausgewählten reduzierten Temperaturen T^* , wobei die Mischungsverhältnisse laut Tabelle 3.5 verwendet wurden. Das bei den bisher vorgestellten Simulationen eingeführte Wechselwirkungsschema wurde beibehalten. Die Wechselwirkungen bestehen aus repulsiven *nearest neighbour*-Wechselwirkungen zwischen hydrophoben Kettensegmenten und Wasser bzw. hydrophilen Kopfsegmenten. Die beiden Komponenten unterscheiden sich nur in der Verknüpfung der terminalen Ketten-segmente. Die Simulationsreihen für die Mischungen wurden bei den Temperaturen $T^*=0.9875$, $T^*=1.025$ und $T^*=1.05$ durchgeführt, das Ziel bestand in der Untersuchung des Mischungsverhältnisses auf die Schichtstrukturen. Bei der niedrigsten Temperatur ($T^*=0.9875$) liegen die beiden reinen Systeme bei 10 Vol% in der lamellaren Phase vor, während bei den höheren Temperaturen ($T^*=1.025$ und $T^*=1.05$) nur noch die bolaamphiphilen Moleküle eine Schicht bilden. Alle Systeme wurden aus einer isotropen Verteilung der Komponenten gestartet. Die Einstellung der isotropen Verteilung erfolgte durch einen Vorlauf mit 10^6 MCS unter athermischen Bedingungen ($\epsilon^*=0$, $T^* = \infty$). Die Systeme wurden aus der isotropen Verteilung in einem Schritt auf die jeweilige Simulationstemperatur T^* abgekühlt und dann mindestens 1.4×10^7 MCS simuliert. Nach der Relaxation ins Gleichgewicht lieferte jede Einzelsimulation mindestens 300 und maximal 500 Konfigurationen für Meßwerte mit einem Intervall von 10^5 MCS. Bei einer Reihe von Simulationen entstanden stabile Schichten, die mit Molekülen in der Lösung im Gleichgewicht stehen. Typische Konfigurationen für jede der einzelnen Simulationen sind im Anhang 4 abgebildet. Aus diesen Abbildungen wird deutlich, daß bei den beiden höheren Temperaturen T^* ein Übergang von lamellaren zu nichtlamellaren Strukturen in Abhängigkeit von der Konzentration stattfindet.

Die Beobachtungen lassen zunächst die folgende Aussage zu: Die „Verdünnung“ eines Systems von bolaamphiphilen Molekülen in Wasser in der Schichtphase durch 3-segmentige

Amphiphile beeinflusst die Schichtstabilität. Die Schicht wird instabil und verschwindet bei einem Mischungsverhältnis oberhalb von $X=0.6$ (X : Anteil 3-segmentiger Amphiphile) bei der Temperatur $T^*=1.025$ bzw. oberhalb von $X=0.4$ bei der höheren Temperatur $T^*=1.05$ völlig.

Tab. 3.5: Untersuchte Mischungsverhältnisse von 3-segmentigen Amphiphilen (3SEG) und 6-segmentigen bolaformen Amphiphilen (6SEG). Die Gesamtzahl der Segmente im kubischen Gitter der Kantenlänge $L=48$ bei 10 Vol% ist ebenfalls angegeben.

Anteil 3SEG	N (3SEG)	N (6SEG)	N Segmente
100.0%	3686	0	11058
80.0%	2949	369	11061
70.0%	2580	553	11058
60.0%	2212	737	11058
50.0%	1843	922	11061
40.0%	1475	1106	11061
30.0%	1106	1290	11058
20.0%	737	1475	11061
10.0%	369	1659	11061
0.0%	0	1843	11058

Bei der Darstellung der Abhängigkeit der Energie von der Konzentration wurde die mittlere Systemenergie durch die (konstante) Gesamtanzahl der Segmente geteilt. Der Verlauf der mittleren Energie pro Segment in Abhängigkeit vom Anteil der 3-segmentigen Amphiphilen in der Mischung ist in Abbildung 3.65 aufgetragen.

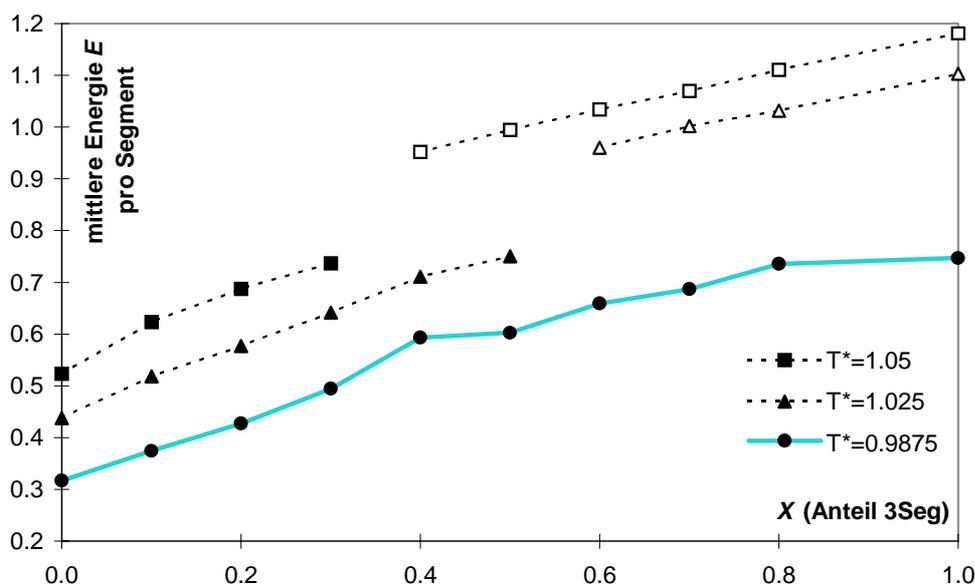


Abb. 3.65: Mittleren Energie pro Segment in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis von 3-segmentigen Amphiphilen (3SEG) mit Bolaamphiphilen (6SEG). Ausgefüllte Symbole: lamellaren Strukturen.

Der Verlauf der mittleren Energie pro Segment zeigt eine Stufe in den Bereichen, in denen nach Anhang 4 die lamellare Phase verschwindet. Aus der berechneten Wärmekapazität C_v (aus den Energiefluktuationen) sollten Hinweise auf Phasenübergänge abzuleiten sein. Die Auftragung der Wärmekapazität gegen das Mischungsverhältnis (Abb. 3.66) weist einige Peaks auf. In der $T^*=1.05$ - Kurve deutet sich ein Peak bei $X=0.3$ an, hier wären weitere Simulationen zur genaueren Bestimmung nötig. Außerdem ist der Wert von $C_{v,x}$ bei $X=0.1$ vergleichsweise hoch, die Konfigurationen dieser Simulation zeigen Schichtstrukturen mit „Löchern“ und starke Dichtefluktuationen in der Lösung. In der $T^*=1.025$ - Kurve wurde ein Peak der Wärmekapazität erfaßt, welcher im Bereich des „Sprungs“ der Systemenergie bei $X=0.6$ liegt. Im Bereich der Schichtphase ist ein starkes Anwachsen der Wärmekapazität mit sinkendem X festzustellen. Bei der niedrigsten Temperatur $T^*=0.9875$ liegen die beiden

reinen Molekülspecies in der lamellaren Phase vor. Auffällig ist das Anwachsen der Wärmekapazität bei einem Mischungsverhältnis von $X=0.5$.

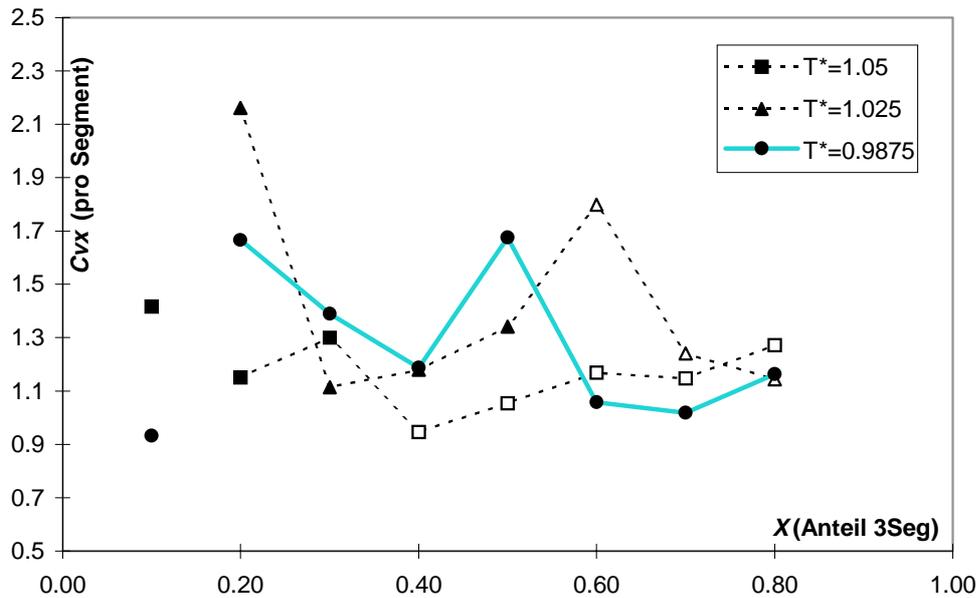


Abb. 3.66: Wärmekapazität C_{vX} in Abhängigkeit vom Mischungsverhältnis. Ausgefüllte Symbole entsprechen Meßpunkten in lamellarer Phase.

Da die beiden reinen Systeme bereits untersucht wurden, kann die Konzentrationsabhängigkeit der Exzeßenergie ΔE für die drei Temperaturen berechnet werden (Abb. 3.67).

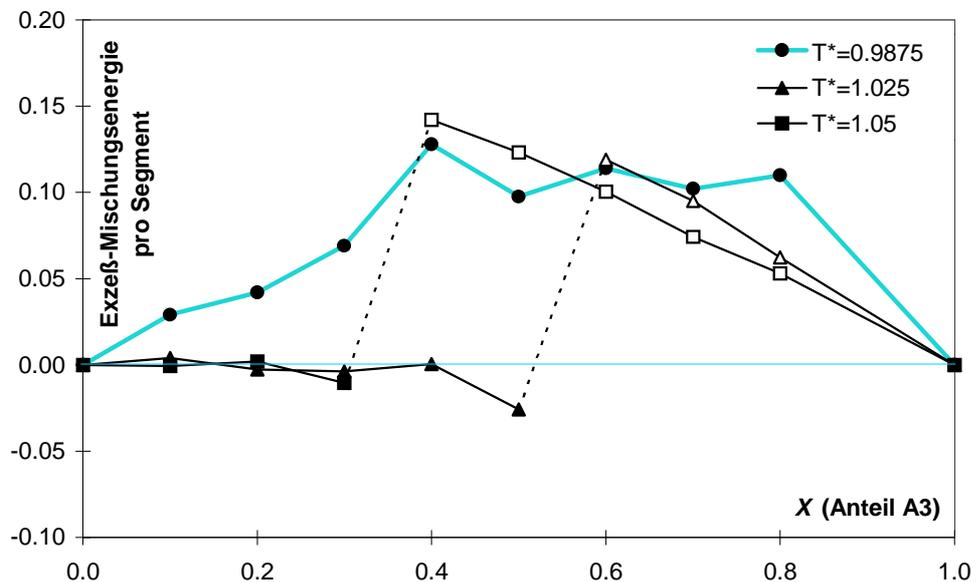


Abb. 3.67: Exzeß der mittleren Energie pro Segment ΔE in Abhängigkeit vom Anteil X der 3-segmentigen Amphiphilen im System.

Die Exzeßenergie ist positiv für den Fall der vollständigen Mischbarkeit beider Komponenten innerhalb der Schicht (bei $T^*=0.9875$). Sie ist für $T^*=1.025$ und $T^*=1.05$ nahezu gleich 0.

Die mittlere Rauigkeit R ist das Verhältnis der Segment-Solvens-Kontakte von zu Segment-Segment-Kontakten (Abb. 3.68). Auffällig ist ein schwaches lokales Maximum der mittleren Rauigkeit bei den niedrigeren Temperaturen ($T^*=0.9875$ und $T^*=1.025$) und dem Mischungsverhältnis $X=0.4$. Ein vergleichbarer, aber weniger ausgeprägter Kurvenverlauf ist im Energie/Konzentrations-Diagramm (Abb. 3.66) für $T^*=0.9875$ zu erkennen.

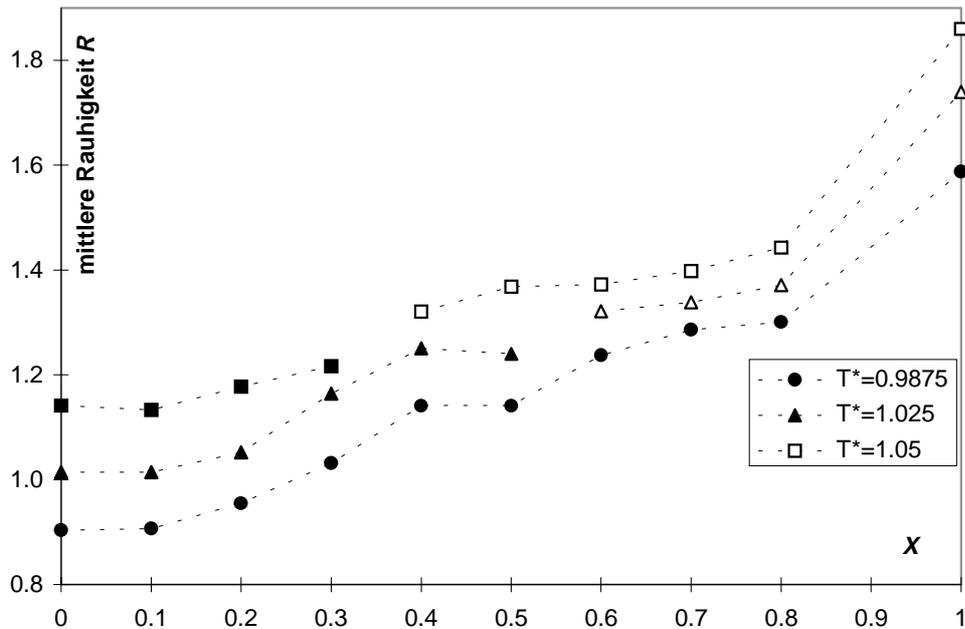


Abb. 3.68: Abhängigkeit der mittleren Rauigkeit vom Mischungsverhältnis

Im nächsten Schritt der Untersuchung wurden die Schichten extrahiert und analysiert. Die Bestimmung der Schichtdicken erfolgte einerseits durch Analyse der Dichteprofile aus dem Gesamtsystem und außerdem durch Berechnung der effektiven Schichtdicke aus den Koordinaten der Moleküle, welche die Schicht bilden. Für Abbildung 3.69 wurden die gefundenen Peaks der Segmentdichteprofile aller 8 Konzentrationen bei $T^*=0.9875$ transformiert, zentriert und als 3D-Plots dargestellt. Die durch *self-assembly* entstandenen Schichten variieren bei verschiedenen Simulation bezüglich ihrer Position und Ausrichtung in der Simulationsbox. Der Bereich des Abfalls der Schichtdicke zwischen $X=0.3$ und $X=0.5$ deckt sich mit der Lage des schwachen Peaks in der mittleren Rauigkeit des Systems (Abb. 3.68) bzw. der mittleren Segmentenergie (Abb. 3.65).

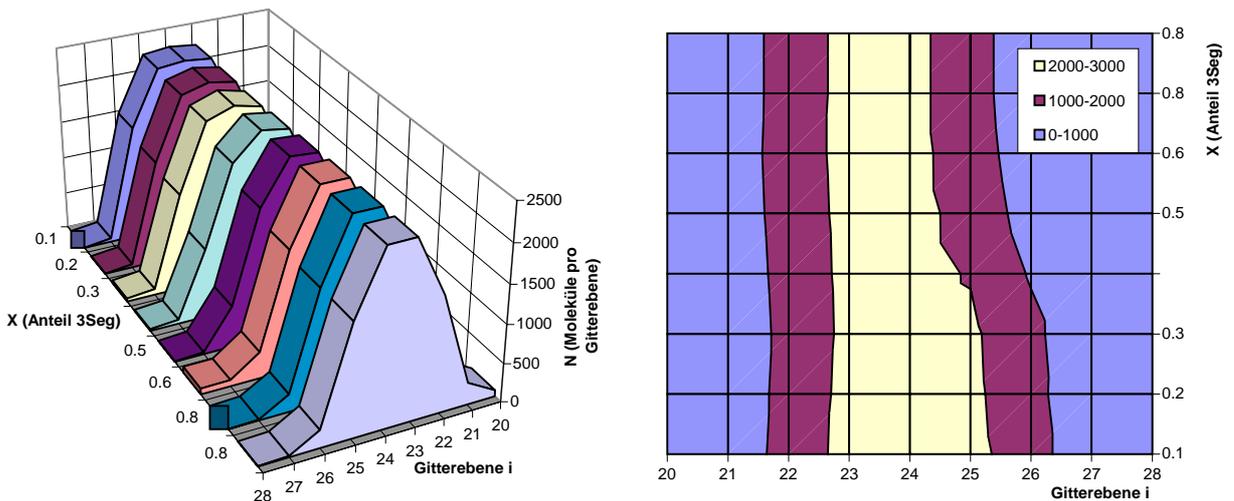


Abb. 3.69: Darstellung der Veränderung der Schichtdicken mit dem Mischungsverhältnis bei $T^*=0.9875$ durch Auftragung gemittelter Dichteprofile (links: Einzelwerte, rechts Höhenlinien).

Die Resultate für die Bestimmung der mittleren effektiven Schichtdicke D aus den Koordinaten von extrahierten Schichtclustern sind in der Abbildung 3.70 angegeben. Eine Verringerung der Schichtdicke bedeutet hier ein Anwachsen der Moleküldichte in der Lösung.

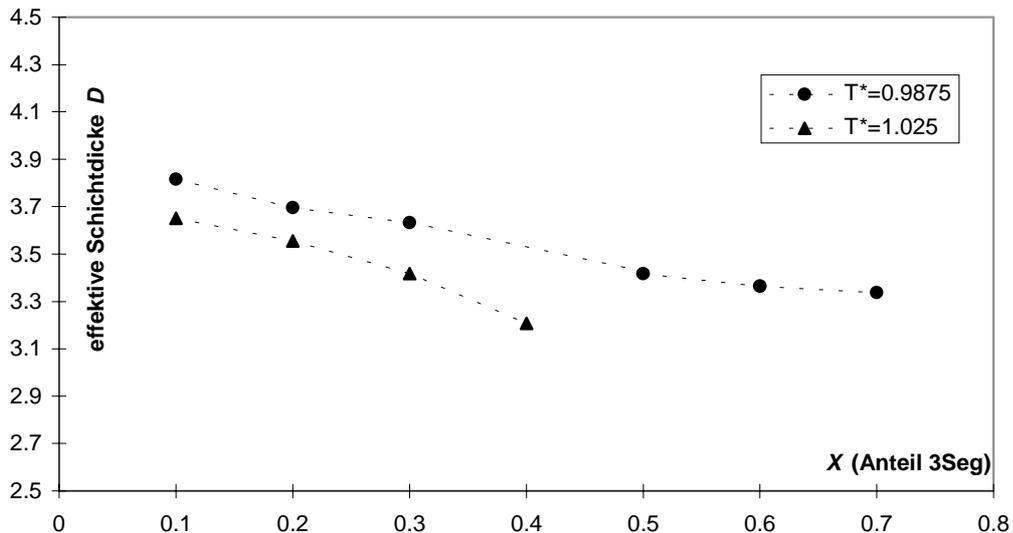


Abb. 3.70: Abhängigkeit der effektiven Schichtdicke D vom Mischungsverhältnis X

Es erfolgte außerdem die Zuordnung aller in den Schichten vorgefundenen 6-segmentigen Bolaamphiphilen bezüglich ihrer Konformation. Hierbei wurde untersucht, ob die beiden Kopfsegmente der Bolaamphiphilen verschiedenen Seiten der Membran zuzuordnen sind, was einer gestreckten Konformation mit Orientierung entlang der Schichtnormalen entspricht. Der Anteil von schichtdurchspannenden Molekülen ist in Abbildung 3.71 dargestellt. Aus der Abbildung ist zu entnehmen, daß der Anteil von „durchspannenden“ Konformationen der Bolaamphiphilen nicht oder sehr wenig vom Mischungsverhältnis abhängt. Außerdem ist eine Temperaturabhängigkeit klar zu erkennen. Verglichen mit den Systemen aus reinen Bolaamphiphilen (Abb. 3.57) ändert sich der Durchspanngrad bei den niedrigeren Temperaturen ($T^*=0.9875$ und $T^*=1.025$) nicht. Der Wert für $T^*=1.05$ liegt jedoch deutlich unter den Werten des reinen Systems. In unmittelbarer Nähe des Übergangs zwischen lamellarer und nichtlamellarer Phase (bei $T^*=1.025$, $X=0.5$) fällt der Durchspanngrad stark ab.

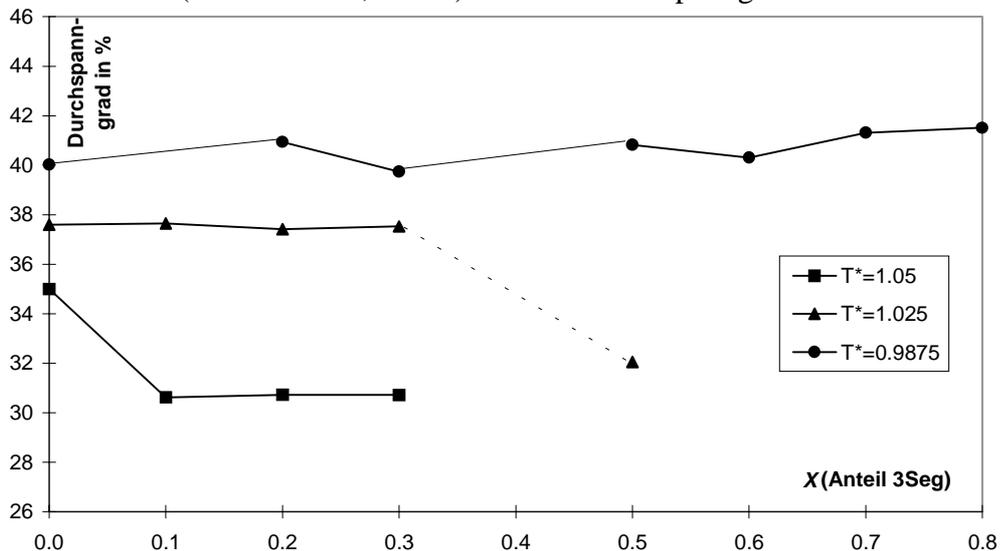


Abb. 3.71: Abhängigkeit des Anteils schichtdurchspannender Bolaamphiphile vom Mischungsverhältnis von 3-segmentigen Amphiphilen und 6-segmentigen Bolaamphiphilen

Bezüglich der Struktur der Schichten ist die Frage interessant, inwieweit die Konzentration jeder Molekülspecies in den Schichten von der Konzentration im Gesamtsystem abweicht. Dazu wurden für alle Simulationen die Mittelwerte der Anzahl jedes Molekültyps in den Schichten bestimmt (Abb. 3.72). Die höhere Löslichkeit der kurzkettingen 3-segmentigen Amphiphilen drückt sich in der Zusammensetzung der Schichten aus. Überproportional viele

Bolaamphiphile werden in die Schichten eingebaut. Anhand der visuellen Inspektion einer Sequenz von Konfigurationen läßt sich erkennen, daß bei den niedrigen Temperaturen (Abb. 3.72 a,b) sehr wenige Bolaamphiphile in der Lösung enthalten sind. Erst bei der höchsten Temperatur lösen sich die bolaamphiphilen Moleküle. In diesem Fall (Abb. 3.72 c) entspricht der Anteil an Bolaamphiphilen in der Schicht dem Mischungsverhältnis im System. Durch Erhöhung der Konzentration der 3-segmentigen Amphiphilen (Abb. 3.72 c, $X=0.3$) wird der Anteil der Bolaamphiphilen in der Schicht wieder erhöht.

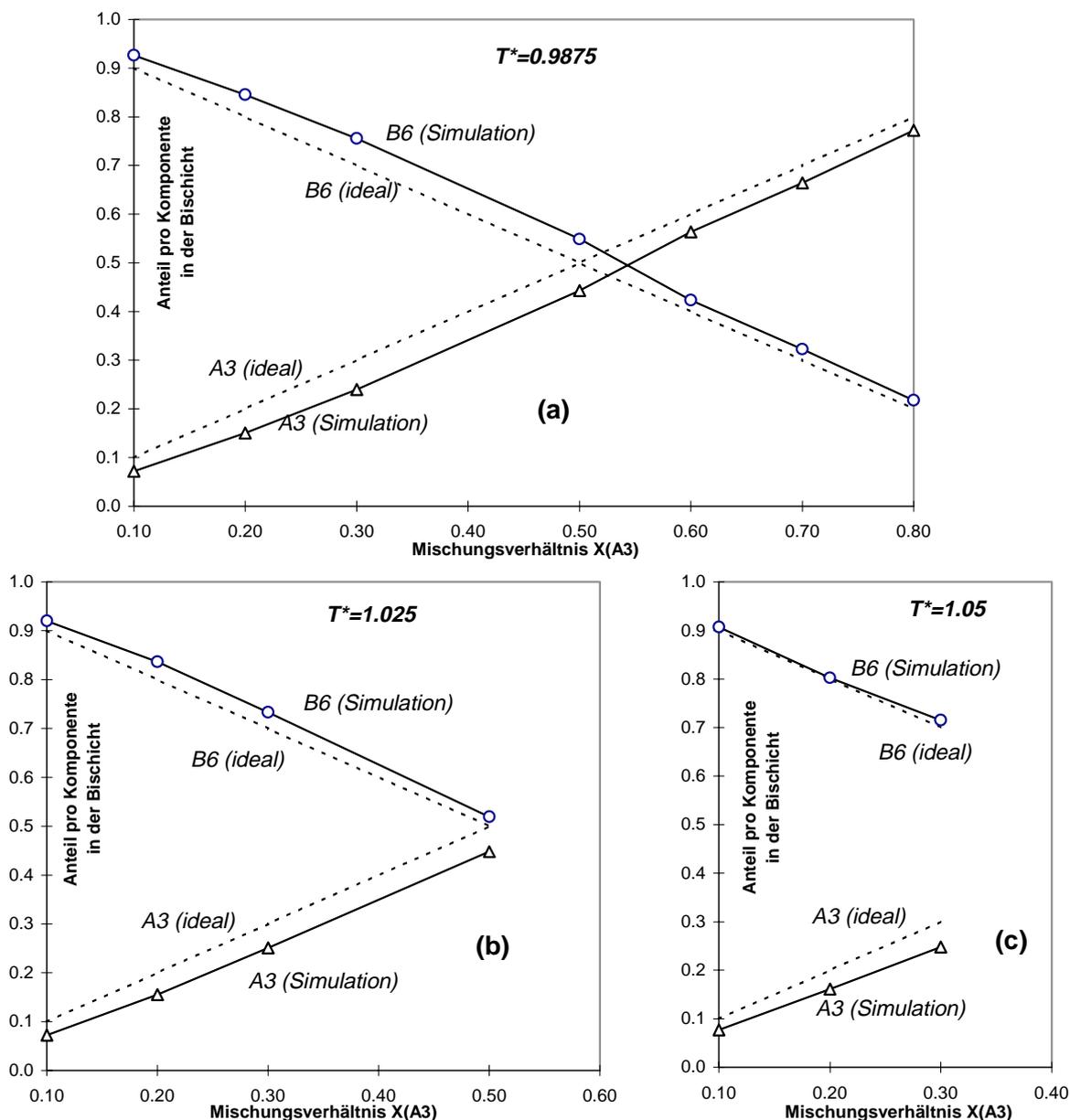


Abb. 3.72: Anteil von 3-segmentigen Amphiphilen (A3, Δ) und 6-segmentigen Bolaamphiphilen (B6, \circ) am Aufbau der Schichten in der lamellaren Phase bei (a) $T^*=0.9875$, (b) $T^*=1.025$ und (c) $T^*=1.05$. Die unterbrochenen Linien repräsentieren die ideale Zusammensetzung, die durchgezogenen Linien verbinden die Meßwerte.

Ein wichtiges Problem bei der Untersuchung von Mischungen ist die Frage, ob sich die Komponenten entmischen. In realen Systemen von Mischungen amphiphiler Substanzen findet man häufig ausgeprägte Entmischungserscheinungen [128-130], Ergebnisse von theoretischen Untersuchungen an Monoschichten [131] weisen auf das Vorkommen von entropiegetriebenen Entmischungen hin. Bei den hier untersuchten einfachen Modellen liegen keine Unterschiede in der Wechselwirkung zwischen den Segmenten verschiedener Molekülspecies vor. Falls eine Entmischung auftritt, ist sie durch die unterschiedliche

Konnektivität der Komponenten bedingt. Die Berechnungen erfolgten an extrahierten Ebenen aus der Mitte der durch *self-assembling* entstandenen Schichten. In Abhängigkeit von der „geschnittenen“ Molekülspecies erfolgte die Zuordnung von A (für 3-segmentiges Amphiphil) bzw. B (6-segmentiges Bolaamphiphil) für die Elemente der Gitterebene. Das Problem der lokalen Entmischung in der Schichtebene wurde dann durch Fouriertransformation der Positionskorrelation der Komponenten (A/A und B/B) untersucht. Dabei wurden die $N \times M$ Gitterplätze der extrahierten Ebene wie N Linien der Länge M und M Linien der Länge N behandelt und gemittelt. Die so erhaltenen Strukturfaktoren für die x - und y -Richtung $S(q)=S(q_x=q, q_y=0)$ bzw. $S(q)=S(q_y=q, q_x=0)$ wurden für jeden Meßpunkt (Einzelsimulation) über einen Bereich von 5×10^6 Monte-Carlo-Schritten gemittelt. Die unskalierten Strukturfaktoren S_{AA} und S_{BB} für $T^*=0.987$ sind in Abb. 3.73 gegenübergestellt. Aus der 3D-Darstellung des eindimensionalen Strukturfaktors für die B/B-Korrelationen (Abb. 3.74) bei $T^*=0.987$ läßt sich erkennen, daß die Intensität bei kleinen q -Werten bei $X=0.5$ und $X=0.6$ ansteigt und bei $X=0.7$ wieder abfällt.

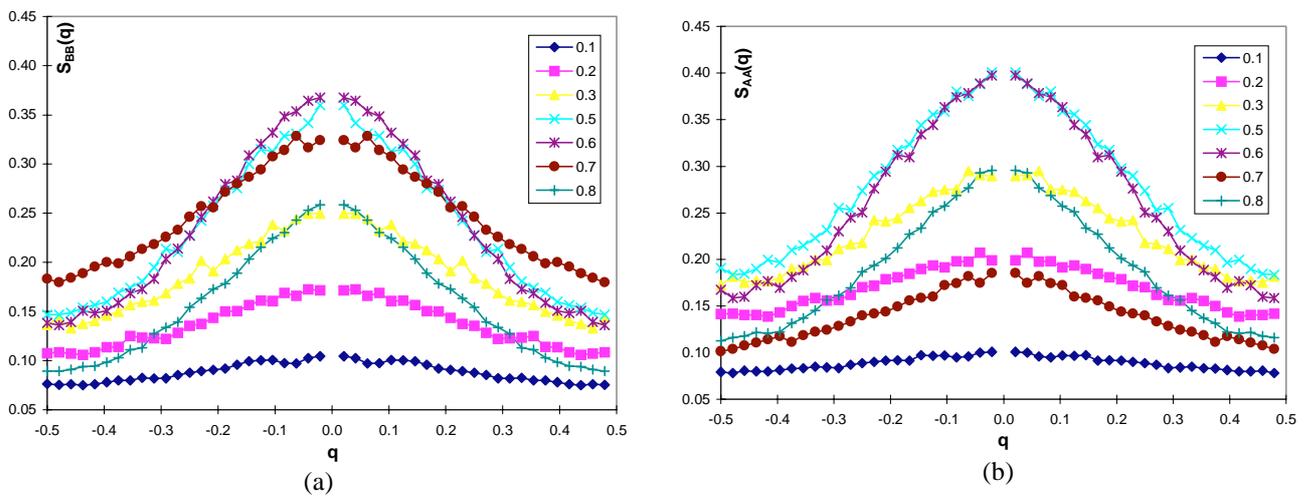


Abb. 3.73: Strukturfaktoren $S_{AA} (2\pi)^{-1}$ und $S_{BB} (2\pi)^{-1}$ in den Bischichten bei $T^*=0.987$ der B/B-Korrelation für 6-segmentige Bolaamphiphile (a) und A/A-Korrelation für 3-segmentige Amphiphile (b) in Abhängigkeit vom Anteil 3-segmentiger Amphiphiler.

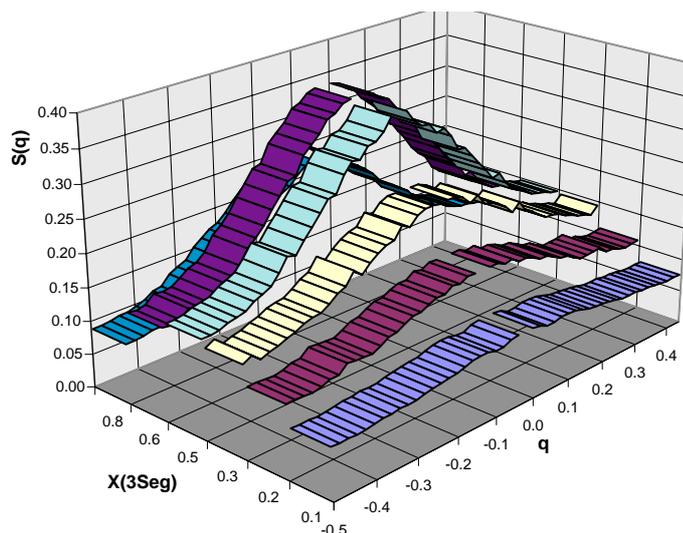


Abb. 3.74: Strukturfaktoren $S(q)_{B/B} (2\pi)^{-1}$ bestimmt bei $T^*=0.9875$ aus der B/B-Positionskorrelation in einer Bischicht aus 3-segmentigen Amphiphilen, aufgetragen gegen das Mischungsverhältnis im Gesamtsystem. Der Molenbruch der 3-segmentigen Amphiphiler ist als $X(3SEG)$ angegeben.

Zur Überprüfung dieser Beobachtung wurde versucht, Lorentz- und Gauss-Funktionen an die berechneten Punkte der Strukturfaktoren anzufitten. Durch Gauß-Fit konnten die besten Anpassungen erhalten werden, der erhaltene Parameter w ist als Maß für die Reichweite der

Korrelation aufgetragen (Abb. 3.75). Für die Mischungsreihe bei der niedrigsten Temperatur $T^*=0.987$ läßt sich die Aussage aufrechterhalten, daß in der Schichtebene eine Clustering auftritt. Allerdings ist die berechnete Korrelationslänge gering, möglicherweise gehen durch die eindimensionale Transformation des zweidimensionalen Problems Strukturinformationen verloren. Deshalb können bezüglich dieser Untersuchung nur grob-qualitative Aussagen getroffen werden. Außerdem wird anhand der Ergebnisse für die Fluktuationen der geometrischen und thermodynamischen Eigenschaften vermutet, daß die Prozesse, die zur Herausbildung von Domänen führen, eine sehr lange Relaxationszeit (bezogen auf die Monte-Carlo-Zeitskala MCS) besitzen /109/.

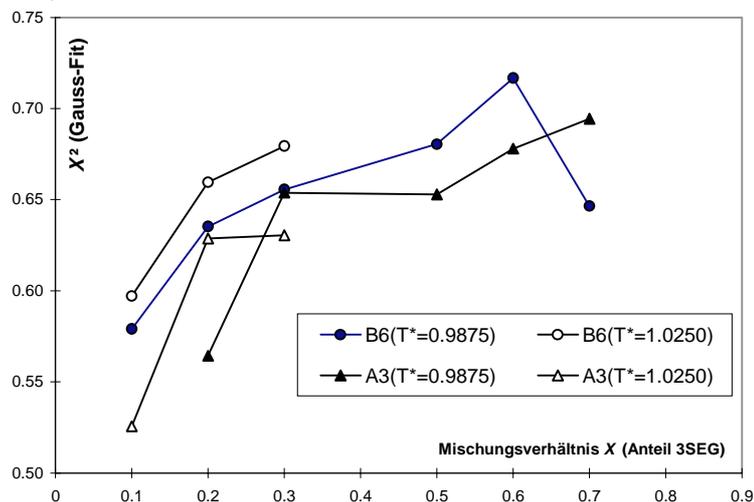


Abb. 3.75: Mittlere Korrelationslänge X^2 in Mischungen bei 2 unterschiedlichen Temperaturen T^* ; X^2 aus $S(q)$ durch Gauss-Fit; $S(q)$ bestimmt aus den Positionskorrelation A/A bzw. B/B . $A=3$ -segmentige Amphiphile, $B=6$ -segmentige Bolaamphiphile

3.8. Zusammenfassende Betrachtung der Simulationen

In diesem Kapitel wurde eine Reihe von Modellamphiphilen auf verschiedene Aspekte ihres Phasenverhaltens hin untersucht. Diese einfachen Modelle idealisierter Amphiphile erlauben ein umfassendes Studium ihrer Phaseneigenschaften durch Computersimulationen. Aus der Vielfalt der möglichen Problemstellungen im Zusammenhang mit Membranmodellen wurden

- niedrigdimensionale Systeme von 5-segmentigen kettenförmigen Molekülen mit attraktiver Segment-Segment-Wechselwirkung,
- 2-segmentige Moleküle in Wasser als Modelle einfachster amphiphiler Systeme,
- 3-segmentige Moleküle in Wasser als Modelle einfachster flexibler Amphiphile,
- 6-segmentige flexible Amphiphile in Wasser bei identischer Segmentkonzentration und Parametrisierung wie bei den 3-segmentigen Amphiphilen,
- 6-segmentige flexible Bolaamphiphile in Wasser bei identischer Segmentkonzentration und Parametrisierung wie bei den 3-segmentigen Amphiphilen sowie
- Mischungen aus 3-segmentigen flexiblen Amphiphilen und 6-segmentigen flexiblen Bolaamphiphilen in Wasser, ebenfalls bei gleicher Segmentkonzentration wie in den reinen Systemen

ausgewählt.

Bei den Untersuchungen der niedrigdimensionalen Systeme wurden 100 5-segmentige Ketten aus 4 hydrophoben Segmenten und einem hydrophilen Kopfsegment in einer Gitterebene mit der Länge $x=500$ und der Höhe $y=5$ betrachtet (Besetzungsdichte $\phi=0.2$). Während die Köpfe nur über eindimensionale Beweglichkeit verfügen (entlang der Grundlinie $y=0$), können sich die Kettensegmente in der gesamten Ebene bewegen, sofern es die Konnektivität erlaubt. Jede

Position der Gitterebene darf nur von einem Segment besetzt sein (*excluded volume condition*). Durch Veränderung der Stärke der attraktiven Wechselwirkung ε^* zwischen den Kettensegmenten im Bereich von -1.8 bis -4.0 (in Einheiten von $1/k_B T$) wurde bei den Einzel-simulationen jeweils eine spezifische Clusterverteilung erhalten. Die Erzeugung einer neuen Systemkonfiguration erfolgte durch Entfernen und Neuaufbau einer Molekülkette mittels *self avoiding random walk* (SAW). Bei starken attraktiven Wechselwirkungen ε^* zwischen -2.5 und -4.0 treten in Abhängigkeit von der Simulationsmethodik kristalline Blöcke auf. Wenn die Erzeugung einer neuen Konfiguration nur über lokale Verschiebungen einzelner Moleküle stattfindet, werden die kristallinen Cluster in vertretbarer Simulationszeit nicht aufgelöst. Die Einführung nichtlokaler Verschiebungen (Sprünge an beliebige Positionen) führt zur Herausbildung einzelner großer Cluster, deren innere Struktur bei steigender Wechselwirkung durch einen höheren Anteil an gestreckten und parallel ausgerichtete Ketten charakterisiert ist. Der Effekt der Clusteraggregation wäre auch durch Einführung von simultanen Verschiebungen ganzer Cluster erreicht worden, die Systemenergie ist bezüglich der Clusterpositionen invariant (oder wird niedriger, wenn sich vormals getrennte Cluster berühren). Im betrachteten Wechselwirkungsbereich ist mit steigender Anziehung der Segmente der Übergang von einem Zustand mit kleinen Clustern nichtkompakter Struktur ($-1.8 \leq \varepsilon^* < -2.3$) zu großen Clustern nichtkompakter Struktur ($-2.3 \leq \varepsilon^* < -2.5$) und dann zu einem großen kompakten Cluster mit vorwiegend paralleler Anordnung der Ketten zu erkennen. Aus der Wärmekapazität wird deutlich, daß dieser Übergang durch ein flaches Maximum begleitet ist, aber keinen ausgeprägten Peak aufweist. Bei Verlängerung der Ketten und bei Vergrößerung des Systems sollte der Kurvenverlauf in einen deutlichen Peak übergehen /122/.

Bei den weiteren Simulationen war die spontane Assoziation von amphiphilen Modellmolekülen zu geordneten Strukturen von Interesse, wobei jeweils eine ungeordnete Konfiguration vorgegeben wurde. Für diese Untersuchungen erfolgte ein Übergang auf 3-dimensionale Systeme, die Anzahl der Molekülsegmente wurde um etwa eine Größenordnung erhöht. Neben den *excluded volume*-Wechselwirkungen fand nur ein einziger Parameter zur Modellierung des hydrophoben Effektes Verwendung. Bei allen untersuchten Modellamphiphilen wurde in Voruntersuchungen grob bestimmt, in welchem Bereich der Konzentration und Wechselwirkungen Übergänge zwischen Phasenstrukturen auftreten, die auch für reale Amphiphile charakteristisch sind. Die Simulationen fanden im *NVT*-Ensemble statt, eine neue Systemkonfiguration entsteht durch Entfernen und Neuaufbau eines einzelnen Moleküls mittels *self avoiding random walk*. Zur Einschränkung des möglichen Parameterraums des Ensembles wurde folgende Strategie ausgewählt:

- bei allen Systeme werden unbesetzte Gitterplätze als Wasser betrachtet,
- bei allen Systemen wird ein Wechselwirkungsparameter $\varepsilon^* = \varepsilon / k_B T = +1.0$ zur Modellierung des hydrophoben Effekts verwendet, dieser Parameter kennzeichnet die *nearest neighbor*-Wechselwirkung zwischen hydrophoben Kettensegmenten und Wasser bzw. hydrophilen Kopfsegmenten,
- die Systemeigenschaften werden in der Darstellung anhand der reduzierten Temperatur $T^* = k_B T / \varepsilon$ charakterisiert, sowie
- alle Systeme werden bei 10 Vol% des jeweiligen Amphiphils untersucht.

Die im Rahmen des Gittermodells einfachsten Amphiphilen mit 2 Segmenten aggregieren bei niedrigen Temperaturen spontan zu schichtartigen Strukturen, die die Simulationsbox durchspannen. Die entstehenden Bishichten sind sehr kompakt. Da das Molekülmodell keine internen Konformationsmöglichkeiten besitzt, liegt die Schichtdicke bei der doppelten Moleküllänge. Bei Temperaturerhöhung vergrößert sich die Moleküldichte in der Lösung, mit der die Bishichten im Gleichgewicht stehen, nahezu linear. Bei einer Temperatur $T^* = 0.776$ kommt es zum Zusammenbruch der Bishichten unter Bildung einer Verteilung von Clustern

unterschiedlicher Größe. Dieser Übergang zeigt sich als „Stufe“ im Verlauf der Systemenergie. Die Wärmekapazität besitzt aufgrund der hohen Anzahl von Molekülen ein scharfes Maximum. In einem unendlichen System wäre ein Phasenübergang erster Ordnung /26/ durch einen Sprung in den ersten Ableitungen des thermodynamischen Potentials nach der Temperatur und einen Peak vom Charakter einer Deltafunktion in den zweiten Ableitungen gekennzeichnet. Die bei den Simulationen gefundenen Übergänge sind außerdem von einem scharfen Peak in den Teilchenzahlfluktuationen in der Schicht bzw. der Lösung gekennzeichnet. Bei einer Simulation ($T^* = 0.776$) konnte die reversible Umwandlung von Bishichten in im Raum verteilte Cluster im Sinne einer Koexistenz dieser Phasenstrukturen nachgewiesen werden. Die Wellenlänge der Energiefluktuationen erreicht die Größenordnung der Simulationsdauer.

Durch Hinzufügen eines weiteren Kettensegments entsteht ein einfaches Modell für flexible Amphiphile. Bei den Untersuchungen dieser 3-segmentigen Amphiphilen ändert sich das Verhältnis von hydrophilen zu hydrophoben Segmenten gegenüber den 2-segmentigen Molekülen. Die Systemgröße wurde von 40^3 auf 48^3 erhöht, um bei gleicher Volumendichte eine höhere Anzahl an Molekülen zu erhalten. Diese Systemgröße wurde bei allen folgenden Simulationen beibehalten, da sich das Verhältnis von hydrophilen zu hydrophoben Segmenten nicht mehr ändert. Die Einführung des zusätzlichen hydrophoben Segments verschiebt den Existenzbereich der Schichten zu höheren Temperaturen. Die entstehenden Schichten haben den Charakter einer Bishicht, die Dicke der Schicht ist geringer als die Summe der Moleküllängen. In den Schichten liegt keine Tendenz der Molekülketten zur parallelen Ausrichtung vor. Vergleichende Untersuchungen ergaben, daß durch die zusätzliche Einführung einer attraktiven Wechselwirkung zwischen den Kettensegmenten in der Größenordnung von $0.5 k_B T$ die parallele Ausrichtung der Ketten begünstigt wird /141/. Beim Zusammenbrechen der Schichten entsteht keine raumfüllende Clusterverteilung wie bei den 2-segmentigen Amphiphilen sondern zunächst eine tubuläre Struktur, die das Simulationssystem in einer Richtung durchspannt. Dieser Übergang ist mit einem Sprung in der Systemenergie verbunden, die Wärmekapazität zeigt scharfes Maximum. Wenn man das chemische Exzeßpotential gegen die Temperatur aufträgt, erhält man 2 Geraden, die sich am Phasenübergang (unter flachem Winkel) schneiden. Es gibt keine Anzeichen für Metastabilitätseffekte. Wird die Temperatur weiter erhöht, löst sich der tubuläre Cluster auf, es entstehen raumfüllende Anordnungen von Clustern unterschiedlicher Größe.

Aus der Verdopplung der Anzahl der Segmente ergibt sich ein amphiphiles Molekül mit 2 hydrophilen Kopfsegmenten und 4 hydrophoben Kettensegmenten. Systeme mit diesen 6-segmentigen Molekülen wurden unter den gleichen Bedingungen wie die 3-segmentigen Moleküle untersucht, die Gesamtzahl an hydrophilen und hydrophoben Segmenten im System blieb konstant. Die Untersuchungen ergaben im wesentlichen die gleiche Phasenfolge. Bei der niedrigsten untersuchten Temperatur ($T^*=1.00$) aggregierten die Moleküle zu einem stabilen Cluster, der das Simulationssystem nur in einer Richtung durchspannt. Wird die Temperatur erhöht, „fließt“ das Aggregat in eine Bishicht, die die gesamte Grundfläche der Simulationsbox ausfüllt. Die Schichten stehen mit der Lösung im Gleichgewicht. Bei einer Übergangstemperatur $T^*=1.33$ brechen die Bishichten zusammen und bilden, im Gegensatz zu den 3-segmentigen Amphiphilen, ein Netzwerk von fluktuierenden zylinderförmigen Mizellen, deren Lagen und Kontaktregionen sich schnell ändern. Dieser Übergang ist durch einen Peak in der Wärmekapazität gekennzeichnet, dessen Verlauf im Vergleich zu den Systemen 3-segmentiger Molekülen eine Verbreiterung aufweist. Bei weiterer Temperaturerhöhung lösen sich die zylindrischen Aggregate auf und bilden eine raumfüllende Verteilung von Clustern unterschiedlicher Größe. Die Anzahl der Moleküle in den Schichten bzw. der Lösung ändert sich nichtlinear mit der Temperatur, da die Schichten bei der betrachteten Systemgröße bzw. Molekülanzahl eine „Frustration“ aufweisen, es könnten deutlich mehr Moleküle in die Schicht eingebaut werden. Im Gegensatz dazu sind die Schichten bei den 2-

und 3-segmentigen Molekülen „gesättigt“, es kommt sogar zur Bildung zusätzlicher Schichtstücke in der Lösung, die Anzahl der Moleküle in der Schicht ändert sich linear mit der Temperatur, sofern man nicht in unmittelbarer Nähe des Phasenübergangs ist (vgl. Abb. 3.25). Die Fluktuationen der Anzahl der Moleküle pro Schicht zeigen einen exponentiellen Verlauf. Die Rauigkeit der Aggregate steigt im Schichtbereich leicht mit der Temperatur an und zeigt einen Sprung am Phasenübergang. Aus der logarithmischen Auftragung der Fluktuationen der Rauigkeit lassen sich in Verbindung mit der visuellen Inspektion der Konfigurationen Rückschlüsse auf das Auftreten von lateralen Dichtefluktuationen, *out-of-plane*-Deformationen und lokalen Membrandurchbrüchen ziehen. Diese Eigenschaften machen das betrachtete einfache Modellamphiphil zu einem Testsystem für Untersuchungen der Penetration kleinerer hydrophiler Moleküle bzw. für laterale Beweglichkeit von hydrophoben Einschlüssen. Die Metastabilitätseffekte am Phasenübergang sind stärker ausgeprägt als bei den 3-segmentigen Amphiphilen. Innerhalb der verfügbaren Simulationszeiten konnten aber alle zu Testzwecken erzeugten metastabilen Strukturen aufgelöst werden.

Wenn zwei 3-segmentige Amphiphile über ihre hydrophoben Enden verknüpft werden, entsteht ein einfaches Modell für bolaforme Amphiphile. Mit diesem Molekül wurde eine Reihe von Simulationen bei verschiedenen Temperaturen unter den bereits genannten Bedingungen durchgeführt. Von besonderem Interesse ist hier der Vergleich mit den 3-segmentigen Amphiphilen, da sich beide Species nur durch die terminale Verknüpfung unterscheiden. Die 6-segmentigen Bolaamphiphilen bilden bei niedrigen Temperaturen sehr kompakte Monoschichten. Da ein Molekül je einen hydrophilen Kopf an jedem Kettenende besitzt, werden im Vergleich zu den 6-segmentigen Amphiphilen weniger Moleküle zur Bildung einer systemdurchspannenden Schicht benötigt. Das Phasenverhalten entspricht im wesentlichen dem der 6-segmentigen Amphiphilen. Eine auffällige Besonderheit der Systeme mit bolaamphiphilen Molekülen ist das Auftreten von starken Metastabilitätseffekten. Die Dicke der entstehenden Schichten ist geringer als die Länge eines Moleküls in gestreckter Konformation. Bei Temperaturerhöhung brechen die Schichten zusammen und bilden tubuläre Strukturen, die den entsprechenden Aggregaten bei 3-segmentigen Amphiphilen ähnlich sind. Bei einer Temperatur ($T^*=1.077$) konnte eine Phasenkoexistenz nachgewiesen werden. Beim Zusammenbruch der Schichten zeigt der Verlauf der Systemenergie einen Sprung. Die Wärmekapazität weist eine Maximum auf, der Peak ist aber verbreitert (im Vergleich zu den Systemen mit 3-segmentigen Amphiphilen). Die tubulären Aggregate lösen sich bei Temperaturerhöhung auf und bilden ein raumfüllendes System von Clustern, dessen Größenverteilung sich mit der Temperatur ändert. Aus einer Analyse des Verlaufs des chemischen Exzeß-Potentials läßt sich im Existenzbereich der Schichten das Vorhandensein von zwei unterschiedlichen Bereichen ableiten. Die Untersuchung der Schichten zeigt, daß es Regionen mit Molekülen unterschiedlicher Konformation gibt. Eine Schicht aus Bolaamphiphilen kann auf zwei Arten entstehen. Die Moleküle können in gestreckter Konformation parallel angeordnet sein und eine Monoschicht bilden. Wenn die Moleküle U-förmig abgewinkelt sind, kann durch eine geeignete Packung eine Bilschicht entstehen. Das verwendete Modell begünstigt keine dieser Konformationen. Zur Beantwortung der Frage nach der vorherrschenden Konformation wurde eine Reihe von Untersuchungen an den extrahierten Schichten ausgeführt. Zunächst konnte festgestellt werden, daß immer beide Konformationen vorkommen. Das Verhältnis der Konformationen ändert sich aber mit der Temperatur. Bei der niedrigsten Temperatur liegen etwa 41% der Moleküle in durchspannender Konformation vor, dieser Anteil verringert sich linear mit sinkender Temperatur auf etwa 37% bei $T^*=1.045$. Dann erfolgt ein „Sprung“ auf etwa 34%, wonach der Abfall linear (mit geringerem Anstieg) bis zum Phasenübergang weitergeht. Der Schnittpunkt zwischen den Geraden im Verlauf des chemischen Exzeß-Potentials liegt etwa bei $T^*=1.045$. Eine Untersuchung der Struktur-faktoren von Molekülen unterschiedlicher Konformation in der Schichtebene zeigt einen Sprung in der Korrelationslänge bei der genannten Temperatur. Im Bereich von $T^*=1.045$ bis

zum Phasenübergang tritt also eine verstärkte Entmischung von Bereichen unterschiedlicher Konformation auf, wobei die Gesamtzahl an schichtdurchspannenden Molekülen sinkt.

Bei den beschriebenen Systemen handelte es sich um einfache Modellamphiphile, die in geringer Konzentration in Wasser die spontane Aggregation zu Mizellen, Mono- und Bischichten, tubulären Aggregaten und zylindrischen Mizellen zeigen. Durch die Simulationsreihen wurden temperaturgetriebene Phasenübergänge gefunden und untersucht. Biologische Membranen bestehen aus einer großen Anzahl verschiedener Lipidspecies, es war im weiteren Verlauf der Simulationen von Interesse, inwieweit sich Membranen aus Mischungen amphiphiler Moleküle mit einem einfachen Modell untersuchen lassen. Zu diesem Zweck wurden die Isothermen von Mischungen aus 3-segmentigen Amphiphilen und 6-segmentigen Bolaamphiphilen simuliert. Die Temperaturen wurden so ausgewählt, daß

- beide Molekülspecies lamellare Phasen bilden ($T^*=0.9875$),
- Bolaamphiphile in lamellarer Phase, 3-segmentige Amphiphile in der tubulären Phase vorliegen ($T^*=1.025$) und
- Bolaamphiphile in lamellarer Phase mit lateraler Entmischung der Konformationen, 3-segmentige Amphiphile in der Clusterphase vorliegen ($T^*=1.05$).

Bei den beiden höheren Temperaturen erfolgte ein konzentrationsgetriebener Phasenübergang von lamellaren Strukturen zu nichtlamellaren Strukturen (Anhang 4). Dieser Phasenübergang ist dort jeweils von einer Stufe im Verlauf der mittleren Systemenergie pro Segment begleitet. Der Verlauf der Wärmekapazität zeigt jeweils ein schwaches Maximum am Übergang, dieser Peak ist jedoch nicht so scharf wie bei den temperaturgetriebenen Phasenübergängen. Die Exzeßenergie ist positiv, wenn die reinen Komponenten bei gleicher Temperatur in unterschiedlichen Phasen vorliegen. Die Dicke der entstehenden Schichten verringert sich bei konstanter Temperatur mit zunehmendem Anteil von 3-segmentigen Amphiphilen. Betrachtet man die in den Schichten enthaltenen Bolaamphiphilen, so ändert sich der Anteil schichtdurchspannender Konformationen mit der Konzentration wenig oder gar nicht. Vergleicht man den Durchspanngrad der Bolaamphiphilen bei den unterschiedlichen Temperaturen, ist der Abfall des Anteils durchspannender Konformationen stärker als beim reinen System. Durch die unterschiedlichen Löslichkeiten ist der prozentuale Anteil der Bolaamphiphilen in der Schicht höher als der Anteil der 3-segmentigen Amphiphilen. Da beide Komponenten in der Schicht vorkommen, stellte sich die Frage nach einer möglichen Entmischung. Die Untersuchung der lateralen Organisation anhand der Strukturfunktionen der Einzelkomponenten läßt auf eine Entmischung schließen. Bei der niedrigsten Temperatur zeigt die Korrelationslänge der Strukturfaktoren S_{BB} von Bolaamphiphilen in der Schichtebene ein Maximum bei einem Anteil von 60% 3-segmentigen Amphiphilen. Bei der mittleren Temperatur ist die Korrelationslänge für die Strukturfaktoren der Bolaamphiphilen (bei den Punkten, die bestimmt werden konnten) bei vergleichbarer Konzentration etwas höher als bei der niedrigeren Temperatur. Aus diesen Werten kann geschlossen werden, daß eine laterale Entmischung auftritt, obwohl in der Parametrisierung die beiden Species nicht unterschieden werden. Durch das Vorhandensein von mehreren Komponenten und die auftretende Clusterung besitzen diese Systeme wesentlich mehr Konfigurationsmöglichkeiten im Gitter als Systeme aus reinen Komponenten /6/. Die mit der Clusterung verbundenen Eigenschaften haben möglicherweise eine deutlich längere Relaxationszeit als die geometrischen Eigenschaften der Moleküle innerhalb der Cluster. Die Untersuchungen zur Entmischung und den damit verbundenen Eigenschaften können daher nur als „vorläufig“ bezeichnet werden.

4. Suche von Strukturelementen in Proteinen

Das im Kapitel 2 vorgestellte Programm PDBSCAN erlaubt geometrische Vergleiche von Proteinstrukturen mit einem vorgegebenen Muster. Dabei erfolgen die Vergleiche unabhängig von der Primärstruktur des Proteinmoleküls. Die Vorteile dieser Vorgehensweise bestehen darin, daß

- beliebige dreidimensionale Strukturmuster, die sich mit Polyedern beschreiben lassen, gefunden werden können,
- Teilstrukturen in Proteinen gefunden werden können, die in der Primärsequenz nicht benachbart sind,
- mit Hilfe eines einstellbaren geometrischen Suchkriteriums auf der Basis eines Polyeders bei Bedarf eine größere Anzahl vorläufiger Treffer extrahiert und mit nachgeschalteten Programmen verglichen und klassifiziert werden kann.

Die Struktur von Proteinen aus der Superfamilie der Serinproteasen wurde in den letzten Jahrzehnten verhältnismäßig häufig aufgeklärt /75, 132, 133/, eine Reihe von Einträgen in der Datenbank entspricht jeweils einer Species, die unter verschiedenen Bedingungen teilweise in verschiedenen Kristallformen kristallisiert und untersucht worden ist. Von besonderem Interesse ist beispielsweise, ob ein vierter Aminosäurerest (Serin) die Triade generell zur Tetrade komplettiert, ob und inwieweit die Aminosäurereste der Triaden bzw. Tetraden in den einzelnen Serinproteasen strukturelle Ähnlichkeiten aufweisen, ob sich aus Unterschieden im räumlichen Arrangement der Aminosäurereste eine Gruppeneinteilung nach sterischen Aspekten ableiten läßt, und ob die vergleichenden Studien der Triaden bzw. Tetradenkonformation für die Beurteilung einiger Widersprüche des *charge relay*-Mechanismus hilfreich sind. Die bei einer Suche nach Serinproteasen in der PDB zu erwartenden Proteine sind stark redundant. Bei vorausgegangenen Untersuchungen von Serinproteasen /7/ wurden vorher festgelegte Triaden bzw. Tetraden aus ebenfalls vorher ausgesuchten Proteinmolekülen mit aus der PDB extrahiert. Demgegenüber erfolgte die Anwendung des Programms PDBSCAN nach einer Vorgabe eines Suchpolyeders für Triaden (Abb. 4.1) bzw. Tetraden (Abb. 4.2) für beliebige Proteinstrukturen.

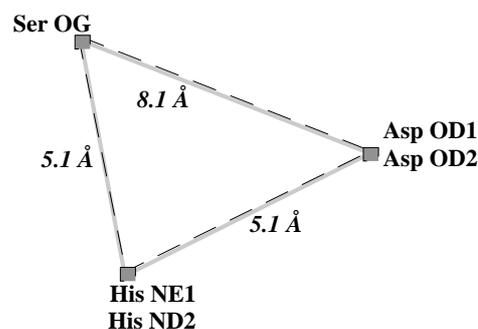


Abb. 4.1: Suchpolyeder für Aminosäure-Triaden zum Auffinden von aktiven Zentren der Serinproteasen.

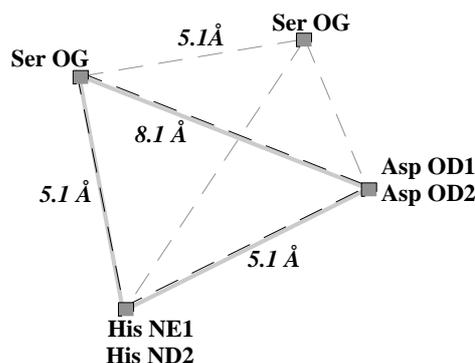


Abb. 4.2: Suchpolyeder für Aminosäure-Tetraden (Vorkommen eines zweiten Serinrestes).

Die primäre Suche mit PDBSCAN innerhalb der redundanten Datenbank lieferte eine ganze Reihe von Datensätzen, die jeweils zum gleichen Protein gehören (siehe Tab. 4.1). Die Anzahl der Strukturen wurde reduziert, so daß für die weiteren Untersuchungen nur ein Datensatz pro Protein verwendet wurde, der jeweils nach Auflösung und *R*-Faktor ausgewählt wurde.

Tabelle 4.1: Primäre Treffer (Suche in nichtredundanter Datenbank) für Suchpolyeder (vgl. Abb. 4.1, 4.2)

<i>Bezeichnung</i>	<i>gefundene PDB-Datensätze</i>
Subtilisin	1CSE, 2SEC, 0ST1, 0ST2, 1SBC, 1S01, 1SBT, 2SBT, 1ST2, 2ST1
Trypsin	0TTI, 2TGA, 1TGB, 1TGC, 2TGD, 1TGN, 1TGT, 2TGT, 1TPP, 1TP0, 3PTB, 4PTB, 1TLD, 1NTP, 1SGT, 2PTN, 3PTN
Chymotrypsin	1CHO, 1CHG, 0GCB, 0GCI, 2CHA, 4CHA, 5CHA, 6CHA, 2GCH, 3GCH, 4GCH, 5GCH, 6GCH, 7GCH, 2GCT, 3GCT
Elastase	0EVC, 0ESC, 1HNE, 1EST, 2EST, 3EST, 6EST, 7EST
Proteinase A+B	3SGB, 4SGB, 2SGA, 1SGC
Kallikrein	2PKA
Rat Mast Cell Protease	3RP2
α -Lytic-Protease	1P01, 1P02, 1P03, 1P04, 1P05, 1P06, 1P07, 1P08, 1P09, 1P10, 2ALP
Proteinase K	2PRK
Thermitase	0TEC, 1TEC, 0TMT
Tonin	1TON

Nach der Festlegung der zu verwendenden Proteinstrukturen wurden die entsprechenden Koordinaten extrahiert (GETPDB) und miteinander verglichen (HAMOG-MOLFIT). Um das Laufzeitverhalten des (iterativen) Molfit-Verfahrens zu verbessern, wurden die Triaden (bzw. Tetraden) vor dem *fit* mit jeweils drei Bezugsatomen identisch im Raum orientiert. Danach liegt das erste Atom im Koordinatenursprung, das zweite Atom auf der positiven *x*-Achse und das dritte Atom in der positive *x,y*-Ebene des Koordinatensystems. Für diese Vororientierung fanden die N-Atome der Peptidbindungen der Aminosäurereste Ser, His und Asp (in dieser Reihenfolge) Verwendung. Die anhand der Übereinstimmungen in der dreidimensionalen Struktur vorgenommene Einteilung ist in Tabelle 4.2 angegeben.

Tabelle 4.2: Zuordnung der anhand von Suchpolyedern (Abb. 4.1, 4.2) gefundenen Serinproteasen nach Vergleich der mittleren quadratischen Abweichung von Koordinaten der Heteroatome gegenüber Trypsin (1SGT, T) und Subtilisin Carlsberg (1SBC, S).

<i>PDB Code</i>	<i>Bezeichnung</i>	<i>aktives Zentrum</i>	<i>Familie</i>
3EST	Native Elastase	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
2PKA	Kallikrein	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
2ALP	Alpha-Lytic Protease	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
4CHA	Alpha-Chymotrypsin	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
1SGT	Trypsin	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
1TGN	Trypsinogen	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
1CHG	Chymotrypsinogen A	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
2SGA	Proteinase A	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
3SGB	Proteinase B	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
1TON	Tonin	Ser(195)-His(57)-Asp(102)/Ser(214)	T
1DWB	Thrombin	Ser(205)-His(43)-Asp(99)/Ser(226)	T
1SNW	Sindbis Virus Core Protein	Ser(215)-His(141)-Asp(163)	T
2SBT	Subtilisin Novo	Ser(221)-His(64)-Asp(32)/Ser(125)	S
1SBC	Subtilisin Carlsberg	Ser(221)-His(64)-Asp(32)/Ser(125)	S
2PRK	Proteinase K	Ser(224)-His(69)-Asp(39)/Ser(132)	S
2TEC	Thermitase	Ser(225)-His(71)-Asp(38)/Ser(133)	S
1MEE	Peptidyl Peptide Hydrolase	Ser(221)-His(64)-Asp(32)	S

Aus der Tabelle 4.2 ist ersichtlich, daß die Kombination der beschriebenen Methoden alle Mitglieder der beiden Serinproteasenfamilien identifiziert, extrahiert und anhand der dreidimensionalen Struktur des aktiven Zentrums korrekt zuordnet. Es konnte gezeigt werden, daß bei den meisten Vertretern ein weiterer Serinrest in unmittelbarer Nähe des aktiven Zentrums angeordnet ist. Die sterischen Differenzen in den Anordnungen der katalytischen Triade bzw. Tetrade zwischen den Familien der Serinproteasen lassen sich durch den Vergleich der Distanzen zwischen den reaktiven Heteroatome darstellen (Tabelle 4.3). Anhand dieser Resultate läßt sich der Funktionsumfang und die Zuverlässigkeit der Programme abschätzen, Ergebnisse weitergehender Untersuchungen deren Diskussion wurden bereits an anderer Stelle publiziert /133/. Die bekannte, auf genetischen und evolutionären Aspekten beruhende Klassifikation der Serinproteasen in die Familien der Subtilisine und Trypsine wird auch durch geringe Differenzen in der räumlichen Anordnung der Aminosäurereste in den aktiven Zentren widerspiegelt. Die Struktur des *Sindbis Virus Core Protein* konnte nach den Strukturvergleichen als Mitglied der Trypsin-Familie korrekt klassifiziert werden /132/.

Tabelle 4.3: Abstände zwischen reaktiven Heteroatomen der katalytischen Tetraden ausgewählter Proteine, die als Serinproteasen identifiziert wurden.

Elastase	3.22Å	2.59Å	2.78Å
3EST	Ser(195)	His(57)	Asp(102)
			Ser(214)
Kallikrein	3.02Å	2.71Å	2.73Å
2PKA	Ser(195)	His(57)	Asp(102)
			Ser(214)
Subtilisin	2.65Å	2.65Å	4.29Å
Carlsberg	Ser(221)	His(64)	Asp(32)
1SBC			Ser(125)
		2.77Å	
		Ser(221)	Ser(125)
Thermitase	2.74Å	2.67Å	3.08Å
	Ser(225)	His(71)	Asp(38)
			Ser(133)
Tonin	5.32Å	2.71Å	2.63Å
	Ser(195)	His(57)	Asp(102)
			Ser(214)
		2.69Å	
		Ser(195)	Ser(214)

Bei fast allen Serinproteasen, deren Struktur bekannt ist (mit Ausnahme von z.B. *Sindbis Virus Core Protein* und *Peptidyl Peptide Hydrolase*), wird die katalytische Triade durch einen weiteren Serinrest ergänzt, der wiederum einem entfernten Bereich der Primärsequenz angehört und möglicherweise in das Katalysesystem einbezogen ist oder durch spezifische Wechselwirkungen zur Substratbindung beiträgt. Die Frage, ob die Wechselwirkungen wesentliche Bedeutung für den Katalysemechanismus der Serinproteasen besitzen, wird im Rahmen dieser Arbeit nicht untersucht. Nach bisherigen Vorstellungen wird durch die mit einem Protonentransfer verbundene Erhöhung der Nucleophilie der Serin-OH-Gruppe die Addition an das positiviertete Carbonyl-C-Atom der zu spaltenden Peptidbindung der Substrate erleichtert und damit die Ausbildung eines tetrahedralen Intermediats bevorzugt. In der Literatur wurde eine Reihe von Befunden erhoben, die im Hinblick auf den durch die katalytische Triade in Gang gesetzten *charge relay*-Mechanismus widersprüchlich sind /7, 133/. Sterische Differenzen der katalytischen Triaden bzw. Tetraden sollten eine Bedeutung bei der Konstruktion spezifischer *mechanism based*-Inhibitoren /71/ besitzen und daher sowohl von theoretischem als auch von praktischem Interesse sein.

5. Zusammenfassung

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde eine Reihe von Computerprogrammen zur Untersuchung und Visualisierung von biologisch relevanten Molekülstrukturen entwickelt. Mit Hilfe der Programme erfolgten Untersuchungen zur spontanen Aggregation amphiphiler Moleküle und zur Klassifizierung von Proteinfamilien.

Das Simulationsprogramm MCC2 entstand als flexibles und konfigurierbares Werkzeug zur Durchführung von Monte-Carlo-Simulationen im Gitter. Es eignet sich zur Untersuchung der Phaseneigenschaften von Modellmembranen aus einfachen Modellen amphiphiler Moleküle. Bei einer Simulation mit MCC2 werden Gleichgewichtskonfigurationen von kettenförmigen Molekülmodellen im *NVT*-Ensemble durch *importance sampling* erzeugt. Die Verwendung des kubischen Gitters ermöglicht eine hohe Anzahl von Simulationsschritten. Die Molekülmodelle werden durch verknüpfte Segmente auf benachbarten Gitterplätze repräsentiert und können sich in Kettenlänge und Parametrisierung der Segmente unterscheiden. Die Energie einer Systemkonfiguration ist die Summe von intra- und intermolekularen *nearest neighbor*-Wechselwirkungen. Der Vorzug des verwendeten *coarse grained*-Modells liegt in seiner einfachen Struktur, es erlaubt vergleichende Betrachtungen zur Abschätzung des grundsätzlichen Verhaltens verschiedenster Molekülvarianten und deren Mischungen. Eine Modifizierung der Bewegungsmöglichkeiten einzelner Segmente wird durch die Anwendung von *constraints* erreicht. Während des Programmlaufs kann eine Analyse der Systemkonfigurationen auf Molekülcluster nach unterschiedlichen Kriterien erfolgen. Bei der Bestimmung von geometrischen Eigenschaften während der Simulation kann eine Mittelung über Cluster bzw. das gesamte System durchgeführt werden. Die Bestimmung der Clustereigenschaften ist die Voraussetzung bei der Charakterisierung von Mizellen und lamellaren Strukturen, die durch Aggregation spontan entstehen.

Mit dem Programm MCC2 wurden Systeme mit einfachen Membranmodellen aus amphiphilen Molekülen untersucht. Simulationen an einfachen Modellen verbessern das theoretische Verständnis von Prozessen wie der spontanen Aggregation amphiphiler Moleküle zu Clustern und mesoskopischen Strukturen. Untersuchungen mit diesen Modellen können experimentelle Resultate nicht quantitativ reproduzieren, erlauben aber die Bestimmung der grundlegenden Faktoren, die den Aggregationsprozess und die resultierenden Eigenschaften steuern [6]. Bei diesen Monte-Carlo-Simulationen lag der Schwerpunkt auf der Untersuchung von spontan gebildeten Aggregaten, die als einfache Modelle biologischer Membranen dienen können. Die Verwendung einer repulsiven *nearest neighbor*-Wechselwirkung in Verbindung mit der *excluded volume*-Bedingung ist hinreichend, um eine Aggregation zu Mizellen, tubulären Strukturen, Mono- und Bilschichten zu erreichen. Es wurden keine zusätzlichen Wechselwirkungen zur Bevorzugung gestreckter Molekülkonformationen eingeführt. Bei tiefen Temperaturen bilden sich aus flexiblen Molekülen kompakte Aggregate (Mono- bzw. Bilschichten), das Schichtinnere besteht dabei nicht aus geordneten parallelen Ketten. Für alle Untersuchungen wurde eine Konzentration von 10 Vol% Amphiphil in Wasser festgelegt. Neben Systemen aus einfachsten Amphiphilen mit 2 Segmenten wurden flexible Amphiphile mit 3 und 6 Segmenten bei unterschiedlicher Anordnung von hydrophilen Köpfen bzw. hydrophoben Schwanzsegmenten untersucht. Außerdem wurden Systeme aus 6-segmentigen bolaamphiphilen Molekülen mit 2 Kopf- und 4 Kettensegmenten simuliert. Wäßrige Systeme aus Bolaamphiphilen in Mischung mit 3-segmentigen Amphiphilen wurden bei unterschiedlichem Mischungsverhältnis untersucht, eine Übersicht ist in Abbildung 5.1 angegeben.

Bei allen untersuchten Systemen in Wasser bilden sich spontan lamellare Aggregate. Diese Bilschichtstrukturen stehen im Gleichgewicht mit Monomeren in der Lösung. Bei Temperaturerhöhung steigt die Wärmekapazität sowie die Fluktuationen der Teilchenzahl in Schicht und Lösung. In den Systemen erfolgen in Abhängigkeit von der Temperatur Phasenübergänge, die

Schichtstrukturen verschwinden und werden von tubulären bzw. Clusterstrukturen ersetzt. Vorkommende Phasenübergänge sind von Peaks in der Wärmekapazität begleitet und zeigen Diskontinuitäten im Verlauf von temperaturabhängigen Dichtefluktuationen im Volumen. Membranen aus Bolaamphiphilen weisen vor dem Phasenübergang (von niedriger Temperatur T^* her) zwischen lamellaren und nichtlamellaren Phasen Strukturierungsprozesse in der Schichtebene auf. Bei diesem Molekülmodell konnte gezeigt werden, daß eine Entmischung in Regionen mit schichtdurchspannenden bzw. gewinkelt-gegenüberstehenden Konformationen stattfindet. Abhängig vom Molekültyp kommen unterschiedlich stark ausgeprägte Metastabilitätseffekte vor. Insbesondere bei den 6-segmentigen Bolaamphiphilen können einmal entstandene Schichten weit über den Existenzbereich ihrer Phase hinaus überhitzt werden. Analoge Versuche mit 6-segmentigen Amphiphilen führten dagegen schneller zur Auflösung der metastabilen Strukturen. Bei Mischungen von 3-segmentigen Amphiphilen mit 6-segmentigen Bolaamphiphilen in Wasser wurde durch Veränderung des Anteils der 3-segmentigen Moleküle ein Phasenübergang von lamellaren zu nichtlamellaren Strukturen gefunden. Dabei war außerdem von Interesse, ob sich die Komponenten temperaturabhängig entmischen. Untersuchungen der Strukturformen von Schichtquerschnitten weisen in Übereinstimmung mit den Beobachtungen aus der visuellen Inspektion auf Entmischungseffekte hin. Die Phasendiagramme der untersuchten Modellspezies haben gegenüber denen der realen Systeme eine sehr einfache Struktur. Aus den gefundenen Resultaten ergibt sich jedoch die Schlußfolgerung, daß das Gittermodell kollektive Effekte von Amphiphilen gut erfassen kann. Die Verwendung von *all atom*-Modellen im Kontinuum für Membransimulationen scheitert derzeit an der Notwendigkeit, eine immense Anzahl von Einzelatomen für ausreichend große Membranausschnitte berücksichtigen zu müssen, ist aber mittelfristig der einzige Weg, um genaue Vorhersagen machen zu können /6/. Aus den genannten Gründen kann zur Untersuchung des kollektiven Verhaltens von Molekülen nicht auf Simulationen von Gittermodellen verzichtet werden. Das Gittermodell eignet sich aber nicht zur Untersuchung von Effekten, bei denen die Neigung oder Packung der Kohlenwasserstoffketten bezüglich der Schichtebene im Vordergrund steht. Die Verfeinerung des Gitters /142/ oder das Einbeziehen weiterer Gitterrichtungen /116/ löst das Problem nicht /18/.

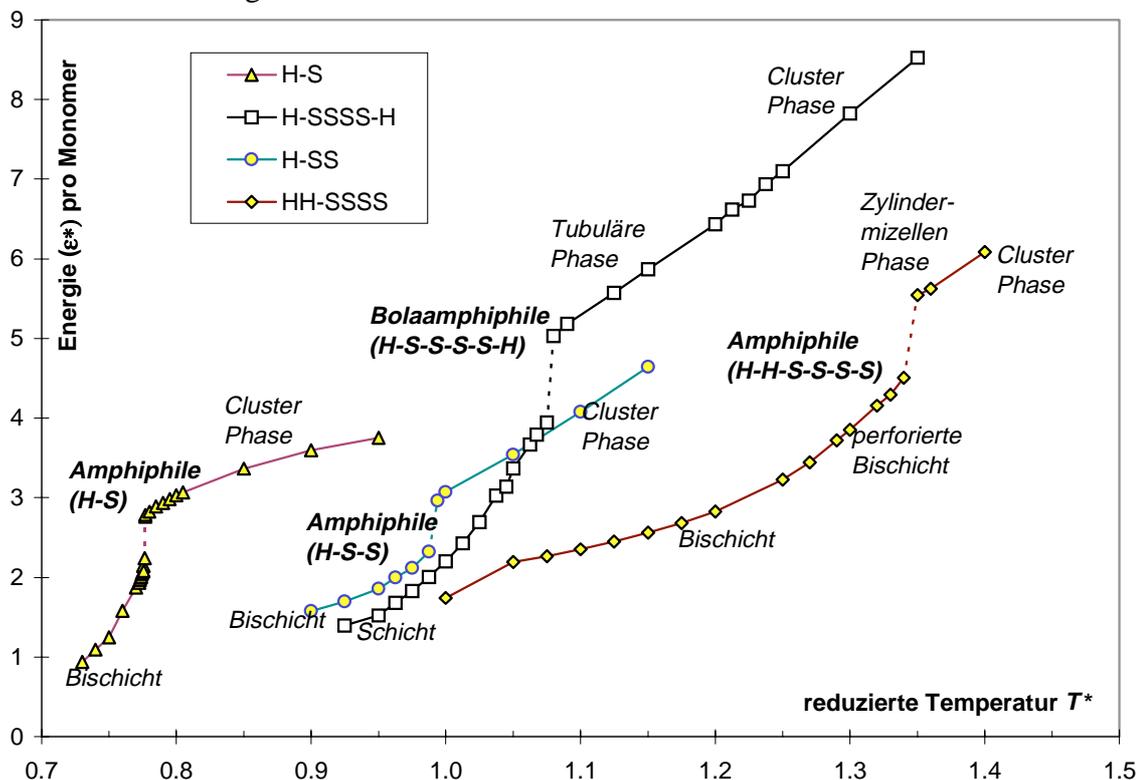


Abb. 5.1: Untersuchte Systeme (10 vol% Amphiphil in Wasser) und Existenzbereiche der Phasen

Bei der routinemäßigen Visualisierung der Simulationsresultate muß eine sehr große Anzahl von Atomen bzw. Segmenten dargestellt werden. Zur Visualisierung von Molekülen in Linien- und Kalottendarstellung entstand das Programm Karview2. Mit diesem Programm können die bei den Simulationen anfallenden Konfigurationen dargestellt werden, wobei der Schwerpunkt auf der Behandlung sehr großer Systeme lag. Auf Personalcomputern der Pentium-Klasse können Systeme mit 50000-100000 Atomen in Kalottendarstellung interaktiv bearbeitet werden. Als Basis dient ein auf Darstellungsgeschwindigkeit optimiertes *texture mapping*, welches aber auch Abbildungen in Publikationsqualität liefern kann. Das Programm verwendet neben dem HAMOG-Standardformat das Datenformat der Brookhaven-PDB und eignet sich damit zur Visualisierung von Proteinstrukturen. Der Einsatz des Programms bei der routinemäßigen Begleitung der Monte-Carlo-Simulationen half außerdem, Fehler bei der Konzeption oder Parametrisierung nach kurzer Zeit zu erkennen, was zu einer effektiven Nutzung der vorhandenen Computer-Ressourcen führte. In der Nähe des Phasenübergangs von der lamellaren zur nichtlamellaren Phase bei 6-segmentigen Amphiphilen kann beispielsweise durch Kombination der Auswertung mit den Visualisierungsprogrammen das Auftreten von lokalen Dichtefluktuationen in der Membran in Verbindung mit Wellen und reversibler Lochbildung beobachtet werden. Die Weiterentwicklung des Programms HAMOG zur Berechnung und Visualisierung von Einzelmolekülen /8, 88/ erfolgte unter dem Aspekt verbesserter Moleküldarstellungen, das Modul HM PLOT ist in der Lage, Linien-, Ball-Stab-Modelle, Schattierungen, perspektivische Abbildungen und Stereodarstellungen zu erzeugen.

Mit dem Programm PDBSCAN entstand ein konfigurierbares Werkzeug zur Suche von geometrischen Mustern in der Brookhaven-Proteindatenbank. Es ermöglicht das automatische Durchsuchen von Proteinstrukturen der PDB gemäß einem vordefinierten Ähnlichkeitskriterium. Nach der Strukturvorgabe durch Polyeder werden relevante Daten (Aminosäuren) skriptgesteuert extrahiert. Der geometrische Vergleich von Aminosäuren bezüglich der vorgegebenen Polyeder erfolgt unabhängig von deren Position in der Aminosäuresequenz.

Das Programm PDBSCAN wurde zur Identifikation der aktiven Zentren der Enzymklasse der Serinproteasen verwendet. Die Serinproteasen umfassen Enzyme, welche Peptidbindungen in Proteinen mit Hilfe eines reaktiven Serinrestes hydrolysieren und eine ganze Reihe physiologischer Funktionen erfüllen. Die zentrale Funktionseinheit der Serinproteasen wird stets von 3 Aminosäureresten (Serin, Histidin, Asparaginsäure) gebildet, die zwar in weit entfernten Bereichen der Aminosäuresequenz des Proteins liegen, aber in direktem räumlichen Kontakt stehen. In einigen Serinproteasen wird diese Triade durch einen weiteren Serinrest zur Tetrade komplettiert. Nach der Ähnlichkeit der Aminosäuresequenz und der 3-dimensionalen Struktur lassen sich die Familien der Subtilisine und (Chymo-)Trypsine unterscheiden. Die (Chymo-) Trypsine besitzen eine Reihe von Schlüsselfunktionen bei Prozessen wie Verdauung und Blutgerinnung. Subtilisine haben neben ihrer biologischen Funktion eine wichtige technische Bedeutung als Komponenten von Waschmitteln. Interessanterweise besitzen die Familien trotz unterschiedlicher 3-dimensionaler Struktur eine fast identische, aber typische Anordnung der katalytisch wirksamen Aminosäurereste. Eine ganze Reihe von Proteinen weist ebenfalls die Triadenstruktur als Merkmal auf und läßt sich anhand eines geometrischen Vergleichs zu einer der Familien zuordnen. Das katalytische Zentrum der Lipase *M. miehei triacylglycerol lipase* ist eine Triade vom (Chymo-)Trypsin-Typ. Das Protein Thrombin (1DWB) und das virale Hüllprotein 1SNW (*Sindbis Virus Core Protein*) enthalten jeweils eine Triade vom (Chymo-) Trypsin-Typ. Das Enzym Thermitase (2TEC) besitzt eine Tetrade vom Subtilisin-Typ. Durch die Anwendung des Programms auf Einträge der Brookhaven-PDB konnten die katalytischen Zentren einer Reihe von Proteinen zuverlässig erkannt und zugeordnet werden. Diese Untersuchungen erfolgten anhand eines vorgegebenen Dreiecks bzw. Tetraeders im 3-dimensionalen Raum, wobei die Kantenlängen die Suchbedingungen spezifizierten. Durch die freie Konfigurierbarkeit dieser Suchbedingungen erlaubt das Programm die Identifikation von Strukturmustern bei anderen Problemstellungen.

6. Literatur

- /1/ Richards, W. G. „Computer aided molecular design“ *Sci. Prog. Oxf.* **72** (1988) 481-492
- /2/ Doucet, J.-P.; Weber, J. „Computer-Aided Molecular Design: Theory and Applications“ Academic Press, London 1996
- /3/ Singer, S.J.; Nicolson, G.L. „The fluid mosaic model of the structure of cell membranes“ *Science* **175** (1972) 720-724
- /4/ Lehninger, A.L.; Nelson, D.L.; Cox, M.M. in: „Prinzipien der Biochemie (2. Aufl.)“ Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg 1994
- /5/ Scott, H.L. „Statistical Mechanics and Monte Carlo Studies of Lipid Membranes“ in: „Biological Membranes: a molecular perspective from computation and experiment“ (Hrsg.: Merz Jr., K. M.; Roux, B.) Birkhäuser 1996
- /6/ Gelbart, W.M.; Ben-Shaul, A. „The ‘New’ Science of ‘Complex Fluids’“ *J. Phys. Chem.* **100** (1996) 13169-13189
- /7/ Barth, A.; Wahab, M.; Brandt, W.; Frost, K. „Classification of Serine Proteases Derived from Steric Comparisons of Their Active Sites“ *Drug Design and Discovery* **10** (1993) 297-317
- /8/ Wahab, M. „HAMOG - Mehr als ein Computerprogramm zur Moleküldarstellung“, *Diplomarbeit*, Martin-Luther-Universität Halle, Sektion Biowissenschaften 1989
- /9/ Blow, D. „More of the catalytic triad“, *Nature* **343** (1990) 694-695
- /10/ Tonge, P.J.; Carey, P.R. „Forces, Bond Lengths, and Reactivity: Fundamental Insight into the Mechanism of Enzyme Catalysis“ *Biochemistry* **31** (1992) 9122-9125
- /11/ Stroustrup, B. „The C++ Programming Language (2nd ed.)“, Addison Wesley 1991
- /12/ Ross, M. „Portability by Design“, *Dr. Dobbs J.* **19** [3] (1994) 40-45
- /13/ Plauger, P.J. „Programming Language Guessing Games“, *Dr. Dobbs J.* **18** [10] (1993) 16-22
- /14/ Leach, A.R. „Computer simulation Methods“ in: „Molecular Modelling, Principles and Applications“ Addison Wesley, Singapore 1996
- /15/ Moore, G. (Intel Corp.) machte 1965 die Beobachtung: „Die Anzahl der Transistoren pro Quadrat-Inch hat sich seit der Erfindung der IC's jedes Jahr verdoppelt.“ Aktuelle Untersuchungen ergaben dafür einen Zeitraum von 18 Monaten, es wird erwartet, daß der Trend noch bis ca. 2017 anhält (*Moore's Law*).
- /16/ Damodaran, K.V.; Merz Jr., K.M. „Computer Simulation of Lipid Systems“ in: „Reviews of Computational Chemistry“ Vol.V (1994) 269-298 (Hrsg.: Lipkowitz, K.B.; Boyd, D.B.) VCH, New York 1994
- /17/ Israelachvili, J. „Intermolecular and Surface Forces“ 2. Auflage, Academic Press, London 1991
- /18/ Larson, R.G. „Simulations of self-assembly“ *Curr. Op. Colloid Interf. Sci.* **2** (1997) 361-364
- /19/ van Gunsteren, W.F.; Berendsen, H.J.C. „Moleküldynamik-Computersimulationen: Methodik, Anwendungen und Perspektiven in der Chemie“, *Angew. Chem.* **102** (1990) 1020-1055
- /20/ Widmalm, G.; Pastor, R.W. „Comparison of Langevin and Molecular Dynamics Simulations“, *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **88** (1992) 1747-1745
- /21/ Brass, A.; Pendelton, B.J.; Chen, Y.; Robson, B. „Hybrid Monte Carlo Simulations Theory and Initial Comparison with Molecular Dynamics“ *Biopolymers* **33** (1993) 1307-1315
- /22/ Guarnieri, F.; Still, W.C. „A Rapidly Convergent Simulation Method: Mixed Monte Carlo Stochastic Dynamics“, *J. Comp. Chem.* **15** (1994) 1302-1310
- /23/ Kozak, R.E.; Subramaniam, S. „Brownian Dynamics simulations of molecular recognition in an antibody-antigen system“ *Protein Sci.* **2** (1993) 915-926
- /24/ Rao, M.; Berne, B.J. „On the force bias Monte Carlo simulations of simple liquids“ *J. Chem. Phys.* **71** (1979) 129-132
- /25/ Binder, K.; Baumgärtner, A.; Hansen, J.-P.; Kalos, M.H.; Kehr, K.W.; Landau, D.P.; Levesque, D.; Müller-Krumbhaar, H.; Rebbi, C.; Saito, Y.; Schmidt, K.E.; Stauffer, D.; Weiss, J.-J. in „Applications of the Monte Carlo Method in Statistical Physics“ (Hrsg.: Binder, K.) *Topics Curr. Phys.* **36** (1987) 299-331

- /26/ Binder, K.; Heermann, D.W. in: „Monte Carlo Simulation in Statistical Physics, 3rd ed.“, (Hrsg.: Fulde, P.) *Springer Ser. Solid-State Sci.* **80** (1997), Springer Berlin-Heidelberg
- /27/ Bitsanis, I.A.; ten Brinke, G. „A lattice Monte Carlo study of long chain conformations at solid-polymer melt interfaces“, *J. Chem. Phys.* **99** (1993) 3100-3111
- /28/ Dickmann, R.; Hall, C.K. „Equation of state for athermal lattice chains“ *J. Chem. Phys.* **85** (1986) 3023-3026
- //29/ Binder, K. „Application of Monte Carlo methods to statistical physics“ *Rep. Prog. Phys.* **60** (1997) 487-559
- /30/ Metropolis, N.; Rosenbluth, A.W.; Rosenbluth, M.N.; Teller, A.H.; Teller, E. „Equations of State Calculations by Fast Computing Machines“ *J. Chem. Phys.* **21** (1953) 1087-1092
- /31/ Cantor, R.S.; McIlroy, P.M. „Statistical thermodynamics of flexible-chain surfactants in monolayer films. I. Theory of fluid phases“ *J. Chem. Phys.* **90** (1989) 4423-4430
- /32/ Siepmann, J.I.; Karaborni, S.; Klein, K.L. „Monte Carlo Simulation of the Liquid-Vapor Coexistence in a Langmuir Monolayer of Pentadecanoic Acid“ *J. Phys. Chem.* **98** (1994) 6675-6678
- /33/ Stauffer, D.; Jan, N.; Pandey, R.B. „Simulation of amphiphilic polymer chains in a lattice model for micro-emulsions“ *Physica A* **198** (1993) 401-409
- /34/ Siepmann, J.I.; Frenkel, D. „Configurational bias Monte Carlo: a new sampling scheme for flexible chains“ *Mol. Phys.* **75** (1992) 59-70
- /35/ Rosenbluth, M.N.; Rosenbluth, A.W. „Monte Carlo Calculation of the Average Extension of Molecular Chains“, *J. Chem. Phys.* **23** (1955) 356-359
- /36/ Harris, J.; Rice, S.A. „A lattice model of a supported monolayer of amphiphile molecules: Monte Carlo simulations“, *J. Chem. Phys.* **88** (1988) 1298-1306
- /37/ Brickmann, J. „Molecular graphics: how to see a molecular scenario with the eyes of a molecule“, *J. Chim. Phys.* **89** (1992) 1709-1721
- /38/ Chin, S.; Tagliavini, R.; Prost, J.P.; Martins-Costa, M. „Visualization Techniques and Windowing Interfaces: KGNGRAF, XWIB and REMOTE“ in: „MOTTECC 1990“ (Hrsg.: Clementi, E.) Escom Publishers, Leiden 1990
- /39/ Binney, J.J.; Dowrick, N.J.; Fisher, A.J.; Newman, M.E.J. „The Theory of Critical Phenomena - An Introduction to the Renormalization Group“ Oxford University Press 1995
- /40/ Schnakenberg, J. in: „Algorithmen in der Quantentheorie und Statistischen Physik“, Verlag Zimmermann-Neufang 1995
- /41/ Carmesin, I.; Kremer, K. „The Bond Fluctuation Method: A new Effective Algorithm for the Dynamics of Polymers“, *Macromolecules* **21** (1988) 2819-2823
- /42/ Tiddy, G.J.T. „Surfactant-Water Liquid Crystal Phases“ *Physics Reports* **57** (1980) 1-46 (Review Section of *Physics Letters*)
- /43/ Kramer, D.; Ben-Shaul, A.; Cheng, Z.-Y.; Gelbart, W.M. „Monte Carlo and mean-field studies of successive phase transitions in rod monolayers“ *J. Chem. Phys.* **96** (1992) 2236-2252
- /44/ Landau, D.P. in: „The Monte Carlo Method in Condensed Matter Physics“ (Hrsg.: Binder, K.) *Topics Appl. Phys.* V **71** (1992) 23-51, Springer Berlin-Heidelberg.
- /45/ Press, W.H.; Flannery, B.P.; Teukolsky, S.A.; Vetterling, W.T. „Numerical Recipes in C“ Cambridge University Press, Cambridge 1990
- /46/ Widom, B. „Some Topics in the Theory of Fluids“ *J. Chem. Phys.* **39** (1963) 2808-2812
- /47/ Hoshen, J.; Kopelman, R. „Percolation and cluster distribution. I. Cluster multiple labeling technique and critical concentration algorithm“ *Phys. Rev.* **B14** (1976) 3438-3445
- /48/ Mooij, G.C.A.M.; Frenkel, D. „Novel scheme to compute chemical potentials of chain molecules on a lattice“, *Mol. Phys.* **74** (1991) 41-47
- /49/ Teschner, M.; Henn, C.; Vollhardt, H.; Reiling, S.; Brickmann, J.; „Texture mapping: A new tool for molecular graphics“ *J. Mol. Graphics* **12** (1994) 98-105
- /50/ Schafmeister, C. „Fast algorithm for generating CPK images on graphics workstations“ *J. Mol. Graphics* **8** (1990) 201-206

- /51/ Cense, J.-M. „Exact visibility calculation for space-filling molecular models“ *J. Mol. Graphics* **9** (1991) 191-193
- /52/ Ai, Z.; Wei, Y. „Fast algorithm for exact rendering of space-filling molecular models with shadows“ *J. Mol. Graphics* **11** (1993) 200-203
- /53/ Rahman, M.; Brasseur, R. „WinMGM: A fast CPK molecular graphics program for analyzing molecular structure“ *J. Mol. Graphics* **12** (1994) 212-218
- /54/ Bernstein F.C.; Koetzle, T.F.; Williams, G.J.B.; Meyer, E.F. Jr.; Brice, M.D.; Rodgers, J.R.; Kennard, O.; Shimanouchi, T.; Tasumi, M. „The Protein Data Bank: A Computer-based Archival File for Macromolecular Structures“ *J. Mol. Biol.* **112** (1977) 535-542
- /55/ Programm „ALCHEMY III“, Tripos Associates, 1699 S. Hanley Rd., St Louis MO 63144, USA
- /56/ Foley, J.A.; van Dam, A.; Feiner, S.K.; Hughes, J.F. „Computer Graphics: principles and practice“ Addison-Wesley, Reading MA, 1990
- /57/ Plastock, R.A.; Kalley, M.S.I.E. „Computergrafik“ Schaum's Outline-Überblicke/Aufgaben, McGraw-Hill Hamburg New York 1987
- /58/ Angell, I.O.; Griffith, G.H. „Praktische Einführung in die Computer-Grafik“ Carl Hanser Verlag München Wien 1989
- /59/ Pavlidis, T. „Algorithmen zur Grafik und Bildverarbeitung“ Heise Hannover 1990
- /60/ Phong, B.-T. „Illumination for computer generated pictures“ *Communications of the ACM* **18** (1975) 311-317
- /61/ Rathe, U. „Programm: CPK, Version 3.0“, IBM Frankfurt 1991
- /62/ PCX-Grafikformat, ZSoft Corporation, 450 Franklin Rd. Suite 100, Marietta, GA 30067, USA
- /63/ Lindgard, P.A. „Simulation of the structure factor“ in: „Computer Simulation Studies in Condensed-Matter Physics VII“, (Hrsg.: Landau, D.P.; Mon, K.K.; Schüttler, H.-B.) *Springer Proceedings in Physics* **V 78** Springer Berlin 1994
- /64/ Kraut, J. „Serine Proteases: Structure and Mechanism of Catalysis“ *Ann. Rev. Biochem.* **46** (1977) 331-358
- /65/ Shoichet, B.K.; Baase, W.A.; Kuroki, R.; Matthews, B.W. „A relationship between protein stability and protein function“ *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **92** (1995) 452-456
- /66/ Kollman, P.A. „Theory of enzyme mechanisms“ *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2** (1992) 765-771
- /67/ Menger, F.M. „Enzyme Reactivity from an Organic Perspective“ *Acc. Chem. Res.* **26** (1993) 206-212
- /68/ Rossmann, M.G.; Argos, P. „Protein Folding“ *Ann. Rev. Biochem.* **50** (1981) 497-532
- /69/ Carter, P.; Wells, J.A. „Dissecting the catalytic triad of a serine protease“ *Nature* **332** (1988) 564-568
- /70/ Heringa, J.; Argos, P.; Egmond, M.R.; de Vlieg, J. „Increasing thermal stability of subtilisins from mutations suggested by strongly interacting side-chain clusters“ *Protein Engng.* **8** (1995) 21-30
- /71/ Demuth, H.-U. „Recent Developments in Inhibiting Cysteine and Serine Proteases“, *J. Enzyme Inhibition* **3** (1990) 249-278
- /72/ Hajdu, J.; Andersson, I. „Fast Crystallography and Time-Resolved Structures“ *Annu. Rev. Biophys. Biomol. Struct.* **22** (1993) 467-498
- /73/ Matthews, D.A.; Alden, R.A.; Birktoft, J.J.; Freer, S.T.; Kraut, J. „Re-examination of the Charge Relay System in Subtilisin and Comparison with Other Serine Proteases“ *J. Biol. Chem.* **252** (1977) 8875-8883
- /74/ Warshel, A.; Naray-Szabo, G.; Sussman, F.; Hwang, J.-K. „How Do Serine Proteases Really Work“ *Biochemistry* **28** (1989) 3629-3637
- /75/ Whiting, A.K.; Peticolas, W.L. „Details of the Acyl-Enzyme Intermediate and the Oxyanion Hole in Serine Protease Catalysis“ *Biochemistry* **33** (1994) 552-561
- /76/ Mulholland, A.J.; Grant, G.H.; Richards, W.G. „Computer modelling of enzyme catalysed reaction mechanisms“, *Protein Engng.* **6** (1993) 133-147
- /77/ Kabsch, W. „A solution for the best rotation to relate two sets of vectors“ *Acta Cryst.* **A32** (1976) 922-923
- /78/ Corey, R.B.; Pauling, L. „Molecular models of amino acids, peptides and proteins“ *Rev. Sci. Instr.* **24** (1953) 621-626

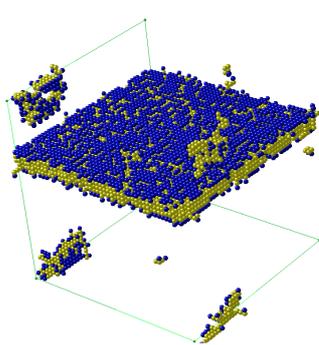
- /79/ „HP-GL: Hewlett-Packard Graphics-Language“, (c) Hewlett-Packard Company
- /80/ Hummel, W.; Hauser, J.; Bürgi, H.-B. „PEANUT: Computer graphics program to represent atomic displacement parameters“ *J. Mol. Graphics* **8** (1990) 214-220
- /81/ Johnson, C.K. „ORTEP-II: A FORTRAN thermal-ellipsoid plot program for crystal structure illustration“, Document ORNL-5138, Oak Ridge National Laboratories. 1976, Oak Ridge
- /82/ Kraulis, P.J. „MOLSCRIPT: A program to produce both detailed and schematic plots of protein structures“ *J. Appl. Cryst.* **24** (1991) 946-950
- /83/ Motherwell, W.D.S. „PLUTO: A program for the preparation of crystal and molecular diagrams“, Cambridge Crystallographic Data Centre, Cambridge 1978
- /84/ Green, N.M. „Stereoimages - a practical approach“ *Structure* **2** (1994) 85-87
- /85/ Brandt, W.; Wahab, M.; Schinke, H.; Barth, A. „HAMOG-Molekülgrafik-Programm für Chemie, Biochemie, Molekularbiologie und Wirkstoffforschung“ *CLB-Chemie in Labor und Biotechnik* **41** (1990) 3-12
- /85/ Hoffmann, S., Univ. Halle, Inst. Biochem. 1994, persönliche Mitteilung
- /86/ Brandt, W., Wahab, M.; Schinke, H.; Thondorf, I.; Barth, A. „HAMOG Hallesches- Molekülgraphik-Programm“ Handbuch-Version 1.0 (Hrsg.: Ellmer, R.) Umschau Verlag, Frankfurt am Main 1990
- /87/ Wahab, M.; Brandt, W.; Schinke, H.; Thondorf, I.; Barth, A. „Halle Group Develops Molecular Graphics Package of IBM Pcs“, *Chemical Design Automation News* **6** (1991) 20-21
- /88/ Brandt, W., Wahab, M.; Schinke, H.; Thondorf, I.; Barth, A. „HAMOG: Molecular graphics program for chemistry, biochemistry, molecular biology and enzyme research“ *J. Mol. Graphics* **9** (1991) 122-126
- /89/ Brandt, W., Wahab, M.; Thondorf, I.; Schinke, H.; Barth, A. „HAMOG-Rechnergestützte Moleküluntersuchungen am Arbeitsplatz“, GDCh-Fachgruppe CIC (Mitteilungsblatt) **20** (1991), 13-23
- /90/ Wahab, M., Thondorf, I.; Brandt, W.; Barth, A. „Molekülgraphik auf Personalcomputern - Chemiker am Reißbrett“, *Chemische Industrie* **2** (1992) 33-36
- /91/ Schweim, H.G., Kreuzmann, P.; Heuer, J. „HAMOG - Ein neuer Stern unter den molecular modeling-Programmen für Personalcomputer“, *Pharmazie in unserer Zeit* **20** (1991) 225-228
- /92/ Bell, G.M.; Combs, L.L.; Dunne, L.J. „Theory of Cooperative Phenomena in Lipid Systems“, *Chem. Rev.* **81** (1981) 15-48
- /93/ Arumugam, S.; Pascal, S.; North, C.L.; Hu, W.; Lee, K.-C.; Cotten, M.; Ketchem, R.R.; Xu, F.; Brenneman, M.; Kovacs, F.; Tian, F.; Wang, A.; Huo, S.; Cross, T.A. „Conformational trapping in a membrane environment: A regulatory mechanism for protein activity“ *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** (1996) 5872-5876
- /94/ Ahlers, M.; Müller, W.; Reichert, A.; Ringsdorf, H.; Venzmer, J. „Spezifische Wechselwirkung von Proteinen mit funktionellen Lipidmonoschichten-Wege zur Simulation von Biomembranprozessen“ *Angew. Chem.* **102** (1990) 1310
- /95/ Fairhurst, C.E.; Fuller, S.; Gray, J.; Holmes, M.; Tiddy, G.J.T. „Lyotropic Surfactant Liquid Crystals“ in „Handbook of Liquid Crystals“ Vol. **3** (Hrsg.: Demus, D.; Goodby, J.; Gray, G.W.; Spiess, H.-W.; Vill, V.) Wiley-VCH (S. 341-392) Weinheim 1998
- /96/ Andelman D.; Brochard, F.; Joanny, J.-F. „Phase transitions in Langmuir monolayers of polar molecules“, *J. Chem. Phys.* **86** (1987) 3673-3681
- /97/ MacKeown, P.K. „Stochastic simulation in physics“ Springer Singapur 1997
- /98/ Abraham, F.F. „Computational statistical mechanics - Methodology, applications and supercomputing“, *Adv. Phys.* **35** (1986) 1-111
- /99/ Rosanov, J.A. „Stochastische Prozesse“ Akademie Verlag, Berlin 1975
- /100/ Dougherty, E.R. „Probability and Statistics for the Engineering, Computing and Physical Sciences“ Prentice Hall, New Jersey 1990
- /101/ Gnedenko, B.W. „Lehrbuch der Wahrscheinlichkeitsrechnung“ Akademie-Verlag, Berlin 1979
- /102/ Baschnagel, J.; Binder, K.; Paul, W.; Laso, M.; Suter, U.W.; Batoulis, I.; Jilge, W.; Bürger, T. „On the construction of coarse-grained models for linear flexible polymer chains: Distribution functions for groups of consecutive monomers“ *J. Chem. Phys.* **95** (1991) 6014-6025

- /103/ Rusling, J.F.; Kumosinski, T.F. „An Approximation to Hydrophobic Attraction for Molecular Dynamics of Self-Assembled Surfactant Aggregates“ *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 9241-9247
- /104/ Smit, B.; Hilbers, P.A.J.; Esselink, K.; Rupert, L.A.M.; van Os, N.M.; Schlijper, A.G. „Computer simulations of a water-oil interface in the presence of micelles“ *Nature* **348** (1990) 624-625
- /105/ Klopfer, K.J.; Vanderlick, T.K. „Self-assembly of volatile amphiphiles“ *Progr. Colloid Polym. Sci.* **103** (1997) 87-94
- /106/ von Gottberg, F.K.; Smith, K.A.; Hatton, T.A. „Stochastic dynamics simulations of surfactant self-assembly“ *J. Chem. Phys.* **106** (1997) 9850-9857
- /107/ von Gottberg, F.K.; Smith, K.A.; Hatton, T.A. „Dynamics of self-assembled surfactant systems“ *J. Chem. Phys.* **108** (1998) 2232-2244
- /108/ Bhattacharya, A.; Mahanti, S.D.; Chakrabarti, A. „Self-assembly of neutral and ionic surfactants: An off-lattice Monte Carlo approach“ *J. Chem. Phys.* **108** (1998) 10281-10293
- /109/ Mouritsen, O.G.; Jorgensen, K. „Small-scale lipid-membrane structure: simulation versus experiment“ *Curr. Opin. Struct. Biol.* **7** (1997) 518-527
- /110/ Jakobsson, E. „Computer simulation studies of biological membranes: progress, promise and pitfalls“, *TiBS* **22** (1997) 339-344
- /111/ Venable, R.M.; Zhang, Y.; Hardy, B.J.; Pastor, R.W. „Molecular Dynamics Simulations of a Lipid Bilayer and of Hexadecane: An Investigation of Membrane Fluidity“ *Science* **262** (1993) 223-226
- /112/ Ciach, A.; Hoye, J.S.; Stell, G. „Bicontinuous phase in a lattice model for surfactant mixtures“ *J. Chem. Phys.* **95** (1991) 5300-5304
- /113/ Brown, G.; Chakrabarti, A. „Structure formation in self-associating polymer and surfactant systems“ *J. Chem. Phys.* **96** (1992) 3251-3254
- /114/ Bernardes, A.T.; Henriques, V.B. „Monte Carlo simulation of a lattice model for micelle formation“ *J. Chem. Phys.* **101** (1994) 645-650
- /115/ Nguyen-Misra, M.; Misra, S.; Wang, Y.; Rodrigues, K.; Mattice, W.L. „Simulation of self-assembly in solution by triblock copolymers with sticky blocks at their ends“ *Progr. Colloid Polym. Sci.* **103** (1997) 138-145
- /116/ Larson, R.G. „Monte Carlo simulation of microstructural transitions in surfactant systems“ *J. Chem. Phys.* **96** (1992) 7904-7918
- /117/ Care, C.M. „Cluster Size Distribution in a Monte Carlo Simulation of the Micellar Phase of an Amphiphile and Solvent Mixture“ *J. Chem. Soc. Faraday Trans. 1* **83** (1987) 2905-2912
- /118/ Brindle, D.; Care, C.M.; „Phase Diagram for the Lattice Model of Amphiphile and Solvent Mixtures by Monte Carlo Simulation“ *J. Chem. Soc. Faraday Trans.* **88** (1992) 2163-2166
- /119/ Desplat, J.-C.; Care, C.M. „A Monte Carlo simulation of the micellar phase of an amphiphile and solvent mixture“ *Mol. Phys.* **87** (1996) 441-453
- /120/ Care, C.M.; Dalby, T.; Desplat, J.-C. „Micelle formation in a lattice model of an amphiphile and solvent mixture“ *Progr. Colloid Polym. Sci.* **103** (1997) 130-137
- /121/ Kreer, M.; Kremer, K.; Binder, K. „Orientational order in lipid monolayers: A one-dimensional model“ *J. Chem. Phys.* **92** (1990) 6195-6209
- /122/ Binder, K. „Phase Transitions in Reduced Geometry“ *Annu. Rev. Phys. Chem.* **43** (1992) 33-59
- /123/ Marques, C.M.; Turner, M. S.; Cates, M. E. „End-evaporation kinetics in living-polymer systems“ *J. Chem. Phys.* **99** (1993) 7260-7266
- /124/ Radhakrishnan, R.; Gubbins, K. E. „Quasi-one-dimensional phase transitions in nanopores: Pore-pore correlation effects“ *Phys. Rev. Lett.* **79** (1997) 2847-2850
- /125/ Stettin, H.; Mögel, H.-J.; Wahab, M.; Schiller, P. „Self assembling of chain molecules in low dimensions: A Monte Carlo study“ *Macromolecules: Theory and Simulation* **4** (1995) 1015-1037
- /126/ Schiller, P., Univ. Jena 1998, persönliche Mitteilung
- /127/ Seddon, J.M. „Lyotropic Phase Behaviour of Biological Amphiphiles“ *Ber. Bunsenges. Phys. Chem.* **100** (1996) 380-393

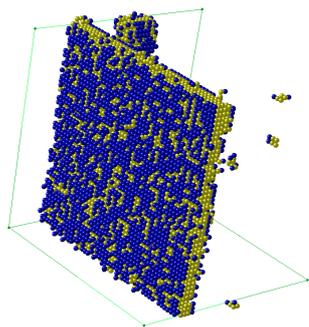
- /128/ Garidel, P.; Blume, A. „Miscibility of phospholipids with identical headgroups and acyl chain lengths differing by two methylene units: Effects of headgroup structure and headgroup charge“, *Biochim. Biophys. Acta* **1371** (1998) 83-95
- /129/ Garidel, P.; Blume, A. „Nonideal Mixing and Phase Separation in Phosphatidylcholine-Phosphatidic Acid Mixtures as a Function of Acyl Chain Length and pH“, *Biophys. J.* **72** (1997) 2196-2210
- /130/ Gliss, C.; Clausen-Schaumann, H.; Günther, R.; Odenbach, S.; Randl, O.; Bayerl, T.M. „Direct Detection of Domains in Phospholipid Bilayers by Grazing Incidence Diffraction of Neutrons and Atomic Force Microscopy“ *Biophys. J.* **74** (1998) 2443-2450
- /131/ Chowdhury, D.; Maiti, P.K.; Sabhapandit, S.; Taneja, P. „Out-of-Plane phase segregation and in-plane clustering in a binary mixture of amphiphiles at the air-water interface“ *Phys. Rev. E* **56** (1997) 667-679
- /132/ Tong, L.; Wengler, G.; Rossmann, M.G. „Refined Structure of Sindbis Virus Core Protein and Comparison with Other Chymotrypsin-like Serine Proteinase Structures“ *J. Mol. Biol.* **230** (1993) 228-237
- /133/ Barth, A.; Frost, K.; Wahab, M.; Brandt, W.; Schädler, H.-D.; Franke, R. „Classification of Serine Proteases Derived from Steric Comparisons of Their Active Sites II: Ser, His, Asp Arrangements in Proteolytic and Nonproteolytic Proteins“ *Drug Design and Discovery* **12** (1994) 89-111
- /134/ Tanford, C. „The Hydrophobic Effect: Formation of Micelles and Biological Membranes 2.'nd ed.“ Krieger Publishing Company, Malabar 1991
- /135/ Marrink, S.-J.; Tieleman, D.P.; van Buuren, A.R.; Berendsen, H.J.C. „Membranes and Water: An interesting relationship“ *Faraday Discuss.* **103** (1996) 1-11
- /136/ Chen, L.-J.; Lin, S.-Y.; Huang, C.C. „Effect of Hydrophobic Chain Length of Surfactants on Enthalpy-Entropy Compensation of Micellization“ *J. Phys. Chem. B* **102** (1998) 4350-4356
- /137/ Wallqvist, A.; Covell, D.G. „On the Origins of the Hydrophobic Effect: Observation from Simulations of *n*-Dodecane in Model Solvents“ *Biophys. J.* **71** (1996) 600-608
- /138/ Rusling, J.F.; Kumonski, T.F.; „An Approximation to Hydrophobic Attraction for Molecular Dynamics of Self-Assembled Surfactant Aggregates“ *J. Phys. Chem.* **99** (1995) 9241-9247
- /139/ Hummer, G.; Garde, S.; García, A.E.; Pohorille, A.; Pratt, L.R. „An information theory model of hydrophobic interactions“ *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **93** 8951-8955
- /140/ van Belle, D.; Wodak, S.J. „Molecular Dynamics Study of Methane Hydration and Methane Association in a Polarizable Water Phase“ *J. Am. Chem. Soc.* **115** (1993) 647-652
- /141/ Wahab, M. (1997) unveröffentlichte Ergebnisse
- /142/ Deutsch, H.-P.; Binder, K. „Interdiffusion and self-diffusion in polymer mixtures: A Monte Carlo study“ *J. Chem. Phys.* **94** (1991) 2294-2304
- /143/ Cantor, R.S. „Lateral Pressures in Cell Membranes: A Mechanism for Modulation of Protein Function“ *J. Phys. Chem. B* **101** (1997) 1723-1725
- /144/ Sintes, T.; Baumgärtner, A. „Protein Attraction in Membranes Induced by Lipid Fluctuations“ *Biophys. J.* **73** (1997) 2251-2259
- /145/ Mouritsen, O.G.; Jorgensen, K. „Dynamical order and disorder in lipid bilayers“ *Chem. Phys. Lipids* **73** (1994) 3-25
- /146/ Lasch, J.; Meyer, H.W.; Meye, A.; Taubert, H.; Wahab, M.; Mögel, H.-J.; Koelsch, R.; Hughes, J.; Weissig, V. „The Bisquinaldinium Bola Amphiphile DequaliniumTM - A Novel Vector for Gene Transfer“, The Sixth Liposome Research Days Conference, Les Embiez 1998
- /147/ Castle, N.A.; Haylett, D.G.; Morgan, J.M.; Jenkinson, D.H. „Dequalinium: a potent inhibitor of apamin-sensitive K⁺ channels in hepatocytes and of nicotinic responses in skeletal muscle“ *Eur. J. Pharmacol.* **236** (1993) 201-207
- /148/ Menger, F.M.; Wrenn, S. „Interfacial and Micellar Properties of Bolaform Electrolytes“ *J. Phys. Chem.* **78** (1974) 1387-1390
- /149/ Mao, G.; Yi-Hua, T.; Tirell, M.; Davis, H.T. „Monolayers of Bolaform Amphiphiles: Influence of Alkyl Chain Length and Counterions“ *Langmuir* **10** (1994) 4174-4184
- /150/ Schmid, F.; Wilding, N.B. „Errors in Monte Carlo simulations using shift register random number generators“, *Intn. Journ. Mod. Phys. C* **6** (1995) 781-784

Anhang 1: Lamellare Strukturen in Systemen mit Bolaamphiphilen

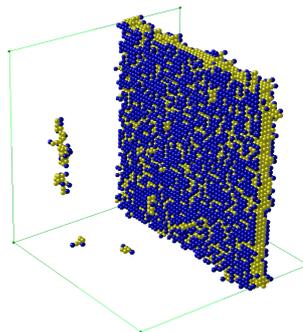
Charakteristische Konfigurationen von Systemen aus 1848 6-segmentigen Bolaamphiphilen (10 Vol%) im Bereich stabiler Schichtphasen. Dunkle Punkte kennzeichnen die hydrophilen Kopfsegmente. Die Angabe rechts neben den Abbildungen A-N bezeichnet die reduzierte Temperatur T^* .



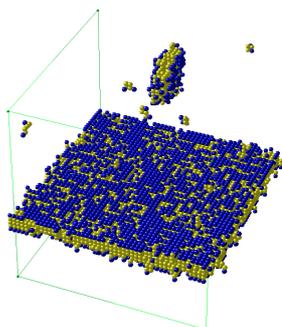
0.925
(A)



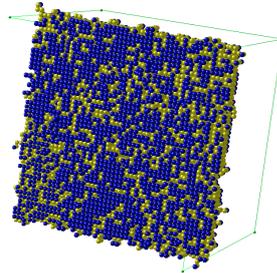
0.95
(B)



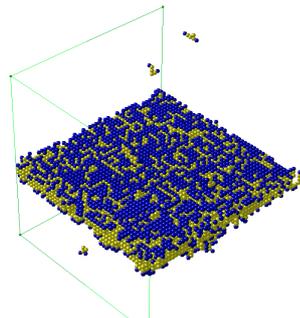
0.9625
(C)



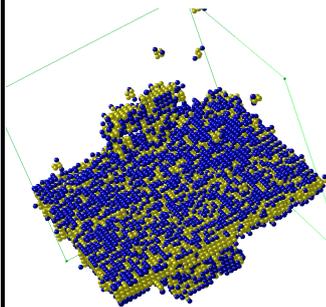
0.975
(D)



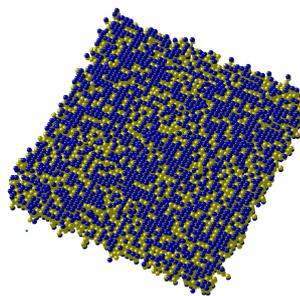
0.9875
(E)



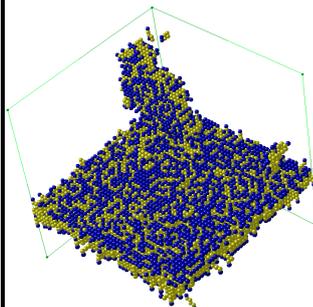
1.0
(F)



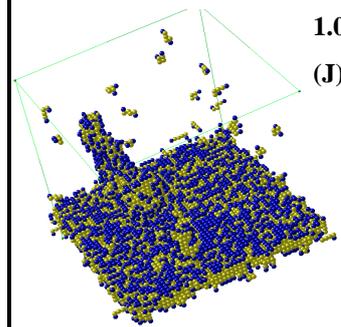
1.0125
(G)



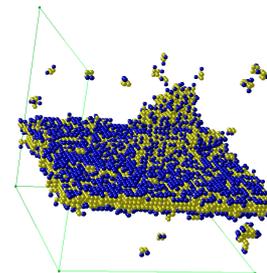
1.025
(H)



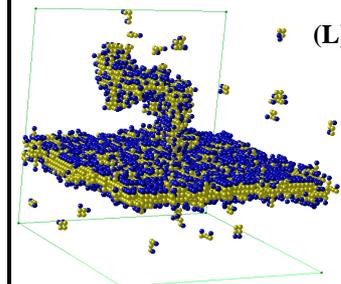
1.0375
(I)



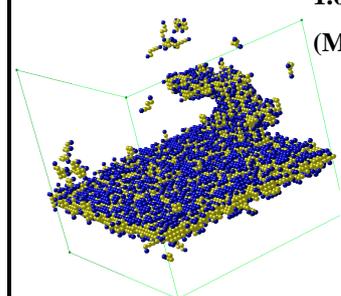
1.045
(J)



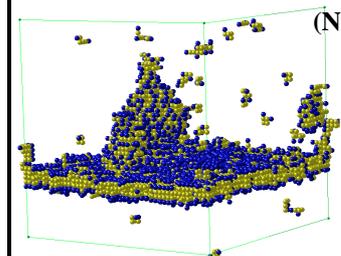
1.05
(K)



1.0625
(L)



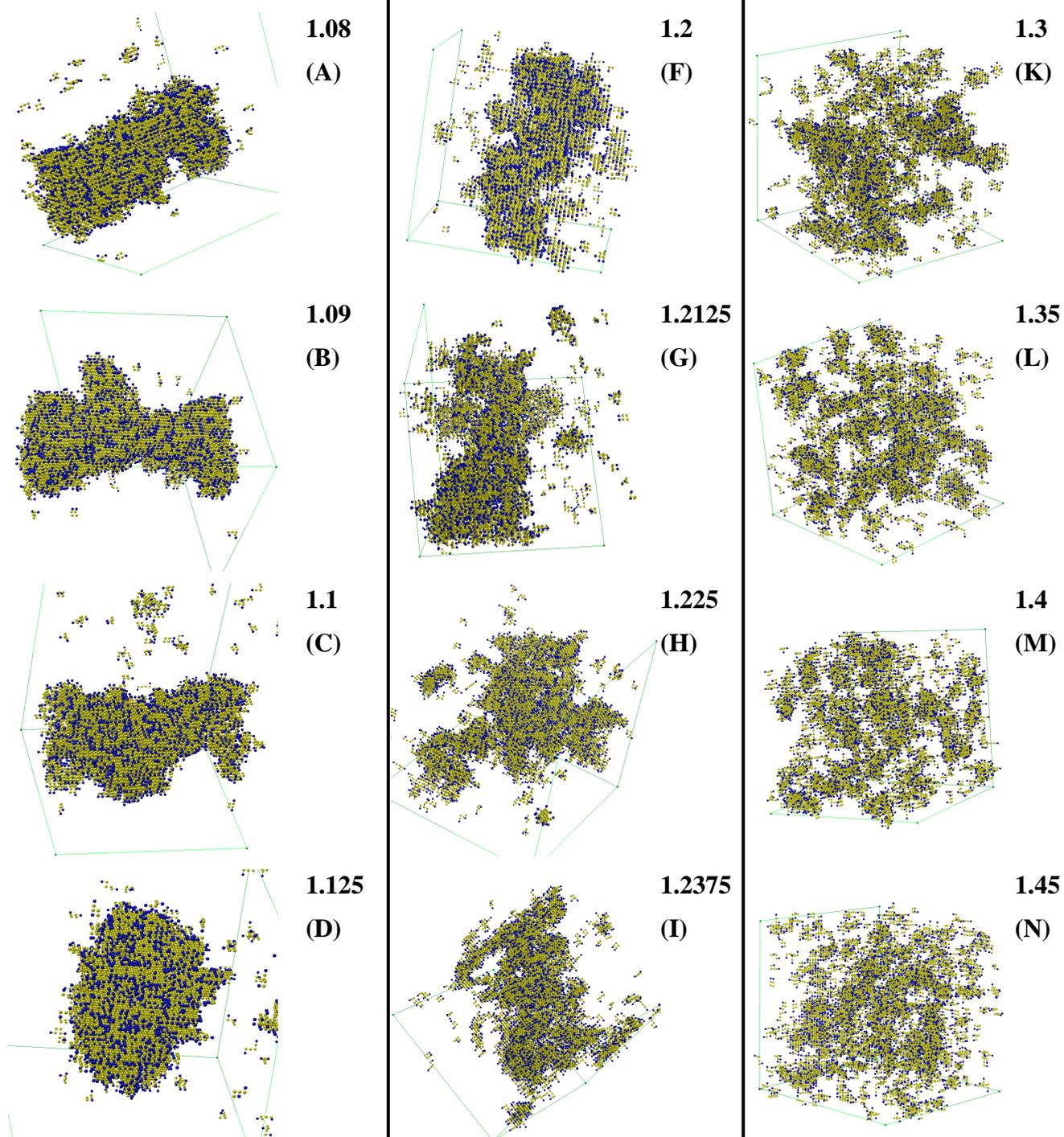
1.0675
(M)



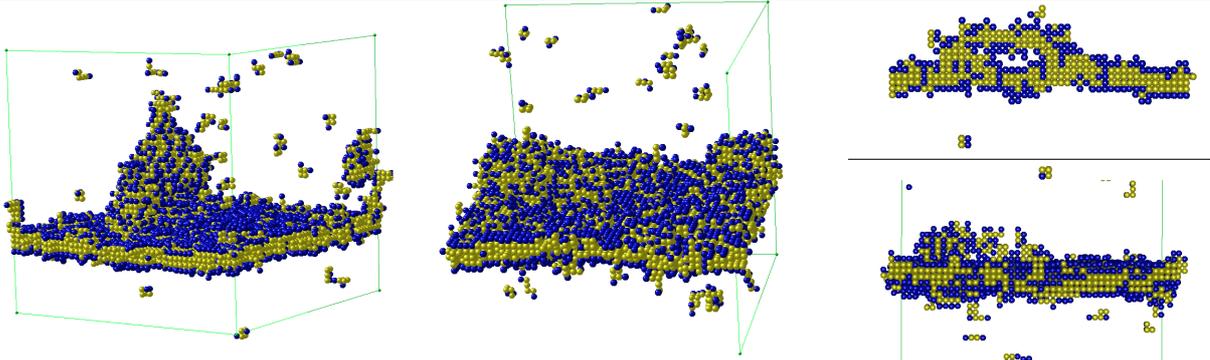
1.075
(N)

Anhang 2: Nichtlamellare Strukturen in Systemen mit Bolaamphiphilen

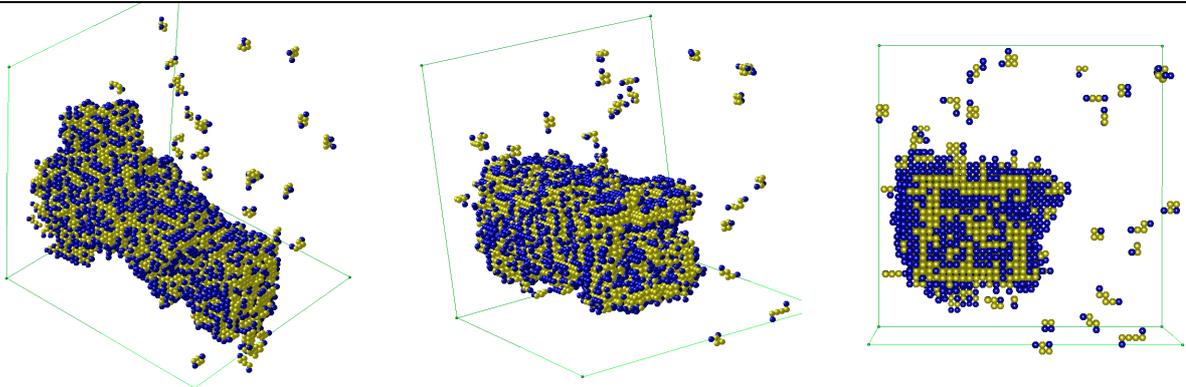
Charakteristische Konfigurationen von Systemen aus 1848 6-segmentigen Bolaamphiphilen (10 Vol%) im Bereich der nichtlamellaren Phasen. Dunkle Punkte kennzeichnen die hydrophilen Kopfsegmente. Die Angabe rechts neben den Abbildungen A-N bezeichnet die reduzierte Temperatur T^* .



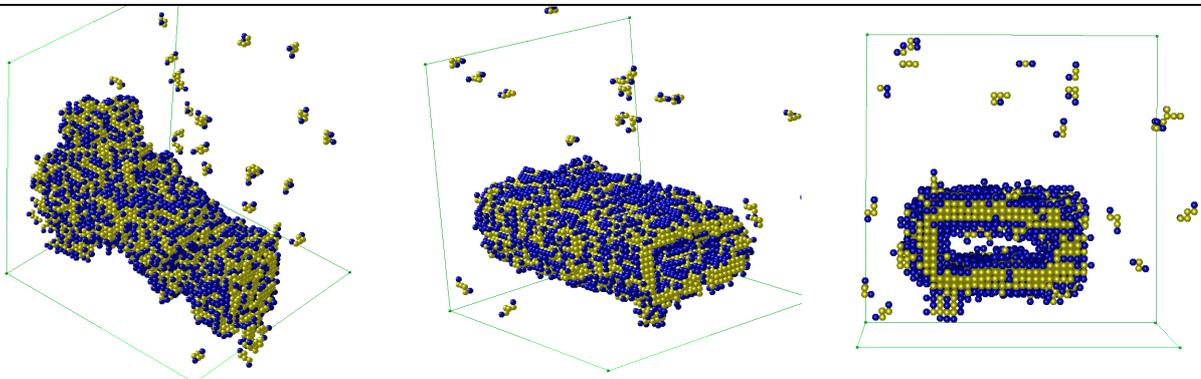
Anhang 3: Metastabilitätseffekte in Systemen mit Bolaamphiphilen



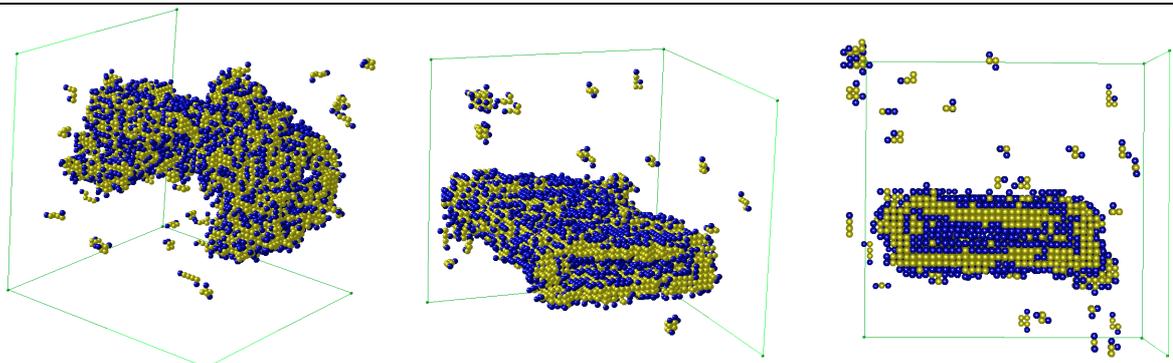
(A) Links: Konfiguration (vgl. Anhang 1-N) bei $T^*=1.075$ (nach 8×10^6 MCS) wird nach Erhitzen auf $T^*=1.09$ weitere 8×10^6 MCS (Mitte) untersucht. Rechts sind zwei Schnitte bei unterschiedlichen Koordinaten durch die nicht zerstörte Schicht abgebildet.



(B) Links: Konfiguration (vgl. Anhang 2-A) bei $T^*=1.08$ (7×10^6 MCS) wird nach Abkühlen auf $T^*=1.0675$ weitere 8×10^6 MCS (Mitte) untersucht. Rechts: Querschnitt durch das entstandene Aggregat.



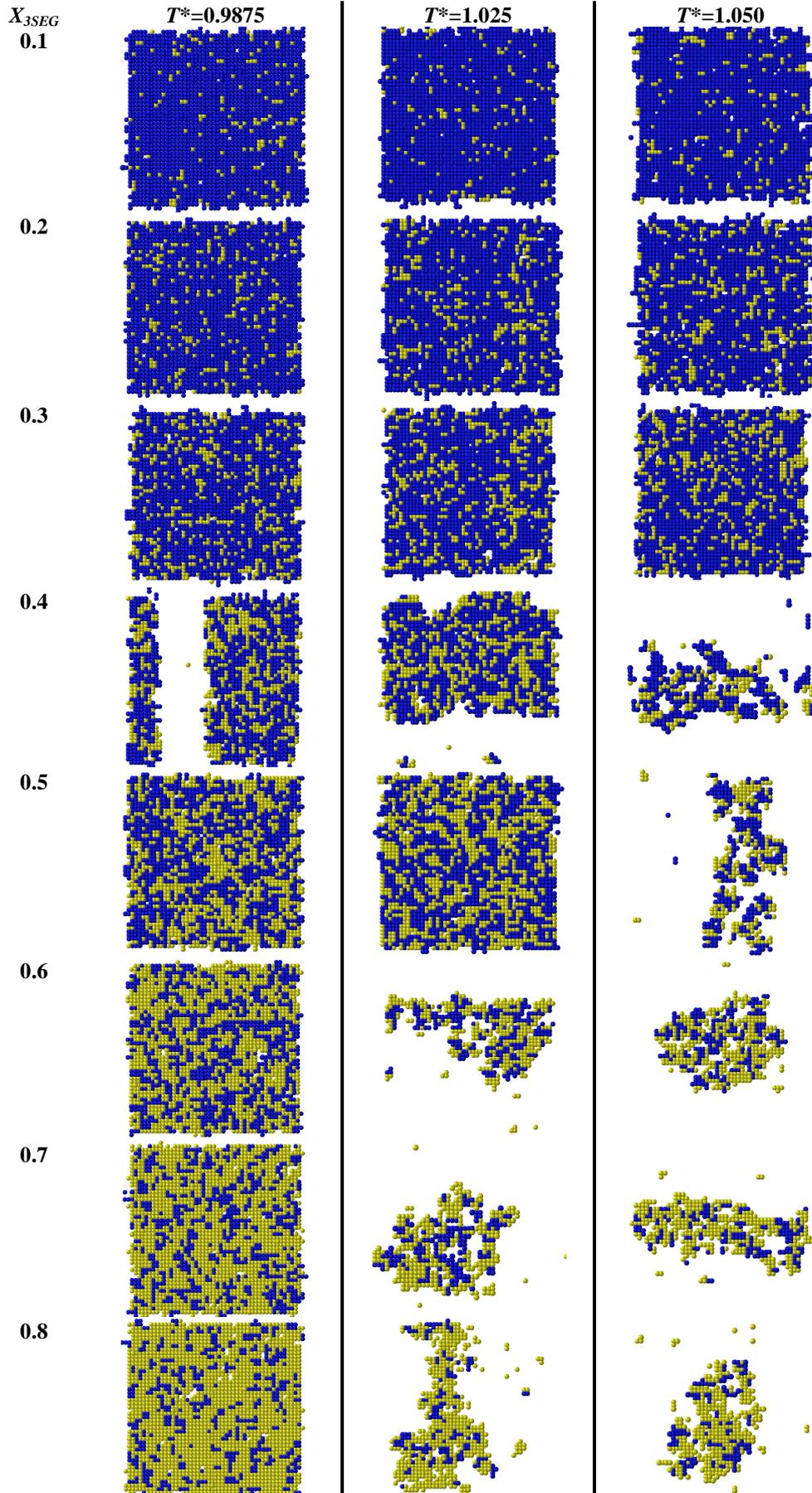
(C) Links: Konfiguration (vgl. Anhang 2-A) bei $T^*=1.08$ (7×10^6 MCS) wird nach Abkühlen auf $T^*=1.05$ weitere 8×10^6 MCS (Mitte) untersucht. Rechts: Querschnitt durch das entstandene Aggregat.



(D) Links: Konfiguration (vgl. Anhang 2-B) bei $T^*=1.09$ (4×10^6 MCS) wird nach Abkühlen auf $T^*=1.0625$ weitere 8×10^6 MCS (Mitte) untersucht. Rechts: Querschnitt durch das entstandene Aggregat.

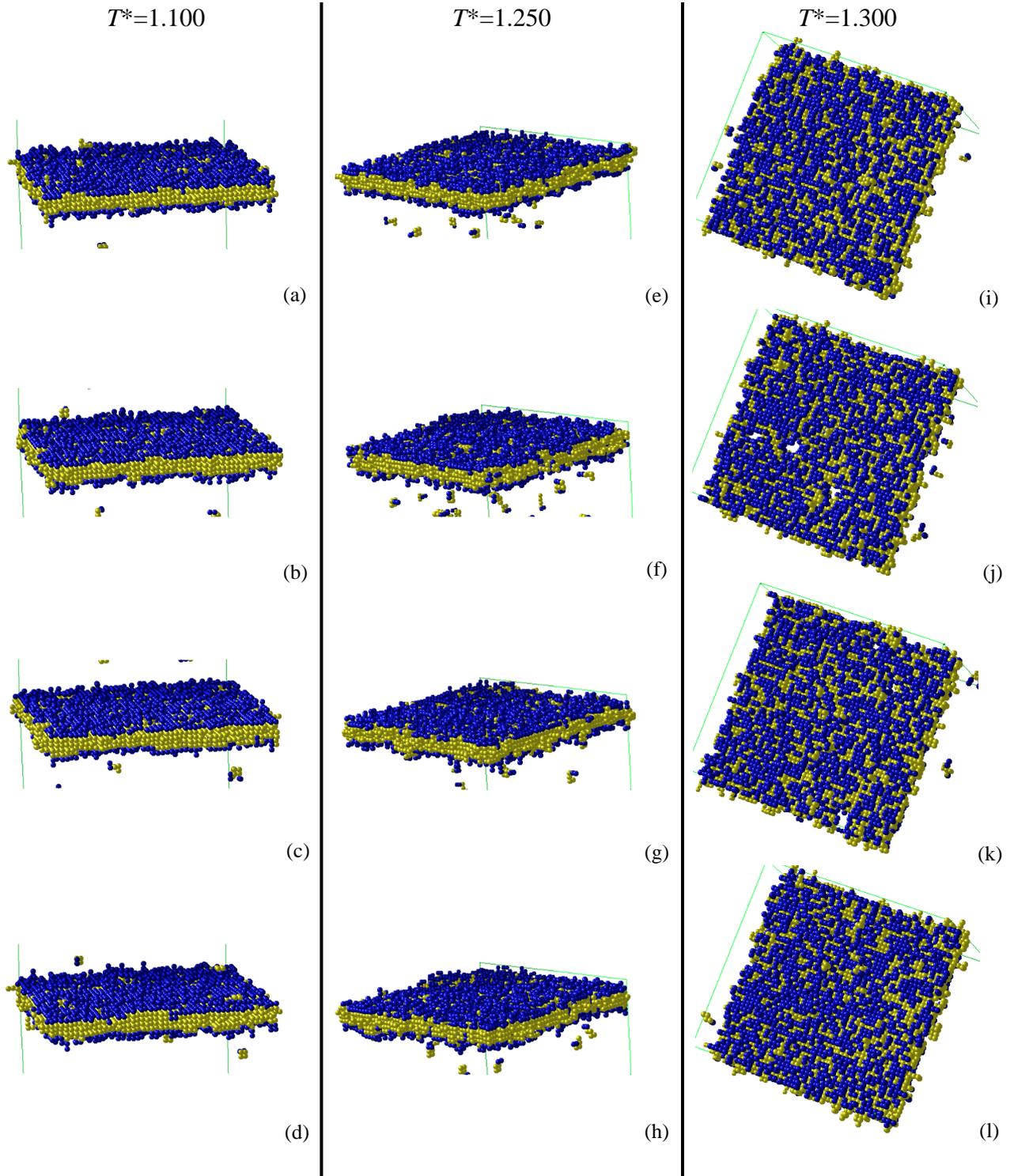
Anhang 4: Mischungen aus Amphiphilen und Bolaamphiphilen

Typische Aggregate aus Mischungen von 3-segmentigen Amphiphilen (hell) mit 6-segmentigen Bolaamphiphilen (dunkel) in Wasser. Die linke Spalte bezeichnet den Anteil 3-segmentiger Amphiphiler.



Anhang 5: Lamellare Strukturen aus 6-segmentigen Amphiphilen

Auftreten von Dichtefluktuationen (bei allen 3 Temperaturen) in der Ebene der Membranen aus 6-segmentigen Amphiphilen, *out of plane*-Deformation („g“, „h“ bei $T^*=1.250$) sowie Bishichtdurchbrüche („j“, „k“ bei $T^*=1.300$). Die Spalten stellen jeweils eine Serie von 4 Schnappschüssen im Abstand von 10^5 Monte-Carlo-Schritten dar. Die dunklen Punkte sind hydrophile Kopfsegmente (H), die hellen Punkte stellen hydrophobe Schwanzsegmente (S) dar. Die Moleküle sind lineare Ketten der Struktur H-H-S-S-S-S.



Anhang 6: Untersuchung von Korrelationen ausgewählter Zufallszahlengeneratoren

Die Qualität des verwendeten Zufallszahlengenerators zur Erzeugung von Pseudo-Zufallszahlen ist eine wesentliche Voraussetzung für die korrekte Erfassung der Konfigurationsraums bei Monte-Carlo-Simulationen. Einige Generatoren liefern n -Tupel, die auf einer endlichen Anzahl von Hyperebenen ($n-1$) liegen.

Zum Test der statistischen Eigenschaften von geeigneten Zufallszahlengeneratoren wurde eine Sequenz von 1.2×10^{11} Zahlen mit verschiedenen Generatoren erzeugt und auf Triplet- bzw. höhere Korrelationen untersucht. Für einen n -Tupel-Korrelationstest wird die Zahlensequenz so interpretiert, als würde sie aus aufeinanderfolgenden Koordinaten im n -dimensionalen Raum bestehen. Wenn die höchste Zufallszahl des Generators bekannt ist, können die einzelnen Werte normiert werden. Die normierten Werte wurden komponentenweise aufsummiert und die Summen in Abhängigkeit von der Anzahl in den Diagrammen A6-1 bis A6-3 dargestellt. Bei idealer Gleichverteilung der Zufallszahlen müssen die Summen der in das Intervall $[-0.5 \dots 0.5]$ transformierten Komponenten x_i gleich Null werden.

Für die in dieser Arbeit durchgeführten Monte-Carlo-Simulationen fand ein subtraktiver Generator (ran3, beschrieben in /45/) nach Knuth Verwendung, eine Beispielsequenz von 5-Tupeln zeigt Abb. A6-1. Dieser Generator ist portabel, ausreichend effizient.

Bei Monte-Carlo-Simulationen häufig verwendete Generatoren beruhen auf der R250-Routine /150/. Die guten statistischen Eigenschaften dieser Methode führten zu ihrer Verbreitung, sie hängen jedoch stark von den Startparametern ab. Die 5-Tupel-Analyse einer Sequenz von 1.2×10^{11} mit diesem Generator erzeugten Zahlen ist in Abb. A6-2 gezeigt.

Als weiteres Beispiel ist ein einfacher multiplikativer Generator untersucht worden. Dieser Generator erzeugt eine Sequenz von Zufallszahlen im wesentlichen nach der Vorschrift wie beispielsweise $x_{i+1} = x_i \cdot 1812433253 + 314159265$, wobei bei der Implementation das höchstwertigste Bit der Zahlenrepräsentation im Falle eines Überlaufs abgeschnitten werden muß. Damit ist klar, daß sich die erzeugte Zahlenfolge auf einer Architektur mit k -Bits jedesmal nach 2^{k-1} Iterationen wiederholt. Das ergibt auf 32-Bit-Systemen eine Periodenlänge von nur 2.1×10^9 Zahlen. Eine 5-Tupel-Analyse ist in Abb. A6-3 gezeigt. Hier wird sofort deutlich, daß nur eine begrenzte Menge von Zahlen erzeugt wird. Aus dem letzten Beispiel wird deutlich, wie wichtig die Untersuchung der Eigenschaften des verwendeten Zufallszahlengenerators ist.

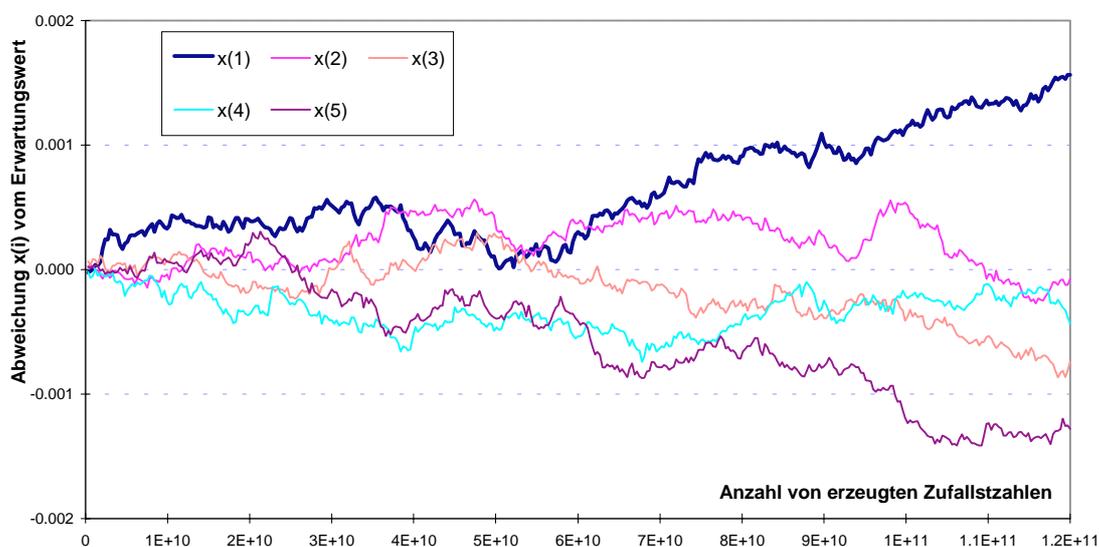


Abb. A6-1: Test auf 5-Tupel-Korrelation beim Knuth-ran3-Generator, Aufgetragen sind die laufenden Summen der $x(i)$ -Komponenten (1.2×10^{11} Zahlen), transformiert in das Intervall $[-0.5 \dots 0.5]$.

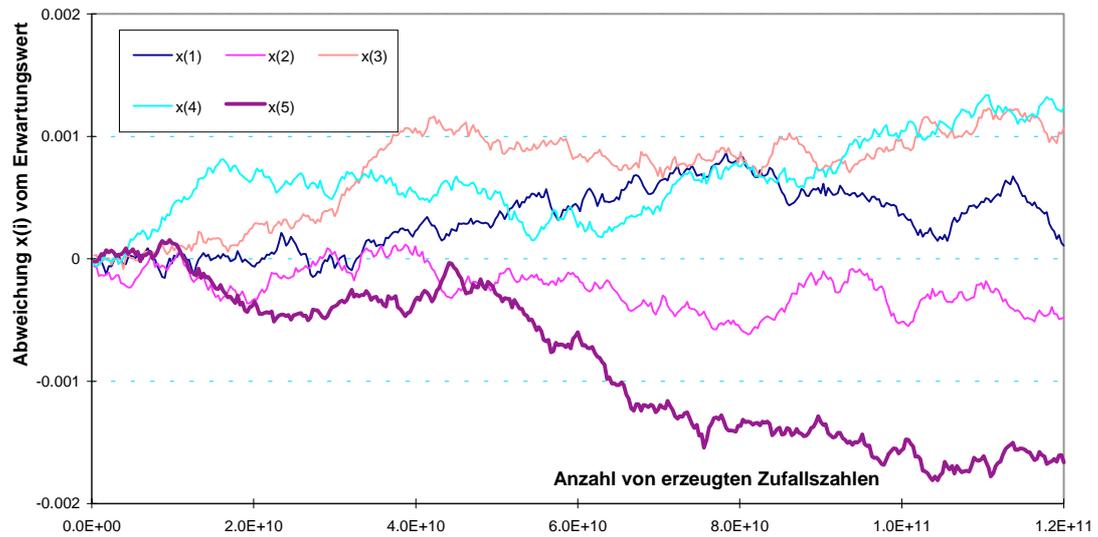


Abb. A6-2: Test auf 5-Tupel-Korrelation beim *R250*-Generator, Aufgetragen sind die laufenden Summen der $x(i)$ -Komponenten (1.2×10^{11} Zahlen).

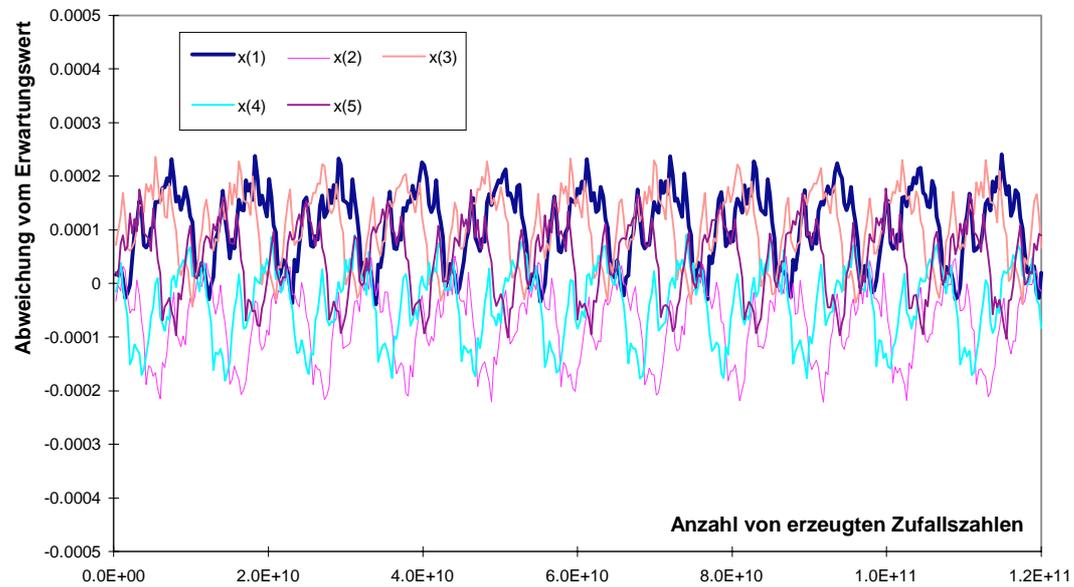


Abb. A6-3: Test auf 5-Tupel-Korrelation beim *multiplikativen* Generator .

Eidesstattliche Erklärung

Hiermit erkläre ich an Eides Statt, daß ich die vorliegende Dissertation selbstständig und nur unter Verwendung der angegebenen Quellen und Hilfsmittel angefertigt und den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommene Stellen als solche kenntlich gemacht habe. Es wurde noch kein weiterer Antrag auf Zulassung zur Promotion gestellt.

Mirco Wahab

Lebenslauf

- Geboren am 13. Januar 1964 in Berlin-Lichtenberg.
- Polytechnische Oberschule Klingenthal (Vogtland) von 1970 bis 1978.
- Erweiterte Oberschule Klingenthal (Vogtland) von 1978 bis 1982, Abitur.
- Wehrdienst von 1982 bis 1985.
- Studium der Biochemie an der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg 1985 bis 1990
- Diplom im Dezember 1989 in der Fachrichtung Biochemie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg mit dem Thema: „HAMOG: mehr als ein Computerprogramm zur Moleküldarstellung“, 1990 - Verleihung des akademischen Grades „Diplombiochemiker“.
- Forschungsstudium an der Sektion Biowissenschaften der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg von 1989 - 1991.
- Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe „*Molecular Modeling*“ (Dr. W. Brandt) im Institut für Biochemie und Biotechnologie der Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg von 1991 bis 1993.
- Wissenschaftlicher Mitarbeiter in der Arbeitsgruppe „*B5: Theorie der Struktur und Eigenschaften von Modellmembranen*“ (Prof. Dr. Mögel) des Sonderforschungsbereiches der DFG 197 „Bio- und Modellmembranen“ von 1994 bis 1998.