Molekulardynamische Simulation einer voll hydratisierten Dipalmitoyl-glycero-phosphatidylcholin-Membran

Dissertation

dem Fachbereich Chemie der Universität
Dortmund eingereicht zur Erlangung
des akademischen Grades
DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
von Dipl. Chem. Ralf Schmelter

It is a profoundly erroneous truism, repeated by all copybooks and by eminent people when they are making speeches, that we should cultivate the habit of thinking of what we are doing. The precise opposite is the case. Civilization advances by extending the number of important operations which we can perform without thinking about them. Operations of thought are like cavalary charges in a battle — they are strictly limited in number, they require fresh horses, and must only be made at decisive moments.

Alfred North Whitehead (An Introduction to Mathematics)

Vielen Dank!

Prof. Dr. Alfons Geiger danke ich für seine fortwährende Unterstützung und Diskussionsbereitschaft, sowie den großen Freiraum, den er mir bei meiner Arbeit eingeräumt hat.

Prof. Dr. Roland Winter und Prof. Dr. Dominik Marx danke ich für die freundliche Übernahme des Korreferats.

Dank auch an alle Mitglieder der Arbeitsgruppen Geiger und Ludwig! Dr. Dietmar Paschek für die Einführung in die MD-Simulation und als stets 'anzapfbarer' Quell des Wissens für alle Fragen der MD-Simulation und darüber hinaus. Dr. Frank Eikelschulte für die angenehme Zusammenarbeit und die vielen (meist nichtwissenschaftlichen) Diskussionen, die Einführung in die quantenmechanischen Rechnungen mit Gaussian und die stete Hilfe in den dunklen Gewässern der Physik. Andreas Appelhagen für die vielen Diskussionen über einfach alles und besonders sein Engagement für die Einsatzbereitschaft der lokalen Rechner, ohne welche diese Arbeit so nicht möglich gewesen wäre. Markus Huelsekopf für die anregenden Diskussionen über das Problem des Fittens, des Lebens und des ganzen Rests. Priv. Doz. Dr. Ralf Ludwig für die (schmerzhafte) Erkenntnis, daß das Experiment noch nicht überflüssig ist und für die vielen Gelegenheit, Kiras exzellente Kochkünste genießen zu dürfen. Frank Schmauder für seine Utilities zur Kraftfeldentwicklung, die ich, teilweise ohne sein Wissen, eingesetzt habe. Dr. Amelie Rehtanz für ihre Hinweise zu Methoden und Problemen bei der Berechnung freier Energien. Dr. Thomas Fliege für den interessanten Gesprächsstoff. Melanie Anna Sofia Fährenkämper für die nette Arbeitsatmosphäre, die vielen Diskussionen (auch wenn sie manchmal leider Recht hatte), das immerwährende Aufbauen meines Selbstvertrauens und die Wahl eines weichen Nilpferdes als Wurfgegenstand, sowie für ihre geringe Treffsicherheit beim Werfen desselben. Explizit nicht gedankt sei ihr dafür, daß sie mich im Mahjonng geschlagen hat. Sascha Nonn für die vielen Unterhaltungen über Gott, die Welt, die Simpsons und überhaupt und für seine fast übermenschlichen Anstrengungen, meine Position als erfolgreichster Wahlpraktikantenbetreuer zu sichern. Außerdem gebührt ihm mein Dank, für das Korrekturlesen eines Teils dieser Arbeit. Dr. Ivan Brovchenkov für die interessanten Diskussionen über die CCB-Methode.

Meinen Eltern und Geschwistern danke ich für ihre Unterstützung auch in schwierigen Zeiten, in denen sie die Frage 'Wann fängt Ralf denn endlich an zu arbeiten' mit stoischer Ruhe ignoriert haben. Meiner Schwester Anja Schmelter danke ich besonders für das Korrekturlesen des vierten Kapitels dieser Arbeit (des längsten).

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung

1.1. Phospholipidmembranen als Modelle biologischer Membranen

Phospholipide sind einer der Hauptbestandteile biologischer Membranen, welche neben der Kompartimentierung der Zellen für die Kontrolle von Stoffaustauschvorgängen verantwortlich sind. Weiterhin finden viele bedeutende biochemische Reaktionen in der Zelle an Membran-gebundenen Reaktionszentren statt. Aus diesem Grund ist ein tiefer gehendes Verständnis der physikalischen und chemischen Eigenschaften biologischer Membranen von entscheidender Bedeutung. So muß z.B. bei der Entwicklung von Arzneimitteln gewährleistet werden, daß diese die Zellmembranen durchdringen können, falls sie ihre Wirkung in der Zelle selbst entfalten [1].

Auf Grund ihres amphoteren Charakters lagern sich die Phospholipidmoleküle in Wasser spontan zu sogenannten Doppelschichten zusammen, wobei sich die hydrophoben Alkylketten dieser Substanzen im Inneren des Bilayers befinden und die hydrophilen Kopfgruppen zur wässrigen Phase orientiert sind. Das Phasenverhalten dieser Lipide ist sehr komplex und umfaßt neben der in dieser Arbeit untersuchten lamellaren Phase auch kubische, hexagonale oder mizellare Phasen. Übergänge zwischen diesen Phasen können durch Konzentrations-, Temperatur- oder Druckänderungen induziert werden. Die Untersuchung dieser Phasenübergänge ist ein sehr aktives Forschungsgebiet [2–5]. Die lamellare Phase läßt sich in verschiedene Unterphasen aufgliedern. So ist die in dieser Arbeit untersuchte flüssigkristalline L_α-Phase durch eine große Beweglichkeit der Alkylketten ausgezeichnet, während in der L_β-Phase (auch als Gelphase bezeichnet) die Alkylketten überwiegend wohlgeordnet in einer all-trans-Konformation vorliegen. Daneben existieren noch weitere lamellare Phasen (u. a. L_γ, $P_{\beta'}$ und $L_{\beta i}$), welche jedoch nicht von allen Phospholipidtypen ausgebildet werden. Von diesen Phasen ist die flüssigkristalline L_α-Phase jedoch biologisch am bedeutendsten, da sie dem Zustand in biologischen Systemen entspricht.

Reine Phospholipidmembranen sind nur eine recht approximative Beschreibung einer echten biologischen Membran, welche teilweise zu weniger als 50% aus Lipidmolekülen bestehen. Trotzdem ist ihrer Erforschung ein großes Augenmerk geschenkt worden, da eine detailierte Untersuchung der komplizierten Biomembranen mit den heute zur Verfügung stehenden experimentellen Methoden nur eingeschränkt möglich ist. Doch auch die Untersuchung einer reinen Phospholipidmembran ist keinesfalls trivial und viele wichtige Fragen zur Struktur, Dynamik und Phasenverhalten sind noch ungeklärt. So konnte beispielsweise erst vor wenigen Jahren die Fläche pro Lipid für das Phospholipid DPPC in der L_α-Phase mit zufriedenstellender Genauigkeit ermittelt werden [6,7]. Ein Grund für die Schwierigkeit der experimentellen Untersuchung dieser Systeme ist die Tatsache, daß viele experimentelle Ergebnisse erst zusammen mit einem atomaren Modell detailierte Aussagen über strukturelle oder dynamische Phänomene liefern können. Ein Beispiel hierfür ist die Interpretation der experimentell erhaltenen Deuterium-Ordnungsparameter der Alkylketten. Hier können Molekulardynamische Simulationen eine wertvolle Hilfestellung leisten.

1.2. Molekulardynamische Simulationen von Phospholipidmembranen

Nicht erst seit die U. S. Regierung die MD-Simulation großer biologischer Systeme als *Grand Challenge* Anwendung identifiziert hat [8], wurden biologische Systeme mit dieser Methode untersucht. Schon vor über 15 Jahren wurden die ersten MD-Simulationen eines Membransystems, bestehend aus Dodekanoatmolekülen durchgeführt [9, 10]. Wenig später folgte die erste Simulation einer Phospholipidmembran. Im Verlauf der folgenden Zeit wurden Simulationen für Membranen der verschiedensten Phospholipide publiziert [11]. Dabei wurde beispielsweise der Effekt von Doppelbindungen in den Alkylketten auf die Struktur der Membran untersucht [12] oder Membranen aus geladenen Lipidmolekülen [13, 14] simuliert. Diese Untersuchungen beschränkten sich dabei nicht nur auf die biologisch relevante flüssigkristalline Phase. So wurde beispielsweise auch die Gelphase [15–17] untersucht. Weiterhin wurden Proteine [18–28] und andere Biomoleküle (hier ist vor allem das Cholesterol [29–32] zu nennen) in das Membransystem eingebaut und die Auswirkungen auf die Struktur und Dynamik der Membran ermittelt [33]. Die für die Simulationen am häufigsten eingesetzten Phospholipide sind dabei das Dipalmitoyl-glycero-phosphatidylcholin (DPPC) und Dimyristoyl-glycero-phosphatidylcholin (DMPC), welche sich nur durch die Länge der Alkylketten unterscheiden. Dies läßt sich auf die Tatsache zurückführen, daß diese Phospholipide zu den experimentell am besten untersuchten gehören und auch in Biomembranen in bedeutendem Ausmaß vertreten sind.

Nun stellt sich die Frage ob es gerechtfertigt ist, der großen Anzahl von Simulationen einer flüssigkristallinen Phospholipidmembran eine weitere hinzuzufügen. Eine Betrachtung der bisher durchgeführten Simulationen dieses Systems zeigt im wesentlichen vier Schwächen dieser Simulationen auf:

- eine mit ≈ 1 ns vergleichsweise kurze Simulationszeit (siehe z.B. die Analyse der Zeitskalen einer Lipidsimulation in [34]).
- die Berechnung des Coulombpotentials mit Hilfe eines cutoff-Verfahrens
- die mit 32 bis 64 DPPC-Molekülen geringe Systemgröße
- die Verwendung eines *anisotropic united-atom-* [35] oder *united-atom*-Modells für die CH_n-Gruppen des DPPCs

Während einige Simulationen (erwähnt sei hier z.B. die von Heller et al. [17, 36] im Jahre 1993 veröffentlichte Simulation, in welcher jedoch stochastische Randbedingungen [37, 38] eingesetzt wurden) nur einen Teil der oben erwähnten Schwächen nicht aufweisen, treffen bei vielen Simulationen jedoch *alle* vier Punkte zu (z.B. [24, 39]). All diese Schwächen lassen sich auf die zu geringe Rechenleistung der zu Verfügung stehenden Computer, sowie das Fehlen effizienter Algorithmen (insbesondere zur Berechnung der Coulombwechselwirkung) zurückführen. Nun hat sich im Verlauf der Jahre die Rechenleistung der Computer vervielfacht und mit den SPME [40] und FMM [41–43] Methoden stehen nun effiziente Verfahren zur Berechnung des periodisch fortgesetzten Coulombpotentials zur Verfügung. Dies läßt zusammen mit *multiple timestep* Methoden [44], von denen r-RESPA [45–47] die bekannteste ist, eine deutlich längere Simulationszeit bei gleichzeitig erhöhter Systemgröße zu[1]. Selbst spezielle Prozessoren für die Berechnung der N-Teilchenwechselwirkung wurden entwickelt [49]. Weiterhin wurden Methoden zur schnelleren Equilibrierung entwikkelt [50, 51], da diese Phase bei Lipid-Simulationen einen bedeutenden Teil der Rechenzeit ausmacht. Doch trotz dieser Verbesserungen werden auch heute die meisten MD-Simulationen von Phospholipidmembranen mit kleinen Systemgrößen von 64 Lipidmolekülen, united-atom-Modellen und unter Verwendung von Abschneideverfahren bei der Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung durchgeführt. Und während die Verwendung eines united-atom-Modells noch eine vergleichsweise gute Beschreibung eines Bilayersystems zuläßt, führen die Abschneidemethoden und die geringe Systemgröße zu deutlichen Artefakten [52]. Die Gründe für diese Situation liegen sicherlich darin begründet, daß in vielen gebräuchlichen Simulationspaketen die modernen Verfahren zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung nicht bzw. erst sehr spät implementiert wurden [53]. Auch die für Simulationen dieser Größe erforderliche Parallelisierung der MD-Codes beschränkte sich überwiegend auf die leicht zu implementierenden Abschneideverfahren [54–56], obwohl schon relativ früh parallele Implementierungen der FMM [57–59] und SPME [60] zu Verfügung standen. Diese arbeiteten häufig jedoch nur dann effizient, wenn sie auf Rechnern mit großer Kommunikationsbandbreite und extrem kurzen Latenzzeiten

1 Die exotische bidirektionale MD-Simulationstechnik [48] erlaubt sogar eine Halbierung der Simulationszeit, jedoch ist die Gültigkeit der erhaltenen Ergebnisse weitgehend ungeklärt.

ausgeführt wurden [61]. Diese Höchstleistungsrechner stehen jedoch nur in großen Rechenzentren zur Verfügung und auf Grund der hohen Nachfrage ist die Zuteilung einer adäquaten Rechenzeit nicht immer gewährleistet, so daß häufig die Simulationsgröße oder die Simulationszeit entsprechend angepaßt werden müssen. Mit dem Aufkommen des Beowulf-Projektes [62] jedoch begann ein Trend, die Parallelisierung auch auf die Verwendung handelsüblicher PC-Hardware abzustimmen. So wurde es möglich, mit vergleichsweise geringem finanziellen Aufwand auf dedizierten Rechenclustern MD-Simulationen sehr großer Systeme durchzuführen[2].

Da bis heute *keine* Simulation durchgeführt wurde, die *alle* oben angesprochenen Schwächen vermeidet, wurde für diese Arbeit ein System von 200 DPPC-Molekülen und 6 125 Wassermolekülen (dies entspricht einer Gesamtgröße von 44 375 Atomen) in einer *all-atom*-Darstellung unter Berücksichtigung des periodischen Coulombpotentials für 6 ns simuliert. Wie sich zeigt, sind sowohl von der Systemgröße als auch der simulierten Zeit noch größere Werte vorteilhaft, so daß auch in den nächsten Jahren die Notwendigkeit weiterer MD-Simulationen gegeben ist.

2 Allein die Tatsache, daß auf diesen Rechner ′rund um die Uhr′ gerechnet werden kann (im Unterschied zu den meisten Rechenzentren, wo die Computerzeit mit anderen Nutzer geteilt werden muß) hat dazu geführt, daß eine Simulation teilweise deutlich schneller auf einem PC-Cluster durchgeführt werden kann, als auf den Hochleistungsrechnern der Rechenzentren. Die teilweise Angleichung der Rechenleistung der in heutigen PCs verwendeten Mikroprozessoren an die Hochleistungsprozessoren der ′Supercomputer′ ist ebenfalls für diesen Trend mitverantwortlich.

2. Theoretische Grundlagen

2.1. MD-Simulation

Bei der Molekulardynamischen Simulation [63–67] wird die Trajektorie eines atomaren oder molekularen Systems durch iterative, numerische Lösung der zweiten Newtonschen Bewegungsgleichung

$$\frac{d^2\mathbf{r}_i(t)}{dt^2} = \frac{F_i(t)}{m_i} \tag{2.1}$$

bestimmt. $\mathbf{r}_i(t)$ gibt dabei den Ort des i-ten Teilchens zum Zeitpunkt t an, $F_i(t)$ ist die Kraft auf Teilchen i zum Zeitpunkt t, und m_i die Masse des Teilchens. Die zur Approximation benutzen Verfahren beruhen i.a. auf der Substitution des Differentialquotienten durch einen Differenzenquotienten mit einem charakteristischen Zeitschritt Δt. In dieser Arbeit wird zur Lösung von Gleichung 2.1 der sogenannte *leap-frog* Algorithmus eingesetzt, dessen Fehler bei der Berechnung der Ortskoordinaten $\mathbf{r}_i$ pro Zeitschritt mit $O(\Delta t^3)$ skaliert [66].

Die sicher wichtigste Eingangsgröße in eine MD-Simulation ist die Energiefunktion $E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots \mathbf{r}_N)$ des N-Teilchensystems. Da sich die in Gleichung 2.1 angegebene Kraft F_i auf das Teilchen i durch

$$F_i = -\frac{\partial E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots \mathbf{r}_N)}{\partial \mathbf{r}_i} \tag{2.2}$$

ergibt, ist es bei der praktischen Durchführung von MD-Simulationen von großem Vorteil, wenn $E(\mathbf{r}_1, \mathbf{r}_2, \ldots \mathbf{r}_N)$ analytisch differenzierbar ist. Weiterhin sollte die Energiefunktion wie auch die Kraft ohne großen numerischen Aufwand zu berechnen sein[1]. Aus diesem Grund wird in der MD-Simulation fast ausschließlich mit sogenannten *Kraftfeldern* gearbeitet, bei denen die Energiefunktion additiv aus Paarwechselwirkungstermen, sowie zusätzlichen Drei- und Vierkörpertermen für die Beschreibung der Bindungswinkel- und Diederwinkelpotentiale aufgebaut ist.

1 Dies schließt quantenmechanische Verfahren [68] für alle nicht sehr kleinen Simulationen praktisch aus, da sie zu zeitaufwendig sind und das Skalierungsverhalten mit steigender Teilchenzahl inakzeptabel für eine MD-Simulation selbst moderater Größe ist.

Bei einem typischen Kraftfeld wird zuerst eine Aufteilung in inter- und intramolekulare Anteile durchgeführt:

$$E = E_{inter} + E_{intra} \tag{2.3}$$

Der intermolekulare Anteil besteht üblicherweise aus der Summe der paaradditiven Coulomb- und Lennard-Jones-Wechselwirkungsenergien[2]:

$$E_{inter} = \sum_{i} \sum_{\substack{\neg mol(j,i) \\ j>i}} \left[\frac{1}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{\|\mathbf{r}_{ij}\|} + 4\epsilon_{ij} \left(\frac{\sigma_{ij}^{12}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^{6}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^{6}} \right) \right] \tag{2.4}$$

$\mathbf{r}_{ij}$ ist dabei der Verbindungsvektor von Teilchen i und Teilchen j, $mol(j,i)$ ist ein Prädikat welches nur dann wahr ist, wenn i und j sich im selben Molekül befinden, q_i ist die Ladung von Teilchen i und ϵ_{ij} und σ_{ij} sind die Lennard-Jones-Parameter für das Teilchenpaar ij.

Der intramolekulare Anteil ist komplizierter und hat im allgemeinen folgende Form:

$$E_{intra} = \sum_{i} \sum_{\substack{mol(j,i) \\ j>i}} \left[\frac{f_{ij}^{q}}{4\pi\epsilon_0} \frac{q_i q_j}{\|\mathbf{r}_{ij}\|} + 4 f_{ij}^{LJ} \epsilon_{ij} \left(\frac{\sigma_{ij}^{12}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^{12}} - \frac{\sigma_{ij}^{6}}{\|\mathbf{r}_{ij}\|^{6}} \right) \right] \tag{2.5}$$

$$+ \sum_{i} \sum_{\substack{bd(j,i) \\ j>i}} \frac{1}{2} k_{ij}^{b} (\|\mathbf{r}_{ij}\| - r_{ij}^{0})^2 \tag{2.6}$$

$$+ \sum_{i} \sum_{bd(j,i)} \sum_{\substack{bd(k,j) \\ k>i}} \frac{1}{2} k_{ijk}^{a} (\omega_{ijk} - \omega_{ijk}^{0})^2 \tag{2.7}$$

$$+ \sum_{i} \sum_{j \neq i} \sum_{\substack{k \neq i \\ k \neq j}} \sum_{\substack{l>i \\ l \neq j \\ l \neq k}} \frac{1}{2} k_{ijkl}^{id} (\psi_{ijkl} - \psi_{ijkl}^{0})^2 \tag{2.8}$$

$$+ \sum_{i} \sum_{bd(j,i)} \sum_{\substack{bd(k,j) \\ k \neq i}} \sum_{\substack{bd(l,k) \\ l>i \\ l \neq j}} \left(\sum_{n=1}^{N_{ijkl}^{pd}} k_{ijkln}^{pd} \cos(\phi_{ijkl} - \phi_{ijkln}^{0}) \right) \tag{2.9}$$

In dieser Formel ist $bd(j,i)$ ein Prädikat, welches genau dann wahr ist, wenn i und j durch *eine* Bindung getrennt sind. Gleichung 2.5 beschreibt die sogenannten *nichtbindenden* Energieterme, die aus Coulomb- und Lennard-Jones-Termen zusammengesetzt sind. f_{ij}^{q} und f_{ij}^{LJ} sind Skalierungsfaktoren für das Coulomb- und Lennard-Jones

2 Die hier verwendete Summennotation ist in [69] nachzulesen.

Potential. Diese sind für 1–2- und 1–3-Wechselwirkungen[3] gleich 0, da diese Wechselwirkungen schon durch die Terme 2.6 und 2.7 beschrieben werden. Die Skalierungsparameter für die 1–4-Wechselwirkungen[4] hängen stark vom eingesetzten Kraftfeld ab. In CHARMM [70,71] sind beide Parameter 1, wenn nicht explizit anders definiert. Demgegebüber ist beim AMBER–Kraftfeld [72] $f_{ij}^{q} = 0.8333$ und $f_{ij}^{LJ} = 0.5$. Für alle anderen intramolekularen Wechselwirkungen sind die Skalierungsparameter bei allen Kraftfeldern normalerweise gleich 1. In Gleichung 2.6 ist das *Bindungslängenpotential* angegeben. k_{ij}^{b} ist die Kraftkonstante der harmonischen Bindung zwischen i und j, und r_{ij}^{0} ist der Abstand zwischen i und j, bei dem das Bindungslängenpotential minimal ist. Gleichung 2.7 enthält das *Bindungswinkelpotential*, welches harmonisch bezüglich des Winkels ω_{ijk} zwischen i, j und k ist. k_{ijk}^{a} ist die Kraftkonstante und ω_{ijk}^{0} der Winkel, bei das Bindungswinkelpotential minimal ist. In Gleichung 2.8 wird das sogenannte *unechte Diederwinkelpotential* beschrieben. Dieses wird dazu verwendet, einen bestimmten Diederwinkel ψ_{ijkl} auf einen Wert um ψ_{ijkl}^{0} zu beschränken. Dieser Term wird überwiegend für die Erzwingung planarer Strukturen (wie z.B. in einer Carbonylgruppe oder aromatischen Systemen) verwendet. D.h. k_{ijkl}^{id} ist für die meisten $ijkl$ Kombinationen gleich Null. Zu beachten ist außerdem, daß $ijkl$ nicht wie beim echten Diederwinkelpotential aus Gleichung 2.9 über Bindungen im Molekül laufen muß. Der letzte Term (Gleichung 2.9) beschreibt das sogenannte *echte Diederwinkelpotential*. Für ein Quadrupel $ijkl$ wird es durch eine Fourierreihe mit N_{ijkl}^{pd} Termen beschrieben, mit den Parametern k_{ijkln}^{pd} und ϕ_{ijkln}^{0} für jeden Term in der Fourierreihe.

3 Mathematisch ausgedrückt finden 1–2-Wechselwirkungen zwischen Teilchen i und j statt, so daß gilt: $\{i, j : \ bd(i, j)\}$
1–3-Wechselwirkungen sind wie folgt definiert: $\{i, j : \ i \neq j \ \wedge \exists k : bd(i, k) \wedge bd(k, j)\}$

4 Die entsprechenden Teilchenpaare i, j für die 1–4-Wechselwirkung sind definiert durch: $\{i, j : \ \exists k, l : bd(i, k) \wedge bd(k, l) \wedge bd(l, j) \wedge k \neq j \wedge l \neq i\}$

2.2. Behandlung der langreichweitigen Wechselwirkungen

Die Behandlung der langreichweitigen[5] Coulombwechselwirkung ist ein steter Quell kontroverser Diskussionen. Im Großen und Ganzen gibt es zwei verschiedene Methoden, die Coulombwechselwirkung in der MD–Simulation mit periodischen Randbedingungen zu berechnen:

- Durch Berechnung des Coulombpotentials am Ort $\mathbf{r}$ durch die Teilchen, welche von $\mathbf{r}$ einen Maximalabstand r_{cut} haben (den cutoff-Radius) und eine eventuelle, von $\mathbf{r}$ unabhängige Korrektur für die nicht berücksichtigten Wechselwirkungen.
- Durch 'vollständige' Berechnung, bei der die Anteile aller Teilchen (auch der in den periodischen Abbildern der Box) berücksichtigt werden.

Wie leicht zu erkennen ist, sollte das Einführen eines cutoff Radius effizienter sein, so daß diese Methode in den meisten älteren Simulationen angewandt wurde. Doch ergeben sich bei diesem Verfahren einige ernste Probleme. So ist zu klären, was passiert, wenn sich ein Molekül nur partiell innerhalb des cutoff-Volumens befindet, d. h. ob ein Atom- oder Ladungsgruppen-basiertes Verfahren verwendet wird. Diese Frage ist durchaus nicht abschließend geklärt (siehe [73–76]). Weitere Variationsmöglichkeiten ergeben sich aus den verschiedenen Möglichkeiten, die Wechselwirkung für große Abstände auszuschalten. Bei switched- und shifted-force Methoden wird die Wechselwirkung nicht abrupt bei r_{cut} abgebrochen, sondern über einen gewissen Bereich auf 0 heruntergefahren. Hierfür stehen eine große Anzahl unterschiedlicher Funktionen zur Verfügung. Weiterhin existieren verschiedene Verfahren zur Korrektur der durch den cutoff nicht berücksichtigten Wechselwirkungen, von denen die Reaktionsfeldmethode sicherlich die bekannteste ist [77,78]. Jede dieser Methoden und fast jede mögliche Kombination ist schon in MD-Simulationen eingesetzt worden und für jede Methode existieren Beispiele, in den die Anwendbarkeit der entsprechenden Methode gezeigt bzw. plausibel gemacht werden konnte. Es existieren jedoch auch für jede Methode Gegenbeispiele, in denen sie nicht anwendbar war [79]. Da keine

5 Eine Energiefunktion $E(r)$ gilt im dreidimensionalen Raum als langreichweitig, wenn das Integral

$$\int_a^\infty E(r) r^2 \, dr$$

für einen beliebigen positiven Wert von a nicht endlich ist. Da das Coulombpotential eine r^{-1}-Abhängigkeit aufweist, ist es langreichweitig, während das Lennard-Jones-Potential mit den r^{-12}- und r^{-6}-Abhängigkeiten kurzreichweitig ist und über ein Abschneideverfahren mit guter Genauigkeit berechnet werden kann.

allgemeingültigen Kriterien für die Anwendbarkeit der einzelnen Methoden existieren [80], kann erst nach der durchgeführten Simulation entschieden werden, ob die Methode beim vorliegenden Problem anwendbar ist oder nicht.

Zur Berechnung des Coulombpotentials unter Berücksichtigung der periodischen Abbilder des Systems stehen hauptsächlich die Ewald– und die FMM–Techniken zur Verfügung, wobei letztere sich (noch ?) nicht durchsetzen konnte [81, 82]. Zwar existieren auch für diese Methode Systeme, welche durch ein cutoff-basiertes Verfahren besser beschrieben wurden [83], doch sind solche Beispiele selten und häufig auf die Aufhebung der durch das verwendete Kraftfeld und die cutoff-Methode eingeführten Artefakte zurückzuführen. Da das in dieser Arbeit simulierte System mit den großen zwitterionischen DPPC-Molekülen auf alle Fälle einen sehr großen cutoff Radius im Bereich von 2 nm erfordern würde, wurde zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkung die Ewald-Methode in der SPME (smooth particle mesh Ewald) Approximation verwendet, da der Zeitgewinn bei Verwendung eines cutoff-Verfahrens, sollte er denn überhaupt existieren, auf Grund des großen cutoff-Radius nur sehr moderat wäre.

2.3. Ewald-Summation

Die Ewald-Summation [84] beruht auf dem Einsatz einer sogenannten Konvergenz-Funktion $\phi(\mathbf{r})$, die folgenden Bedingungen genügen muß [85]:

1. $\phi(\mathbf{r})$ muß für $\|\mathbf{r}\| \to \infty$ schnell gegen Null abfallen (d.h. $\phi(\mathbf{r})$ darf nicht langreichweitig sein)

2. Der Grenzwert
$$\lim_{\|\mathbf{r}\|\to\infty} \frac{1-\phi(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r}\|} \tag{2.10}$$
muß endlich sein

3. Die dreidimensionale Fouriertransformation von
$$\frac{1-\phi(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r}\|} \tag{2.11}$$
muß berechenbar sein.

Erfüllt $\phi(\mathbf{r})$ diese Bedingungen, so wird der Faktor $\|\mathbf{r}\|^{-1}$ im Coulombgesetz durch die Summe
$$\frac{\phi(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r}\|} + \frac{1-\phi(\mathbf{r})}{\|\mathbf{r}\|} \tag{2.12}$$

ersetzt. Der erste Term der Summe wird durch direkte Summation innerhalb eines cutoff-Volumens berechnet. Dies ist gerechtfertigt, da nach Bedingung 1 die Beiträge für große Wert von $\|\mathbf{r}\|$ vernachlässigbar sind. Der zweite Term der Summe aus Gleichung 2.12 wird im reziproken Raum berechnet. Auch hier kommt ein cutoff zum Einsatz, welcher jetzt allerdings über die reziproken Gittervektoren definiert ist. Hier garantieren die Bedingungen 2 und 3 Konvergenz des cutoff-Verfahrens. Bei dieser Berechnung wird der Term für den reziproken Gittervektor $(0, 0, 0)$ i.a. nicht berücksichtigt. Dies führt zur sogenannten Ewald-Summation mit *tinfoil boundary conditions*, bei der sich das unendlich periodisch fortgesetzte System von einer virtuellen Substanz mit einer unendlich großen Dielektrizitätskonstante umgeben vorgestellt wird. Eine genauere Erörterung der Problematik ist in Abschnitt C.4 zu finden.

Als Konvergenz-Funktion wird i.a. die schon von Ewald verwendete komplementäre Fehlerfunktion $\operatorname{erfc}(r)$ eingesetzt, mit welcher eine sehr effiziente Berechnung des Potentials erreicht werden kann. Jedoch skaliert die Berechnungsdauer für ein N-Teilchensystem für einen vorgegebenen Fehler ϵ mit $O(N^{1.5})$ (siehe [86]) und ist somit für große Systeme mit einem erheblichen Rechenaufwand verbunden. Der die Skalierung des Verfahrens bestimmende Schritt ist dabei die dreidimensionale Fouriertransformation. Aus diesem Grunde wurden Verfahren vorgeschlagen, bei dem die Fouriertransformation durch eine *fast fourier transformation* (FFT [87]) ersetzt wird. Dazu wird jedoch ein reguläres Gitter benötigt, welches auf Grund der eher zufälligen Verteilung der Teilchen in der MD-Simulation nicht direkt erhalten wird. Stattdessen werden die Ladungen der Teilchen auf ein reguläres Gitter extrapoliert und mit diesem Gitter die FFT durchgeführt. Im allgemeinen müssen die erhaltenen Werte für das Potential und die Kräfte dann auf die realen Atome zurück extrapoliert werden. Ein Beispiel eines auf diesem Prinzip beruhenden Verfahrens ist die *Particle-Particle–Particle-Mesh* (P^3M) Methode [88][6]. In dieser Arbeit wird jedoch die *smooth particle mesh ewald* (SPME) Methode von Essmann et al. [40] verwendet. Die hinter dieser Methode stehende Idee soll hier kurz erklärt werden.

Die Energie E_{rec} aus der reziproken Gittersumme ist gegeben durch:

$$E_{rec} = \frac{1}{2\pi V} \sum_{\mathbf{m} \neq 0} \frac{\exp\left(-\pi^2 \mathbf{m}^2 \beta^{-2}\right)}{\mathbf{m}^2} S(\mathbf{m}) S(-\mathbf{m}) \tag{2.13}$$

$\mathbf{m}$ ist dabei der reziproke Gittervektor, β der Ewald-Konvergenz-Parameter, V das Volumen der Simulationsbox und $S(\mathbf{m})$ der sogenannte Strukturfaktor, welcher folgendermaßen definiert ist:

$$S(\mathbf{m}) = \sum_{i=1}^{N} q_i \exp(2\pi \imath\, m_x s_{x,i}) \cdot \exp(2\pi \imath\, m_y s_{y,i}) \cdot \exp(2\pi \imath\, m_z s_{z,i}) \tag{2.14}$$

6 Beckers et al. [89] geben jedoch eine Variante ohne Fouriertransformation an, welche eine Komplexität von $\Theta(N)$ aufweist.

$m_{x,y,z}$ sind die (ganzzahligen) Komponenten des reziproken Gittervektors, q_i die Ladung des Teilchens i und $s_{x,y,z,i}$ die x-, y-, oder z-Komponente der skalierten Koordinate des Teilchens i (die Komponenten der skalierten Koordinaten liegen dabei zwischen 0 und 1). Nun soll für den Term

$$\exp(2\pi\imath\, m \cdot s) \tag{2.15}$$

eine Näherungsformel entwickelt werden [7]. Dazu wird eine ganzzahlige, positive Konstante K gewählt, welche eine obere Grenze für den Wert m darstellt. Außerdem wird s durch $u = s \cdot K$ ersetzt. Nun wird die obige Funktion durch eine Summe approximiert:

$$\exp\left(\frac{2\pi\imath\, m \cdot u}{K}\right) \approx b(m) \sum_{k=-\infty}^{\infty} M_n(u-k) \exp\left(\frac{2\pi\imath\, m \cdot k}{K}\right) \tag{2.16}$$

Die Funktion $M_n(x)$ ist eine *carindal B-spline* Funktion der Ordnung n, welche für Werte von $x \leq 0$ und $x \geq n$ den Wert 0 annimmt. Obige Näherung gilt nur für gerade Werte von n, und der Fehler sinkt mit steigendem Wert von n. Der Faktor $b(m)$ ist definiert als

$$b(m) = \frac{\exp\left(2\pi\imath\,(n-1) m \cdot K^{-1}\right)}{\sum_{k=0}^{n-2} M_n(k+1) \exp\left(2\pi\imath\, m \cdot k \cdot K^{-1}\right)} \tag{2.17}$$

und ist somit für vorgegebene Werte von K und n für die auftretenden Werte von m im Voraus berechenbar. Das Einsetzen der obigen Näherung in die Definition des Strukturfaktors liefert:

$$\begin{aligned} S(\mathbf{m}) = \sum_{i=1}^{N} q_i \Bigg(& b_x(m_x) \sum_{k_x=-\infty}^{\infty} M_n(u_i - k_x) \exp\left(2\pi\imath\, m_x k_x K_x^{-1}\right) \cdot \\ & b_y(m_y) \sum_{k_y=-\infty}^{\infty} M_n(u_i - k_y) \exp\left(2\pi\imath\, m_y k_y K_y^{-1}\right) \cdot \\ & b_z(m_z) \sum_{k_z=-\infty}^{\infty} M_n(u_i - k_z) \exp\left(2\pi\imath\, m_z k_z K_z^{-1}\right) \Bigg) \end{aligned} \tag{2.18}$$

Mit der Beziehung [8]

$$\sum_{k=-\infty}^{\infty} M_n(u-k) \exp\left(\frac{2\pi\imath\, m \cdot k}{K}\right) = \sum_{k=0}^{K-1} \sum_{l=-1}^{1} M_n(u-k-l \cdot K) \exp\left(\frac{2\pi\imath\, m \cdot k}{K}\right) \tag{2.19}$$

7 Die Indizes x, y und z werden im folgenden nicht mehr explizit angegeben, falls die Formeln bei einem Austausch *aller* äquivalenter Indizes unverändert gültig sind.

8 Hier wird ausgenutzt, daß $M_n(x)$ nur im Bereich $0 < x < n$ von Null verschiedene Werte liefert und u zwischen 0 und K liegen muß.

liefert Umsortierung der Terme in Gleichung 2.18:

$$S(\mathbf{m}) = \sum_{k_x=0}^{K_x-1} \sum_{k_y=0}^{K_y-1} \sum_{k_z=0}^{K_z-1} Q(k_x, k_y, k_z) \exp\left(2\pi\imath\left(\frac{m_x \cdot k_x}{K_x} + \frac{m_y \cdot k_y}{K_y} + \frac{m_z \cdot k_z}{K_z}\right)\right) \quad (2.20)$$

mit

$$\begin{aligned} Q(k_x, k_y, k_z) = b_x(k_x) b_y(k_y) b_z(k_z) \sum_{i=1}^{N} \sum_{l_x, l_y, l_z=-1}^{1} q_i \Big(& M_n(u_x - k_x - l_x K_x) \cdot \\ & M_n(u_y - k_y - l_y K_y) \cdot \\ & M_n(u_z - k_z - l_z K_z) \Big) \end{aligned} \quad (2.21)$$

Nun entspricht die in die Definition von $S(\mathbf{m})$ in Gleichung 2.20 der dreidimensionalen Fouriertransformation von $Q(k_x, k_y, k_z)$, d.h.:

$$S(\mathbf{m}) = \hat{Q}(m_x, m_y, m_z) \quad (2.22)$$

$\hat{Q}$ bezeichnet hierbei die 3D-Fouriertransformation von Q. Die obige Ableitung zeigt, daß bei der SPME-Methode *nicht* von einer Interpolation der Ladungen auf ein Gitter gesprochen werden kann.

Auf Grund der analytischen Differenzierbarkeit der cardinal B-splines lassen sich auch die durch die reziproke Wechselwirkung auf die Teilchen wirkenden Kräfte ohne weitere Interpolation berechnen. Dies ist ein entscheidende Vorteil, den die SPME-Methode gegenüber der P^3M, sowie der mit Lagrange-Interpolation implementierten PME-Methode [90] besitzt.

2.4. Simulation im $N\gamma PT$-Ensemble

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebene Simulation wurde im $N\gamma PT$-Ensemble durchgeführt. Die Kontrolle der Temperatur wurde mit Hilfe der schwachen Kopplung von Berendsen [91] erzielt. Dazu werden die Geschwindigkeiten der Atome bei jedem Zeitschritt mit dem Faktor

$$s = \left(1 + K_T \Delta t \left(\frac{T^{soll}}{T^{akt}} - 1\right)\right)^{\frac{1}{2}} \quad (2.23)$$

multipliziert. T^{soll} ist dabei die Soll-Temperatur, Δt der Zeitschritt und T^{akt} die aus dem aktuellen Geschwindigkeiten berechnete aktuelle 'Temperatur'. K_T ist ein Parameter, welcher die Stärke der Kopplung bestimmt. Er sollte nicht zu groß gewählt werden. Die Tatsache, daß diese Methode keine Geschwindigkeitsverteilung eines kanonischen Systems liefert [92], wird durch die einfache und effiziente Implementierung dieses Algorithmus aufgewogen, zumal die Geschwindigkeit der Teilchen keiner weiteren Auswertung unterzogen wird. Der Druck des Systems wird ebenfalls mit Hilfe des Berendsen-Algorithmus kontrolliert. Hier werden die Boxdimensionen $b_{x,y,z}$ mit dem Faktor $s_{x,y,z}$ skaliert:

$$s_{x,y,z} = \left(1 + K_p \Delta t \left(p^{akt}_{x,y,z} - p^{soll}_{x,y,z}\right)\right)^{\frac{1}{3}} \tag{2.24}$$

$p^{akt}_{x,y,z}$ ist dabei der aktuelle Druck in der entsprechenden Raumrichtung, $p^{soll}_{x,y,z}$ der gewünschte Sollwert und K_p der Kopplungsparameter, welcher wie auch K_T nicht zu groß gewählt werden sollte. Der Druck muß in den drei Raumrichtungen separat regelbar sein, um eine von Null verschiedene Oberflächenspannung einstellen zu können.

Die Oberflächenspannung *einer* Oberfläche in der xz-Ebene ist definiert durch [93]:

$$\gamma = \left\langle \int_{y=-\infty}^{\infty} (p_y - 0.5(p_x(y) + p_z(y)))dy \right\rangle_t \tag{2.25}$$

$p_{x,y,z}$ sind dabei die Komponenten des Drucks in den drei Raumrichtungen. p_y entspricht in diesem Fall dem äußeren Druck. Im Fall von periodischen Randbedingungen und mit n Oberflächen pro Simulationsbox[9], ergibt sich:

$$\gamma \cdot n = \left\langle \int_{y=0}^{b_y} (p_y - 0.5(p_x + p_z))dy \right\rangle_t \tag{2.26}$$

b_y ist dabei die Länge der Simulationsbox in y-Richtung. Durch die Einstellung verschiedener Solldrücke für $p_{x,z}$ und p_y ist so eine Einstellung der Oberflächenspannung γ möglich. Dabei wird ein Problem bei diesem recht einfachen Schema zur Simulation bei vorgegebener Oberflächenspannung deutlich. Da b_y sich im Laufe der Simulation ändert, müssen auch die vorgegeben Wert für p^{soll}_x und p^{soll}_z immer neu angepaßt werden. Jedoch führt eine Änderung von p^{soll}_x und p^{soll}_z auch wieder zu einer Änderung von b_y, so daß eine permanente Anpassung von p^{soll}_x und p^{soll}_z zu instabilen Zuständen führen kann. Aus diesem Grunde wurden in dieser Arbeit p^{soll}_x, p^{soll}_y und p^{soll}_z fest vorgegeben. Dies hat zwar den Nachteil, daß die Oberflächenspannung nur mit einem Fehler von $\approx 10\%$ vorherbestimmt werden kann, vermeidet jedoch artifizielle Änderungen der lateralen Druck-Komponenten p_x und p_z.

9 Im Falle des hier simulierten Bilayersystems ergibt sich ein Wert von $n = 2$.

2.5. Nachbarschaftslisten

Bei der Durchführung der MD-Simulation und der Auswertung der erhaltenen Trajektorien ist es häufig nötig, die Teilchen zu bestimmen, die zu einem vorgegebenen Teilchen i einen Maximalabstand r_{max} haben (die sogenannten Nachbarn von i). Die einfachste Methode zur Bestimmung der Nachbarn besteht darin, den Abstand r zwischen i und den anderen Teilchen des Systems zu bestimmen und bei jedem Paar zu prüfen, ob $r \leq r_{max}$ ist. Diese Vorgehensweise ist jedoch ineffizient wenn für *jedes* Teilchen im System die Nachbarn bestimmt werden sollen, da das Verfahren mit $\Theta(N^2)$ skaliert[10]. Würde dieses direkte Verfahren zur Bestimmung der Nachbarn eingesetzt, so würde z.B. die Berechnung der Paarverteilungsfunktionen (siehe Abschnitt 4.6.3) beim vorliegenden System mehrere Wochen pro Paar benötigen.

Aus diesem Grunde soll ein Verfahren detailiert beschrieben werden, welches bei *normalen* Teilchenverteilungen und konstantem Maximalabstand r_{max} mit $\Theta(N)$ skaliert. Eine Teilchenverteilung wird hier als normal bezeichnet, wenn folgende Bedingungen erfüllt sind:

- Das Volumen V in dem sich die N Teilchen befinden skaliert mit $\Theta(N)$[11].
- Wird r_{max} konstant gehalten, so skaliert für jedes Teilchen des Systems die Anzahl der Nachbarn des Teilchens mit der Teilchenzahl N wie $\Theta(1)$.

Bei der MD–Simulation physikalisch sinnvoller Systeme sind die erhaltenen Teilchenverteilungen i.a. normal.

Zur Bestimmung der Nachbarn für alle Teilchen wird zuerst ein endliches dreidimensionales Gitter mit den Maschenbreiten b_α[12] über das System gelegt[13]. Dabei sollte das

10 Die vielleicht etwas ungewohnte Notation $\Theta(f(N))$ statt $O(f(N))$ wurde hier gewählt, da sie eine stärkere Aussagekraft besitzt [94]. So bedeutet die Notation $O(f(N))$ nur, daß die betrachtete Größe G (i.a. die Rechenzeit, seltener der Speicherplatzbedarf) so mit der Variablen N (z.B. der Anzahl der Teilchen im System) skaliert, daß es positive Parameter N_1 und k gibt, mit denen die Relation $G(N) \leq k \cdot f(N)$ für alle $N \geq N_1$ erfüllt ist. D.h. $G(N)$ skaliert *nicht schlechter* als $f(N)$. Es ist aber durchaus möglich, daß $G(N)$ besser skaliert als $f(N)$ (wenn z.B. $G(N)$ wie $O(N)$ skaliert, so skaliert $G(N)$ auch wie $O(N^2)$). Die O–Notation wird überwiegend dann eingesetzt, wenn das genaue Skalierungsverhalten von $G(N)$ nicht bekannt ist, jedoch eine obere Abschätzung existiert. Dagegen wird die Notation $\Theta(f(N))$ verwendet, wenn positive Parameter k_1, k_2 und N_1 existieren, mit denen die Relation $k_1 \cdot f(N) \leq G(N) \leq k_2 \cdot f(N)$ für alle $N \geq N_1$ erfüllt ist. D.h. die Θ–Notation gibt sowohl eine *obere* als auch eine *untere* Grenze für das Skalierungsverhalten von $G(N)$ an.

11 In diesem Fall ist es auch ausreichend, wenn V mit $O(N)$ skaliert, da eine schwächere Skalierung von V mit N (z.B. mit $O(1)$) zur Verletzung der zweite Bedingung führen würde.

12 Mit α werden in diesem Abschnitt die x-, y- und z-Indizes bezeichnet, um die Anzahl der Formeln zu begrenzen.

13 Dabei dürfen sich die Maschenbreiten durchaus voneinander unterscheiden (d.h. $b_x \neq b_y \neq b_z$). Weiterhin dürfen sie auch eine Funktion des Volumens V sein, solange für zwei beliebige positive

Gitter nicht größer als erforderlich sein, um alle Teilchen enthalten zu können[14]. Dazu werden i.a. die minimalen und maximalen x–, y– und z–Koordinaten (im folgenden als α_{min} und α_{max} bezeichnet) der Teilchen ermittelt. Da bei MD–Simulationen üblicherweise periodische Randbedingungen eingesetzt werden, finden dort die Boxgrenzen als minimale und maximale Koordinaten Verwendung.

Dann werden ausgehend von den als Konstanten vorgegebenen Sollmaschenbreiten $b_{\alpha,soll}$ die tatsächlich verwendeten Maschenbreiten wie folgt ermittelt[15]:

$$b_\alpha = (\alpha_{max} - \alpha_{min}) \left\lceil \frac{\alpha_{max} - \alpha_{min}}{b_{\alpha,soll}} \right\rceil^{-1} \tag{2.27}$$

Damit ergibt sich die Anzahl der Zellen $n_{\alpha,max}$ in den drei Raumrichtungen zu:

$$n_{\alpha,max} = \left\lceil \frac{\alpha_{max} - \alpha_{min}}{b_\alpha} \right\rceil \tag{2.28}$$

Nun wird für jedes Teilchen i die Zelle ermittelt, in der es sich befindet, und der Index des Teilchens in einer Liste der entsprechenden Zelle gespeichert. Wird die Zelle über ein Tripel von Indizes (i_x, i_y, i_z) beschrieben, so läßt sich die Zelle, in der sich ein Teilchen mit den Koordinaten x, y und z befindet wie folgt ermitteln:

$$i_\alpha = \left\lfloor \frac{\alpha - \alpha_{min}}{b_\alpha} \right\rfloor \tag{2.29}$$

Im Falle von periodischen Randbedingungen werden die Zellindizes dagegen wie folgt ermittelt:

$$i_\alpha = \left\lfloor \frac{\alpha - \alpha_{min}}{b_\alpha} \right\rfloor - \left\lfloor \frac{\alpha - \alpha_{min}}{\alpha_{max} - \alpha_{min}} \right\rfloor n_{\alpha,max} \tag{2.30}$$

Die Zuweisung aller Teilchen zu den Zellen skaliert offensichtlich mit $\Theta(N)$.

Um nun die Nachbarn eines Teilchens i zu bestimmen, wird zunächst ermittelt in welcher Zelle $Z_i = (i_x, i_y, i_z)$ es liegt. Dann werden die Zellen ermittelt, in denen es Teilchen geben *könnte*, die zu einem Teilchen in der Zelle Z_i einen Maximalabstand von r_{max} besitzen. Dazu wird die maximale Anzahl n_x, n_y, n_z von Zellen bestimmt, die ausgehen von Z_i entlang der drei Achsen des Gitters zu prüfen sind:

$$n_\alpha = \left\lceil \frac{r_{max}}{b_\alpha} \right\rceil \tag{2.31}$$

Werte V_1 und V_2 (wobei $V_2 \gg V_1$) der Mittelwert der Maschenbreiten unabhängig von V_1 und V_2 ist.

14 Genauer gesagt sollte es 3 nicht negative und von N unabhängige Konstanten k_x, k_y und k_z gegeben, bei denen nicht mehr alle Teilchen im Gitter liegen können, wenn die Anzahl der Zellen des Gitters in x–, y– und z–Richtung um k_x, k_y und k_z respektive vermindert wird.

15 $\lfloor x \rfloor$ ist dabei die größte ganze Zahl, welche nicht größer ist als x und $\lceil x \rceil$ die kleinste ganze Zahl, welche nicht kleiner ist als x. Siehe auch z.B. [69].

Anschließend werden alle Zellen (j_x, j_y, j_z) überprüft, bei denen die Indizes folgende Bedingungen erfüllen:

$$i_\alpha - n_\alpha \leq j_\alpha \leq i_\alpha + n_\alpha \tag{2.32a}$$

$$(b_x(j_x - i_x))^2 + (b_y(j_y - i_y))^2 + (b_z(j_z - i_z))^2 \leq r_{max}^2 \tag{2.32b}$$

Dabei kann die Bedingung 2.32a(welche in Wirklichkeit drei Bedingungen mit $\alpha = x, y, z$ entspricht) durch eine geschachtelte Schleife erfüllt werden, in der dann die Bedingung 2.32b überprüft wird[16]. Da n_x, n_y und n_z auf Grund der normalen Teilchenverteilung unabhängig von N sein müssen, skaliert dieser Schritt mit $\Theta(1)$. Bei Verwendung periodischer Randbedingungen werden stattdessen folgende Bedingungen verwendet:

$$\left\| i_\alpha - j_\alpha - \left\lfloor \frac{i_\alpha - j_\alpha}{n_{\alpha,max}} + \frac{1}{2} \right\rfloor n_{\alpha,max} \right\| \leq n_\alpha \tag{2.33}$$

$$\begin{aligned} &\left(b_x(j_x - i_x) - \left\lfloor \frac{b_x(j_x - i_x)}{x_{max} - x_{min}} + \frac{1}{2} \right\rfloor (x_{max} - x_{min}) \right)^2 + \\ &\left(b_y(j_y - i_y) - \left\lfloor \frac{b_y(j_y - i_y)}{y_{max} - y_{min}} + \frac{1}{2} \right\rfloor (y_{max} - y_{min}) \right)^2 + \\ &\left(b_z(j_z - i_z) - \left\lfloor \frac{b_z(j_z - i_z)}{z_{max} - z_{min}} + \frac{1}{2} \right\rfloor (z_{max} - z_{min}) \right)^2 \leq r_{max}^2 \end{aligned} \tag{2.34}$$

Anschließend wird der Abstand der Teilchen in den selektierten Zellen zum Teilchen i berechnet und so die Nachbarn von i bestimmt, wobei auch dieser Schritt mit $\Theta(1)$ skaliert, da die Anzahl der Teilchen in den Zellen bei normalen Teilchenverteilungen mit $\Theta(1)$ skaliert. Werden auf diese Art die Nachbarn aller Teilchen bestimmt, so ergibt sich daraus ein Gesamtlaufzeitverhalten von $\Theta(N)$.

16 Im Prinzip ist Bedingung 2.32b allein ausreichend, doch würde die alleinige Verwendung dieser Bedingung dazu führen, daß dieser Schritt mit $\Theta(N)$ statt $\Theta(1)$ skaliert. Erst dadurch, daß die Indizes, welche die erste Bedingung erfüllen, *direkt* berechnet werden können, wird eine 'Vorauswahl' für Bedingung 2.32b getroffen und der Schritt skaliert mit $\Theta(1)$

3. Aufbau und Durchführung der Simulation

3.1. Das verwendete Kraftfeld

Für die Simulation von Phospholipidmembranen wurden viele Kraftfelder vorgeschlagen [95–100], so daß die Auswahl eines adäquaten Kraftfelds nicht einfach ist. In dieser Arbeit wurde das Amber 4 Kraftfeld [72] für die Kopfgruppen und Glycerinregion verwendet[1]. Da auf Grund des zwitterionischen Charakters der Kopfgruppe den elektrostatischen Wechselwirkungen ein wichtige Rolle zukommen wird, wurde großer Wert auf eine möglichst realistische Modellierung des elektrostatischen Potentials gelegt. Deshalb wurden die Partialladungen auf den einzelnen Atomen nach der RESP-Methode [101] ermittelt. Dazu wurden die Palmitinsäuereketten des Moleküls durch Propansäureketten ersetzt und eine Energieminimierung mittels Gaussian 94 [102] auf HF / 6-31G* Niveau durchgeführt. Anschließend wurde das elektrostatische Potential für eine möglichst homogene Verteilung von Punkten berechnet, welche zu keinem Atom des Moleküls einen geringeren Abstand als das 1.5-fache des Lennard-Jones Parameters σ und zu mindestens einem Atom einen maximalen Abstand von $3.5 \cdot \sigma$ besitzen[2]. Nun wurde versucht, das elektrostatische Potential an den Punkten durch Partialladungen möglichst genau wiederzugeben. Dazu wurde die oben erwähnte RESP-Prozedur angewandt, wobei äquivalente Atome durch Zwangsbedingungen die gleiche Partialladung erhielten[3]. Diese Rechnungen wurden freundlicherweise von Frank Eikelschulte durchgeführt. Die erhaltenen Ladungen sind im Anhang (Abschnitt A) aufgeführt. Für die Alkylkette wurde das *all-atom*-OPLS Modell verwendet, welches sich durch eine gute Wiedergabe thermodynamischer Daten von Alkanen auszeichnet. Die all-atom-Darstellung wurde gewählt, um der Tatsache Rechnung zu tragen, daß auch das elektrostatische Potential um eine Alkylkette keinesfalls überall 0 ist. Alle Bindungen, in denen ein Wasserstoffatom auftritt, wurden mit Hilfe des SHAKE-Algorithmus [104] auf ihre Gleichgewichtsbindungslänge

1 Für die im Amber Kraftfeld nicht vorhandenen Parameter für das unechte Diederwinkelpotential der planaren Carboxylgruppe wurden die Parameter dem Charmm-Kraftfeld [100] entnommen.

2 Die Punkte wurden dabei auf äquidistanten Kugelschalen um die einzelnen Atome gelegt. Siehe auch [103].

3 So sind z.B. die drei Kohlenstoffatome der $N(CH_3)_3$ Gruppe äquivalent, würden jedoch ohne die Einführung von Zwangsbedingungen verschiedene Partialladungen erhalten, da ihre chemische Umgebung in der energieminimierten Struktur nicht äquivalent ist.

fixiert[4]. Dies erlaubt den Einsatz eines größeren Integrationszeitschritts, ohne die allgemeinen Eigenschaften des Systems merklich zu beeinflussen.

Als Modell für das Wasser wurde eine flexible Variante [105] des bewährten SPC/E Modells [106] von Berendsen verwendet. Dieses unterscheidet sich von dem Originalmodell durch einen Bindungswinkeldeformationsterm. Dieses Modell wurde eingesetzt, da der SHAKE-Algorithmus bei der Implementierung von Winkelzwangsbedingungen vergleichsweise langsam arbeitet.

3.2. Wahl des Ensembles

Bei der Durchführung von MD-Simulationen kommen viele verschiedene thermodynamische Ensembles zum Einsatz. Wurde in den Anfangstagen der MD-Simulation vor allem das NVE-Ensemble verwendet, so werden heute überwiegend die physikalisch relevanteren NVT- und NPT-Ensembles eingesetzt. Wird ein System simuliert, welches Oberflächen enthält, so kompliziert sich die Wahl des Ensembles, denn es kommt eine neue thermodynamische Variable ins Spiel, die Oberflächenspannung γ. Für die Simulation solcher Systeme werden folgende Ensembles eingesetzt[5]:

- Das NPγT-Ensemble, bei dem neben N und T der Druck P senkrecht zur Oberfläche und die Oberflächenspannung γ vorgegeben sind [112–114]. Ist $\gamma = 0$ entspricht dies dem NPT-Ensemble.
- Das NPAT-Ensemble, bei dem neben N und T der Druck P senkrecht zur Oberfläche und die Größe der Oberfläche A (und damit die Boxdimensionen parallel zur Oberfläche) vorgegeben werden [115].
- Das NVAT-Ensemble (häufig auch als nicht ganz korrekt als NVT-Ensemble bezeichnet), bei dem neben N und T die Größe der Oberfläche A und das Volumen V vorgegeben sind [15, 116].

Ist die Oberflächenspannung γ des zu simulierenden Systems bekannt, so ist das NPγT-Ensemble adäquat. Leider ist die Oberflächenspannung des hier simulierten lamellaren DPPC-Systems nicht bekannt, da sie experimentell nur sehr schwer zu ermitteln ist. Es existieren jedoch indirekte Methoden für die Abschätzung von γ [117]. So argumentiert Jähnig [118], daß die Oberflächenspannung gleich Null sein sollte, da dies einem Zustand minimaler Freier Energie entspräche. Dagegen argumentieren

4 Mit Gleichgewichtsbindungslänge ist der Parameter r_{ij}^0 des harmonischen Potentials gemeint.

5 Daneben wurde auch das Nosé-Parinello-Rahman NPT-Ensemble eingesetzt [107–111], in welchem auch die Winkel der Simulationsbox angepaßt werden. Dies scheint jedoch nur für die Gelphase gerechtfertigt.

Feller und Pastor [114], daß die Oberflächenspannung in einer MD-Simulation von Null verschieden sein sollte, da durch die periodischen Randbedingungen keine undulatorischen Schwingungen großer Wellenlänge auftreten können[6]. Sie geben hierzu eine Formel an, mit der aus der Systemgröße ein Wert für γ abgeschätzt werden kann. Jedoch sind die erhaltenen Werte von γ auf Grund der nicht genau bekannten Parameter, welche in die Formel eingehen, mit einem Fehler von $\approx 100\%$ behaftet (ohne Berücksichtigung der aus vereinfachten Annahmen resultierenden systematischen Fehler). Weiterhin wurde versucht, die Oberflächenspannung des Bilayersystems aus der experimentell bekannten Oberflächenspannung eines Wasser/Monolayer/Luft-Systems zu erhalten (siehe z.B. [112,114,119]). Jedoch zeigt schon die Tatsache, daß die so erhaltenen Werte stark voneinander abweichen die teilweise drastischen Annahmen, welche bei dieser Ableitung gemacht werden müssen. Ein im Prinzip gangbares Verfahren zur Bestimmung von γ wurde ebenfalls von Pastor und Feller vorgeschlagen [115]. Dazu sind mehrere Simulation für verschiedene vorgegebene Werte von γ durchzuführen und die freie Energie der erhaltenen Systeme zu bestimmen. Die Oberflächenspannung des Systems mit der niedrigsten freien Energie wird dann als die korrekte Oberflächenspannung des Systems in der MD-Simulation angesehen. Jedoch ist, abgesehen von dem enormen Zeitaufwand, welcher für die Durchführung der Simulationen erforderlich ist, auch die Bestimmung der freien Energie nur mit sehr großen Fehlern möglich, so daß dieses Verfahren mit der heute zur Verfügung stehenden Rechenleistung nicht sinnvoll durchführbar ist. Es stellt sich jedoch noch ein weiteres Problem. Da die in der Simulation eingesetzten Kraftfelder nur Näherungen für das tatsächliche Wechselwirkungspotential darstellen können, hängt die zu verwendende Oberflächenspannung auch vom verwendeten Kraftfeld, sowie den sonstigen Simulationsparametern ab (hier spielt vor allem die Behandlung der elektrostatischen Wechselwirkung eine entscheidende Rolle). Zwar gilt dies für alle MD-Simulationen, doch ist auf Grund der hohen Kompressibilität der Membranfläche der Effekt einer Modifikation des Wechselwirkungspotentials besonders stark, da eine nur geringe Änderung der Kraftfeld- oder Simulationsparameter zu einer großen Änderung der Membranfläche führen kann. In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit konnten Lindahl und Edholm [120] die Anteile der verschiedenen Wechselwirkungen auf die Oberflächenspannung mit Hilfe einer MD-Simulation separieren. So bewirkte z.B. die elektrostatische Wechselwirkung zwischen den Kopfgruppen einen Anteil an der Oberflächenspannung von $\approx 640\,\mathrm{mN/m}$, während die Gesamtoberflächenspannung nur $\approx 8\,\mathrm{mN/m}$ betrug. Hier zeigt sich ganz deutlich die starke Sensitivität vom verwendeten Kraftfeld und den sonstigen Simulationsparametern. Dies bedeutet praktisch, daß die Wahl der Oberflächenspannung erst durch Vergleich der erhaltenen Daten mit experimentell bestimmten Daten gerechtfertigt werden kann. Hierzu wurden und werden praktisch ausschließlich die Deuterium-Ordnungsparameter herangezogen, da sie zum einen mit großer Genauigkeit experimentell bestimmt wer-

6 Diese Fluktuationen wurden von Jähnig als Indiz für die $\gamma = 0$-These vorgebracht.

den können und zum anderen sehr sensitiv für die verwendete Oberflächenspannung sind.

Da diese Situation nicht sehr befriedigend ist, wurde schon früh die Verwendung der NPAT- und NVAT-Ensembles propagiert. Doch auch hier ergeben sich erhebliche Probleme, welche vor allem darin begründet liegen, daß die Oberfläche pro Lipid-Molekül experimentell nur sehr ungenau bekannt war (es wurden Werte zwischen $0.586\,\mathrm{nm}^2$ [121] und $0.719\,\mathrm{nm}^2$ [122] publiziert). Dieser Wert konnte zwar durch die Untersuchung von Nagle et al. [6, 7] deutlich genauer bestimmt werden, jedoch muß auch beachtet werden, daß die NPAT- und NVAT-Ensembles *nicht* dem Zustand eines Bilayersystems entsprechen. Auf Grund der in den NPγT-Simulationen beobachteten großen Fluktuation der Oberfläche A (siehe z.B. [123] für ein eindrucksvolles Beispiel), sind in den Simulationen mit fixer Boxengeometrie deutliche Artefakte und eine stark verlangsamte Equilibrierung zu erwarten [124].

Aus dem oben gesagten ergibt sich, daß nur eine pragmatische Herangehensweise an die Wahl des Ensembles und die zu verwendenden Simulationsparameter sinnvoll erscheint. Da ein NPγT-Ensemble eine bessere Beschreibung des simulierten System liefern sollte, wird es in der in dieser Arbeit vorgestellten MD-Simulation eingesetzt. Zur Bestimmung eines geeigneten Wertes für die Oberflächenspannung γ wird auf die Arbeiten von Feller und Pastor [113, 113–115, 125, 125] zurückgegriffen und ein Wert von $\gamma = 30\,\mathrm{mN/m}$ verwendet[7], welcher zu Werten von $p_{x,z}$ von $8.4 \cdot 10^6$Pa führt. Anhand des Vergleiches der erhaltenen mit den experimentellen Ordnungsparametern (siehe Abschnitt 4.3.2) ist dieser Wert im Nachhinein als etwas zu klein für die in der Simulation verwendeten Kraftfeld- und Simulationsparameter anzusehen. Jedoch ist die Diskrepanz klein genug, um keine drastischen Fehler befürchten zu müssen.

3.3. Aufbau und Durchführung der Simulation

Die Simulation wurde mit der parallelisierten Version des Simulationspakets MOSCITO [126] durchgeführt. Die elektrostatischen Wechselwirkungen wurden mit der SPME-Methode berechnet, da sich gezeigt hat, daß ein einfaches cutoff-Verfahren zu deutlichen Artefakten, vor allem in der Struktur und Dynamik des Wassers führt [52, 127–129]. Für den Aufbau der Startkonfiguration des simulierten Systems wurde ein DPPC-Molekül energieminimiert, wobei ein schwaches harmonisches Potential zwischen dem Stickstoffatom der Cholingruppe und den endständigen Kohlenstoffatomen der Alkylketten zur Erzwingung einer möglichst linearen Struktur eingesetzt wurde. Dann wurde das DPPC-Molekül so umorientiert, daß die Hauptträgheitsachse parallel zur y-Achse lag. Das DPPC-Molekül wurde dann auf einem 10×10 Git-

7 Wie in Abschnitt 2.4 ausgeführt, ist dieser mit einem Fehler von $\approx 10\%$ behaftet

ter mit einer Gitterbreite von 1 nm plaziert, wobei jedes DPPC-Molekül um einen zufälligen Winkel um seine Hauptträgheitsachse rotiert wurde. Die gleiche Prozedur wurde für ein zweites Gitter angewendet, wobei die DPPC-Moleküle jedoch an der xz-Ebene gespiegelt wurden[8]. Diese beiden Gitter werden nun so zusammengefügt, daß sich die Alkylketten der beiden Schichten gerade nicht überlappen. Das System wurde dann für $10\,\mathrm{ps}$ bei einer Temperatur von $10\,\mathrm{K}$ und einem isotropen äußeren Druck von 10^5 Pa simuliert, um eventuell vorhandene stark repulsiven Wechselwirkungen zwischen den DPPC-Molekülen zu eliminieren. Dabei wurden die Bindungen welche Wasserstoff enthalten noch nicht eingefroren und es wurde ein Zeitschritt von 1 fs verwendet. Nun wurde eine aus 6 125 Wassermolekülen bestehende Wasserbox präpariert, welche in x- und z-Richtung die selbe Dimension besitzt wie das DPPC-System. Dies entspricht ≈ 30 Wassermolekülen pro DPPC-Molekül bzw. einem Massenanteil von 0.43. Damit ist das System als voll hydratisiert anzusehen (die experimentellen Wasseranteile für ein voll hydratisiertes, multilamellares DPPC-System schwanken zwischen 0.36 [130, 131] und 0.40 [132]). Der relativ hohe Wasseranteil wurde gewählt, um einen Wasserbereich mit annähernd bulk-Eigenschaften im simulierten System vorliegen zu haben. Dabei wurde die Dichte der Wasserbox zu $1.0\,\mathrm{g\,cm^{-3}}$ gewählt. Anschließend wurde die Wasserbox auf das DPPC-System 'aufgesetzt' (wobei Überlappungen zwischen den Wassermolekülen und dem DPPC vermieden wurden) und die Boxdimension so angepaßt, daß auch der Kontakt der anderen Oberfläche des Bilayers mit dem Wasser gewährleistet ist. Dieses System wurde dann für 200 ps bei $T = 323$ K, einem äußeren Druck von 10^5 Pa und einer Oberflächenspannung von $30\,\mathrm{mN/m}$ simuliert. Im Verlauf dieser Simulation war eine starke Kontraktion der Boxdimension und die Hydratisierung des Bilayers zu beobachten. Anschließend wurde auf 373 K aufgeheizt und für 100 ps simuliert. Dabei wurde die Oberflächenspannung auf $\gamma = 5\,\mathrm{mN/m}$ heruntergesetzt. Das System wurde danach wieder in 10 K Schritten auf die Temperatur von 323 K herabgekühlt, wobei für jede Temperatur eine Equilibrierung von 100 ps durchgeführt wurde. Gleichzeitig wurde auch die Oberflächenspannung jeweils um $5\,\mathrm{mN/m}$ erhöht. Nachfolgend wurde das System für 1 ns equilibriert. Im Anschluß wurden die Bindungen, an denen ein Wasserstoffatom beteiligt ist, mittels des SHAKE-Algorithmus konstant gehalten und der Zeitschritt auf 2 fs vergrößert. Mit diesen Parametern wurde noch einmal 2 ns equilibriert. Auffallend war hierbei, daß die Deuterium-Ordnungsparameter in den ersten 2 ns der Equilibrierung noch deutliche Änderungen zeigten. Anschließend wurde das System für 6 ns simuliert und der weiteren Auswertung unterzogen.

8 Wie erst später bemerkt wurde, führt dies dazu, daß die DPPC-Moleküle in dieser Schicht dem anderen optischen Isomer des DPPC-entsprechen. Dieser Fehler wurde z.B. auch in [12] gemacht, jedoch offensichtlich dort nicht bemerkt. Zwar sollte dies die Struktur und Dynamik des Systems in keiner Weise beeinflussen, da in den einzelnen Schichten jeweils die gleichen optischen Isomere vorliegen und eine Wechselwirkung zwischen den Schichten nur in einem kleinen Bereich der äußerst flexiblen Alkylketten stattfindet, doch muß dies bei der Auswertung der Diederwinkelverteilung in der Glyceringruppenregion beachtet werden (siehe Abschnitt 4.5.2).

Größe	Wert
Cutoff-Radius für Wechselwirkungsberechnung	0.8 nm
Cutoff-Radius der Nachbarschaftsliste	0.9 nm
SPME-Parameter $K_{x,y,z}$	63
SPME-Interpolationsordnung n	4
Ewald-Konvergenzparameter β	$3.12\,\mathrm{nm}^{-1}$
Temperaturkopplung K_T	$10^{-3}/\Delta t$
Druckkopplung K_p	$3.3 \cdot 10^{-8} \cdot \mathrm{MPa}^{-1}/\Delta t$
Maximale Abweichung des SHAKE-Verfahrens	0.01%

Tabelle 3.1.: Allgemeine Parameter der Simulation

Die für die Simulation verwendeten Parameter sind in Tabelle 3.1 aufgeführt. Die Nachbarschaftsliste wurde automatisch erneuert, wenn ein Teilchen eine Strecke von mehr als 0.05 nm zurückgelegt hat [66]. Die Gitterweite $g_{x,y,z}$ der SPME-Methode ist dabei als $K_{x,y,z}/b_{x,y,z}$ definiert. Für die Boxdimensionen zwischen 7 nm und 8 nm wird so eine Gitterweite von ≈ 0.12 nm erhalten. Außerdem wurde in jedem Zeitschritt die Gesamtkraft auf 0 korrigiert. Dies ist erforderlich, da die SPME-Methode den Gesamtimpuls nicht erhält[9]. Weiterhin wurde alle 50 ps bis 200 ps ein eventuell aufakkumulierter Gesamtimpuls aus dem System entfernt. Dies ist erforderlich, um den sogenannten *flying ice cube*-Effekt zu vermeiden, der sich dadurch manifestiert, daß ein großer Teil der kinetischen Energie in eine kollektive Translationsdynamik übergegangen ist (siehe auch [133] für eine umfassender Diskussion dieses und verwandter Probleme). Alle 0.5 ps wurden die Koordinaten des Systems für die weitere Auswertung gespeichert.

Die wichtigsten Durchschnittsgrößen der Simulation sind in Tabelle 3.2 aufgeführt. Die mittlere Temperatur des Wassers und des DPPCs wird über die Beziehung

$$T = \frac{2}{(3N - C)k_B} \left\langle \sum_{i=1}^{N} m_i \|\boldsymbol{v}_i\|^2 \right\rangle_{\text{Alle Moleküle und Zeitschritte}} \tag{3.1}$$

ermittelt. Dabei ist N die Anzahl der Atom pro Molekül, C die Anzahl der Zwangs-

9 Dies gilt im übrigen auf Grund der begrenzten Genauigkeit der verwendeten Realzahlen auch für jede andere Methode. Jedoch ist bei der SPME-Methode eingetragene Fehler größer als die Maschinengenauigkeit.

Größe	Wert
$\langle b_x \rangle$	7.67 nm
$\langle b_y \rangle$	7.00 nm
$\langle b_z \rangle$	7.88 nm
Mittlere Fläche $\langle A \rangle$ pro Lipid	0.604 nm
Mittlere Temperatur des DPPCs	323.1 K
Mittlere Temperatur des Wassers	322.9 K

Tabelle 3.2.: Wichtige mittlere Größen der MD-Simulation

bedingungen (SHAKE) im Molekül, m_i die Masse von Atom i und $\boldsymbol{v}_i$ dessen Geschwindigkeit. Auf Grund der großen Teilchenzahl kann hier eine Korrektur für die drei translatorischen Freiheitsgrade entfallen. Auch wenn das Konzept einer Temperatur für ein Teilsystem thermodynamisch fragwürdig erscheint, so macht des doch Sinn, dies in einer MD-Simulation zu berechnen, da ein Effekt bekannt ist, durch welchen sich die Temperaturen eines Systems mehrerer Teilchensorten entkoppeln können [134]. Dies würde zu einer 'zu warmen' Wasserphase und 'zu kalten' DPPC-Molekülen führen. Aus diesem Grund wurden in einigen Simulation separate Thermostaten für die Wasser- und DPPC-Phase eingesetzt [26, 135]. Es zeigt sich jedoch, daß dieser Effekt in der vorliegenden Simulation nicht aufgetreten ist, da beide Temperaturen fast genau übereinstimmen.

4. Struktur

4.1. Verwendete Konventionen und Bezeichnungen

4.1.1. Bezeichnungen der Gruppen des DPPCs

Um im folgenden einfacher auf bestimmte Gruppen verweisen zu können, werden die in Abbildung 4.1 dargestellten Bezeichnungen für das DPPC-Molekül verwendet. Die positiv geladene Cholingruppe und die negativ geladene Phosphatgruppe bilden die zwitterionische Kopfgruppe des DPPCs. Die Glyceringruppenregion wird von der veresterten Glyceringruppe gebildet. Die beiden Carboxylgruppen werden dabei zur Glyceringruppenregion und nicht zur Alkylkettenregion gezählt, auch wenn sie chemisch betrachtet aus der Palmitinsäure stammen. Die Glyceringruppenregion wird verkürzend oft auch als Glyceringruppe bezeichnet. Die CH_n-Gruppen der beiden Alkylketten sind jeweils durchnumeriert[1]. Soll zwischen den äquivalenten Gruppen der beiden Ketten unterschieden werden, so wird die Kettenbezeichnung *sn*-1 bzw. *sn*-2 hinzugefügt. Dieses Verfahren wird auch zur Unterscheidung der beiden Carboxylgruppen angewandt.

4.1.2. Konventionen zur Beschreibung des Systems

In Abbildung 4.2 ist das Bilayersystem schematisch dargestellt. Die Bilayernormale ist dabei parallel zur *y-Achse*, und die Mitte des Bilayers liegt bei $y = 0$. Da das System spiegelsymmetrisch zur xz-Ebene ist, wird bei der Beschreibung immer von der oberen Schicht ausgegangen. Die entsprechenden Aussagen gelten spiegelverkehrt für die untere Schicht. Ist die berechnete Größe (sei dies ein einzelner Wert oder eine Funktion) abhängig davon, ob sie in der oberen oder unteren Schicht berechnet wird, so wird die Größe, wenn nicht anders angegeben, für beide Schichten separat berechnet. Dann wird die Größe für die untere Schicht so korrigiert, daß sie derjenigen der oberen Schicht entsprechen sollte und mit der Größe für die obere Schicht gemittelt. Dargestellt wird also immer die entsprechende Größe für die obere Schicht. Soll z.B.

1 Die hier verwendete Numerierung unterscheidet sich von der Numerierung, welche die Experimentatoren häufig verwenden. Diese geben dem Kohlenstoffatom der Carbonylgruppe den Index 1, der folgenden CH_2-Gruppe den Index 2 usw.

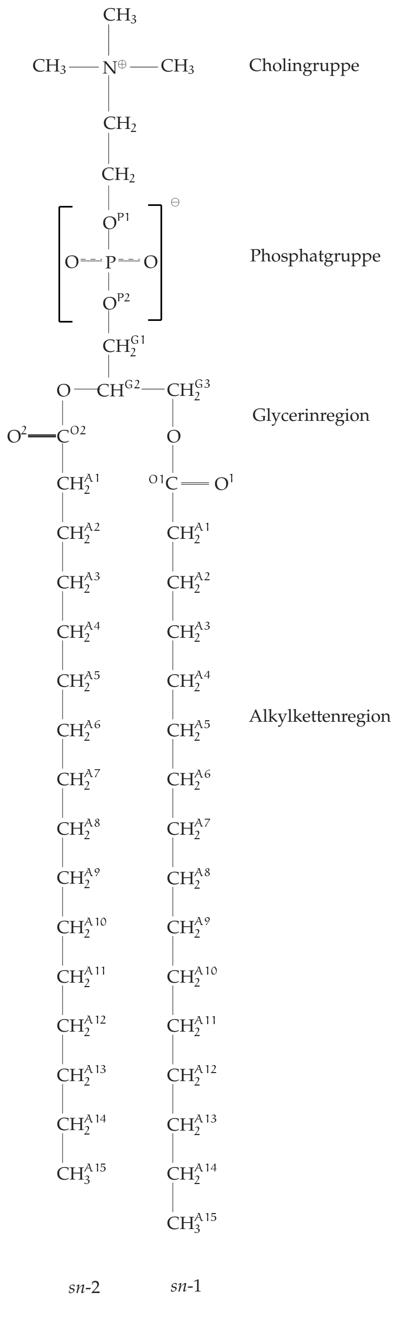


Abbildung 4.1.: Bezeichnungen innerhalb des DPPC-Moleküls.

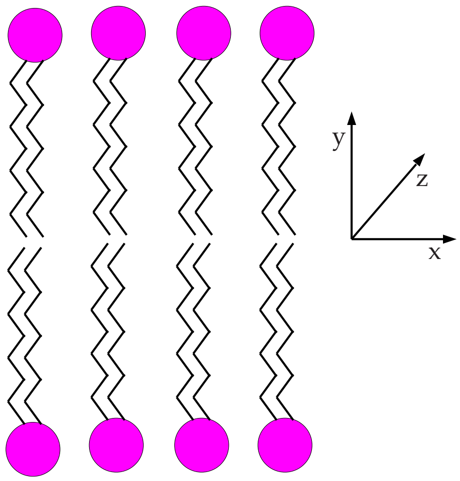


Abbildung 4.2.: Schematische Darstellung des Bilayers und des verwendeten Koordinatensystems.

die Winkelverteilung $p(\alpha)$ des Wasserdipols mit der y-Achse berechnet werden, so wird das Wasser in zwei Gruppen eingeteilt: die erste, bei der die y-Koordinate des H_2O-Schwerpunktes größer 0, und die zweite, bei der sie kleiner als 0 ist. Nun werden die Verteilungen für beide Gruppen separat berechnet, und anschließend wird die Verteilung der Gruppe mit $y < 0$ durch Spiegelung der Verteilung um $\alpha = 90°$ auf die Verteilung mit $y > 0$ umgerechnet und über beide Verteilungen gemittelt. In ähnlicher Weise werden auch die Begriffe 'über' und 'unter' verwendet. Ein Teilchen 1 ist über einem Teilchen 2, wenn $y_1 \geq 0 \wedge y_1 > y_2$ oder $y_1 < 0 \wedge y_1 < y_2$ gilt. D.h. auch diese Begriffe sind aus Sicht der oberen Schicht definiert. Alle weiteren relativen Begriffe in dieser Arbeit sind analog definiert.

4.1.3. Zuordnung der y-Koordinaten

Da in der vorliegenden Arbeit viele Größen als Funktion der y-Koordinate aufgetragen werden, soll hier beschrieben werden, wie die einzelnen Bereiche der Membran den y-Koordinaten zugeordnet werden. Zunächst wird dazu der *relative* Mittelpunkt $\mathbf{M}_{rel}$ des DPPC-Bilayers in jeder Konfiguration wie folgt berechnet:

$$\mathbf{M}_{rel} = \frac{1}{N_{Bilayer}} \sum_{i=1}^{N_{Bilayer}} \frac{\mathbf{e}_x \cdot \mathbf{r}_i}{b_x} \mathbf{e}_x + \frac{\mathbf{e}_y \cdot \mathbf{r}_i}{b_y} \mathbf{e}_y + \frac{\mathbf{e}_z \cdot \mathbf{r}_i}{b_z} \mathbf{e}_z \tag{4.1}$$

$N_{Bilayer}$ ist die Anzahl der Atome, die den Bilayer bilden (d.h. alle Atome der DPPC-Moleküle), $\boldsymbol{e}_{x,y,z}$ sind die Einheitsvektoren, $b_{x,y,z}$ die Boxdimensionen und $\mathbf{r}_i$ die Koordinaten der entsprechenden Atome. Unter Berücksichtigung der periodischen Randbedingungen müssen die einzelnen Komponenten von $\mathbf{M}_{rel}$ demnach zwischen 0 und 1 liegen[2]. Nun wird der relative Mittelpunkt über alle Konfigurationen gemittelt und so $\langle \mathbf{M}_{rel} \rangle$ bestimmt. Daraufhin werden die Koordinaten aller Teilchen in jeder Konformation wie folgt korrigiert:

$$\mathbf{r}_i' = \mathbf{r}_i + (0.5 - \boldsymbol{e}_y \cdot \langle \mathbf{M}_{rel} \rangle) b_y \boldsymbol{e}_y \tag{4.2}$$

Nach dieser Korrektur sollte der Mittelpunkt des Bilayers in jeder Konfiguration um $y = \frac{1}{2} b_y$ und damit in der Mitte der Box liegen. Dieses Verfahren ist sinnvoll, solange der relative Mittelpunkt des Bilayers sich nur wenig in den einzelnen Konfigurationen unterscheidet. Wie in Abbildung 4.3 zu sehen ist, trifft diese Voraussetzung bei der vorliegenden Simulation zu[3]. Die Korrektur mit Hilfe des relativen statt des absoluten Mittelpunkts wird verwendet, da so die auf Grund der Druckskalierung auftretenden Schwankungen des Bilayermittelpunkts minimal gehalten werden. Dieser Vorteil ist in Abbildung 4.3 deutlich zu erkennen, in welcher der zeitliche Verlauf der y-Koordinate des relativen und absoluten Mittelpunkts dargestellt ist. Der dargestellte Bereich der y-Koordinate des absoluten Mittelpunktes entspricht ca. 10% der durchschnittlichen Boxdimension in y-Richtung, so daß die Größe der Fluktuationen optisch direkt verglichen werden kann.

Soll nun eine Größe als Funktion der y-Koordinate berechnet werden, so wird die Simulationsbox in jeder Konfiguration in y-Richtung in N Scheiben gleicher Höhe aufgeteilt und die entsprechende Größe für jede der N Scheiben bestimmt. Anschließend wird aus der zwischen 1 und N liegenden Nummer n der Scheibe deren y-Koordinate bestimmt:

$$y = \left(\frac{n - 0.5}{N} - 0.5 \right) \langle b_y \rangle \tag{4.3}$$

$\langle b_y \rangle$ bezeichnet dabei die mittlere Boxdimension in y-Richtung. Die so erhaltenen y-Koordinaten liegen demnach immer zwischen $-0.5 \langle b_y \rangle$ und $0.5 \langle b_y \rangle$, und das Zentrum des Bilayers bei $y = 0$.

2 Dies gilt genauer gesagt dann, wenn die periodischen Randbedingungen so implementiert sind, daß die Komponenten der Teilchenkoordinaten immer zwischen 0 und der entsprechenden Boxdimensionen liegen müssen. Da in MOSCITO die periodischen Randbedingungen jedoch über den Molekülschwerpunkt implementiert sind, werden die Koordinaten der einzelnen Atome zuerst separat auf die periodischen Randbedingungen korrigiert.

3 Die Konstanz von $\langle \mathbf{M}_{rel} \rangle$ stellt außerdem einen guten Test für die Erhaltung des Gesamtimpulses über die gesamte Simulationszeit dar, denn ein systematischer Drift würde eine Verletzung des Impulserhaltungssatzes anzeigen.

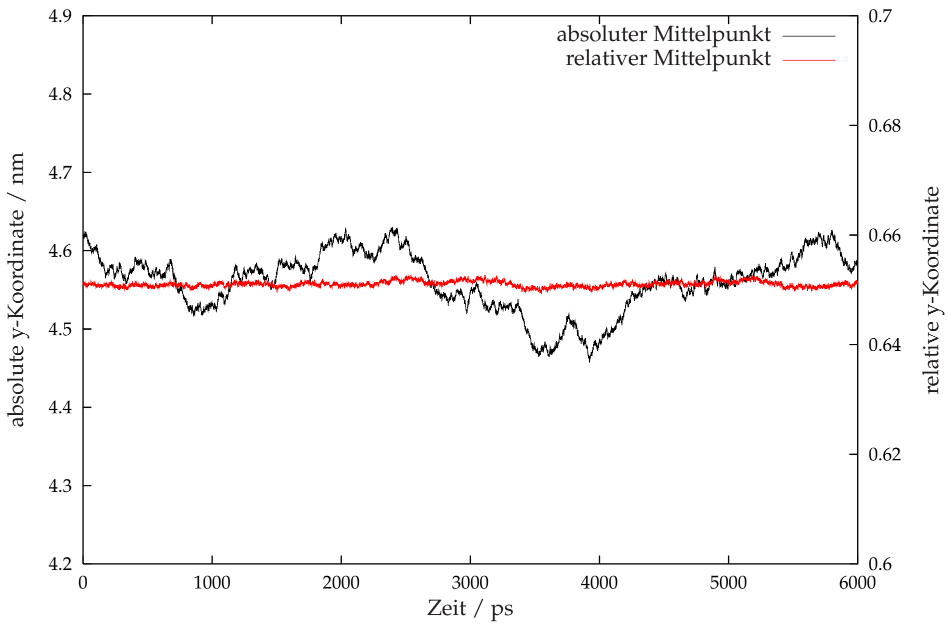


Abbildung 4.3.: Zeitliche Entwicklung des absoluten und relativen Mittelpunktes in y-Richtung.

4.2. Verteilung der Moleküle und molekularer Gruppen

In diesem Abschnitt wird die Verteilung der Moleküle bzw. der molekularen Gruppen des DPPCs als Funktion der y-Koordinate (also senkrecht zum Bilayer) untersucht. Dies ergibt einen ersten Eindruck von der Struktur des simulierten Systems.

In Abbildung 4.4 ist die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p(y)$ der Moleküle und molekularer Gruppen als Funktion der y-Koordinate ihrer Schwerpunkte aufgetragen. $p(y)$ ist dabei wie folgt normiert:

$$\int_{-\langle b_y \rangle/2}^{\langle b_y \rangle/2} p(y)dy = 1 \tag{4.4}$$

Um die zeitlichen Schwankungen von $p(y)$ zu untersuchen, wird die Simulation in Abschnitte von 50 ps unterteilt und die in diesen Abschnitten ermittelten minimalen und maximalen Werte von $p(y)$ durch senkrechte Linien dargestellt.

Das erste auffällige Merkmal der Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten ist die fehlende Symmetrie um $y = 0$. Dabei ist eine Asymmetrie besonders bei der Kopf-

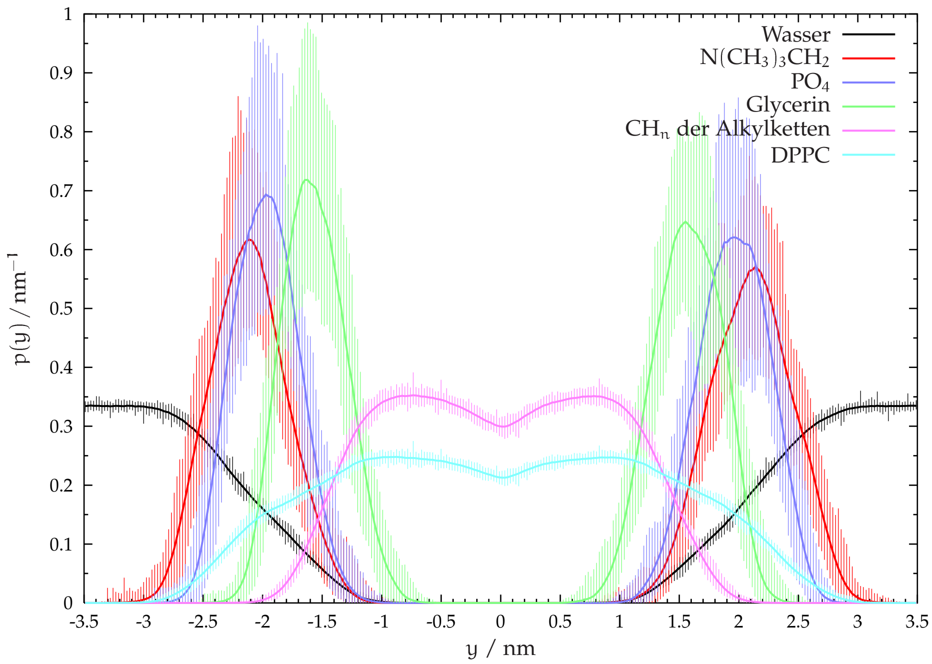


Abbildung 4.4.: Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p(y)$ der Moleküle bzw. molekularen Gruppen als Funktion der y-Koordinate ihrer Schwerpunkte.

gruppe des DPPCs und der Glyceringruppe im Mittelteil des DPPCs festzustellen. Dies steht im Einklang mit anderen publizierten Simulationen, die auch eine unsymmetrische [13, 17, 107, 111, 112, 136–140] bzw. nur künstlich symmetrisierte Verteilung [15, 109, 141] dieser Gruppen erhielten[4]. Da auch Essmann et al. [142] bei einer 10 ns-Simulation eines aus 64 DPPC-Molekülen bestehenden Bilayers bei diesen Gruppen deutliche Abweichungen von der erwarteten Symmetrie erhalten haben, erscheint die heute zur Verfügung stehende Rechenleistung noch nicht ausreichend für eine Simulationsdauer zu sein, welche die gesamte Dynamik des Membransystems beinhaltet. Demgegenüber ist die Wasserverteilung und die Verteilung der Atome innerhalb der beiden Alkylketten fast symmetrisch um $y = 0$.

Um dies genauer zu untersuchen, wird eine skalierte Gaußverteilung

$$f(y) = \frac{1}{2}\frac{1}{\sqrt{2\pi}\sigma}\exp\left(-\frac{1}{2}\frac{(x-\mu)^2}{\sigma^2}\right) \tag{4.5}$$

an die sechs Maxima der drei oben angesprochenen Gruppen mit Hilfe des Levenberg-Marquardt-Verfahrens [143] angepaßt. Die erhaltenen Werte für μ und σ sind in

4 Eine Ausnahme ist die Arbeit von Hyvönen et al. [116], in der eine symmetrische Verteilung erhalten wurde. Es ist jedoch davon auszugehen, daß diese Symmetrie künstlich erzeugt und dies im Text nicht explizit erwähnt wurde.

Tabelle 4.1 aufgeführt. Wie sich zeigt, liegen die Mittelwerte μ der einzelnen Grup-

Gruppe	μ/nm	σ/nm
$N(CH_3)_3CH_2$ im Bereich $y < 0$	-2.12	0.33
$N(CH_3)_3CH_2$ im Bereich $y > 0$	2.10	0.35
PO_4 im Bereich $y < 0$	-1.97	0.28
PO_4 im Bereich $y > 0$	1.96	0.31
Glycerin im Bereich $y < 0$	-1.58	0.27
Glycerin im Bereich $y > 0$	1.58	0.30

Tabelle 4.1.: μ und σ der an die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten angepaßten Gaußfunktionen in den beiden Schichten der Membran.

pen fast symmetrisch um $y = 0$. Dagegen unterscheidet sich die Breite der Kurven, beschrieben durch σ in den beiden Bereichen des Bilayers relativ gesehen deutlicher, wobei die Gruppen im Bereich $y > 0$ immer die breitere Verteilung besitzen. Um die Asymmetrie genauer zu untersuchen, wird ein Asymmetrieparameter f_{asym} berechnet, der wie folgt definiert ist:

$$f_{\mathrm{asym}} = \int_0^{\langle b_y \rangle/2} \| p(y) - p(-y) \| \, dy \tag{4.6}$$

In Tabelle 4.2 ist der Asymmetrieparameter f_{asym} für die verschiedenen Moleküle und molekularen Gruppen angegeben. Es fällt auf, daß, die Asymmetrieparameter für die einzelnen Gruppen des DPPCs relativ hoch sind, obwohl der Asymmetrieparameter des gesamten DPPCs nicht wesentlich höher ist als der des Wasser. D.h. die Teilchendichteverteilung des DPPCs ist praktisch symmetrisch, auch wenn die Verteilungen der einzelnen Gruppen innerhalb des Moleküls sichtbar asymmetrisch sind, da sich diese Asymmetrien teilweise aufheben.

In Abbildung 4.5 sind die Verteilungen künstlich symmetrisiert, wodurch eine signifikante Verbesserung der Statistik erreicht wird, so daß im folgenden ausschließlich diese Verteilung verwendet wird. Die Definition der symmetrischen Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p_{sym}(y)$ lautet:

$$p_{sym}(y) = \frac{p(y) + p(-y)}{2} \tag{4.7}$$

Abbildung 4.5 scheint ein signifikantes Eindringen der Wassermoleküle bis in den Anfangsbereich der Alkylketten anzuzeigen. Hierbei ist jedoch zu beachten, daß die

Gruppe	$f_{asym} \cdot 10^3$
Wasser	0.64
$N(CH_3)_3CH_2$	6.45
PO_4	6.90
Glycerin	6.53
CH_n der Alkylketten	1.15
DPPC	0.80

Tabelle 4.2.: Asymmetrieparameter f_{asym} für verschiedene Gruppen der Simulation.

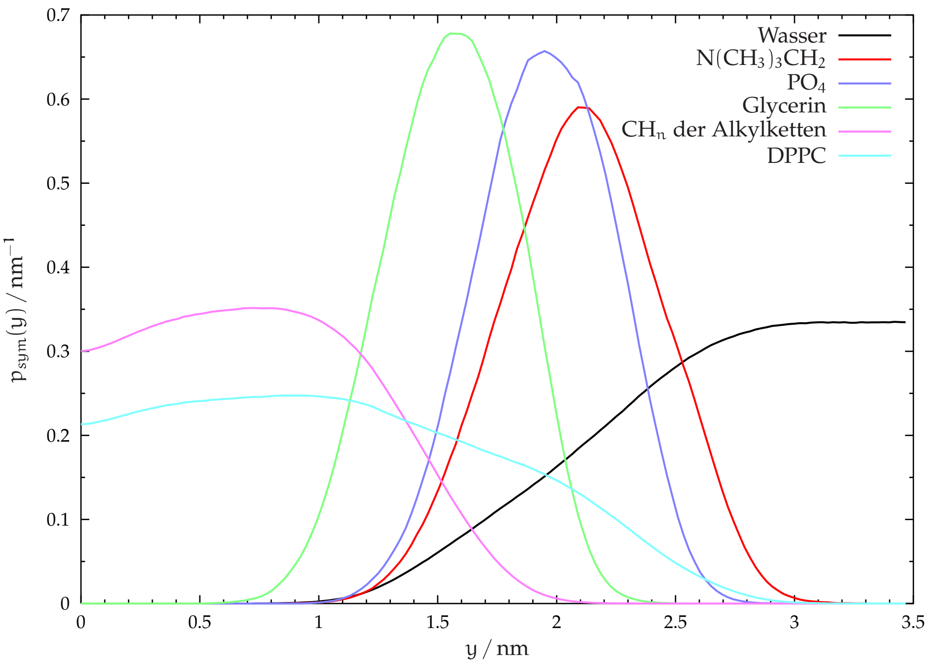


Abbildung 4.5.: Symmetrisierte Verteilung der Moleküle bzw. der molekularen Gruppen als Funktion der y-Koordinate.

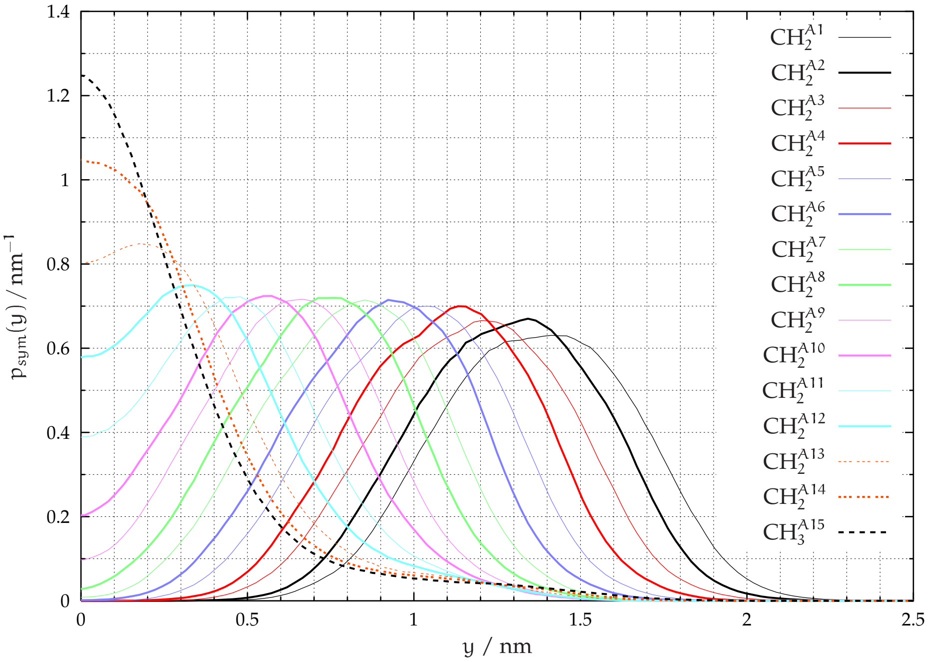
Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte sowohl über die Zeit als auch über die xz-Ebene gemittelt wird, so daß aus $p_{sym}(y)$ nicht eindeutig geschlossen werden kann, ob das Wasser tatsächlich bis in den Alkylkettenbereich vordringt oder die Überlappung der beiden Verteilungen nur auf den lokalen und zeitlichen Schwankungen beruht. Wie in Abschnitt 4.5.3 gezeigt wird, dringt das Wasser tatsächlich nur bis zu den Carbonylgruppen in signifikantem Ausmaß vor. Dies macht die Schwierigkeiten bei der Interpretation der Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten deutlich, welche erst durch weitere Untersuchungen wirklich sinnvoll genutzt werden können. Trotzdem lassen sich einige grundlegende strukturelle Merkmale aus der Verteilung ableiten. So fällt auf, daß die Abfolge der Maxima der Cholin-, Phosphat- und Glyceringruppe zwar wie erwartet ausfällt, wenn z.B. Abbildung 4.1 zu Grunde gelegt wird. Die geringe Differenz zwischen dem Maximum der Cholin- und dem der Phosphatgruppe überrascht jedoch auf den ersten Blick, ist der intramolekulare Abstand zwischen den Schwerpunkten dieser Gruppen doch deutlich größer als der Peak-zu-Peak-Abstand in $p_{sym}(y)$. Hier zeigt sich, daß der $P - N$-Vektor der Kopfgruppe keineswegs nur parallel zur Bilayernormalen ausgerichtet ist, sondern in signifikantem Ausmaß auch senkrecht zur Normalen liegen muß, denn nur so kann der geringe Abstand zwischen den Peaks von ca. 0.2 nm erklärt werden. Dies wird in Abschnitt 4.4.1 genauer untersucht. Demgegenüber liegt der Abstand zwischen dem Phosphat- und dem Glycerin-Peak sehr nah am intramolekularen Abstand dieser Gruppen. Dies deutet schon die relative Starrheit dieser Region an, die in Abschnitt 4.5.1 weitergehend untersucht werden soll.

In den folgenden Abschnitten wird die Struktur des simulierten Systems genauer untersucht. Die in diesem Abschnitt vorgestellten Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten $p_{sym}(y)$ bilden dabei die Grundlage und den Ausgangspunkt weitergehender Untersuchungen.

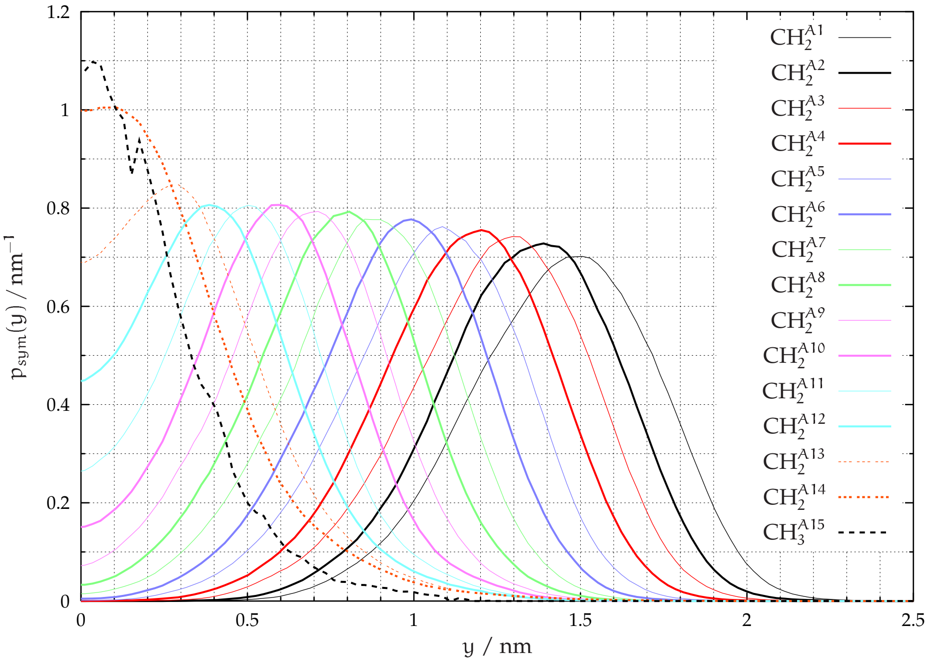
4.3. Struktur der Alkylkettenregion

4.3.1. Verteilung der CH_n-Gruppen in den Alkylketten

Um die Verteilung der CH_2- und CH_3-Gruppen in den beiden Alkylketten genauer zu untersuchen, ist die Analyse der Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten $p_{sym}(y)$ aus Abbildung 4.5 nicht ausreichend. Einen besseren Einblick ermöglicht die Auftragung von $p_{sym}(y)$ für *jede* CH_n-Gruppe der beiden Alkylketten, wie sie in Abbildung 4.6 gezeigt ist. Das erste auffällige Merkmal ist die Verschiebung der CH_n-Gruppen in der *sn*-1-Kette um etwa eine C–C-Bindungslänge im Vergleich zur *sn*-2-Kette. Dieser Effekt hängt direkt mit der Orientierung der Glyceringruppe zusammen, wie in Abbildung 4.7 schematisch verdeutlicht werden soll. Wenn die äquivalenten CH_n-Gruppen der *sn*-1- und *sn*-2-Kette fast direkt nebeneinander liegen sollen, so ergibt

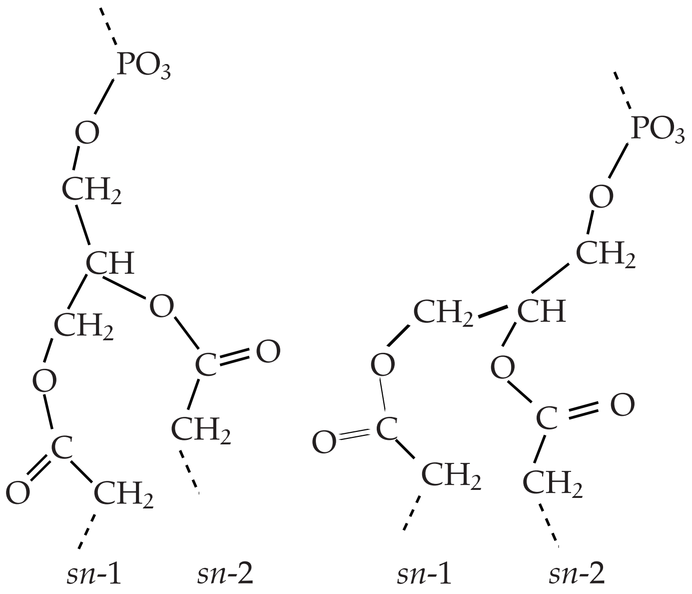


(a) *sn*-1-Kette



(b) *sn*-2-Kette

Abbildung 4.6.: Symmetrisierte Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p_{sym}(y)$ der einzelnen CH_2- und CH_3-Gruppen in der a) *sn*-1- und b) *sn*-2-Kette des DPPCs.



(a) Orientierung 1 (b) Orientierung 2

Abbildung 4.7.: Zwei schematische Orientierungsmöglichkeiten der Glyceringruppe.

sich ein Bild wie in Abbildung 4.7(b) dargestellt. In dieser Anordnung liegen die auf Grund der sp^2-Hybridisierung der Carbonylkohlenstoffatome sehr starren Carboxylgruppen direkt nebeneinander. Dies führt zu einem großen Platzbedarf[5] der einzelnen DPPC-Moleküle in diesem Bereich. Demgegenüber sind die beiden Carboxylgruppen in Orientierung 1 aus Abbildung 4.7 nicht nebeneinander angeordnet, was den Platzbedarf ein wenig reduziert. Aus diesem Grund wird die Glyceringruppe im DPPC i.a. so orientiert sein, daß die Hauptachse der Gruppe, definiert durch den $CH_2^{G1} - CH_2^{G3}$-Vektor, eher parallel zur Bilayernormalen angeordnet ist und die CH_n-Gruppen der Alkylketten so um etwa eine Bindung versetzt sind (siehe auch Abschnitt 4.5.1). Es soll jedoch betont werden, daß der geringere Platzbedarf in Orientierung 1 nicht *a priori* zu einer Begünstigung dieser Orientierung führt. Da in diesem Fall der Platzbedarf der beiden Alkylketten und der polaren Kopfgruppe jedoch nicht so groß ist wie der Platzbedarf der Glyceringruppe in Orientierung 2, ist Orientierung 1 in diesem Fall günstiger[6].

Die Verschiebung der *sn*-1-Kette im Vergleich zur *sn*-2-Kette wird außerdem zu den Kettenenden hin kleiner. So liegen die Maxima der CH_2^{A5}-Gruppen noch ca. 0.07 nm auseinander, während die Maxima der CH_2^{A11}-Gruppen nur noch ca 0.02 nm auseinanderliegen. Da ohne diesen Effekt die Teilchendichte in der Membranmitte noch

5 Gemeint ist hier und im folgenden der Platzbedarf in der xz-Ebene.
6 Siehe auch den Lennard-Jones-Anteil des lateralen Druckprofils in Abbildung 6.2(b).

geringer wäre, ist wahrscheinlich die aus der van-der-Waals-Wechselwirkung zwischen den Ketten gewonnene Energie die treibende Kraft für die Verringerung der Verschiebung.

Die Breite der Peaks der Verteilung in der *sn*-1-Kette scheint größer zu sein als in der *sn*-2-Kette. Dies ist in Abbildung 4.8 für ausgesuchte CH_2-Paare genauer dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist, sind die Peaks in der *sn*-2-Kette etwas schärfer, was sich

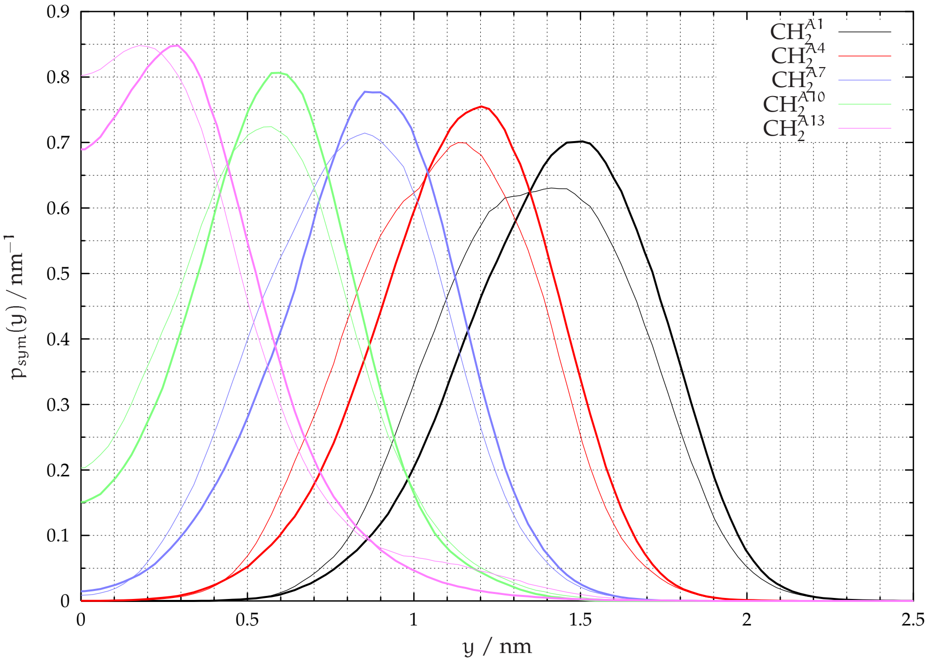


Abbildung 4.8.: Vergleich der Verteilung ausgewählter CH_2-Gruppen in der *sn*-1-Kette (dünne Linien) und *sn*-2-Kette (dicke Linien) des DPPCs.

auch in einem höheren Maximum widerspiegelt[7]. Dies läßt sich dadurch erklären, daß die *sn*-2-Kette etwas gestreckter ist als die *sn*-1-Kette, was sich aus der oben angesprochenen Verringerung der Verschiebung zwischen den Maxima von $p_{sym}(y)$ für äquivalente CH_n-Gruppen ableiten läßt. Deshalb haben die CH_n-Gruppen der *sn*-1-Kette etwas mehr Bewegungsfreiraum. Die Unterschiede in den Maxima werden jedoch zum Ende der Alkylketten hin immer geringer, während die Höhe der Maxima insgesamt jedoch ansteigt. Dieses Ansteigen der Maxima zum Ende der Alkylkette hin ist auch in Abbildung 4.6 gut zu erkennen[8]. Um dieses Phänomen

7 Da alle Verteilungen normiert sind, bedeutet ein höheres Maximum auch eine schärfere Verteilung, solange die zu vergleichenden Peaks eine ähnliche Grundform aufweisen.

8 Hierbei muß jedoch beachtet werden, daß die Höhe der Maxima für die am Ende der Alkylkette gelegenen CH_n-Gruppen auch auf Grund der Überlappung der beiden Schichten des Bilayers ansteigt.

quantitativ zu untersuchen werden skalierte Gaußfunktionen (siehe Gleichung 4.5) an die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten $p_{sym}(y)$ angepaßt und die jeweilige Standardabweichung σ als Maß für die Breite der Verteilung in Abbildung 4.9 aufgetragen. Dazu wurden zuerst die Maxima von $p_{sym}(y)$ bestimmt und die skalierten Gaußfunktionen im Bereich ± 0.5 nm um die Maxima der Verteilungen mit Hilfe des Levenberg-Marquardt-Verfahrens [143] angepaßt. In Abbildung 4.9 ist σ als Maß für die Breite der Maxima von $p_{sym}(y)$ aufgetragen. In der Auftragung sind nur die je-

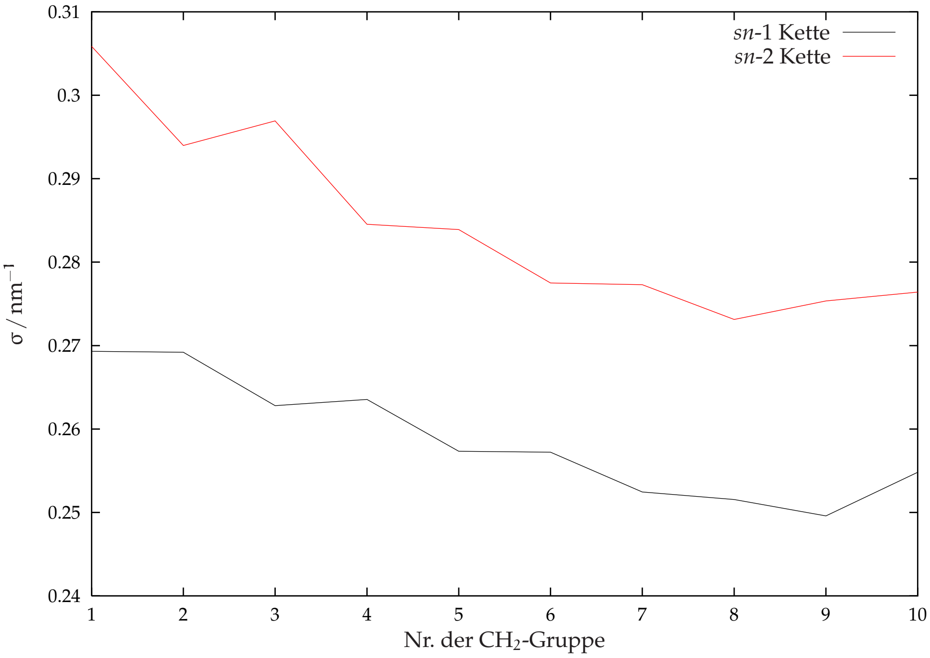


Abbildung 4.9.: σ der an die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichten $p_{sym}(y)$ der CH_2-Gruppen angepaßten Gaußverteilungen.

weiligen Standardabweichungen der ersten bis zehnten CH_2-Gruppe aufgetragen, da die näher zum Kettenende liegenden Gruppen keine gaußverteilte Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p_{sym}(y)$ mehr zeigen. Es zeigt sich, daß der qualitativ in Abbildung 4.6 und 4.8 erkennbare Trend der abnehmenden Breite der Verteilungen sich auch quantitativ bestätigen läßt. Allerdings ist in Abbildung 4.9 ein deutlicher *odd-even*-Effekt zu erkennen, der zu einer geringeren Verteilungsbreite der CH_2-Gruppen mit ungeradem Index in der *sn*-1-Kette führt. Auch bei den *sn*-2-Kette ist ein solcher Effekt zu erkennen. Er läuft jedoch *entgegengesetzt* zur *sn*-1-Kette.

Eine mögliche Erklärung für diesen odd-even-Effekt ist folgende: In Abbildung 4.9 ist deutlich zu erkennen, daß die Breite der Verteilungen zum Kettenende hin abnimmt. Die Schwankungen der auf die y-Achse projizierten Position scheinen also von der

Glycerin- bzw. der Kopfgruppe auszugehen und werden zum Kettenende hin immer mehr ausgeglichen. Nun stellt sich die Frage, wie dieser Ausgleichsprozess beschaffen ist. Da die C-C-Bindungen relativ starr sind, kommt im Prinzip nur der in Abbildung 4.10 dargestellte Effekt in Betracht. Wenn die CH_2^{A1}-Gruppe nach unten

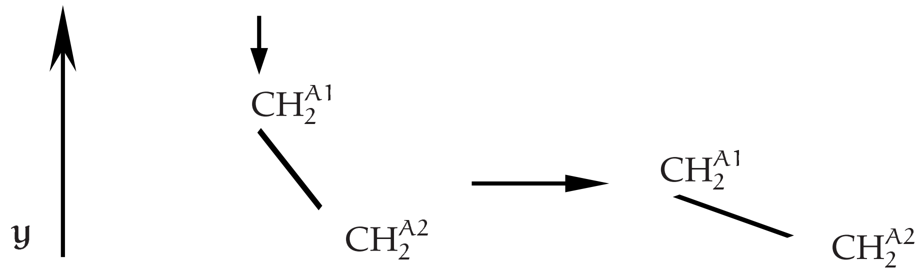


Abbildung 4.10.: Erklärung für die verschiedenen Verteilungsbreiten der CH_n-Gruppen in den Alkylketten.

verschoben wird, so kann durch Änderung des Winkels zwischen der C-C-Bindung und der y-Achse die CH_2^{A2}-Gruppe *relativ zur y-Achse* weniger verschoben werden als die CH_2^{A1}-Gruppe. Somit läßt sich die Abnahme der Breite der CH_n-Verteilungen, projiziert auf die y-Achse, durch diesen Effekt zufriedenstellend erklären. Um den odd-even-Effekt zu erklären, sind in Abbildung 4.11(a) die beiden CH_2-Gruppen aus Abbildung 4.10 an die Enden der Hypothenuse eines rechtwinkligen Dreiecks plaziert worden. Nun kann die Frage beantwortet werden, um welchen Wert $\Delta\alpha$ sich der Winkel α ändern muß, damit sich die Strecke a um den Wert Δa ändert, unter der Bedingung daß c (welches die C-C-Bindungslänge repräsentiert) konstant bleibt. Der Zusammenhang zwischen a, c und α ist:

$$\cos\alpha = \frac{a}{c} \tag{4.8}$$

Wird α nun um $\Delta\alpha$ geändert, so ergibt sich analog:

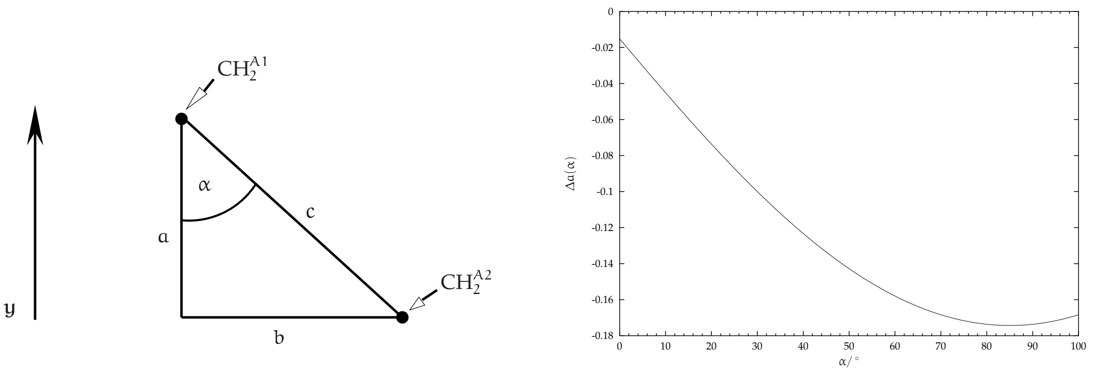
$$\cos(\alpha + \Delta\alpha) = \frac{a + \Delta a}{c} \tag{4.9}$$

Damit wird Δa als Funktion von c, α und $\Delta\alpha$ erhalten:

$$\Delta a = c(\cos(\alpha + \Delta\alpha) - \cos(\alpha)) \tag{4.10}$$

In Abbildung 4.11(b) ist Δa als Funktion von α für $c = 1$ und $\Delta\alpha = 10°$ aufgetragen. Wie deutlich zu erkennen ist, nimmt der Betrag von Δa mit steigenden Werten für α zu[9]. D.h. je größer α ist, um so weniger muß sich dieser Winkel ändern,

9 Genauer gesagt nimmt der Betrag von Δa bis zu einem Wert von $\alpha = 90° - \Delta\alpha/2$ zu, um dann wieder abzunehmen.

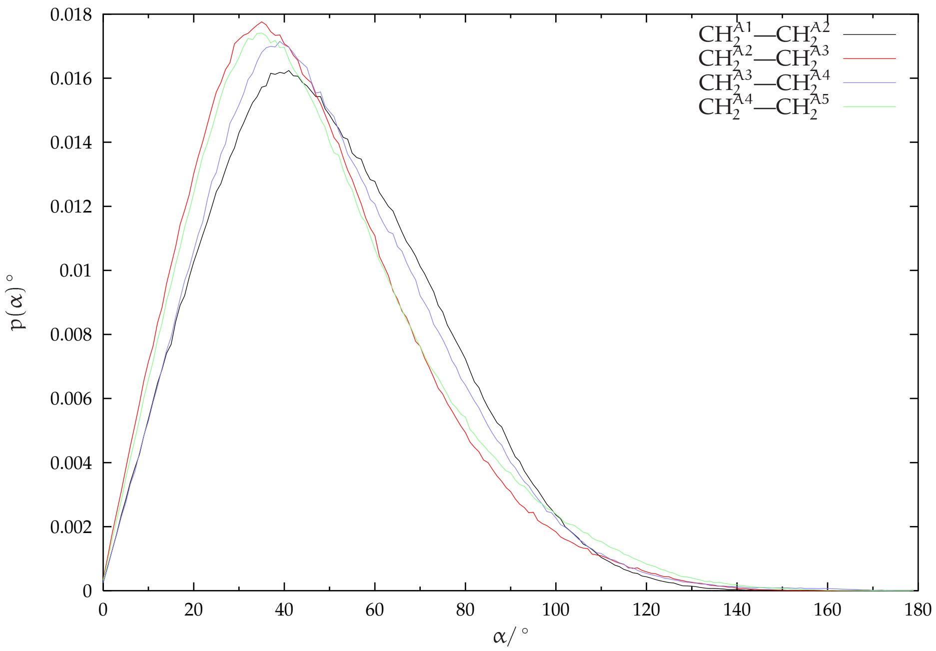


(a) Definition von a, b, c und α (b) $\Delta a(\alpha)$ mit $c = 1$ und $\Delta\alpha = 10.0°$

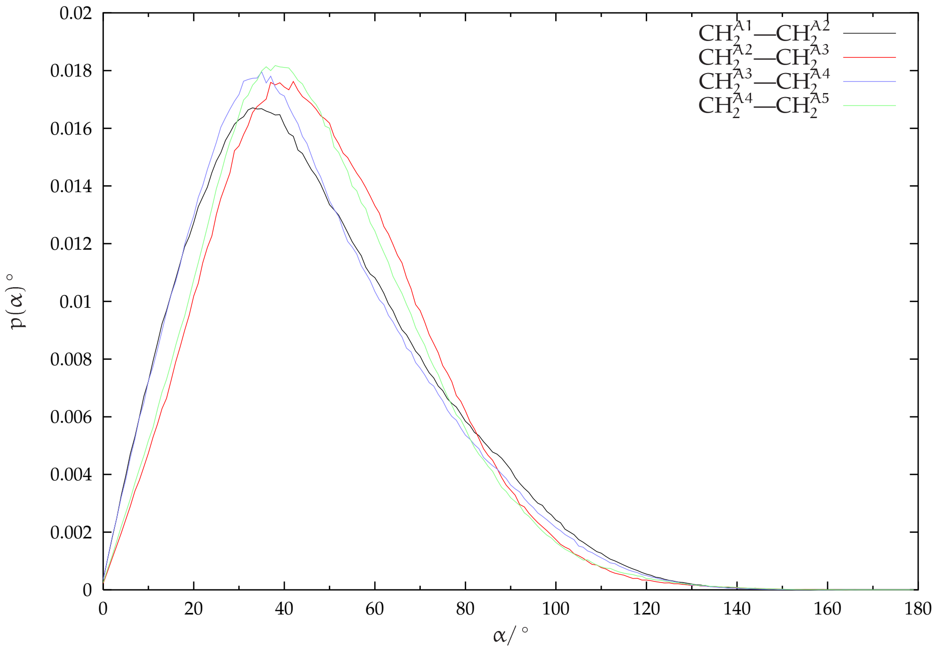
Abbildung 4.11.: Quantifizierung des Effekts der Änderung des Winkels zwischen der C-C-Bindung und der y-Achse.

um eine vorgegebene Änderung von a zu bewirken. Um dieses Ergebnis mit dem odd-even-Effekt in Zusammenhang zu bringen, sind in in Abbildung 4.12 die Winkelverteilungen für die Winkel α zwischen den C-C-Bindungen in den Alkylketten und der y-Achse aufgetragen[10]. Wird zuerst die Winkelverteilung in der *sn*-1-Kette betrachtet, so ist zu erkennen, daß die Verteilung für die CH_2^{A1}—CH_2^{A2}- und CH_2^{A3}—CH_2^{A4}-Bindungen im Vergleich zur Verteilung der CH_2^{A2}—CH_2^{A3}- und CH_2^{A4}—CH_2^{A5}-Bindungen zu signifikant höheren Werten verschoben ist, während die Breite aller Verteilungen relativ ähnlich ist. Nun ist aber wie oben festgestellt die Fähigkeit durch Änderung des Winkels α zwischen den C-C-Bindungen und der y-Achse die Verschiebung in Richtung der y-Achse zu vermindern bei größeren Werten von α in dem Sinne ausgeprägter, daß die benötigte Änderung von α signifikant kleiner ist. Die CH_2^{A2}- und CH_2^{A4}-Gruppen in der *sn*-1-Kette können daher die Verschiebungen ihrer 'Vorgänger' besser ausgleichen, als die CH_2^{A3}- und CH_2^{A5}-Gruppen. Dies erklärt den in Abbildung 4.9 auftretenden odd-even-Effekt. Die Erklärung des odd-even-Effekts in der *sn*-2-Kette verläuft analog, nur daß hier die Verteilungen für die CH_2^{A1}—CH_2^{A2}- und CH_2^{A3}—CH_2^{A4}-Bindungen im Vergleich zur Verteilung der CH_2^{A2}—CH_2^{A3}- und CH_2^{A4}—CH_2^{A5}-Bindungen zu signifikant *kleineren* Werten verschoben sind. Dies führt zu einem odd-even-Effekt mit umgekehrtem Vorzeichen. Da weiterhin die Unterschiede in den Peaks der Winkelverteilungen nicht so groß sind wie bei der *sn*-1-Kette ist dieser Effekt erwartungsgemäß nicht so ausgeprägt in der *sn*-2-Kette.

10 Siehe auch in Abschnitt 4.3.2 die Diskussion der S^{CC}-Ordnungsparameter.



(a) *sn*-1



(b) *sn*-2

Abbildung 4.12.: Verteilungen der Winkel zwischen den C-C-Bindungen und der y-Achse für ausgewählte C-C-Bindungen in der *sn*-1- und *sn*-2-Kette.

4.3.2. Ordnungsparameter

Eine experimentell zugängliche, wenn auch nicht einfach zu interpretierende Größe, die Aussagen über die Struktur der Alkylkettenregion zuläßt, sind die CD-Ordnungsparameter. Diese lassen sich über Festkörper ^{2}H-NMR Messungen auf Grund der quadrupolaren C-^{2}H Kopplung bestimmen. Aus MD-Simulationen lassen sich die CD-Ordnungsparameter (auch Deuterium-Ordnungsparameter genannt) mittels folgender Formel einfach erhalten:

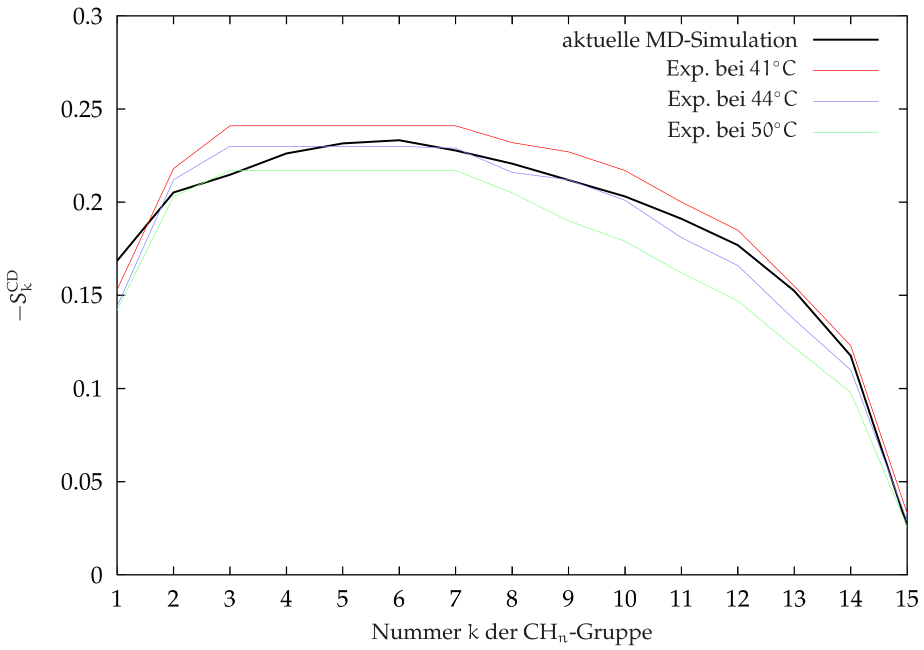
$$S_k^{CD} = \frac{1}{2} \left\langle 3\cos^2\theta_k - 1 \right\rangle \tag{4.11}$$

θ_k ist der Winkel zwischen den C–H-Bindungen der CH_n-Gruppe Nr. k und der Bilayernormalen. $\langle \ldots \rangle$ symbolisiert sowohl zeitliche Mittelung, als auch Mittelung über die äquivalenten C–H-Bindungen des Systems. Durch gezielte Deuterierung der einzelnen CH_n-Gruppen der Alkylketten wurden die CD-Ordnungsparameter für alle CH_n-Gruppen der Alkylketten experimentell bestimmt, so daß ein Vergleich zwischen den experimentell bestimmten und den aus der Simulation erhaltenen Werten eine Aussage über den Realitätsgrad der Simulation liefern kann.

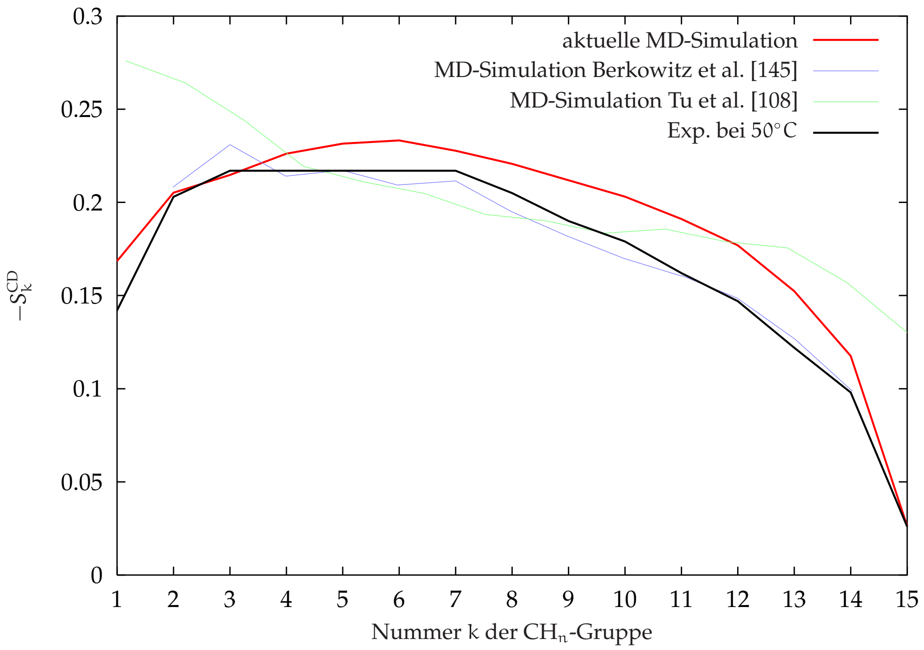
Die Ordnungsparameter S_k^{CD} einer parallel zur Bilayernormalen angeordneten Alkylkette in *all-trans*-Konformation betragen -0.5. Ein größerer Wert von S_k^{CD} wird deshalb mit dem Auftreten von *gauche*-Konformationen oder einer nicht parallelen Ausrichtung der Kette in Verbindung gebracht. Eine genauere Untersuchung der Kettenkonformation wird aber durch die Tatsache erschwert, daß der Ordnungsparameter über die verschiedenen Kettenkonformationen gemittelt wird. Deshalb muß bei der Interpretation immer ein Modell zugrunde gelegt werden. Dies ist der Grund dafür, daß aus den gleichen Ordnungsparametern verschiedene Aussagen über die Kettenkonformation und daraus abgeleitete Größen wie die Oberfläche pro Lipid erhalten wurden.

In Abbildung 4.13(a) sind die aus der MD-Simulation gewonnen CD-Ordnungsparameter für die *sn*-2-Kette mit experimentellen Werten für verschiedenen Temperaturen von Douliez et al. [144] dargestellt. Wie deutlich zu erkennen ist, stimmt die allgemeine Form der Kurve mit dem Plateau für die CH_n-Gruppen 2 bis 8 und dem Abfall von $-S_k^{CD}$ zum Kettenende hin gut mit den experimentellen Ergebnissen überein. Jedoch ist die Übereinstimmung der berechneten Ordnungsparameter mit den experimentellen Werten für $T = 44^\circ$ deutlich größer, als für die Simulationstemperatur $T = 50^\circ$.

In Abbildung 4.13(b) sind zum Vergleich die Ordnungsparameter von zwei weiteren MD-Simulationen neben den experimentellen Ordnungsparametern für $T = 50^\circ$ aufgetragen. Alle MD-Simulationen verwenden die Ewald-Summation zur Berechnung der elektrostatischen Wechselwirkungen und eine flexible Simulationsbox. Die Dauer der Simulation ist 1.5 ns bei Tu et al. [108] und 1 ns bei Berkowitz et al. [145]. Die Anzahl der DPPC-Moleküle in den Simulationen ist mit 64 deutlich kleiner als in dieser



(a)



(b)

Abbildung 4.13.: Vergleich der Ordnungsparameter der *sn*-2-Kette aus MD-Simulationen mit experimentell erhaltenen Ordnungsparametern [144] für verschiedene Temperaturen.

Simulation. Interessant ist, daß beide Simulationen in gleicher Art und Weise, ausgehend von derselben Ausgangskonformation equilibriert wurden und somit ähnliche Ergebnisse zu erwarten wären. Hier zeigt sich deutlich der Einfluß der Kraftfelder, die den eigentlichen Unterschied zwischen den beiden Simulation ausmachen[11]. Wie sich zeigt liefert das hier verwendete Potential durchaus gute Ergebnisse, auch wenn die Übereinstimmung nicht so gut ist wie bei Berkowitz et al.

Mit Hilfe der Daten aus dieser Simulation soll nun überprüft werden, ob die von Nagle [6, 146] vorgeschlagene Methode zur Ermittlung der Fläche A pro Lipid aus den CD-Ordnungsparametern richtige Werte liefert. Wie schon in Abschnitt 1.1 erwähnt wurde, ist die experimentelle Bestimmung von A nicht einfach und hat zu einer großen Schwankungsbreite der Werte von A von mehr als 20% geführt. Nagle hat in einer ausführlichen Analyse eine Methode für die Bestimmung von A aus den S_k^{CD} Werten abgeleitet. Damit bietet sich die Möglichkeit diese Analyse anhand der vorliegenden Simulation zu überprüfen, da hier sowohl der Wert für A als auch die Ordnungsparameter genau bekannt sind. Der Wert für die mittlere Fläche pro Lipid beträgt in der MD-Simulation $0.604\,\mathrm{nm}^2$, während der nach der Methode von Nagle erhaltene Wert $0.608\,\mathrm{nm}^2$ beträgt. Der Wert von A wird bei der Methode von Nagle also um ca. $0.004\,\mathrm{nm}^2$ überschätzt, was in Anbetracht der vorher herrschenden Unsicherheit eine phänomenale Genauigkeit darstellt.

Neben dem CD-Ordnungsparameter S_k^{CD} ist auch der CC-Ordnungsparameter S_k^{CC} von Bedeutung. Er ist analog zum CD-Ordnungsparameter definiert:

$$S_k^{CC} = \frac{1}{2} \langle 3 \cos \Theta_k - 1 \rangle \tag{4.12}$$

Θ_k ist dabei der Winkel, den die Bindung zwischen dem Kohlenstoffatom der CH_n-Gruppe Nr. $k-1$ und dem der Gruppe Nr. k mit der Bilayernormalen einnimmt. Die CC-Ordnungsparameter sind experimentell nicht zugänglich, können jedoch über die Formel

$$S_k^{CC} + S_{k+1}^{CC} = -2S_k^{CD} \tag{4.13}$$

berechnet werden [144,147]. Um einen Startwert für Gleichung 4.13 zu erhalten, wird die praktisch freie Beweglichkeit der terminalen Methylgruppe ausgenutzt. Es gilt in guter Näherung:

$$s_{15}^{CC} = \frac{S_{15}^{CD}}{1.5 \cos^2(111^\circ) - 0.5} \tag{4.14}$$

In Abbildung 4.14 sind die aus der MD-Simulation erhaltenen Werte von S_k^{CC} und zusätzlich aus experimentellen CD-Ordnungsparametern bei $T = 50^\circ$ berechnete Werte aufgetragen. Während die Übereinstimmung zwischen den Werten der MD-

11 Es soll hier angemerkt werden, daß die Equilibrierungsphase ein Aufheizen auf 150°C beinhaltet und mit 200 ps nach heutigen Erkenntnissen inakzeptabel kurz ist. Die gravierenden Unterschiede können demnach auch von der ungenügenden Equilibrierung herrühren.

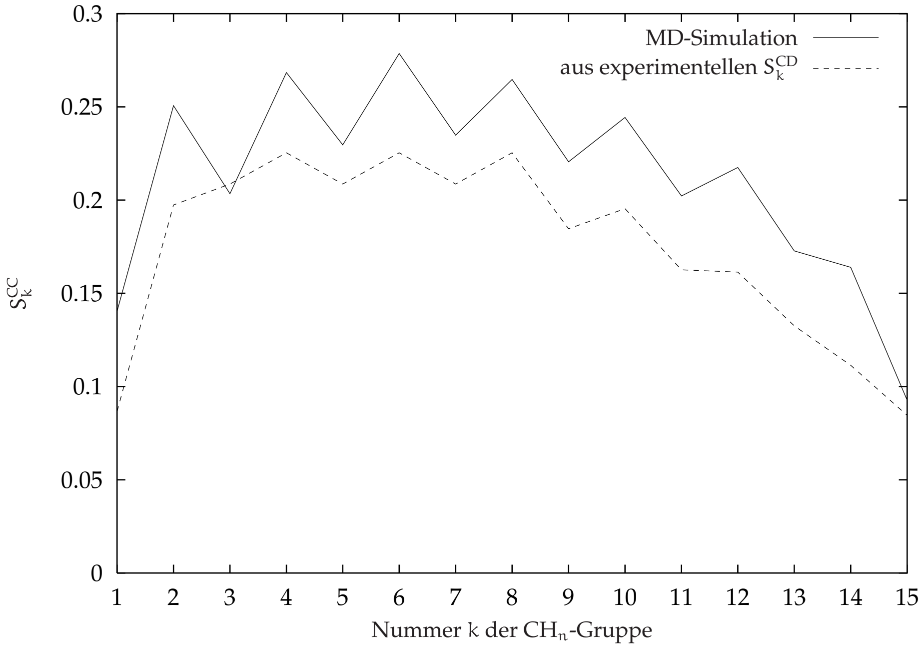


Abbildung 4.14.: CC-Ordnungsparameter S_k^{CC} der *sn*-2 Kette aus der MD-Simulation und nach Gleichung 4.13 aus experimentellen CD-Ordnungsparametern [144] bei $T = 50°$ berechnet.

Simulation und den experimentellen Werten nicht ganz befriedigend ist, ist die Übereinstimmung im generellen Verlauf der Ordnungsparameter doch akzeptabel. Auffällig ist hier der ausgeprägte odd-even-Effekt, der schon in Abschnitt 4.3.1 in der Winkelverteilung der des Winkels zwischen den CC-Bindungen und der Membrannormalen gefunden wurde. Dieser Effekt läßt sich durch die Annahme erklären, daß die Alkylkette nicht parallel zur Normalen orientiert ist[12]. Dies ist in Abbildung 4.15 schematisch dargestellt. Sind in der parallel zur Normalen liegenden Kette die Winkel zwischen den CC-Bindungen und der Membrannormalen konstant, so ist dies bei der zur Normalen gekippten Kette nicht mehr der Fall und die Winkel alternieren. Wie in Abschnitt 4.3.3 gezeigt wird, liegt die Kette normalerweise nicht in der in Abbildung 4.15 dargestellten *all-trans* Konformation vor. Die Anwesenheit von *gauche*-Defekten ändert das Ergebnis jedoch nicht qualitativ.

12 Siehe auch Abschnitt 4.3.4.

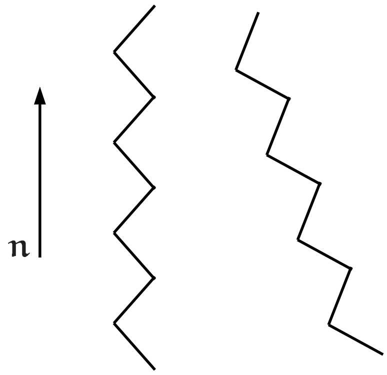


Abbildung 4.15.: Veranschaulichung der Erzeugung eines odd-even-Effekts durch eine nicht parallele Anordnung der Alkylkette zur Bilayernormalen $\mathbf{n}$.

4.3.3. Konformationen der Alkylketten

In diesem Abschnitt sollen die Konformationen der Alkylketten detailiert untersucht werden. Dazu werden die Diederwinkel Φ_i der Alkylketten über die vier Kohlenstoffatome der CH_n^{Ai}-, $CH_n^{A(i+1)}$-, $CH_n^{A(i+2)}$- und $CH_n^{A(i+3)}$-Gruppen definiert. Anschließend werden die erhaltenen Diederwinkel in drei Gruppen eingeteilt:

$$120^\circ \;\leq \Phi_i \leq 240^\circ : \textit{trans}\ (t)$$

$$0^\circ \;\leq \Phi_i \;< 120^\circ : \textit{gauche}^{\,-}(g^-)$$

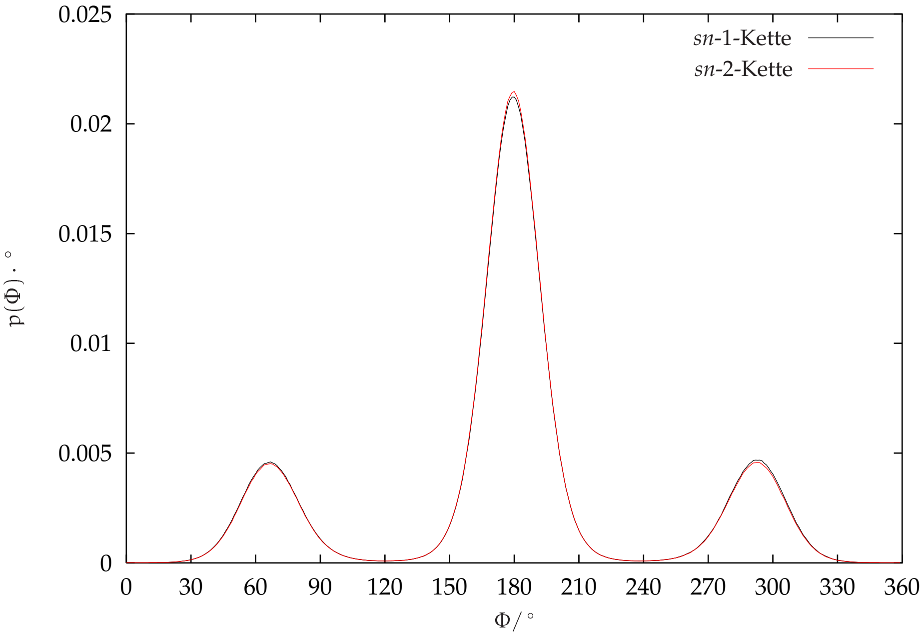
$$240^\circ \;< \Phi_i \;< 360^\circ : \textit{gauche}^{\,+}(g^+)$$

In Abbildung 4.16(a) sind die mittleren Diederwinkelverteilungen $p(\Phi)$ der beiden Alkylketten aufgetragen. Die Verteilungen sind dabei wie folgt normiert:

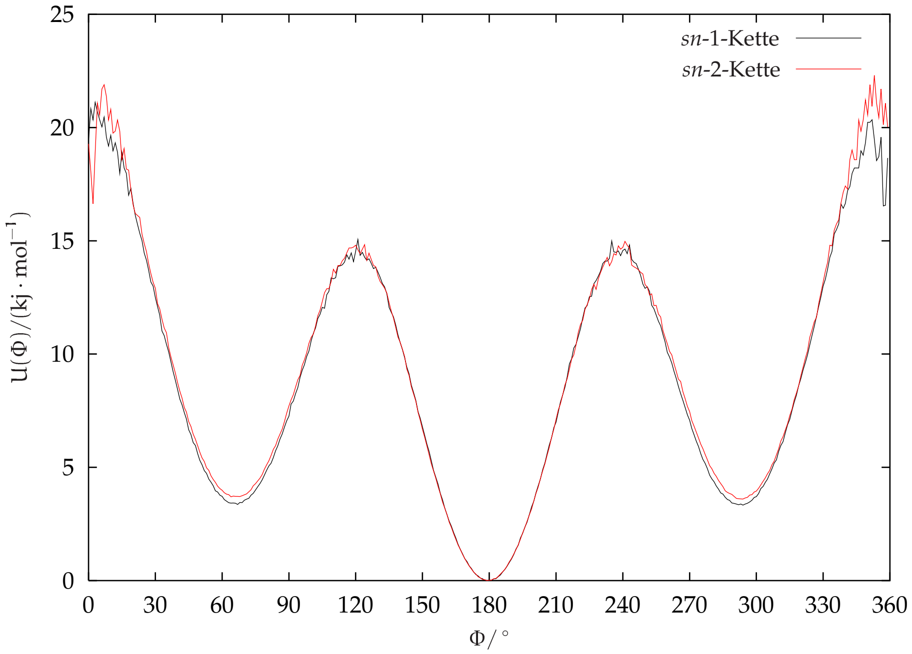
$$\int_{0^\circ}^{360^\circ} p(\Phi)\,d\Phi = 1 \tag{4.15}$$

Wie deutlich zu erkennen ist, macht eine Einteilung der Diederwinkel in die oben angegebenen drei Gruppen Sinn, da auch in der Diederwinkelverteilung drei gut abgegrenzte Bereiche mit signifikanter Wahrscheinlichkeitsdichte zu erkennen sind. Weiterhin fällt der nur geringe Unterschied zwischen der *sn*-1- und *sn*-2-Kette auf. In Abbildung 4.16(b) sind die aus der mittleren Diederwinkelverteilung berechneten effektiven mittleren Diederwinkelpotentiale $U(\Phi)$ für $T = 50^\circ C$ dargestellt, die sich aus der Beziehung

$$p(\Phi) \sim \exp\left(\frac{-U(\Phi)}{k_B T}\right) \tag{4.16}$$



(a) Mittlere Diederwinkelverteilung



(b) Effektives mittleres Diederwinkelpotential

Abbildung 4.16.: Mittlere Diederwinkelverteilungen und die daraus erhaltenen Verläufe für das effektive mittlere Diederwinkelpotential der beiden Alkylketten.

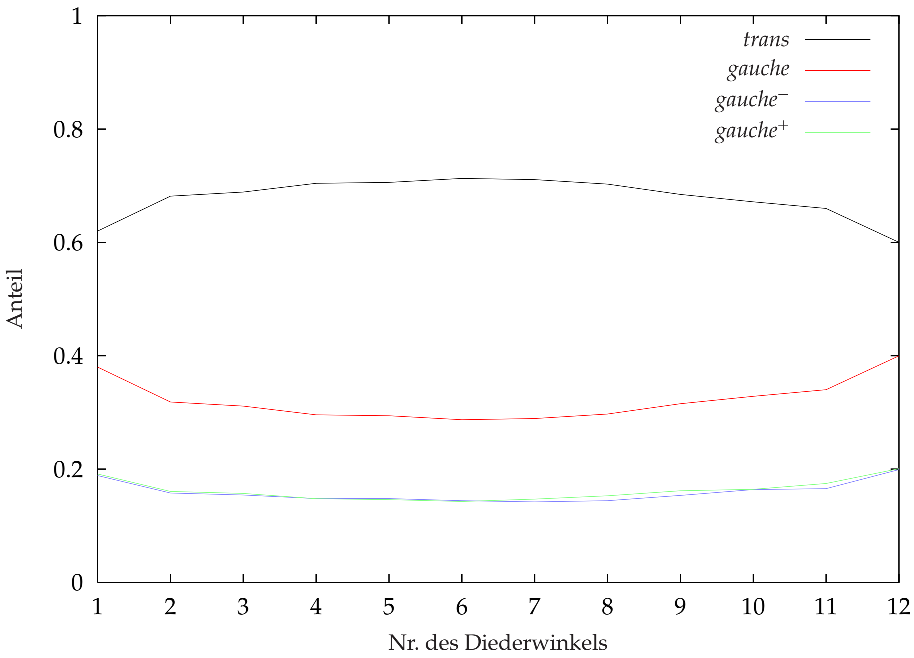
wie folgt erhalten lassen:

$$U(\Phi) = -k_B T \ln\left(\frac{p(\Phi)}{p_{max}(\Phi)}\right) + U_0 \tag{4.17}$$

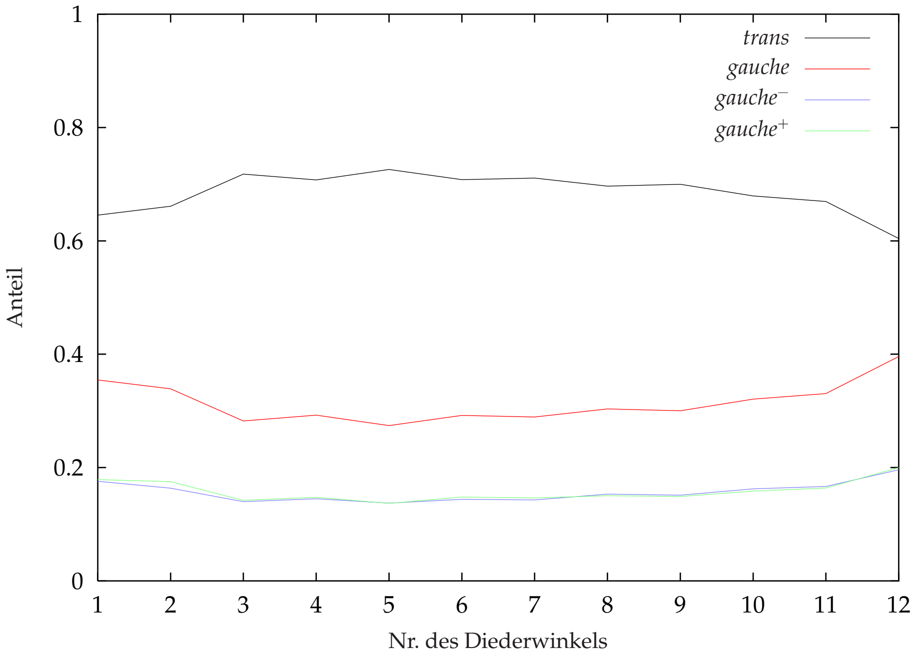
$p_{max}(\Phi)$ ist dabei der maximale Wert der in der Verteilung $p(\Phi)$ auftritt. In dieser Auftragung ist deutlich zu erkennen, daß die *gauche*-Konformationen in der *sn*-2-Kette gegenüber denen der *sn-1*-Kette leicht ungünstiger sind. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering. Das deutliche Rauschen in dem Bereich mit hohen Werte von $U(\Phi)$ liegt an der schlechteren Statistik in diesem Bereich, da die assoziierten Konformationen nur sehr selten auftreten.

Da die Aussagekraft der *mittleren* Diederwinkelverteilung nur begrenzt ist, sind in Abbildung 4.17 die *trans*-, *gauche*$^-$-, *gauche*$^+$-, sowie die gesamten *gauche*-Anteile für alle Diederwinkel in beiden Alkylketten aufgetragen. Ein allgemeines Merkmal beider Alkylketten ist der anfängliche Abfall des *gauche*-Anteils (und damit der Anstieg des *trans*-Anteils) auf ein Plateau und der Anstieg des *gauche*-Anteils zum Kettenende hin. Dies ist ein Verhalten welches schon bei der Betrachtung der Ordnungsparameter in Abschnitt 4.3.2 beobachtet wurde. Die geringen Unterschiede zwischen dem Anteil der *gauche*$^-$- und *gauche*$^+$-Konformationen deutet auf eine nicht vollständige Equilibrierung bzw. eine nicht ausreichende Mittelung über genügend Konformationen hin, da auf Grund von Symmetrie-Überlegungen keine Präferenz für eine der *gauche*-Konformationen zu erwarten ist. Die Unterschiede sind jedoch sehr gering.

In Abbildung 4.18 sind die Anteile einiger komplexer Konformationen aufgetragen. Bei der Benennung dieser Konformationen bezeichnet t eine *trans*-Konformation, g entweder eine *gauche*$^+$- oder *gauche*$^-$-Konformation und g' die zu g entgegengesetzte *gauche*-Konformation. gg bezeichnet demnach sowohl die Abfolge g^-g^- als auch g^+g^+, während gtg' die Abfolgen g^-tg^+ und g^+tg^- umfaßt. Diese komplexeren Konformationen werden dabei immer dem letzten, sie definierenden Diederwinkel zugewiesen. Aus diesem Grunde können die aus einer Abfolge von zwei elementaren Konformationen bestehenden komplexen Konformation erst ab Diederwinkel Nr. 2 auftreten. Die Untersuchung dieser komplexen Konformationen ist wichtig, da sie die Form der Alkylkette stark beeinflussen. In Abbildung 4.19 sind die Auswirkungen dieser Konformationen auf eine ansonsten *all-trans*-Kette dargestellt. Abbildung 4.19(a) verdeutlicht die Auswirkung einer einzelnen *gauche*-Konformation (ob dies *gauche*$^-$- oder *gauche*$^+$-Konformation ist, ist irrelevant) auf eine all-*trans*-Kette. Ein einzelner *gauche*-Defekt führt zu einem Abknicken der Kette in einem Winkel von $\approx 45°$. Wie in Tabelle 4.3 aufgeführt wird, beträgt die Anzahl an *gauche*-Konformationen ca. 50% der Anzahl an *trans*-Konformationen. *Gauche*-Konformationen kommen demnach recht häufig vor. Dies liegt daran, daß der Effekt einer *gauche*-Konformation durch nachfolgende *gauche*-Konformationen teilweise aufgehoben werden kann. So führt die in 4.19(e) dargestellte gtg'-Konformation (*kink*) nur zu einer kleinen Versetzung in der Kette, die nach dieser Abfolge wieder parallel zum vorhergehenden Segment

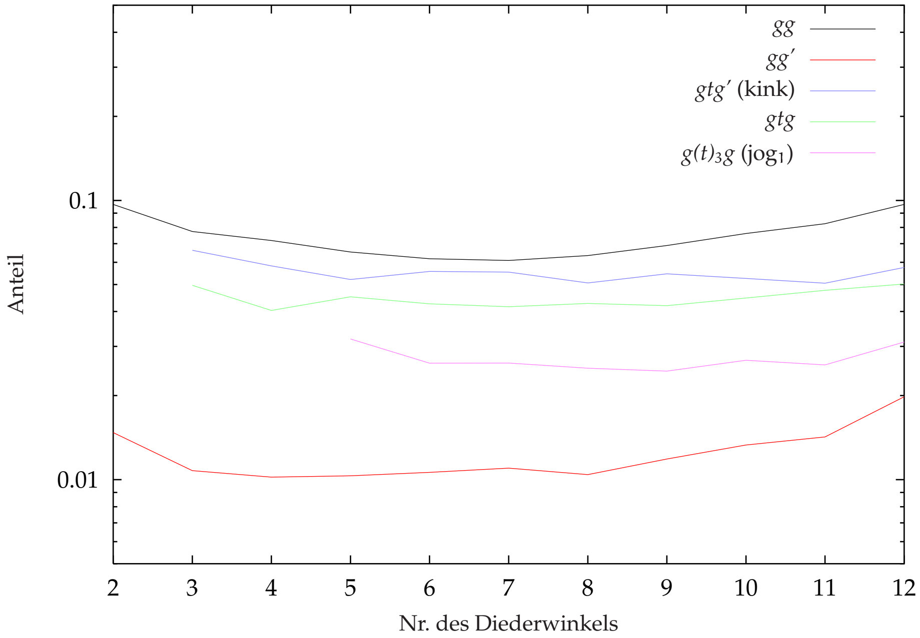


(a) *sn*-1

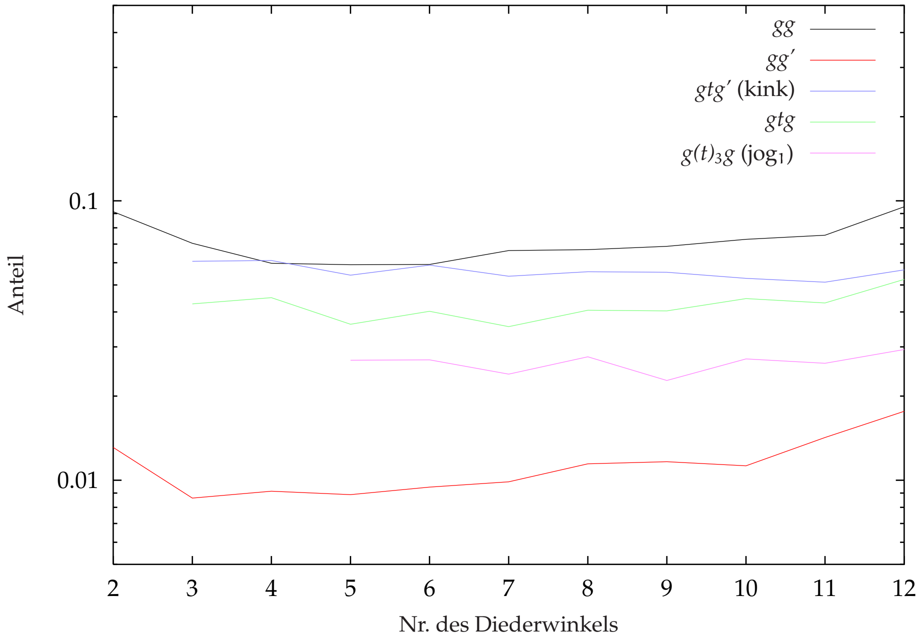


(b) *sn*-2

Abbildung 4.17.: *trans*-, *gauche*$^{-}$-, *gauche*$^{+}$- und gesamter *gauche*-Anteil als Funktion der Nummer des Diederwinkels für die *sn*-1- und *sn*-2-Kette

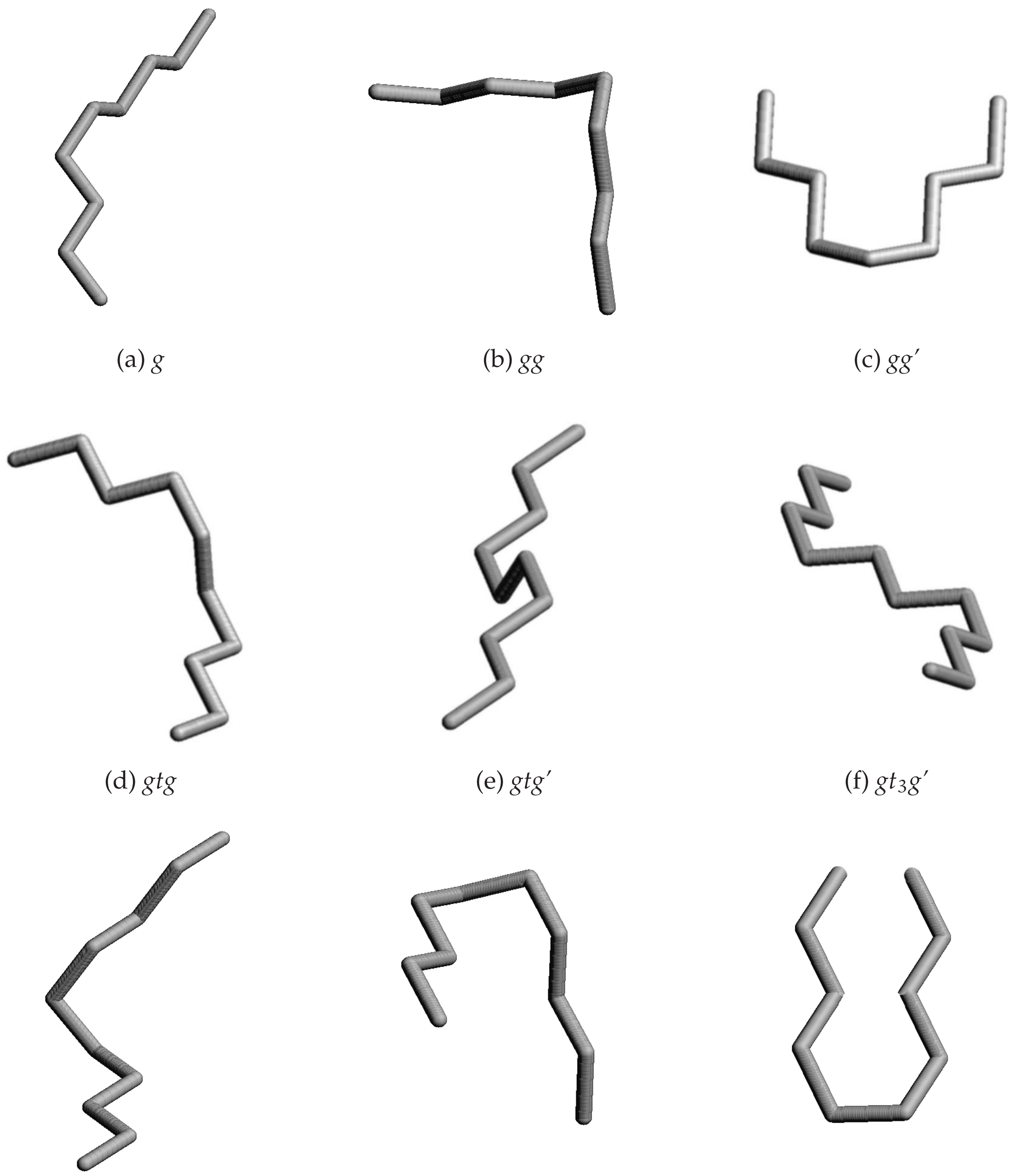


(a) *sn*-1



(b) *sn*-2

Abbildung 4.18.: Komplexere Konformationen als Funktion des Diederwinkels für die *sn*-1- und *sn*-2-Kette.



(a) *g* (b) *gg* (c) *gg′*

(d) *gtg* (e) *gtg′* (f) *gt₃g′*

(g) *ggg* (h) *ggg′* (i) *gg′g*

Abbildung 4.19.: Beispiele für Einflüsse von *gauche*-Konformationen und komplexen Konformationen auf die Form der Alkylkette. Die dargestellten Konformationen sind auf beiden Seiten von einer Abfolge von *trans*-Konformationen umgeben, um die Effekte dieser Konformationen besser veranschaulichen zu können. Die Diederwinkel wurden dabei immer als ideal angenommen (d.h. 180° für *trans*, 60° für *gauche*$^-$ und 300° für *gauche*$^+$).

Konformation	Anzahl in *sn-1* (Erwartet)	Anzahl in *sn-2* (Erwartet)
trans	8.143	8.225
gauche	3.856	3.774
$gauche^-$	1.909	1.878
$gauche^+$	1.946	1.896
gg	0.821 (0.568)	0.784 (0.544)
tggt	0.270 (0.214)	0.249 (0.209)
gg'	0.137 (0.567)	0.125 (0.544)
$tgg't$	0.051 (0.214)	0.048 (0.209)
gtg	0.446 (0.350)	0.420 (0.339)
ggg	0.219 (0.083)	0.216 (0.077)
ggg'	0.032 (0.082)	0.029 (0.077)
$gg'g$	0.002 (0.082)	0.001 (0.077)
$gg'g'$	0.031 (0.082)	0.027 (0.077)
gtg' (kink)	0.553 (0.350)	0.560 (0.339)
$g(t)_{(2n+1)}g'$ (jog)	0.552 (0.284)	0.543 (0.284)
$g(t)_3g'$ (jog_1)	0.217 (0.161)	0.210 (0.159)
$g(t)_5g'$ (jog_2)	0.161 (0.074)	0.160 (0.074)
$g(t)_7g'$ (jog_3)	0.112 (0.034)	0.108 (0.035)
$g(t)_9g'$ (jog_4)	0.062 (0.015)	0.065 (0.016)

Tabelle 4.3.: Durchschnittliche Anzahl verschiedener Konformation in den *sn*-1- und *sn*-2-Ketten und die bei unabhängiger Verteilung der *trans*-, $gauche^-$- und $gauche^+$-Konformationen erwartete Anzahl (siehe auch Gleichung 4.18 und 4.19).

verläuft. Der Platzbedarf einer solchen Kette in der Alkylgruppenregion ist damit nicht viel größer als der einer all-*trans*-Kette. Ähnlich verhält es sich mit den sogenannten *jogs*, die durch eine $g(t)_{(2n+1)}g'$-Abfolge definiert werden und deren Effekt für $n = 1$ (hier als jog_1 bezeichnet) in Abbildung 4.19(f) dargestellt ist. Jogs haben einen analogen Effekt zu den oben besprochenen *kinks*, nur das der Versatz mit zunehmendem n ansteigt.

Neben diesen eher günstigen Konformationsabfolgen, existieren jedoch auch einige ungünstige Abfolgen. Abbildung 4.19(b) zeigt die Auswirkung einer *gg*-Abfolge. Diese ist relativ gut mit der Wirkung einer einzelnen *gauche*-Konformation zu vergleichen, und führt zum Abknicken der Alkylkette in einem 90° Winkel. Eine noch ungünstigere Abfolge stellt jedoch die in Abbildung 4.19(c) dargestellte *gg'*-Konformation dar, die zu einem Richtungswechsel in der Alkylkette führt. Es ist jedoch zu beachten, daß die Folgen von *gg*- und *gg'*-Konformationen durch nachfolgende oder vorhergehende Konformationen abgemildert oder verstärkt werden können. Dieser Effekt wird weiter unten genauer untersucht.

Die oben besprochenen Auswirkungen der verschiedenen Konformationsabfolgen lassen sich gut in Abbildung 4.18 erkennen. So sind die günstigen *gtg'*-Abfolgen (*kink*) relativ häufig zu beobachten. Ihre Anzahl ist, wie in Tabelle 4.3 zu entnehmen, deutlich höher, als dies bei kompletter Unabhängigkeit der Konformationen eines Diederwinkels von den ihn umgebenden Diederwinkeln zu erwarten wäre. So läßt sich die erwartete Anzahl n_{gg} von *gg*-Konformationen (die in Tabelle 4.3 in Klammern hinter der tatsächlich gefundenen Anzahl steht) wie folgt berechnen:

$$n_{gg} = (n_\Phi - 1)(p(g^-)p(g^-) + p(g^+)p(g^+)) \tag{4.18}$$

n_Φ ist dabei die Anzahl der Diederwinkel in der Kette und $p(g^-)$ und $p(g^+)$ sind die durchschnittlichen Anteile der entsprechenden Konformationen in der Kette. Analog berechnet sich z.B. die Anzahl der zu erwartenden *gtg'*-Konformationen zu:

$$n_{gtg'} = (n_\Phi - 2)(p(g^-)p(t)p(g^+) + p(g^+)p(t)p(g^-)) \tag{4.19}$$

Wie in Tabelle 4.3 aufgeführt ist, sind neben den oben erwähnten Abfolgen auch die *jogs* stärker vertreten als zu erwarten, wobei sich das Verhältnis von ermittelter zu erwarteter Anzahl mit steigender Länge der *jogs* deutlich erhöht. Auch die *gtg*-Konformation ist noch leicht überdurchschnittlich vertreten. Dagegen wird die zur Ketten-Umkehr führende *gg'*-Konformation *deutlich* weniger aufgefunden, als dies ohne eine Korrelation zwischen benachbarten Diederwinkeln zu erwarten wäre. Dies zeigt deutlich, wie extrem ungünstig dies Konformation ist. Wie oben angesprochen, können die Auswirkungen der eher ungünstigen Konformationen durch nachfolgende oder vorhergehende Konformationen ausgeglichen werden. Das dies eine nicht unbedeutenden Rolle spielt ist in Tabelle 4.3 zu erkennen. Dort wurde nicht nur die Anzahl an *gg*- und *gg'*-Konformationen ermittelt, sondern auch die

Anzahl an *tggt*- und *tgg′t*-Konformationen, d.h. den gleichen Konformationen mit einer vorhergehenden und einer abschließenden *trans*-Konformation. Der Anteil dieser *tggt*- und *tgg′t*-Konformationen ist deutlich geringer als der der 'reinen' *gg*- und *gg′*-Konformationen. Dies liegt zum einen natürlich an rein statistischen Effekten. Wird jedoch das Verhältnis der tatsächlich gefundenen Anzahl der Konformationen zur statistisch zu erwartenden Anzahl ermittelt, so ist zu erkennen, daß die *tggt*-Konformation (und in deutlich geringerem Maße auch die *tgg′t*-Konformation) weniger häufig auftritt als ihr Pendant ohne *trans*-Konformationen. In Abbildung 4.19(g) ist die *ggg*-Konformation dargestellt, welche, ähnlich wie eine einzelne *gauche*-Konformation, zu einem Abknicken der Kette in einem Winkel von $\approx 45°$ führt. Wie in Tabelle 4.3 zu sehen ist, tritt diese Konformation ca. drei mal so häufig auf, als dies statistisch zu erwarten wäre. Demgegenüber treten die in Abbildung 4.19(h) und 4.19(i) abgebildeten *ggg′*- und *gg′g*-Konformationen praktisch überhaupt nicht auf, da sie zu einer Ketten-Umkehr führen. Besonders die *gg′g*-Konformationen hebt sich dabei hervor, da dort das Verhältnis des tatsächlichen Anteils zum statistisch erwarteten ca. 1 zu 40 beträgt. Da sich in der *gg′g*-Konformation einige Methylengruppen bis auf den C–C-Bindungsabstand nähern, sollte diese Konformation an sich *gar nicht* auftreten. Es muß jedoch beachtet werden, daß die Diederwinkel einer Konformation nicht genau bei 60°, 180° oder 300° liegen, wie in Abbildung 4.19 angenommen. Nur so läßt sich der, wenn auch geringe Anteil der *gg′g*-Konformation erklären. Die nicht in Abbildung 4.19 dargestellte *gg′g′*-Konformation ist zur *ggg′*-Konformation äquivalent, wie die fast gleichen Werte für den Anteil dieser Konformationen in Tabelle 4.3 schon andeuten.

Zum Abschluß dieses Abschnitts sollen die hier erhaltenen Daten mit experimentell gewonnen Daten verglichen werden, soweit sie existieren. Douliez et al. [144] haben aus ^{2}H-NMR Messungen die durchschnittliche Anzahl der *gauche*-Defekte in der *sn*-2-Kette ermittelt. Der für ihre Analyse benötigten intermolekularen Ordnungsparameter S_{mol} war jedoch nicht bekannt und wurde mit 1 angesetzt. Sie erhielten so einen Wert von 4.8 *gauche*-Konformationen bei $T = 50°C$. Da für das dem DPPC sehr ähnlichen DMPC [13] der Parameter S_{mol} bekannt ist und dort der Ansatz $S_{mol} = 1$ zu einer Überschätzung des *gauche*-Anteils im DMPC von einem *gauche*-Defekt führt, haben sie auf einen Wert von 3.8 *gauche*-Konformationen im DPPC geschlossen. Dieser Wert stimmt sehr gut mit dem in dieser Arbeit erhaltenen Wert überein. Senak et al. [148] haben durch Analyse der CH_2-wagging-Moden mittels FT-IR Spektroskopie die durchschnittliche Anzahl von *gauche*-Konformationen pro Alkylkette zu 3.6 bis 4.2 bestimmt. Auch hier zeigt sich eine zufriedenstellende Übereinstimmung der MD-Simulation (die 3.81 *gauche*-Konformationen pro Alkylkette liefert) mit dem Experiment. Aus einer Analyse der CD_2-rocking-Moden ermittelten Mendelsohn et al. [149] den Anteil von *gauche*-Konformationen an verschiedenen Positionen in der Alkyl-

13 Es unterscheidet sich vom DPPC nur durch eine um zwei verringerter Anzahl der CH_2-Gruppen in den Alkylketten.

kette dagegen zu ≈ 0.2, ein Wert welcher deutlich unter dem hier ermittelten liegt. Ebenfalls aus den CH_2-wagging-Moden haben Senak et al. [150] die Anzahl der *gg*′-Konformationen pro Alkylkette zu ca. 0.4 bei $T = 45°$ bestimmt. Der in dieser Simulation bestimmte Wert liegt mit ca. 0.13 deutlich niedriger. In Anbetracht der in Abbildung 4.19(c) verdeutlichten Konsequenz einer *gg*′-Konformation erscheint der experimentelle Wert von 0.4 unrealistisch hoch. Eine mögliche Erklärung für diese Abweichung ist die, daß im Experiment keine isolierten *gg*′-Konformationen gemessen wurden, sondern von *trans*-Konformationen umgebene *gg*-und *gg*′-Konformationen[14]. In der gleichen Arbeit wurde der Anteil von *gauche*-Konformeren am Kettenende zu 0.4 bestimmt. Dieser Wert stimmt sehr gut mit dem in dieser Arbeit erhaltenen Wert überein, der bei 0.39 liegt (siehe Abbildung 4.17). Ebenfalls wurde die mittlere Summe von *gtg*- und *gtg*′-Konformationen ermittelt und zu 1.0 bestimmt. Aus der MD-Simulation wurde in hervorragender Übereinstimmung ein Wert von 0.99 erhalten.

Es soll an dieser Stelle jedoch betont werden, daß diese gute Übereinstimmung nicht überbewertet werden darf, da die experimentellen Werte eine relativ große Unsicherheit aufweisen. So finden Casal et al. [151] 1.2 *kink*-Konformationen und 0.54 endständige *gauche*-Konformationen pro Alkylkette.

4.3.4. Orientierung der Alkylketten

In diesem Abschnitt wird die Orientierung der C–C-Bindungen und der gesamten Alkylkette untersucht. Dabei soll u.a. analysiert werden, ob die Alkylketten kollektiv gegenüber der Bilayernormalen gekippt sind.

Die Orientierung der C–C-Bindungen in der Alkylketten wurde indirekt schon bei der Untersuchung der Ordnungsparameter (siehe Abschnitt 4.3.2) betrachtet, da die CC- und CD-Ordnungsparameter direkt mit der Orientierung der C–C-Bindungen zusammenhängen. Jedoch ermöglichen die Ordnungsparameter nicht einen einfachen und eindeutigen Rückschluß auf die Orientierung der Bindungen, so daß im folgenden klassische Größen zur Beschreibung der Orientierung verwendet werden. Dazu sind in Abbildung 4.20 die Verteilungen $p(\cos(\alpha))$ für den Kosinus des Winkels α zwischen einer C–C-Bindung und der Bilayernormalen für einige Bindungen aus der *sn*-1-Kette exemplarisch aufgetragen[15]. Zum einen fällt der große Unterschied in den Verteilungen zwischen C–C-Bindungen am Kettenanfang (d.h. in der Nähe der Glyceringruppe) und den Bindungen am Kettenende auf. Während die C–C-Bindungen am Kettenanfang überwiegend parallel zur Bilayernormalen liegen und $p(\cos(\alpha))$ somit einen recht eng begrenzten Bereich mit signifikanter Wer-

14 In der Tat wird in dem Artikel die Bezeichnung *gg*′ hin und wieder mit der Bezeichnung *gg* oder 'double gauche' vertauscht.

15 Die Verteilungen sind so normiert, daß die Fläche unter der Verteilung im Bereich -1 bis 1 genau 1 ergibt.

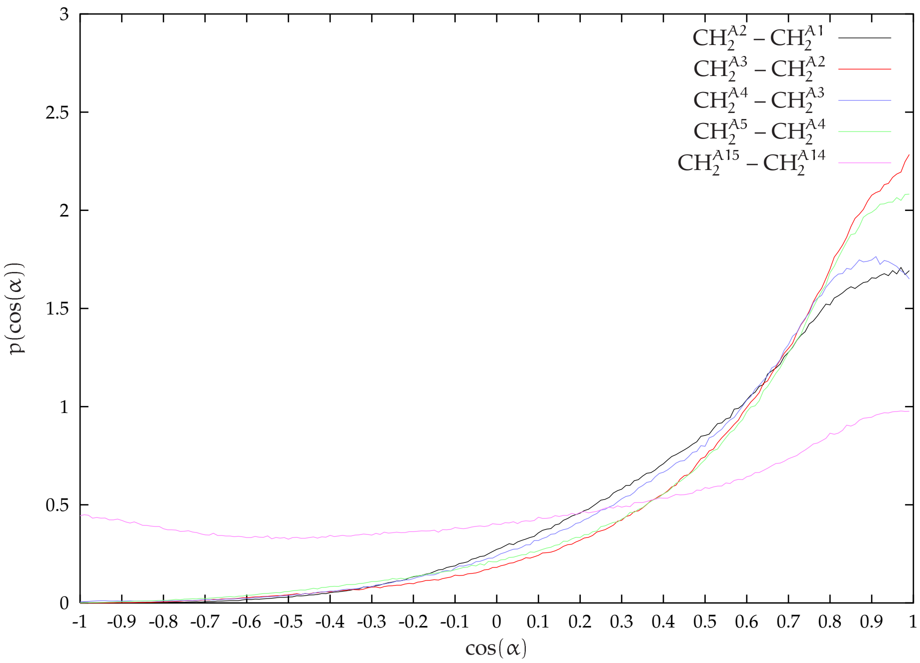


Abbildung 4.20.: Verteilung von $\cos(\alpha)$ für ausgewählte C–C-Bindungen aus der *sn*-1-Kette.

ten ausweist, ist bei der C–C-Bindung am Kettenende nur noch eine sehr geringe Präferenz für eine parallele Anordnung zu erkennen. Eine weitere Auffälligkeit betrifft die C–C-Bindungen am Kettenanfang. Dort haben die CH_2^{A2}–CH_2^{A1}- und CH_2^{A4}–CH_2^{A3}-Bindungen eine deutlich breitere Verteilung von $\cos(\alpha)$ als die CH_2^{A3}–CH_2^{A2}- und CH_2^{A5}–CH_2^{A4}-Bindungen. Dieser 'odd-even'-Effekt wurde kurz in Abschnitt 4.3.1 angesprochen[16]. Um die Breite der Verteilung zu charakterisieren, wird eine Gaußfunktion mit einen festem Wert von $\mu = 1$ an $p(\cos(\alpha))$ im Bereich 0 bis 1 angepaßt und der erhaltene Wert von σ wird dann zur Beschreibung der Breite genutzt. In Abbildung 4.21 sind die erhaltenen Werte von σ für die einzelnen C–C-Bindungen aufgetragen. Dabei wird der Bindung $CH_2^{A(n+1)}$–$CH_2^{A(n)}$ die Nr. n zugeordnet. Im Bereich 1 bis 11 ist ein deutlicher odd-even-Effekt zu erkennen, welcher in den beiden Ketten entgegengesetzt verläuft. Für Bindungen mit größerer Nummer ist die Anpassung einer Gaußfunktion an die Verteilung immer weniger gerechtfertigt, so daß die für diese Bindungen erhaltenen Werte keine quantitative Aussage mehr zulassen. Der beobachtete odd-even-Effekt ist direkt mit dem in Abschnitt 4.3.1 besprochenen odd-even-Effekt korreliert, da ein größerer Wert von σ auch bedeutet, daß der Winkel α häufiger größere Werte annimmt als dies für einen kleineren Wert von σ der Fall ist. Daraus folgt, daß der odd-even-Effekt für σ aus Abbildung 4.9 genau umgekehrt zum odd-even-Effekt in Abbildung 4.21 sein sollte. Dies bestätigte sich.

16 Dort wurde jedoch nicht $p(\cos(\alpha))$, sondern $p(\alpha)$ untersucht.

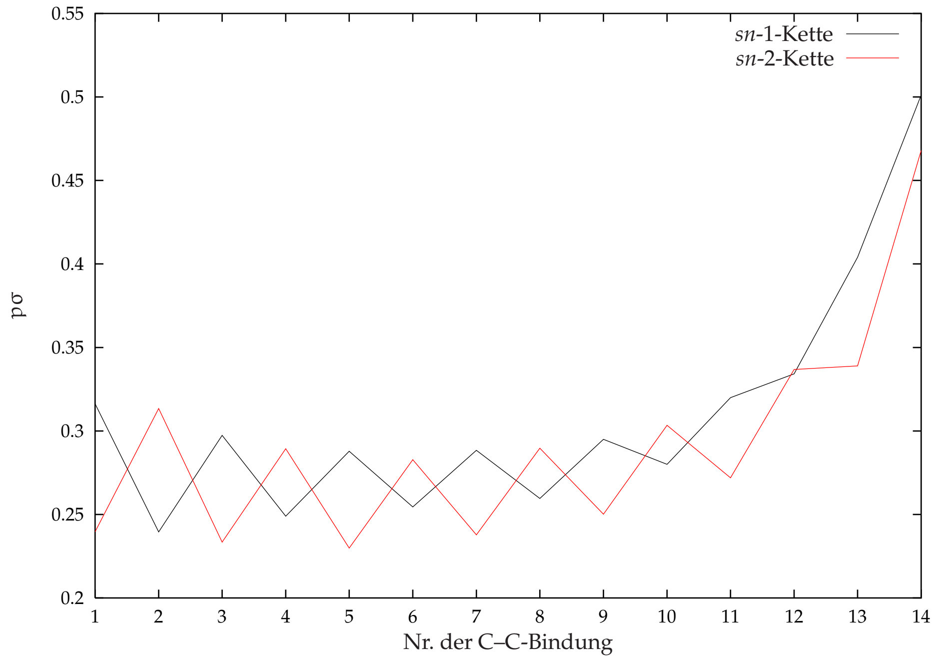
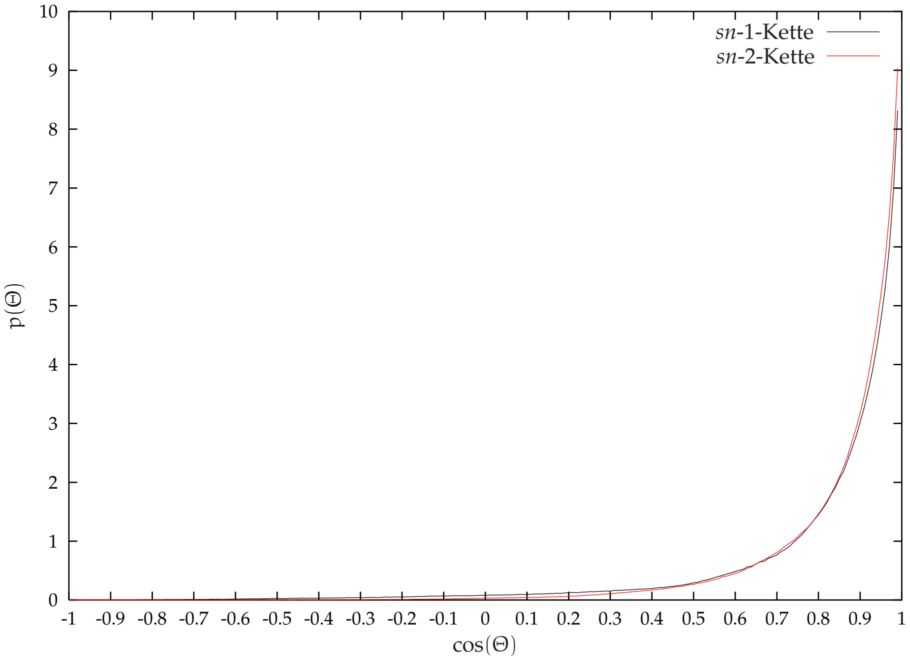


Abbildung 4.21.: σ für die C–C-Bindungen in der *sn*-1- und *sn*-2-Kette.

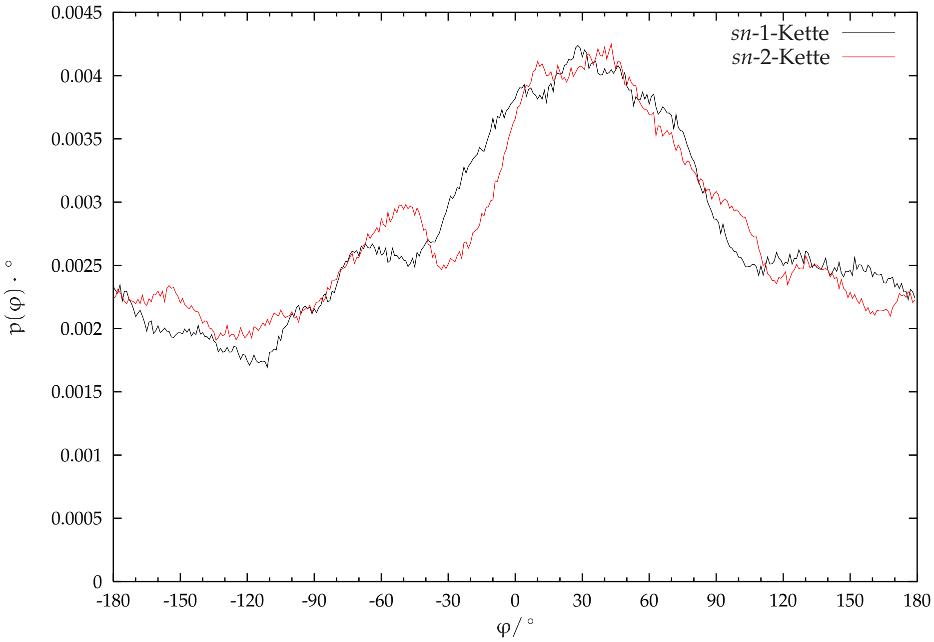
Nun soll untersucht werden, ob ein kollektiver *tilt* der Alkylketten in der Simulation vorliegt. Ein solcher tilt ist in der Gelphase des DPPCs experimentell nachgewiesen worden [152], während die Ergebnisse für die flüssigkristalline Phase weniger eindeutig sind (siehe z.B. [153]). Um diese Frage zu untersuchen wird ein Vektor $\mathbf{A}$ definiert, der von der CH_2^{A1}- zur CH_3^{A15}-Gruppe zeigt und damit eine gutes Maß für die 'Richtung' der Alkylkette sein sollte.

In Abbildung 4.22(a) ist die Verteilung $p(\cos(\Theta))$ des Kosinus des Winkels Θ zwischen dem Vektor $\mathbf{A}$ und der Bilayernormalen (also der y-Achse) aufgetragen. Die Verteilung zeigt sowohl für die *sn*-1- als auch die *sn*-2-Kette ein Maximum für $0°$, jedoch sind auch größere Werte signifikant vertreten. Die Alkylkette ist demnach durchaus nicht nur parallel zur y-Achse orientiert. Diese Tatsache allein ist jedoch nicht ausreichend, um einen tilt der Alkylketten zu postulieren, da ein tilt das kollektive Kippen der Alkylketten gegenüber der Bilayernormalen erfordert. Aus diesem Grund sind in Abbildung 4.22(b) die Verteilungen des Winkel φ für die beiden Alkylketten aufgetragen. Der Winkel φ ist dabei der Winkel zwischen der Projektion von $\mathbf{A}$ in die xz-Ebene und der x-Achse[17]. Hier zeigt sich eine leichte Präferenz für einen Winkel φ im Bereich $0°$ bis $90°$. Die Alkylketten scheinen folglich tatsächlich einen tilt zu besitzen und sich bevorzugt in Richtung der Winkelhalbierenden der x-

17 Ein Winkel von $0°$ zeigt also eine Orientierung in Richtung der x-Achse, ein Winkel von $90°$ in Richtung der negativen z-Achse an.



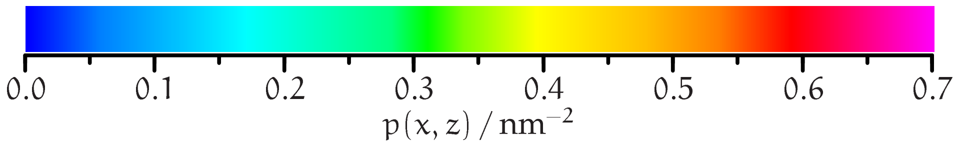
(a) Verteilung von $\cos(\Theta)$



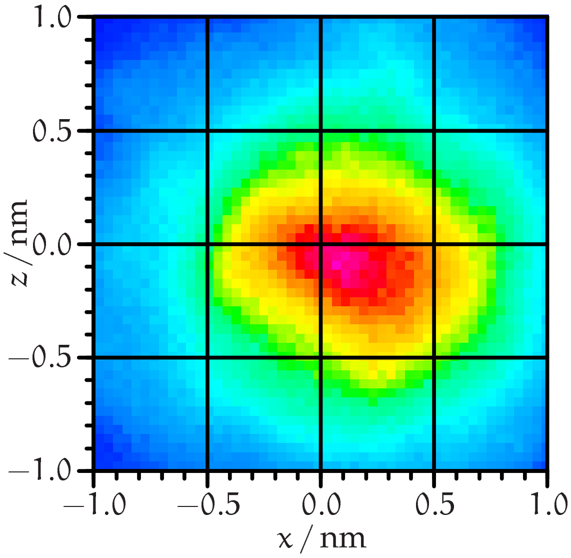
(b) Verteilung von φ

Abbildung 4.22.: Verteilung des Kosinus des Winkels Θ zwischen $\mathbf{A}$ und der Bilayernormalen und Verteilung des Winkels φ zwischen der Projektion des Vektors $\mathbf{A}$ in die xz-Ebene und der x-Achse.

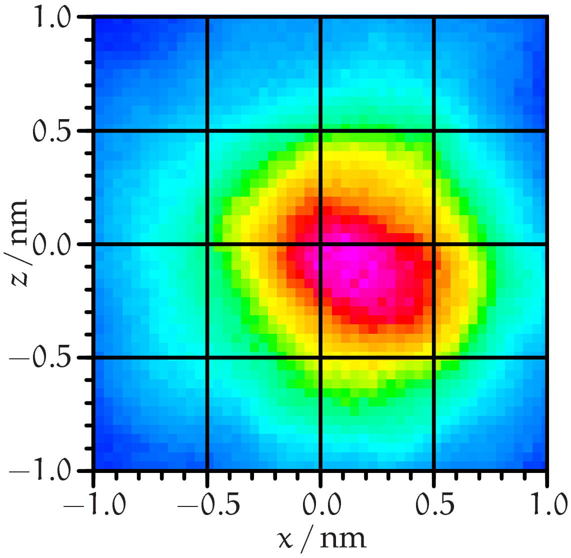
und z-Achse zu orientieren. Um dies genauer zu untersuchen wird der Vektor $\mathbf{A}_{xz}$ als Projektion des Vektors $\mathbf{A}$ in die xz-Ebene definiert, und die Wahrscheinlichkeitsdichte $p(x, z)$ für das Auftreten eines $\mathbf{A}_{xz}$-Vektors mit den Komponenten x und z ermittelt. Die erhaltene Verteilungen für die *sn*-1- und *sn*-2-Kette sind in Abbildung 4.23 dargestellt. Hier zeigt sich eine Verschiebung des Maximums in den Verteilungen beider



(a) Farbkodierung



(b) *sn*-1-Kette



(c) *sn*-2-Kette

Abbildung 4.23.: Wahrscheinlichkeitsdichte $p(x, z)$ für das Auftreten des Vektors $\mathbf{A}_{xz}$ mit den entsprechenden x- und z-Komponenten für die *sn*-1- und *sn*-2-Kette.

Ketten vom Nullpunkt um ca. 0.1 nm in Richtung der x-Achse und der negativen z-Achse. Außerdem fällt eine deutliche Abweichung der Verteilung von der Kreissymmetrie auf. Ein analoger Effekt wird auch bei den Untersuchungen in Abschnitt 4.4.2, und 4.5.3 gefunden und läßt sich als Artefakt der periodischen Randbedingungen im Zusammenspiel mit der relativ geringen Systemgröße erklären. Aus der relativ geringen Verschiebung von $p(x, z)$ in Abbildung 4.23 läßt sich jedoch nicht auf einen kollektiven tilt schließen, da wie in Abschnitt 5.1.1 noch gezeigt wird, die Dynamik der gesamten Alkylkette sehr langsam ist und die Verschiebung auch ein Artefakt der zu kurzen Simulationszeit sein kann.

4.3.5. Intramolekulare Abstandsverteilungen

In Abbildung 4.24 sind die Verteilungen $p(d)$ für drei charakteristische Abstände d in der Alkylkettenregion aufgetragen. Die Verteilung des Abstands zwischen den

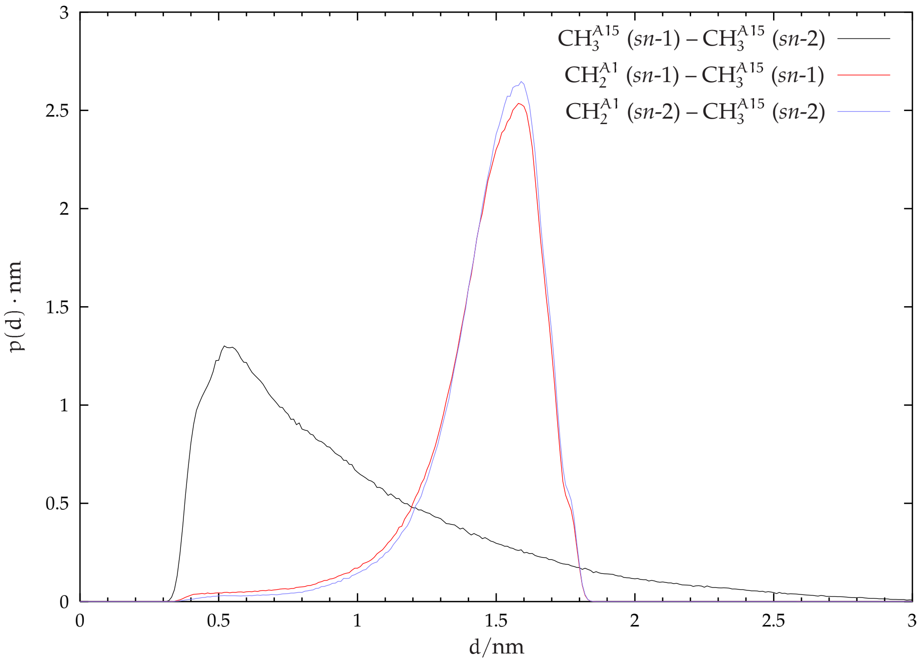
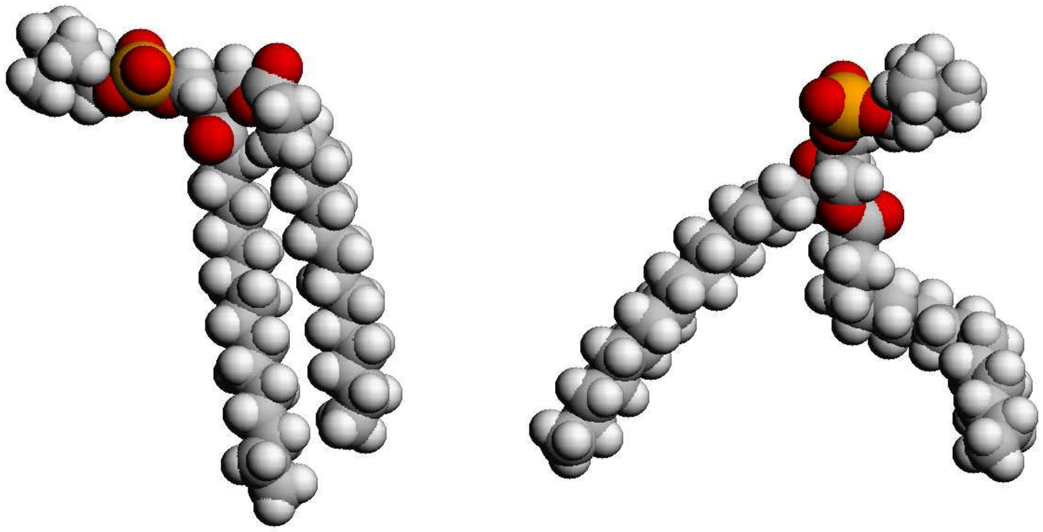


Abbildung 4.24.: Intramolekulare Abstände von ausgewählten Kohlenstoffatomen in der *sn*-1- und *sn*-2-Kette.

CH_3^{A15}-Gruppen der *sn*-1- und *sn*-2-Kette zeigt ein Maximum bei ca. 0.5 nm. Dies entspricht einem Zustand, in dem die Alkylketten relativ nahe zusammen liegen. Interessant ist jedoch, daß sich die Verteilung bis zu einem Abstand von fast 3 nm erstreckt. In diesem Zustand haben sich die Alkylketten vollständig voneinander getrennt und zeigen in verschiedene Richtungen, wie aus der Längenverteilung der Alkylketten mit einem Maximum bei ca. 1.5 nm abgeleitet werden kann (in Abbildung 4.24 durch den CH_2^{A1}–CH_3^{A15} Abstand der jeweiligen Ketten repräsentiert). In Abbildung 4.25 ist jeweils eine repräsentative Konformation für die beiden Extreme dargestellt. Auch die Verteilung des Abstands zwischen der CH_2^{A1}- und CH_3^{A15}-Gruppe ist recht breit. Sie wird vor allem durch das Auftreten der verschiedenen, in Abschnitt 4.3.3 besprochenen Kombinationen von *gauche*-Konformationen verursacht, da die all-*trans*-Konformation einer Alkylkette zum längstmöglichen Abstand der beiden Kettenenden führt. Bunn [154] gibt den Abstand zwischen zwei Alkylgruppen, die durch eine all-*trans*-Alkylkette mit n Bindungen voneinander getrennt sind, mit $n \cdot 0.127$ nm an. Damit berechnet sich ein Maximalwert für den Abstand



(a) zusammen liegend (b) auseinanderliegend

Abbildung 4.25.: Zwei repräsentative Konformationen der Alkylketten mit zusammen- und auseinanderliegenden Ketten.

der durch 14 CC-Bindungen getrennten CH_2^{A1}- und CH_3^{A15}-Gruppen von 1.78 nm. In dieser Simulation wurden die maximalen Abstände in guter Übereinstimmung mit diesem Wert zu 1.82 nm (*sn*-1) und 1.83 nm (*sn*-2) bestimmt. Die Maxima der beiden Verteilungen und damit die wahrscheinlichsten Abstände liegen demgegenüber bei 1.604 nm in der *sn*-1- und *sn*-2-Kette und damit deutlich unter dem Maximalwert für die all-*trans*-Konformation. Dies liegt an der mit 0.009 nur sehr geringen Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer all-*trans* Konformation der Ketten.

Abschließend soll der Abstand zwischen der CH_n^{Am}-Gruppe der *sn*-1- und der CH_n^{Am}-Gruppe der *sn*-2-Kette als Funktion von m untersucht werden. Dazu ist in Abbildung 4.26 sowohl der mittlere Abstand als auch der wahrscheinlichste Abstand als Funktion von m aufgetragen. Der mittlere Abstand nimmt dabei mit größer werdendem Wert von m zu. Überraschend ist jedoch, daß der wahrscheinlichste Abstand praktisch unabhängig von m ist. Wird allerdings in Betracht gezogen, daß der Zustand mit zusammen liegenden Alkylketten der energetisch günstigste ist[18], so ist auch dieses Ergebnis zu erklären.

18 Da die beiden Alkylketten in der Nähe der Kopfgruppe gezwungenermaßen eng zusammen liegen, ist es für die Alkylketten energetisch ungünstig sich zu trennen, da in der Nähe des 'Trennungspunktes' keine Alkylkette eines anderen DPPC-Moleküls die günstige Wechselwirkungsenergie zwischen den beiden Alkylketten ersetzen kann.

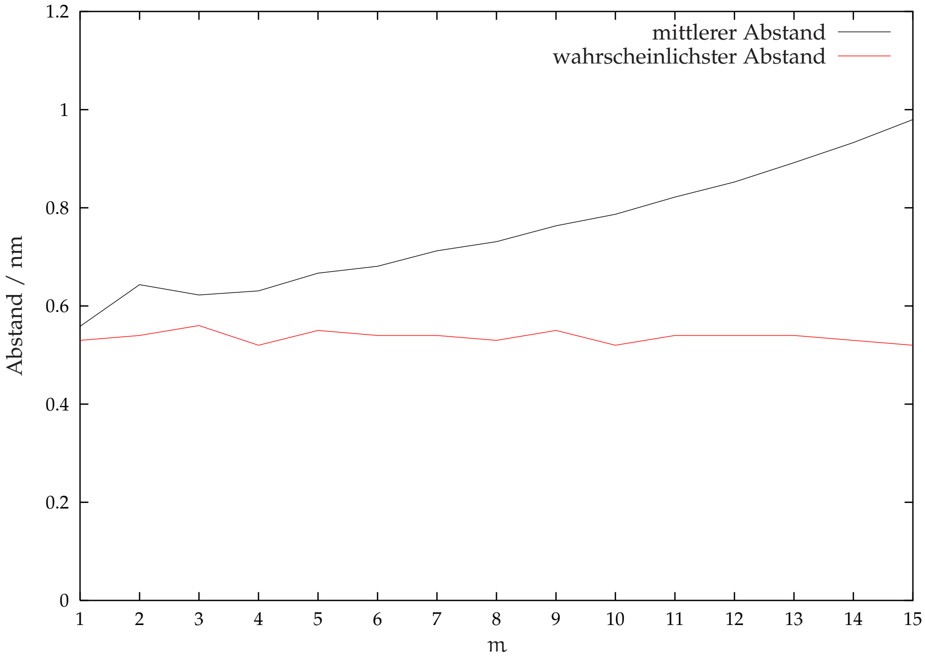


Abbildung 4.26.: Mittlerer und wahrscheinlichster vorkommender Abstand der CH_n^{Am}-Gruppen in beiden Ketten als Funktion von m.

4.4. Struktur der Kopfgruppenregion

4.4.1. Orientierung der Kopfgruppe

In diesem Abschnitt soll die Orientierung der Kopfgruppe untersucht werden, welche durch den Vektor $\mathbf{PN}$ zwischen dem Phosphoratom der Phosphatgruppe und dem Stickstoffatom der Cholingruppe repräsentiert wird. Auf Grund des zwitterionischen Charakters der Kopfgruppe entspricht die Orientierung dieses Vektors angenähert der des Dipolmomentvektors. In Abbildung 4.27 ist die Verteilung $p(\cos(\phi))$ des Kosinus des Winkels ϕ zwischen dem $\mathbf{PN}$ Vektor und der Bilayernormalen aufgetragen. Wie deutlich zu erkennen ist, liegt $\mathbf{PN}$ keineswegs durchschnittlich parallel zur Bilayernormalen, wie dies aus sterischen Gründen erwartet werden könnte. Vielmehr ist $\mathbf{PN}$ im Durchschnitt fast senkrecht zur Membrannormalen orientiert (der aus $p(\cos(\phi))$ berechnete Mittelwert von ϕ beträgt $70.14°$)[19]. Da der auf die xz-Ebene projizierte Platzbedarf einer parallel zur Bilayernormalen orientierten Kopfgruppe kleiner ist als der einer senkrecht zur Normalen orientierten, stellt sich die Frage, warum die letztere Orientierung gegenüber der parallelen Orientierung trotzdem be-

19 Ein ähnlicher Wert wird auch aus statistisch-mechanischen Modellen [155] erhalten.

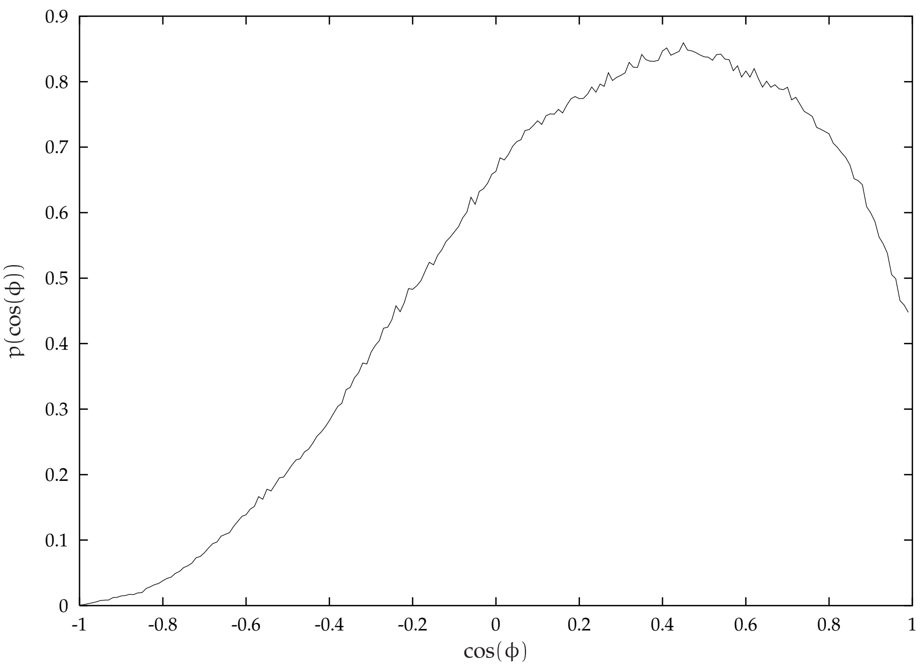


Abbildung 4.27.: Verteilung des Kosinus des Winkels ϕ zwischen dem $\mathbf{PN}$-Vektor und der Bilayernormalen.

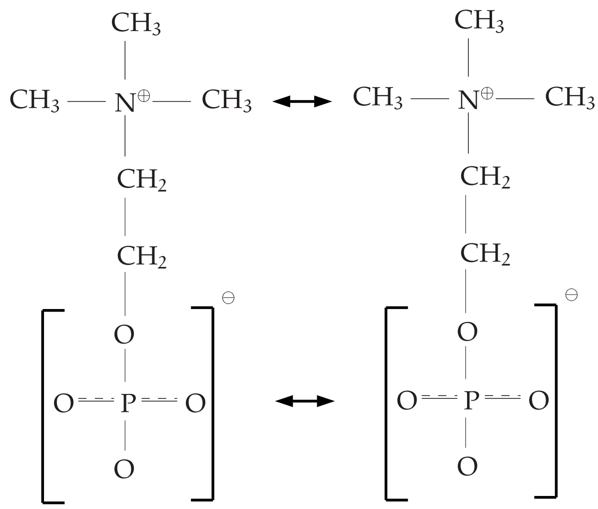


Abbildung 4.28.: Veranschaulichung der elektrostatischen Abstoßung zwischen zwei parallelen Kopfgruppen.

vorzugt wird. Auf Grund des zwitterionischen Charakters der Kopfgruppe ist eine parallele Anordnung der Kopfgruppen, wie in Abbildung 4.28 veranschaulicht, aus elektrostatischen Gründen ungünstig, da sich die gleichnamigen Ladungen in dieser Orientierung sehr nahe kommen. Ein Indiz für diese These läßt sich aus den P–P-, P–N- und N–N-Paarverteilungen ableiten, die im folgenden Abschnitt untersucht werden. Eine andere Erklärungsmöglichkeit ergibt sich aus der Tatsache, daß die Cholingruppe eher hydrophob ist (siehe auch Abschnitt 4.6.3) und so den Wasserkontakt vermeidet, während die Phosphatgruppe als hydrophile Gruppen den Wasserkontakt sucht.

Abschließend soll noch kurz die Orientierung des Vektors zwischen dem Phosphoratom und dem O^{P2}-Atom untersucht werden, da sie in Abschnitt 4.4.3 noch benötigt wird. Dazu ist in Abbildung 4.29 die Verteilung des Winkels α zwischen dem P–O^{P2}-Vektor und der y-Achse aufgetragen. Es zeigt sich dabei, daß der P–O^{P2}-Vektor im

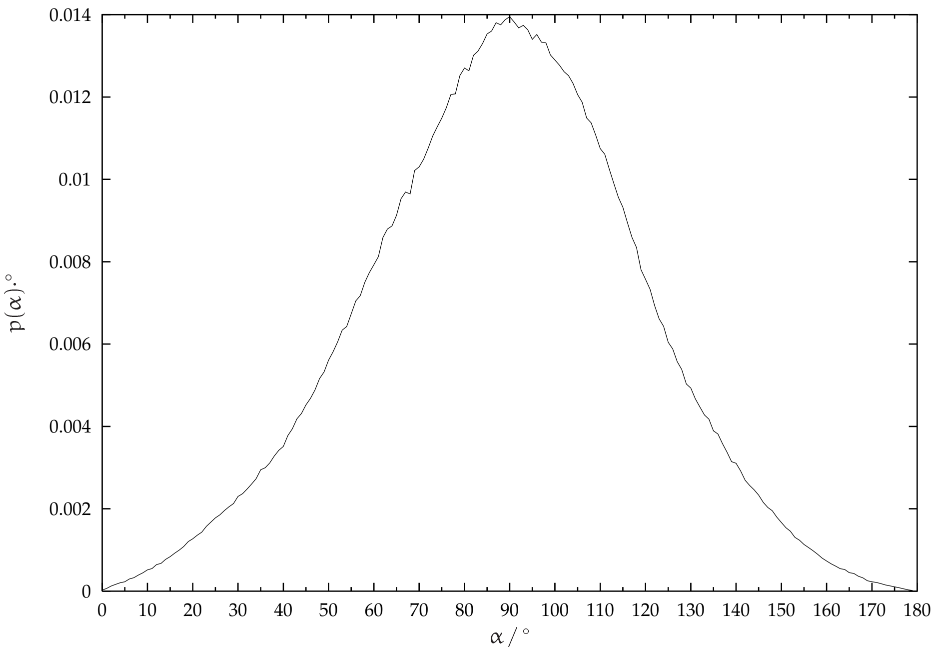


Abbildung 4.29.: Verteilung des Winkels α zwischen dem P–O^{P2}-Vektor und der y-Achse.

Mittel senkrecht zur y-Achse orientiert ist.

4.4.2. Paarverteilungsfunktionen

In Abbildung 4.30 sind die Paarverteilungen für die Paare P–P, N–N und P–N dargestellt. Die Paarverteilung $g(r)$ zwischen einer Teilchensorte 1 und 2 ist in dieser Arbeit

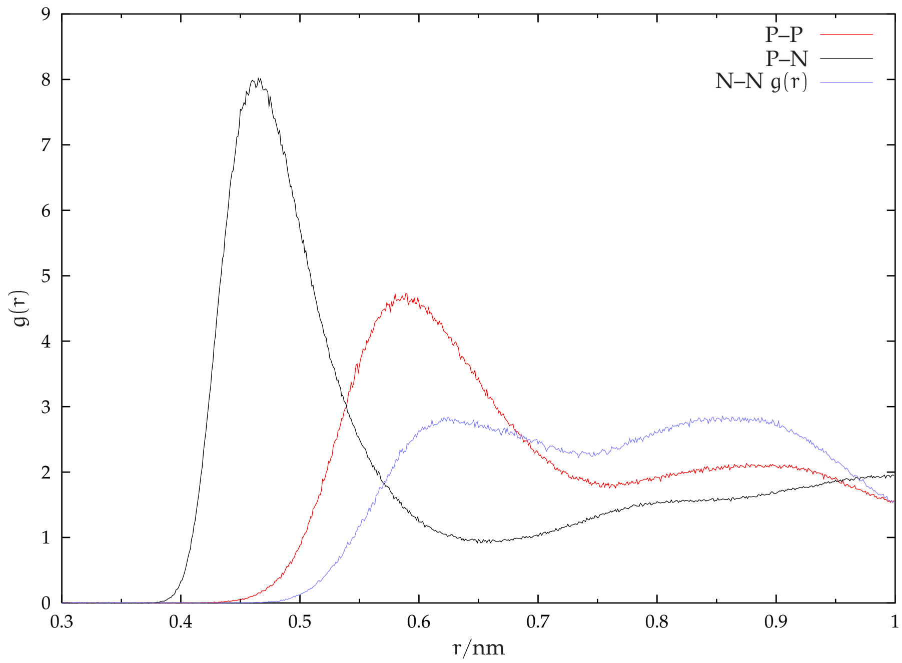


Abbildung 4.30.: Paarverteilungsfunktionen $g(r)$ für die Teilchenpaare P–P, P–N und N–N.

wie folgt definiert:

$$g(r) = \begin{cases} \frac{n(r)}{\frac{4}{3}\pi((r+\Delta r)^3 - r^3)} \cdot \frac{\langle V \rangle}{(N_2 - 1)} & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{r}{\Delta r} \right\rfloor = \frac{r}{\Delta r} \\ g(\left\lfloor \frac{r}{\Delta r} \right\rfloor \Delta r) & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{r}{\Delta r} \right\rfloor \neq \frac{r}{\Delta r} \end{cases} \tag{4.20}$$

N_2 ist die Anzahl der Teilchen der Teilchensorte 2 in der Simulationsbox[20], $\langle V \rangle$ das mittlere Volumen der Box und Δr ein frei wählbarer, positiver Parameter, der die Auflösung der Paarverteilungsfunktion bestimmt. $n(r)$ ist die mittlere Anzahl der Teilchen der Sorte 2, die sich in einem Abstand zwischen r und $r + \Delta r$ zu einem Teilchen der Sorte 1 aufhalten und nicht zum selben Molekül gehören wie das Teilchen der Sorte 1. Diese etwas ungewöhnliche Definition von $g(r)$ geht für $\Delta r \to 0$ in die aus der statistischen Mechanik bekannte Funktion über [156].

Wie in Abbildung 4.30 zu erkennen ist, liegt das erste Maximum der P–N-Paarverteilung *deutlich* vor dem Maximum der P–P- und N–N-Paarverteilungen[21]. Die Kopf-

20 Dieser Wert wird um 1 erhöht, falls Teilchensorte 1 und 2 verschieden sind.

21 Auf Grund der Anisotropie des simulierten System, ist $g(r)$ für die meisten der untersuchten Paare für große Werte von r nicht 1, da die Normierung immer auf die Dichte der Teilchen in der gesamten Box durchgeführt wird, welche im Gegensatz zu homogenen Systemen stark von der y-Koordinate abhängig ist.

gruppen orientieren sich also offensichtlich so an, daß die attraktive Coulombwechselwirkung zwischen der Phosphat- und Cholingruppe maximiert und die abstoßende Coulombwechselwirkung minimiert wird. Dies ist bei einer parallelen Anordnung der Kopfgruppen nicht möglich, so daß die Kopfgruppen im Bezug zur Bilayernormalen gekippt sind. Die durchschnittliche Anzahl $N(r)$ an Teilchen der Sorte 2, die einen maximalen Abstand von r zu einem Teilchen der Sorte 1 haben, ist wie folgt definiert:

$$N(r) = \sum_{i=0}^{i\cdot\Delta r \leq r} n(i \cdot \Delta r) \tag{4.21}$$

Mit Hilfe dieser Größe kann ein Eindruck von der Struktur gewonnen werden, die den Peaks der Paarverteilungsfunktionen entsprechen. So liegt der Wert von $N(r)$ für das Paar P–N im Minimum nach dem ersten Peak der Paarverteilungsfunktion bei ca. 1.1. D.h. das erste, stark ausgeprägte Maximum der P–N-Paarverteilung rührt von einzelnen P–N-Paaren her.

Eine genauere Untersuchung der Orientierung der Kopfgruppe kann mit zweidimensionalen Paarverteilungen erfolgen. In dieser Arbeit werden zwei verschieden definierte zweidimensionalen Paarverteilungen verwendet. Die erste Art der zweidimensionalen Paarverteilung ist die sogenannte *zylindrische Paarverteilungsfunktion* $g_{zyl}(y, r_{xz})$ [103], welche hier folgendermaßen definiert ist:

$$g_{zyl}(y, r_{xz}) = \begin{cases} \frac{n(y, r_{xz})}{\Delta y \pi \left((r_{xz}+\Delta r_{xz})^2 - r_{xz}^2 \right)} \cdot \frac{\langle V \rangle}{(N_2 - 1)} & \text{, für } \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor = \frac{y}{\Delta y} \wedge \left\lfloor \frac{r_{xz}}{\Delta r_{xz}} \right\rfloor = \frac{r_{xz}}{\Delta r_{xz}} \\ g_{zyl}\left(\left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \Delta y, \left\lfloor \frac{r_{xz}}{\Delta r_{xz}} \right\rfloor \Delta r_{xz} \right) & \text{, für } \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \neq \frac{y}{\Delta y} \vee \left\lfloor \frac{r_{xz}}{\Delta r_{xz}} \right\rfloor \neq \frac{r_{xz}}{\Delta r_{xz}} \end{cases} \tag{4.22}$$

Δy und Δr_{xz} sind frei wählbare Parameter und legen die Auflösung der Paarverteilungsfunktion fest. $n(y, r_{xz})$ ist mittlere Anzahl an Teilchen der Sorte 2 die zu einem vorgegebenen Teilchen der Sorte 1 folgende Bedingung erfüllen (wobei die Teilchenpaare zu verschiedenen Molekülen gehören müssen):

$$\begin{aligned} y \leq \mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{e}_y - \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{e}_y < y + \Delta y \qquad & \wedge \\ r_{xz} \leq \sqrt{(\mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{e}_x - \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{e}_x)^2 + (\mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{e}_z - \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{e}_z)^2} < r_{xz} + \Delta r_{xz} & \end{aligned} \tag{4.23}$$

$\mathbf{r}_1$ und $\mathbf{r}_2$ sind die Positionen der beiden Teilchen der Sorte 1 und 2, und $\mathbf{e}_{xyz}$ sind die Einheitsvektoren in x-, y- und z-Richtung. In Abbildung 4.31 sind die zylindrischen Paarverteilungsfunktionen für die Teilchenpaare P–P, N–N und P–N aufgetragen. In dieser Abbildung lassen sich einige Merkmale wiederfinden, die schon die entsprechenden radialen Paarverteilungen gekennzeichnet haben. So liegt das erste Maximum der P–N-Verteilung auch hier deutlich näher am Ursprung als bei den

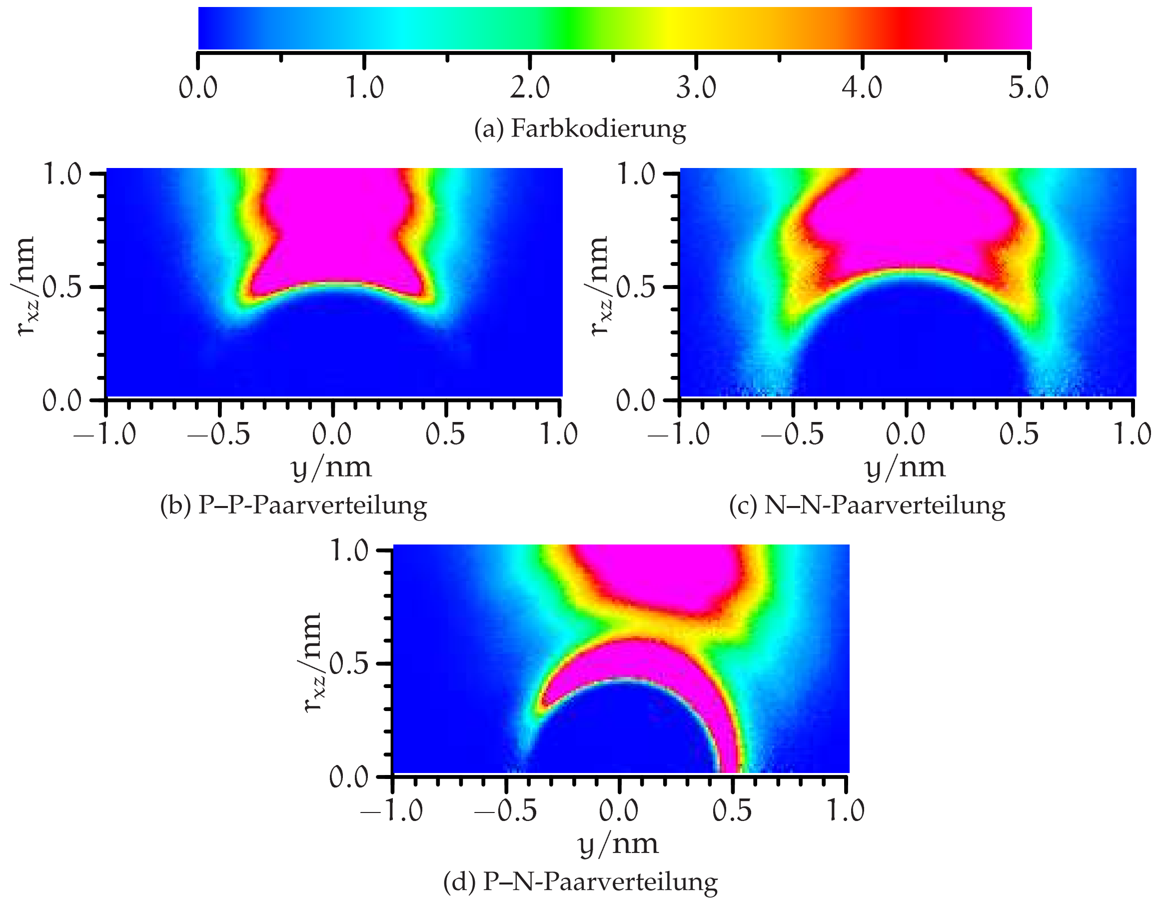


Abbildung 4.31.: Zylindrische Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ für die Teilchenpaare P–P, N–N und P–N.

P–P- und N–N-Paarverteilungen. Eine Tatsache, die sich jedoch nicht aus den eindimensionalen Paarverteilungen ablesen läßt, ist die deutliche größere Breite der Verteilung des N–N-Paares in y-Richtung im Vergleich zum P–P-Paar. Dies hängt direkt mit der in Abbildung 4.27 dargestellten Verteilung des Winkels zwischen P–N-Vektor und y-Achse zusammen, weil die Breite dieser Verteilung automatisch zu einer breiteren Verteilung in der zylindrischen N–N-Paarverteilung führt, da eine Änderung der Position der Phosphatgruppe eine Änderung der Glycerin- und Alkylkettenregion nach sich zieht und damit weniger einfach durchzuführen ist, als eine Änderung der Position des Stickstoffatoms. Wie Abbildung 4.31(b) zeigt, ist die Breite der P–P-Paarverteilung in y-Richtung tatsächlich relativ gering, so daß die benachbarten Phosphoratome annähernd in einer Ebene liegen müssen. Interessant ist auch die Tatsache, daß die N–N-Verteilung im Gegensatz zur P–P-Verteilung auch für kleine Werte von r_{xz} nicht überall auf Null abfällt. Dieser Bereich entspricht einer Anordnung, bei der eine Cholingruppe auf einer anderen Cholingruppe liegt. Die P–N-Verteilung weist ebenfalls bei $r_{xz} \approx 0$ deutlich von 0 verschiedene Bereiche auf. Dieser Effekt ist für $y < 0$ (d.h. das Stickstoffatom liegt näher am Bilayerzentrum als das Phosphoratom) erwartungsgemäß viel schwächer ausgeprägt als für $y > 0$.

In Abbildung 4.32 sind die sogenannten Ebenenpaarverteilungen $g_{eb}(x, z)$ für P–P, N–N und P–N aufgetragen. Die Ebenenpaarverteilung $g_{eb}(x, z)$ ist wie die zylindrische Paarverteilung eine zweidimensionale Paarverteilung. Die entsprechende Definition lautet:

$$g_{eb}(x,z) = \begin{cases} \frac{n(x,z)}{\Delta x \Delta z} \cdot \frac{\langle A \rangle}{(N_2 - 1)} & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{x}{\Delta x} \right\rfloor = \frac{x}{\Delta x} \;\wedge\; \left\lfloor \frac{z}{\Delta z} \right\rfloor = \frac{z}{\Delta z} \\ g_{eb}\left(\left\lfloor \frac{x}{\Delta x} \right\rfloor \Delta x, \left\lfloor \frac{z}{\Delta z} \right\rfloor \Delta z \right) & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{x}{\Delta x} \right\rfloor \neq \frac{x}{\Delta x} \;\vee\; \left\lfloor \frac{z}{\Delta z} \right\rfloor \neq \frac{z}{\Delta z} \end{cases} \tag{4.24}$$

$\langle A \rangle$ ist die mittlere Fläche der xz-Ebene der Box, und Δx und Δz sind zwei Parameter, welche die Auflösung der $g_{eb}(x, z)$-Funktion bestimmen. $n(x, y)$ ist die durchschnittliche Anzahl (gemittelt wie bei der zylindrischen Paarverteilungsfunktion) der Teilchensorte 2, für die gilt:

$$x \leq \mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{e}_x - \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{e}_x < x + \Delta x \;\;\wedge\;\; z \leq \mathbf{r}_2 \cdot \mathbf{e}_z - \mathbf{r}_1 \cdot \mathbf{e}_z < z + \Delta z \tag{4.25}$$

Die in Abbildung 4.32 gezeigten $g_{eb}(x, z)$ Funktionen sind einzeln jeweils für eine Monoschicht der DPPC-Membran bestimmt und anschließend gemittelt worden. Eine Eigenschaft, die bei der Betrachtung der Ebenenpaarverteilungen auffällt, ist die fehlende Kreissymmetrie um $x = z = 0$. So finden sich die ersten Maxima der P–P-Ebenenpaarverteilung annähernd auf den Winkelhalbierenden $x = z$ und $x = -z$. Die Phosphatgruppen in der DPPC Membran verhalten sich also nicht wie eine zweidimensionale Flüssigkeit, bei der die Werte von $g_{eb}(x, z)$ für gleiche Werte von $x^2 + z^2$ konstant wäre. Die sehr breiten Peaks auf der $x = z$ Linie scheinen dabei aus zwei einzelnen Peaks zu bestehen. Die Frage, ob dieser Effekt durch die periodischen Randbedingungen aufgezwungen wird oder auch in realen Membranen zu finden ist, kann durch eine Simulation eines vielfach größeren Systems entschieden werden. Jedoch reichen die heutigen Rechenkapazitäten für eine solche Simulation nicht aus. Die Maxima in der N–N-Paarverteilung zeigen dagegen keine sichtbare Struktur. Auch das erste Maximum in der P–N-Verteilung zeigt keine sichtbare Richtungsabhängigkeit. Die ersten *Minima* dieser Verteilung weisen jedoch eine Struktur wie die Maxima der P–P-Verteilungen auf, auch wenn diese Struktur bei den Minima schwächer ausgeprägt ist. Dieser Effekt läßt sich dadurch erklären, daß der $\mathbf{PN}$-Vektor, wie in Abschnitt 4.4.1 gezeigt wurde, zur Bilayernormalen gekippt ist. Damit ist die Wahrscheinlichkeit von einem Phosphatatom aus gesehen ein Stickstoffatom über den benachbarten Phosphatatomen zu finden *leicht* vermindert.

Abschließend soll die intramolekulare P–N-Abstandsverteilung $p(d)$ besprochen werden. Diese ist in Abbildung 4.33 aufgetragen. Die Verteilung scheint sich aus drei ein-

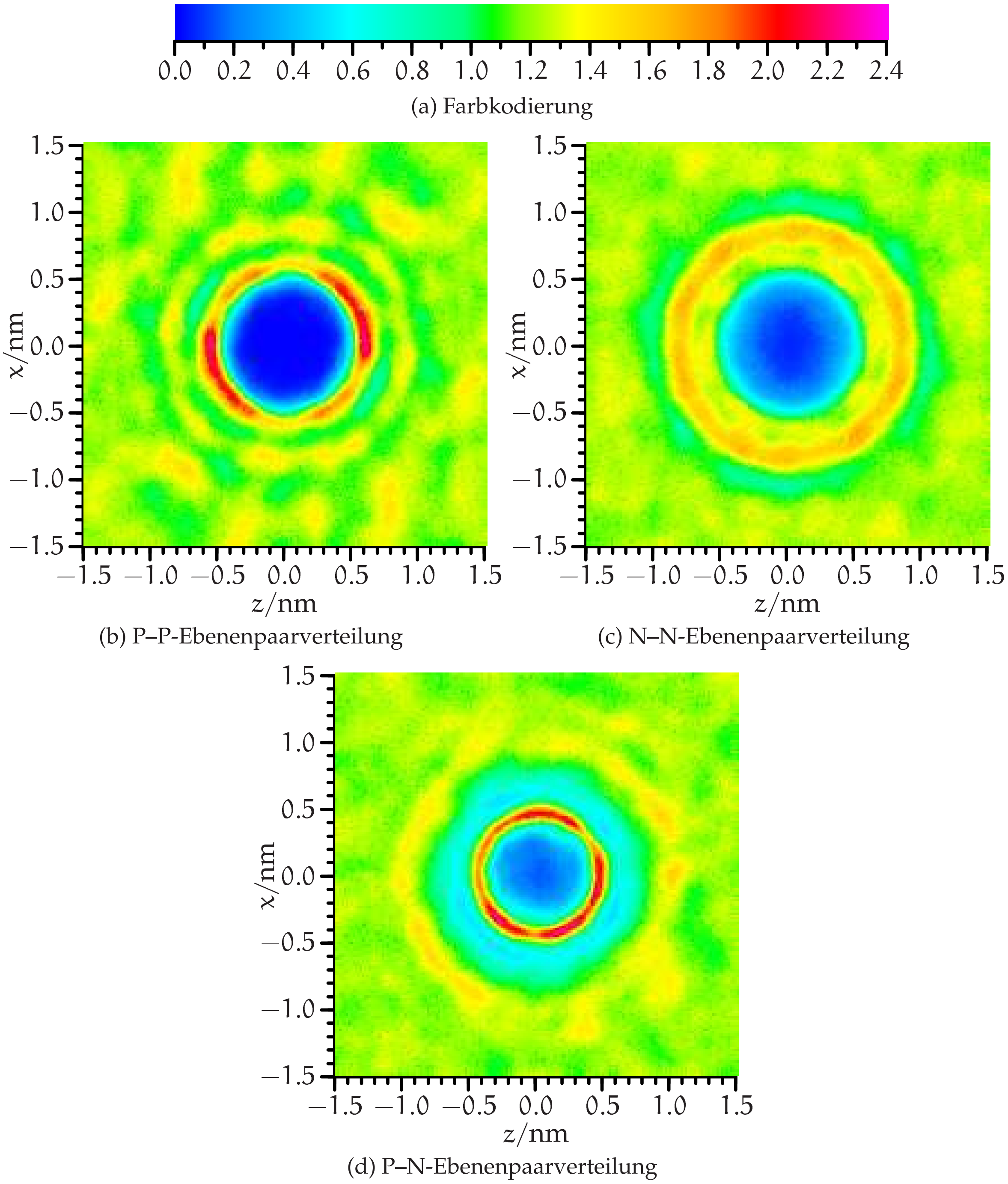


Abbildung 4.32.: Ebenenpaarverteilungen $g_{eb}(x, z)$ für die Teilchenpaare P–P, N–N und P–N.

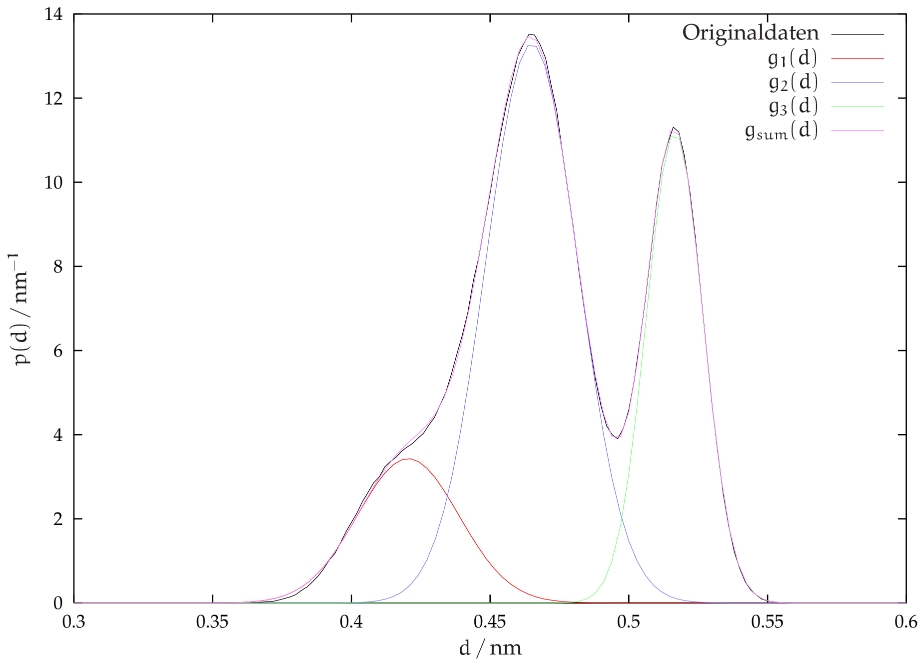


Abbildung 4.33.: P–N-Abstandsverteilungen und die durch drei skalierte Gaußverteilungen angepaßte Funktion, sowie die drei einzelnen Gaußverteilungen.

zelnen, annähernd gaußförmigen Verteilungen zusammenzusetzen. Um diese Hypothese zu überprüfen, wurde eine Summe von drei skalierten Gaußfunktionen an $p(d)$ mit Hilfe des Levenberg-Marquardt-Verfahrens [143] angepaßt:

$$\begin{aligned} g_1(d) &= \frac{f_1}{\sqrt{2\pi}\sigma_1} \exp\left(\frac{(d-\mu_1)^2}{2\sigma_1^2}\right) \\ g_2(d) &= \frac{f_2}{\sqrt{2\pi}\sigma_2} \exp\left(\frac{(d-\mu_2)^2}{2\sigma_2^2}\right) \\ g_3(d) &= \frac{f_3}{\sqrt{2\pi}\sigma_3} \exp\left(\frac{(d-\mu_3)^2}{2\sigma_3^2}\right) \\ g_{sum}(d) &= g_1(d) + g_2(d) + g_3(d) \end{aligned} \tag{4.26}$$

Das Ergebnis dieses Fits ist ebenfalls in Abbildung 4.33 aufgetragen. Die erhaltenen Werte für die angepaßten Parameter finden sich in Tabelle 4.4. Wie zu sehen ist, läßt sich $p(d)$ sehr gut mit diesem Ansatz beschreiben, so daß die Vermutung naheliegt, daß die drei Gaußfunktionen drei separaten Kopfgruppen-Konformationen zuzuordnen sind. Die Zuordnung der einzelnen Peaks zu konkreten Konformationen wird im

Parameter	Wert
μ_1	0.420 nm
μ_2	0.465 nm
μ_3	0.516 nm
σ_1	0.018 nm
σ_2	0.016 nm
σ_3	0.010 nm
f_1	0.157
f_2	0.556
f_3	0.288

Tabelle 4.4.: Parameter der Anpassung von drei skalierten Gaußfunktionen an $p(d)$.

nächsten Abschnitt vorgenommen.

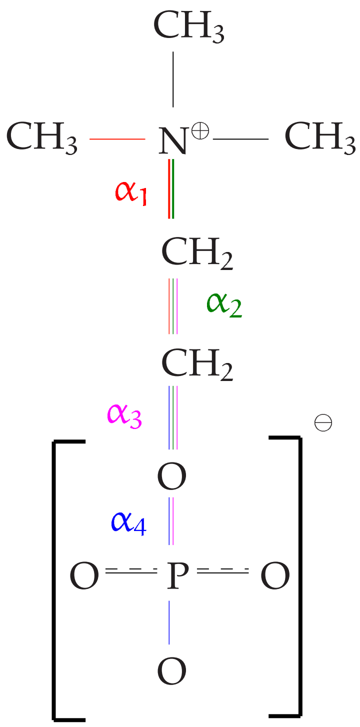
4.4.3. Kopfgruppen-Konformation

In diesem Abschnitt wird die Konformation der Kopfgruppe genauer untersucht. Dazu werden zum einen die in Abbildung 4.34(a) dargestellten Diederwinkel α_1 bis α_4 untersucht. Abbildung 4.34(b) zeigt, daß die Verteilung des Winkels α_1 wie erwartet drei Peaks bei 60°, 180° und 300° liefert, welche sich auf Grund der Äquivalenz der drei CH_3-Gruppen gleichen.

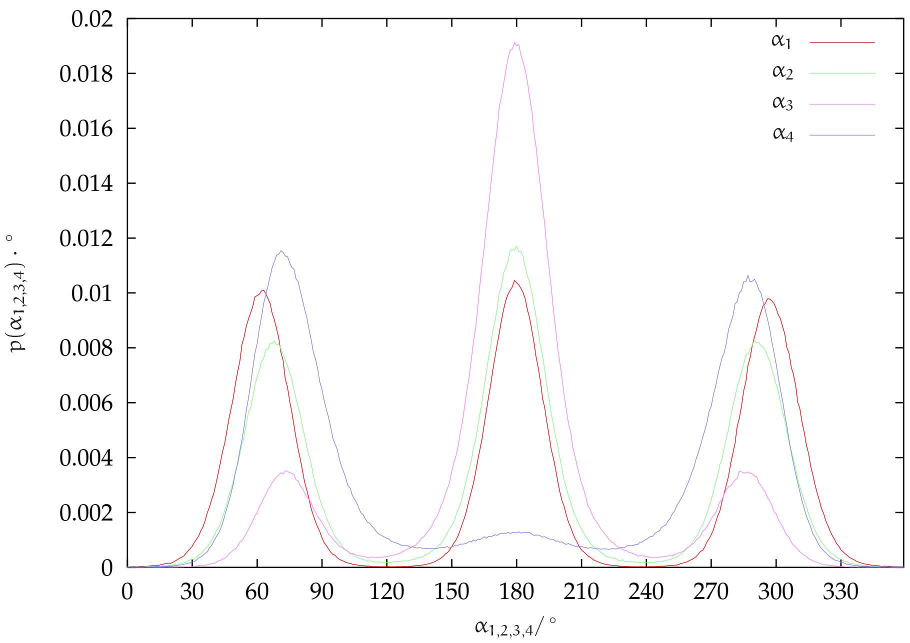
Für die Winkelverteilung von α_2 sollte die *trans*-Konformation aus sterischen Gründen deutlich häufiger vorkommen, als die beiden *gauche*-Konformationen. Es zeigt sich jedoch, daß die *gauche*-Konformationen mit einen beträchtlichen Anteil vorkommen[22]. Dies liegt, wie in Abbildung 4.35(a) und 4.35(b) dargestellt ist, zum einen an der günstigen Coulombwechselwirkung zwischen Cholin- und Phosphatgruppe in den beiden *gauche*-Konformeren, da hier der P–N-Abstand geringer ist als in der *trans* Konformation. Ein weiterer, wahrscheinlich entscheidender Grund ist die Tatsache, daß der P–N-Vektor in der *gauche*-Konformation deutlich senkrechter zur Bilayernormalen steht, als dies für die *trans*-Konformation der Fall ist[23].

22 Der Anteil der beiden *gauche*-Konformationen übersteigt in der Summe den *trans*-Anteil.

23 In der Abbildung ist der P–O^{P2}-Vektor so ausgerichtet, wie es seiner, in Abschnitt 4.4.1 dargestellten, mittleren Orientierung entspricht. Aus diesem Grund ist die Neigung des P–N-Vektors gegenüber der y-Achse in der Abbildung sofort ersichtlich.

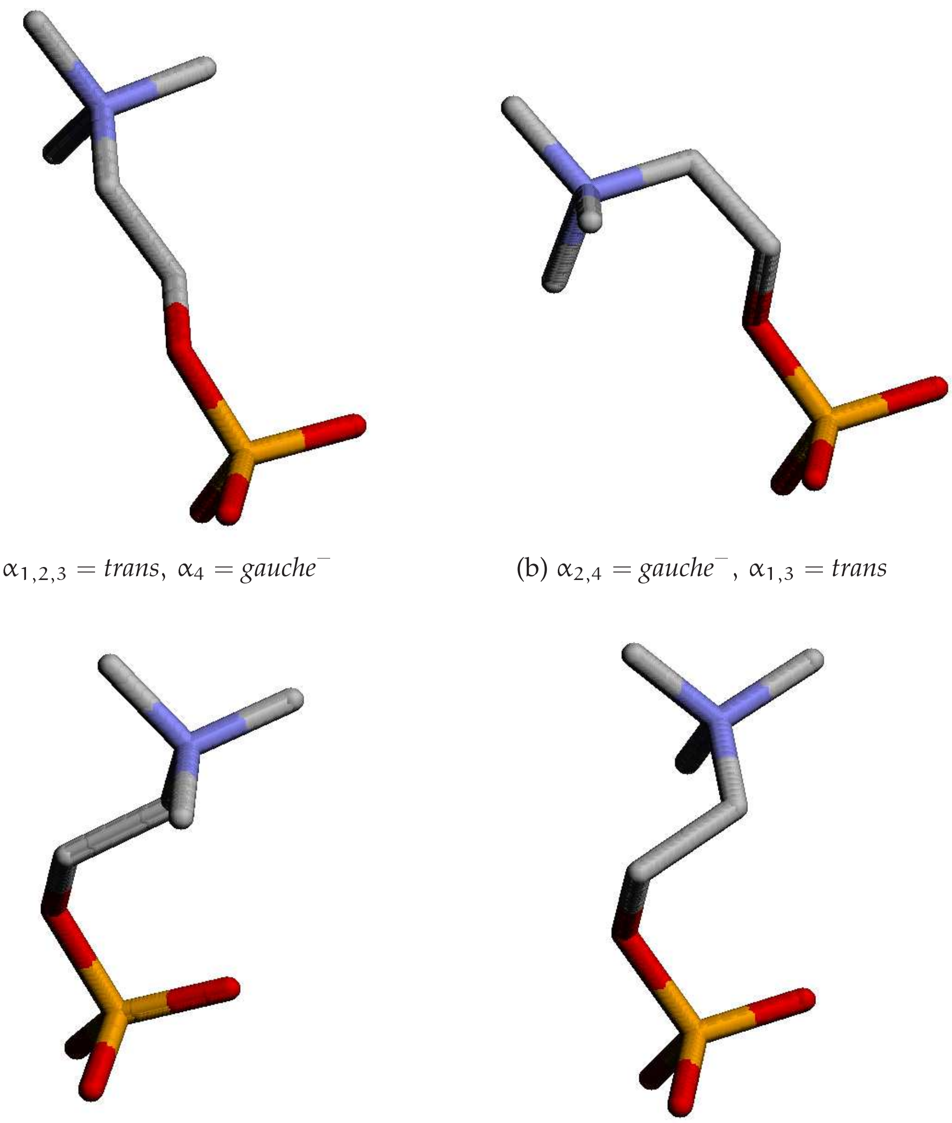


(a) Definition der Winkel



(b) Verteilung der Winkel

Abbildung 4.34.: Definition und Verteilung der zur Untersuchung der Kopfgruppenregion herangezogenen Diederwinkel.



(a) $\alpha_{1,2,3} = trans,\ \alpha_4 = gauche^-$

(b) $\alpha_{2,4} = gauche^-,\ \alpha_{1,3} = trans$

(c) $\alpha_{3,4} = gauche^-,\ \alpha_{1,2} = trans$

(d) $\alpha_{2,3,4} = gauche^-,\ \alpha_1 = trans$

Abbildung 4.35.: Exemplarische Konformationen der Kopfgruppe. Die Wasserstoffatome würde aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht dargestellt. Sauerstoffatome sind dabei rot, Kohlenstoffatome grau, Stickstoffatome blau und Phosphoratome orange dargestellt.

Ein anderes Verhalten offenbart die Verteilung von α_3. Dieser Winkel liegt überwiegend um 180°. Die Ursache für diese Verteilung läßt sich aus zwei Faktoren ableiten. In der in Abbildung 4.35(c) dargestellten $\alpha_{3,4} = gauche^-$, $\alpha_{1,2} = trans$-Konformation ist der P–N-Vektor deutlich paralleler zu Bilayernormalen ausgerichtet als in den beiden vorher abgebildeten Konformationen. Dies ist, wie in den Abschnitten 4.4.1 und 4.4.2 ausgeführt wurde, eine eher ungünstige Konformation. Weiterhin ist auf Grund des im Vergleich zur Konformation aus Abbildung 4.35(a) deutlich geringeren P–N-Abstands eine günstige Wechselwirkungsmöglichkeit mit einer benachbarten Phosphatgruppe auch deutlich unwahrscheinlicher für diese Konformation. Auch in der $\alpha_{2,3,4} = gauche^-$, $\alpha_1 = trans$-Konformation ergibt sich eine ungünstige Wechselwirkung. Hier ist der P–N-Abstand so gering, daß der abstoßende Term des Lennard-Jones Potentials den Energiegewinn durch die Ladungsannäherung teilweise aufhebt, und der P–N-Vektor steht praktisch parallel zur y-Achse. Wie in Tabelle 4.5 zu sehen ist, ist die Konformation mit $\alpha_2 = gauche^-$, $\alpha_3 = gauche^+$ bzw. $\alpha_2 = gauche^+$, $\alpha_3 = gauche^-$ noch ungünstiger, denn ihre Anteile liegen nahe bei Null. Dies liegt an der noch größeren Annäherung der Cholin- und Phosphatgruppe, bei der die abstoßenden Terme die anziehenden übertreffen. Es existiert also keine komplexe Konformation mit $\alpha_3 = gauche$, welche gegenüber der *trans*-Konformation energetisch günstiger ist. Wie aus Tabelle 4.5 ersichtlich ist, ist die Konformation $\alpha_2 = gauche$, $\alpha_3 = trans$ mit fast 50% die am häufigsten anzutreffende, gefolgt von $\alpha_2 = trans$, $\alpha_3 = trans$.

Bei der Verteilung des Winkels α_4 tritt die *gauche*-Konformation fast ausschließlich auf. Der Grund für das fast völlige Fehlen der *trans*-Konformation liegt in der Tatsache begründet, daß in der *trans*-Konformation der P–N-Vektor deutlich in den Bilayer hin zeigt.

Mit diesen Daten läßt sich auch die P–N Abstandsverteilung aus Abbildung 4.33 erklären. Die den vier in Abbildung 4.35 zugeordneten P–N-Abstände sind 5.09 nm (Abbildung 4.35(a)), 4.50 nm (Abbildung 4.35(b)), 4.51 nm (Abbildung 4.35(c)) und 4.07 nm (Abbildung 4.35(d)). Es sei angemerkt, daß in diesen Konformation die ´idealen´ Bindungswinkel und Bindungslängen angesetzt wurden, d.h. die Diederwinkel wurden den Maxima der Verteilungen für die beiden *gauche*- und die *trans*-Konformation entnommen und die Bindungslängen und -winkel entsprechen den Gleichgewichtswerten aus dem Kraftfeld. Sowohl die $\alpha_2 = trans$, $\alpha_3 = gauche$-, als auch die $\alpha_2 = gauche$, $\alpha_3 = trans$-Konformation demnach führt zu einem P–N-Abstand von ca 0.45 nm. Zusammen besitzen sie einen Anteil von ca. 0.58. Diese Konformationen verursachen also wahrscheinlich den großen Peak in der Abstandsverteilung mit einem Anteil von 0.556 und einem P–N-Abstand von 0.465 nm. Der nächstgrößere Peak wird von der $\alpha_2 = trans$, $\alpha_3 = trans$-Konformation erzeugt. Auch hier stimmen der Anteil dieser Konformation und der P–N-Abstand zufriedenstellend überein. Der kleinste Peak in $p(d)$ wird von der $\alpha_2 = gauche$, $\alpha_3 = trans$-Konformation gebildet. Auffällig ist, daß die aus den idealisierten Konformationen erhaltenen P–N-

Konformation	Anteil der Konformationen
$\alpha_2 = \mathit{trans}$	0.421
$\alpha_2 = \mathit{gauche}$	0.578
$\alpha_2 = \mathit{gauche}^-$	0.287
$\alpha_2 = \mathit{gauche}^+$	0.290
$\alpha_3 = \mathit{trans}$	0.755
$\alpha_3 = \mathit{gauche}$	0.244
$\alpha_3 = \mathit{gauche}^-$	0.121
$\alpha_3 = \mathit{gauche}^+$	0.123
$\alpha_2 = \mathit{trans},\ \alpha_3 = \mathit{gauche}$	0.127
$\alpha_2 = \mathit{gauche},\ \alpha_3 = \mathit{trans}$	0.460
$\alpha_2 = \mathit{trans},\ \alpha_3 = \mathit{trans}$	0.295
$\alpha_2 = \mathit{gauche},\ \alpha_3 = \mathit{gauche}$	0.113
$\alpha_2 = \mathit{gauche},\ \alpha_3 = \mathit{gauche}'$	0.003
$\alpha_4 = \mathit{trans}$	0.108
$\alpha_4 = \mathit{gauche}$	0.891
$\alpha_4 = \mathit{gauche}^-$	0.464
$\alpha_4 = \mathit{gauche}^+$	0.426

Tabelle 4.5.: Durchschnittliche Anzahl der verschiedenen Konformationen. Alle bei der Beschreibung der Konformation nicht explizit genannten Winkel sind beliebig. Die Bezeichnung der Konformationen ist analog zu der in Abschnitt 4.3.3.

Abstände immer etwas geringer sind als die aus der P–N-Abstandsverteilung gewonnenen Werte für die drei Peaks. Dies liegt wahrscheinlich an fehlenden Berücksichtigung der nichtbindenden Wechselwirkungen bei der Konstruktion der idealisierten Konformationen.

4.5. Struktur der Glyceringruppenregion

4.5.1. Orientierung der Glyceringruppenregion

Die Orientierung der Glyceringruppenregion soll mit Hilfe der fünf in Abbildung 4.36 definierten Vektoren untersucht werden. In Abbildung 4.37 sind die Verteilungen

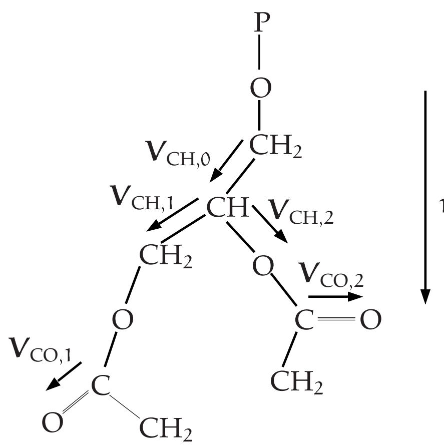


Abbildung 4.36.: Definition der Vektoren zur Untersuchung der Orientierung der Glyceringruppenregion.

$p(\cos(\phi))$ des Kosinus des Winkels ϕ zwischen den fünf Vektoren und der Bilayernormalen $\mathbf{n}$ aufgetragen. Der Vektor $\mathbf{V}_{CH,0}$ zeigt erwartungsgemäß überwiegend in Richtung des Bilayerinneren. Der Vergleich zwischen der Verteilung von $\mathbf{V}_{CH,1}$ und $\mathbf{V}_{CH,2}$ zeigt, daß $\mathbf{V}_{CH,2}$ durchschnittlich einen kleineren Winkel zur Normalen einnimmt als dies bei $\mathbf{V}_{CH,1}$ der Fall ist. Dadurch wird der Anfang der *sn*-2-Kette im Vergleich zur *sn*-1-Kette in Richtung der Membranmitte verschoben und somit der Versatz der Ketten verkleinert (siehe auch Abschnitt 4.3.1). Die Vektoren $\mathbf{V}_{CO,1}$ und $\mathbf{V}_{CO,2}$ zeigen ebenfalls ein verschiedenes Verhalten. Während $\mathbf{V}_{CO,2}$ im Durchschnitt annähernd senkrecht zur Membrannormalen liegt, ist $\mathbf{V}_{CO,1}$ im Mittel deutlich zur Oberfläche der Membran hin orientiert. Dieser Effekt läßt sich auch gut aus der im nächsten Abschnitt untersuchten Konformationsverteilung ableiten (siehe z.B. Abbildung 4.42). Dieses Verhalten der beiden Carboxylgruppen wurde qualitativ auch experimentell erhalten [157], auch wenn die genaue Orientierung aus den Experimenten nicht zu erhalten ist.

4.5.2. Konformation der Glyceringruppenregion

In Abbildung 4.38 sind die Definitionen der Diederwinkel gezeigt, welche zur Untersuchung der Konformation der Glyceringruppe herangezogenen werden. In den Abbildungen 4.39, 4.40 und 4.41 sind die Verteilungen für die neun Diederwinkel aufgetragen. Die Verteilung von β_1 zeigt das erwartete Verhalten mit einem hohen Anteil der *trans*-Konformation, welche die sterisch günstigste Konformation darstellt. Demgegenüber sind die beiden *gauche*-Peaks in der Verteilung $p(\beta_2)$ deutlich größer als der entsprechende *trans*-Peak, wobei $\beta_2 = 300°$ deutlich häufiger auftritt als $\beta_2 = 60°$.

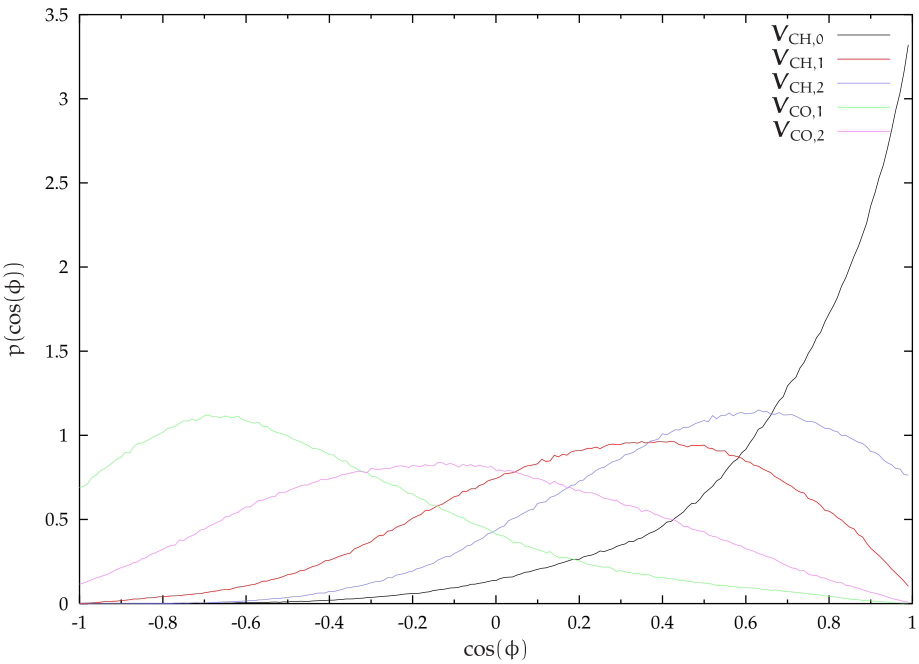


Abbildung 4.37.: Verteilungen $p(\cos(\phi))$ der Kosinusse der Winkel ϕ zwischen den in Abbildung 4.36 definierten Vektoren und der Bilayernormalen.

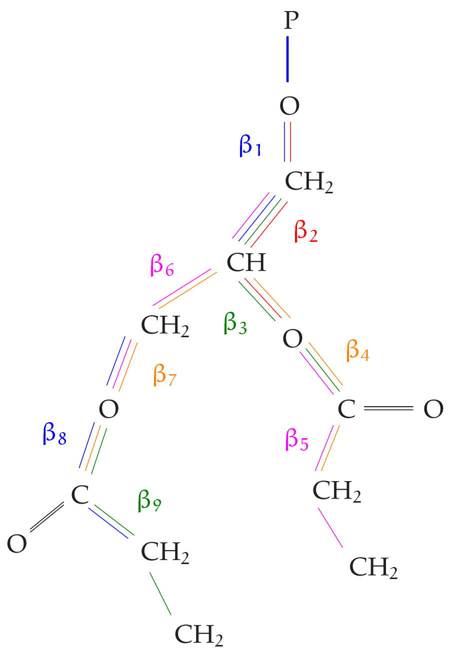


Abbildung 4.38.: Definition der Diederwinkel in der Glyceringruppenregion.

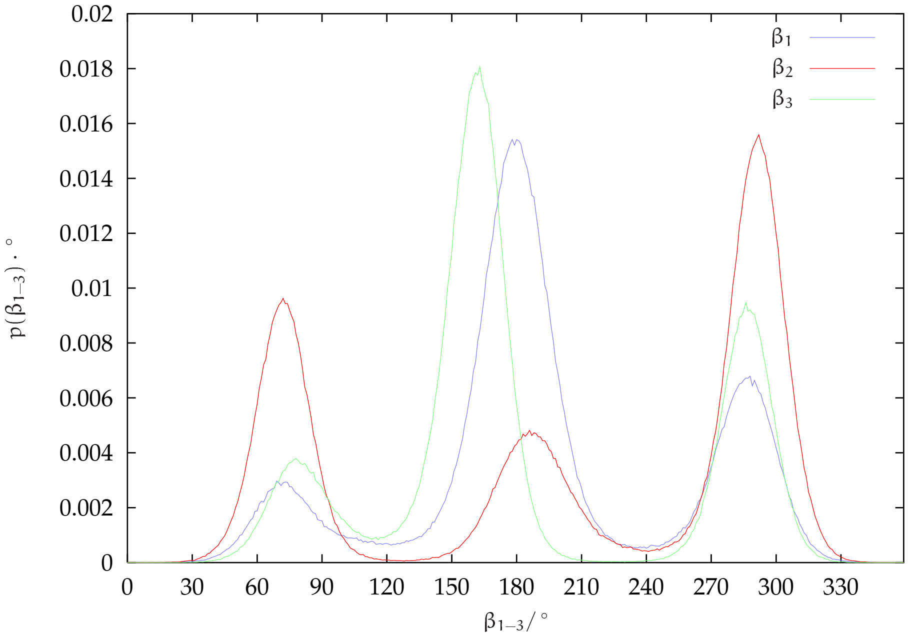


Abbildung 4.39.: Verteilung der Diederwinkel β_1 bis β_3.

Die fehlende Symmetrie um $\beta_2 = 180°$ hängt mit dem asymmetrischen Kohlenstoffatom der CH-Gruppe zusammen[24]. Wie in Abbildung 4.42(a) zu sehen ist, entspricht die Konformation mit $\beta_2 = 300°$ einem Zustand, in dem die Phosphatgruppe von oben gesehen zwischen den beiden Carboxylgruppen liegt. Dies reduziert den Platzbedarf des DPPC-Moleküls in der xz-Ebene. Dieser ist bei der in Abbildung 4.42(b) dargestellten Konformation mit $\beta_2 = 60°$ deutlich höher. Jedoch können benachbarte DPPC-Moleküle in einer ähnlichen Konformation diesen Nachteil teilweise ausgleichen, so daß auch Konformationen mit $\beta_2 \neq 300°$ signifikant vorkommen. Die Verteilung von β_3 besitzt Maxima bei $\approx$ 160° und 280°, sowie ein deutlich schwächer ausgebildetes bei 75°. Die Konformation mit $\beta_3 = 280°$ ist in Abbildung 4.42(a), die mit $\beta_3 = 160°$ in Abbildung 4.42(c) dargestellt. Die Konformation mit $\beta_3 = 280°$ ist aus sterischen Gründen bevorzugt, da die *sn*-2-Carboxylgruppe nicht wie in der $\beta_3 = 160°$ Konformation nach 'hinten' heraussteht (in der $\beta_3 = 75°$-Konformation steht die Gruppe noch weiter nach hinten heraus). Andererseits ist der Versatz der

24 Wie in Abschnitt 3.3 erwähnt, besteht in dieser Simulation die eine Schicht des Bilayers unglücklicherweise aus einem anderen optischen DPPC-Isomer als die andere. Wird dies bei der Auswertung nicht beachtet, werden zu $\beta_2 = 180°$ symmetrische Verteilungen erhalten. Aus diesem Grunde wurde die Auswertung für jede Schicht separat vorgenommen und die Mittelung der Schichten erst nach Korrektur der einen auf die andere Schicht durchgeführt.

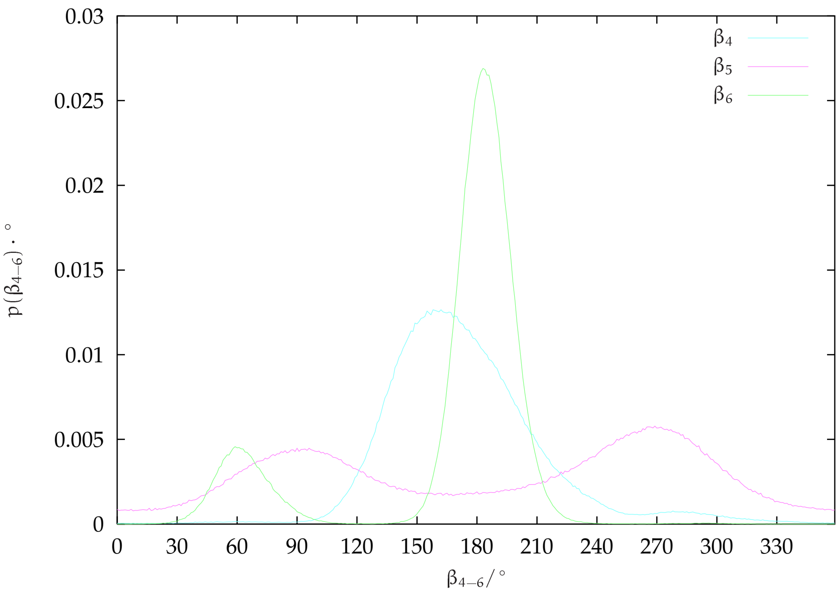


Abbildung 4.40.: Verteilung der Diederwinkel β_4 bis β_6.

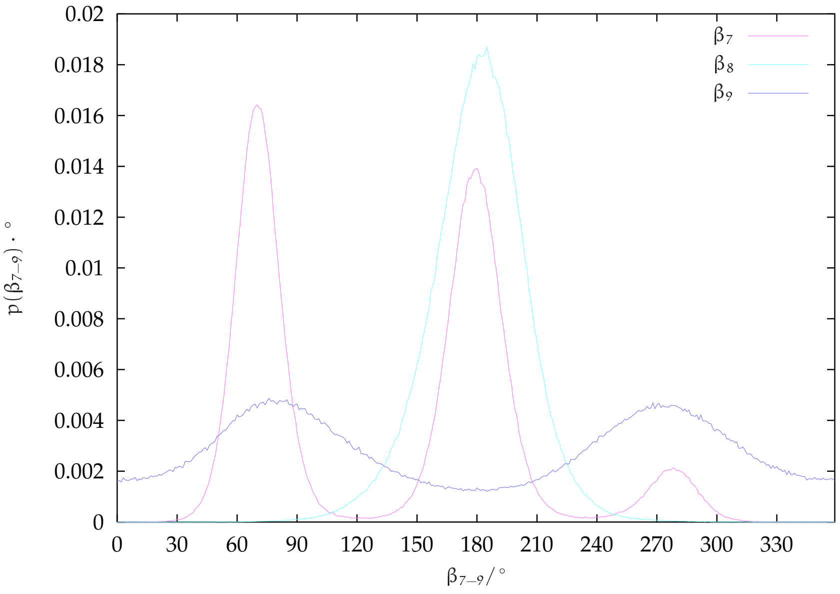
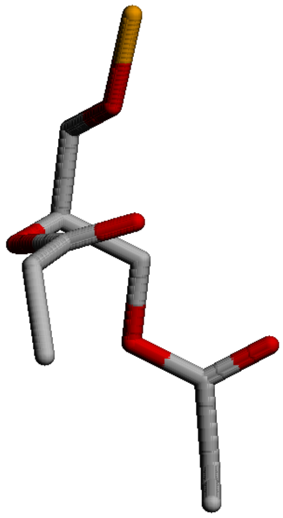
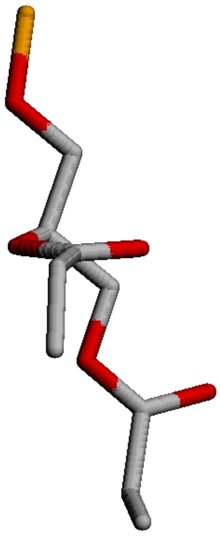


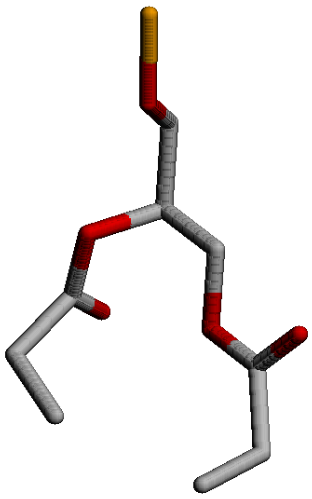
Abbildung 4.41.: Verteilung der Diederwinkel β_7 bis β_9.



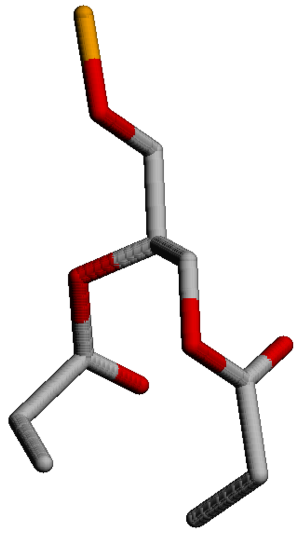
(a) $\beta_2 = 300°$



(b) $\beta_2 = 60°$



(c) $\beta_3 = 160°$



(d) $\beta_7 = 60°$

Abbildung 4.42.: Verschiedene exemplarische Konformationen der Glycerinregion.

beiden Alkylketten in y-Richtung bei der $\beta_3 = 160°$-Konformation deutlich geringer als für $\beta_3 = 280°$. In der Summe führt dies zu einer leichten Bevorzugung der $\beta_3 = 160°$ Konformation. β_4 zeigt eine breite Verteilung mit einem Maximum bei $\approx 165°$. Das Fehlen von Konformation mit $\beta_4 \approx 0°$, welche aus Symmetriegründen ebenfalls auftreten sollten, ist in der Tatsache begründet, daß eine solche Konformation zu einer nach oben zeigenden *sn*-2-Alkylkette führen würde. Die Verteilung von β_5 ist relativ flach und zeigt Maxima bei 90° und 270°. Welche der beiden Konformationen auftritt ist dabei stark mit dem Wert von β_3 verknüpft. Ist $\beta_3 = 160°$, so liegt β_5 überwiegend bei 270°, ist β_3 dagegen $\approx 280°$, so beträgt β_4 i.a. 90°. Dies hängt wie im Fall des β_4-Winkels mit der Tatsache zusammen, daß nur in diesen Konformationen die *sn*-2-Alkylkette nach unten in das Zentrum des Bilayers zeigt.

Die für die *sn*-1-Region wichtigen Diederwinkelverteilungen für β_{6-9} sind in Abbildung 4.40 aufgetragen. $p(\beta_6)$ besitzt ein stark ausgeprägtes Maximum bei 180° und ein deutlich schwächeres Maximum bei 60°. Die Konformation mit $\beta_6 = 300°$ tritt aus sterischen Gründen praktisch nicht auf, da die *sn*-1-Carboxylgruppe sonst über der *sn*-2-Carboxylgruppe liegen würde. $p(\beta_7)$ zeigt ein ähnliches Verhalten wie β_3. Auch hier führt die *gauche*-Konformation mit $\beta_7 = 60°$ zu einem Wegdrehen des Carbonylsauerstoffatoms nach 'hinten' (siehe Abbildung 4.42(d)). Auf Grund der geringeren Abstoßung zwischen den Alkylketten wird $\beta_7 = 60°$ meist mit $\beta_3 = 160°$ realisiert. $p(\beta_8)$ verhält sich analog zu $p(\beta_4)$ und das dort Gesagte trifft auch für β_8 zu. Auch die Verteilung von β_9 ist analog zur β_5 Verteilung.

Abschließend soll auch hier ein Vergleich mit experimentellen Daten durchgeführt werden, so diese denn vorliegen. In [158] wurde die Verteilung der Konformationen von β_6 und β_2 untersucht. Für β_6 in der *Gelphase* ermittelten Hauser et al. [159] die Anteile der verschiedenen Konformationen (im folgenden in Klammern gesetzt). Für die β_6 wurde dabei der Anteil der *gauche*$^-$-Konformation zu 0.39 (0.40) ermittelt, während er in der MD-Simulation nur bei 0.15 liegt. Der experimentell bestimmte *trans*-Anteil liegt mit 0.56 (0.52) dagegen deutlich unter dem aus der MD-Simulation (0.85). Der *gauche*$^+$-Anteil wird im Experiment zu 0.05 (0.065) bestimmt, während in der Simulation ein Wert von 0.0 erhalten wird. Während das fast völlige Fehlen der *gauche*$^+$-Konformation in der MD-Simulation recht gut wiedergegeben wird, ist der *trans*-Anteil deutlich überschätzt. Dieses Ergebnis läßt sich auf die sehr langsame Dynamik für die Konformationsänderung dieser Diederwinkels zurückführen (siehe auch Abschnitt 5.3.2, in dem aus der Lebensdauer der *trans*-Konformation ein *trans*-Anteil von 0.68 erhalten wird, welcher deutlich besser mit den experimentellen Wertem übereinstimmt), da die Simulation aus einer *trans*-Konformation dieses Diederwinkels gestartet wurde. Die Übereinstimmung für die Verteilung von β_2 ist ebenfalls nicht sehr befriedigend. Hier wird für die *gauche*$^+$-Konformation experimentell ein Anteil von 0.37 ermittelt, während aus der Simulation ein Anteil von 0.49 erhalten wird. Der Anteil der *gauche*$^-$-Konformationen, mit 0.26 im Experiment und 0.29 in der Simulation, wird demgegenüber besser getroffen. Folglich wird der Anteil der *trans*-Konformation in der Simulation mit 0.22 gegenüber dem experimentellen Wert von 0.37 deutlich unterschätzt. Auch hier ist wieder von eine Equilibrierungsproblem auszugehen, da die Konformationen von β_2 und β_6 die deutlich längsten Lebensdauern aufweisen.

4.5.3. Paarverteilungen

In diesem Abschnitt soll die Struktur der Glyceringruppenregion mit Hilfe der in Abschnitt 4.4.2 definierten zylindrischen Paarverteilungen und der Ebenenpaarverteilung untersucht werden. Auf Grund der relativen Starrheit dieses Bereiches mit seinen beiden unflexiblen Carboxylgruppen bildet er sozusagen das Rückgrat der Membran[25]. In Abbildung 4.43 sind vier zylindrische Paarverteilungen für unterschiedliche Teilchenpaare aufgetragen. Alle vier Verteilungen weisen, im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.4.2 für die Kopfgruppe erhaltenen Verteilungen, keine ausgeprägte Struktur auf, d.h. es ist keine erste und zweite Koordinationssphäre zu erkennen, sondern nur ein strukturloser Bereich, in dem die Aufenthaltsdichte maximal ist. Dies liegt an den nur schwachen elektrostatischen Wechselwirkungen in der Glycerinregion im Vergleich zur Kopfgruppe. Aus diesem Grunde und wegen der Starrheit dieses Bereiches eignen sich die Paarverteilungen von Atomen aus diesem Bereich besonders für die Beschreibung des Bilayers durch die Ebenenpaarverteilungsfunktionen. Diese sind in Abbildung 4.44 für die beiden Carbonylkohlenstoffatome aufgetragen. Werden diese mit den Ebenenpaarverteilungen der Kopfgruppe aus Abbildung 4.32 verglichen, so sind in den Verteilungen der Carbonylkohlenstoffatome deutlich geordnetere Strukturen zu finden. Die in den Ebenenpaarverteilungen der Kopfgruppe nur zu erahnenden sechs Peaks in der ersten Koordinationsschale sind hier (vor allem für den *sn*-2-Carbonylkohlenstoff) deutlich zu erkennen. Da gerade die *sn*-2-Carboxylgruppe auf Grund des 'Knicks' in diesem Bereich[26] sehr starr ist, soll sie im weiteren als 'Zentrum' des Bilayers verwendet werden.

Wie in Abbildung 4.44(c) zu sehen ist, lassen sich die Peaks in der ersten Schale in drei Paare einteilen[27]: Die beiden stärksten Peaks befinden sich ungefähr auf der $x = -z$-Linie, während die zweitstärksten Peaks auf der $2x = z$-Linie auftreten. Die schwächsten Peaks sind auf der $z = 0$-Linie zu finden. Auffallend ist, daß auch in größerer Entfernung vom Nullpunkt die Ebenenpaarverteilung noch deutlich strukturiert ist, auch wenn die entsprechenden Peaks keiner offensichtlichen Struktur zuzuordnen sind. In Abbildung 4.45 sind die Peaks in der ersten Koordinationsschale durch schwarze Punkte herausgestellt. Mit den türkisfarbenen Punkten sind die theo-

25 In Abschnitt 5.3.1 und 5.3.2 wird die Starrheit dieses Membranabschnittes quantitativ untersucht.

26 Dieser ist z.B. in Abbildung 4.25(a) in Abschnitt 4.3.5 gut zu erkennen.

27 Das Auftreten von Paaren ist nicht weiter verwunderlich, muß doch für die Ebenenpaarverteilung von gleiche Teilchen $g_{eb}(x, z) = g_{eb}(-x, -z)$ gelten. Ein Peak bei (x, z) muß also auch bei $(-x, -z)$ auftreten.

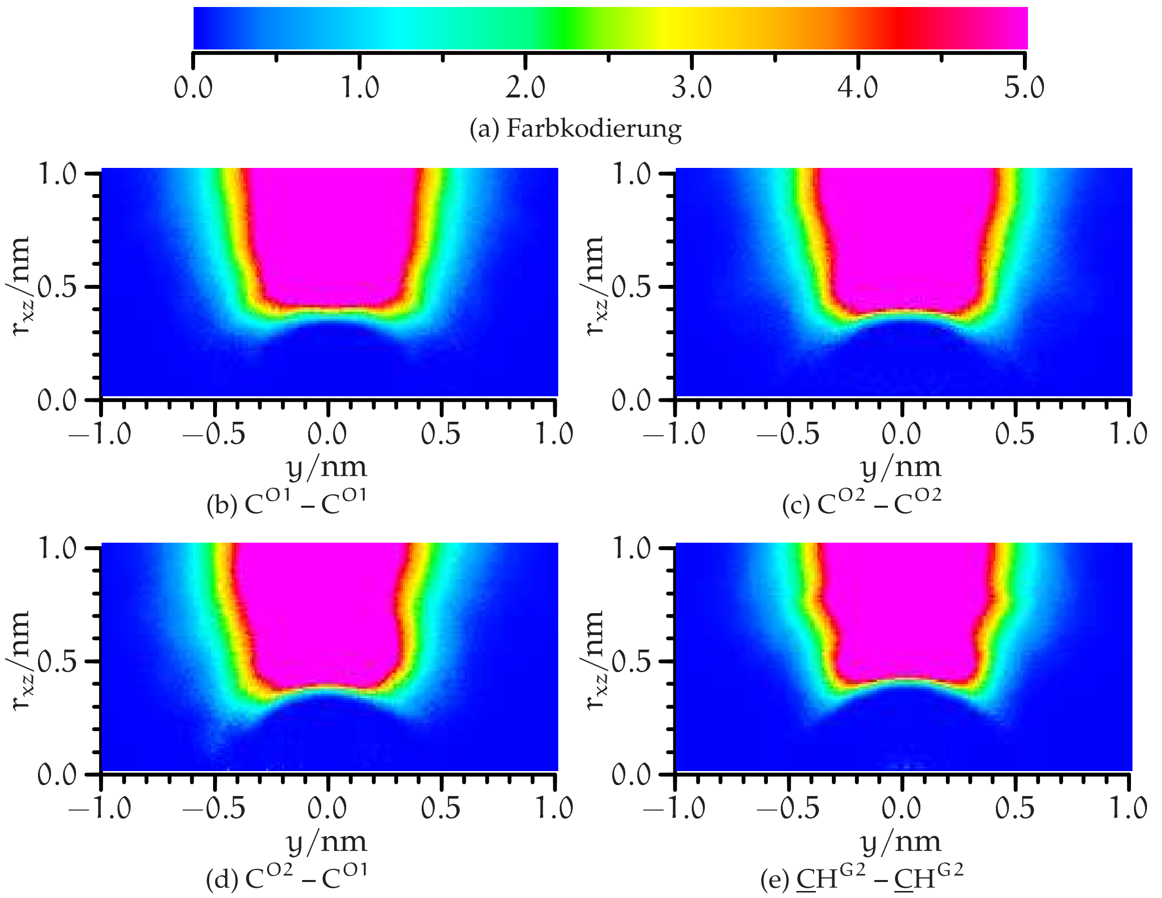


Abbildung 4.43.: Zylindrische Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ der Glyceringruppenregion.

retischen Peaks in der nächsten Koordinationsschale eingetragen, die sich aus den Positionen der Peaks in der ersten Koordinationsschale bei Annahme einer Anordnung auf einem regulären Gitter ergeben. Die hexagonale Anordnung der Peaks in der ersten Schale ist deutlich zu erkennen. In der zweiten Schale ist die Übereinstimmung jedoch schon nicht mehr so groß. So sind die vorhergesagten Peaks auf der $z = 0$-Linie gar nicht zu finden[28], während die Übereinstimmungen bei anderen Peaks gut ist. Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die DPPC-Moleküle *in dieser MD-Simulation* in der xz-Ebene auf kurze Entfernung eine annähernd hexagonale Struktur aufweisen, welche jedoch nur in der ersten Koordinationsschale sichtbar ausgeprägt ist und in der zweiten Schale nur noch bedingt gilt.

28 Diese sind auch in der ersten Schale schon die am schwächsten ausgebildeten.

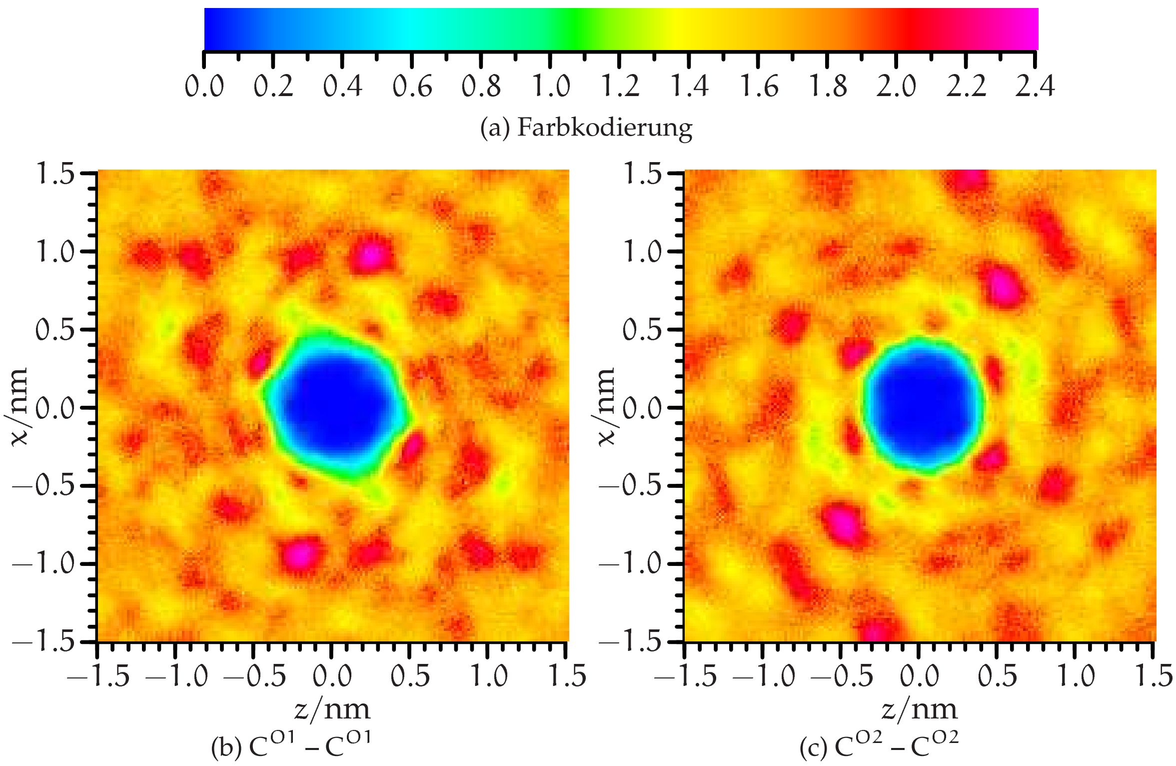


Abbildung 4.44.: Ebenenpaarverteilung $g_{eb}(x, z)$ für die beiden Carbonylkohlenstoffatome.

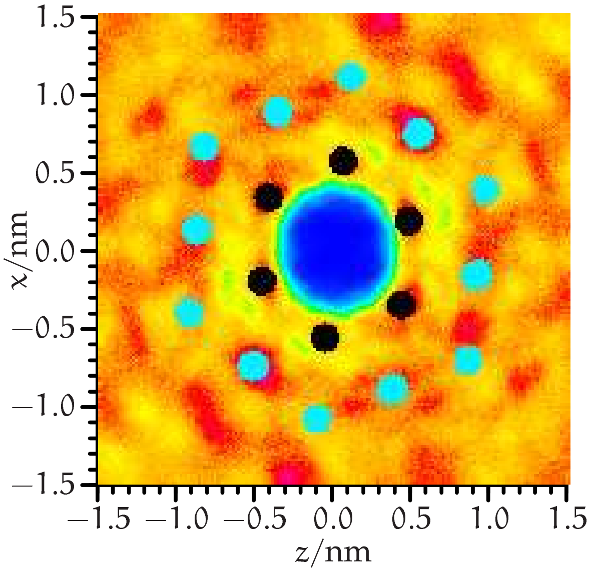


Abbildung 4.45.: Test einer hexagonalen Anordnung der Peaks in der Ebenenpaarverteilung des *sn*-2-Carbonylkohlenstoffatoms.

4.6. Struktur des Wassers

4.6.1. Wasserverteilung

In diesem Abschnitt soll noch einmal auf die Verteilung des Wassers im Membransystem eingegangen werden. Die Verteilung $p_{sym}(y)$ ist schon in Abschnitt 4.2 in Abbildung 4.5 dargestellt worden. Aus dieser Funktion läßt sich jedoch nur wenig über die Konzentration der Wassermoleküle im Inneren des Bilayers ermitteln. Aus diesem Grund wird eine Funktion $n_{H_2O}(y)$ definiert, welche die Anzahl der Wassermoleküle im Bereich 0 bis y angibt:

$$n_{H_2O}(y) = N_{H_2O} \int_0^y p_{xym}(y')dy' \tag{4.27}$$

N_{H_2O} ist dabei die Anzahl der Wassermoleküle im Gesamtsystem. Der Verlauf von $n_{H_2O}(y)$ ist in Abbildung 4.46 logarithmisch aufgetragen. Hier ist deutlich zu erken-

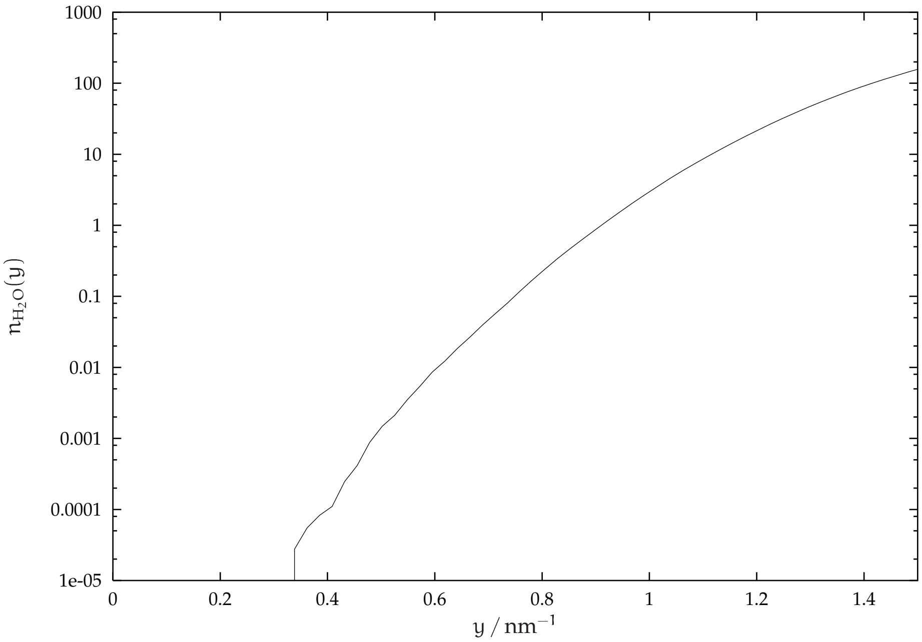


Abbildung 4.46.: Verlauf von $n_{H_2O}(y)$ in logarithmischer Darstellung.

nen, daß Wassermoleküle, wenn auch nur in sehr geringem Ausmaß, weit in den Bereich der Alkylketten vordringen. Da jedoch die Wasserdichte im Bereich $y < 0.3$ nm gleich Null ist, kann geschlossen werden, daß in der Simulationszeit *kein* Wassermolekül die Alkylkettenregion durchdrungen und zur anderen Seite der Membran diffundiert ist. Eine genauer Beschreibung der Wasserkonzentration in dem Alkylkettenbereich läßt sich aus dem Verlauf des chemischen Potentials ermitteln (siehe Abschnitt 6.5).

4.6.2. Orientierung des Wassers

In diesem Abschnitt soll die Orientierung des Wassers genauer untersucht werden. Auf Grund des zwitterionischen Charakters der Kopfgruppe des DPPCs ist zu erwarten, daß die Orientierung der Wassermoleküle eine Funktion der y-Koordinate ist. Deshalb muß die Orientierung für die verschiedenen Bereiche des Bilayers separat ermittelt werden. Zur Beschreibung der Orientierung wird der Winkel θ zwischen dem Vektor des Wasserdipolmoments und der Bilayernormalen eingesetzt. Auf Grund der Spiegelsymmetrie des Systems wird in der unteren Hälfte des Systems (d.h. wenn $y < 0$ ist) θ als Vektor zwischen dem Dipolmoment des Wassers und dem *negativen* Normalenvektor definiert. Dies ist in Abbildung 4.47 veranschaulicht. Der

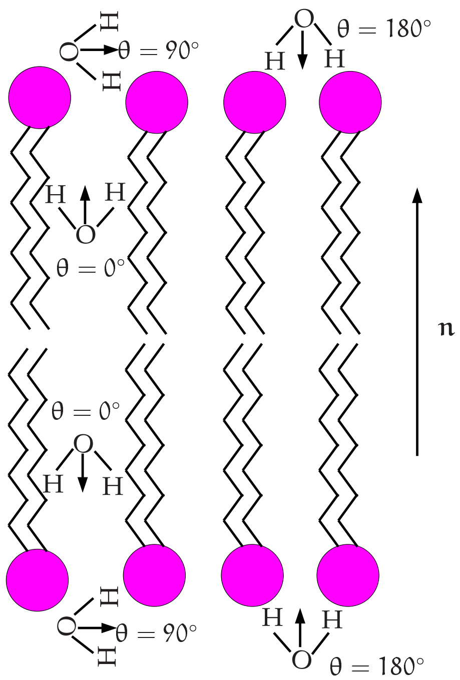


Abbildung 4.47.: Veranschaulichung der Winkels θ zwischen dem Dipolmoment des Wassers und dem Normalenvektor $\mathbf{n}$ der Ebene. Es ist zu beachten, daß θ in der unteren Hälfte des Systems als Winkel zwischen dem Dipolmoment und dem *negativen* Normalenvektor definiert ist.

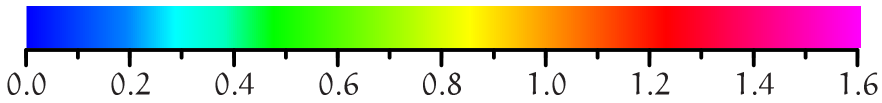
Dipolvektor $\mathbf{d}$ des Wassers ist in der reinen Wasserphase auf einer Kugeloberfläche gleichverteilt. Wird nun die Verteilung $p_g(\theta)$ des Winkels θ zwischen $\mathbf{d}$ und einer fest vorgegebenen Achse $\mathbf{a}$ für die reine Wasserphase aufgetragen, so ergibt sich *keine* Gleichverteilung des Winkels. Stattdessen besitzt die Verteilung ein Maximum bei $90°$ und fällt gegen $0°$ und $180°$ ab. Soll nun die Abweichung von der im reinen Wasser erhaltenen Verteilung ermittelt werden, so empfiehlt es sich, die Werte $p(\theta)$ der erhaltenen Winkelverteilung durch die entsprechenden Werte $p_g(\theta)$ bei Gleichverteilung von $\mathbf{d}$ auf einer Kugeloberfläche zu dividieren:

$$p_n(\theta) = \frac{p(\theta)}{p_g(\theta)} \tag{4.28}$$

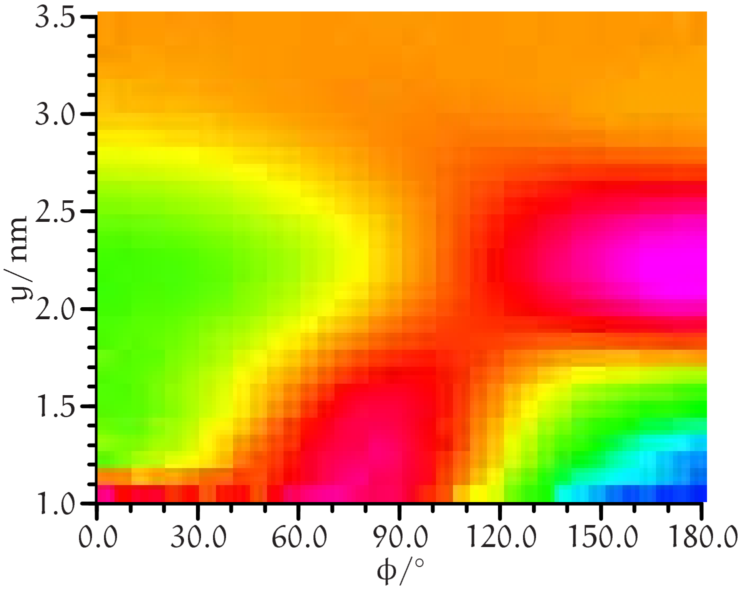
Die so erhaltene *normalisierte* Winkelverteilung $p_n(\theta)$ besitzt Werte > 1, wenn der entsprechende Winkel häufiger auftritt, als dies in der reinen Wasserphase der Fall ist, und Werte < 1, wenn der Winkel weniger häufig auftritt. Da hier die normalisierte Verteilung des Winkels θ zwischen $\mathbf{d}$ und der Bilayernormalen $\mathbf{n}$ auch als Funktion der y-Koordinate des Schwerpunktes der Wassermoleküle aufgetragen werden soll, ergibt sich $p_n(\theta, y)$ zu:

$$p_n(\theta, y) = \begin{cases} \frac{2n(\theta,y)}{\cos(\theta+\Delta\theta)-\cos(\theta)} & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor = \frac{y}{\Delta y} \wedge \left\lfloor \frac{\theta}{\Delta\theta} \right\rfloor = \frac{\theta}{\Delta\theta} \\ p_n\left(\left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \Delta y, \left\lfloor \frac{\theta}{\Delta\theta} \right\rfloor \Delta\theta \right) & \text{, wenn } \left\lfloor \frac{y}{\Delta y} \right\rfloor \neq \frac{y}{\Delta y} \vee \left\lfloor \frac{\theta}{\Delta\theta} \right\rfloor \neq \frac{\theta}{\Delta\theta} \end{cases} \tag{4.29}$$

$n(\theta_0, y_0)$ ist dabei der durchschnittliche Anteil der Wassermoleküle, deren Absolutbetrag der y-Koordinate des Schwerpunktes zwischen y_0 und $y_0 + \Delta y$ und deren Winkel θ zwischen θ_0 und $\theta_0 + \Delta\theta$ liegen. Δy und $\Delta\theta$ sind vorgegebene Parameter und bestimmen die Auflösung der Verteilung. In Abbildung 4.48 ist die Verteilung im Bereich 1 nm bis 3.5 nm als Falschfarben-kodiertes Bild gezeigt. Im Bereich $y > 3$ nm ist die Verteilung die gleiche wie in einer reinen Wasserphase. Dieses Wasser kann deshalb als *bulk*-Wasser angesehen werden. Bei weiterer Annäherung an den Bilayer wird im Vergleich zum bulk-Wasser die Orientierung mit $\theta = 180°$ deutlich bevorzugt. Wie in Abbildung 4.47 dargestellt ist, entspricht dies einer Orientierung, in welcher der Dipolvektor in das Innere der Membran zeigt. Das Maximum der Verteilung liegt bei $y \approx 2.2$ nm. Mit kleiner werdendem Wert von y verschiebt sich das Maximum von $p_n(\theta, y)$ zu kleinere Werten von θ. Dieses Verhalten läßt sich durch eine negative Ladung im Bereich um $y \approx 2.0$ nm erklären. Abbildung 4.5 ist zu entnehmen, daß das Maximum in der Verteilung des Phosphors bei ≈ 1.9 nm liegt. Da die Phosphatgruppe negativ geladen ist, liegt die Vermutung nahe, daß die gefundene Orientierungsverteilung der Wassermoleküle im Bereich 1.7 nm bis 2.7 nm durch die Anwesenheit dieser Gruppe bestimmt wird. Da die positive Ladung der Cholingruppe im Gegensatz zur Phosphatgruppe gut durch die Methylgruppen abgeschirmt ist, ist die Beeinflussung der Wasserorientierung durch diese Gruppe offenbar relativ gering.



(a) Farbkodierung



(b) Orientierungsverteilung

Abbildung 4.48.: Verteilung $p_n(\theta, y)$ der Wassermoleküle.

Im Bereich 1.5 nm bis 1.0 nm findet sich ein zweites ausgeprägtes Maximum bei $\theta \approx 75°$. Dieses wird, wie Abbildung 4.5 nahelegt, wahrscheinlich durch die Carbonylgruppen in der Glycerinregion verursacht. Wie in Abschnitt 4.5.1 festgestellt wurde, liegen die Vektoren der Carbonylgruppen im Mittel ungefähr senkrecht zur Membrannormalen. Da die Carbonylgruppen ein starkes Dipolmoment aufweist ist davon auszugehen, daß die Wassermoleküle zur Kompensation bevorzugt eine ebenfalls senkrechte Orientierung des Dipolvektors einnehmen. Zusätzlich wirkt in diesem Bereich auch noch die negative Ladung der Phosphatgruppe und bewirkt eine Verschiebung von $p_n(\theta, y)$ zu kleineren Werten von θ.

Einen guten Einblick in die Ursachen und Wirkungen der Wasserorientierung liefert auch die Analyse des erzeugten elektrostatischen Potentials. Dieses wird in Abschnitt 4.7.2 untersucht.

4.6.3. Paarverteilungsfunktionen

Die O–O-, O–H- und H–H-Paarverteilungsfunktionen des Wasser hängen stark von der Position der Wassermoleküle im Bezug zur Membrannormalen ab. Daraus folgt, daß die Paarverteilungsfunktionen eine Funktion der y-Koordinate der Wassermoleküle sein sollte. Weiterhin sind radiale Paarverteilungsfunktionen von nur geringem Nutzen, da sie die Anisotropie des Systems nicht berücksichtigen. Aus diesem Grund sind in den Abbildungen 4.49, 4.50 und 4.51 die zylindrischen Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ für verschiedene Bereiche des Bilayers aufgetragen. Das System wird in y-Richtung in gleichgroße Bereiche aufgeteilt und die entsprechenden Atome der Wassermoleküle in Abhängigkeit von der y-Koordinate den verschiedenen Bereichen zugeteilt[29]. Nun werden für alle Wassermoleküle eines Bereiches die zylindrischen Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ mit den Wassermolekülen *aller* Bereiche ermittelt. Die erhaltenen Paarverteilungsfunktionen beschreiben also die Umgebung eines Wassermoleküls in dem entsprechenden Bereich. Es werden zehn Bereiche pro Seite des Bilayers definiert, die jeweils eine Ausdehnung von 0.35 nm in y-Richtung haben. Zwei dieser Bereiche (0.00 nm - 0.35 nm und 0.35 nm - 0.70 nm) werden jedoch nicht dargestellt, da die Wasserkonzentration in diesen Bereichen zu gering ist, um die Paarverteilungsfunktionen mit adäquater Genauigkeit bestimmen zu können (siehe auch Abschnitt 4.6.1).

Alle zylindrischen Paarverteilungsfunktionen zeigen das auf Grund der Wasserverteilung aus Abbildung 4.5 erwartete Verhalten einer abnehmenden Dichte in Richtung der Bilayermitte. Wie deutlich zu erkennen ist, besitzen die Paarverteilungen auch in den Bereichen extrem niedriger Dichte noch deutlich ausgeprägte Hydrathüllen. Selbst im Bereich 0.7 nm - 1.05 nm ist noch eine erste Hydrathülle auszumachen, auch wenn diese im Bereich $y < 0$ nicht mehr vollständig ausgebildet ist. Die Wassermoleküle zeigen also auch im Bilayer eine starke Tendenz zur Assoziation.

Auffallend ist weiterhin, daß im Bereich geringer Wasserdichten die Werte von $p_{zyl}(0, r_{xz})$ für Werte von r_{xz} größer 0.5 nm nicht konstant sind. Dieser Effekt ist sehr gut in Abbildung 4.51 im Bereich 1.05 nm - 1.4 nm und 0.7 nm - 1.05 nm zu beobachten. Die Wassermoleküle sind in dieser Eindringtiefe also nicht mehr statistisch in der xz-Ebene verteilt, sondern lagern sich signifikant zusammen.

In Abbildung 4.52 sind die radialen Paarverteilungsfunktionen für die Paare $O^1 - O_{H_2O}$ und $O^2 - O_{H_2O}$ aufgetragen. Aus der ebenfalls aufgetragenen Funktion $N(r)$ läßt sich ermitteln, daß die erste 'Hydrathülle' um die Carbonylsauerstoffatome aus einem Wassermolekül besteht. Die Tatsache, daß die Anzahl der Wassermoleküle in der ersten Hydrathülle um das Sauerstoffatom der *sn*-1-Carbonylgruppe etwas größer ist als in der *sn*-2-Gruppe verwundert auf den ersten Blick, da die *sn*-1-Gruppe

29 Diese Zuteilung findet bei jeder Konfiguration neu statt.

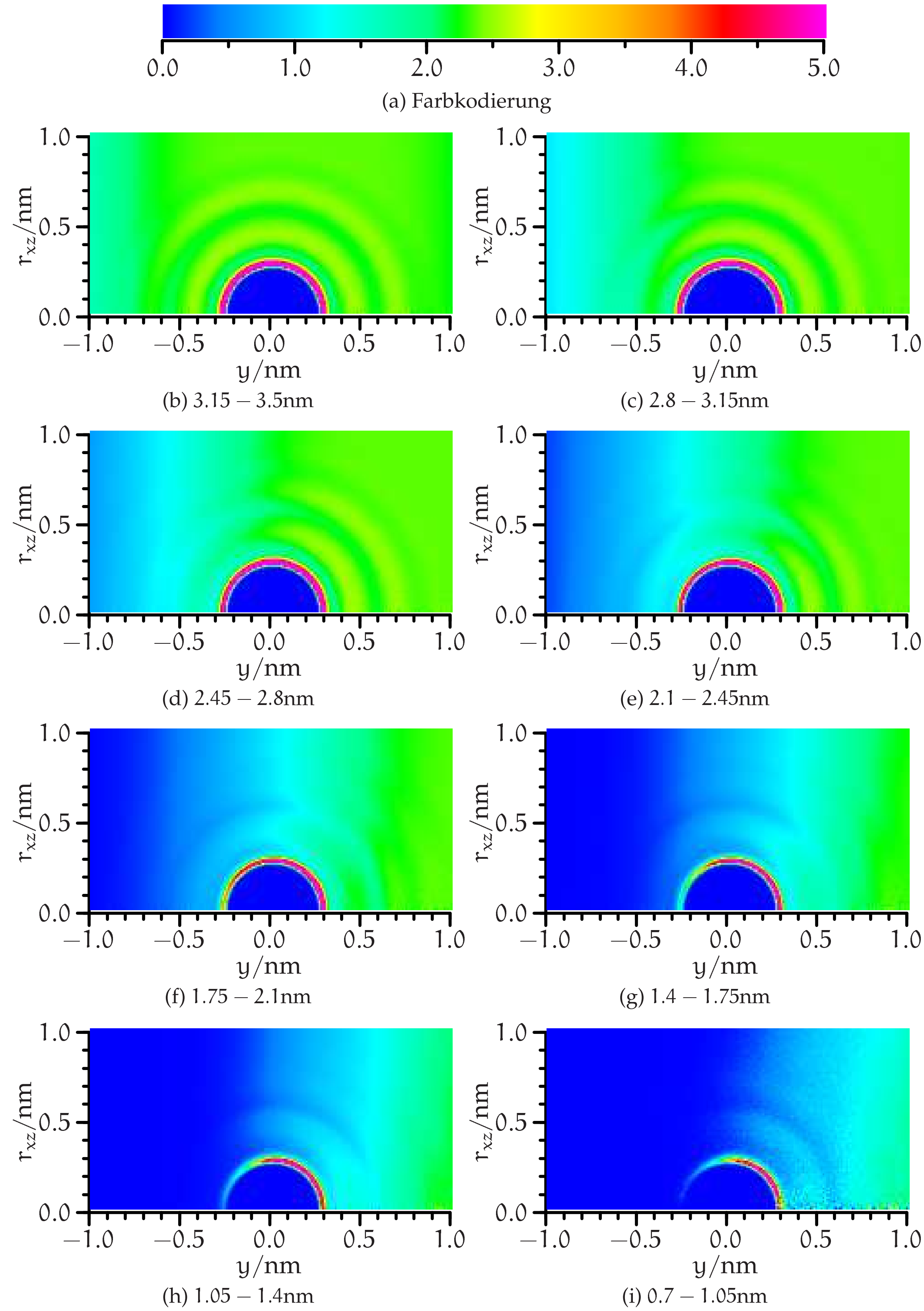


Abbildung 4.49.: Zylindrische O–O-Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ der Wassermoleküle für verschiedene Bereiche im System.

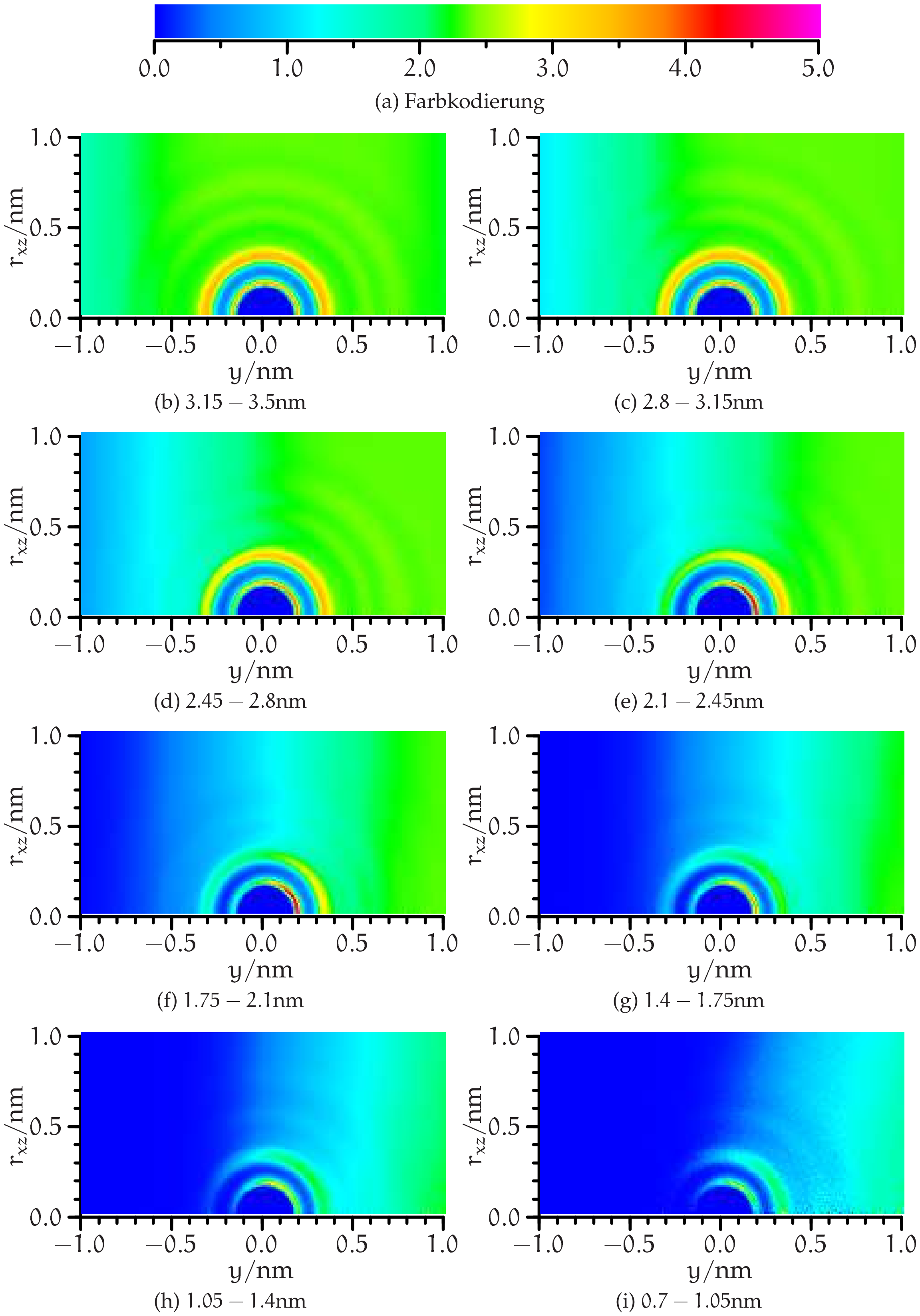


Abbildung 4.50.: Zylindrische O–H-Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ der Wassermoleküle für verschiedene Bereiche im System.

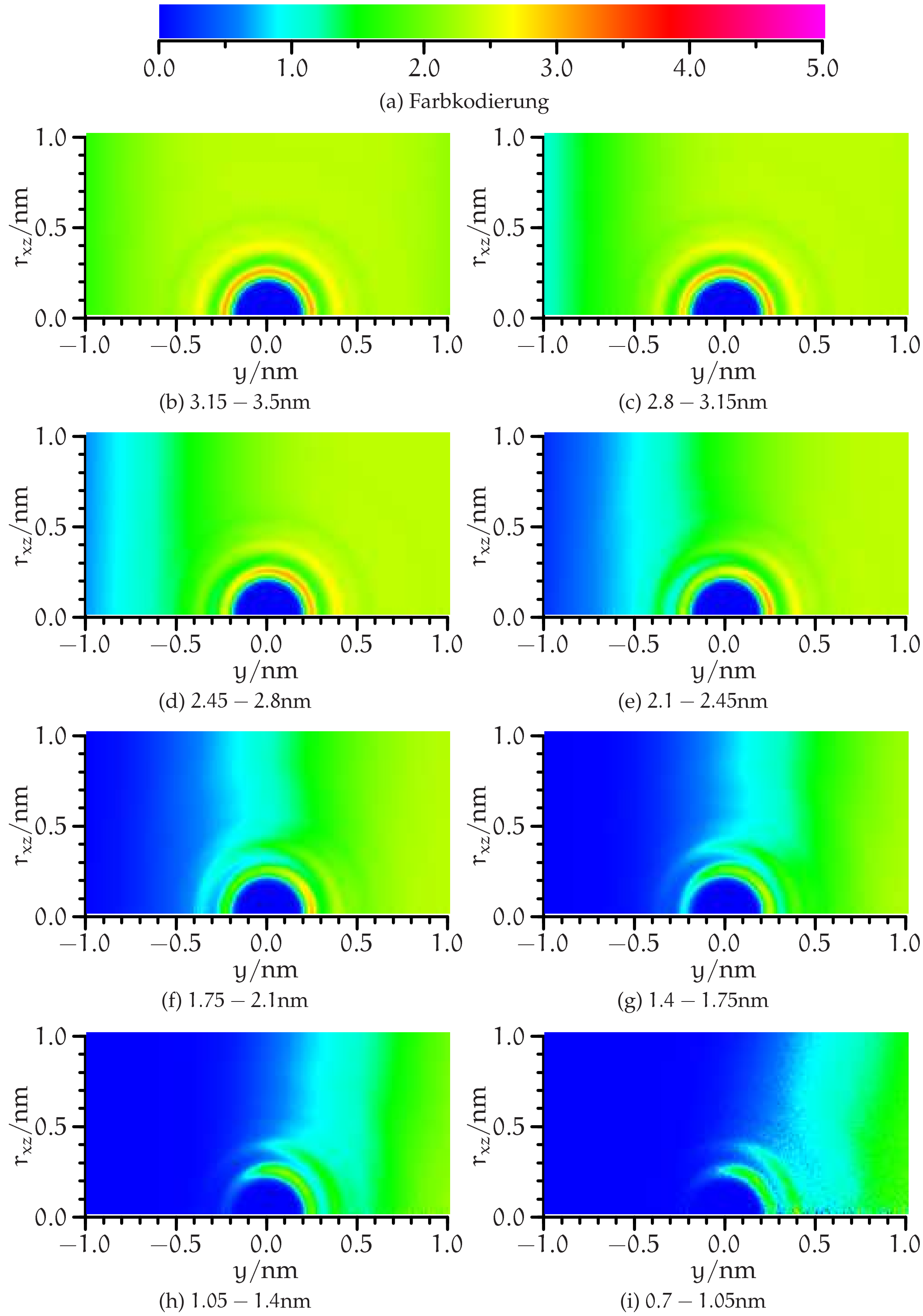


Abbildung 4.51.: Zylindrische H–H-Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ der Wassermoleküle für verschiedene Bereiche im System.

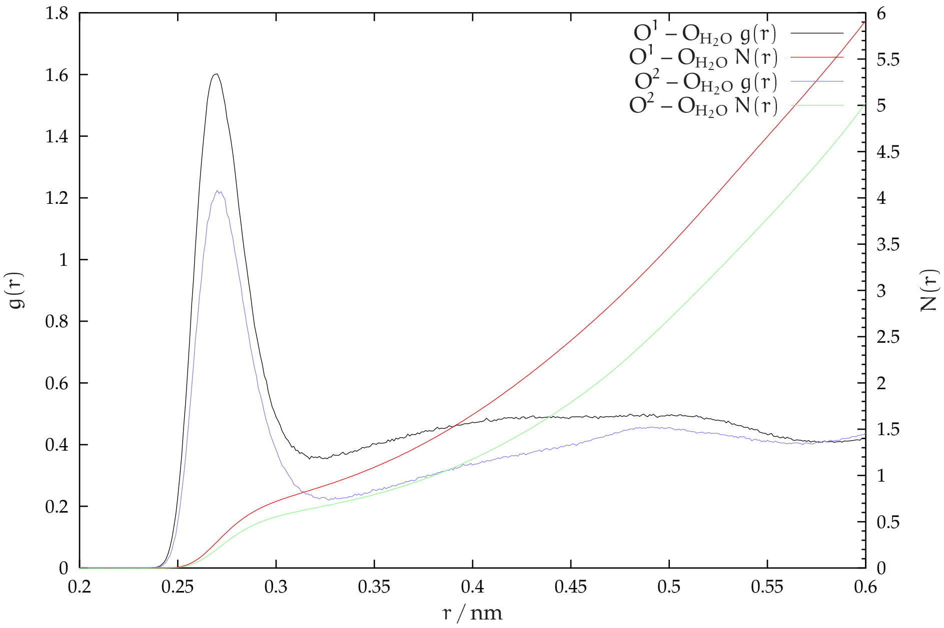


Abbildung 4.52.: Radiale Paarverteilungsfunktionen $g(r)$ und Teilchenzahl $N(r)$ für die Paare $O^1 - O_{H_2O}$ und $O^2 - O_{H_2O}$.

etwas tiefer im Bilayer liegt[30] und die Wasserdichte zur Bilayermitte hin deutlich abnimmt[31]. Wie jedoch in Abschnitt 4.5.1 gezeigt wurde, ist die Carbonylgruppe in der *sn*-1-Kette im Vergleich zur *sn*-2-Kette mit dem Sauerstoffatom eher zur Membranoberfläche orientiert. Dies sorgt zum einen dafür, daß das Carbonylsauerstoffatom in der *sn*-1-Kette nur wenig unterhalb des entsprechenden Atoms in der *sn*-2-Kette liegt. Zum anderen ist das O^1-Sauerstoffatom damit leichter zugänglich für die Wassermoleküle. Beiden Paarverteilungen gemeinsam ist jedoch die relativ geringe Breite des ersten Maximums. Dies deutet schon darauf hin, daß die Wassermoleküle stark an die Carbonylgruppen gebunden sind[32]. Interessanterweise wurde in experimentelle Untersuchungen [160] das genau umgekehrte Verhalten gefunden (hier ist die *sn*-2-Gruppe stärker hydratisiert). Jedoch sind sowohl die in der Simulation gefundenen, als auch die experimentell ermittelten Unterschiede nur sehr gering.

Der Vollständigkeit halber sind in Abbildung 4.53 die entsprechenden Paarverteilungsfunktionen für die Wasserstoffatome des Wassers abgebildet. Der auffälligste Unterschied zu den entsprechenden O_{H_2O} Paarverteilungsfunktionen ist das auftreten eines zweiten Maximums. Da der Wert von $N(r)$ beim zweiten Maximum un-

30 Siehe Abschnitt 4.3.1.
31 Siehe Abschnitt 4.2.
32 Siehe auch Abschnitt 5.5.1.

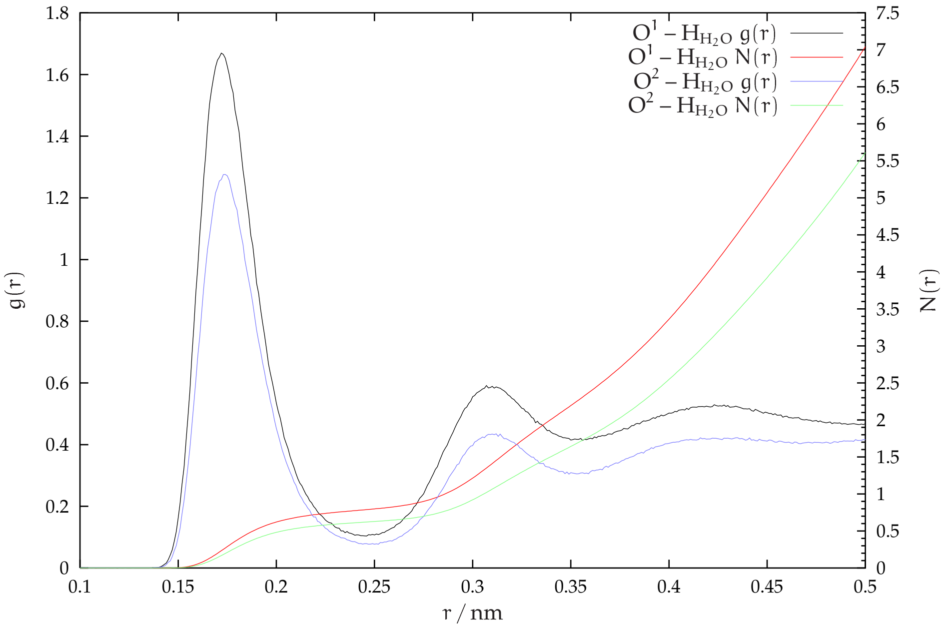
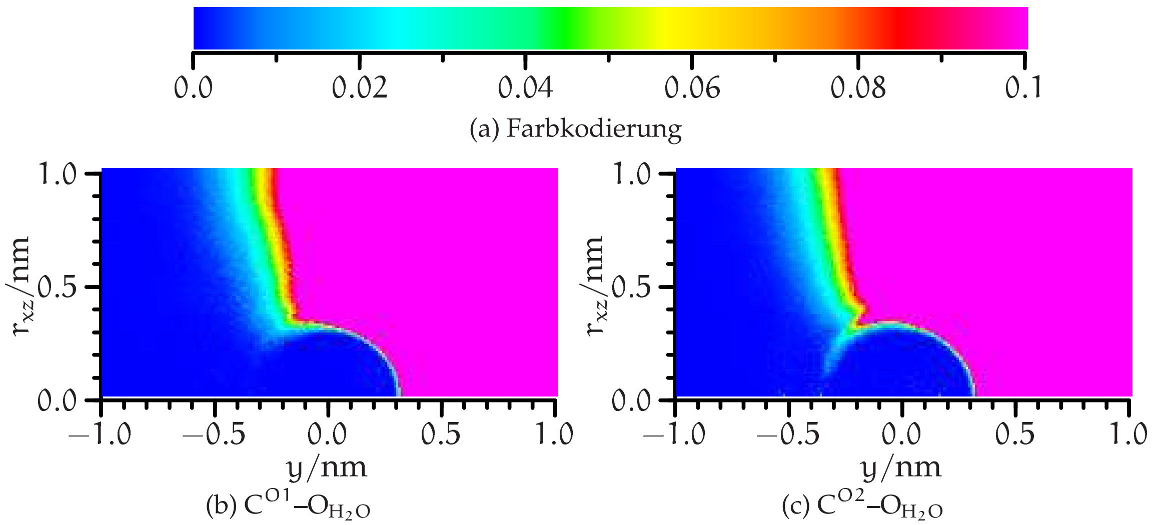


Abbildung 4.53.: Radiale Paarverteilungsfunktionen $g(r)$ und Teilchenzahl $N(r)$ für die Paare $O^1 - H_{H_2O}$ und $O^2 - H_{H_2O}$.

gefähr dem doppelten von $N(r)$ am ersten Maximum entspricht und $N(r)$ am ersten Maximum für die O_{H_2O}- und H_{H_2O}-Paarverteilungen ungefähr gleich ist, sind die Wassermoleküle überwiegend mit *einem* Wasserstoffatom zum Sauerstoffatom der Carbonylgruppe hin orientiert. Der Abstand zwischen dem ersten und zweiten Maximum beträgt ≈ 0.15 nm und liegt damit relativ nahe am H–H Abstand des Wassermoleküls, der 0.163 nm beträgt. Die Wassermoleküle sind demnach so orientiert, wie es in Abbildung 4.57(a) für die Orientierung des Wassers um die Phosphatgruppe gezeigt wurde. Eine genauere Untersuchung, welche auch die Dynamik berücksichtigt, findet sich in Abschnitt 5.5.1.

In Abschnitt 4.2 wurde die Frage aufgeworfen, ob die Wassermoleküle in signifikantem Ausmaß auch in den Alkylkettenbereich eindringen. Dies soll jetzt anhand der zylindrischen Paarverteilungsfunktion zwischen den Sauerstoffatomen des Wassers und den Carbonylkohlenstoffatomen in der Glycerinregion untersucht werden. In Abbildung 4.54 sind die erhaltenen Paarverteilungsfunktionen dargestellt. Es sollte dabei die Skala der aufgetragenen Werte für $g_{zyl}(y, r_{xz})$ beachtet werden, die von 0.0 bis 0.1 reicht. Aus diesen Abbildungen läßt sich ableiten, daß die Wassermoleküle tatsächlich nur bis zu den Carboxylgruppen im Glycerinbereich signifikant vordringen und der Bereich der Alkylketten gemieden wird (siehe aber auch Abschnitt 4.6.1).

Zur Untersuchung der Hydratation der Kopfgruppe sind in Abbildung 4.55 die ra-



(a) Farbkodierung

(b) C^{O1}–O_{H_2O}

(c) C^{O2}–O_{H_2O}

Abbildung 4.54.: Zylindrische Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ zwischen den Carbonylkohlenstoffatomen des DPPCs und dem Sauerstoffatom des Wassers.

dialen Paarverteilungsfunktionen $g(r)$ sowie $N(r)$ für die Paare P–O_{H_2O} und N–O_{H_2O} aufgetragen. Das erste auffällige Merkmal ist der große Unterschied in der Breite der beiden Paarverteilungen. Damit geht einher, daß die Anzahl der Wassermoleküle in der ersten Hydrathülle des Phosphors mit ca. 4 deutlich kleiner ist als die in der ersten Hydrathülle des Stickstoff (ca. 19). Dies liegt daran, daß die Cholingruppe der Teil des Bilayers ist, welcher die Oberfläche zur Wasserphase bildet. Unter der Annahme, daß ein Wassermolekül sich nur in der Hydrathülle eines Stickstoffatoms befindet, sind damit 60% aller Wassermoleküle in dieser Hydrathülle[33] zu finden.

Zur genaueren Untersuchung der Kopfgruppen-Hydratation sind in Abbildung 4.56 die zylindrischen Paarverteilungsfunktionen zwischen den Phosphor- bzw. Stickstoffatomen des DPPCs und den Wasser- bzw. Sauerstoffatomen des Wassers aufgetragen. Wie es für eine negativ geladene Gruppe zu erwarten ist, liegt das erste Maximum in der P–H_{H_2O}-Verteilung ca. 0.1 nm näher am Nullpunkt als das Maximum der P–O_{H_2O}-Verteilung. Das zweite Maximum in der P–H_{H_2O}-Verteilung liegt etwa 0.14 nm hinter dem ersten Maximum. Dies deutet auf eine Orientierung hin, wie sie in Abbildung 4.57(a) dargestellt ist. Demgegenüber fällt das Maximum der N–H_{H_2O}-Verteilung ungefähr mit dem Maximum der N–O_{H_2O}-Verteilung zusammen. Jedoch sind die Maxima in den Verteilungen breiter als in den entsprechenden Verteilungen des Phosphoratoms, so daß eine typische Orientierung der Wassermoleküle um das Stickstoffatom nur schwer zu ermitteln ist.

33 In Abschnitt 5.5.1 wird gezeigt, daß die Annahme nicht korrekt ist und sich 'nur' ca. 40% der Wassermoleküle in der Hydrathülle des Stickstoffs befinden.

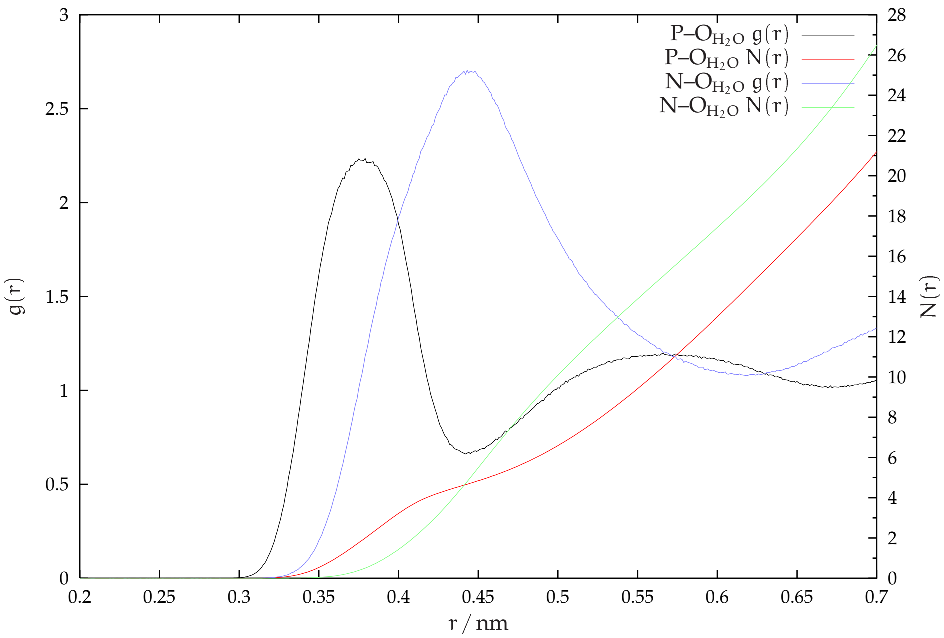


Abbildung 4.55.: Radiale Paarverteilungsfunktion $g(r)$ sowie $N(r)$ für die Paare P–O_{H_2O} und N–O_{H_2O}.

Um die Orientierung der Wassermoleküle um die Phosphor- und Stickstoffatome genauer zu untersuchen, wird die Verteilung des Winkels α zwischen dem P–O- bzw. N–O-Vektor $\mathbf{r}$ und dem Dipolmomentvektor $\mathbf{d}$ des Wasser untersucht. α ist definiert über (siehe auch Abbildung 4.58):

$$\cos(\alpha) = \mathbf{d} \cdot \mathbf{r} \tag{4.30}$$

Dabei werden bei jedem Phosphor- bzw. Stickstoffatom nur die Wassermoleküle berücksichtigt, deren Sauerstoffatome einen Maximalabstand von 0.45 nm zum entsprechenden Phosphoratom bzw. 0.6 nm zum entsprechenden Stickstoffatom besitzen. Diese Werte sind aus den P–O_{H_2O}- und N–O_{H_2O}-Paarverteilungen entnommen und entsprechen Wassermolekülen in der ersten Hydrathülle. In Abbildung 4.59 ist die Verteilung des Winkels α aufgetragen[34]. Die Verteilung von α für das Phosphoratom besitzt ein Maximum bei ca. 50°. Da der H–O–H-Gleichgewichtsbindungswinkel im verwendeten SPC/E-Wassermodell 109.47° beträgt, scheint ein Wert von $\alpha = 50°$ der in Abbildung 4.57 gezeigten Orientierung zu entsprechen, in der ein O–H-Bindungsvektor direkt auf dem P–O-Vektor liegt. Dies kann jedoch aus der in Abbildung 4.59 gezeigten Verteilung nicht geschlossen werden, da, wie in Abbildung 4.60

34 Die Verteilung ist dabei wie in Abschnitt 4.6.2, Gleichung 4.28 normiert.

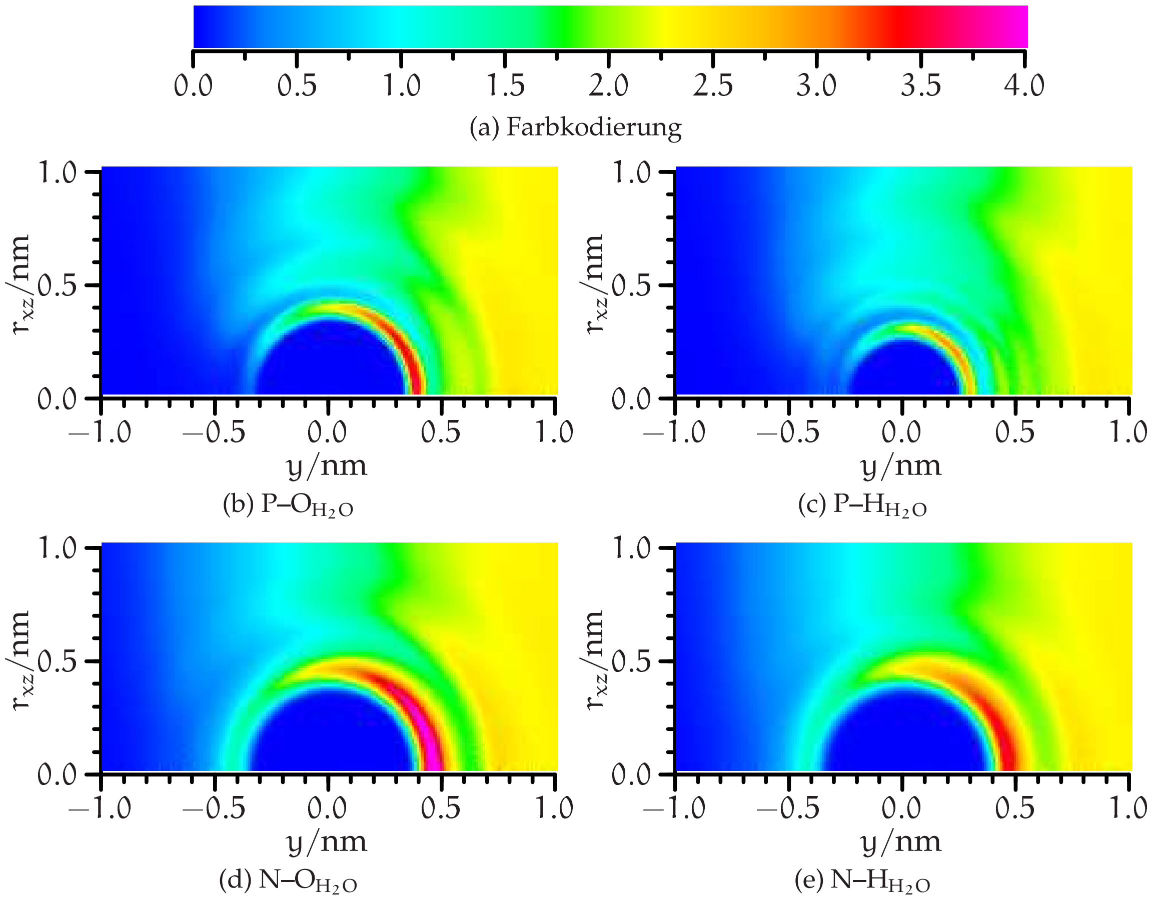
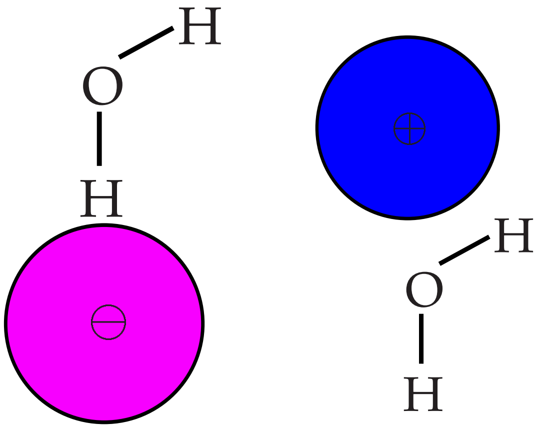


Abbildung 4.56.: Zylindrische Paarverteilungsfunktionen $g_{zyl}(y, r_{xz})$ zwischen den Phosphor- bzw. Stickstoffatomen des DPPCs und den Sauer- bzw. Wasserstoffatomen des Wassers.

veranschaulicht, durch eine Drehung des Wassermoleküls um die Achse des Dipolmoments eine andere Anordnung erhalten werden kann, in der sich die P–H-Abstände im Vergleich zur Startkonfiguration signifikant geändert haben, während α gleich geblieben ist. Sollen diese Konfigurationen unterschieden werden, so muß eine weitere Größe eingeführt werden, welche diese Konfigurationen differenziert. Klassischerweise wird hierfür der Winkel zwischen dem H–O-Vektor und dem P–O -Vektor verwendet, wobei jedoch keine Korrelation dieses Winkels mit α untersucht wird und die Resultate aus den beiden Verteilungen durch eher anschauliche Argumente interpretiert werden. In der vorliegenden Arbeit soll ein anderes Verfahren zur Anwendung kommen, da es eine direkte Abbildung des Orientierungsraumes der Wassermoleküle erlaubt. Dazu wird θ als der Winkel zwischen dem Normalenvektor der Ebene, in der $\mathbf{r}$ und $\mathbf{d}$ liegen, und dem Vektor $\mathbf{h}$, welcher die beiden Wasserstoffatome verbindet, definiert. Dieser Winkel liegt immer zwischen $0°$ und $90°$, wobei ein



(a) Phosphat (b) Cholin

Abbildung 4.57.: Schematische Darstellung einer hypothetischen Wasserorientierung um die Phosphat- und Cholingruppe des DPPCs.

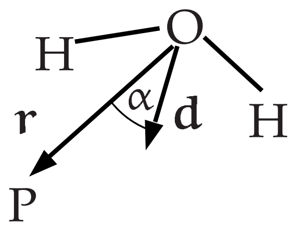


Abbildung 4.58.: Definition des Winkels α zwischen dem Vektor $\mathbf{r}$ und dem Dipolmoment $\mathbf{d}$ des Wassermoleküls.

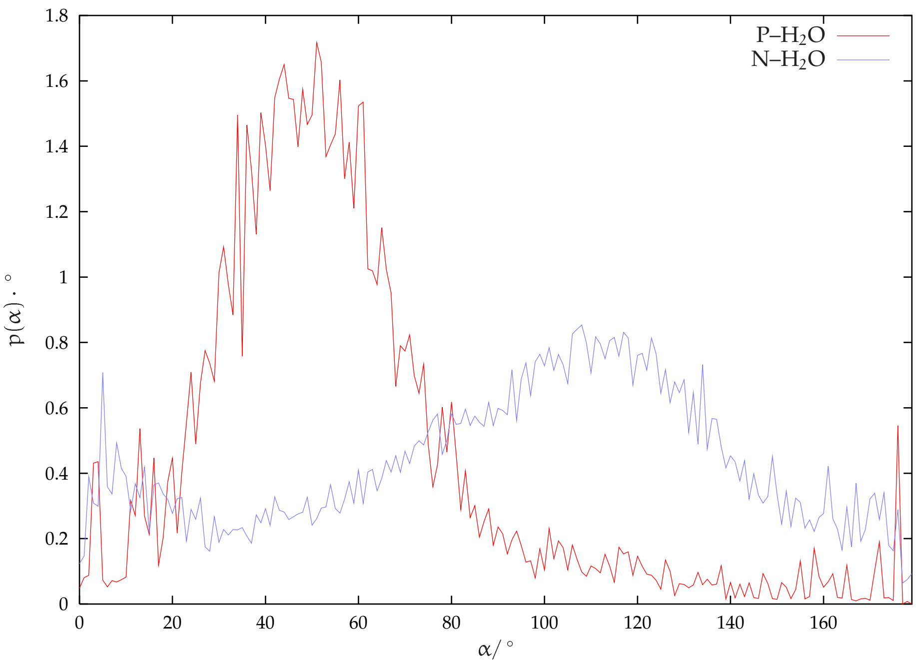


Abbildung 4.59.: Verteilung von α für die Stickstoff- und Phosphoratome des DPPCs.

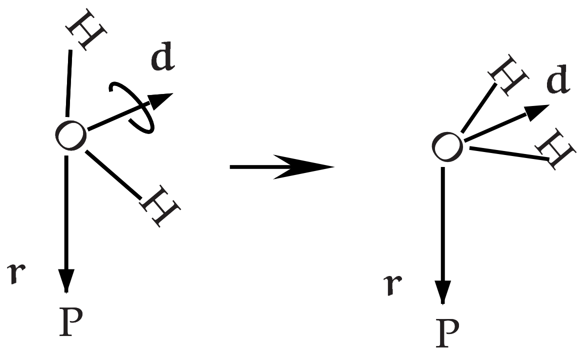
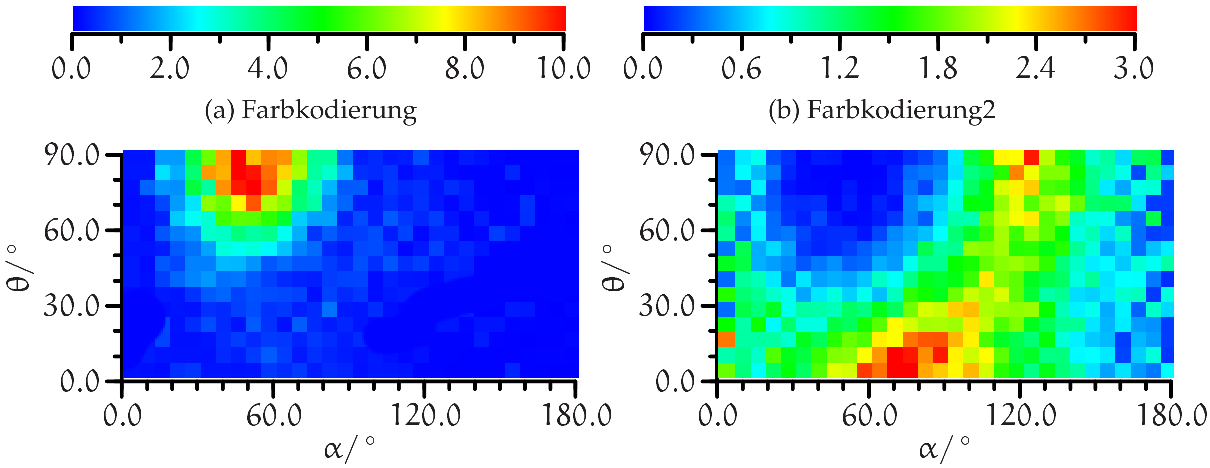


Abbildung 4.60.: Auswirkung einer Rotation um des Wassermoleküls um die Achse des Dipolmoments.

Wert von 90° der Orientierung entspricht, in der das eine H-Atom einen minimalen Abstand zum Phosphoratom besitzt und das andere einen maximalen Abstand. Bei $\theta = 0°$ sind demgegenüber die beiden Abstände gleich. In Abbildung 4.61 ist die Orientierungswahrscheinlichkeitsverteilung $p(\alpha, \theta)$ aufgetragen. Es zeigt sich, daß der



(a) Farbkodierung (b) Farbkodierung2

(c) Orientierung um die Phosphoratome (d) Orientierung um die Stickstoffatome

Abbildung 4.61.: 2-dimensionale Orientierungswahrscheinlichkeitsverteilung $p_{(\alpha,\theta)}$ für die Orientierung des Wassers in der ersten Hydrathülle der Phosphor- und Stickstoffatome.

Großteil der Wassermoleküle in einer Orientierung mit $\theta \approx 90°$ vorliegt und damit die in Abbildung 4.57(a) dargestellte Orientierung eine gute Beschreibung darstellt.

Die in Abbildung 4.59 für die Stickstoffatome aufgetragene Verteilung $p(\alpha)$ zeigt im Gegensatz zur Verteilung des Phosphors ein Maximum im Bereich $\alpha \approx 120°$ und ein schwächer ausgebildetes Maximum bei 5° bis 10°. In Abbildung 4.61(d) zeigen sich dagegen zwei Maxima bei $\alpha = 120°, \theta = 90°$ und $\alpha \approx 70°, \theta = 0°$. Das Maximum im Bereich $\alpha \approx 70°$ taucht in Abbildung 4.59 nicht auf, da hier der Anteil der Orientierungen mit größeren Werten von θ relativ klein ist. Im Vergleich zur Orientierung um das Phosphatatom fällt dabei besonders auf, daß fast alle Orientierungen mit signifikanter Wahrscheinlichkeit vorkommen. Die Orientierungen, die in Abbildung 4.61(c) dominieren, sind nur sehr gering vertreten (hier zeigt sich dann doch die positive Ladung der Cholingruppe). Die beiden Peaks in Abbildung 4.61 entsprechen der *straddling*-Orientierung des Wassers, wie sie typischerweise bei der hydrophoben Hydratation auftritt. Jedoch ist dieses Bild mit Vorsicht zu betrachten, da der größte Anteil der Wassermoleküle in *keiner* der beiden *straddling*-Orientierungen vorliegt. Es zeigt sich also, daß es *die* Orientierung des Wassers um die Cholingruppe im Gegensatz zur Phosphatgruppe nicht gibt und stattdessen eine breite Verteilung der verschiedensten Orientierungen auftritt, wobei die beiden *straddling* Orientierungen nur leicht bevorzugt werden.

4.6.4. Das Wasserstoffbrückennetzwerk

Wassermoleküle zeichnen sich durch eine ausgeprägte Fähigkeit aus, *Wasserstoffbrükkenbindungen* untereinander auszubilden. Um das Netzwerk der Wasserstoffbrückenbindungen im simulierten System zu untersuchen, muß zuerst ein genaues Kriterium für das Vorliegen einer solchen Bindung zwischen dem Wasserstoffatom eines Wassermoleküls und dem Sauerstoffatom eines anderen Wassermoleküls gefunden werden. Dabei ist zu beachten, daß ein solches Kriterium immer einer gewissen Willkür unterliegt und es *die* Definition einer Wasserstoffbrückenbindung nicht gibt. In der Literatur sind verschiedene Definitionen vorgeschlagen worden, welche geometrische, energetische oder gemischt geometrisch-energetische Kriterien für das Vorliegen einer Wasserstoffbrückenbindung anlegen. In dieser Arbeit wird eine aus geometrischen und energetischen Kriterien zusammengesetzte Definition analog zu Geiger [161–166] und Paschek [167] verwendet. Dazu werden zuerst für jedes Wassermolekül i die Wassermoleküle j ermittelt, für die der Sauerstoff–Sauerstoff-Abstand einen Maximalwert von 0.35 nm besitzt. Nun wird die Wechselwirkungsenergie zwischen i und j bestimmt. Anschließend wird von den vier *intermolekularen* O–H-Paaren dasjenige ausgewählt, welches den geringsten O–H-Abstand aufweist. Gehört das Wasserstoffatom dieses Paares zum Molekül i so wird dies für das entsprechende Wasserstoffatom vermerkt, gehört dagegen das Sauerstoffatom des Paares zu i, wird dies für das Sauerstoffatom vermerkt. Die Energien $E_{H1,i,j}$ zwischen den entsprechenden Wassermolekülen werden dabei ebenfalls abgespeichert, sowie der Maximalwert aller j Energien als $E_{H1,i}$. Im folgenden bezeichnet $n_{H1,i}$ die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen, in denen das erste Wasserstoffatom des Moleküls i ($H1$) als Akzeptor auftritt, und $E_{H1,i,j}$ die Wechselwirkungsenergie mit dem Wassermolekül, welche die j-te Wasserstoffbrückenbindung mit $H1$ bildet. Analog ist $n_{H2,i}$ und $E_{H2,i,j}$ definiert. $n_{O,i}$ ist die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen, in denen das Sauerstoffatom des Moleküls i als Donor auftritt, und $E_{O,i,j}$ sind die entsprechende Wechselwirkungsenergie. Ist $n_{H1,i}$ bzw. $n_{H2,i}$ gleich 1, so wird von einer *linearen* Wasserstoffbrückenbindung von $H1$ bzw. $H2$ gesprochen, während ein Wert von 2 eine *gegabelte* Brückenbindung anzeigt. Höhere Werte von $n_{H1,i}$ und $n_{H2,i}$ kommen praktisch nicht vor und werden darum im folgenden nicht beachtet. Für den Sauerstoff wird diese Unterscheidung in lineare und gegabelte Wasserstoffbrückenbindungen nicht vorgenommen. Aus den Werten von $n_{H1,i}$, $n_{H2,i}$, $n_{O,i}$, $E_{H1,i}$, $E_{H2,i}$ und $E_{O,i}$ werden anschließend in Abhängigkeit von der y-Koordinate der Sauerstoffatome der Wassermoleküle verschiedene Hilfsgrößen berechnet:

$$\begin{aligned} p_{1L}(y, E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \big(&\Delta(n_{H1,i} = 1 \wedge n_{H2,i} = 0 \wedge E_{H1,i} \leq E)+ \\ &\Delta(n_{H1,i} = 0 \wedge n_{H2,i} = 1 \wedge E_{H2,i} \leq E)\big) \end{aligned} \tag{4.31}$$

$$p_{2L}(y,E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \left(\Delta(n_{H1,i} = 1 \wedge n_{H2,i} = 1 \wedge E_{H1,i} \leq E \wedge E_{H2,i} \leq E)\right) \tag{4.32}$$

$$\begin{aligned} p_{1G}(y,E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \big(&\Delta(n_{H1,i} = 2 \wedge n_{H2,i} = 0 \wedge E_{H1,i} \leq E)+ \\ &\Delta(n_{H1,i} = 0 \wedge n_{H2,i} = 2 \wedge E_{H2,i} \leq E)\big) \end{aligned} \tag{4.33}$$

$$p_{2G}(y,E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \left(\Delta(n_{H1,i} = 2 \wedge n_{H2,i} = 2 \wedge E_{H1,i} \leq E \wedge E_{H2,i} \leq E)\right) \tag{4.34}$$

$$\begin{aligned} p_{LG}(y,E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \big(&\Delta(n_{H1,i} = 2 \wedge n_{H2,i} = 1 \wedge E_{H1,i} \leq E \wedge E_{H2,i} \leq E)+ \\ &\Delta(n_{H1,i} = 1 \wedge n_{H2,i} = 2 \wedge E_{H1,i} \leq E \wedge E_{H2,i} \leq E)\big) \end{aligned} \tag{4.35}$$

Die Summation läuft dabei immer über Indizes der Wassermoleküle, deren y-Koordinate des Sauerstoffatoms zwischen y und $y + \Delta y$ liegt, und $N(y)$ ist die entsprechende Anzahl der Wassermoleküle. $\Delta(b)$ ist eine Funktion, welche den Wert 1 annimmt, wenn die Aussage b wahr ist und ansonsten den Wert 0 hat. $p_{1L}(y,E)$ ist demnach der Anteil an Wassermolekülen im Bereich y bis $y + \Delta y$, die als Akzeptor nur eine lineare Bindung ausbilden, wobei eine Wasserstoffbrückenbindung zwischen den zwei Molekülen nur dann gezählt wird, wenn die elektrostatische Wechselwirkungsenergie zwischen ihnen nicht mehr als E beträgt. Analog ist $p_{2L}(y,E)$ der Anteil an Wassermolekülen, die als Akzeptor genaue zwei lineare Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. $p_{1G}(y,E)$ und $p_{2G}(y,E)$ sind die entsprechenden Werte für die gegabelten Bindungen, und $p_{LG}(y,E)$ ist der Anteil, bei dem eine gegabelte und eine lineare Bindung gefunden werden.

In Abbildung 4.62 sind die entsprechenden Werte als Funktion von y bei einem vorgegebenen Wert von $E = 0$ aufgetragen. Wie erwartet, dominieren Wassermoleküle mit zwei linearen Wasserstoffbrückenbindungen im bulk-Bereich. Aber auch Wassermoleküle mit einer linearen und einer gegabelten Wasserstoffbrücke sind noch deutlich vertreten. Für Wassermoleküle, die sich in der Nähe des Bilayers aufhalten ($y \approx 2.7$ nm), ist das Bild recht ähnlich, jedoch hat sich der Anteil der Moleküle mit zwei linearen Wasserstoffbrückenbindungen leicht auf Kosten der Moleküle mit einer linearen und einer gegabelten Bindung erhöht. Dies kann durch die leicht abnehmende Dichte in diesem Bereich erklärt werden. Beim weiteren Eindringen der Wassermoleküle in den Bilayer sinkt $p_{2L}(y,0)$. Allerdings ist auch weit im Inneren des Bilayers der Anteil der Wassermoleküle mit zwei linearen Brückenbindungen noch

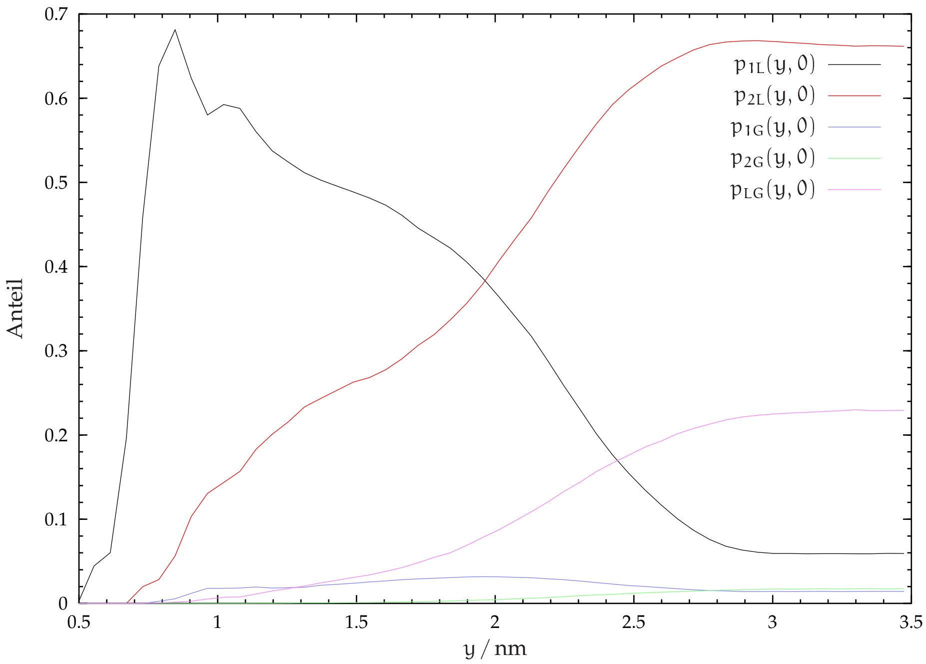


Abbildung 4.62.: $p_{1L}(y, 0)$, $p_{2L}(y, 0)$, $p_{1G}(y, 0)$, $p_{2G}(y, 0)$ und $p_{LG}(y, 0)$ (Die Definition der Größen ist im Text angegeben).

signifikant. Auch der Anteil der Wassermoleküle mit einer linearen und einer gegabelten Brückenbindung nimmt zum Bilayerinneren stark ab. Dagegen nimmt der Anteil der Moleküle mit genau einer linearen Bindung deutlich zu. Dies ist auf Grund der geringen Wasserdichte im Bilayer auch zu erwarten. Interessant ist der Verlauf von p_{1G}, welcher im Bereich $2.5\,\text{nm} \leq y \leq 2.0\,\text{nm}$ zum Bilayerinneren ansteigt, um dann für kleinere y-Werte wieder leicht abzufallen. Dieses Verhalten läßt sich dadurch erklären, daß ein Wasserstoffatom pro Wassermolekül bei der Hydratation der Phosphatgruppe nicht mehr für weitere Wasserstoffbrückenbindungen zu Verfügung steht und in diesem Bereich daher überdurchschnittlich viele Wassermoleküle mit nur einem in einer Brückenbindung involvierten Wasserstoffatom auftreten. Dies ist auch an dem sehr steilen Anstieg von $p_{1L}(y, 0)$ in diesem Bereich zu erkennen.

In Abbildung 4.63 sind die Anteile der Wassermoleküle mit keiner bis acht Wasserstoffbrückenbindungen aufgetragen, wobei nicht zwischen Donor- und Akzeptorbindungen unterschieden wird. Die Anteile werden als $p_{NAD}(y, E)$ bezeichnet, wobei **N** den Anteil der Wassermoleküle mit genau N Wasserstoffbrückenbindungen angibt. Wie zu erwarten, ist auch hier der Trend zu erkennen, daß die Anteile mit großem Wert von **N** zur Mitte des Bilayers hin abfallen und die Anteile mit kleinem **N** ansteigen. Auffällig ist hierbei, daß am Maximum von $p_{3AD}(y, 0)$ sich die Kurven von $P_{4AD}(y, 0)$ und $p_{2AD}(y, 0)$ sowie $p_{5AD}(y, 0)$ und $p_{1AD}(y, 0)$ schneiden. Dies bedeu-

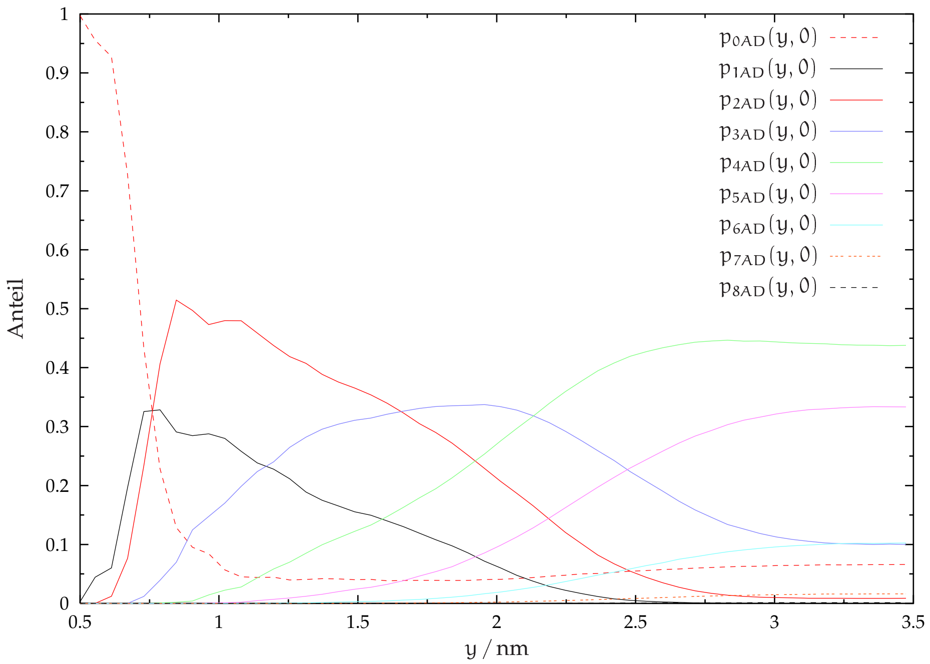


Abbildung 4.63.: Anteil von Wassermolekülen mit 0 bis 8 Wasserstoffbrückenbindungen.

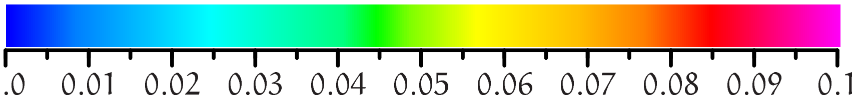
tet, daß Wassermoleküle in diesem Bereich durchschnittlich drei Wasserstoffbrückenbindungen ausbilden. In diesem Bereich ist das Maximum der Phosphatverteilung zu finden und wie in Abschnitt 4.6.2 gezeigt wurde, zeigt ein Wasserstoffatom der Wassermoleküle um diese Gruppe zur Phosphatgruppe und ist damit nicht für Wasserstoffbrückenbindungen zu anderen Wassermolekülen verfügbar. Eine Anzahl von drei Wasserstoffbrückenbindungen entspricht dann einem idealen, 2-dimensionalen Wassernetzwerk um die Phosphatgruppe. Der große Anteil von Wassermolekülen mit mehr oder weniger Brückenbindungen zeigt an, daß das ideale Netzwerk jedoch nicht nur angenähert ausgebildet wird. Auch $p_{0AD}(y, 0)$, der Anteil von Wassermolekülen ohne Wasserstoffbrückenbindung, zeigt ein interessantes Verhalten. In der bulk-Phase liegt er bei ca. 0.07 und fällt dann bis $y \approx 1.2$ nm leicht ab, um dann stark anzusteigen. Der Absolutwert ist jedoch selbst bei $y \approx 0.7$ nm mit 0.1 noch sehr gering, steigt für kleine Werte von y jedoch sprunghaft an. Der Anteil von Wassermolekülen mit nur einer Brückenbindung ist ebenfalls erst ab $y \approx 0.5$ nm dominierend, während im Bereich $0.5\,\text{nm} < y < 1.5\,\text{nm}$ der Anteil der Moleküle mit zwei Brückenbindungen deutlich überwiegt. Dies ist ein weiterer Hinweis auf die in Abschnitt 4.6.3 postulierte Bildung von Wasseraggregaten in diesem Bereich.

Bislang wurden die Anteile der verschiedenen wasserstoffbrückengebundenen Wassermoleküle nur für einen festgelegten Wert von $E = 0$ betrachtet. Es ist jedoch auch von Interesse, inwieweit die Anteile von E abhängen. Dies soll im folgenden untersucht werden. Dazu werden zuerst die Funktionen $p_L(y, E)$ und $p_G(y, E)$ definiert:

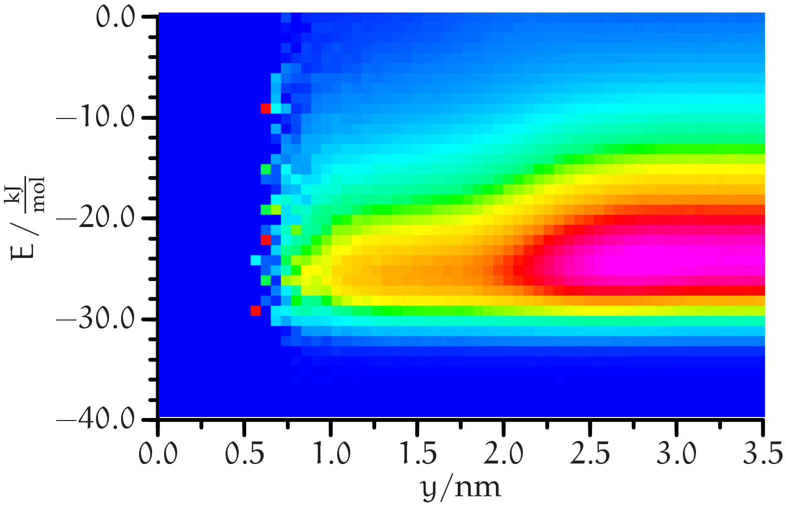
$$p_L(y, E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \big(\Delta(n_{H1,i} = 1 \wedge E - \Delta E < E_{H1,i} \leq E) + \Delta(n_{H2,i} = 1 \wedge E - \Delta E < E_{H2,i} \leq E)\big) \tag{4.36}$$

$$p_G(y, E) = \frac{1}{N(y)} \sum_i \big(\Delta(n_{H1,i} = 2 \wedge E - \Delta E < E_{H1,i} \leq E) + \Delta(n_{H2,i} = 2 \wedge E - \Delta E < E_{H2,i} \leq E)\big) \tag{4.37}$$

$P_L(y, E)$ ist die durchschnittliche Anzahl von linearen Wasserstoffbrückenbindungen pro Wassermolekül, deren Energie zwischen $E - \Delta E$ und E liegt. Der Parameter ΔE gibt die Auflösung von $P_L(y, E)$ an und wird in dieser Arbeit zu 1kJ mol^{-1} gesetzt. Analog ist $P_G(y, E)$ die durchschnittliche Anzahl von gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen pro Molekül im Energiebereich $E - \Delta E$ bis E. $p_L(y, E)$ ist in Abbildung 4.64 für den Energiebereich zwischen -40 kJ mol^{-1} und 0 aufgetragen. Das Maximum von



(a) Farbkodierung



(b) $p_L(y, E)$

Abbildung 4.64.: $P_L(y, E)$ als Funktion von y und E.

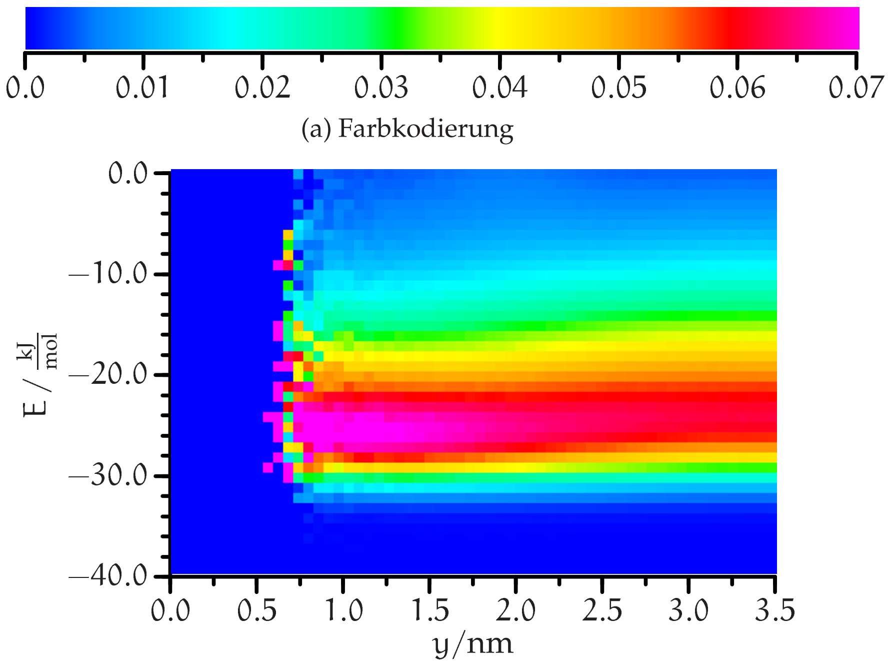
$p_L(y,E)$ für einen vorgegebenen Wert von y liegt dabei für große Werte von y bei ca. $-24\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$, während es für kleine Werte von y (zwischen 1.0 und 1.5 nm) bei ca. $-26\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ liegt. Auffällig ist auch die Tatsache, daß $p_L(y,E)$ für Werte von E im Bereich $-10\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ bis 0 für große Werte von y bzw. im Bereich $-16\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ bis 0 für kleine Werte von y sehr gering ist. Schwache Wasserstoffbrückenbindungen werden demnach nicht sehr häufig ausgebildet. Auf Grund der Tatsache, daß die Anzahl der linearen Wasserstoffbrückenbindungen pro Wassermolekül im bulk-Bereich auf Grund der größeren Wasserdichte jedoch deutlich größer ist als im Inneren des Bilayers, soll im folgenden auch noch der *relative* Anteil der linearen Brückenbindungen der verschiedenen Energien untersucht werden. Dazu wird eine Funktion $p_{L,rel}(y,E)$ wie folgt definiert:

$$p_{L,rel}(y,E) = p_L(y,E) \Big/ \sum_{i=-\infty}^{0} p_L(y, i\cdot\Delta E) \tag{4.38}$$

$p_{L,rel}(y,E)$ ist demnach auf die Anzahl von Wasserstoffbrückenbindungen mit $E \leq 0$ für den vorgegebenen Wert von y normiert. Das Ergebnis ist in Abbildung 4.65 aufgetragen. Dort zeigt sich deutlich, daß das Maximum der relativen Verteilung für kleinere Werte von y im Vergleich zu größeren Werten von y zu niedrigen Energien verschoben ist. Im Inneren des Bilayers werden also stärkere Wasserstoffbrückenbindungen ausgebildet als im bulk-Bereich. Dies ist damit zu erklären, daß im Inneren der Membran auf Grund der geringen Wasserdichte nur wenige Möglichkeiten zur Bildung von Wasserstoffbrückenbindungen mit anderen Wassermolekülen bestehen. Während im bulk-Bereich eine schwächere Wasserstoffbrückenbindung durch die Möglichkeit der Wassermoleküle, dafür die Gesamtzahl der Bindungen zu erhöhen, ausgeglichen werden kann, ist dies im Bilayerinneren nicht gegeben.

Abschließend soll noch $p_G(y,E)$ als Funktion von y und E betrachtet werden. Diese Funktion ist in Abbildung 4.66 dargestellt. Im Gegensatz zu den linearen Bindungen treten gegabelte Wasserstoffbrückenbindungen nur für relativ große Werte von E in signifikantem Ausmaß auf[35]. Auf Grund der geringen Anzahl von gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen im Inneren des Bilayers läßt sich eine analog zu $p_{L,rel}(y,E)$ definierte relative Verteilung $p_{G,rel}(y,E)$ von gegabelten Bindungen nicht sinnvoll auswerten, da die statistische Streuung zu groß ist.

35 Es soll noch einmal darauf hingewiesen werden, daß eine gegabelte Wasserstoffbrückenbindung nur dann in $p_G(y,E)$ gezählt wird, wenn *sowohl* die Energie zwischen dem Akzeptorwassermolekül und dem ersten Donatorwassermolekül *als auch* die Wechselwirkungsenergie mit dem zweiten Donatorwassermolekül kleiner oder gleich E ist. Es ist also durchaus nicht auszuschließen, daß eine der beiden Wechselwirkungsenergien deutlich unter E liegt.



(a) Farbkodierung

(b) $p_{L,rel}(y, E)$

Abbildung 4.65.: $p_{L,rel}(y, E)$ als Funktion von y und E.

4.7. Strukturelle Größen des Gesamtsystems

4.7.1. Profil der Elektronendichte

Eine durch Röntgenbeugungsexperimente zu erhaltende Größe ist das Elektronendichteprofil des System als Funktion der y-Koordinate. Damit bietet sich eine gute Gelegenheit zur Überprüfung der Simulation. Eine dabei auftretende Schwierigkeit ist, daß zur Bestimmung der Elektronendichte aus der Simulation die Elektronendichteverteilung um die einzelnen Atome bekannt sein muß. Eine Lösung des Problems besteht darin, die wahren Elektronendichten durch dreidimensionale Gaußverteilungen mit einer Breite von $\sigma/2$ zu approximieren[36]. Dieser Ansatz wurde schon in früheren Simulationen erfolgreich angewandt (z.B. [108]). Eine andere Methode besteht darin, daß Problem zu ignorieren und mit den Punktladungen[37] zu operie-

36 σ ist dabei der entsprechende Lennard-Jones-Parameter des Atoms.

37 Dabei besteht zum einen die Möglichkeit, die Partialladungen zur Kernladungszahl der Atome zu addieren oder mit den reinen Kernladungszahlen zu rechnen. Es hat sich jedoch gezeigt, daß die Unterschiede zwischen beiden Methoden nur sehr gering sind.

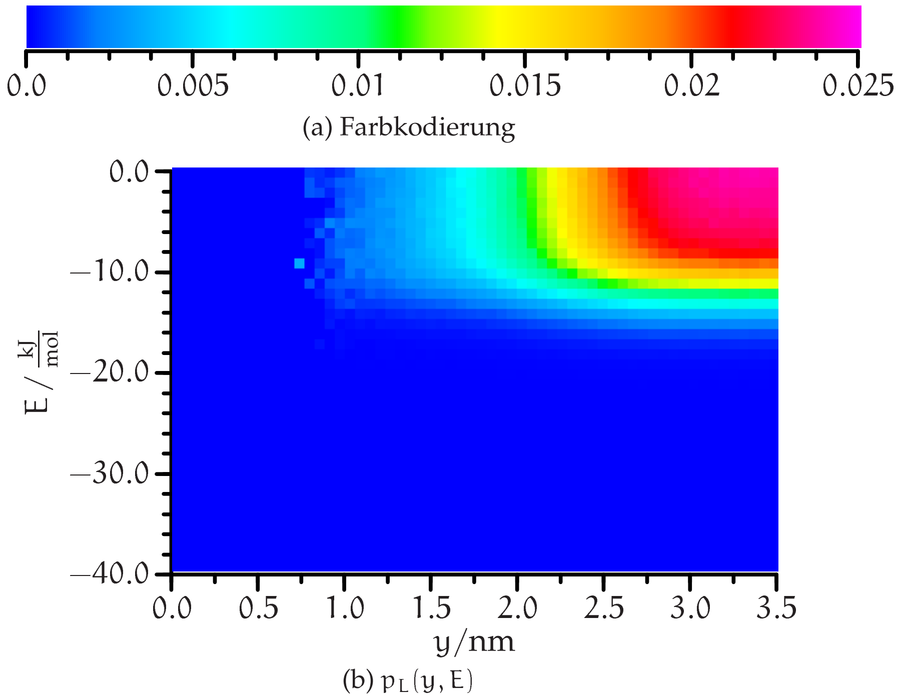


Abbildung 4.66.: $p_G(y, E)$ als Funktion von y und E.

ren, wobei darauf vertraut wird, daß die Mittelung über die Konfigurationen eine zur obigen Methode analoge Elektronendichteverteilung liefert. Auf Grund der Einfachheit der letzten Methode und ihrer gezeigten Praktikabilität [135, 136] wird sie in dieser Arbeit verwendet. Die gewählte Auflösung der Elektronendichte $\rho_e(y)$ beträgt 0.05 nm und ist einerseits klein genug, um die auftretenden Strukturen gut auflösen zu können, und andererseits groß genug, um für eine ausreichende Mittelung der Punktladungen zu sorgen. In Abbildung 4.67 ist die erhaltene Elektronendichte mit einer von Nagle et al. [7] experimentell bestimmten Elektronendichteverteilung aufgetragen. Da die Strukturbestimmung an einem voll hydratisierten System zu großen experimentellen Problemen führt, wurden die Röntgenbeugungsdaten bei nicht vollständiger Hydratation ermittelt. Es wird jedoch davon ausgegangen, daß die Struktur der Membran beim untersuchten Hydratationsgrad nicht wesentlich von der einer voll hydratisierten Membran abweicht. Außerdem wurde eine Korrektur der experimentellen Daten durchgeführt, welche Membranundulationen eliminieren soll. Die unkorrigierte Elektronendichte ist ebenfalls in Abbildung 4.67 dargestellt.

Die Übereinstimmung der aus der Simulation erhaltenen Daten ist recht gut. Während der grundsätzliche Verlauf mit der Lage der Minima, Maxima und Wendepunkte gut beschrieben wird, ist die Höhe der Maxima und Minima deutlich verschieden. So er-

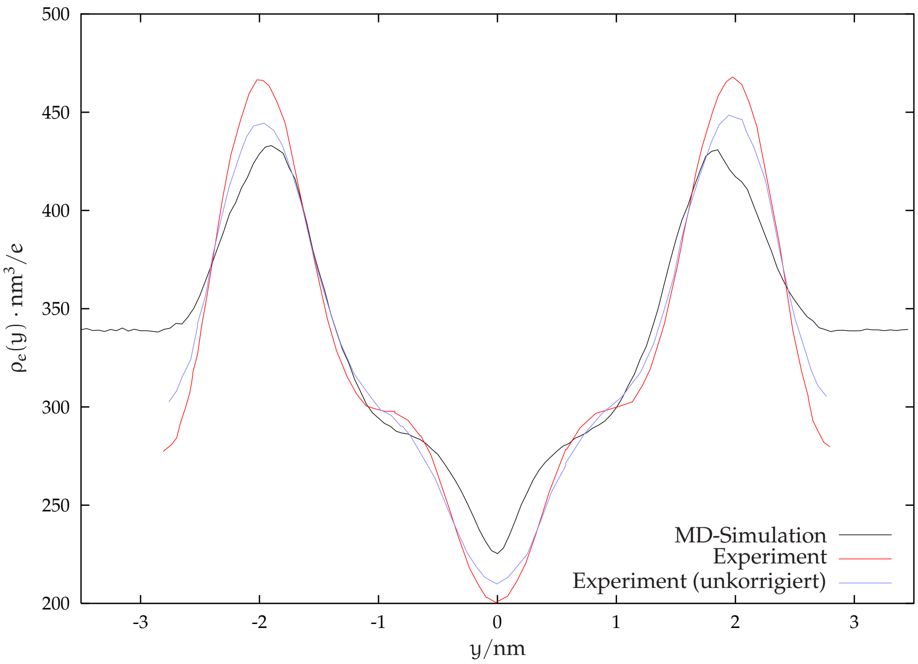


Abbildung 4.67.: Experimentelle und aus der Simulation erhaltene Elektronendichte $\rho_e(y)$.

gibt sich der *head-to-head*-Abstand X_{HH} zwischen den beiden Maxima im Experiment zu 3.96 nm und in der Simulation zu 3.81 nm. Die in der MD-Simulation auftretende Strukturierung im Bereich des Maximums wird in der experimentell bestimmten Elektronendichte nicht gefunden. Dabei muß jedoch auch beachtet werden, daß die Auflösung der experimentell erhaltenen Elektronendichteprofile mit ca. 0.3 nm bis 0.7 nm [168] deutlich geringer ist als die durch Auswertung der MD-Simulation erhaltene Elektronendichteverteilung. Außerdem kann die geringere Höhe der Maxima in der Simulation durch das Eindringen von mehr Wassermolekülen in diesen Bereich erklärt werden, welche die Elektronendichte dort signifikant verringern würden.

Die Übereinstimmung mit der unkorrigierten Elektronendichteverteilung ist etwas besser. Da in die Elektronendichteverteilung der simulierten Membran auch keine Korrekturen für die Undulationen eingehen, ist dies zu erwarten. Auf Grund der relativ geringen Größe des Systems und der damit verbundenen Einschränkung für die möglichen Wellenvektoren der Undulationen, sowie der Abhängigkeit der Undulationen von der Oberflächenspannung sollte die bessere Übereinstimmung jedoch nicht überbewertet werden.

4.7.2. Elektrostatisches Membranpotential

Da das Gesamtsystem in y-Richtung nicht homogen ist und mit den Wassermolekülen und den zwitterionischen Kopfgruppen der DPPC-Moleküle starke Dipole vorliegen, liegt die Vermutung nahe, daß das elektrostatische Potential der Membran eine Funktion der y-Koordinate ist. Zur Berechnung des elektrostatischen Potentials (in diesem Fall auch als Dipolpotential bezeichnet) wird zweckmäßigerweise von der Poisson-Gleichung ausgegangen:

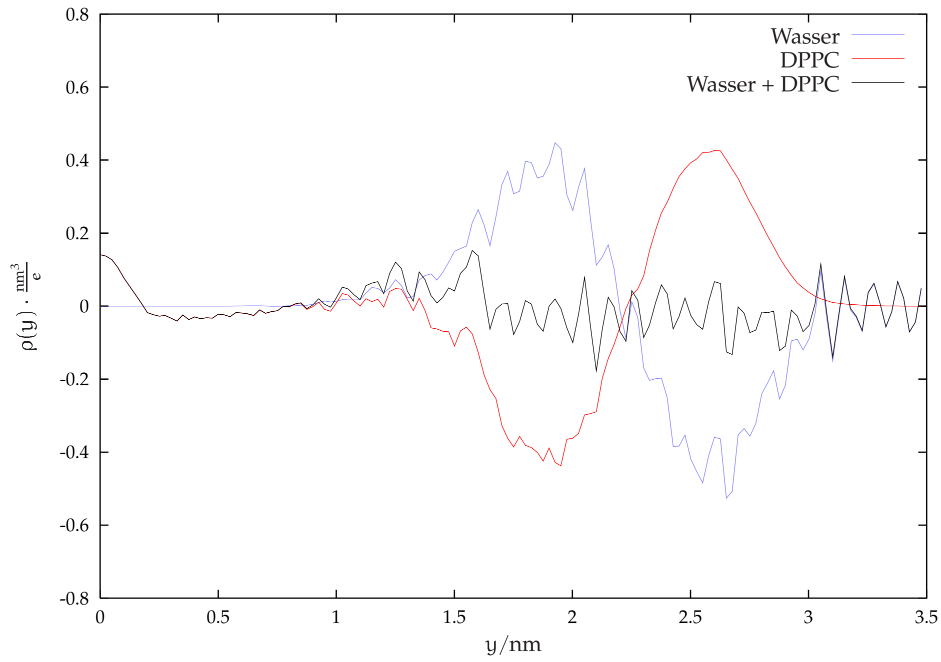
$$-\epsilon_0 \Delta^2 \phi(\mathbf{r}) = \rho(\mathbf{r}) \tag{4.39}$$

$\phi(\mathbf{r})$ ist dabei das elektrostatische Potential und $\rho(\mathbf{r})$ die Ladungsdichte am Ort $\mathbf{r}$. Im betrachteten System sollten $\phi(\mathbf{r})$ und $\rho(\mathbf{r})$ nicht von der x- und z-Koordinate abhängen[38]. Damit bleibt also nur die explizite Abhängigkeit von y und $\phi(y)$ ergibt sich zu:

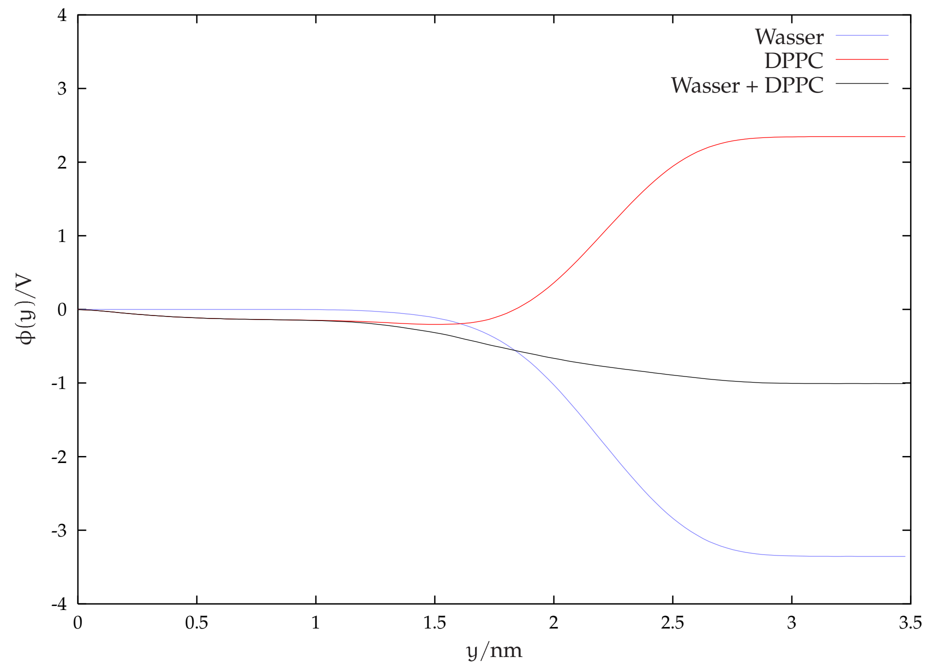
$$\phi(y) = -\frac{1}{\epsilon_0} \int_0^y \int_0^{y'} \rho(y'') dy'' dy' \tag{4.40}$$

Die Wahl des Potentialnullpunktes ist wie immer willkürlich und wird hier durch $\phi(0) = 0$ definiert. Durch Gleichung 4.40 kann nun mit Hilfe der Approximation der Integration durch Summen über kleine Bereich Δy das mittlere elektrostatische Potential $\phi(y)$ der Wassermoleküle in der Simulation erhalten werden. An dieser Stelle soll auch das durch die DPPC-Moleküle hervorgerufene Potential bestimmt werden, da es die Wasserorientierung und damit dessen Potential entscheidend beeinflußt. Abbildung 4.68(a) zeigt die erhaltenen Ladungsdichten als Funktion von y. Eine auf den ersten Blick überraschende Eigenschaft der Ladungsdichte von Wasser ist der große Bereich in dem sie ausschließlich positiv bzw. negativ ist. Dieser Bereich ist bis zu einem Nanometer groß. Da die Ladungen in den Wassermolekülen nicht getrennt werden können, stellt sich die Frage, wie ein solch großer Bereich existieren kann, in dem mehr positive Ladungen als negative bzw. umgekehrt auftreten. Denn in der Umgebung jeder negativen Ladung des Sauerstoffatoms befinden sich die beiden positiven Ladungen der Wasserstoffatome. Und wenn die Dichte der Sauerstoffatome in einem Bereich erhöht ist, weil die Wasserstoffatome der Moleküle in einem anderen Bereich liegen, so muß doch außerhalb dieses Bereichs das Potential wegen der überhöhten Dichte der Wasserstoffatome positiv sein. Ausgehend von dieser Argumentation sollte der ausschließlich positive oder negative Bereich nicht viel größer sein als die O–H-Bindungslänge von 0.1 nm. In Abbildung 4.69 ist exemplarisch gezeigt, daß die obige Begründung nicht korrekt ist. Zwischen der oberen und unteren gestrichelten Linie ist die Ladungsdichte *immer* negativ, da die Anzahl an Wasserstoffatomen in jeder Ebene immer um eins kleiner ist als die doppelte Anzahl an Sauerstoffatomen und $q_H = -2q_O$ gilt. Die nicht dargestellten Wassermoleküle werden dabei als gleichverteilt in Bezug auf ihre Orientierung angenommen. Durch Hinzufügen immer neuer, spezifisch orientierter Wassermoleküle läßt sich dieser Bereich

38 Dies gilt jedenfalls, wenn $\phi(\mathbf{r})$ und $\rho(\mathbf{r})$ als zeitgemittelte Werte verstanden werden.



(a) Ladungsdichte $\rho(y)$



(b) Elektrostatisches Potential $\phi(y)$

Abbildung 4.68.: Ladungsdichte $\rho(y)$ und elektrostatisches Potential $\phi(y)$ für Wasser, DPPC und das Gesamtsystem.

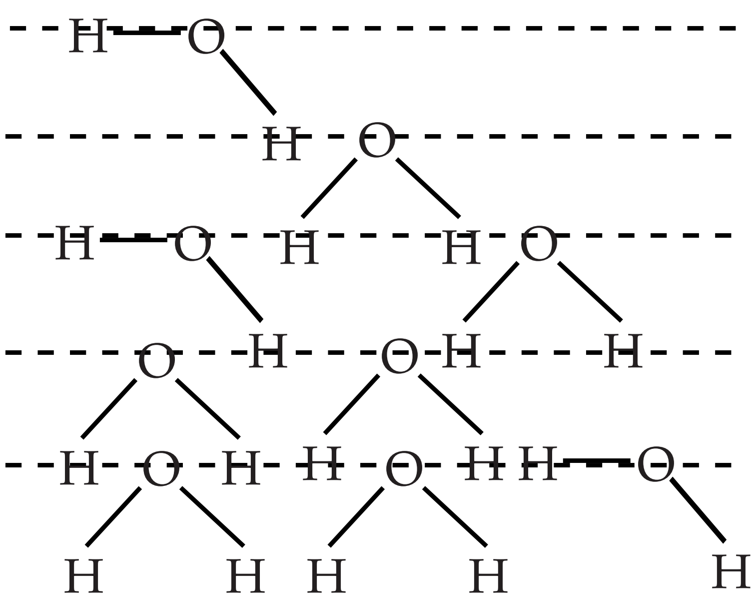


Abbildung 4.69.: Veranschaulichung eines breiten Bereichs negativer Ladungsdichte in der Wasserschicht.

so lange erweitern, bis alle Wassermoleküle in einem Volumenelement die benötigte Orientierung annehmen. Da die maximale Ladungsdichte mit $\approx 0.6\, e \cdot \mathrm{nm}^{-3}$ jedoch nur vergleichsweise gering ist[39], muß die Abweichung von der Gleichverteilung im simulierten System nur recht moderat sein. Die Bestätigung dieser Beschreibung ist Abbildung 4.48 zu entnehmen. Ab $y \approx 3.0$ nm orientieren sich die Wassermoleküle immer mehr in einer $\theta = 180°$ Orientierung, die wie Abbildung 4.69 zeigt zu einer negativen Ladungsdichte führt. Es soll hier betont werden, daß nur der *Anstieg* der $\theta = 180°$ Orientierung den breiten Bereich mit einer negativen Ladungsdichte erzeugt. Analog erzeugt ein Abfall der $\theta = 180°$ Orientierungen eine positive Ladungsdichte. Dies ist gut beim Vergleich der Abbildungen 4.68(a) und 4.48 zu erkennen. Ab $y \approx 2.2$ nm nimmt die Anzahl der Orientierungen mit einem kleinen Wert für θ zu und gleichzeitig wird die Ladungsdichte ab $y \approx 2.2$ nm positiv. Wie in Abbildung 4.68(a) deutlich zu sehen ist, sind die Ladungsdichten des Wassers und DPPCs entgegengesetzt und heben sich nahezu auf. Da, wie in Abschnitt 5.5.4 gezeigt wird, die Umorientierung des Wassers deutlich schneller als die der Kopfgruppe des DPPCs ist, wird die Ladungsverteilung des Wassers also vom DPPC 'aufgezwungen'.

In Abbildung 4.68(b) ist das aus den Ladungsdichten erhaltene elektrostatische Potential $\phi(y)$ aufgetragen. Auch hier heben sich die Anteile des Wassers und des Lipids *nahezu* auf. Dabei ergeben die Wassermoleküle ein negatives und die DPPC-

39 Bei eine Dichte von $1\,\mathrm{g\,cm}^{-3}$ befinden mehr als 30 Wassermoleküle in einem Volumen von $1\,\mathrm{nm}^3$.

Moleküle ein (überwiegend) positives Potential, welches jedoch das negative Potential des Wassers nicht ganz aufwiegen kann. Das Bilayerinnere besitzt demnach ein im Vergleich zum Bereich des bulk-Wassers positives Potential. Dies ist ein Ergebnis, daß in den meisten anderen Simulation von Phospholipidmembranen erhalten wurde (eine Ausnahme ist [141]). Die Größe des Potentialunterschiedes beträgt ≈ 1.0V. Dieser Wert ist vergleichbar mit den aus anderen Simulationen erhaltenen Werten (z.B. 0.6V in [135][40], 0.95V in [136]; jedoch 0.13V in [112][41]). Das Membranpotential wurde auch experimentell untersucht und es wurden Werte zwischen -0.227V [169] und -0.575V [135] ermittelt. Ein direkter Vergleich der experimentellen Potentiale mit denen aus der MD-Simulation ist jedoch schwierig, da das Dipolpotential der atomaren Struktur des Systems nicht gerecht wird. So ist das in [169] angegebene Potential aus der unterschiedlichen Leitfähigkeit der Membran für die strukturell sehr ähnlichen, hydrophoben Ionen $TPhB^-$ und $ThPhAs^+$[42] ermittelt[43]. Auf Grund des im Vergleich zur bulk-Wasser Phase positiven Potentials sollte die Leitfähigkeit der $TPhB^-$-Ionen größer sein als die der $TPhAs^+$-Ionen. Die Unterschiede in der Leitfähigkeit werden nun auf die unterschiedlichen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten der Ionen in der Membran zurückgeführt. Da sich die Energie der Ionen um $2\,|e|\,\phi$ unterscheidet, ist die Aufenthaltswahrscheinlichkeit p^- in der Membran und damit die als proportional zu p^- angenommene Leitfähigkeit Λ^- des Anions um den Faktor f

$$f = \exp\left(\frac{2\,|q|\,\phi}{k_B T}\right) \tag{4.41}$$

größer als die Aufenthaltswahrscheinlichkeit p^+ bzw. die Leitfähigkeit Λ^+ des Kations. Ist umgekehrt das Verhältnis der Leitfähigkeiten bekannt, so kann das Potential ϕ_{ex} berechnet werden. Das so erhaltene Potential kann jedoch nur dann mit dem aus der Simulation erhaltenen verglichen werden, wenn die Ionen das elektrostatische Potential *nicht* verändern. Diese Bedingung wird durch Extrapolation der gemessenen Leitfähigkeiten auf unendliche Verdünnung zu erreichen versucht. Dies sorgt zwar dafür, daß *benachbarte* Ionen das Potential nicht modifizieren, der Einfluß des wandernden Ions auf das Potential wird damit jedoch nicht verhindert. Da das elektrische Potential aus einem geringen Unterschied zwischen dem durch das Wasser und DPPC verursachten Potentialen resultiert, könnte z.B. schon eine geringe Umorientierung des Wassers für eine drastische Änderung des Potentials sorgen. Aus diesem Grund ist die Diskrepanz der experimentellen und aus der Simulation erhaltenen Werte nicht *zwangsläufig* auf Fehler in der Simulation zurückzuführen. Die

40 Dabei ist zu beachten, daß in der Arbeit ein Wert von $2\epsilon_0$ statt ϵ_0 in die Poisson Gleichung eingesetzt wurde, um die elektronische Polarisation zu berücksichtigen.

41 Der Potentialverlauf dieser Simulation weist außerdem noch positive Peaks in der Kopfgruppenregion auf und wurde aus einem nur 50 ps langen Stück der Trajektorie ermittelt.

42 $TPhB^-$: Tetraphenylboran, $ThPhAs^+$: Tetraphenylarsonium.

43 Flewelling und Hubbel [170] ermittelten aus der verschiedenen Leitfähigkeiten der beiden Ionen sogar ein Modell für den *Verlauf* des Potentials.

große Variabilität der Ergebnisse aus Simulationen deutet jedoch auch darauf hin, daß $\phi(y)$ durch geringe Unterschiede im Kraftfeld oder der Behandlung der elektrostatischen Wechselwirkung stark beeinflußt wird[44].

44 Laut Chiu et al. [112] bewirkt eine Änderung des durchschnittliche Winkels zwischen dem Dipolvektor der Wassermoleküle und der Bilayernormalen um $1°$ eine Änderung der Potentialdifferenz um ca. 0.2V.

5. Dynamik

5.1. Dynamik der Alkylkettenregion

5.1.1. C–C-Bindungsreorientierung

In diesem Abschnitt soll das Reorientierungsverhalten der C–C-Bindungen in der beiden Alkylketten untersucht werden werden. Dazu wird die sogenannte *Reorientierungsautokorrelationsfunktion* $C_{xyz}(t)$ eingesetzt, die wie folgt definiert ist:

$$C_{xyz}(t) = \frac{\langle \mathbf{r}_i(\tau_0) \cdot \mathbf{r}_i(\tau_0 + t) \rangle_{\tau_0,i} - C_{xyz}^{\text{Plateau}}}{\langle \mathbf{r}_i(\tau_0) \cdot \mathbf{r}_i(\tau_0) \rangle_{\tau_0,i} - C_{xyz}^{\text{Plateau}}} \tag{5.1}$$

$\mathbf{r}_i(\tau)$ ist dabei der *normalisierte* und einheitenlose C–C-Bindungsvektor des Moleküls Nr. i zum Zeitpunkt τ. C_{xyz}^{Plateau} wird weiter unten genauer erklärt. Die Mittelung geschieht dabei über τ_0 und i. Es ist zu beachten, daß $\mathbf{r}_i(\tau)$ in der MD-Simulation *keine* kontinuierliche Funktion von τ ist, sondern nur für positive, ganzzahlige Vielfache einer Zeit Δt definiert ist. Außerdem ist $\mathbf{r}_i(\tau)$ in der MD-Simulation naturgemäß nur für einen begrenzten Bereich von τ definiert. Gleichung 5.1 wird deshalb in dieser Arbeit wie folgt angenähert:

$$\begin{aligned} C_{xyz}(t) &\approx \frac{\frac{1}{N_{\text{mol}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{mol}}} \frac{1}{N} \sum_{j=0}^{N-1} \mathbf{r}_i(j \cdot \Delta t) \cdot \mathbf{r}_i\left(\left(j + \left\lfloor \frac{t}{\Delta t} \right\rfloor\right) \Delta t\right) - C_{xyz}^{\text{Plateau}}}{1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}}} \\ \text{mit } N &= N_t - \left\lfloor \frac{t}{\Delta t} \right\rfloor \end{aligned} \tag{5.2}$$

N_t ist dabei die Anzahl der Zeitschritte für die $\mathbf{r}_i$ bestimmt wurde, und N_{mol} ist die Anzahl der Moleküle über welche gemittelt wird. An dieser Gleichung ist auch deutlich zu erkennen, daß $C_{xyz}(t)$ für größer werdende Werte von t immer schlechter definiert ist[1].

Ist $\mathbf{r}_i$ im Mittel auf einer Kugeloberfläche gleichverteilt (dies führt zu $C_{xyz}^{\text{Plateau}} = 0$), so geht $C_{xyz}(t)$ für große Werte von t gegen Null. Die C–C-Bindungsvektoren nehmen

1 Je größer t ist, desto kleiner wird N und damit wird über weniger C–C-Bindungsvektoren gemittelt.

jedoch, wie in Abbildung 4.12 im Abschnitt 4.3.1 gezeigt wurde, eine bevorzugte Orientierung an, so daß $C_{xyz}(t)$ für $C_{xyz}^{\text{Plateau}} = 0$ nicht auf Null abfallen wird. Um einen Abfall der Korrelationsfunktion $C_{xyz}(t)$ auf Null für $t \to \infty$ zu erhalten, wird der Plateauwert C_{xyz}^{Plateau} wie folgt definiert:

$$C_{xyz}^{\text{Plateau}} = \langle \mathbf{r}_i(\tau_0) \cdot \mathbf{r}_i(\tau_0 + t) \rangle_{\tau_0, i} \text{ für } t \to \infty \tag{5.3}$$

Da in der MD-Simulation, wie oben erwähnt, nur ein begrenzter Zeitbereich zur Verfügung steht, ergibt eine Näherung analog zu Gleichung 5.2:

$$C_{xyz}^{\text{Plateau}} \approx \frac{1}{N_{\text{mol}}} \sum_{i=1}^{N_{\text{mol}}} \mathbf{r}_i(0) \cdot \mathbf{r}_i((N_t - 1)\Delta t) \tag{5.4}$$

Dies ergibt zwei Probleme:

- C_{xyz}^{Plateau} ist statistisch nur schlecht definiert.
- Ist die Dynamik der C–C-Reorientierung langsam, so ist die Näherung von $t \to \infty$ durch $\Delta t \cdot N_t$ nicht gültig.

Die in dieser Arbeit zur (teilweisen) Lösung dieser beiden Probleme angewandte Methode soll im folgenden beschrieben werden. Gleichung 5.3 beschreibt im Grunde das durchschnittliche Skalarprodukt zwischen *unkorrelierten* C–C-Bindungsvektoren. Das Problem besteht also darin, unkorrelierte Bindungsvektoren zu bestimmen und das Skalarprodukt zwischen ihnen zu mitteln. Die C–C-Bindungen in verschiedenen Molekülen sollten unkorreliert sein, ihre Orientierungsverteilung jedoch äquivalent[2]. Daraus folgt, daß eine deutlich bessere Näherung des Plateauwertes durch Mittelung des Skalarproduktes zwischen C–C-Bindungsvektoren verschiedener Moleküle erhalten wird:

$$C_{xyz}^{\text{Plateau}} \approx \frac{1}{N_{\text{mol}}} \sum_{i_1=1}^{N_{\text{mol}}} \frac{1}{N_{\text{mol}} - i_1} \sum_{i_2=i_1+1}^{N_{\text{mol}}} \frac{1}{N_t} \sum_{j_1=0}^{N_t-1} \frac{1}{N_t} \sum_{j_2=0}^{N_t-1} \mathbf{r}_{i_1}(j_1 \cdot \Delta t) \cdot \mathbf{r}_{i_2}(j_2 \cdot \Delta t) \tag{5.5}$$

Durch diese Gleichung ist der Parameter C_{xyz}^{Plateau} sehr gut definiert. Er ist genauer gesagt *zu gut* definiert, da zur Berechnung von C_{xyz}^{Plateau} nach dieser Gleichung in der vorliegenden MD-Simulation ca. 2 Billionen Skalarprodukte ausgerechnet werden müßten. Aus diesem Grunde wird Gleichung 5.5 nur näherungsweise ausgerechnet, indem nicht über alle möglichen Kombinationen von i_1, i_2, j_1 und j_2 summiert wird,

2 Dies gilt selbstverständlich nur bei genügend langer Simulationszeit. Trotzdem ist es für die obige Ableitung *nicht* erforderlich, daß die Orientierungsverteilungen der einzelnen Bindungen in der simulierten Zeit gleich sind, solange sie in der Summe die echte Verteilung gut beschreiben.

sondern 10 Millionen zufällige Werte für die Indizes ermittelt werden und die Mittelung über diese Indizes durchgeführt wird.

Der Verlauf von $C_{xyz}(t)$ läßt sich i.a. sehr gut durch eine Summe von skalierten Exponentialfunktionen beschreiben:

$$C_{xyz}(t) \approx \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \tag{5.6}$$

Es hat sich gezeigt, daß drei Exponentialfunktionen üblicherweise für eine Beschreibung der Reorientierungsautokorrelationsfunktion ausreichend sind. Da $C_{xyz}(0) = 1$ gelten *muß*, ergibt sich für die Koeffizienten f die Nebenbedingung:

$$\sum_{i=1}^{N_\tau} f_i = 1 \tag{5.7}$$

Die einzelnen Terme der Summe in Gleichung 5.6 werden häufig mit separaten Reorientierungsprozessen in Verbindung gebracht. Es ist jedoch nur selten möglich, allen Termen einen eindeutigen Reorientierungsprozess zuzuordnen. Das Anpassen der Summe aus Gleichung 5.6 bietet im übrigen eine weitere Möglichkeit zur Bestimmung von C_{xyz}^{Plateau}. Dazu wird C_{xyz}^{Plateau} zu Null gesetzt und $C_{xyz}(t)$ dann nach Gleichung 5.2 berechnet ($C_{xyz}(t)$ wird dann als $C_{xyz}^{\text{unkoor}}(t)$ bezeichnet). Nun wird eine Gleichung der Form

$$f_{\text{Plateau}} + \sum_{i=1}^{N_\tau} f'_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \tag{5.8}$$

mit der Nebenbedingung

$$f_{\text{Plateau}} + \sum_{i=1}^{N_\tau} f'_i = 1 \tag{5.9}$$

an $C_{xyz}^{\text{unkoor}}(t)$ angepaßt. Die Beziehung zwischen f_i und f'_i ist:

$$f'_i = f_i(1 - f_{\text{Plateau}}) \tag{5.10}$$

f_{Plateau} ergibt dann eine Näherung für C_{xyz}^{Plateau}. Die Gültigkeit dieser Näherung läßt sich leicht zeigen. Wird der Mittelwert aus Gleichung 5.1 mit $M(t)$ bezeichnet, so ergibt sich[3]:

$$\frac{M(t) - C_{xyz}^{\text{Plateau}}}{1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}}} = \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \tag{5.11}$$

$$M(t) = \sum_{i=1}^{N_\tau} f'_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} + f_{\text{Plateau}} \tag{5.12}$$

3 Unter Vernachlässigung des Näherungscharakters der Exponentialreihe.

Durch Ersetzen von $M(t)$ aus Gleichung 5.12 in Gleichung 5.11 ergibt sich:

$$\frac{\sum_{i=1}^{N_\tau} f_i' \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} + f_{\text{Plateau}} - C_{xyz}^{\text{Plateau}}}{1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}}} = \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \tag{5.13}$$

Wird die Beziehung zwischen f_i und f_i' aus Gleichung 5.10 verwendet, so folgt:

$$\begin{aligned}
\frac{\sum_{i=1}^{N_\tau} f_i(1 - f_{\text{Plateau}}) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} + f_{\text{Plateau}} - C_{xyz}^{\text{Plateau}}}{1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}}} &= \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \\
\sum_{i=1}^{N_\tau} f_i(1 - f_{\text{Plateau}}) \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} + f_{\text{Plateau}} - C_{xyz}^{\text{Plateau}} &= (1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}}) \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} \\
((1 - f_{\text{Plateau}}) - (1 - C_{xyz}^{\text{Plateau}})) \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} &= C_{xyz}^{\text{Plateau}} - f_{\text{Plateau}} \\
(C_{xyz}^{\text{Plateau}} - f_{\text{Plateau}}) \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot e^{-\frac{t}{\tau_i}} &= C_{xyz}^{\text{Plateau}} - f_{\text{Plateau}}
\end{aligned} \tag{5.14}$$

Die letzte Gleichung kann nur für *alle* Werte von t erfüllt werden, wenn $C_{xyz}^{\text{Plateau}} = f_{\text{Plateau}}$ gilt. Diese Ableitung ist jedoch nur dann gültig, wenn die Summe der Exponentialfunktionen die Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xyz}^{\text{unkorr}}(t)$ auch für große Werte von t korrekt beschreibt. Ist ein Reorientierungsprozess jedoch so langsam, daß er im erhaltenen Bereich von $C_{xyz}^{\text{unkorr}}(t)$ praktisch zu keinem Abfall führt, so wird dieser Prozeß beim Anpassen der Exponentialfunktionen dem Plateauwert zugerechnet. Eine Diskrepanz zwischen C_{xyz}^{Plateau} und f_{Plateau} zeigt also, daß ein solch langsamer Prozeß existiert, welcher auf der Zeitskala der Simulation nicht erfaßt werden konnte.

Die Funktionen $C_{xyz}(t)$ werden häufig durch einen einzigen Parameter, die sogenannte Reorientierungskorrelationszeit τ charakterisiert. Diese ist definiert durch:

$$\tau = \int_0^\infty C_{xyz}(t)\,dt \tag{5.15}$$

$C_{xyz}(t)$ muß also auf 0 abfallen, um endliche Werte von τ zu liefern. Wurde eine Summe von Exponentialfunktionen an $C_{xyz}(t)$ angepaßt, so läßt sich τ auch erhalten als:

$$\tau = \sum_{i=1}^{N_\tau} f_i \cdot \tau_i \tag{5.16}$$

bzw. beim Anpassen von Gleichung 5.8 an $C_{xyz}^{\text{unkoor}}(t)$:

$$\tau = \sum_{i=1}^{N_\tau} \frac{f_i'}{1 - f_{\text{Plateau}}} \cdot \tau_i \tag{5.17}$$

In Abbildung 5.1 ist exemplarisch $C_{xyz}(t)$ und $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t)$ für die Umorientierung der CH_2^{A8}–CH_2^{A9}-Bindung in der *sn*-1-Kette aufgetragen. $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t)$ fällt erwartungsgemäß

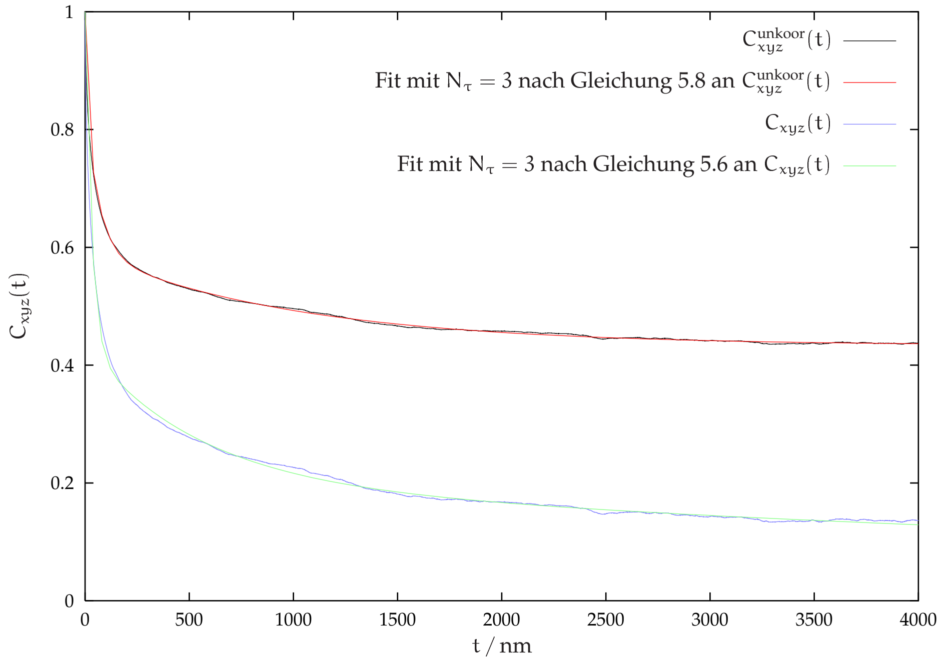


Abbildung 5.1.: Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xyz}(t)$ und $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t)$ der CH_2^{A8}–CH_2^{A9}-Bindung in der *sn*-1-Kette, sowie angepaßte Funktionen nach Gleichung 5.6 und 5.8.

nicht auf Null ab, da eine Gleichverteilung des C–C-Bindungsvektors in dem simulierten System nicht auftritt. Zusätzlich ist auch eine Summe von drei Exponentialfunktionen nach Gleichung 5.8 an $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t)$ angepaßt worden. Dabei wird ein Plateauwert von $f_{\mathrm{Plateau}} = 0.433$ erhalten. Mit Hilfe des aus den Fit erhaltenen Wert für das Plateau kann die Korrelationszeit dann durch einen kombinierten Prozeß aus Integration von $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t) - f_{\mathrm{Plateau}}$ (in dem Bereich, der aus der Simulation erhalten wurde und statistisch gut genug definiert ist) und Integration der angepaßten Summe (abzüglich f_{Plateau}) bis $t \to \infty$ ermittelt werden. Auch $C_{xyz}(t)$ fällt im simulierten Zeitraum nicht auf Null ab, da die Reorientierungsdynamik sehr langsam ist. Um die Korrelationszeit zu bestimmen, wurde eine Summe aus 3 Exponentialfunktionen *ohne* Plateauwert angepaßt. Obwohl beide Korrelationsfunktionen gut durch die beiden Fits beschrieben werden, ergibt sich ein Problem. Denn der nach Gleichung 5.5 berechnete Plateauwert $C_{xyz}^{\mathrm{Plateau}}$ beträgt 0.349 und ist damit deutlich geringer als als der durch Anpassung erhaltene Wert f_{Plateau} von 0.433. Dies ist ein Hinweis auf einen innerhalb der Simulationszeit nicht voll erfaßten dynamischen Prozeß und zeigt sich auch durch einen Vergleich der aus den beiden Fits ermittelten größten Korrelationszeit τ_3. Für den Fit an $C_{xyz}^{\mathrm{unkoor}}(t)$ beträgt $\tau_3 = 1\,019$ ps, während die Anpassung an $C_{xyz}(t)$ einen Wert von 9 004 ps liefert. Bei der Anpassung der drei Exponentialfunktionen und dem Plateauwert an $C_{xyz}^{unkoor}(t)$ wird also die langsame Reorientierungsdynamik dem Plateauwert zugerechnet. Außerdem ist der aus der Anpassung an $C_{xyz}(t)$ erhaltene Wert von τ_3 mit 9 ns deutlich größer als die Simulationszeit von 6 ns. Auf Grund der schlechten Statistik von $C_{xyz}(t)$ für Werte von $t > 4$ ns, können tatsächlich nur die ersten 4 ns für die Anpassung der Exponentialfunktionen verwendet werden. Die bedeutet auch, daß τ_3 nur mit einer sehr bescheidenen Genauigkeit bestimmt werden kann. Da τ_3 die Reorientierungskorrelationszeit entscheidend beeinflußt, ist auch mit einem ähnlich großen Fehler in dieser Größe zu rechnen. Die einzige Möglichkeit, den Fehler zu verringern, ist eine deutlich längere Simulationszeit, welche im Bereich von 20 ns oder mehr liegen sollte.

In Abbildung 5.2 sind die Reorientierungskorrelationszeiten τ für die C–C-Bindungen in den beiden Alkylketten dargestellt. Dabei wird der C–C–Bindung zwischen $CH_2^{A(n)}$

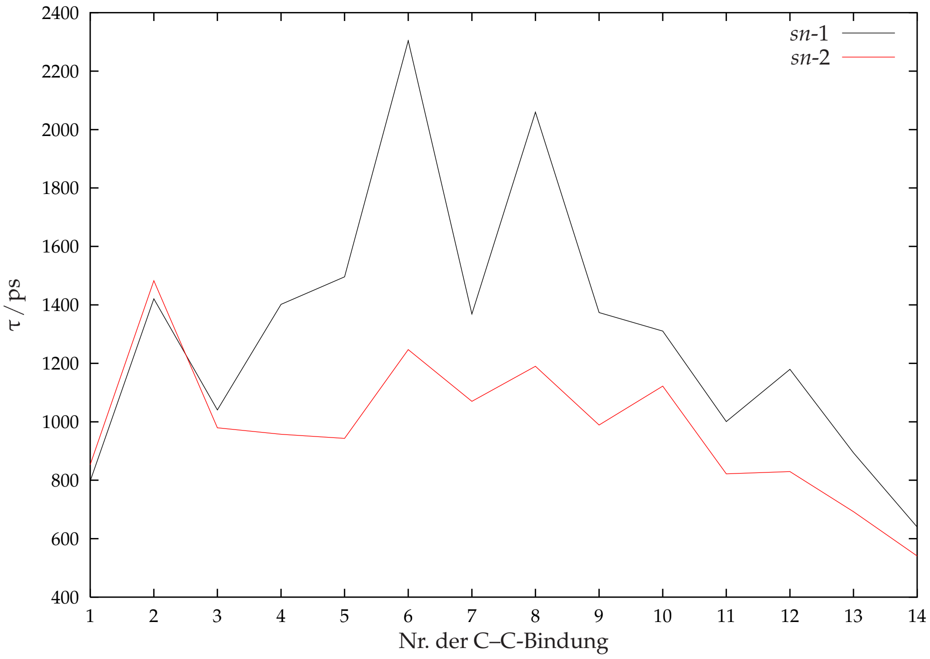


Abbildung 5.2.: Reorientierungskorrelationszeiten τ für die C–C-Bindungsvektoren der *sn*-1- und *sn*-2-Ketten.

und $CH_2^{A(n+1)}$ die Nummer n zugewiesen. Die erhaltenen Korrelationszeiten τ laufen dabei für die *sn*-1- und *sn*-2-Ketten annähernd parallel, wobei die Korrelationszeiten in der *sn*-2-Kette besonders in der Mitte der Alkylkette niedriger liegen als der *sn*-1-Kette. Dies kann dadurch erklärt werden, daß wie in Abschnitt 4.3.1 dargestellt wurde, die *sn*-2-Kette etwas gestreckter und die Verteilung der Winkel zwischen der y-Achse und den C–C-Bindungen in der *sn*-1-Kette breiter ist als in der *sn*-2-Kette.

Die Orientierungsmöglichkeiten der C–C-Bindungen in der *sn*-2-Kette sind also im Vergleich zur *sn*-1-Kette etwas eingeschränkter. Wird davon ausgegangen, daß die Umorientierung der C–C-Bindung um einen kleinen Raumwinkel Ω für äquivalente Bindungen in beiden Ketten gleich schnell ist[4], so ergeben sich die kleineren Korrelationszeiten in der *sn*-2-Kette von selbst. Die Korrelationszeiten fallen zum Kettenende hin deutlich ab. Dies läßt sich zum einen durch die Abnahme der Teilchendichte zur Bilayermitte hin erklären, weil deshalb die Umgebung der Reorientierungsbewegung der Bindungen einen geringeren Widerstand entgegensetzt. Zum anderen müssen bei einer Änderung der Orientierung der C–C-Bindung auch die direkt und indirekt benachbarten CH_n-Gruppen ihre Positionen ändern. Dies geht um so leichter, je weniger CH_n-Gruppen hiervon betroffen sind d.h. je weiter sich die C–C-Bindung am Kettenende befindet, denn hier kann die Umorientierung der Bindung durch eine Positionsänderung von relativ wenigen CH_n-Gruppen bewerkstelligt werden. Beide Effekte zusammen bewirken den starken Abfall der Korrelationszeiten zum Kettenende hin. Jedoch sind auch hier die Reorientierungskorrelationszeiten mit 500 ps bis 1000 ps noch vergleichsweise groß und auch τ_3 liegt noch zwischen 4 ns und 6 ns. Hier zeigt sich, daß eine wenige 100 Pikosekunden dauernde Equilibrierungsphase, wie sie in älteren Simulationen fast ausschließlich angewandt worden ist, keinesfalls ausreichend ist, um eine equilibrierte Alkyklkettenkonformation zu erhalten.

Die Reorientierungsdynamik ließe sich auch noch in einen Anteil parallel und senkrecht zur Bilayernormalen aufspalten. Hier ergibt sich jedoch das Problem, daß die Reorientierungsdynamik parallel zur Bilayernormalen so langsam ist, daß eine Auswertung nicht sinnvoll erscheint[5].

5.1.2. Konformationsdynamik

In diesem Abschnitt soll zuerst die Lebensdauer der einzelnen Konformationen der Alkylketten untersucht werden. Dazu wird eine Funktion $A_i(t)$ eingesetzt, welche den Wert 1 annimmt, wenn der vorgegebene Diederwinkel des Moleküls i zum Zeitpunkt t der vorgegebenen Konformation entspricht, und ansonsten den Wert 0 liefert. Damit wird eine Korrelationsfunktion $C(t)$ ermittelt:

$$C(t) = \frac{\langle A_i(\tau_0) \cdot A_i(\tau_0 + t) \rangle_{\tau_0,i} - \langle A_i(\tau_0) \rangle^2_{\tau_0,i}}{\langle A_i(\tau_0) \cdot A_i(\tau_0) \rangle_{\tau_0,i} - \langle A_i(\tau_0) \rangle^2_{\tau_0,i}} \tag{5.18}$$

4 Diese Annahme ist sicherlich nicht für die C–C-Bindungen gerechtfertigt, welche sich in der Nähe der Kopfgruppen befinden, da sich hier die lokale Umgebung in den beiden Ketten deutlich voneinander unterscheidet. Dies ist auch daran zu erkennen, daß für diese Bindungen die Korrelationszeit in der *sn*-2-Kette sogar etwas höher ist als die der *sn*-1-Kette.

5 Es ergeben sich dabei Korrelationszeiten von über 10 ns, wobei τ_3 teilweise über 100 ns liegt.

Aus dieser Korrelationsfunktion wird die Lebensdauer τ der Konformation durch den Ausdruck

$$\tau = \int_0^\infty C(t)\,dt \tag{5.19}$$

erhalten.

In Abbildung 5.3 ist die Lebensdauer einer *trans*-Konformation für die 12 Diederwinkel der *sn*-1- und *sn*-2-Ketten aufgetragen. Im Gegensatz zu den C–C-Bindungsreorien-

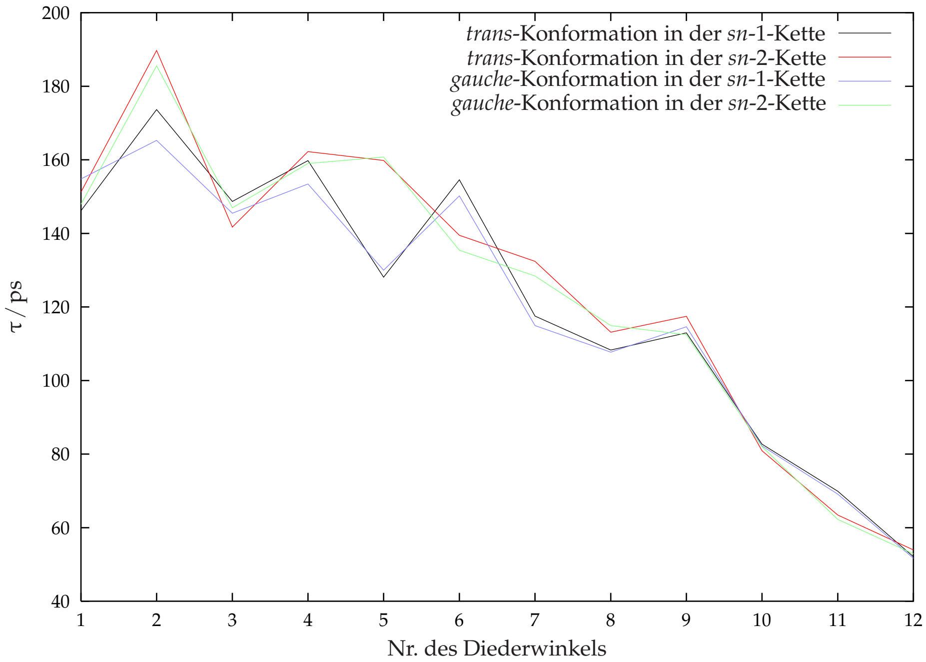


Abbildung 5.3.: Lebensdauer τ einer *trans*- bzw. *gauche*-Konformation für die 12 Diederwinkel der *sn*–1 und *sn*-2-Ketten.

tierungskorrelationszeiten aus dem vorherigen Abschnitt zeigt sich hier ein sehr einfaches Verhalten, wobei sich die beiden Ketten auch nicht signifikant unterscheiden. Als allgemeiner Trend kann ein Abfall der Lebensdauer einer *trans*-Konformation mit steigender Nummer des Diederwinkels konstatiert werden. Dies läßt sich leicht durch die abnehmende Teilchendichte in der Bilayermitte erklären. Da eine Änderung der Konformation eines Diederwinkels auch Auswirkungen auf die benachbarten Diederwinkel besitzt, sollte eine kürzere Lebensdauer der Konformationen von einem zum Diederwinkel j benachbarten Diederwinkel, auch zur einer geringeren Lebensdauer einer Konformation des Diederwinkels j führen. Dies erklärt den Abfall der Lebensdauer der *trans*-Konformationen für die Diederwinkel 2 bis 8, da hier die Teilchendichte annähernd konstant ist.

In Abbildung 5.3 sind ebenfalls die Lebensdauern der *gauche*-Konformationen aufgetragen. Ein Vergleich mit den Lebensdauern der *trans*-Konformationen zeigt nur einen sehr geringen Unterschied. Nun sollte nach dem Verlauf des effektiven mittleren Diederwinkelpotentials in Abbildung 4.16(b) aus Abschnitt 4.3.3 die Lebensdauer einer *gauche*-Konformation deutlich geringer sein, als die einer *trans*-Konformation, da die Aktivierungsenergie für einen Übergang von der *gauche*- zur *trans*-Konformation ca. $4\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ niedriger liegt als für den umgekehrten Prozeß. Nach der Theorie des aktivierten Zustandes ergibt sich daraus eine um einen Faktor ≈ 4 geringere Lebensdauer eines *gauche*-Zustandes gegenüber dem *trans*-Zustand. Die Tatsache, daß die Lebensdauern der *trans*- und *gauche*-Konformationen jedoch sehr ähnlich sind, deutet also darauf hin, daß der Wechsel einer Konformation im wesentlichen dadurch ermöglicht wird, daß die Alkylkette in der Nachbarschaft des Diederwinkels und die Umgebung des Diederwinkels einen solchen Übergang erlauben.

Analog lassen sich auch komplexere Konformationen analysieren. In Abbildung 5.4 sind die Lebensdauern τ der *gg*- und *gg'*-Konformationen gezeigt. Der Verlauf von

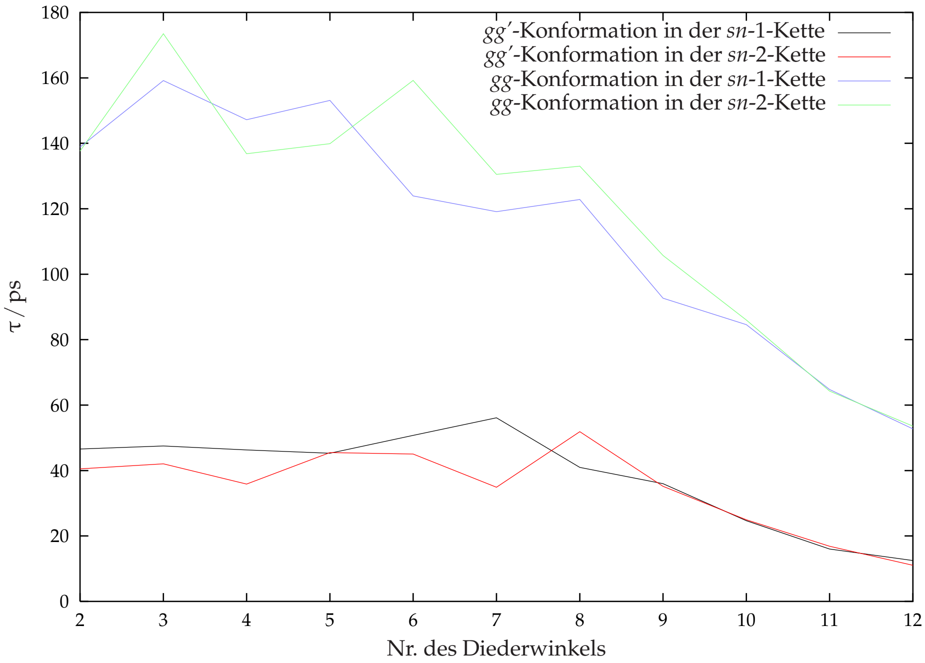


Abbildung 5.4.: Lebensdauer τ der *gg*- bzw. *gg'*-Konformation für die *sn*-1- und *sn*-2-Ketten.

τ für die *gg*-Konformation entspricht dabei wieder dem Verlauf, der schon in Abbildung 5.3 für die *trans*- und *gauche*-Konformationen gefunden wurden. Dies ist eigentlich nicht zu erwarten, da zur Aufhebung der *gg*-Konformation nur *eine* der beiden *gauche*-Konformationen verlassen werden muß. Jedoch sind die Lebensdauern der *gauche*-Konformationen über die verschiedensten komplexen Konformationen (wie *gg*, *gtg′* etc.) gemittelt, in welchen die *gauche*-Konformationen deutlich verschiedene Lebensdauern besitzen können. Die Lebensdauer der *gauche*-Konformationen in der *gg*-Konformation liegt demnach überdurchschnittlich hoch. Demgegenüber ist die Lebensdauer der sehr ungünstigen *gg′*-Konformation mit 10 ps bis 50 ps deutlich geringer. Hier zeigt sich zum ersten Mal, daß eine ungünstige Konformation auch eine deutlich geringere Lebenszeit besitzt. Jedoch ist auch die Lebensdauer dieser Konformationen noch vergleichsweise hoch, so daß auch hier eine Stabilisierung dieser Konformationen durch die Umgebung angenommen werden kann. In Abbildung 5.5 sind abschließend die Lebensdauern der *kink*-Konformationen dargestellt. Die Lebensdau-

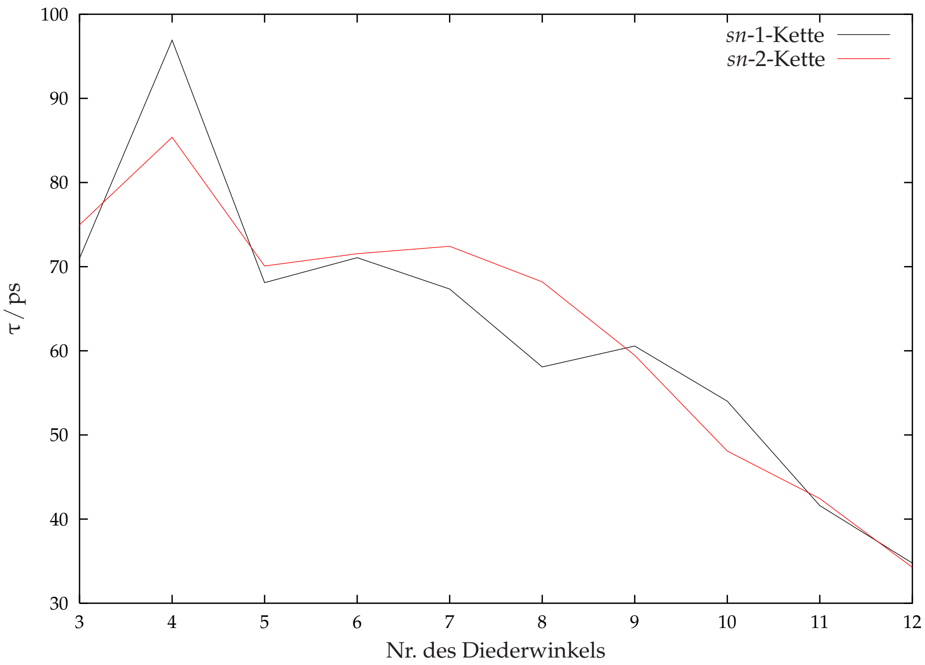


Abbildung 5.5.: Lebensdauer τ der *kink*-Konformation für die *sn*-1- und *sn*-2-Ketten.

er einer *kink*-Konformation entspricht dabei ca. der Hälfte der Lebensdauer der entsprechenden *trans*- bzw. *gauche*-Konformationen. Damit ist die *kink*-Konformation nicht so langlebig wie die *gg*-Konformation, welche auch deutlich häufiger auftritt (siehe Abschnitt 4.3.3).

An dieser Stelle soll auch die Frage untersucht werden, ob die *kink*-Konformationen entlang der Ketten wandern. Ein solches Verhalten wurde für die Gelphase des DPPCs postuliert und wird durch Experimente gestützt. In der hier vorliegenden flüssigkristallinen Phase wird dagegen ein spontanes Auftreten und Verschwinden der *kink*-Konformationen erwartet [171]. Um dies zu untersuchen, werden die Kreuzkorrelationsfunktionen der *kink*-Konformationen analog zu Gleichung 5.18 definiert[6]:

$$C_{AB}(t) = \frac{\langle A_i(\tau_0) \cdot B_i(\tau_0 + t)\rangle_{\tau_0,i}}{\langle A_i(\tau_0)\rangle_{\tau_0,i}} \tag{5.20}$$

$A_i(t)$ und $B_i(t)$ sind dabei Funktionen, die 1 zurück liefern, wenn Molekül i zum Zeitpunkt t eine bestimmte Konformation besitzt, wobei $A_i(t)$ und $B_i(t)$ dabei für verschiedene Konformationen definiert sind. In Abbildung 5.6 sind exemplarisch die Kreuzkorrelationen zwischen einer *kink*-Konformation an Position 6 in der *sn*-1-Kette und benachbarten *kink*-Konformationen dargestellt. Die *kink*-6–*kink*-7-Korrelation be-

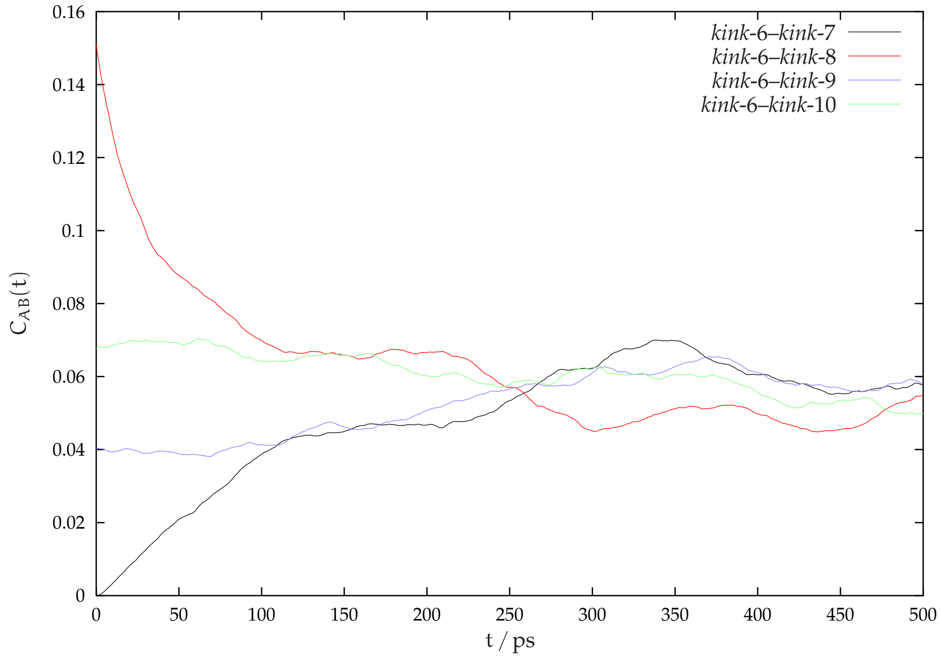


Abbildung 5.6.: Kreuzkorrelationen zwischen einer *kink* Konformation an Position 6 in der *sn*-1-Kette und benachbarten *kink*-Konformationen.

ginnt bei 0, da eine *kink*-Konformation (also eine *gtg′*-Abfolge) nicht direkt neben einer anderen *kink*-Konformation existieren kann. Jedoch steigt der *kink*-Anteil an Position 7 schnell auf den Gleichgewichtswert an. Die *kink*-6–*kink*-8-Korrelation dagegen startet bei ≈ 0.15. Dies ist leicht dadurch zu erklären, daß eine *kink*-Konformation an Position k zu einer *trans*-Konformation an Position $k + 2$ führt und damit die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer *kink*-Konformation an Position $k+2$ erhöht. Der *kink*-Anteil an Position 8 fällt dann jedoch in etwa genauso schnell auf den Gleichgewichtswert ab, wie der *kink*-Anteil an Position 7 auf den Gleichgewichtswert steigt.

6 Auf eine Plateaukorrektur wird hier verzichtet, da die Korrelationsfunktionen nur qualitativ verglichen werden sollen.

Größe	Wert für $C_{xyz}(t)$	Wert für $C_{xz}(t)$	Wert für $C_y(t)$
τ	4 074 ps	4 497 ps	2 064 ps
Plateauwert	0.088	0.000	0.793

Tabelle 5.1.: τ und Plateauwerte der Korrelationsfunktionen $C_{xyz}(t)$, $C_{xz}(t)$ und $C_y(t)$.

Dies ist jedoch nicht das Verhalten, welches bei der Wanderung von *kink*-Konformationen zu erwarten wäre. Da die Wanderung der *kink*-Konformationen immer eine Position überspringen würde, sollte die *kink*-6–*kink*-7-Korrelation deutlich langsamer ansteigen. Stattdessen steigt sie in etwa so schnell, wie die *kink*-6–*kink*-8-Korrelation fällt. Dies deutet stark daraufhin, daß die *kink*-Konformationen spontan entstehen und wieder verschwinden, wobei aus geometrischen Gründen jedoch eine *kink*-Konformation leicht bevorzugt 2 Positionen entfernt von einer anderen *kink*-Konformation auftritt. Letzter Effekt bewirkt jedoch keine Wanderung einer *kink*-Konformation. Auch drei und vier Positionen von einer *kink*-Konformation entfernt läßt sich noch eine geringe Korrelation zu erkennen. Die Gründe sind auch hier wieder rein geometrischer Natur.

5.2. Dynamik der Kopfgruppe

5.2.1. Reorientierungsverhalten der Kopfgruppe

In diesem Abschnitt soll das Reorientierungsverhalten der Kopfgruppe genauer untersucht werden. Dazu wird die Reorientierung des $\mathbf{PN}$-Vektors untersucht, da er die Orientierung der Kopfgruppe gut beschreibt[7]. In Abbildung 5.7 ist als Startpunkt für die Untersuchungen die Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xyz}(t)$ für den Vektor $\mathbf{PN}$ abgebildet. Durch Anpassen einer aus drei Exponentialfunktionen bestehenden Summe an die plateaukorrigierte Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xyz}(t)$ wird die Reorientierungskorrelationszeit τ ermittelt. Ihr Wert ist, neben den ermittelten Plateauwert, in Tabelle 5.1 angegeben. Eine genauere Untersuchung des Reorientierungsverhalten ermöglichen die $C_y(t)$ und $C_{xz}(t)$ Funktionen. Diese sind analog zu $C_{xyz}(t)$ definiert, nur daß nicht direkt der $\mathbf{PN}$-Vektor korreliert wird. Im Falle von $C_{xz}(t)$ wird die Projektion von $\mathbf{PN}$ in die xz-Ebene als zu korrelierender Vektor verwendet. Für $C_y(t)$ wird $\mathbf{PN}$ in jedem Zeitschritt so um die y-Achse gedreht, daß

7 Siehe auch Abschnitt 4.4.1.

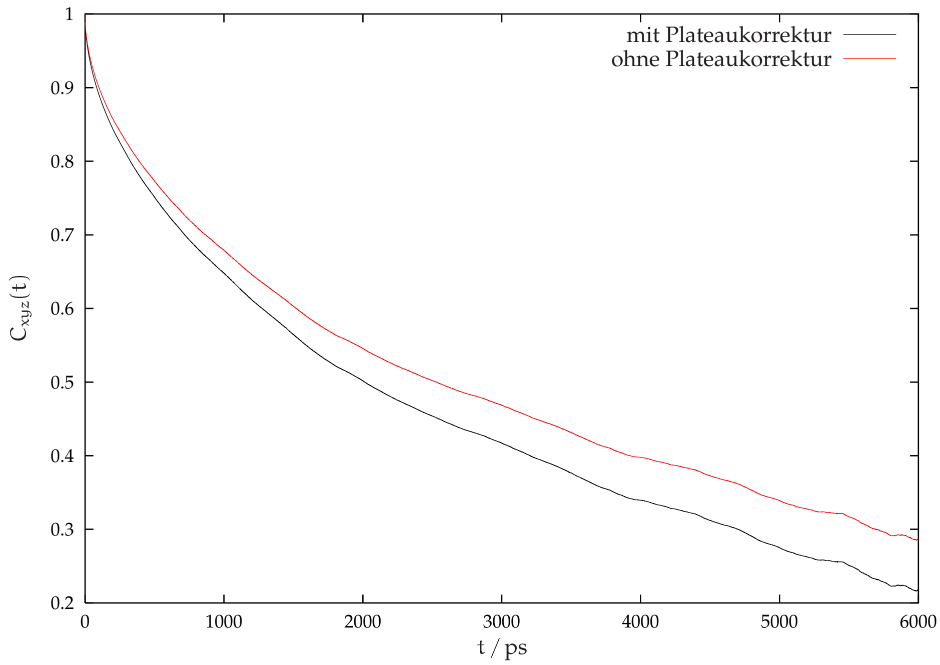


Abbildung 5.7.: Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xyz}(t)$ für den Vektor $\mathbf{PN}$ mit und ohne Korrektur auf den PlateauwertC_{xyz}^{Plateau}.

der Vektor in der xy-Ebene liegt und dieser Vektor korreliert. Abbildung 5.8 zeigt die korrigierten und unkorrigierten Verläufe der beiden Korrelationsfunktionen. Wie zu erwarten ist, sind ist korrigierten und unkorrigierte Korrelationsfunktion $C_{xz}(t)$ identisch und der Plateauwert ist 0. Es existiert somit keine bevorzugte Orientierung des $\mathbf{PN}$ Vektors in der xz-Ebene. Die Korrelationszeit ist jedoch mit 4 496 ps beachtlich groß. Dabei ist der langsamste Prozeß dieser Reorientierung (erhalten aus dem größten Wert τ_i der angepaßten Exponentialfunktionen) mit 5 600 ps im Bereich der Simulationszeit.

Für $C_y(t)$ ist der Unterschied zwischen der korrigierten und unkorrigierten Version sehr groß. Dies ist zu erwarten, da die Orientierung des $\mathbf{PN}$-Vektors im Bezug zu y-Achse nicht isotrop ist[8]. Die durch $C_y(t)$ beschriebene Reorientierung erscheint deutlich schneller als die in der xz-Ebene. Jedoch lassen sich die beiden Korrelationszeiten nicht direkt miteinander vergleichen, da sie zum einen zwei völlig verschiedene Reorientierungsmechanismen (zweidimensional im Falle von $C_{xz}(t)$ und effektiv eindimensional für $C_y(t)$) beschreiben und zum anderen die durch $C_y(t)$ beschriebene Rotation eingeschränkt ist. Festzuhalten ist jedoch, daß beide Reorientierungsprozesse im Nanosekunden-Bereich stattfinden und beide Korrelationsfunktionen im

8 Dies wurde in Abschnitt 4.4.1 gezeigt.

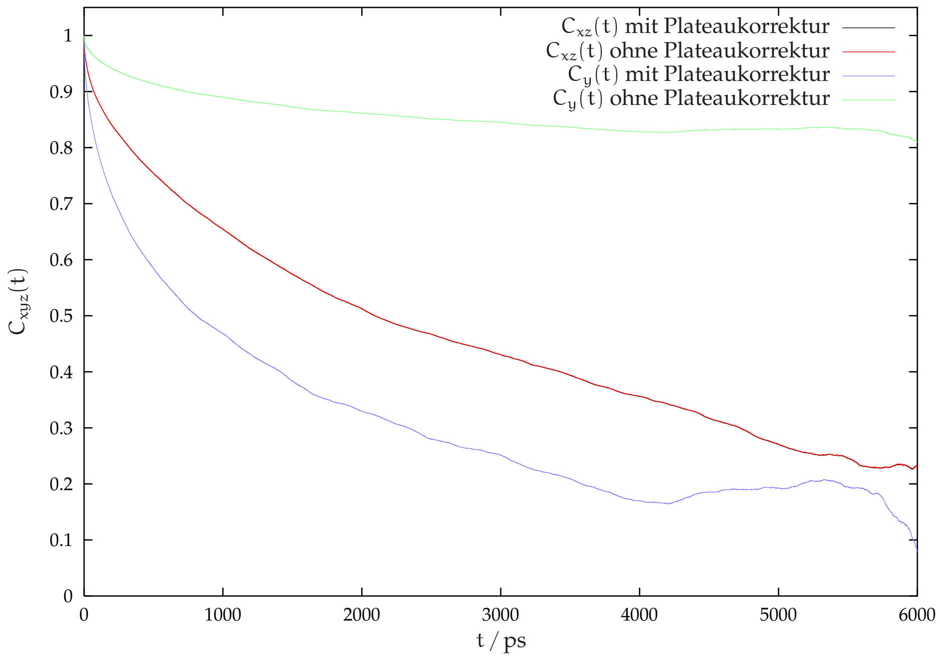


Abbildung 5.8.: Reorientierungskorrelationsfunktion $C_{xz}(t)$ und $C_y(t)$ für den Vektor $\mathbf{PN}$ mit und ohne Korrektur auf den PlateauwertC_{xz}^{Plateau} bzw. C_y^{Plateau}.

simulierten Zeitbereich noch deutlich von Null verschiedene Werte aufweisen. Dies wirft die Frage auf, ob sich hinter dem hohen Plateauwert von $C_y(t)$ vielleicht ein sehr langsamer Prozeß versteckt ist[9]. Aus diesem Grund wird an die korrigierte Korrelationsfunktion $C_y(t)$ eine Summe von Exponentialfunktionen plus einem Plateauwert angepaßt. Dabei wurde ein sehr geringer Plateauwert von 0.01 erhalten. Auch an die unkorrigierte Korrelationsfunktion wurde eine solche Summe angepaßt. Auch hier war die Differenz zwischen dem aus Gleichung 5.3 und aus dem Fit erhaltenen Wert für das Plateau kleiner als 0.01. D.h. wenn die Simulation die Struktur korrekt beschreibt, so beschreibt auch τ_y die Reorientierung korrekt.

5.2.2. Konformationsdynamik

In diesem Abschnitt soll analog zu Abschnitt 5.1.2 die Lebensdauer ausgewählter Kopfgruppenkonformationen untersucht werden. Dazu sind die Tabelle 5.2 die Lebensdauern τ einiger Konformationen aufgelistet[10]. Der für $\alpha_1 = \textit{trans}$ aufgelistete Wert ist dabei ein Maß für die Geschwindigkeit, mit der sich die $N(CH_3)_3$ Gruppe

9 Für $C_{xz}(t)$ stellt sich diese Frage nicht, da hier der Plateauwert ≈ 0 ist.
10 Die Definition der Diederwinkel entspricht der aus Abschnitt 4.4.3.

Konformation	Lebensdauer τ / ps
$\alpha_1 = trans$	141
$\alpha_2 = trans$	174
$\alpha_2 = gauche^-$	124
$\alpha_2 = gauche^+$	144
$\alpha_3 = trans$	149
$\alpha_3 = gauche^-$	179
$\alpha_3 = gauche^+$	155
$\alpha_2 = trans,\ \alpha_3 = gauche$	127
$\alpha_2 = gauche,\ \alpha_3 = trans$	162
$\alpha_2 = trans,\ \alpha_3 = trans$	127
$\alpha_2 = gauche,\ \alpha_3 = gauche$	270
$\alpha_4 = trans$	70
$\alpha_4 = gauche^-$	508
$\alpha_4 = gauche^+$	446

Tabelle 5.2.: Lebensdauer τ ausgewählter Konformationen der Kopfgruppe. Zur Definition der Diederwinkel siehe Abschnitt 4.4.3.

dreht[11]. Im allgemeinen fällt auf, daß die Lebensdauern der meisten Zustände recht ähnlich sind und im Bereich zwischen 120 und 180 ps liegen. Dies gilt besonders für den äußeren Teil der Kopfgruppe (die Diederwinkel α_1 bis α_3). Hier ist nur die $\alpha_2 = gauche$, $\alpha_3 = gauche$-Konformation mit $\tau = 270$ ps auffallend. Dies läßt sich durch die in Abbildung 4.35(d) dargestellte kompakte Form dieser Konformation erklären, wodurch beim Austritt aus der Konformation die Umgebung eine relativ starke Veränderung erfahren wird. Für den Diederwinkel α_4 sind die Lebensdauern der einzelnen Konformationen jedoch sehr unterschiedlich. Die relativ selten auftretende $\alpha_4 = trans$-Konformation besitzt mit 70 ps eine sehr geringe Lebensdauer, welche mit dem geringen Anteil dieser Konformation einhergeht. Die Lebensdauern der beiden *gauche*-Konformationen sind mit ca. 500 ps *deutlich* größer als die der restlichen Konformationen. Da eine Wechsel der Konformation von α_4 eine starke Strukturänderung der Kopfgruppe bewirkt, welche sich wie in Abschnitt 4.4.3 ausgeführt wird, auch stark auf die umgebenden Moleküle auswirkt, ist dies zu erwarten. Die Änderung von α_4 trägt auch einen bedeutenden Anteil zur Umorientierung des **PN**-

11 Die Unterscheidung zwischen *trans*- und *gauche*-Konformationen ist auf Grund der Symmetrie selbstverständlich arbiträr.

Vektors bei, welcher im letzten Abschnitt untersucht wurde, so daß auch aus diesem Grunde eine vergleichsweise hohe Lebensdauer zu erwarten ist.

5.3. Dynamik der Glyceringruppe

5.3.1. Reorientierungsverhalten der Glyceringruppe

Um das Reorientierungsverhalten der Glyceringruppe zu untersuchen, werden die Korrelationsfunktionen für alle in Abbildung 4.36 aus Abschnitt 4.5.1 dargestellten Vektoren, sowie zusätzlich des Vektor $\mathbf{V}_{CH,3}$ zwischen dem C^{G1}- und C^{G3}-Atom berechnet. Wie im Abschnitt 5.2.1 werden auch hier die $C_{xz}(t)$ und $C_y(t)$ Korrelationsfunktionen für die Analyse der Reorientierungsdynamik herangezogen. Die erste

Vektor	τ_{xz}/ ps	τ_y/ ps
$\mathbf{V}_{CH,0}$	3 337	2 543
$\mathbf{V}_{CH,1}$	16 180	4 351
$\mathbf{V}_{CH,2}$	12 845	2 116
$\mathbf{V}_{CH,3}$	19 685	1 633
$\mathbf{V}_{CO,1}$	4 222	889
$\mathbf{V}_{CO,2}$	13 754	1 757

Tabelle 5.3.: Reorientierungskorrelationszeiten τ_{xz} und τ_y erhalten durch Anpassen einer Summe aus drei Exponentialfunktionen an die $C_{xz}(t)$ und $C_y(t)$ Korrelationsfunktionen.

auffällige Gemeinsamkeit aller Vektoren ist die im Vergleich zu τ_y deutlich größere τ_{xz} Zeit. Dies wurde auch bei der Untersuchung der Dynamik des $\mathbf{PN}$-Vektors in Abschnitt 5.2.1 gefunden, und die dort angeführte Begründung ist auch hier gültig. Die τ_{xz} Zeiten sind dabei i.a. deutlich länger als die simulierte Zeit, so daß ihre Werte nur entsprechend ungenau bestimmt werden konnten. Augenfällig fallen die $\mathbf{V}_{CH,0}$ und $\mathbf{V}_{CO,1}$ Vektoren mit ihren vergleichsweise geringen Werten von τ_{xz} aus der Reihe. Die Erklärung für die geringe Reorientierungskorrelationszeit von $\mathbf{V}_{CH,0}$ und $\mathbf{V}_{CO,1}$ in der xz-Ebene, läßt sich direkt Abbildung 4.37 entnehmen. Da diese Vektoren überwiegend annähernd parallel zur y-Achse orientiert sind, bewirkt eine nur geringe Umorientierung des Vektors eine große Umorientierung des in die xz-Ebene projizierten Vektors. Auch die großen Werte der anderen Vektoren für τ_{xz} lassen sich leicht erklären. Die Umorientierung der $\mathbf{V}_{CH,1,2,3}$-Vektoren in der xz-Ebene entspricht angenähert einer Rotation des *gesamten* DPPC-Moleküls um die y-Achse. Dies macht den hohen Wert für τ_{xz} für diese Vektoren verständlich. Da $\mathbf{V}_{CO,2}$ im Durchschnitt senkrecht zur y-Achse steht, kann auch dieser Vektor signifikant nur dann in der xz-Ebene umorientiert werden, wenn das gesamte Molekül entsprechend rotiert wird. Der kleinere Wert von τ_y für $\mathbf{V}_{CO,1}$ im Vergleich zu $\mathbf{V}_{CO,2}$ läßt sich durch die weniger breite Verteilung in Abbildung 4.37 erklären, die einen im Vergleich zu $\mathbf{V}_{CO,2}$ geringeren Orientierungsraum für $\mathbf{V}_{CO,1}$ entspricht, so daß die entsprechende Korrelationsfunktion schneller auf Null abfällt. Zusammenfassend läßt sich erkennen, daß die Umorientierungsdynamik in der Glycerinregion besonders in der xz-Ebene *sehr* langsam ist, so daß auch hier eine längere Simulationszeit dringend angeraten scheint.

5.3.2. Konformationsdynamik

In diesem Abschnitt soll die Konformationsdynamik einiger weniger Diederwinkel in der Glyceringruppenregion kurz untersucht werden. Die Definition der Diederwinkel findet sich in Abschnitt 4.5.2. In Tabelle 5.4 sind die ermittelten Lebensdauern τ verzeichnet. Die Lebensdauer der Konformationen für β_6 und β_2 sind erwartungs-

Konformation	Lebensdauer τ / ps
$\beta_1 = trans$	1 936
$\beta_1 = gauche^-$	2 090
$\beta_1 = gauche^+$	2 004
$\beta_2 = trans$	3 773
$\beta_2 = gauche^-$	2 696
$\beta_2 = gauche^+$	2 808
$\beta_5 = gauche^-$	1 123
$\beta_5 = gauche^+$	1 284
$\beta_6 = gauche^-$	3 869
$\beta_6 = trans$	3 132

Tabelle 5.4.: Lebensdauer τ ausgewählter Diederwinkel der Glyceringruppenregion. Zur Definition der Diederwinkel siehe Abschnitt 4.5.2.

gemäß sehr hoch, da eine Änderung dieser Winkel analog zu α_4 aus Abschnitt 5.2.2 eine starke Änderung der Kopfgruppenregion zur Folge hat und eine Konformationsänderung so stark gehemmt ist. Dies kann auch ein Grund für die im Abschnitt

4.5.2 gefundene Abweichung der Konformationsanteile für β_2 und β_6 zwischen dem Experiment und der Simulation darstellen, da eine durch die Startkonfiguration aufgeprägte, künstliche Verteilung von $\beta_{2,6}$ so u.U. noch lange bestehen bleiben kann. Auch die Lebensdauern der anderen Konformationen liegt i.a. im Bereich von mehreren Nanosekunden. Nur β_5 liegt mit $\tau \approx 1$ ns deutlich unter den anderen Werten. Dies liegt sicherlich an der Tatsache, daß β_5 direkt an die Alkylkette angekoppelt ist, in welcher die Lebenszeiten der Konformationen deutlich unter den hier gefundenen Werten liegen[12]. Zusammenfassend zeigt sich jedoch auch in der Konformationsdynamik der Glyceringruppenregion, das auch im vorhergehenden Abschnitt angetroffene Bild einer dynamisch sehr gehemmten Region.

5.4. Dynamik der DPPC Moleküle

5.4.1. Diffusionsverhalten der DPPC Moleküle

In diesem Abschnitt soll das Diffusionsverhalten der DPPC-Moleküle untersucht werden. Dazu wird die mittlere quadratische Verschiebung $\mathrm{MQV}_i(t)$ des DPPC Moleküls (definiert durch den Schwerpunkt oder ausgewählte Atome) berechnet:

$$\mathrm{MQV}(t) = \left\langle \left\| \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0 + t) - \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0) \right\|^2 \right\rangle_{t_0} \tag{5.21}$$

Da die Koordinaten der Atome sich auch auf Grund der durch die Druckskalierung auftretenden Variation der Boxdimensionen ändern, muß dieser Effekt aus $\mathrm{MQV}(t)$ herausgerechnet werden, da er keinen Diffusionsprozeß darstellt. Daher ist $\mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t)$ definiert durch:

$$\mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t) = \frac{\boldsymbol{e}_x \cdot \mathbf{r}(t)}{b_x(t)} \langle b_x \rangle \, \boldsymbol{e}_x + \frac{\boldsymbol{e}_y \cdot \mathbf{r}(t)}{b_y(t)} \langle b_y \rangle \, \boldsymbol{e}_y + \frac{\boldsymbol{e}_z \cdot \mathbf{r}(t)}{b_z(t)} \langle b_z \rangle \, \boldsymbol{e}_z \tag{5.22}$$

$\mathbf{r}(t)$ ist dabei die Position des Schwerpunktes bzw. Atoms, $b_{x,y,z}(t)$ sind die Boxdimensionen zum Zeitpunkt t, und $\langle b_{x,y,z} \rangle$ sind die mittleren Boxdimensionen[13]. Außerdem muß beachtet werden, daß $\mathbf{r}(t)$ so korrigiert wurde, daß die Artefakte der periodischen Randbedingung herausgerechnet werden. Der Diffusionskoeffizient D läßt sich dann über folgende Formel erhalten:

$$D = \lim_{t \to \infty} \frac{1}{6t} \mathrm{MQV}(t) \tag{5.23}$$

12 Siehe Abschnitt 5.1.2.
13 Siehe auch Abschnitt 4.1.3.

Da die Bedingung $t \to \infty$ in einer MD-Simulation nicht streng erfüllt werden kann, wird D i.a. durch das Anpassen einer Geraden an $\mathrm{MQV}(t)$ ermittelt, wobei die Steigung der Gerade 6D entspricht. Wichtig ist jedoch, daß zum Anpassen nur der Bereich genutzt wird, der wirklich linear ist. Da das untersuchte System in hohem Maße anisotrop ist, wird auch die Diffusion in y-Richtung und in der xz-Ebene untersucht. Dazu wird die mittlere quadratische Verschiebung in y-Richtung

$$\mathrm{MQV}_y(t) = \left\langle \left(\boldsymbol{e}_y \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0 + t) - \boldsymbol{e}_y \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0) \right)^2 \right\rangle_{t_0} \tag{5.24}$$

und der xz-Ebene

$$\begin{aligned} \mathrm{MQV}_{xz}(t) = \Big\langle & \left(\boldsymbol{e}_x \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0 + t) - \boldsymbol{e}_x \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0) \right)^2 + \\ & \left(\boldsymbol{e}_z \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0 + t) - \boldsymbol{e}_z \cdot \mathbf{r}^{\mathrm{korr}}(t_0) \right)^2 \Big\rangle_{t_0} \end{aligned} \tag{5.25}$$

berechnet[14]. Der Diffusionskoeffizient D_y für die Diffusion in y-Richtung ergibt sich dann durch:

$$D_y = \lim_{t \to \infty} \frac{1}{2t} \mathrm{MQV}_y(t) \tag{5.26}$$

Analog ist D_{xz} für die Diffusion in der xz-Ebene definiert:

$$D_{xz} = \lim_{t \to \infty} \frac{1}{4t} \mathrm{MQV}_{xz}(t) \tag{5.27}$$

In Abbildung 5.9 sind $\mathrm{MQV}_{xyz}(t)$, $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_y(t)$ für den Schwerpunkt des DPPC-Moleküls aufgetragen. Da sich $\mathrm{MQV}_{xyz}(t)$ einfach durch Addition von $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_y(t)$ ergibt, wird die Funktion im folgenden nicht mehr betrachtet, da sich alle Eigenschaften auch aus der Kombination von $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_y(t)$ erhalten lassen. Wie zu erkennen ist, zeigen $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_y(t)$ einen deutlich verschiedenen Verlauf. $\mathrm{MQV}_y(t)$ scheint auf ein Plateau zuzustreben, ohne das es jedoch in der Simulationszeit erreicht würde[15]. Dies ist zu erwarten, da die DPPC-Moleküle den Bilayer verlassen müssen, um größere Werte für $\mathrm{MQV}_y(t)$ anzunehmen. Durch die Undulationsbewegungen des Bilayers[16] bedingt kann der Plateauwert jedoch deutlich höher liegen, als der hier geschätzte Wert von $0.06\,\mathrm{nm}^2$, welcher durch Anpassen einer Funktion der Form

$$f(t) = a_0 + a_p \cdot e^{-\frac{t}{\tau}} \tag{5.28}$$

14 Zur besseren Unterscheidung wird $\mathrm{MQV}(t)$ im folgenden als $\mathrm{MQV}_{xyz}(t)$ bezeichnet.

15 Auf Grund der mit größer werdendem t immer geringer werdenden statistischen Signifikanz der Werte von $\mathrm{MQV}_{xz,y}(t)$, sind die mittleren quadratischen Verschiebungen nur bis $t = 5$ ns aufgetragen.

16 Siehe Abschnitt 5.4.2.

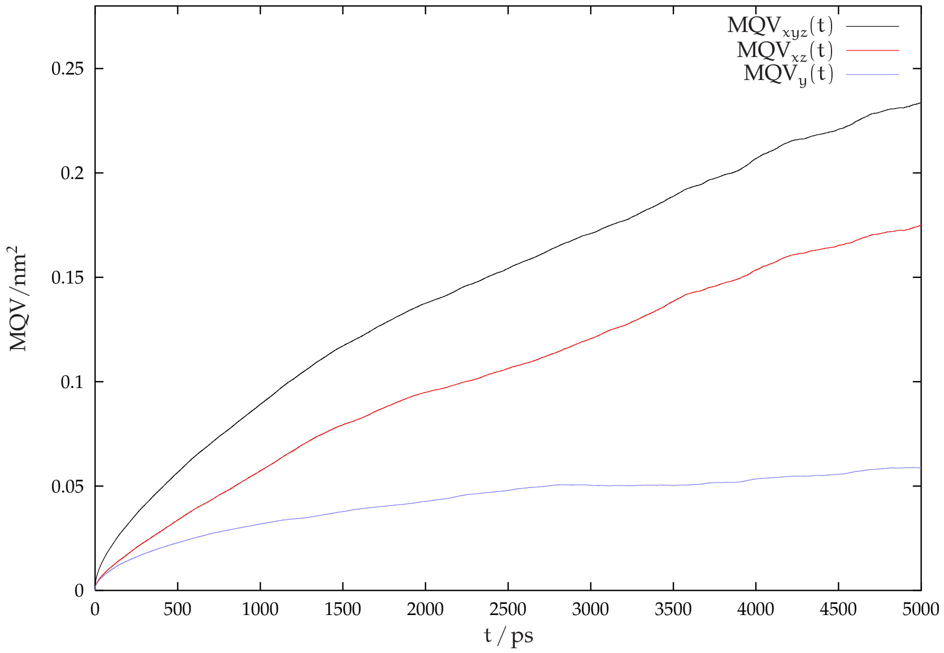


Abbildung 5.9.: $\mathrm{MQV}_{xyz}(t)$, $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_{y}(t)$ für den Schwerpunkt des DPPCs.

im Bereich $1\,500\,\mathrm{ps} < t < 5\,000\,\mathrm{ps}$ erhalten wurde.

Sowohl $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ als auch $\mathrm{MQV}_{y}(t)$ zeigen das typische Verhalten für die Schwerpunktsdiffusion flexibler Moleküle. Für kleine Werte von t besitzt die mittlere quadratische Verschiebung eine große Steigung, welche jedoch nicht durch eine echte Diffusionsbewegung hervorgerufen wird, sondern von intramolekularen Umorientierungen herrührt. Erst bei größeren Zeiten kann von einer echten Diffusion gesprochen werden. In Abbildung 5.10 sind an $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_{y}(t)$ jeweils zwei Geraden an unterschiedliche Bereichen angepaßt worden. Wie deutlich zu erkennen ist, lassen sich bei der Funktion $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ zwei deutlich getrennte lineare Bereich ausmachen. Die in den beiden Bereichen angepaßten Gerade vermögen fast den gesamten dargestellten Bereich von $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ zu beschreiben. Nur für sehr kleine Zeiten finden sich deutliche Abweichungen. Es lassen sich also für die Diffusion in der xz-Ebene *zwei* Diffusionskoeffizienten sinnvoll angeben. Dies ist für $\mathrm{MQV}_{y}(t)$ nicht der Fall. Hier sind die Bereich, in denen die Funktion annähernd eine Gerade ist nicht so genau definiert. Dies ist jedoch auf Grund der räumlichen Einschränkung, welcher die Diffusion in y-Richtung unterworfen ist, nicht zu erwarten.

Eine weitere Frage ist, ob $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ auch einen Platzwechsel der DPPC-Moleküle beschreibt. Dazu wird Klassischerweise angenommen, daß ein DPPC-Molekül eine

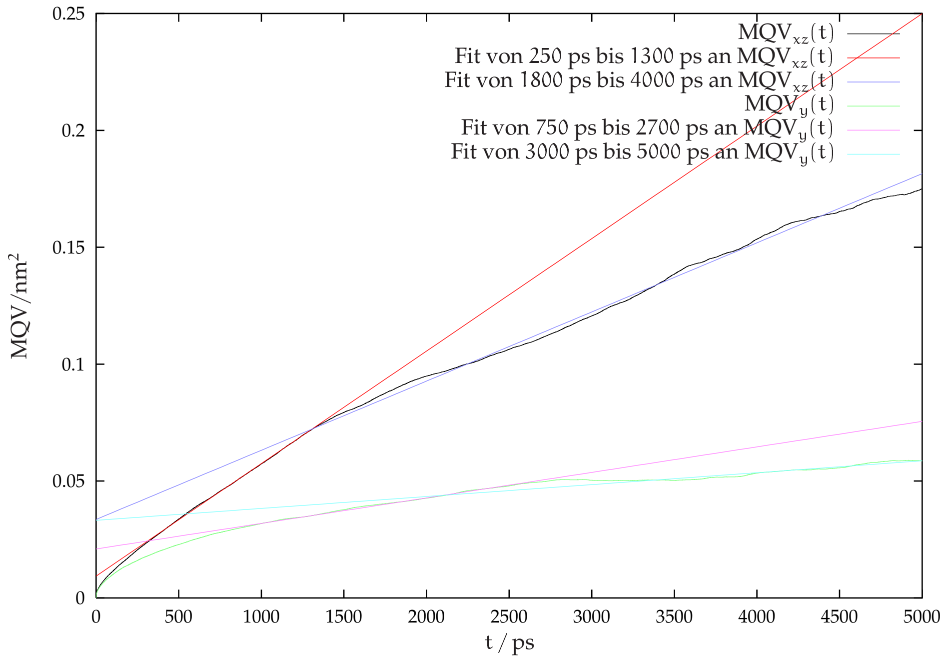


Abbildung 5.10.: $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ und $\mathrm{MQV}_{y}(t)$ für den Schwerpunkt des DPPCs und in jeweils zwei verschiedenen Bereichen angepaßte Geraden.

Strecke von ≈ 0.8 nm zurücklegen muß[17], was einer mittleren quadratischen Verschiebung von $0.64\,\mathrm{nm}^2$ entspricht. Der tatsächlich erreichte Maximalwert der Funktion $\mathrm{MQV}_{xz}(t)$ liegt jedoch nur bei $0.25\,\mathrm{nm}^2$. Daraus kann jedoch *nicht* geschlossen werden, daß nicht doch einzelne Moleküle im Verlauf der Simulation ihren Platz gewechselt haben, da die mittlere quadratische Verschiebung eben nur einen Mittelwert über alle DPPC-Moleküle beschreibt. Aus diesem Grunde wird die *maximale* Verschiebung MV_{xz}^{max} für jedes DPPC-Molekül berechnet. Dazu werden für jedes DPPC-Molekül die beiden Positionen des Schwerpunktes im Verlauf der Simulation ermittelt, welche in der xz-Ebene am weitesten voneinander entfernt sind. In Abbildung 5.11 sind die Werte für die DPPC-Moleküle nach Größe sortiert dargestellt. Wie zu sehen ist, haben ca. 100 DPPC-Moleküle eine größere maximale Verschiebung des Schwerpunktes als 0.8 nm. Dies bedeutet aber nicht unbedingt, daß wirklich auch alle Moleküle, die eine größere Verschiebung maximale Verschiebung 0.8 nm aufweisen, an einem Platzwechsel teilnehmen. Auch durch eine Diffusion auf dem Platz

17 Die Fläche pro Lipidmolekül beträgt ca. $0.61\,\mathrm{nm}^2$, so daß für einen Platzwechsel eine Strecke von $\sqrt{0.61\,\mathrm{nm}^2} \approx 0.8$ nm zurückzulegen ist. Hierbei wird davon ausgegangen, daß sich die Lipide auf einem quadratischen Gitter befinden und in x- bzw. z-Richtung bei einem Platzwechsel springen. Diese Annahme stellt jedoch eine starke Näherung da, wie in Abschnitt 4.5.3 und weiter unten gezeigt wird.

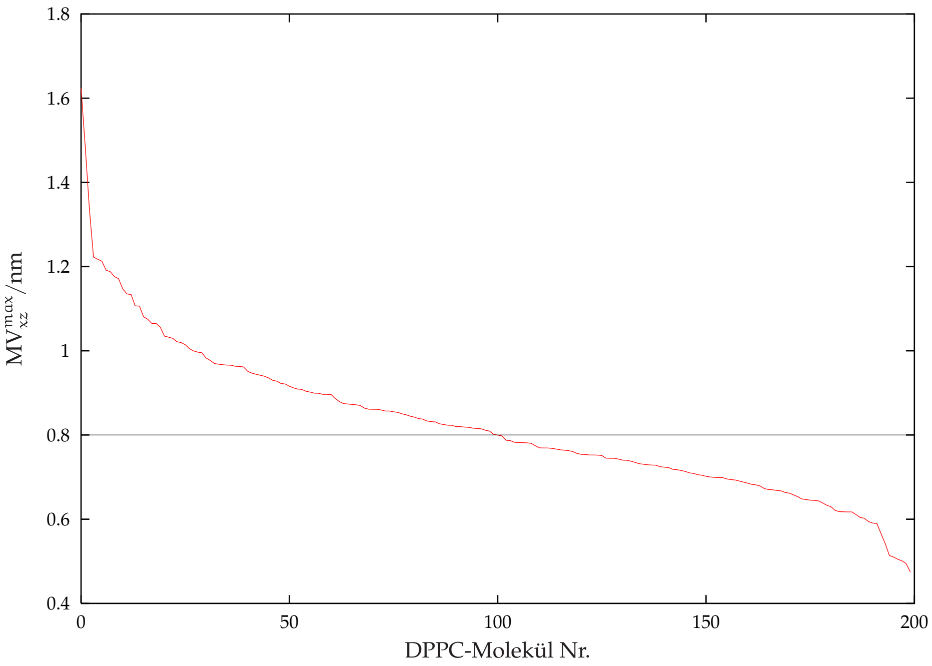


Abbildung 5.11.: Sortierte maximale Verschiebung MV_{xz}^{max} der Schwerpunkte der DPPC-Moleküle.

eines DPPC Moleküls läßt sich eine Verschiebung von 0.8 nm und mehr erklären. Es ist sogar im Gegenteil sehr unwahrscheinlich, daß ein DPPC-Molekül mit einer maximalen Verschiebung von 0.8 nm wirklich einen Platzwechsel durchlaufen hat. Da das DPPC-Molekül sowohl auf seinem Ursprungsplatz als auch auf dem neuen Platz um seinen Gleichgewichtsposition in der xz-Ebene diffundieren wird, sollte $MV_{xz}(t)$ *deutlich* größer sein, als dies für einen einfachen Platzwechsel von einem 'Gitterplatz' auf den anderen erwartet wird. Hier wird auch deutlich, daß das Konzept von auf Gitterplätzen residierenden DPPC-Molekülen der Realität nicht gerecht wird. Wäre dieses Bild richtig, so sollte die in Abbildung 5.11 dargestellte Verteilung einen deutlichen Sprung aufweisen, welcher die DPPC-Moleküle ohne Platzwechsel von denen mit Platzwechsel trennt. Außerdem sollte die Steigung der Verteilung in den beiden Bereichen nur sehr schwach sein. Der Wert von $MV_{xz}(t)$, ab dem von einem echten Platzwechsel gesprochen werden kann, ist also nicht genau zu bestimmen. Es fällt aber in Abbildung 5.11 auf, daß die Verteilung zwischen Nr. 30 und Nr. 40 die Steigung verändert. Ob dies ein Hinweis darauf ist, daß hier die Moleküle mit und ohne Platzwechsel getrennt sind, lies sich nicht klären. Einen zumindest qualitativen Einblick in das laterale Diffusionsverhalten läßt sich durch die graphische Darstellung der Trajektorien des DPPCs in der xz-Ebene erhalten. In Abbildung 5.12 sind die Trajektorien der Schwerpunkte der DPPC-Moleküle für eine Schicht der Membran dargestellt. Hier ist ein klassischer Sprungdiffusionsprozeß, der durch zwei gut se-

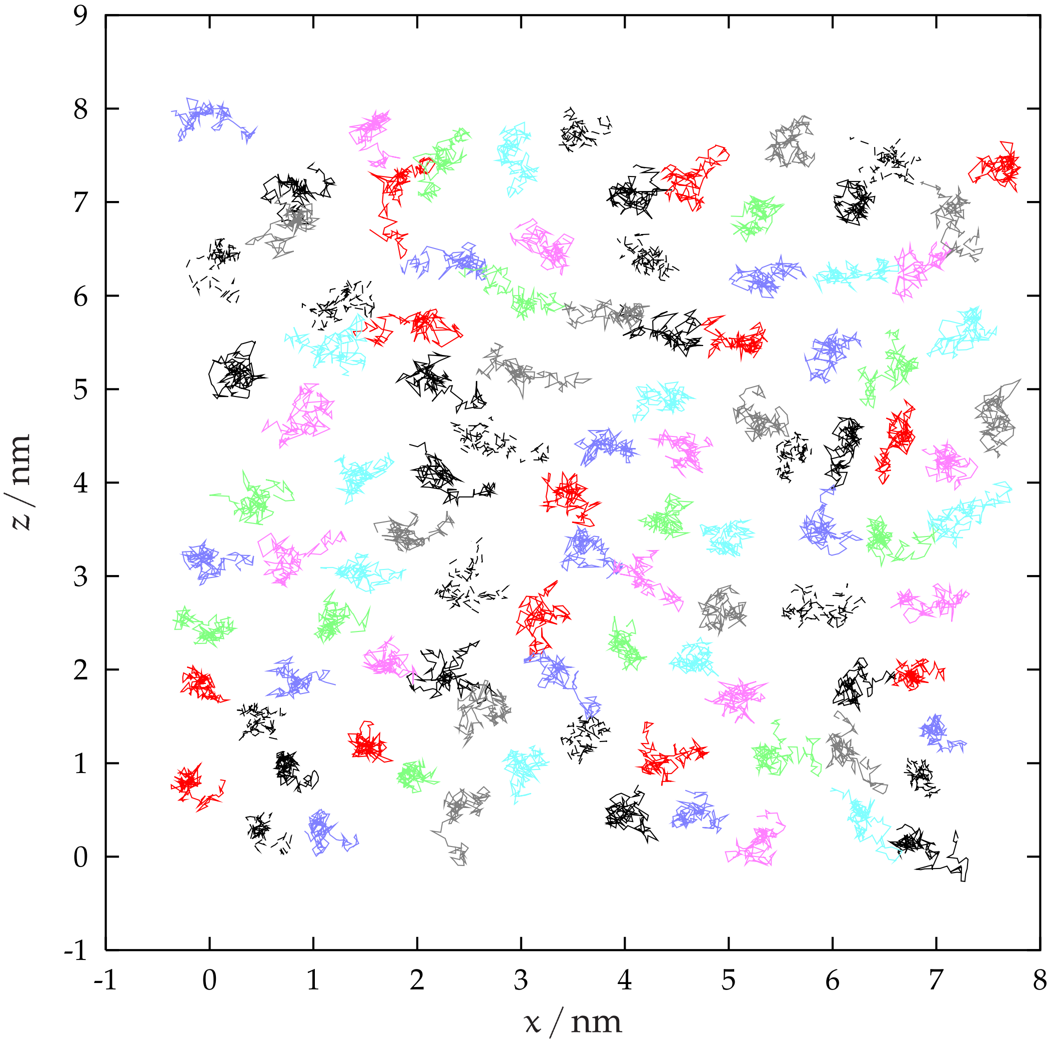


Abbildung 5.12.: Trajektorien der Schwerpunkte der DPPC-Moleküle in der xz-Ebene für eine Schicht der Membran.

parierte 'Knäuel' in der Trajektorie ausgezeichnet ist, nur in wenigen Einzelfällen zu beobachten. Beispiele hierfür sind z.B. die rot eingefärbte Trajektorie bei $x = 2$ nm und $z = 5.5$ nm oder die grau dargestellte Trajektorie bei $x = 2.5$ nm und $z = 0.5$ nm. Eine Reihe von Trajektorien zeigen eine sehr breite Verteilung, ohne jedoch aus zwei separierten Knäueln zu bestehen, wie z.B. die gelb eingefärbte Trajektorie bei $x = 7.5$ nm und $z = 3.5$ nm. Außerdem ist eine große Anzahl von Molekülen erkennbar, die ihren 'Gitterplatz' nicht verlassen haben (siehe z.B. die violett eingefärbte Trajektorie bei $x = 7$ nm und $z = 4$ nm und die rote markierte Trajektorie bei $x = 1.5$ nm und

$z = 1$ nm). Abzählen liefert ca. 30 bis 50 DPPC-Moleküle, die ihren 'Gitterplatz' im Verlauf der Simulation verlassen haben.

In Abbildung 5.13 ist $MQV_{xz}(t)$ für den Schwerpunkt des DPPC-Moleküls, das Stickstoffatom der Cholingruppe, das Phosphoratom der Phosphatgruppe und die beiden Carbonylsauerstoffatome der Glyceringruppe aufgetragen. Wie zu erkennen ist, wei-

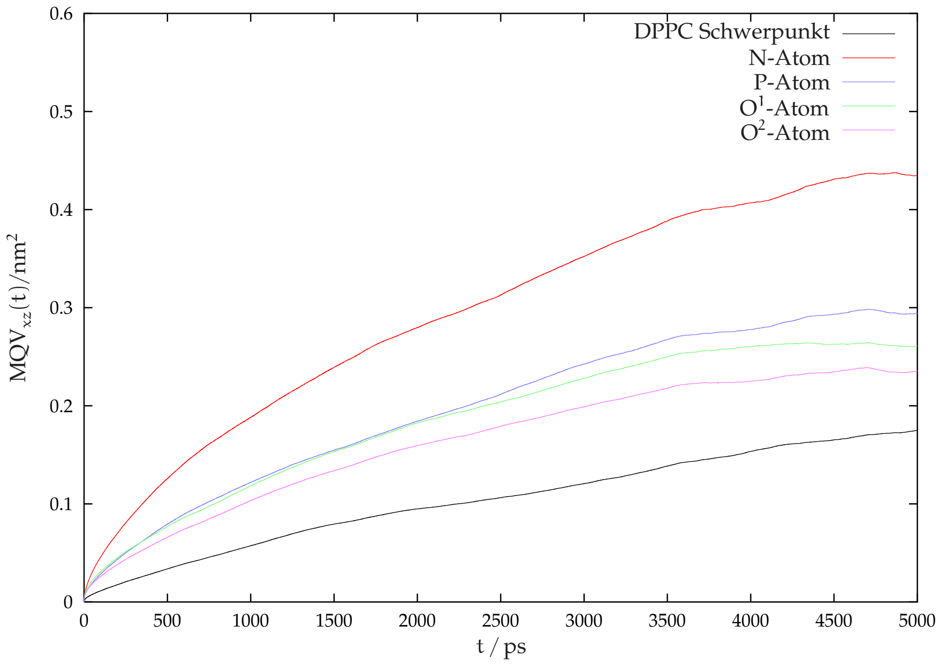


Abbildung 5.13.: $MQV_{xz}(t)$ für den Schwerpunkt des DPPC-Moleküls, das Stickstoffatom der Cholingruppe, das Phosphoratom der Phosphatgruppe und die beiden Carbonylsauerstoffatome O^1 und O^2.

chen die Kurven deutlich voneinander ab. So steigt $MQV_{xz}(t)$ für das Stickstoffatom am stärksten an. Dies deckt sich mit den Ergebnissen aus den Abschnitten 5.2.1 und 5.2.2, in denen gezeigt wurde, daß die Cholingruppe äußerst beweglich ist. Die mittlere quadratische Verschiebung des Phosphoratoms der Phosphatgruppe ist dagegen schon deutlich flacher und fällt fast mit $MQV_{xz}(t)$ des Carbonylsauerstoffatoms der *sn*-1-Kette zusammen. Noch flacher verläuft $MQV_{xz}(t)$ für das Carbonylsauerstoffatom der *sn*-2-Kette. Hier zeigt sich wieder die geringe Beweglichkeit dieser Region, die auch schon in Abschnitt 5.3.1 und 5.3.2 gefunden wurde. Die flachste Kurve ist jedoch die des DPPC-Schwerpunktes. Die Bewegungen der einzelnen Gruppe gleichen sich also offensichtlich teilweise aus[18].

18 Es muß auch beachtet werden, daß die Alkylketten einen großen Anteil am Schwerpunkt des DPPCs haben.

In Tabelle 5.5 sind die beiden Diffusionskoeffizienten D_{xz}^{kurz} (ermittelt durch Anpassung einer Gerade an $MQV_{xz}(t)$ im Bereich 250 ps bis 1 300 ps) und D_{xz}^{lang} (Bereich 1 800 ps bis 4 000 ps) für die oben angegebenen Zentren angegeben. Hier zeigt sich,

Zentrum	$D_{xz}^{kurz} / \left(10^{-12}\frac{m^2}{s}\right)$	$D_{xz}^{lang} / \left(10^{-12}\frac{m^2}{s}\right)$
DPPC-Schwerpunkt	12.02	7.394
N-Atom	31.97	17.29
P-Atom	28.02	12.91
O^1-Atom	27.68	10.67
O^2-Atom	25.04	9.142

Tabelle 5.5.: Diffusionskoeffizienten D_{xz}^{kurz} (ermittelt im Bereich 250 ps bis 1 300 ps) und D_{xz}^{lang} (ermittelt im Bereich 1 800 ps bis 4 000 ps) für verschiedene Zentren.

daß die Diffusionskoeffizienten D_{xz}^{kurz} der Einzelatome verglichen mit dem des Schwerpunktes um mindestens einen Faktor zwei höher liegen. Außerdem sind die Diffusionskoeffizienten der Einzelatome recht ähnlich, beträgt ihre maximale Abweichung doch nur 27%. Für den Diffusionskoeffizienten D_{xz}^{lang} ist ein anderes Verhalten zu beobachten. Hier liegen die relativen Abweichungen zwischen dem Diffusionskoeffizienten des Schwerpunktes und denen der Einzelatome zwischen 24% (O^2-Atom) und 165% (N-Atom). Interessant ist dabei, daß sich das Verhältnis von D_{xz}^{kurz} des N-Atoms zu dem des Schwerpunktes mit 2.65 nur wenig von dem Verhältnis der Diffusionskoeffizienten D_{xz}^{lang} (2.38) für dieses Paar unterscheidet. Demgegenüber liegt das Verhältnis von D_{xz}^{kurz} des O^2-Atoms zu dem des Schwerpunktes bei 2.08, während es für D_{xz}^{lang} bei nur bei 1.24 liegt. Die Diffusion des Stickstoffatoms in der Cholingruppe wird also auch für größere Zeiten nur wenig von der Diffusion des gesamten Moleküls überlagert, während die Diffusion des O^2-Atoms für größer Zeiten sehr stark von der Diffusion des DPPCs bestimmt wird. Auch das O^1-Atom und P-Atom zeigt für große Zeiten eine deutlich stärkere Kopplung an die Diffusion des Gesamtmoleküls, als dies beim N-Atom der Fall ist. Der experimentell bestimmte laterale Diffusionskoeffizient weist eine große Schwankungsbreite auf, da er eine starke Abhängigkeit von der Zeitskala aufweist, in der die Diffusion des DPPCs beobachtet wurde. So haben Picard et al. [172] den lateralen Diffusionskoeffizienten mittels zweidimensionaler ^{31}P-NMR Spektroskopie zu $8.3 \cdot 10^{-12}\,m^2\,s^{-1}$ bestimmt (in diesem Artikel findet sich auch eine detailierte Zusammenfassung der Ergebnisse aus verschiedenen Meßmethoden). Dieser Wert stimmt recht gut mit dem hier erhaltenen Wert von $12.91 \cdot 10^{-12}\,m^2\,s^{-1}$ für den Diffusionskoeffizienten des Phosphoratoms überein, zumal zu erwarten ist, daß dieser bei längeren Simulationszeiten noch etwas sinken wird.

In Abbildung 5.14 ist die mittlere quadratische Verschiebung $\mathrm{MQV}_y(t)$ für die verschiedenen Zentren dargestellt. Hier ergibt sich qualitativ das gleiche Bild wie in

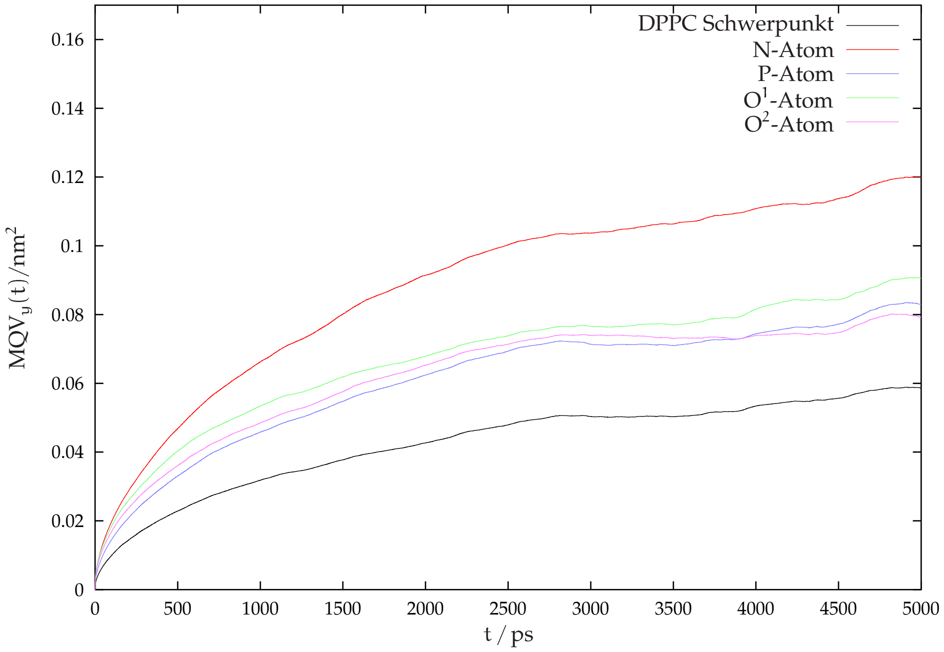


Abbildung 5.14.: $\mathrm{MQV}_y(t)$ für den Schwerpunkt des DPPC-Moleküls, das Stickstoffatom der Cholingruppe, das Phosphoratom der Phosphatgruppe und die beiden Carbonylsauerstoffatome O^1 und O^2.

Abbildung 5.13. Das Stickstoffatom der Cholingruppe zeigt die größte Verschiebung und der Schwerpunkt des DPPC Moleküls die geringste. Auffällig ist, daß die Kurven für das Phosphoratom und die beiden Carbonylsauerstoffatome fast deckungsgleich sind. Da die Phosphat- und Glyceringruppen im Gegensatz zur Cholingruppe keine Möglichkeit haben, ihre Position auf der y-Achse durch eine Abkippbewegung merklich zu verändern, ist dies zu erwarten. Auffällig ist auch, daß $\mathrm{MQV}_y(t)$ für das Phosphor- und O^1-Atom für größere Zeiten (ab ca. 2 000 ps) praktisch parallel laufen. Dies deutet darauf hin, daß die y-Koordinaten dieser beiden Atome stark gekoppelt sein müssen, während die Kopplung für das O^2-Atom nicht so stark ist[19]. Weiterhin ist zu konstatieren, daß keine der mittleren quadratischen Verschiebungen ein Plateau erreicht hat.

Die durch Anpassung einer Gerade an $\mathrm{MQV}_y(t)$ im Bereich 750 ps bis 2700 ps erhaltenen Diffusionskoeffizienten D_y sind in Tabelle 5.6 angegeben. Die erhaltenen

19 Trotzdem ist auch hier eine deutliche Korrelation zu erkennen.

Zentrum	$D_y^{/}$ $\left(10^{-12}\frac{m^2}{s}\right)$
DPPC-Schwerpunkt	5.457
N-Atom	11.53
P-Atom	7.939
O^1-Atom	6.982
O^2-Atom	7.785

Tabelle 5.6.: Diffusionskoeffizienten D_y (ermittelt im Bereich 750 ps bis 2 700 ps) für verschiedene Zentren.

Diffusionskoeffizienten D_y sind allesamt kleiner als die der lateralen Diffusion. Die experimentelle Bestimmung der transversalen Diffusionskoeffizienten in einem mit der MD-Simulation vergleichbaren Zeitfenster ist mit quasi-elastischer Neutronenstreuung möglich. Da dieser Diffusionskoeffizient sehr stark vom untersuchten Zeitbereich abhängt, ist hier mit größeren Abweichungen zu rechnen. So haben König et al. [173] D_y zu $15 \cdot 10^{-12}\,m^2\,s^{-1}$ bestimmt, ein Wert der zumindest größenordnungsmäßig zu dem hier gefundenen Wert paßt. Dabei sollte auch beachtet werden, daß bei dieser Messung die Diffusion auf einer Zeitskala < 1 ns bestimmt wurde und ein Diffusionskoeffizient im Bereich zwischen 250 ps und 750 ps von $23 \cdot 10^{-12}\,m^2\,s^{-1}$ erhalten wird.

5.4.2. Schwingungsverhalten

Eine flüssigkristalline Membran zeichnet sich durch ausgeprägte undulatorische und peristaltische Schwingungsbewegungen aus. Zur Untersuchung kann eine Funktion $u(x, z)$ verwendet werden, welche die Auslenkung der Membran (bzw. der Dicke) als Funktion der Koordinaten x und z beschreibt. Bei der Untersuchung dieser Schwingungsmoden in einer MD-Simulation treten jedoch technische Probleme auf. Das Hauptproblem besteht darin, daß für eine sinnvolle Beschreibung der Schwingungsmoden eine gewisse Membrangröße nicht unterschritten werden sollte, da ansonsten die Artefakte der periodischen Randbedingungen das Verhalten der Membran bestimmen. Außerdem ergibt sich das Problem einer Definition von $u(x, z)$, wenn die durch die Anzahl der Lipidmoleküle vorgegebene Auflösung nur sehr gering ist. Vor allem aus letzterem Grunde wird in dieser Arbeit auf eine genaue Untersuchung des Schwingungsverhaltens verzichtet[20]. Stattdessen soll das Schwingungsverhalten des

20 Siehe z.B. [123], in der ein mit 1024 Lipidmolekülen deutlich größeres System simuliert wurde.

Schwerpunktes des DPPCs mit Hilfe der diskreten Fouriertransformation untersucht werden. Dazu wird aus dem zeitlichen Verlauf der y-Koordinaten $y(t)$ des Schwerpunktes durch Fouriertransformation das Spektrum $\hat{y}(\nu)$ dieses Verlaufes ermittelt[21]. Da $y(t)$ und $\hat{y}(\nu)$ keine kontinuierlichen Funktionen sind, wird im folgenden y_i und $\hat{y}_i$ verwendet, wobei i für y_i zwischen 0 und $N-1$ und für $\hat{y}_i$ zwischen 0 und $N/2$ liegt. N ist dabei die Anzahl der analysierten Zeitschritte. Damit ergibt sich der Zusammenhang zwischen y_i und $\hat{y}_i$ zu:

$$\hat{y}_i = \sum_{i=0}^{N-1} y_j e^{-2\pi \imath i j N^{-\frac{1}{2}}} \qquad \text{mit } \imath = \sqrt{-1} \tag{5.29}$$

Ist Δt der zeitliche Abstand zwischen zwei untersuchten Zeitschritten, so beschreibt $\hat{y}_i$, für $i \neq 0$, die Schwinungskomponente mit der Frequenz $i/(2\Delta t \cdot N)$. Die Amplitude der entsprechenden Schwingung errechnet sich einfach zu:

$$u_i = \|\hat{y}_i\| = \sqrt{\hat{y}_i \cdot \hat{y}_i^*} \tag{5.30}$$

Im folgenden wird nicht die Amplitude u_i, sondern deren Quadrat verwendet, da dies formal zur Energie in der entsprechenden Mode proportional ist. Anschließend wird u_i^2 über die Schwerpunkte der DPPC-Moleküle gemittelt.

In Abbildung 5.15 ist die Abhängigkeit von u_i^2 von ν in doppelt logarithmischer Darstellung abgebildet. Da u_i^2 auch eine Funktion von N ist und der Absolutwert für die Betrachtungen uninteressant ist, wird u_i^2 im folgenden immer in beliebigen Einheiten angegeben. Der Verlauf von u_i^2 in der doppelt logarithmischen Darstellung zeigt zwei lineare Bereiche. Aus diesem Grund wird eine Funktion der Form

$$f(x) = a \cdot x^b \tag{5.31}$$

im Bereich hoher und niedriger Frequenz angepaßt. Die Anpassung im Bereich $\nu < 100\,\text{ns}^{-1}$ liefert den Wert $b_s = -1.36$, während die Anpassung für $\nu > 600\,\text{ns}^{-1}$ einen Wert von $b_f = -2.07$ ergibt. Nun stellt sich die Frage, welche Bedeutung den verschiedenen Exponenten b zukommt. Um dies zu klären, wird die gleiche Analyse für einen eindimensionalen *random walker* durchgeführt. Dabei ergibt sich ein Wert von $b \approx -2.0$. Dies stimmt gut mit dem für das DPPC-Zentrum bei hohen Frequenzen erhaltenen Wert überein. Für kurze Zeiträume verhält sich das auf die y-Achse projizierte DPPC Zentrum also wie ein random walker. Auch der Wert von $b_s = -1.36$ für niedrigere Frequenzen läßt sich zumindest näherungsweise ableiten. Nach Safran [174] läßt sich für eine Membran die mittlere quadratische Amplitude $\langle u(q)^2 \rangle$ einer Undulationsmode mit dem Wellenvektor q für kleine Werte von q annähern durch:

$$\langle u(q)^2 \rangle = \frac{k_B T}{A} \cdot \frac{1}{k_c q^4 + \gamma q^2} \tag{5.32}$$

21 $\hat{y}(\nu)$ ist dabei komplex.

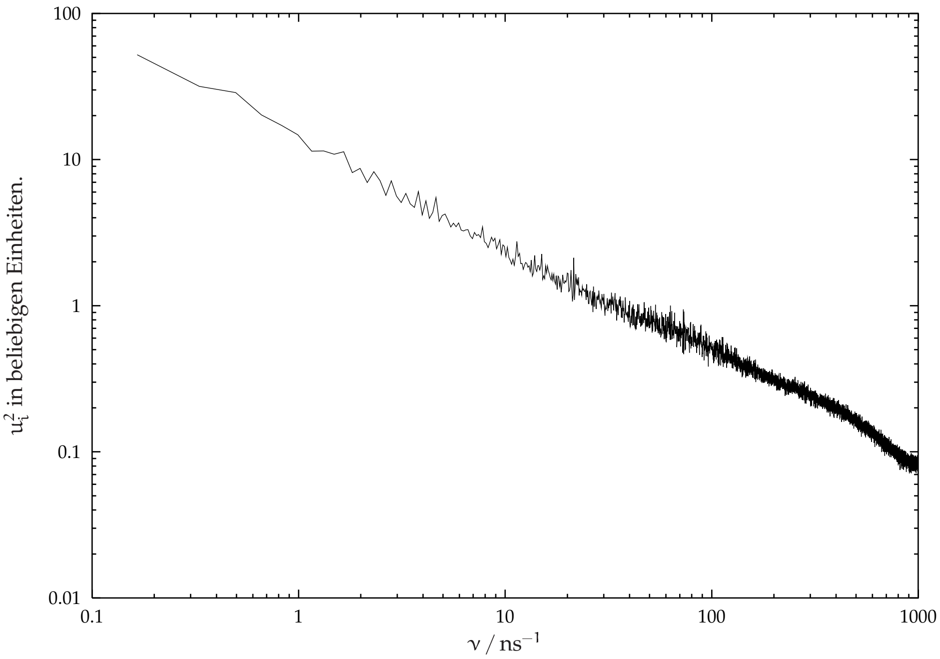


Abbildung 5.15.: Verlauf von u_i^2 für den Schwerpunkt des DPPC Moleküls.

A ist dabei die Oberfläche des Systems, k_c das Biege-Modul und γ die Oberflächenspannung des Systems. Unter der Annahme, daß der γq^2 Term vernachlässigt werden kann[22], ergibt sich daraus:

$$q^{-4} \sim \left\langle u(q)^2 \right\rangle \tag{5.33}$$

Die Wellengleichung eines Membransystems, welche die Viskosität des umgebenden Wassers berücksichtigt, wurde von Kramer [175] entwickelt. Unter der Voraussetzung, daß die Oberflächenspannung und Oberflächenviskosität im Vergleich zur Dämpfung durch das umgebende Wasser vernachlässigbar sind, ergibt sich die Frequenz einer Mode mit dem Wellenvektor q zu [123]:

$$\nu = \frac{k_c q^3}{8\pi\eta} \tag{5.34}$$

Hierbei ist η die Viskosität des Wassers. Durch Zusammenführen von Gleichung 5.33 und 5.34 läßt sich die Abhängigkeit der mittleren quadratischen Amplitude von der Frequenz ν ermitteln:

$$\left\langle u^2 \right\rangle \sim \nu^{-\frac{4}{3}} \tag{5.35}$$

22 Dies kann für nicht zu kleine Werte von q gerechtfertigt werden. Da die Werte von q durch die periodischen Randbedingungen sowieso nach unten beschränkt sind, sollte diese Annahme zu keinen größeren Fehlern führen.

Hieraus ergibt sich also ein Wert von $b = 1.33$, welcher gut mit dem Wert von b_s übereinstimmt. Für größere Zeiten bzw. kleinere Frequenzen wird das Schwingungsverhalten also durch die Dämpfung durch das umgebende Wasser bestimmt.

5.5. Dynamik des Wassers

5.5.1. Residenzzeiten des Wasser

Um zu ermitteln, wie lange sich Wassermoleküle in direkter Nähe bestimmter Gruppen (repräsentiert durch ein Atom R) des DPPCs aufhalten, wird die Korrelationsfunktion $C_{res}(t)$ ermittelt, die wie folgt definiert ist:

$$C_{res}(t) = \frac{\langle A_i(\tau_0) \cdot A_i(\tau_0 + t)\rangle_{\tau_0,i} - \langle A_i(\tau_0)\rangle^2_{\tau_0,i}}{\langle A_i(\tau_0) \cdot A_i(\tau_0)\rangle_{\tau_0,i} - \langle A_i(\tau_0)\rangle^2_{\tau_0,i}} \tag{5.36}$$

$A_i(t)$ ist dabei eine Funktion, die den Wert 0 annimmt, wenn das Sauerstoffatom des Wassermoleküls Nr. i zum Zeitpunkt t zu jedem Atom R der DPPC-Moleküle eine Abstand größer als d_m besitzt. Ist dies nicht der Fall, so ist $A_i(t) = 1$. Der Abstand d_m wird zweckmäßigerweise mit Hilfe der $O_{H_2O} - R$ Paarverteilungsfunktionen als Wert des ersten Minimums bestimmt.

In Abbildung 5.16 ist die Korrelationsfunktion $C_{res}(t)$ für die Residenz des Wassers um die Stickstoff- und Phosphoratome aufgetragen. d_m wurde für $O_{H_2O} - N$ zu 0.61 nm und für $O_{H_2O} - P$ zu 0.45 nm gewählt[23]. Beide Funktionen zeigen einen sehr ähnlichen Verlauf, wobei $C_{res}(t)$ für das Stickstoffatom etwas schneller abfällt als für das Phosphoratom. Integration liefert eine Residenzzeit τ von 134 ps für das Stickstoffatom und 156 ps für das Phosphoratom. Die Differenzen erscheint relativ gering, in Anbetracht der deutlich anderen Umgebung die ein Wassermolekül in der Nähe der Phosphatgruppe im Vergleich zur Cholingruppe besitzt. Es ist jedoch auch zu beachten, daß die Funktion $A(t)$ immer eine 1 zurückliefert, wenn sich das Wassermolekül in der ersten Hydrathülle eines *beliebigen* Zentrums R befindet. Wenn also ein Wassermolekül von der Hydrathülle eines Zentrums zu der eines anderen springt, so wird dies nicht als Verlassen der Hydrathülle gewertet. Nun ist vorstellbar, daß genau so ein Verhalten für die Cholin- oder Phosphatgruppe existiert. Aus diesem Grund wird $C_{res}^{Punkt}(t)$ mit Hilfe der Funktion $A^{Punkt}(t)$ definiert, welche nur dann einen Wert von 1 zurückliefert, wenn das Wassermolekül in der ersten Hydrathülle von einem *bestimmten* Zentrum gefunden wird. Dann wird $C_{res}^{Punkt}(t)$ für alle 200 Phosphor- und Stickstoffatome berechnet und anschließend gemittelt. Die erhaltenen Korrelationsfunktionen $\left\langle C_{res}^{Punkt}(t)\right\rangle$ sind in Abbildung 5.17 abgebildet. Die Residenzzeiten τ^{Punkt} sind 115 ps

23 Siehe auch die Abbildungen der entsprechenden Paarverteilungen in Abschnitt 4.6.3.

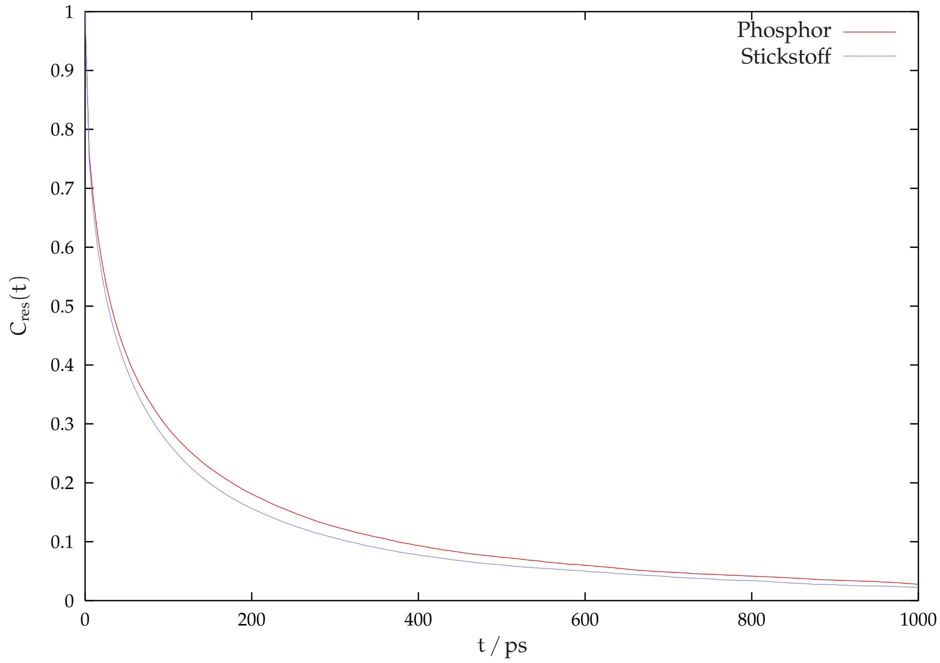


Abbildung 5.16.: Korrelationsfunktion $C_{res}(t)$ für den Aufenthalt des Wassers um das Stickstoff- und Phosphoratom eines DPPC-Moleküls.

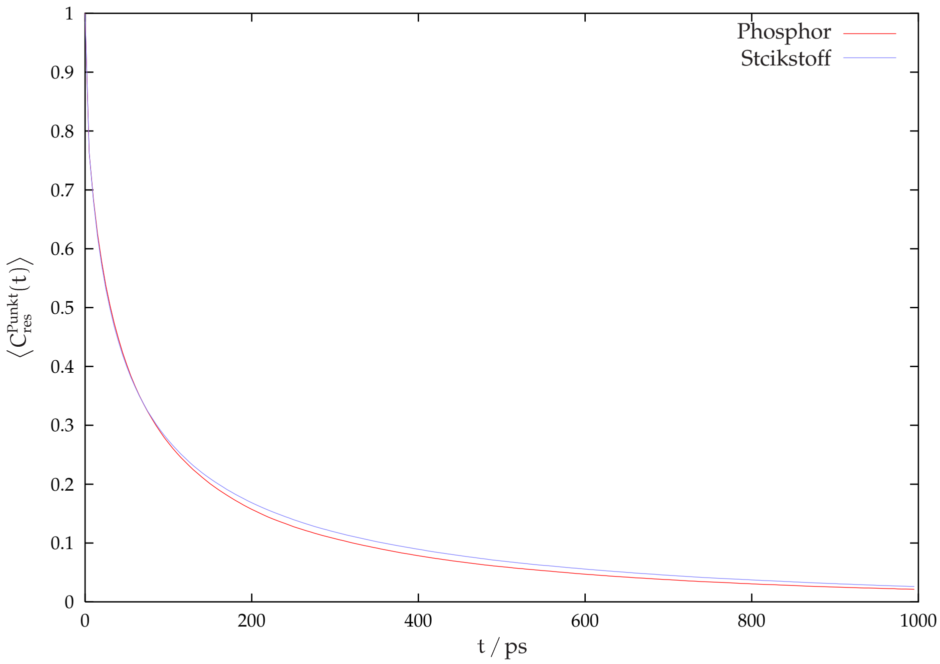


Abbildung 5.17.: Korrelationsfunktion $\langle C_{res}^{Punkt}(t) \rangle$ für die Paare $O_{H_2O} - P$ und $O_{H_2O} - N$.

für das Phosphoratom und 123 ps für das Stickstoffatom. Während τ^{Punkt} für das Stickstoffatom also nur wenig kleiner ist als τ, beträgt der Unterschied zwischen beiden Residenzzeiten für das Phosphoratom $\approx$ 35%. Dies bedeutet also, daß die Wassermoleküle zwischen den Hydrathüllen der Phosphatgruppen springen, während dies für die Cholingruppe nicht signifikant der Fall ist.

Eine weitere Frage ist die Abhängigkeit der ermittelten Residenzzeit vom Maximalabstand d_m. Dies soll am Beispiel der Residenzzeit τ (nicht τ^{Punkt}) der um die Cholingruppe kurz untersucht werden. Dazu wird d_m im Bereich von 0.51 nm bis 0.71 nm variiert und die entsprechenden Residenzzeiten berechnet. Das Ergebnis ist in Abbildung 5.18 zusammen mit der entsprechenden Paarverteilungsfunktion dargestellt. Es zeigt sich dabei, daß in der Nähe des Minimums der Paarverteilungsfunktion die

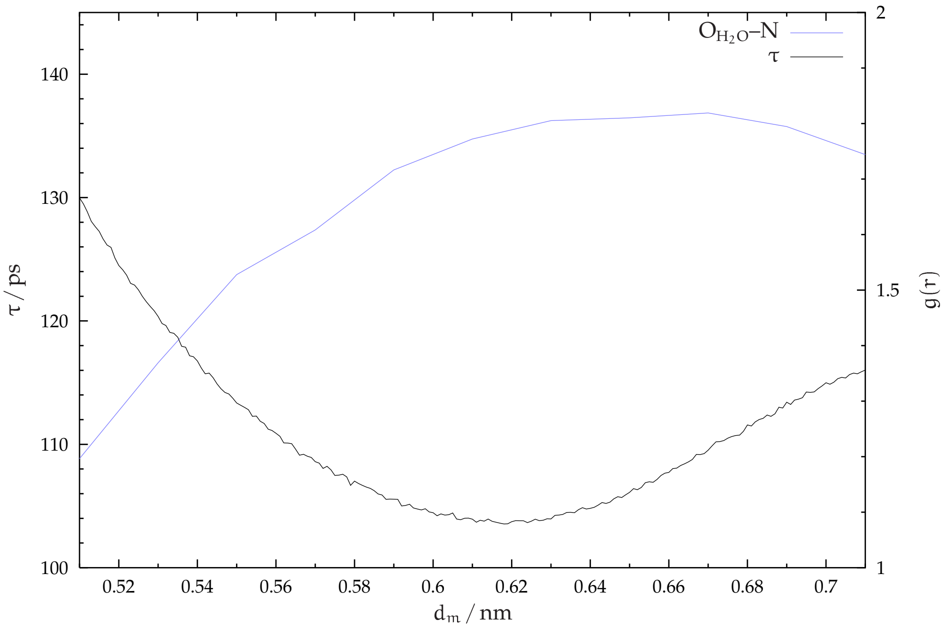


Abbildung 5.18.: Abhängigkeit der Residenzzeit τ von d_m für das Paar O_{H_2O}–N. Zusätzlich ist die radiale Paarverteilungsfunktion $g(r)$ für das Paar aufgetragen.

Abhängigkeit der Residenzzeit τ von d_m nur sehr schwach ausgeprägt ist (eine Änderung von d_m um 0.02 nm bewirkt nur eine maximale Änderung des Residenzzeit um 2 ps). Für die Residenzzeit um das Phosphoratom ergibt sich ein ähnliches Resultat.

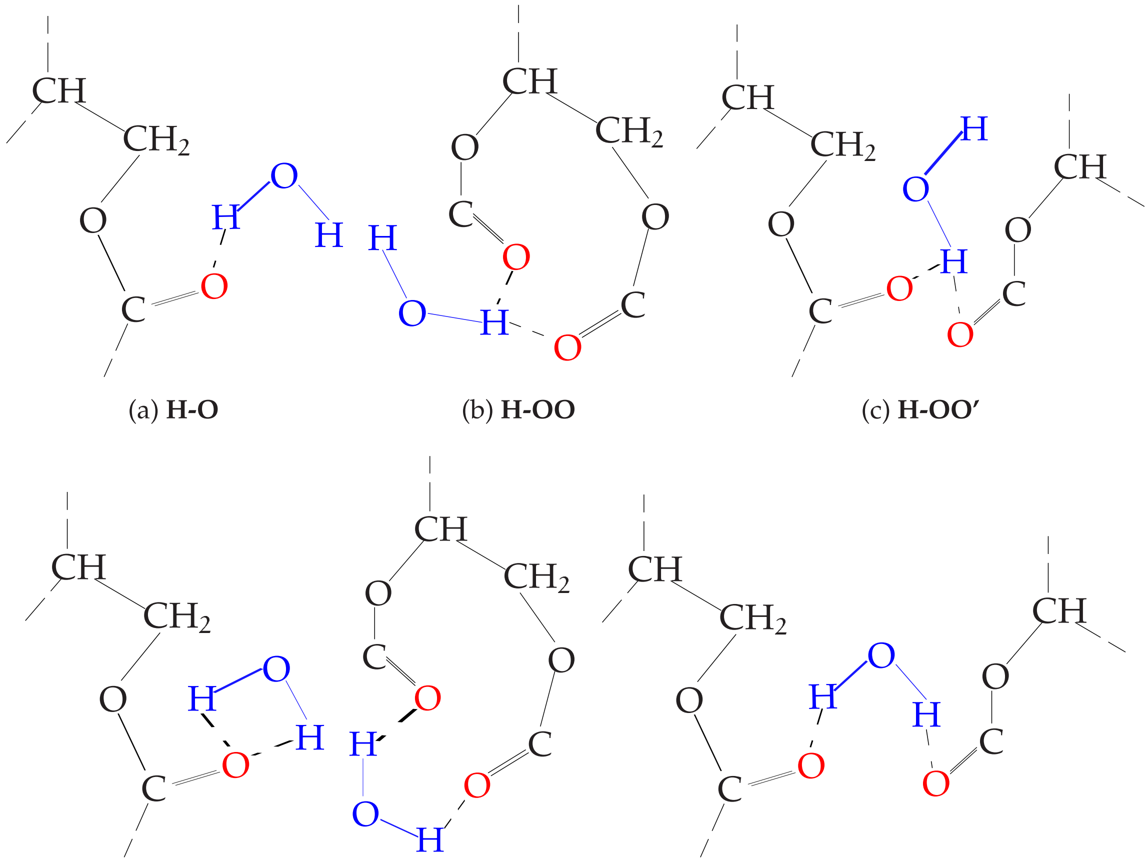
Neben der Residenzzeit der Wassermoleküle in der Kopfgruppenregion ist auch die Residenzzeit im Bereich der Glyceringruppe von Interesse. Hier sind es vermutlich vor allem die beiden Carbonylgruppen, an welche die Wassermoleküle bevorzugt binden werden. d_m wird dabei den O^1–O_{H_2O} ($d_m = 0.32$ nm) und O^2–O_{H_2O} ($d_m = 0.33$

nm) Paarverteilungen aus Abschnitt 4.6.3 entnommen. Das Referenzatom R ist dabei das jeweilige Sauerstoffatom der Carbonylgruppe. Hier ergibt sich eine Residenzzeit von $\tau = 193$ ps für das Sauerstoffatom in der *sn*-1-Kette und $\tau = 244$ ps für die *sn*-2-Kette. Die Residenzzeiten sind deutlich größer als die in der Kopfgruppenregion, so daß das Wasser als stark gebunden gelten muß. Nun stellt sich die Frage, warum dies so ist. Die Aufenthaltsdauer eines Wassermoleküls um ein Zentrum R hängt nicht *nur* von der Stärke der Wechselwirkung mit R zusammen. Entscheidend ist auch, wie ungünstig es für die Wassermoleküle ist, die Hydrathülle um R zu verlassen. Der letzte Punkt ist vermutlich der Grund für die hohen Residenzzeiten der Wassermoleküle um die Carbonylgruppe, denn in der näheren Umgebung der Carbonylgruppen sind keine stark geladenen Gruppen zu finden, so daß eine Verlassen der Hydrathülle in dieser Region energetisch sehr ungünstig ist. Auffällig ist die signifikant größere Residenzzeit um das O^2-Atom im Vergleich zum O^1-Atom. Dies kann damit erklärt werden, daß, wie in Abschnitt 4.6.3 erwähnt wurde, die Anzahl der Wassermoleküle in der Hydrathülle der *sn*-2-Carbonylgruppe etwas geringer ist als in der Hydrathülle der *sn*-1-Carbonylgruppe, da die Carbonylgruppe der *sn*-2-Kette im Mittel senkrecht zur Membrannormalen ausgerichtet ist und damit nicht so leicht zugänglich ist. Dies bedeutet im Umkehrschluß, daß es für eine Wassermolekül in der Hydrathülle der *sn*-2-Carbonylgruppe besonders ungünstig ist, diese zu verlassen.

Auf Grund der relativ scharfen Peaks der O^{12}–H_{H_2O}- und O^{12}–O_{H_2O}-Paarverteilungen[24] und der damit verbundenen gut definierten Struktur der Wasser – Glycerin–Konglomerate, kann die Residenzzeit der Wassermoleküle in der Glyceringruppe auch für verschiedene Typen der Bindung der Wassermoleküle an die Carbonylgruppe berechnet werden. Dazu werden die in Abbildung 5.19 *schematisch*[25] sechs Typen für die Bindung der Wassermoleküle an das Sauerstoffatom der Carbonylgruppe definiert. Der Typ **H-O** bezeichnet dabei Anordnungen, in den *genau* ein (nicht mehr und nicht weniger) Wasserstoffatom des Wassers ein Wasserstoffbrücke zu einem der Carbonylsauerstoffatome ausbildet. Als Abstandskriterium wurde dabei ein H–O-Maximalabstand d_m von 0.24 nm gewählt, der dem ersten Minimum in der O^{12}–H_{H_2O}-Paarverteilung aus Abbildung 4.53 in Abschnitt 4.6.3 entspricht. Analog bezeichnet **H-OO** eine Anordnung, in der ein Wasserstoffatom zu beiden Sauerstoffatomen der Carbonylgruppe *eines* Moleküls einen Maximalabstand von d_m aufweist, während das andere Wasserstoffatom zu jedem Carbonylsauerstoffatom mindestens d_m entfernt ist. Die anderen Typen sind analog definiert. Wichtig ist es dabei zu beachten, daß ein Wassermolekül immer nur maximal *einem* Typ angehören kann. Nun können die Residenzzeiten der Wassermoleküle in einer Orientierung der verschiedenen Typen dadurch berechnet werden, daß $A_i(i)$ des Wassermoleküls i zu eins gesetzt wird, wenn es zum Zeitpunkt i zum entsprechenden Typ gehört und ansonsten zu

24 Siehe die Abbildungen 4.52 und 4.53 in Abschnitt 4.6.3.

25 Eine realistischer Darstellung scheitert daran, daß die Abbildung nur zweidimensional ist, während die entsprechenden Strukturen dreidimensional sind.



(a) **H-O** (b) **H-OO** (c) **H-OO′**

(d) **HH-O** (e) **HH-OO** (f) **HH-OO′**

Abbildung 5.19.: Schematische Definition der verschiedenen Bindungstypen eines Wassermoleküls an die Carbonylsauerstoffatome.

Null. Dann kann nach Gleichung 5.36 eine Korrelationsfunktion berechnet werden, aus der sich die Residenzzeit τ nach Gleichung 5.16 ergibt. Es wurde eine Summe aus drei Exponentialfunktionen an $C_{res}^{fit}(t)$ angepaßt, da sich dies als ausreichend erwiesen hat. In Tabelle 5.7 sind nun die erhaltenen Residenzzeiten τ der verschiedenen Typen, sowie die durchschnittliche Anzahl der Wassermoleküle des entsprechenden Typs im System angegeben. Mit ’andere’ sind hier die Anordnungen bezeichnet, in der zumindest *ein* Wasserstoffatom des Wassermoleküls eine Wasserstoffbrückenbindung zu einem Carbonylsauerstoffatom gebildet hat und die keinem der definierten Typen angehören[26]

26 Eine solche Anordnung wäre gegeben, wenn z.B. ein Wasserstoffatom zwei Wasserstoffbrückenbindungen zu zwei verschiedenen Carbonylsauerstoffatomen ausbildet und das andere Wasserstoffatom keine Bindung.

Typ	Anzahl der Wassermoleküle	τ
H-O	237.5	240.0
H-OO	0.914	1.086
H-OO'	0.033	0.798
HH-O	0.252	0.709
HH-OO	17.05	123.9
HH-OO'	0.792	141.4
andere	0.234	34.52

Tabelle 5.7.: Anzahl der Wassermoleküle in den in Abbildung 5.19 dargestellten Bindungstypen an die Carbonylsauerstoffatome und Residenzzeit der Moleküle in den entsprechenden Bindungstypen.

Die Anordnung vom Typ **H-O** erweist sich als dominierend, wie dies schon in Abschnitt 4.6.3 angedeutet wurde. Auch ist ihre Residenzzeit mit Abstand am größten. Demgegenüber treten die anderen Typen, in denen nur ein Wasserstoffatom eine Wasserstoffbrücke ausbildet nur sehr selten auf. Außerdem sind ihre Residenzzeiten sehr klein[27]. Da diese Anordnungen eigentlich energetisch günstiger sein sollten, sind wahrscheinlich entropische und sterische Gründe für die geringe Anzahl von Wassermolekülen in dieser Anordnung verantwortlich. Auch die Anordnung **HH-O**, in der die beiden Wasserstoffatome zu demselben Sauerstoffatom eine Wasserstoffbrücke ausbilden, ist sehr instabil und tritt nur selten auf. Demgegenüber sind die Anordnungen **HH-OO** und **HH-OO'** signifikant vertreten, in denen beiden Wasserstoffatom zu verschiedenen Carbonylsauerstoffatomen eine Brückenbindung ausbilden. Interessant ist dabei, daß die **HH-OO** Anordnung deutlich häufiger auftritt als die **HH-OO'** Anordnung, obwohl beide Anordnungen energetisch ungefähr gleich günstig sein sollten. Dagegen ist die Residenzzeit ist für die **HH-OO** Anordnung deutlich kleiner als für die **HH-OO'** Anordnung. Dies kann dadurch erklärt werden, daß die Möglichkeit der beiden Sauerstoffatome eine optimale Geometrie für die Bindung des Wassermoleküls einzunehmen, bei der **HH-OO** Anordnung nicht gegeben ist, da die beiden Sauerstoffatome ihre Positionen nicht unabhängig voneinander ändern können. Stammen die Sauerstoffatome jedoch aus verschiedenen Molekülen, so ist dies durchaus vorstellbar. Andererseits wird die Anzahl der Paare in dieser optimalen Geometrie nur sehr gering sein, da keine große Korrelation zwischen den

27 Die Häufigkeiten dieser Spezies sind sogar so klein, daß sie eigentlich nicht mehr genau bestimmt werden konnten, da die Auflösung der Trajektorie nur 0.5 ps beträgt. Die Unterschiede zwischen den sehr kleinen Residenzzeiten sollten also nicht überbewertet werden, da ihr Fehler sehr groß ist.

beiden Sauerstoffatomen bestehen wird. Dies erklärt sowohl den geringen Anteil der **HH-OO'** Anordnung, als auch die etwas größere Residenzzeit im Vergleich zur **HH-OO** Anordnung.

5.5.2. Diffusion des Wassers

In diesem Abschnitt soll das Diffusionsverhalten des Wassers untersucht werden. Da die Diffusionsgeschwindigkeit der Wassermoleküle in den verschiedenen Bereichen des Systems unterschiedlich sein kann, wird der Diffusionskoeffizient als Funktion der y-Koordinate ermittelt. Dazu wird die Simulationsbox entlang der y-Achse in n gleichgroße Bereiche aufgeteilt und die mittleren quadratischen Verschiebung $\mathrm{MQV}_i(t)$ der Schwerpunkte der Wassermoleküle in Schicht i wie folgt berechnet:

$$\mathrm{MQV}_i(t) = \left\langle \left\| \mathbf{r}_j^{\mathrm{korr}}(t_0 + t) - \mathbf{r}_j^{\mathrm{korr}}(t_0) \right\|^2 \right\rangle_{t_0, j \text{ mit } \mathbf{r}_j^{\mathrm{korr}}(t_0) \text{ in Schicht } i} \tag{5.37}$$

Die Mittelung findet dabei über t_0 und alle Wassermoleküle j statt, die sich zum Zeitpunkt t_0 mit ihrem Schwerpunkt $\mathbf{r}_j^{\mathrm{korr}}(t_0)$ innerhalb von Schicht i befinden. $\mathbf{r}_j^{\mathrm{korr}}(t_0)$ ist dabei wie in Abschnitt 5.4.1 definiert. Es tritt jedoch das Problem auf, daß die Wassermoleküle mit der Zeit in andere Bereiche des Bilayers diffundieren, in denen die Diffusion sich von der im Anfangsbereich deutlich unterscheiden kann[28]. Dies ist daran zu erkennen, daß die mittlere quadratische Verschiebung ihre Steigung mit größere werdendem t kontinuierlich ändert und erst ab einem sehr großen Wert von t linear bleibt. Dieses Problem ist in Abbildung 5.20 dargestellt, in dem exemplarisch der Verlauf von $\mathrm{MQV}_i(t)$ für Wassermoleküle im Bereich der Phosphatgruppe ($y \approx 2.0$ nm) aufgetragen ist. Der ermittelte Diffusionskoeffizient ist demnach stark von dem Bereich abhängig, in dem die Gerade angepaßt wird. Aus diesem Grunde sollte die Gerade auch nicht erst ab einem zu großen Wert für t angepaßt werden, da so die Abhängigkeit des Diffusionskoeffizienten von der y-Koordinate immer mehr herausgemittelt wird. Es soll hier noch einmal betont werden, daß dieser Effekt *nichts* mit dem bekannten Effekt zu tun hat, daß die mittlere quadratische Verschiebung für ganz kleine Werte von t zuerst eine große Steigung besitzt, welche dann nach kurzer Zeit abnimmt und schnell auf einen Plateauwert fällt.

Es ergibt sich jedoch noch ein zweites Problem: Ist die Diffusion in den verschiedenen Bereichen des Bilayers verschieden schnell, so brauchen die Wassermoleküle verschieden lange, um aus dem vorgegeben Bereich heraus zu diffundieren. Wird also der Diffusionskoeffizient für die verschiedenen Bereiche immer durch Anpassung einer Geraden an die MQV in einem festgelegten Zeitbereich ermittelt, so beschreiben die erhaltenen Diffusionskoeffizienten im Bereich schneller Diffusion einen größeren Bereich als die im Bereich langsamer Diffusion. Zur Lösung dieses Problems kann der

28 Siehe auch Abschnitt 5.5.4, in dem das selbe Problem auftritt.

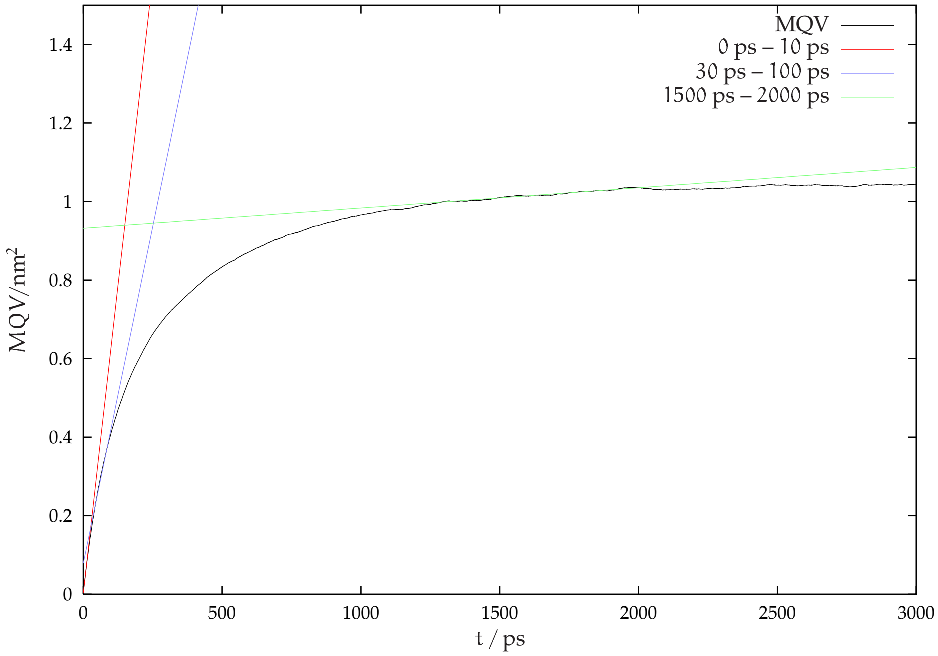


Abbildung 5.20.: MQV im Bereich $y = 2.0$ nm und angepaßte Gerade im Bereich 0 ps – 10 ps, 30 ps – 100 ps und 1500 ps – 2000 ps.

Bereich, in dem der Diffusionskoeffizient aus der MQV bestimmt wird, für die jeweiligen Bereiche des System einzeln angepaßt werden. Dazu wird zuerst die Zeit t_{max} bestimmt, ab der $MQV_i(t)$ einen fest vorgegeben Wert MQV_{max} überschreitet und der Diffusionskoeffizient D_i im Bereich i dann durch das Anpassen einer Geraden zwischen $t = 0$ und $t = t_{max}$ ermittelt. Da die Wassermoleküle in diesem Zeitbereich eine durchschnittliche maximale quadratische Verschiebung von MQV_{max} besitzen, ist sowohl im Bereich schneller als auch langsamer Diffusion die räumliche Auflösung des Diffusionsverhaltens annähernd gleich.

In Abbildung 5.21 sind die erhaltenen Diffusionskoeffizienten D als Funktion der y-Koordinate (im folgenden als $D(y)$ bezeichnet) der Wassermoleküle für $MQV_{max} = 0.04\,\text{nm}^2$ aufgetragen. Die erhaltenen Werte liegen im Bereich der experimentell erhaltenen Diffusionskoeffizienten. So fanden Hodges et al. [176] einen um einen Faktor ≈ 3 geringeren Diffusionskoeffizienten des Wassers in der Kopfgruppenregion eines POPC-Vesikels, verglichen mit dem Wert in der bulk-Phase. Zusätzlich wurde auch die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p(y)$ des Wassers aus Abschnitt 4.2 aufgetragen. Da die Wasserdichte zum Bilayerinneren hin stark abnimmt und die Statistik damit schlechter wird, konnten die Diffusionskoeffizienten nur in einem Bereich bestimmt werden, der sich bis ca. 0.7 nm vom Zentrum erstreckt. Wie zu erkennen ist, nimmt der Diffusionskoeffizient zum Bilayerinneren hin kontinuierlich ab

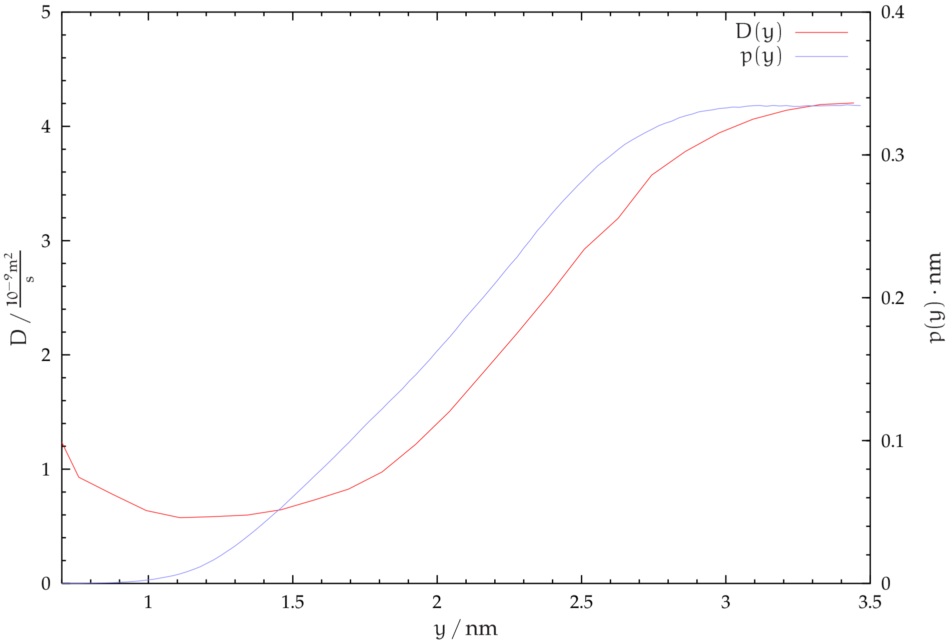


Abbildung 5.21.: Diffusionskoeffizient D als Funktion der y-Koordinate mit $MQV_{max} = 0.04\,nm^2$ und Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte $p(y)$ aus Abschnitt 4.2.

um für $y < 1.1\,nm$ wieder anzusteigen. Auffällig am Verlauf von $D(y)$ ist, daß $p(y)$ sich dabei für y-Werte ab $\approx 1.9\,nm$ sehr ähnlich wie $D(y)$ verhält. Nun ist bekannt, daß in *reinem* Wasser der Diffusionskoeffizient mit abnehmender Dichte ebenfalls abnimmt [177, 178]. Dies wird damit erklärt, daß der hohe Diffusionskoeffizient von Wasser[29] mit einer Dichte von $1.0\,g\,cm^{-3}$ durch Defekte im tetraedischen Wasserstoffbrückennetzwerk bedingt ist. Dieser Effekt tritt auch bei der hydrophoben Hydratation auf [179]. Es wurde gezeigt, daß durch eine zusätzliche Wasserstoffbrückenbindung die Aktivierungsenergie für einen Positionswechsel des Wassermoleküls deutlich abgesenkt wird. Interessant ist dabei, daß sich der Diffusionskoeffizient bei 273 K als Funktion der Dichte annähernd linear verhielt. Dies ist auch in Abbildung 5.21 zu erkennen. Wie in Abschnitt 4.6.4 gezeigt wurde, nimmt auch die Anzahl der Wasserstoffbrückenbindungen mit kleiner werdenden y-Koordinate der Wassermoleküle ab. Dies sollte nach [180] auch zu einer verminderten Diffusionsgeschwindigkeit des Wassers führen. Es ist jedoch davon auszugehen, daß das Verhalten des Diffusionskoeffizienten für kleiner Werte von y nicht durch obigen Effekt erklärt werden kann, da hier die starken Wechselwirkungen mit dem Phospholipid einen zu großen Einfluß besitzen. Da auch im Bereich des bulk Wassers bei konstanter Dichte, der Diffusions-

29 Auf Grund der Energie einer Wasserstoffbrückenbindung im Wasser von $\approx 24\,kJmol^{-1}$ wäre eigentlich ein deutlich kleinerer Diffusionskoeffizient zu erwarten.

koeffizient leicht in Richtung der Bilayers abnimmt, ist auch hier dieser Effekt nicht *allein* für die Abnahme des Diffusionskoeffizienten verantwortlich. Das Abfallen des Diffusionskoeffizienten vom bulk-Bereich zu den Kopfgruppen hin kann z.B. sehr gut durch die Clathrat-ähnliche Struktur [137] der Wassermoleküle um die Cholingruppe erklärt werden, in welcher die Diffusion der Wassermoleküle gehemmt ist.

Die in Abschnitt 5.5.1 angegebenen Residenzzeiten der Wassermoleküle in der Kopfgruppen- und Glycerinregion zeigen ein analoges Verhalten. Die Residenzzeit nimmt von der Cholingruppe, über die Phosphatgruppe zur Glyceringruppe hin zu. Da eine längere Residenzzeit automatisch mit einem geringeren Diffusionskoeffizient einhergeht, sind die dort aufgeführten Gründe auch für das Abfallen des Diffusionskoeffizienten anwendbar. Das Ansteigen des Diffusionskoeffizienten für Wassermoleküle im Bereich $y < 1.1\,\mathrm{nm}$ läßt sich leicht durch einen Blick auf Abbildung 4.5 aus Abschnitt 4.2 erklären. In diesem Bereich finden sich nur noch sehr wenige polare Gruppen und die Aufenthaltswahrscheinlichkeitsdichte der Alkanketten ist hier sehr groß. Da der Diffusionskoeffizient von Wasser in einer hydrophoben Umgebung im Vergleich zur Diffusion in der Kopfgruppenregion groß ist, wird das Ansteigen des Diffusionskoeffizienten durch die Diffusion von Wassermolekülen im Alkylkettenbereich bedingt. Da jedoch auch noch Glyceringruppen in diesem Bereich vorhanden sind, welche die Diffusion des Wassers deutlich verlangsamen, ist der Anstieg des Diffusionskoeffizienten nicht zu stark wie eigentlich zu erwarten wäre, da beide Diffusionprozesse hier überlagert sind.

So zufriedenstellend auch die oben aufgeführten Erklärungen für den Verlauf von $D(y)$ sind, lassen sie jedoch die Anisotropie des Systems und damit des Diffusionskoeffizienten außer acht. Aus diesem Grunde sind in Abbildung 5.22 die Diffusionskoeffizienten $D_y(y)$ und $D_{xz}(y)$ für $MQV_{max} = 0.04\,\mathrm{nm}^2$ aufgetragen. Diese sind analog zu Gleichung 5.26 und 5.27 aus Abschnitt 5.4.1 definiert. Was zuerst auffällt ist, daß die Relation

$$D(y) = \frac{2}{3}D_{xz}(y) + \frac{1}{3}D_y(y) \tag{5.38}$$

hier nicht gültig ist. Dies ist dadurch begründet, daß die Diffusionskoeffizienten jeweils in anderen Zeitbereichen an die entsprechenden mittleren quadratischen Verschiebungen angepaßt wurden. Im Bereich $y > 2.2\,\mathrm{nm}$ ist D_{xz} größer als $D_y(y)$, während dies im Bereich $y < 2.2\,\mathrm{nm}$ genaue andersherum verhält. Der höhere Wert von $D_y(y)$ im Vergleich zu $D_{xz}(y)$ im Bereich $y < 2.2\,\mathrm{nm}$ läßt sich leicht durch die sterischen Effekte im Bilayer erklären. Da die DPPC-Moleküle, wie in Abschnitt 4.5.3 gezeigt wurde, sich in erste Näherung wie auf einem hexagonalen Gitter anordnen, ist die Diffusion in der xz-Ebene im Bilayer durch die Anwesenheit der DPPC-Moleküle gehindert. Demgegenüber können sich die Wassermoleküle in y-Richtung in den 'Kanälen' zwischen den DPPC-Molekülen relativ einfach bewegen. Zwar scheint der Effekt auf den ersten Blick nicht besonders groß zu sein, doch wird das Verhältnis von $D_y(y)$ zu $D_{xz}(y)$ bestimmt, so wird deutlich, daß die Anisotropie der Diffusion

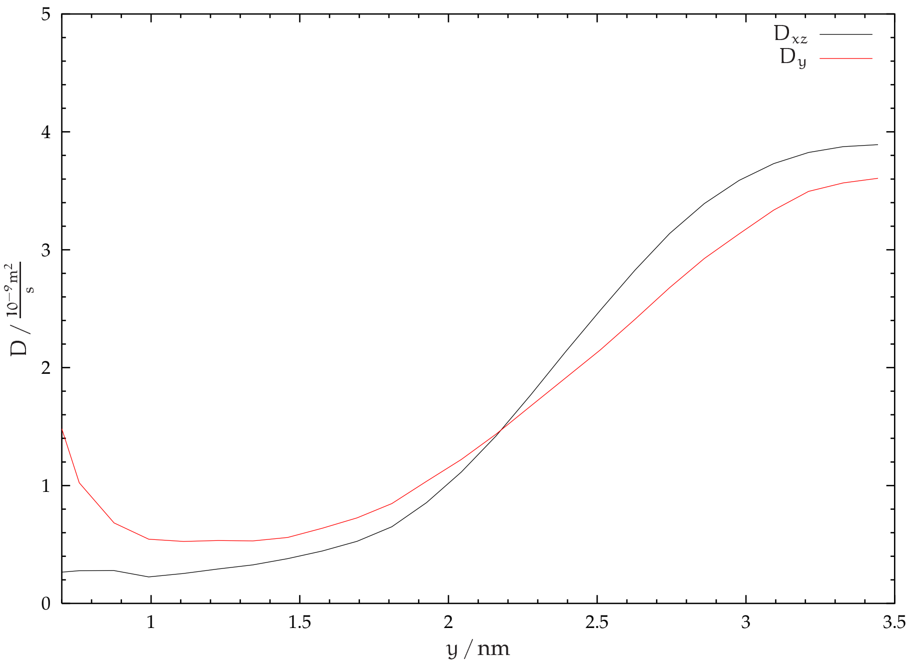


Abbildung 5.22.: Diffusionskoeffizienten $D_y(y)$ und $D_{xz}(y)$ für $MQV_{max} = 0.04\,nm^2$.

im Bereich kleiner Werte von y deutlich größer ist als im bulk-Bereich des Wassers.

Eine ebenfalls zur Beschreibung der Wasserdiffusion geeignete Größe ist die Residenzzeit der Wassermoleküle in den verschiedenen Bereichen des Bilayers. Dazu wird das System in y-Richtung in N gleich dicke Scheiben in y-Richtung aufgeteilt. Dann wird für jedes Wassermolekül für den Zeitschritt T anhand der Position des Sauerstoffatoms die Nummer der Scheibe bestimmt, in welcher es liegt. Nun wird für jedes Wassermolekül die minimale Anzahl an Zeitschritten n bestimmt, nach welcher das Wassermolekül in y-Richtung von der Ausgangsposition zum Zeitpunkt T einen Abstand von mehr als r_{max} besitzt. Die Werte von n werden dabei den jeweiligen Scheiben zugeschlagen, in denen die Wassermoleküle sich zum Zeitpunkt T befanden. Nun wird dieses Verfahren für den nächsten Zeitschritt $T + \Delta t$ wiederholt usw. Die Residenzzeit τ_y der Wassermoleküle in einer Scheibe ist dann der Durchschnittswert von n in dieser Scheibe multipliziert mit dem Zeitschritt Δt. Der Vorteil dieses Verfahrens gegenüber der oben beschriebenen Methode zur Bestimmung des Diffusionskoeffizienten liegt darin, daß es nicht so stark von der zeitlichen Auflösung der Trajektorie betroffen ist. Da die Konfigurationen in der vorliegenden Simulationen alle 0.5 ps abgespeichert wurden und bei einem Wert von r_{max} um $0.04\,nm^2$ das betrachtete Zeitintervall nur wenige Pikosekunden beträgt, kann dies dazu führen, daß z.B. in zwei direkt benachbarten Bereichen der Diffusionskoeffizient in einem Bereich zwischen 0 ps und 1.5 ps und im anderen Bereich zwischen 0 ps und 2 ps ermittelt wird. Dieser Effekt kann bei der Bestimmung von τ nicht auftreten. Außerdem werden immer die Wassermoleküle bei diesem Verfahren nur so lange betrachtet, solange sie sich in dem entsprechenden Bereich aufhalten, während dies bei der Bestimmung der Diffusionskoeffizienten nicht gewährleistet ist (da hier die *mittlere* quadratische Verschiebung als Kriterium verwendet wird).

Die erhaltene Residenzzeit τ_y als Funktion der y-Koordinate ist in Abbildung 5.23 für verschiedene Werte von r_{max} aufgetragen. Wie zu erkennen ist ändert sich die

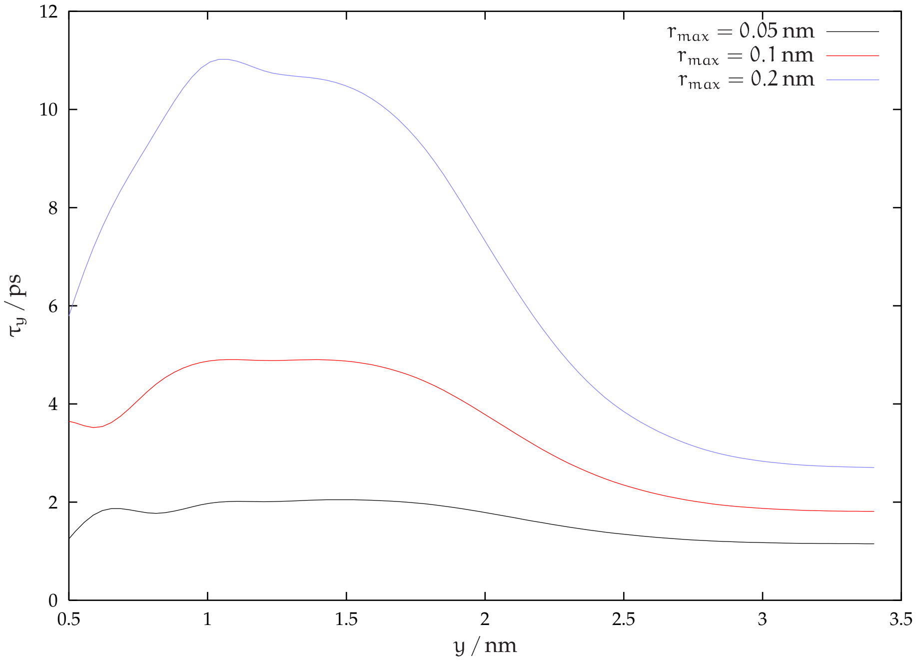


Abbildung 5.23.: Residenzzeit τ_y der Wassermoleküle für verschiedene Werte von r_{max}.

allgemeine Form der Kurven nicht[30]. Da die Diffusionskoeffizienten mit $MQV_{max} = 0.04$ nm^2 berechnet wurden, wird aus Gründen der Vergleichbarkeit im folgenden immer $r_{max} = 0.2$ nm verwendet. Analog kann auch ein τ_x bzw. τ_z berechnet werden, in dem der Abstand von der Ausgangsposition der Wassermoleküle nur in x- bzw. z-Richtung betrachtet wird. Da das Diffusionsverhalten in x- und z-Richtung gleich sein sollte, wird hier ein gemittelter Wert τ_{xz} verwendet. In Abbildung 5.24 sind τ_y und τ_{xz} für $r_{max} = 0.2$ nm als Funktion der y-Koordinate aufgetragen. Ein Vergleich mit Abbildung 5.22 zeigt, daß beide Verfahren äquivalente Aussagen liefern. Jedoch ist der Unterschied zwischen der Diffusion in der xz-Ebene und in y-Richtung bei Verwendung der Diffusionskoeffizienten stärker ausgeprägt. So ist z.B. der Unterschied

30 Die Abweichungen für kleine Werte von y sind auf die für kleine Werte von r_{max} deutlich schlechtere Statistik zurückzuführen.

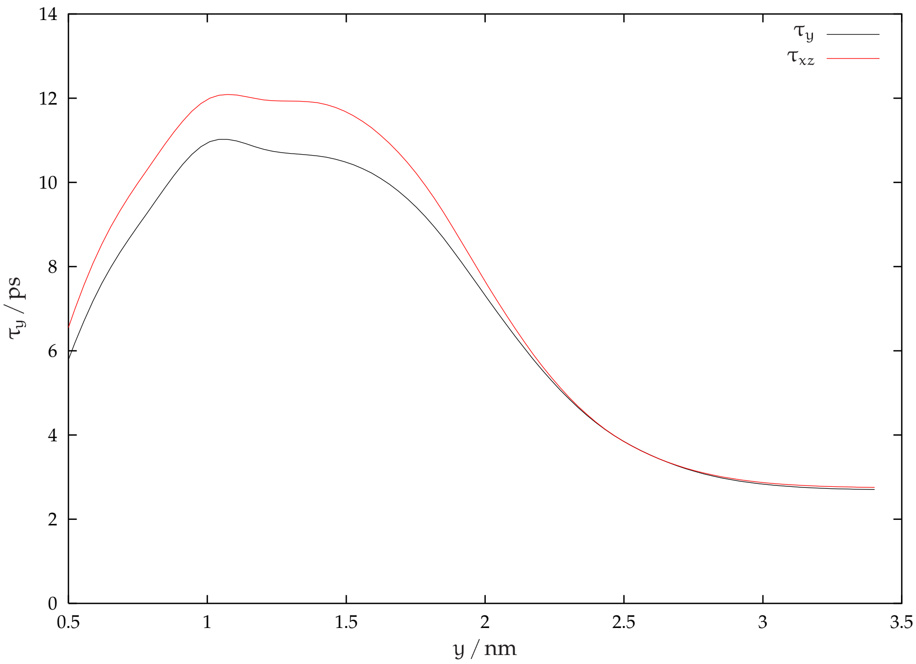


Abbildung 5.24.: Residenzzeit τ_y und τ_{xz} der Wassermoleküle für $r_{max} = 0.2$ nm.

zwischen τ_y und τ_{xz} im Bereich großer Werte für y nur sehr gering (aber vorhanden), während $D_y(y)$ und $D_{xz}(y)$ in diesem Bereich deutlich unterscheidbar sind. Dies liegt vermutlich an dem oben beschriebenen Fehler bei der Bestimmung der Diffusionskoeffizienten, der vor allem bei großen Diffusionskoeffizienten deutlich auftritt.

5.5.3. Dynamik der Wasserstoffbrückenbindungen

In diesem Abschnitt sollen die Lebensdauern der Wasserstoffbrückenbindungen in den einzelnen Regionen des System kurz untersucht werden. Es wird dabei nur zwischen linearen und gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen unterschieden (siehe Abschnitt 4.6.4). Außerdem werden dabei nur Wassermoleküle betrachtet, welche in der entsprechenden Wasserstoffbrückenbindung als Akzeptor auftreten, da nur so auch die gegabelten Bindungen untersucht werden können. Dazu wird folgende Korrelationsfunktion eingesetzt:

$$C(t) = \langle \Delta\left(A_i(\tau_0), A_i(\tau_0 + t)\right) \rangle_{\tau_0, i, \text{für} A_i(\tau_0) \neq 0} \tag{5.39}$$

$\Delta(a, b)$ ist dabei eine Funktion, welche 0 zurückliefert, wenn $a \neq b$ ist und ansonsten den Wert 1 annimmt. $A_i(t)$ ist eine Funktion, welche eine Zahl > 0 zurückliefert, wenn das Wasserstoffatom i in einer Wasserstoffbrückenbindung involviert ist und ansonsten den Wert Null liefert. Die zurückgelieferte Zahl muß dabei die Bindungspartner des Wasserstoffatom i *eindeutig* identifizieren können. Für eine lineare Wasserstoffbrückenbindung ist dies die Nummer j des Sauerstoffatoms in der Wasserstoffbrückenbindung und für gegabelte Bindungen der Term $j_1 + N \cdot j_2$, wobei j_1 und j_2 die beiden Sauerstoffatome der Bindung sind und N ist die Anzahl der Wassermoleküle. Auf Grund der mit 6 125 sehr großen Anzahl von Wassermolekülen, kann auf eine Plateaukorrektur in Gleichung 5.39 verzichtet werden. Nun wird für die linearen und gegabelten Brückenbindungen die Korrelationsfunktionen *separat* bestimmt[31]. Die durch Integration der entsprechenden Korrelationsfunktionen erhaltenen Korrelationszeiten werden als τ_{lin} und τ_{gg} bezeichnet. Im Gegensatz zur Bestimmung der Diffusionskoeffizienten (Abschnitt 5.5.2) oder der Reorientierungskorrelationszeiten (Abschnitt 5.5.4) tritt hier nicht oder nur in sehr geringen Maße das Problem auf, daß durch die Diffusion der Wassermoleküle die untersuchte Eigenschaft über einen größeren Bereich der y-Koordinaten gemittelt wird, da bei der Diffusion der Wassermoleküle auch i.a. die Wasserstoffbrückenbindungen aufgebrochen werden müssen.

In Abbildung 5.25 sind die erhaltenen Korrelationszeiten für die linearen und gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen in Abhängigkeit von der y-Koordinate der Wassermoleküle aufgetragen. Es zeigt sich, daß die Lebensdauer einer gegabelten Wasserstoffbrückenbindung mit ≈ 1.3 ps deutlich geringer ist als die der linearen Bindungen. Die Lebensdauer der gegabelten Brückenbindungen ist so klein, daß die Auflösung der Trajektorie von 0.5 ps hier einen deutlichen Fehler zur Folge haben wird. Auffällig ist die Konstanz der Lebensdauern im Bereich $y > 2.0$ nm. Trotz einer starken Änderung der Umgebung der Wassermoleküle in diesem Bereich, welche auch zu einer deutlichen Änderung im Wasserstoffbrückennetzwerk führt (siehe Abschnitt 4.6.4), hat dies offenbar keinen Einfluß auf die Stabilität und damit die Lebensdauer der Brückenbindungen. Erst für $y < 2.0$ nm steigt die Lebensdauer der linearen Wasserstoffbrückenbindungen leicht an. Dies ist auch aus der durchschnittlich höheren Energie linearer Wasserstoffbrückenbindungen in diesem Bereich ablesbar. Weiterhin kann die geringere Anzahl von Bindungsmöglichkeiten in diesem Bereich als ein Faktor für den Anstieg der Lebensdauer verantwortlich gemacht werden. Die Lebensdauer ist Interessanterweise in diesem Bereich *deutlich* geringer, als die der in Abschnitt 5.5.1 untersuchten Wasser-Glycerin-Assoziate. Für noch kleinere Werte von y sinkt die Lebensdauer jedoch wieder leicht. Die Lebensdauer der gegabelten Brückenbindungen zeigt eine noch geringere Abhängigkeit von der y-Koordinate. Erst für Werte von y kleiner als 1.5 nm sinkt sie signifikant. Alles in allem ist zeigt die Lebensdauer der Wasserstoffbrückenbindungen nur eine geringe Abhängigkeit von der Position des Wassermoleküls im Membransystem.

31 Dies bedeutet auch, daß eine lineare Wasserstoffbrückenbindung durch das 'Einfangen' eines zweiten Sauerstoffatoms als nicht mehr existent angesehen wird, obwohl die Wechselwirkung zwischen den beiden Ursprungsatomen noch immer bestehen bleibt.

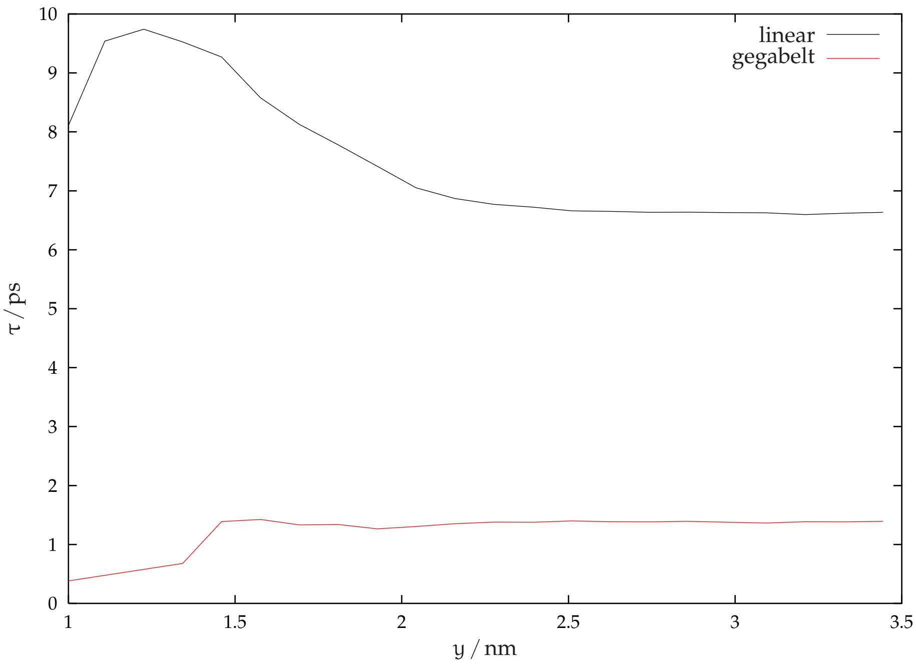


Abbildung 5.25.: Korrelationszeiten τ für die linearen und gegabelten Wasserstoffbrückenbindungen in Abhängigkeit von der y-Koordinate der Wassermoleküle.

5.5.4. Reorientierungsdynamik des Wassers

In diesem Abschnitt wird die Reorientierungsdynamik der Wassermoleküle als Funktion ihrer y-Koordinate untersucht. Als Vektor $\mathbf{r}_i$, der die Orientierung des Moleküls i beschreibt, werden dabei die normalisierten und einheitenlosen Dipolmoment-, O–H und H–H-Vektoren ausgewählt. Dann wird die Reorientierungskorrelationsfunktion $C^{y}_{xyz}(t)$ nach Gleichung 5.1 berechnet, wobei nur über Vektoren $\mathbf{r}_i$ der Wassermoleküle i gemittelt wird, deren y-Koordinate y_S des Schwerpunktes zum Zeitpunkt τ_0 im Bereich $y - \Delta y/2 \leq y_S < y + \Delta y/2$ liegt[32]. Natürlich bewegen sich die Wassermoleküle mit der Zeit aus diesem Bereich heraus, so daß $C^{y}_{xyz}(t)$ für größere Werte von t nicht nur das Reorientierungsverhalten von Wassermolekülen in diesem Bereich beschreibt[33]. Dies hat auch zur Folge, daß der Plateauwert C^{Plateau}_{xyz} Null sein wird, auch wenn die Wasserorientierung in einzelnen Bereichen des Systems *nicht* isotrop ist[34]. Die aus dieser Funktion durch Integration erhaltene Korrelationszeit wird im folgenden als Umorientierungszeit τ_1 bezeichnet.

32 Δy ist dabei ein fest vorgegebener Parameter, der die Auflösung der Reorientierungskorrelationsfunktion $C^{y}_{xyz}(t)$ mit der y-Koordinate der Moleküle bestimmt.
33 Siehe auch Abschnitt 5.5.2.
34 Siehe auch Abschnitt 4.6.2.

Außerdem wird auch die folgende Reorientierungskorrelationsfunktion

$$C_{xyz,2}(t) = \frac{\left\langle 1.5\,(\mathbf{r}_i(\tau_0)\cdot\mathbf{r}_i(\tau_0+t))^2 - 0.5\right\rangle_{\tau_0,i} - C^{\text{Plateau}}_{xyz,2}}{\left\langle 1.5\,(\mathbf{r}_i(\tau_0)\cdot\mathbf{r}_i(\tau_0))^2 - 0.5\right\rangle_{\tau_0,i} - C^{\text{Plateau}}_{xyz,2}} \tag{5.40}$$

mit

$$C^{\text{Plateau}}_{xyz,2} = \left\langle 1.5\,(\mathbf{r}_i(\tau_0)\cdot\mathbf{r}_i(\tau_0+t))^2 - 0.5\right\rangle_{\tau_0,i} \quad \text{für } t \to \infty \tag{5.41}$$

berechnet, da ihre Korrelationszeit τ_2 der aus NMR-spektroskopischen Untersuchungen ermittelten Umorientierungszeit entspricht. Zusätzlich kann durch den Vergleich von τ_1 und τ_2 auf die einige Charakteristika der Umorientierungsdynamik geschlossen werden. In Abbildung 5.26 sind die Umorientierungszeiten τ_1 für den Dipol-, den H–H- und den O–H-Vektor des Wassermoleküls als Funktion der y-Koordinate dargestellt. Auf Grund der geringen Anzahl von Wassermolekülen in der Alkylket-

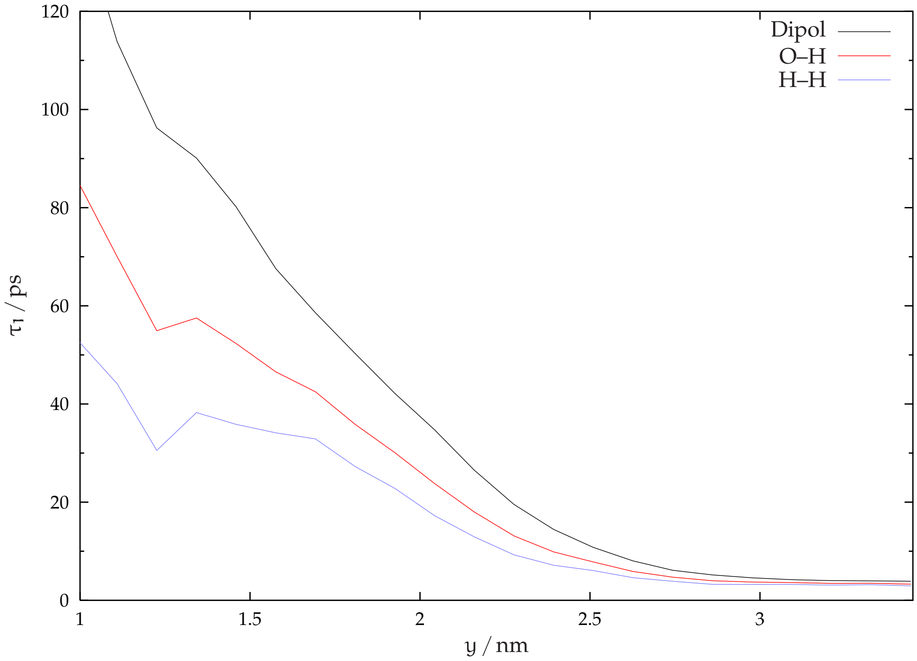


Abbildung 5.26.: Umorientierungszeiten τ_1 des Dipol-, des H–H- und des O–H-Vektors der Wassermoleküle als Funktion der y-Koordinate

tenregion konnte die Umorientierungszeiten dort nicht bestimmt werden, so daß τ_1 nur bis zu einer y-Koordinate bis 1.0 nm vorliegt. Die Umorientierungszeit τ_1 nimmt für alle drei Vektoren mit abnehmender y-Koordinate stetig zu[35] und ist im Bereich

35 Die beiden kleinen Knicke bei $y \approx 1.2$ nm sind vermutlich auf die schlechte Statistik in diesem Bereich zurückzuführen.

des Bilayers *deutlich* größer als in der bulk-Phase[36]. Dabei ist die Abfolge der Umorientierungszeiten über den gesamten Bereich immer gleich (τ_1 für den Dipol-Vektor ist größer als τ_1 für den O–H-Vektor, welches wiederum größer ist als τ_1 für den H–H-Vektor). Zuerst soll der Verlauf von τ_1 für den Dipolvektor genauer besprochen werden. Die Dipolreorientierung wird ganz entscheidend durch die elektrostatischen Wechselwirkungen der Wassermoleküle mit der Umgebung beeinflußt. Ist die Orientierung des Dipolvektors dabei nicht isotrop, wie dies innerhalb des Bilayers der Fall ist (siehe Abschnitt 4.6.2), so führt dies zu einer Verlangsamung der Umorientierung, da sich das Wassermolekül aus einer energetisch günstigen Konformationen 'herausdrehen' muß. In der Glyceringruppenregion sind die Wassermoleküle in ihrer Orientierung besonders eingeschränkt. Wie in Abschnitt 5.5.1 gezeigt wurde, finden sich dort relativ stabile Wasser-Glycerin-Assoziate. Da die Carbonylgruppe sich auch nur langsam umorientiert (siehe Abschnitt 5.3.1), resultiert darum auch eine langsame Umorientierung der Wassermoleküle. Im Bereich der Phosphatgruppe ist dieser Effekt auf Grund der vielen energetisch günstigen Wechselwirkungsmöglichkeiten der Wassermoleküle geringer und die Umorientierungszeit damit kleiner. Die kleineren Umorientierungszeiten des zum Dipolvektor parallelen H–H-Vektors lassen sich durch geometrische Überlegungen erklären. Während die Umorientierung des Dipolvektors um $180°$ i.a. mit einer deutlich anderen Wechselwirkungsenergie des Wassermoleküls einhergeht, ist dies für den H–H-Vektor aus Symmetriegründen nicht der Fall. D.h. die Aktivierungsenergie für eine H–H Umorientierung sollte geringer sein als die der Umorientierung des Dipolvektors. Der O–H Vektor liegt in der Umorientierungszeit zwischen den H–H- und Dipol-Vektor. Dies läßt sich leicht dadurch erklären, daß er geometrisch gesehen einen geringeren Winkel mit dem Dipolvektor bildet als der H–H Vektor und eine Umorientierung des Vektors um $180°$ auch nicht zu einer äquivalenten Orientierung führt, wie dies für den H–H-Vektor der Fall ist.

In Abschnitt 5.27 sind die Umorientierungszeiten τ_2 abgebildet. Die Werte τ_2 sind i.a. kleiner als die Werte von τ_1, da der Term $(\mathbf{r} \cdot \mathbf{r}')^2$ für eine geringe Umorientierung des Vektors $\mathbf{r}$ zu $\mathbf{r}'$ schneller fällt als $\mathbf{r} \cdot \mathbf{r}'$. Die Umorientierungszeiten in der bulk-Phase sind dabei so gering, daß auf Grund der zeitlichen Auflösung der Trajektorie von 0.5 ps der Fehler von τ_2 bei ca. 30% liegt.

Eine interessante Größe, welche weitergehende Rückschlüsse auf das Reorientierungsverhalten ermöglicht, ist das Verhältnis τ_1/τ_2, welches in Abbildung 5.28 aufgetragen ist. Falls sich der Vektor $\mathbf{r}$ nur in sehr kleinen Schritten auf einer Kugeloberfläche zufällig um eine kleinen Raumwinkel α umorientiert, so ergibt sich ein Verhältnis von $\tau_1/\tau_2 \approx 3$. Dieses Verhalten wird als Debeysche Rotationsdiffusion bezeichnet, da der Vektor $\mathbf{r}$ auf der Kugeloberfläche 'diffundiert'. Ein Wert $\tau_1/\tau_2 \approx 1$ wird erhalten, wenn der Vektor $\mathbf{r}$ für einen Zeitraum Δt seine Orientierung praktisch nicht

36 Dies wird auch experimentell gefunden. So ermittelten König et al. [181] eine Umorientierungszeit von 65 ps in der Kopfgruppenregion, wobei die untersuchte Membran jedoch nicht voll hydratisiert war (4 Wassermoleküle pro Lipid).

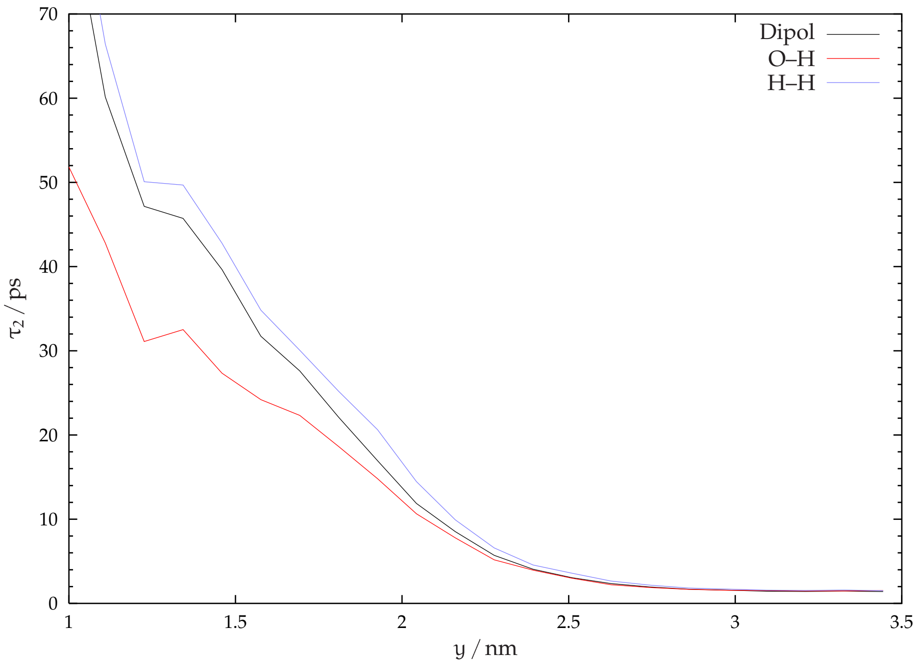


Abbildung 5.27.: Umorientierungszeiten τ_2 des Dipol-, des H–H- und des O–H-Vektors der Wassermoleküle als Funktion der y-Koordinate

verändert, um dann eine zufällige neue Orientierung einzunehmen, wobei die alte und neue Orientierung völlig unkorreliert sind. Dieses Verhalten wird als rotatorische Sprungdiffusion bezeichnet. Wie in Abbildung 5.28 zu sehen ist, läßt sich die Umorientierung des Dipol-Vektors in der bulk-Phase des Wassers als überwiegend rotationsdiffusorisch charakterisieren. Dagegen liefert τ_1/τ_2 für die Umorientierung der O–H- und H–H-Vektoren Werte deutlich unter 3, was auf einen größeren Anteil von rotatorischer Sprungdiffusion für den Umorientierungsprozeß andeutet. Eine echte Sprungdiffusion, bei der die Vektoren völlig unkorreliert umorientiert werden, ist aber auch für diese Vektoren nicht zu erwarten. Stattdessen ist davon auszugehen, daß sich der O–H-Vektor beim Wechsel des Wasserstoffbrückenbindungspartners um 80° bis 110° umorientiert. Die Tatsache, daß τ_1/τ_2 für den H–H-Vektor etwas kleiner ist als das Verhältnis für den O–H-Vektor läßt sich dadurch erklären, daß bei einem Wechsel der Wasserstoffbrückenbindung der H–H-Vektor auch eine fast ebenso große Umorientierung erfährt wie *einer* der O–H-Vektoren. τ_1/τ_2 ist also für den H–H-Vektor nur deshalb etwas kleiner als für den O–H-Vektor, weil letzterer doppelt im Wassermolekül auftritt. Da der Winkel zwischen dem H–H- und O–H-Vektor mit $\approx 35°$ deutlich kleiner ist als der zwischen dem Dipol- und O–H-Vektor ($\approx 55°$), resultiert aus der Umorientierung des O–H-Vektors nur eine geringere Umorientierung des Dipol-Vektors, als die für den H–H Vektor der Fall ist. Dies erklärt den größeren

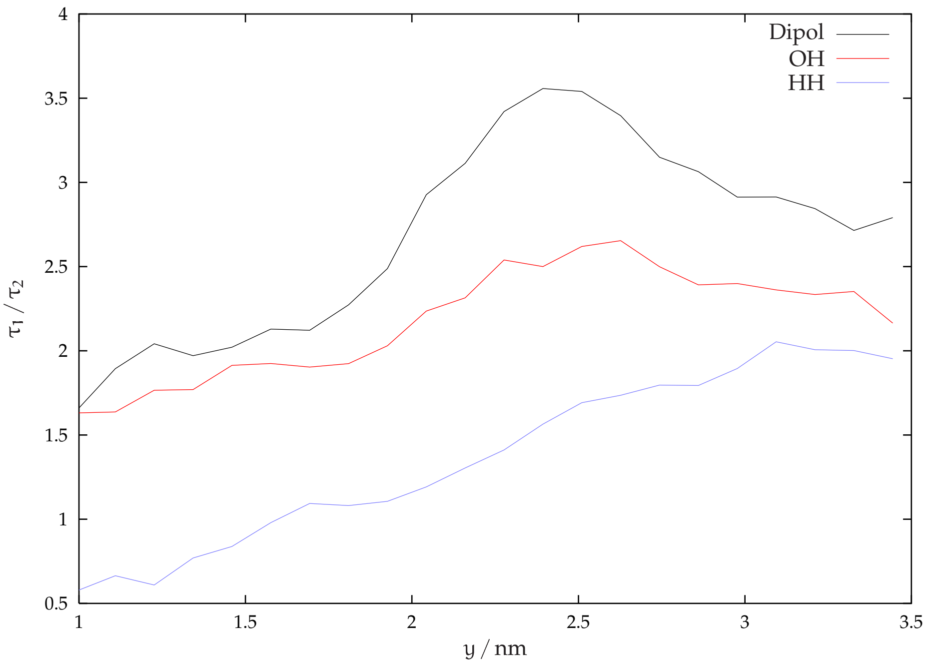


Abbildung 5.28.: Verhältnis der Umorientierungszeiten τ_1 und τ_2 des Dipol-, des H–H- und des O–H-Vektors der Wassermoleküle als Funktion der y-Koordinate

Wert von τ_1/τ_2 für den Dipol-Vektor.

Im Bereich $y \approx 2.3$ nm, also in der Hydrathülle um die Cholingruppe, ist τ_1/τ_2 für die Dipol- und O–H-Vektoren im Vergleich zur bulk-Phase deutlich angewachsen, während es für den H–H-Vektor gesunken ist. Hier zeigt sich der Einfluß der ausgeprägten Orientierung des Dipol-Vektors in diesem Bereich (siehe Abschnitt 4.6.2). Dies führt dazu, daß τ_1/τ_2 für den Dipolvektor einen größeren Wert als 3 annimmt. Unter der Annahme, daß der Dipolvektor nur einen deutlich eingeschränkten Winkelraum zu Verfügung hat, in dem er sich umorientieren kann, läßt sich auch dies erklären. Denn in diesem eingeschränkten Winkelraum kann $C_{xyz}(t)$ nicht auf Null abfallen[37]. Erst nach der Diffusion des Wassermoleküls in die bulk-Phase ist dies möglich. Dagegen kann $C_{xyz,2}(t)$ wegen der $\cos^2(\alpha)$ Abhängigkeit auch für die Reorientierung in einem eingeschränkten Winkelraum auf 0 abfallen. Da der H–H-Vektor senkrecht auf dem Dipol-Vektor steht, ist sein Winkelbereich nicht eingeschränkt, so daß τ_1/τ_2 für diesen Vektor deutlich geringer ist als für Dipolvektor. Die Einschränkungen für den O–H-Vektor sind zwar auch vorhanden, jedoch nicht so groß wie die des Dipol-Vektors. Darum liegt τ_1/τ_2 für den O–H-Vektor zwischen den beiden anderen Werten.

37 Wenn C_{xyz}^{Plateau} Null ist.

Besonders interessant ist der Wert von τ_1/τ_2 des H–H-Vektors im Bereich $y < 1.5$ nm, welcher auf Werte unter 1 sinkt. Dies ist geringer als der Wert, welche für reine Sprungdiffusion erhalten wird. Eine mögliche Erklärung für dieses Verhalten, läßt sich durch einen H–H Umorientierungsprozeß erhalten, in welchem die H–H-Vektoren sprunghaft um $\approx 180^\circ$ umorientieren. Denn eine Umorientierung um ca. 180° bewirkt keinem bzw. nur einem schwachen Abfall von $C_{xyz,2}(t)$, während sie zu einem starken Abfall von C_{xyz} führt. Auch die Umorientierung des O–H- und Dipol-Vektors zeigt in diesem Bereich einen deutlichen Anteil von Sprungdiffusion. Da im Gegensatz zum H–H-Vektor eine Umorientierung dieser Vektoren um 180° nicht zu einer äquivalenten Orientierung der Wassermoleküle führt, ist der Wert von τ_1/τ_2 für diese Vektoren deutlich größer als 1.

6. Chemisches Potential von Molekülen in der Membran

6.1. Motivation

Die Gründe für die Untersuchung des chemischen Potentials von Molekülen in einer Phospholipidmembran sind mannigfaltig. Zum einen läßt sich aus dem Verlauf des chemischen Potentials von verschiedenen Edelgasatomen die Hydrophobizität der einzelnen Membranbereiche quantifizieren [167]. Außerdem kann die Verteilung des freien Volumens ermittelt werden, welche mit dem chemischen Potential der Edelgasatome im Zusammenhang steht. Dies dient einer weitergehenden Charakterisierung des simulierten Systems. Darüber hinaus soll das chemische Potential des Wassers untersucht werden, um eine Abschätzung für die Wasserkonzentration in der Mitte der Membran zu erhalten, welche aus einer direkten Simulation nicht mit ausreichender Genauigkeit zu ermitteln ist.

Weiterhin kann durch die Bestimmung des Verlauf des chemischen Potentials von Inhalationsanästhetika ein Beitrag zu Klärung des Wirkungsmechanismus dieser Substanzen geleistet werden. Seit vor ca. 100 Jahren Meyer [182] und Overton [183] eine Korrelation zwischen der Lipophilie einer Substanz und ihrer Potenz als Inhalationsanästhetikum feststellten, ist die Frage der genauen Wirkungsweise dieser Anästhetika bis heute nicht geklärt. Als ein Maß für die Lipophilie einer Substanz wird dabei üblicherweise[1] der Olivenöl/Gas- bzw. der Oktanol/Gas-Verteilungskoeffizient verwendet. Die Potenz des Anästhetikums wird durch die *minimale alveoläre Konzentration* (minimum alveolar anesthetic concentration, MAC bzw. MAC_{50}) beschrieben, d.h. dem Partialdruck des Anästhetikums in der Lunge, bei dem 50% der untersuchten Spezies anästhesiert werden [185]. Dazu kann z.B. der Partialdruck des untersuchten Inhalationsanästhetikums im Blut von Ratten bestimmt werden, bei denen 50% der untersuchten Tiere keine Reaktion auf einen schmerzhaften Stimulus zeigen. Aus dem Blut/Gas-Verteilungskoeffizienten kann dann die alveoläre Konzentration bestimmt werden. Es hat sich gezeigt, daß das Produkt aus dem Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten und der MAC für sogenannte konventionelle Inhalationsanästhetika einen Wert von ca. $1.82 \pm 0.56 \cdot 10^5$ Pa aufweist. Auch das Produkt des

1 Meyer und Overton verwendeten den Öl/Wasser-Verteilungskoeffizienten, während Miller [184] den heute gebräuchlicheren Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten einführte.

Oktanol/Gas-Verteilungskoeffizienten und der MAC ergibt einen annähernd konstanten Wert von $2.55 \pm 0.65 \cdot 10^5$ Pa [186]. Diese Befunde legten die Hypothese nahe, daß das Wirkungszentrum der Inhalationsanästhetika in der hydrophoben Alkylkettenregion liegen sollte. Überraschend ist jedoch, daß chemisch und strukturell völlig verschiedene Substanzen für die anästhetische Wirkung verantwortlich sein können. Dies steht im Gegensatz zu dem sonst vorzufindenden Schlüssel-Schloß-Prinzip, in dem nur ganz spezifische Moleküle eine biologische Wirkung zu erzielen vermögen [187].

In den Sechziger Jahren wurde von Pauling [188] die These aufgestellt, daß die Bildung von Hydraten durch die Anästhetika für deren Wirkung verantwortlich ist, und die Wirkungsregion also die wässrige Phase ist. In jüngerer Zeit wurde außerdem die These aufgestellt, daß die Wasser-Lipid-Grenzregion der Wirkungsort der Inhalationsanästhetika sein könnte [189]. Weiterhin wurden Substanzen gefunden, deren anästhetische Aktivität deutlich unter der mit Hilfe der Meyer-Overton-Hypothese vorausgesagten liegt[2] bzw. die überhaupt keine anästhetische Aktivität zeigen, obwohl sie nach der Meyer-Overton-Hypothese ein deutliches anästhetisches Potential besitzen (sogenannte Nonimobilizers) [190, 191]. Dagegen zeigen einige Substanzen (z.B. niederkettige n-Alkohole) eine deutlich höhere anästhetische Potenz, als dies auf Grund ihrer Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten zu erwarten ist.

Da die Einflüsse der Inhalationsanästhetika bei der minimalen alveolären Konzentration auf die Struktur und Dynamik der Membranen nur sehr gering sind[3], wurden Proteine als Wirkungsort vorgeschlagen. Dies führte zu einer detailierten Untersuchung der verschiedensten Membran-Proteine. Dabei konnte gezeigt werden, daß die Blockierung ligandenkontrollierter Ionenkanäle für die anästhetische Wirkung verantwortlich ist [193–195]. Der genaue Wirkungsmechanismus ist jedoch auch heute noch nicht bekannt. Eine Theorie geht von der Hypothese aus, daß die Anästhetika den Ionenkanal blockieren, indem sie an eine spezifische Bindungsstelle im Kanal angelagert werden [196, 197]. Ein Problem dieser Theorie ist jedoch die Diversität der Lokalanästhetika, welche sich in Form, Polarität, Elektronenstruktur u.ä. Größen deutlich unterscheiden[4]. Weiterhin sind auch hier die experimentell und theoretisch gefundenen Auswirkungen der Anästhetika auf Struktur und Dynamik der Proteine nur sehr bescheiden (siehe z.B. [200]).

Eine vielversprechende Theorie für den Wirkungsmechanismus der Inhalationsanästhetika wurde von Cantor vorgestellt [201–204]. Dabei wird davon ausgegangen, daß

2 Solche Substanzen werden als Übergangssubstanzen bezeichnet, während die Substanzen, welche die Meyer-Overton-Hypothese erfüllen als konventionell bezeichnet werden.

3 So sind z.B. die ermittelten Effekte auf die Dynamik der Lipide auch durch eine Temperaturänderung von ≈ 1 K zu erhalten [192].

4 Sewell und Halsey [198, 199] konnten zwar mit Hilfe dreidimensionaler QSAR-Methoden für eine begrenzte Auswahl Inhalationsanästhetika deren Aktivität vorhersagen, doch versagt diese Methode z.B. bei der Vorhersage der Aktivität der verschiedenen Edelgase.

sich durch die Anästhetika das laterale Druckprofil in der Membran ändert. Der laterale Druck in einer Membran ist stark ortsabhängig, wobei lokal Drücke im Bereich von $\approx 500 \cdot 10^5$ Pa auftreten. Wie in [120] gezeigt, liegt dabei der Anteil für die einzelnen Wechselwirkungstypen (elektrostatisch, Lennard-Jones etc.) im Bereich mehrerer 10^8 Pa. Dabei zeichnet sich der Bereich der Grenzflächenregion durch besonders hohe Druckkomponenten aus. Dies legt die Vermutung nahe, daß auch schon geringe Mengen einer Substanz dieses Druckprofil entscheidend ändern können, wobei die Oberflächenspannung des gesamten Bilayers jedoch konstant bleibt. Um den Zusammenhang zwischen der Änderung des Druckprofils und der anästhetischen Wirkung besser zu verstehen, soll zuerst die Auswirkung einer Blockierung der ligandengesteuerten Ionenkanäle besprochen werden.

Wie schon erwähnt, wurde die Blockierung von Ionenkanälen wie dem nicotinischen Acetylcholinrezeptors[5] für die Wirkung der Inhalationsanästhetika verantwortlich gemacht. Dieser Rezeptor ist u. a. für die Weiterleitung von Signalen zwischen Nervenzellen verantwortlich. Dabei wird am Ende des präsynaptischen Axons, ausgelöst durch eine starke Konzentrationserhöhung von Kalziumionen auf Grund der Öffnung eines spannungsgesteuerten Ca^{2+}-Kanals, Acetylcholin (ACh) in den synaptischen Spalt entlassen [205]. Das Acetylcholin diffundiert dann über den synaptischen Spalt und bildet einen Komplex mit dem nicotinischen Acetylcholinrezeptor. Bei Anlagerung von zwei ACh-Molekülen öffnet sich ein Ionenkanal im Rezeptor, durch welchen Natrium- und Kaliumionen durch die postsynaptische Membran diffundieren können. Durch diesen Diffusionsprozeß wird die postsynaptische Membran depolarisiert, ein neues Aktionspotential ausgelöst, und so der Nervenimpuls weitergeleitet. Das Acetylcholin wird dann sehr schnell von der Acetylcholinesterase abgebaut und der Ionenkanal damit wieder geschlossen. Wichtige Hinweise auf den Wirkungsmechanismus der Anästhetika können auf Grund der inzwischen ermittelten Wirkungsweise verschiedener Gifte erhalten werden. So bewirkt das Neurotoxin α-Latrotoxin der Schwarzen Witwe eine sehr starke Ausschüttung von Acetylcholin, während organische Fluorophosphate die Acetylcholinesterase hemmen. Beides bewirkt eine erhöhte ACh-Konzentration an der postsynaptischen Membran. Zu den Auswirkungen dieser Nervengifte zählen unter anderem Muskelzuckungen und Krämpfe [185]. Dagegen hemmt das Botulinus-Toxin die Ausschüttung von ACh und das südamerikanische Pfeilgift Curare (bzw. dessen aktiver Bestandteil *d*-Tubocuranin) bindet an den ACh-Rezeptor und inhibiert so das Öffnen des Ionenkanals. Diese Substanzen bewirken u.a. Lähmungserscheinungen (so wird Curare auch als Muskelrelaxans eingesetzt). D.h. eine Verschiebung des Gleichgewichts von der geschlossenen Form des Ionenkanals zur offenen Form sollte zu krampfartigen Reaktionen führen, und eine Verschiebung zur geschlossenen Konformation des Ionenkanals zu Lähmungen bzw. anästhetischen Effekten, da die Nervenleitung stark behindert ist.

5 Daneben existiert auch ein sogenannter muscarinischer Acetylcholinrezeptor, welcher jedoch nicht als Ionenkanal fungiert [187].

Cantor geht nun davon aus, daß die Änderung des Ionenkanals vom offenen zum geschlossenen Zustand durch eine Änderung des lateralen Druckprofils entscheidend beeinflußt werden kann. Bezeichne $p(y) = \pi(y)/\Delta y$ den lateralen Druck im Bereich $y - \Delta y/2$ bis $y + \Delta y/2$ und $A(y)$ die vom Ionenkanal im Bereich y eingenommene Fläche in der Membranebene. Ist μ_Z^* das Standardpotential des Ionenkanals im Zustand Z (offen oder geschlossen), wobei $\pi(y)$ dem lateralen Druckprofil der nativen Membran entspricht, und $\Delta\pi(y)$ die Änderung des lateralen Druckprofils nach Einbau der Anästhetika[6], so berechnet sich das chemische Potential des Ionenkanals im Zustand Z zu:

$$\mu_Z = \mu_Z^* + k_B T \ln[Z] + \sum_y A_Z(y)\Delta\pi(y) \tag{6.1}$$

Im Gleichgewicht muß nun das chemische Potential in den beiden Zuständen gleich sein. Damit errechnet sich der Anteil x_o der Ionenkanäle im offenen Zustand zu[7]:

$$x_o = \frac{1}{1 + K_0 \exp\left((k_B T)^{-1} \sum_y \Delta A(y)\Delta\pi(y)\right)} = \frac{1}{1 + K_0 \exp(\alpha)} \tag{6.2}$$

$\Delta A(y)$ ist dabei die Flächendifferenz zwischen der offenen und geschlossenen Konformation des Ionenkanals im Bereich y, und K_0 ist das Verhältnis der Konzentration von geschlossener zu offener Konformation, wenn $\alpha = 0$ ist. Diese Gleichung gilt sowohl für den Rezeptor ohne angelagertes Acetylcholin (in diesem Zustand liegt das Gleichgewicht für $\alpha = 0$ stark auf der Seite der geschlossenen Konformation), als auch für den Rezeptor–ACh-Komplex (hier liegt das Gleichgewicht für $\alpha = 0$ auf der Seite der offenen Konformation)[8]. Wenn sich also die Fläche des Ionenkanals lokal in der Membranebene beim Übergang von der geschlossenen zur offenen Konformation ändert, so kann durch eine Änderung des Druckprofils der Membran das Verhältnis von offener zu geschlossener Konformation variiert werden. Eine Verlagerung des Gleichgewichts zu offenen Konformation führt damit dazu, daß auch ohne angelagertes Acetylcholin ein u.U. bedeutender Anteil der Ionenkanäle in der offenen Form vorliegt, und damit nicht vorhandene Nervenimpulse 'weitergeleitet' werden. Dies führt, wie oben angedeutet, wahrscheinlich zu Krämpfen. Für den Zustand mit angelagertem ACh ändert sich dagegen nichts, da er auch ohne die Änderung des Druckprofils in einem überwiegend offenen Zustand vorliegt[9]. Wird dagegen der geschlossene Zustand deutlich bevorzugt, so wird ein Nervenimpuls nicht oder nur sporadisch weitergeleitet, da auch im Zustand mit angelagerten ACh-Molekülen der Ionenkanal keine Natrium- und Kaliumionen entläßt. Dies führt zu Lähmungen bzw.

6 Dabei soll $\sum_y \Delta\pi(y) = 0$ gelten.

7 Die in [201] angegebene Formel weist einen Fehler auf.

8 Cantor betrachtete den Zustand des Ionenkanals unabhängig davon, ob Acetylcholin angelagert ist oder nicht. Seine Argumentation ist jedoch leicht auf den Zustand mit und ohne angelagertem ACh zu erweitern.

9 Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, daß die Öffnungszeit des Kanals verlängert wird.

anästhetischen Effekten. In diesem Falle ist der Zustand des Rezeptors ohne angelagertes Acetylcholin nicht beeinflußt, da er auch ohne Anästhetika im geschlossenen Zustand vorliegt.

Auf Grund des Terms e^{α} in Gleichung 6.2 ist x_o *sensitiv* vom lateralen Druckprofil abhängig. Cantor geht deshalb davon aus, daß Inhalationsanästhetika das laterale Druckprofil in der Membran so ändern, daß der Anteil der Ionenkanäle im offenen Zustand stark reduziert wird. Es ergeben sich jedoch praktische Probleme bei der Überprüfung dieser Hypothese. So konnte Cantor zwar zeigen, daß in einem einfachen Membranmodell der cutoff-Effekt der Alkohole reproduziert werden konnte[10], doch sind die Ergebnisse eher qualitativ zu werten, da zum einen $\Delta A(y)$ nicht bekannt ist und zum anderen das laterale Druckprofil nur unter drastischen Näherungen ermittelt werden konnte. Hier böte sich im Prinzip die MD-Simulation an, bei welcher der Einfluß von Substanzen auf das laterale Druckprofil *direkt* ermittelt werden kann. Jedoch sind die Anästhetika nur in so geringen Konzentrationen in der Membran vertreten, daß die Fehler im Druckprofil eine sinnvolle Auswertung nur bei sehr langen Simulationszeiten und Systemgrößen zulassen würden.

Aus diesem Grunde wird in der vorliegenden Arbeit nur das Verteilungsprofil (über das chemische Potential) der Substanzen in der Membran ermittelt und daraus qualitativ auf die Änderung des lateralen Druckprofils geschlossen. Die Kenntnis des Verlaufs des chemischen Potentials dieser Substanzen ist auch für eine MD-Simulation notwendig, da nur so der Einsatz einer großkanonischen MD-Simulation des Membransystems im Gleichgewicht mit der Gasphase des Anästhetikums vermieden werden kann. Um die Änderungen des lateralen Druckprofils abschätzen zu können, wird das von Lindahl und Edholm [120] ermittelte Druckprofil herangezogen, welches in Abbildung 6.1 dargestellt ist. Der betragsmäßig größte laterale Druck tritt hier in der Kopfgruppenregion auf und ist auf eine Kontraktionsbestrebung dieser Region zurückzuführen. In der Alkylkettenregion tritt dagegen ein positiver lateraler Druck auf, ebenso wie in der Kopfgruppen/Wasser-Grenzschicht. Lindahl und Edholm haben auch eine Aufspaltung der einzelnen Anteile vorgenommen. In Abbildung 6.2 sind exemplarisch die Hauptanteile aufgetragen. Es zeigt sich, daß die einzelnen Komponenten des lateralen Druckprofils *erheblich* größer sind als das gesamte laterale Druckprofil. Wie in Abbildung 6.2(a) zu erkennen ist, erzeugt die Wechselwirkung zwischen den Kopfgruppen bzw. zwischen den Wassermolekülen und den Kopfgruppen einen stark negativen lateralen Druck, während die Wasser–Wasser-Wechselwirkungen einen positiven lateralen Druck erzeugen. Wie in Abbildung 6.1 zu erkennen ist, überwiegt der negative Druck in diesem Bereich jedoch deutlich. Ein Einbau von hydrophoben Substanzen in diesem Bereich wird demnach zu einer deutlichen Änderung des lateralen Drucks in der Kopfgruppenregion führen

10 Damit ist gemeint, daß die anästhetische Wirkung der homologen Reihe der Alkohole zuerst mit steigender Anzahl von Methylengruppe steigt und dann wieder abfällt, um ab einer bestimmten Länge der Alkohole ganz zu verschwinden [206].

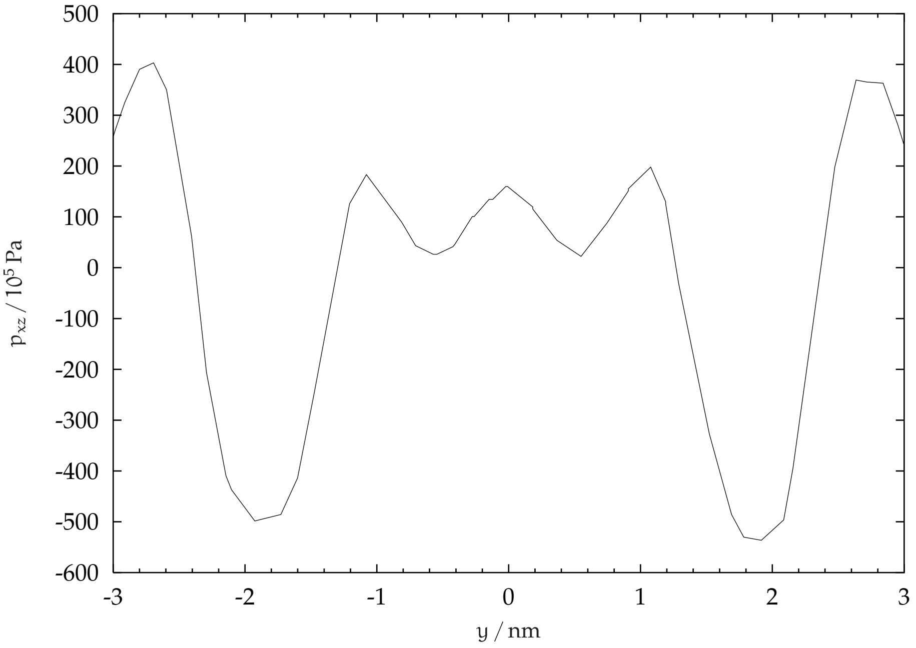
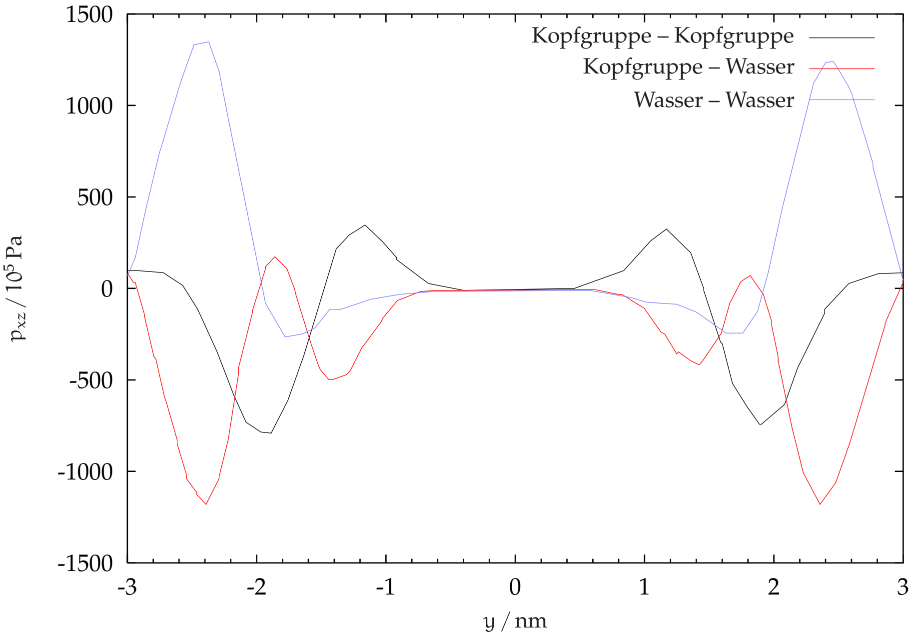
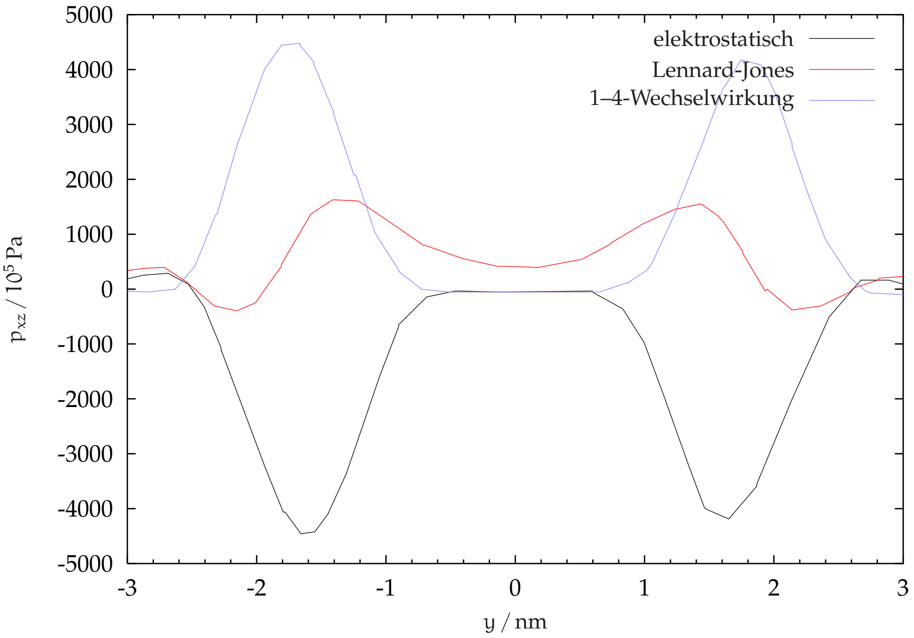


Abbildung 6.1.: Verlauf des lateralen Druckprofils einer voll hydratisierten DPPC Membran bei 50° C nach Lindahl und Edholm [120].

können, da diese einen Teil der polaren Wassermoleküle verdrängen würden. Es ist jedoch *a priori* nicht zu ermittelt, ob dies zu einer Erhöhung oder Erniedrigung des lateralen Druck führen wird. In Abbildung 6.2(b) sind die Anteile des lateralen Druckprofils nach dem Typ der Wechselwirkung aufgeschlüsselt, wobei nur die drei Hauptanteile gezeigt sind. Die elektrostatische Wechselwirkung führt dabei zu einem stark negativen lateralen Druck. Der maximale laterale Druck tritt hierbei im der Bereich der Glycerinregion auf. Überraschend ist jedoch der große Effekt der 1–4-Wechselwirkung (über das Diederwinkelpotential), welcher deutlich größer ist als derjenige der Lennard-Jones-Wechselwirkung. Die attraktive elektrostatische Wechselwirkung zwingt die Kopfgruppe demnach in Konformationen, die intramolekular gesehen ungünstig sind (siehe auch Abschnitt 4.3.3). Eine Verminderung der elektrostatischen Wechselwirkungsenergie würde demnach zu einem Anstieg des lateralen Drucks in der Kopfgruppenregion führen, wobei sicherlich der überwiegende Teil des durch die Coulombwechselwirkungen verursachten Anstiegs durch den Abfall in den 1–4-Wechselwirkungen kompensiert würde. Hier wird also plausibel, daß der Einbau relativ apolarer Teilchen (im Vergleich zum Wasser) zu einem deutlichen Anstieg des lateralen Drucks in der Kopfgruppenregion führen wird, wie dies auch von Cantor angenommen wurde. Dagegen ist in der Alkylkettenregion nur ein *vergleichsweise* schwacher Effekt zu erwarten. Die Richtung dieses Effektes ist auch hier nicht *a*



(a) Gruppenwechselwirkung



(b) Wechselwirkungstyp

Abbildung 6.2.: Verlauf des lateralen Druckprofils einer voll hydratisierten DPPC Membran bei 50° C für ausgewählte Wechselwirkungsanteile nach Lindahl und Edholm [120].

priori zu ermitteln. Sind die eingebauten Moleküle jedoch eher klein, so daß sie in das in dieser Region vorhandene freie Volumen gut eingebaut werden können, ist von einer Erniedrigung des lateralen Drucks auszugehen, da hier die attraktiven Wechselwirkungen erhöht werden. Bei großen, kettenförmigen Molekülen ist der Effekt schwieriger vorherzusagen. Auf der einen Seite werden diese zu abstoßenden Wechselwirkungen führen, da sie nicht einfach in das vorhandene freie Volumen eingebaut werden können. Auf der anderen Seite können diese auch zu einer Behinderung der Kettendynamik führen (dies ist vor allem für sehr sperrige Moleküle zu erwarten), und damit zu einer Verringerung des lateralen Drucks. Jedoch ist für typischen Anästhetika eine Erhöhung des lateralen Drucks in dieser Region zu erwarten.

Wie schon oben erwähnt, ist der Verlauf von $\Delta A(y)$ für den nicotinischen Acetylcholinrezeptor nicht bekannt. Für eine Ermittlung dieser Verlaufes, müßte die Struktur des Rezeptors in der geschlossenen und in der offenen Form ermittelt. Ein Problem hier ist, daß der Rezeptor dazu in der Membran verbleiben muß und so die üblichen kristallographischen Verfahren nicht eingesetzt werden können. Die dreidimensionale Struktur des geschlossenen Zustands konnte von Toyoshima und Unwin [207] im Jahre 1990 mittels Elektronenmikroskopie mit einer Auflösung von 0.9 nm ermittelt werden, und neun Jahre später mit einer verbesserten Auflösung von 0.46 nm [208]. Die Strukturbestimmung des offenen Zustands erwies sich jedoch als schwieriger. Dies liegt darin begründet, daß der Ionenkanal nicht lange in der offenen Konformation zu halten ist, denn der Rezeptor schließt nach wenigen 100 ms auch bei einer hohen ACh-Konzentration (Desensibilisierung). Dabei ist die Konformation des Rezeptors im desensibilisierten Zustand *deutlich* verschieden vom geschlossen Zustand [209]. 1995 konnte Unwin [210] durch sehr schnelle Abkühlung des Systems nach Gabe von Acetylcholin, die dreidimensionale Struktur des Rezeptors im offenen Zustand mit Elektronenmikroskopie bestimmen, wobei auch hier die Auflösung wieder 0.9 nm betrug. In Abbildung 6.3 ist schematisch die Struktur des nicotinischen Acetylcholinrezeptors im geschlossenen Zustand in der Membran abgebildet. In der Mitte der Membran liegen die Knicke der fünf Helices, welche den Ionenkanal blockieren. Im geöffneten Zustand kippen und drehen sich die Helices weg, so daß der Kanal geöffnet wird, wobei die engste Stelle im Ionenkanal nun auf cytosylischen Seite der Membran liegt. Auf Grund dieser nur geringen Genauigkeit ist aus den Strukturen des Rezeptors im offenen und geschlossenen Zustand der Verlauf von $\Delta A(y)$ nicht zu ermitteln. Es lassen sich jedoch qualitative Aussagen über den Verlauf von $\Delta A(y)$ erhalten. Dazu ist in Abbildung 6.4 die Ausdehnung des Rezeptors in verschiedenen Membranbereichen dargestellt. Wie sich zeigt, ist der Platzbedarf in der Mitte der Membran im offenen und geschlossenen Zustand relativ ähnlich, während sich in der Alkylketten/Glycerin-Grenzregion deutliche Unterschiede zwischen den beiden Konformationen zeigen. Eine Änderung des lateralen Drucks in dieser Region sollte als zu einer deutlichen Verschiebung des Gleichgewichts zwischen dem offenen und geschlossenen Zustand führen können.

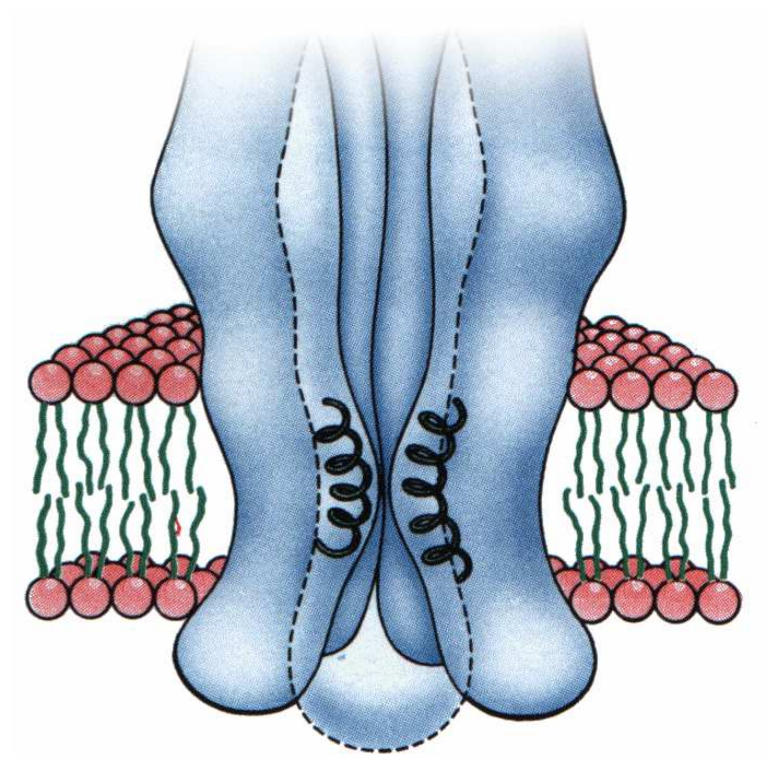
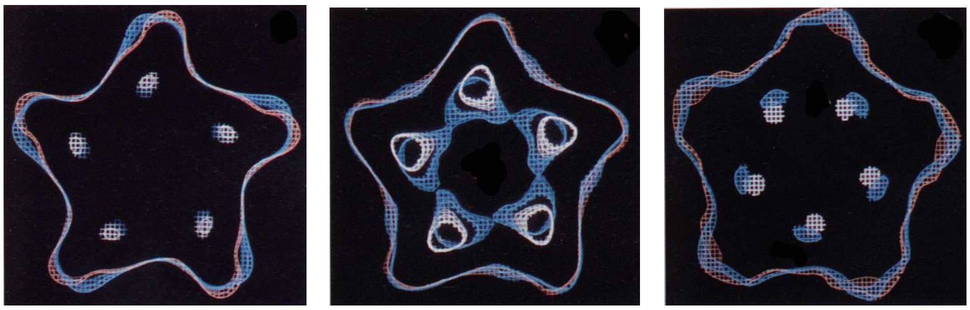


Abbildung 6.3.: Schematische Struktur des nicotinischen Acetylcholinrezeptors im geschlossenen Zustand in der Membran (aus [187]).



(a) synaptische Seite (b) Zentrum (c) cytosylische Seite

Abbildung 6.4.: Ausdehnung des nicotinischen Acetylcholinrezeptors in der Membran im offenen Zustand (rot markiert) und geschlossenen Zustand (blau). (a) zeigt dabei die Ausdehnung in der Alkylketten/Glycerinregion auf der synaptischen Seite der Membran, (b) stellt die Ausdehnung im Zentrum der Membran dar und (c) bildet die Ausdehnung des Rezeptors in der Alkylketten/Glycerinregion auf der cytosylischen Seite der Membran ab. Die Abbildungen entstammen [210].

Dies alles zeigt die Notwendigkeit auf, den Verlauf des chemischen Potentials für konventionelle Anästhetika und Nonimobilizers in einer Phospholipidmembran zu bestimmen [211]. Hierfür stehen verschiedenste Verfahren zur Verfügung [212, 213], von denen in dieser Arbeit die particle insertion-Methode eingesetzt wird. Die physikalische Grundlage dieses Verfahren, sowie ihre Vor- und Nachteile werden in den folgenden Abschnitten besprochen.

6.2. Das chemische Potential von Atomen

Um das chemische Potential von Edelgas-Atomen in den verschiedenen Bereichen des Bilayers zu untersuchen, wird die Testteilchen-Methode von Widom eingesetzt [214, 215]. Mit Hilfe dieses Verfahrens kann das chemische Potential eines Teilchens i in einem Teilchensystem S berechnet werden. Dazu wird zuerst das System S ohne das Teilchen i simuliert. Das chemische Potential des Teilchens i läßt sich dann wie folgt berechnen [216]:

$$\begin{aligned}\mu_i = &- k_B T \ln \left(\frac{V}{N+1} \left(\frac{2\pi m k_B T}{h^2} \right)^{3/2} \right) \\ &- k_B T \ln \left(\frac{1}{\langle V \rangle_S} \left\langle \left\langle V \exp\left(-\frac{E(\mathbf{r})}{k_B T} \right) \right\rangle_{\mathbf{r}} \right\rangle_S \right)\end{aligned} \tag{6.3}$$

Dabei ist $E(\mathbf{r})$ die Wechselwirkungsenergie zwischen Teilchen i am Ort $\mathbf{r}$ und den Teilchen im System S, V das Volumen der Simulationsbox, und m die Masse des Teilchens i. $\langle ... \rangle_S$ soll die Mittelung über die Konfigurationen des Systems S symbolisieren, während $\langle ... \rangle_{\mathbf{r}}$ die Mittelung über den Raum einer Konfiguration kennzeichnet. Da zur Mittelung über den Raum das Teilchen i üblicherweise an vielen, zufällig ausgewählten Positionen der Konfiguration eingefügt wird, hat diese Methode den Namen *particle insertion*-Technik erhalten.

Der erste Term in Gleichung 6.3 entspricht dem chemischen Potential eines idealen Gases, so daß sich das chemische Potential des Teilchens i in zwei Terme aufspalten läßt:

$$\mu_i = \mu_{i,id} + \mu_{i,ex} \tag{6.4}$$

Dabei beschreibt das sogenannte exzess-chemische Potential $\mu_{i,ex}$ die Abweichung des chemischen Potentials des Teilchens i vom Wert eines idealen Gases (d.h. wenn keine Wechselwirkungen zwischen den Teilchen bestehen würden). Der in Gleichung 6.3 angegebene Term für das exzess–chemische Potential gilt für Simulationen im NPT–Ensemble. Der entsprechende Ausdruck für das NVT–Ensemble lautet:

$$\mu_{i,ex} = -k_B T \ln \left(\left\langle \left\langle \exp\left(-\frac{E(\mathbf{r})}{k_B T} \right) \right\rangle_{\mathbf{r}} \right\rangle_S \right) \tag{6.5}$$

Da Gleichung 6.5 eine sehr gute Näherung für $\mu_{i,ex}$ im NPT–Ensemble darstellt[11], wird diese Formel im weiteren verwendet, da sie einige der nachfolgenden Formeln und Ableitungen drastisch vereinfacht.

Die Genauigkeit der Bestimmung von $\mu_{i,ex}$ hängt entscheidend davon ab, wie gut das Volumen der einzelnen Konfigurationen abgetastet wird. Zur Effizienzsteigerung kann die Tatsache ausgenutzt werden, daß Positionen $\mathbf{r}$ des Teilchens i, die mit einer hohen Energie ($E > E_{max}$) verbunden sind, einen Wert von $\exp(-E(\mathbf{r})/(k_B T)) \approx 0$ ergeben. D.h. es ist für dieses Positionen nicht wichtig, die genaue Insertionsenergie zu bestimmen und stattdessen kann $E(\mathbf{r}) = \infty$ verwendet werden, denn der so gemachte Fehler geht bei der Bestimmung von $\mu_{i,ex}$ praktisch nicht ein, da die Positionen mit $E(\mathbf{r}) < E_{max}$ den Mittelwert in Gleichung 6.5 dominieren. Zur Überschreitung von E_{max} kommt es durch die zu große Annäherung des Teilchens i an ein Teilchen im System S, wobei der stark repulsive Term des Lennard–Jones Potentials zu einem starken Anwachsen von $E(\mathbf{r})$ führt. Da das insertierte Teilchen i keine Ladung trägt, kann bei einem vorgegebenen Wert von E_{max} für jedes Teilchen s aus dem System S der Abstand $r_{min,s}$ berechnet werden, den das Teilchen i mindestens vom Teilchen s besitzen muß, damit die Energie zwischen beiden Teilchen nicht größer als E_{max} wird:

$$r_{min,s} = \left(\frac{2}{E_{max}} \left(\sqrt{\epsilon^2 + \epsilon E_{max}} - \epsilon \right) \right)^{\frac{1}{6}} \sigma \tag{6.6}$$

Dabei sind ϵ und σ die jeweiligen Lennard–Jones Parameter für die Wechselwirkung zwischen Teilchen i und Teilchen s. Mit dem so erhaltenen Radien $r_{min,s}$ laßt sich dann die sogenannte *excluded volume map* (EVM) berechnen [217, 218][12]. Dazu wird zuerst ein Gitter in die Simulationsbox gelegt und dann werden alle Zellen markiert, die vollständig in der Kugel mit dem Radius $r_{min,s}$ eines Teilchens s liegen. Mit Hilfe des Gitters läßt sich somit für eine vorgegeben Position $\mathbf{r}$ des Teilchens i entscheiden, ob $E(\mathbf{r})$ überhaupt berechnet werden muß oder $E(\mathbf{r})$ über E_{max} liegen wird und damit für die Berechnung von $\mu_{i,ex}$ ohne Bedeutung ist. Das Verfahren ist in Abbildung 6.5 schematisch dargestellt. Die schwarzen Zellen stellen dabei das ausgeschlossene Volumen dar, welches bei der Gittermethode jedoch kleiner als der theoretisch mögliche Wert ist, da eine Zelle die nicht ganz im Bereich $r < r_{min,s}$ eines Teilchens s liegt, nicht als ausgeschlossen zählt. Dieser Effekt läßt sich zwar durch einen kleineren Gitterabstand r_g abmildern, doch steigen sowohl Speicherbedarf als auch Rechenzeit für das Bestimmen der ausgeschlossenen Zellen mit $\Theta(r_g^{-3})$, so daß eine effektive untere Grenze für r_g schnell erreicht wird.

Auf Grund der Größe des untersuchten System wurde bei der Berechnung von $E(\mathbf{r})$ ein über Nachbarschaftslisten (siehe Kapitel 2.5) implementierter cutoff eingesetzt,

11 Dies gilt solange die Volumenschwankungen in den einzelnen Konfigurationen klein sind. Dies ist beim vorliegenden System gegeben.

12 Dieses Verfahren wird aus Gründen der Effizienz dem von Bieshaar [219] vorgeschlagenen Verfahren mittels Voronoi-Polyedern [220] vorgezogen.

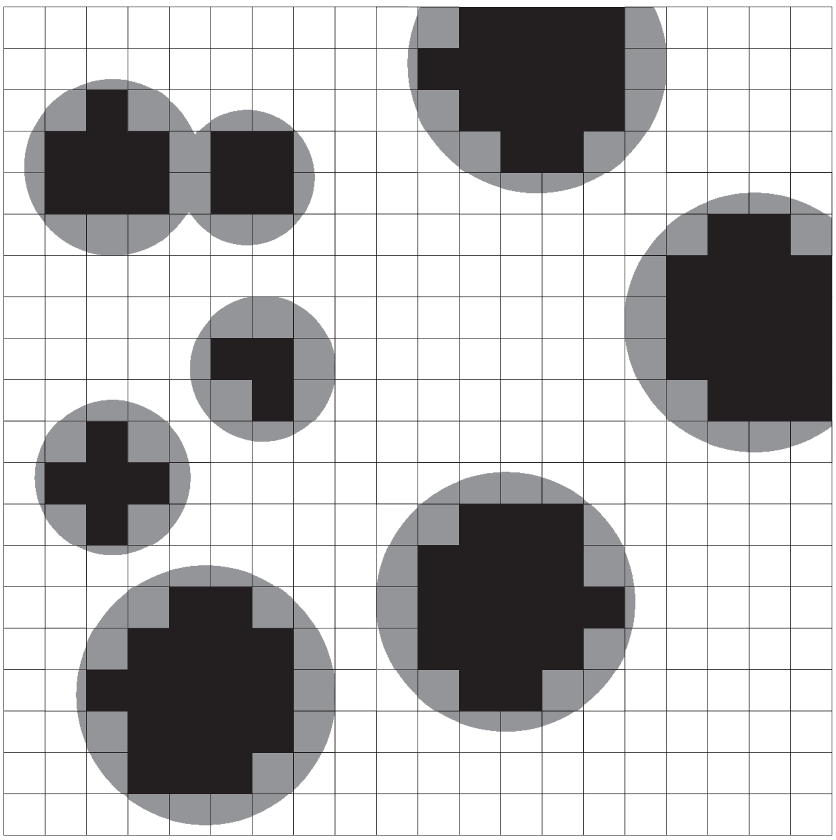


Abbildung 6.5.: Bestimmung der *excluded volume map* (EVM).

da ansonsten die Rechenzeit für diesen Schritt mit $\Theta(N^2)$ statt $\Theta(N)$ skalieren würde. Eine weitere Effizienzsteigerung beim Ausschluß von energetisch ungünstigen Insertionspositionen wird dadurch erreicht, daß die zu betrachtenden Nachbarzellen einer Zelle z aufsteigend nach dem Abstand zu z sortiert werden. Wird während der Berechnung von $E(\mathbf{r})$ der Wert von E_{max} überschritten, so wird die Berechnung abgebrochen und die Insertion als nicht erfolgreich gewertet. Auf diese Weise werden Positionen $\mathbf{r}$, die eigentlich im ausgeschlossenen Volumen liegen, aber mit Hilfe der EVM nicht als solche erkannt werden, frühest möglich bestimmt und die Berechnung der Wechselwirkungsenergie mit den weiter entfernten Teilchen vermieden. Ist ein Teilchen in eine ausgeschlossene Position insertiert worden, so wird dies wie oben angegeben als eine Insertion mit einem Wert von $E(\mathbf{r}) = \infty$ gewertet[13].

13 Wird die Position des insertierten Teilchens erst bei der Bestimmung von $E(\mathbf{r})$ als ausgeschlossen erkannt, so könnte auch der bis dahin bestimmte Wert von $E(\mathbf{r})$ verwendet werden. Da dieser aber so groß sein wird, daß er für die Bestimmung von $\mu_{i,ex}$ keine Rolle spielt und die Exponentialfunktion rechnerisch vergleichsweise aufwendig ist, wurde aus Effizienzgründen darauf verzichtet.

Eine Formulierung des exzess–chemischen Potentials, die sich im folgenden als recht nützlich erweisen wird, ist folgende[14]:

$$\mu_{i,ex} = -k_B T \ln \int_{-\infty}^{\infty} p_i(E) \cdot \exp\left(\frac{-E}{k_B T}\right) dE \tag{6.7}$$

$p_i(E)dE$ gibt dabei die Wahrscheinlichkeit an, daß die Energie des insertierten Teilchens zwischen E und $E + dE$ liegt. Um dieses Verfahren zu implementieren wird $p_i(E)$ zweckmäßigerweise als Histogramm mit einer Breite von ΔE dargestellt und $\mu_{i,ex}$ ergibt sich dann zu:

$$\mu_{i,ex} = -kT \ln \sum_{E=E_{min}}^{E_{max}} p_i(E) \exp\left(\frac{-E}{kT}\right) \tag{6.8}$$

E_{min} ist dabei die minimale Energie die im Histogramm $p_i(E)$ auftritt, E_{max} entsprechend die maximale Energie und $p_i(E)$ die Wahrscheinlichkeit, daß die Insertionsenergie zwischen E und $E + \Delta E$ liegt. Es soll an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, daß E_{min} so gewählt werden sollte, daß *keine* Insertionsenergie kleiner ist als E_{min}, während E_{max} so groß gewählt sein sollte, daß die entsprechenden Energiewerte keinen Einfluß auf den Wert von $\mu_{i,ex}$ haben.

6.3. Das chemische Potential von Molekülen

Die im vorherigen Abschnitt vorgestellte particle insertion-Technik kann auch auf die Berechnung des exzess-chemischen Potentials von Molekülen erweitert werden. Läßt sich das Molekül durch eine *united-atom*-Darstellung als ein einzelnes Teilchen modellieren, so kann einfach die im letzten Abschnitt dargestellte Formulierung der particle insertion-Technik verwendet werden. Dieses Vorgehen kann für annähernd sphärische Moleküle durchaus gerechtfertigt werden. Jedoch wurden in der Literatur auch nicht–sphärische Moleküle wie N_2 oder O_2 durch ein ungeladenes, sphärisches Lennard–Jones-Teilchen angenähert [221].

Die particle insertion Technik läßt sich wie folgt auf Moleküle erweitern [65]:

- Das Molekül wird mit einer zufällig gewählten Orientierung und Konformation Γ an eine zufällige Stelle in das System insertiert. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer Konformation Γ muß dabei proportional zu $\exp(-E_{intra}/(kT))$ sein, wobei E_{intra} die intramolekulare Energie des Moleküls in der entsprechenden Konformation ist.

14 Die Formel ergibt sich einfach aus der mathematischen Definition des Mittelwertes.

- Über eine genügend große Anzahl an Konformationen Γ, Insertionspositionen innerhalb des Systems und Konfigurationen des Systems wird $p_i(E)$ als Histogramm mit der Breite ΔE berechnet. E ist hierbei die Wechselwirkungsenergie des insertierten Moleküls mit dem System S.

- Das exzess-chemische Potential ergibt sich dann nach Gleichung 6.8 und ist wieder als der Unterschied des chemischen Potential des Moleküls in der idealen Gasphase (d.h. keine intermolekularen Wechselwirkungen) und im betrachteten System definiert.

Auch wenn das oben beschriebene Vorgehen im Prinzip den korrekten Wert für $\mu_{i,ex}$ liefert, so wird dieser Wert in der Praxis selten erreicht [222]. Dies liegt im wesentlichen an der höheren Dimensionalität des Parameterraums[15], im dem nur die wenigsten Bereiche für den Wert von $\mu_{i,ex}$ relevant sind. Um dieses Problem zu umgehen wurde von de Pablo et al. [223] die *continuum configurational bias-* (CCB) Methode entwickelt[16], die den Parameterraum[17] mittels eines *biased sampling*-Verfahrens abtastet. Auch wenn diese Methode hauptsächlich zur Berechnung des chemischen Potentials in Polymeren verwendet wird [228, 229], ist sie auch für das hier vorliegende Membransystem einzusetzen.

Bei der CCB-Methode wird das zu insertierende Molekül i nicht in einem Schritt insertiert, sondern nach und nach in kleineren Fragmenten. Wie diese Fragmente gewählt sind, spielt zwar für die Effizienz der Methode eine große Rolle, doch prinzipiell sind alle möglichen Aufteilungen korrekt. Die CCB-Methode wird im folgenden exemplarisch für ein Propan-Molekül (siehe Abbildung 6.3) vorgestellt, bei dem die Bindungslängen und Bindungswinkel konstant gehalten werden[18].

1. Das erste Fragment (das C_2–Atom) wird an eine zufällige Position in das System insertiert und die Wechselwirkungsenergie E_1 mit dem System S bestimmt.

2. Das zweite Fragment (das C_1–Atom) wird mit dem vorgegebenen Bindungsabstand r_{C-C} zum C_2–Atom in k_2 zufälligen Orientierungen insertiert und für jede Position j von C_1 wird die Energie $E_{2,j}$ zwischen C_1 und dem System S bestimmt. Danach wird $w_{2,j}$ für jede Energie $E_{2,j}$ bestimmt:
$$w_{2,j} = \exp\left(\frac{-E_{2,j}}{kT}\right) \tag{6.9}$$

15 Im Fall eines Teilchens mußte nur über die Konfigurationen und Raumkoordinaten gemittelt werden, während bei Molekülen die Orientierung und Konformation als zusätzliche Dimensionen hinzukommen.

16 In diesem Zusammenhang soll auch auf die Arbeiten von Siepmann [224] und Frenkel et. al. [225–227] verwiesen werden, die leicht verschiedene Varianten dieser Methode beschreiben.

17 Genauer gesagt den Unterraum des Parameterraums, der die Dimensionen für die Orientierung und Konformation des Moleküls enthält.

18 Die CCB-Methode funktioniert auch bei völlig flexiblen Molekülen, doch verkompliziert sich dadurch die Berechnung und auch die Effizienz leidet.

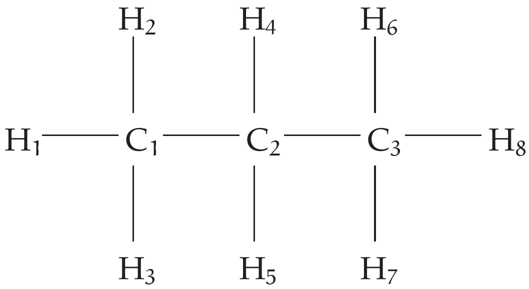


Abbildung 6.6.: Definition der Atome im Propan-Molekül

Daraus wird dann der sogenannte partielle Rosenbluth-Faktor W_2 berechnet:

$$W_2 = \sum_{k=1}^{k_2} w_{2,k} \tag{6.10}$$

Von den k_2 Positionen wird nun eine Position j für die weitere Berechnung mit einer Wahrscheinlichkeit von $w_{2,j}/W_2$ zufällig ausgewählt. Auf Grund der Gewichtung der Wahrscheinlichkeit mit $w_{2,j}$ werden bevorzugt solche Positionen ausgewählt, die energetisch günstig sind. Dies bewirkt einen Fehler bei der Berechnung von $p_i(E)$, da nun nicht mehr alle Orientierungen gleich häufig insertiert werden. Genauer gesagt wird die Orientierung j mit einem Faktor $c_2 = k_2 w_{2,j}/W_2$ häufiger ausgewählt, als dies bei einer gleich wahrscheinlichen Auswahl der Fall wäre. Die Konformation sollte also nur mit einem Gewicht von $1/c_2$ bei der Berechnung des Histogramms $p_i(E)$ eingehen. Weiterhin wird die Energie des gewählten Fragmentes in E_2 vermerkt.

3. Das dritte Fragment (bestehend aus den Atomen C_3, H_4 und H_5) wird in k_3 verschiedenen Orientierungen insertiert. Dabei wird die Position von C_3 mit einem Abstand von $r_{C\text{–}C}$ und dem entsprechenden C–C–C Bindungswinkel zu C_2 und C_1, aber zufälliger Orientierung um die C_2–C_1-Achse zuerst berechnet. Die Positionen von H_4 und H_5 ergeben sich dann auf Grund der festen Bindungswinkel und Bindungslängen. Nun werden wiederum $w_{3,j}$ und W_3 berechnet und eine Orientierung mit einer Wahrscheinlichkeit von $w_{3,j}/W_3$ zufällig ausgewählt. Anschließend wird mit der gleichen Begründung wie in Schritt 2 E_3 und der Korrekturterm c_3 berechnet.

4. Das vierte Fragment (die Atome H_1, H_2 und H_3) wird in k_4 zufälligen, aber Boltzmann gewichteten Konformationen insertiert. Durch die Position des H_1-Atoms sind auch hier die Positionen des H_2- und H_3-Atoms bestimmt. Der entsprechende Boltzmann-Faktor berechnet sich dabei aus der Wechselwirkungs-

energie zwischen dem vierten Fragment und den schon eingefügten Fragmenten[19]. Eine Methode zur Erzeugung der Boltzmann gewichteten Konformationen ist im Anhang E angegeben. Dann wird analog zu Schritt 2 und 3 verfahren.

5. Das fünfte und letzte Fragment (die Atome H_6, H_7 und H_8) wird analog zu Schritt 4 in k_5 verschiedenen Orientierungen insertiert. Hier macht es jedoch keinen Sinn mehr eine der Orientierungen auszuwählen. Stattdessen wird nun für jede der Orientierungen eine Insertion des gesamten Moleküls in der entsprechenden Konformation vorgenommen. Die Energie der Konformation j berechnet sich dabei durch:

$$E_j = E_1 + E_2 + E_3 + E_4 + E_{5,j} \tag{6.11}$$

Die Konformation darf dabei jedoch nur mit einem Gewicht von c in die Bestimmung von $p_i(E)$ eingehen. c berechnet sich dabei zu:

$$c = \frac{1}{c_2 \cdot c_3 \cdot c_4 \cdot k_5} \tag{6.12}$$

Der letzte Term im Nenner rührt daher, daß statt der Insertion *einer* Konformation an der gewählten Position k_5 Insertionen durchgeführt werden und jede Konformation deshalb nur mit einem Gewicht von $1/k_5$ gezählt werden darf.

Das Histogramm $p_i(E)$ wird dann wie folgt berechnet: Die Werte in $p_i(E)$ werden zu Beginn des Programms auf 0 gesetzt. Außerdem wird eine Variable N_p zu Null initialisiert. Für jede *vollständige* Insertion wird der entsprechende Wert in $p_i(E)$ um c erhöht. Weiterhin wird nach Abarbeitung der fünf Schritte die Variable N_p um eins erhöht. Nachdem alle Insertionen erfolgt sind, werden alle Elemente von $p_i(E)$ durch N_p geteilt[20].

Die CCB-Methode wird häufig auch in folgender Form angegeben [65]:

$$\mu_{i,ex} = -k_B T \ln \left\langle \prod_{j=1}^{N_F} \frac{W_j}{k_j} \right\rangle \tag{6.13}$$

N_F ist hierbei die Anzahl der Fragmente. Diese Formulierung ist wie im Anhang D gezeigt wird identisch zum oben angegebenen Verfahren.

19 Da zwischen den ersten 3 Fragmenten noch keine intramolekularen Wechselwirkungen existieren (bei Verwendung von konstanten Bindungslängen und Bindungswinkeln), mußte die Konformation dort nicht Boltzmann-gewichtet werden.

20 Dabei ist die Normierung der Wahrscheinlichkeitsdichte auf 1 *a priori* nicht mehr gegeben, sondern nur für den Grenzfall unendlich häufiger Insertionen erfüllt. In der Praxis betreffen die Abweichungen jedoch nur die Wahrscheinlichkeiten für große Energien, so daß die Berechnung des chemischen Potentials nicht beeinträchtigt wird.

Bei der Aufteilung des zu insertierenden Moleküls in Fragmente muß sorgfältig vorgegangen werden, wenn die CCB-Methode wirklich zu einer Steigerung der sampling-Effizienz führen soll. Dies gilt im besonderen für die Verteilung der Ladungen auf die einzelnen Fragmente. So ist das oben als Beispiel benutzte Propan ein unpolares Molekül. Trotzdem liegen in gängigen Kraftfeldern auf allen Atomen Ladungen. Auf Grund der Symmetrie heben sich jedoch die Beiträge dieser Ladungen praktisch auf. Wird das Molekül jedoch in einzelnen Fragmenten insertiert, so können diese Fragmente eine von Null verschiedene Ladung tragen, so daß die Coulombwechselwirkung bei der Insertion dieses Fragments eine nicht unwesentliche Rolle spielt. Eine Konformation des Fragments in der eine ungünstige van-der-Waals-Wechselwirkung vorliegt kann dabei auf Grund einer günstigen Coulombwechselwirkung bevorzugt gewählt werden. Nun wird bei der Insertion der restlichen Fragmente auf Grund des apolaren Charakters des Propans die Coulomb-Wechselwirkungsenergie mit dem System insgesamt praktisch 0 und damit die Gesamtwechselwirkungsenergie ungünstig sein.

Um diesen Effekt zu verhindern, ist es sinnvoll die Partialladungen auf den Atomen der Fragmente so aufzuteilen, daß die einzelnen Fragmente eine möglichst gute Repräsentation des elektrostatischen Potentials des Gesamtmoleküls ergeben. Im Falle des Propans sähe das beispielsweise wie folgt aus:

- Das erste Fragment besteht aus dem ungeladenen C_2-Atom.
- Das zweite Fragment besteht aus dem ungeladenen C_1-Atom.
- Das dritte Fragment besteht aus den ungeladenen C_3-Atom und den mit ihren vollständigen Partialladungen versehenen H_4 und H_5-Atomen. Außerdem wird bei der Berechnung der Wechselwirkungsenergie der Coulomb–Beitrag des C_2-Atoms berücksichtigt. Damit ist bei der Insertion dieses Fragmentes die Gesamtladung 0.
- Das vierte Fragment besteht aus den geladenen H_1-, H_2- und H_3-Atomen. Außerdem wird bei der Berechnung der Wechselwirkungsenergie der Coulomb–Beitrag des C_1-Atoms berücksichtigt.
- Das vierte Fragment besteht aus den geladenen H_6-, H_7- und H_8-Atomen. Außerdem wird bei der Berechnung der Wechselwirkungsenergie der Coulomb–Beitrag des C_3-Atoms berücksichtigt.

Diese 'künstliche' Aufteilung darf dabei nicht für die Berechnung der *intramolekularen* Wechselwirkungsenergie verwendet werden, die für die Berechnung der Konformationswahrscheinlichkeiten eingesetzt wird. Weiterhin können auch Teile der Partialladung eines Atoms auf mehrere Fragmente verteilt werden (dies wird z. B. beim Wassermolekül angewendet). Wichtig ist dabei nur, daß am Ende der Insertion die *vollständige* Wechselwirkung berechnet worden ist. Die Aufteilung der Lennard-Jones-Wechselwirkung macht demgegenüber keinen Sinn.

6.3.1. Vergleich mit der umbrella sampling-Methode

Zur Bestimmung des chemischen Potentials von Molekülen in Membransystemen wurde in der Vergangenheit fast ausschließlich das *umbrella sampling*-Verfahren eingesetzt [230]. Dabei wird das Molekül mit einer nur in y-Richtung wirkenden harmonischen Kraft in einem bestimmten Bereich des Systems festgehalten. Das System muß dazu erst equilibriert werden, und wird dann für eine gewisse Zeit simuliert. Dabei wird die Verteilung der y-Koordinaten des Moleküls im Verlauf der Simulation ermittelt. Aus dieser Verteilung kann unter Kenntnis der Parameter des verwendeten harmonischen Potentials der Verlauf des chemischen Potentials (abgesehen von einer additiven Konstanten) in dem Bereich ermittelt werden, in dem sich das Molekül während der Simulation in signifikantem Ausmaß aufgehalten hat. Wird dieses Verfahren für viele Bereiche des Systems durchgeführt, so daß es zu einer Überlappung der ermittelten Verläufe für das chemische Potential kommt, kann der relative Potentialverlauf für das ganze System ermittelt werden. Der absolute Potentialverlauf kann dann durch die Bestimmung des absoluten chemischen Potentials an einem beliebigen Punkt mit einer anderen Methode bzw. experimentellen Daten ermittelt werden. Wichtig für die Genauigkeit der Methode ist dabei ein genügend großer Überlapp zwischen den verschiedenen Bereichen, eine an den entsprechenden Bereich des Systems angepaßte Kraftkonstante des harmonischen Potentials und eine genügend lange Simulations- und Equilibrierungsdauer. Der erste und letzte Punkt erfordert dabei häufig einen Kompromiß zwischen der gewünschten Genauigkeit und der zur Verfügung stehenden Rechenleistung. Dies kann gerade für große Systeme wie das vorliegende zu Problemen führen, da die Dynamik häufig sehr langsam ist und entsprechend lange Simulations- und Equilibrierungsläufe erforderlich sind. Auch die Wahl der Kraftkonstante ist keineswegs trivial und ist häufig erst durch Versuch und Irrtum zu ermitteln. Eine zu geringe Kraftkonstante für dazu, daß ein in einem energetisch ungünstigen Bereich zu haltendes Molekül diesen verläßt und so das chemische Potential in diesem ungünstigen Bereich nur sehr schlecht bestimmt ist. In solchen Fällen muß die Kraftkonstante erhöht werden, wodurch sich jedoch auch der abgetastete Bereich verringert, so daß mehr Bereiche untersucht werden müssen. Vorteilhaft ist bei dieser Methode die Tatsache, daß der Verlauf des chemischen Potential prinzipiell für beliebig große und geladene Moleküle ermittelt werden kann. Dies ist bei der particle insertion-Methode nur in wenigen Ausnahmefällen möglich.

Ein Vergleich der Genauigkeit der particle insertion- und umbrella sampling-Methode ist schwer, zumal die Genauigkeit auf eine Grundgröße bezogen werden müßte (z.B. die Genauigkeit für eine vorgegeben Rechenzeit). Wie in Abschnitt 6.3.3 gezeigt wird, liegt die Genauigkeit für große bzw. polare Moleküle bei der particle insertion-Technik in diesem System bei $\approx 0.5\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$. Der durch die Kraftfeldapproximation entstehende Fehler ist aber i.a. deutlich höher als dieser Wert [231,232]. Ein Vorteil der particle insertion-Methode ist, daß ein auf ungenügendem Sampling beruhender Fehler nur zu einem *Anstieg* des chemischen Potentials führt. Dagegen können sich die Fehler bei der umbrella sampling-Technik aufsummieren, so daß der Gesamtfehler nicht leicht abzuschätzen ist.

Auf Grund der langsamen Dynamik des Systems wird in dieser Arbeit die particle insertion-Methode eingesetzt. Da bei dieser Methode die *gesamte* 6 ns lange Simulation 'abgetastet' wird, ist davon auszugehen, daß das chemische Potential an ausreichend vielen repräsentativen Konfigurationen ermittelt wird. Dagegen ist es vom Rechenaufwand her unvertretbar, eine solch langen Simulationszeit für die einzelnen Simulation bei der umbrella sampling-Methode zu verwenden, so daß die Gefahr von systematischen Fehlern (auf Grund der langsamen Relaxationszeiten, die das vorliegende System charakterisieren) für diese Methode sehr groß ist.

6.3.2. Parameter der durchgeführten Insertionen

In diesem Abschnitt werden die Parameter der Insertionen kurz aufgeführt. Besitzt das zu insertierende Molekül Partialladungen auf mindestens einem der Atome, so wird die elektrostatische Wechselwirkung mit Hilfe der auf *tinfoil boundary conditions* korrigierten *fast multipole method* (FMM) berechnet (siehe Abschnitt C im Anhang). Die Ordnung der Multipolmomente beträgt dabei 8 und die M2L-Transformation wird durch die Verwendung der schnellen Fouriertransformation (FFT) beschleunigt. Der *multipole acceptance parameter* (MAP) wird zu 0.75 gesetzt. Dies ist ein guter Kompromiß zwischen Genauigkeit und Schnelligkeit der FMM. Die Anzahl der Stufen bei der Octtree-Generierung ist auf 5 festgelegt. Mit diesem Wert befinden sich ≈ 10 Atome in einer Zelle auf der kleinsten Stufe. Die periodischen Randbedingungen werden bis zu einer Systemgröße von ca. $4\,\mathrm{mm} \times 4\,\mathrm{mm} \times 4\,\mathrm{mm}$ fortgesetzt, da für diese Systemgröße das elektrostatische Potential auf einen Plateauwert konvergiert ist.

Die Lennard-Jones-Wechselwirkungen werden bis zu einem cutoff-Radius von 0.7 nm direkt berechnet und der nicht berücksichtigte Anteil unter Annahme eine Gleichverteilung der verschiedenen Lennard-Jones-Teilchen korrigiert [66]. Die Gitterbreite für die *excluded volume map* wird zu 0.02 nm gesetzt, um eine möglichst effiziente Identifizierung von ungünstigen Insertionspositionen zu gewährleisten. Die Nachbarschaftsliste wurde über Zellen mit einer Breite zwischen 0.3 nm und 0.35 nm implementiert[21]. Eine Insertion wird als nicht erfolgreich verworfen, wenn die Lennard-

21 Da eine Verdopplung dieser Größe zu einem 64-fachen Speicherbedarf führt, müßte sie an den variierenden Speicherausbau der verwendeten Rechner angepaßt werden.

Jones-Wechselwirkung eines Atom des zu insertierenden Teilchens zu einem Atom im System einen Wert von $E_{max} = 70\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ übersteigt.

Um die Abhängigkeit des chemischen Potentials von der y-Koordinate des Systems zu untersuchen, wurden die einzelnen Konfigurationen des Systems in y-Richtung in 20 gleich breite Bereiche eingeteilt. Dabei werden auf Grund der Symmetrie des Systems die Bereiche j und $21 - j$ als äquivalent betrachtet. Anschließend wird das Molekül $2 \cdot 10^6$ in jeden Bereich insertiert und die Werte von $p_i(E)$ für die äquivalenten Bereichs-Paare gemittelt. Welches Atom dabei das Zentrum des zu insertierenden Moleküls bestimmt, ist (neben anderen Parametern) im Anhang aufgeführt. Der Zeitabstand der für die Insertion verwendeten Konfigurationen beträgt dabei 1 ps. Die Auflösung der Funktion $p_i(E)$ beträgt $0.1\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$.

Die Aufteilung der Insertionsmoleküle in der CCB-Methode sind im Anfang aufgelistet. Dabei wird jedes Fragment in 10 verschiedenen Orientierungen insertiert (d.h. $k_{2,3,\ldots} = 10$). Das Potential der Diederwinkel wird mit einer Genauigkeit von $10°$ ermittelt (siehe Abschnitt E).

6.3.3. Die Genauigkeit der particle insertion-Methode

Die Genauigkeit der mittels der particle insertion-Methode erhaltenen Werte für $\mu_{i,ex}$ hängt von zwei Faktoren ab. Der erste Faktor ist die Genauigkeit, mit der eine einzelne Konfiguration durch die Insertionen abgetastet wird. Bei der Insertion von einatomigen Teilchen stellt dies normalerweise kein Problem dar und auch bei mehratomigen Molekülen ist durch die Verwendung der CCB-Methode und ihrer Variationen kein größerer Genauigkeitsverlust zu erwarten. Der zweite Faktor ist die Relevanz der bei der Simulation des N Teilchen Systems generierten Konfigurationen für das bei der Insertion erzeugte $N + 1$ Teilchen System. Dieses Problem kann im Prinzip nur durch eine längere Simulation des N Teilchen Systems umgangen werden. Jedoch sind der Simulationszeit heute noch enge Grenzen gesetzt, so das eine längere Simulationsdauer häufig nicht praktikabel ist. Dieses Problem tritt beispielsweise in extremer Form bei der Bestimmung des exzess-chemischen Potentials von Ionen in Wasser auf [219]. Hier wird $\mu_{i,ex}$ drastisch (200 bis 300 $\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$) überschätzt, da die Löcher, in welche die Ionen insertiert werden, eine völlig andere Wasserumgebung besitzen, als dies bei einem tatsächlich gelösten Ion der Fall wäre. Nun stellt sich die Frage, wie bestimmt werden kann, ob die Konfigurationen des N Teilchen Systems die erforderliche Relevanz für die Bestimmung von $\mu_{i,ex}$ haben. Um diese Frage zu klären ist in Abbildung 6.7 $p_i(E)\exp(-E/(k_B T))$ für die Insertion von F^- [22] in die Bulkwasser-Phase des Membransystem abgebildet. Die Fläche unter dieser Kurve entspricht nach Gleichung 6.7 $\exp(-\mu_{i,ex}/(k_B T))$. Es ist dabei zu beachten, daß die y-Achse *logarithmisch* aufgetragen ist. Zum Vergleich ist die gleiche Auftragung für

22 Die Lennard-Jones-Parameter entstammen [233].

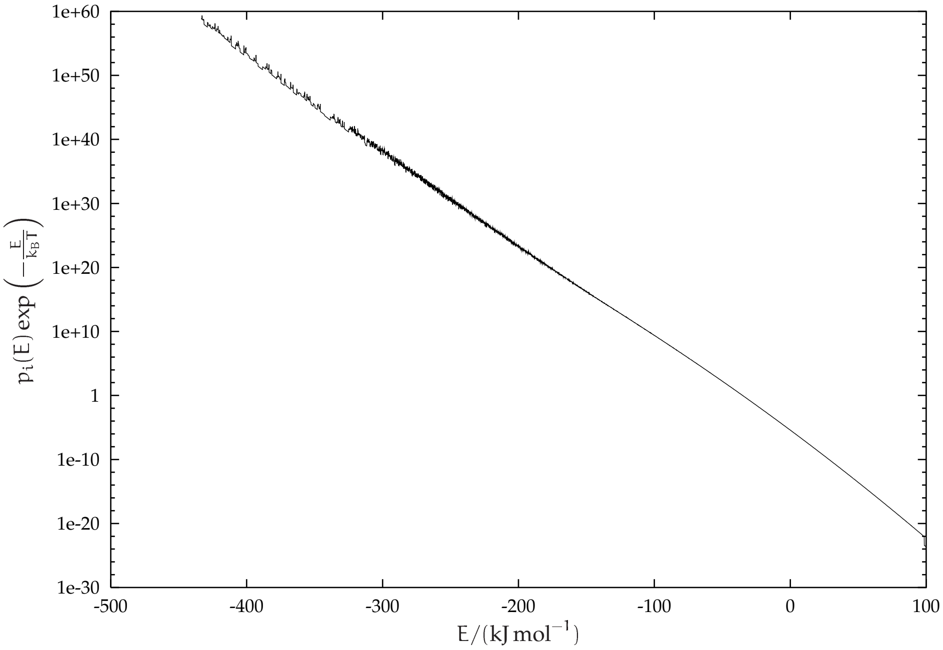


Abbildung 6.7.: $p_i(E)\exp(-E/(k_B T))$ als Funktion von E für die Insertion von F^- in die Wasserphase.

die Insertion von Xenon in die bulk-Wasserphase in Abbildung 6.8 dargestellt. Hier fällt vor allen Dingen auf, daß die Kurve des Fluor-Ions für kleine Werte von E nicht wieder abfällt wie dies für die Insertion des Xenons der Fall ist. Der Abfall der Kurve für Xenon für kleine Energien auf ein Tausendstel des Maximalwertes zeigt, daß die energetisch bedeutsamen Insertionszustände statistisch ausreichend erfaßt wurden, da die Zustände mit noch geringere Energie den Wert von $\mu_{i,ex}$ nicht mehr signifikant beeinflussen können. Dies ist für die Insertion des Fluor-Ions jedoch nicht der Fall. Hier sind die energetisch bedeutsamen Insertionszustände offensichtlich noch nicht erhalten worden, denn die Zustände mit $E < -400\,\mathrm{kj\,mol^{-1}}$ werden deutlich den Wert von $\mu_{i,ex}$ beeinflussen. Zwar liegt das so erhaltene chemische Potential des Fluor-Ions mit $-373\,\mathrm{kj\,mol^{-1}}$ deutlich näher am experimentellen Wert von $\approx -443\,\mathrm{kj\,mol^{-1}}$ [234] als dies für frühere Versuche der Fall war [219], jedoch sind die Abweichungen immer noch beträchtlich, so daß die particle insertion-Methode nicht zur Bestimmung des chemischen Potentials von Ionen in der Membran herangezogen werden kann.

Die beiden oben angeführten Beispiele stellen jedoch Extremfälle da, wobei die Bestimmung des chemischen Potentials von Edelgasatomen besonders leicht mit der particle insertion-Methode gelingt, während dies für geladene Teilchen mit akzeptabler Genauigkeit (noch) nicht möglich ist. In dieser Arbeit soll jedoch auch das chemische Potential polarer Moleküle wie Wasser oder größere Moleküle wie Pentan in der Membran untersucht werden. Aus diesem Grund soll die Genauigkeit der chemi-

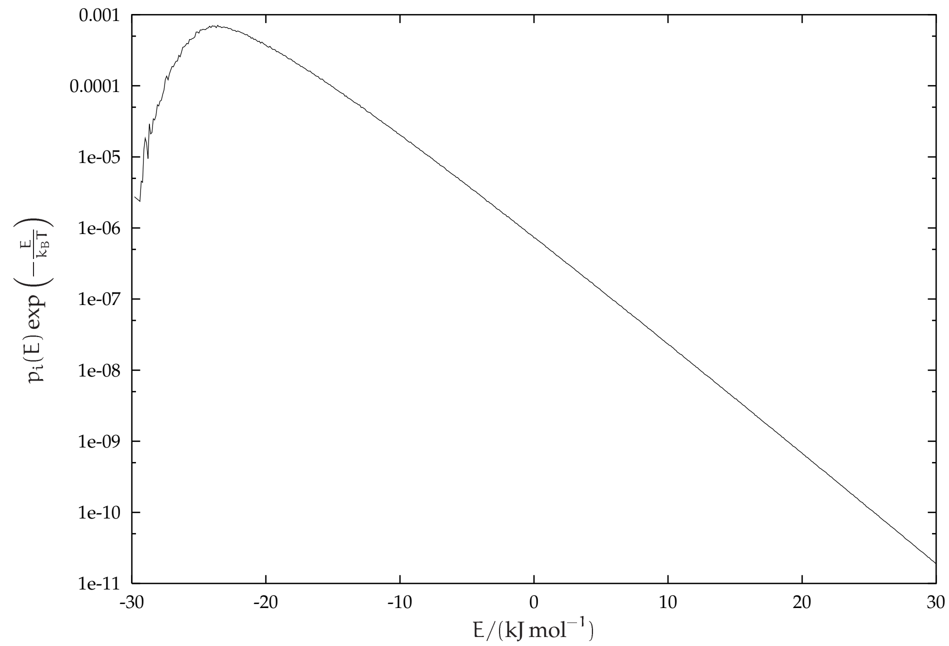


Abbildung 6.8.: $p_i(E)\exp(-E/(k_BT))$ als Funktion von E für die Insertion von Xe in die Wasserphase.

schen Potentiale untersucht werden, welche für diese beiden, als Exemplare für sehr polare oder sehr große Substanzen ausgewählten Moleküle erhalten werden. In Abbildung 6.9 ist der Verlauf von $p_i(E)\exp(-E/(k_BT))$ für die Insertion eines durch ein all-atom-Modell beschriebenen Pentanmoleküls in drei verschiedenen Bereichen des Systems dargestellt. In allen drei Regionen ist ein Abfall ab einer bestimmten Energie E zu erkennen, doch fällt die Kurve nach dem Maximum nur noch sehr wenig (um einen Faktor von $\approx 4-8$) ab. Hier sind die energetisch günstigen Insertionskonfigurationen offensichtlich nicht ausreichend abgetastet worden, so daß mit einem Fehler von $\approx$ 20% bis 30% für die Fläche unter der Kurve zu rechnen ist und dies zu einem Fehler von $\approx 0.5\,\mathrm{kj\,mol^{-1}}$ im chemischen Potential führt. Pentan stellt also von der Größe der verwendbaren Moleküle eine obere Grenze dar.

In Abbildung 6.10 ist $p_i(E)\exp(-E/(k_BT))$ als Funktion von E für die Insertion von SPC/E-Wasser in drei verschiedene Bereich des simulierten Systems aufgetragen. Im Bereich der Wasserphase und der Kopfgruppe ist zu erkennen, daß diese Kurven nach ihrem Maximum auf ca. ein Viertel des Maximalwertes abgefallen. Hier ist, wie beim Propan, mit einem Fehler von $\approx 0.5\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ zu rechnen. In der Alkylkettenregion dagegen, ist praktisch mit keinem systematischen Fehler zu rechnen, da hier die Kurve für kleine Energiewerte auf ein Tausendstel des Maximalwertes abfällt. Der Teil der Kurve mit $E < 20\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$, wird vermutlich durch die Wechselwirkung des insertierten Wassermoleküls mit den Wassermolekülen verursacht, welche in den Al-

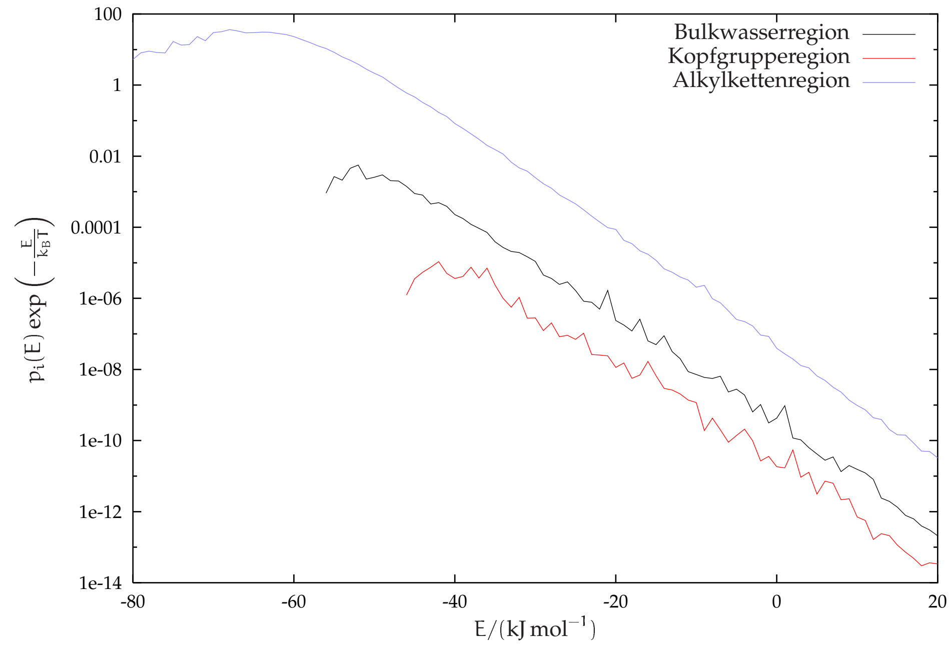


Abbildung 6.9.: $p_i(E)\exp(-E/(k_BT))$ als Funktion von E für die Insertion von Pentan in drei verschiedene Bereiche des simulierten Systems.

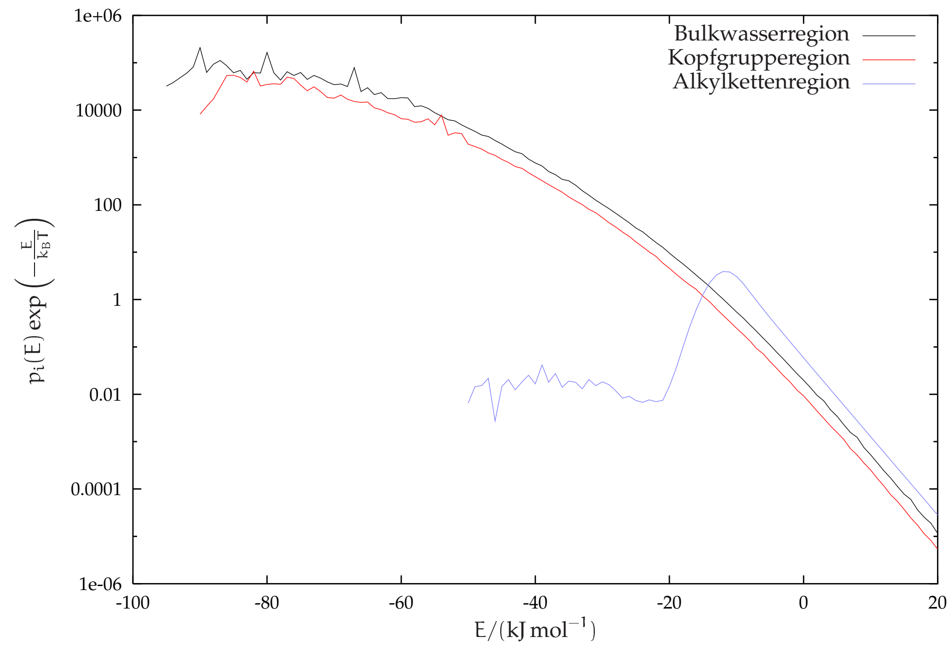


Abbildung 6.10.: $p_i(E)\exp(-E/(k_BT))$ als Funktion von E für die Insertion von SPC/E-Wasser in drei verschiedene Bereich des simulierten Systems.

kylkettenbereich eingedrungen sind. Zum exzess-chemischen Potential tragen diese Wechselwirkungen jedoch nicht bei.

6.4. Verlauf des chemischen Potentials ausgewählter Anästhetika

In den folgenden Abschnitten soll der Verlauf des exzess-chemischen Potentials[23] für eine Auswahl anästhetisch wirkender Substanzen, sowie Nonimobilizers bestimmt werden. Aus dem Verlauf soll dann *qualitativ* die Auswirkung auf das laterale Druckprofil untersucht werden.

6.4.1. Das chemische Potential von Edelgasen

In diesem Abschnitt wird der Verlauf des exzess-chemischen Potentials der Edelgase Neon, Argon, Krypton und Xenon untersucht. Die Lennard-Jones-Parameter wurden dabei [235] entnommen. Der erhaltene Verlauf ist in Abbildung 6.11 dargestellt. Dabei wurden die 10 Punkte, an denen das Potential bestimmt wurde, durch kubische Splines verbunden. Der Verlauf der Potentiale ist dabei bei allen vier Edelgasen recht ähnlich. Wie für hydrophobe Teilchen zu erwarten, ist das chemische Potential der Edelgase in der hydrophoben Alkylkettenregion deutlich geringer als in der polaren Kopfgruppenregion und der Wasserphase. Auffällig ist der große Unterschied im chemischen Potential zwischen Neon und den anderen drei Edelgasen. Dies läßt sich durch den geringen Lennard-Jones-Parameter ϵ des Neons erklären, der dazu führt, daß die Wechselwirkungsenergie mit der Umgebung des Neons nur schwach negativ werden kann. So liegt die niedrigste gefundene Wechselwirkungsenergie bei $-8.4\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ in der Alkylkettenregion und $-6.4\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ in der Wasserregion. Für das Argon finden sich dagegen Werte von $-24.5\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ bzw. $-18.5\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$, bei Krypton $-31.6\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ bzw. $-23.8\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ und beim Xenon $-39.6,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ bzw. $-29.8\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$. Hier ist ein deutlicher Sprung in den Energien zwischen Neon und Argon zu erkennen. Dies stimmt gut mit der Tatsache überein, daß Neon keine anästhetische Wirkung zeigt, da nur ein extrem hoher Partialdruck des Neons zu einer nennenswerten Konzentration dieses Gases in der Membran führt. Weiterhin ist das Maximum in der Region um $y \approx 2$ nm beim Neon deutlich ausgeprägter als bei den drei anderen Edelgasen, wobei das Maximum mit zunehmender Größe des Edelgases zu größeren Werten von y verschoben ist und die Höhe deutlich abnimmt. Um dieses Phänomen genauer zu untersuchen, sind in Abbildung 6.12 die Anteile der Insertionen aufgetragen, welche zu einer Wechselwirkungsenergie kleiner als 0 führen. Hier

23 Im folgenden häufig einfach als chemisches Potential bezeichnet.

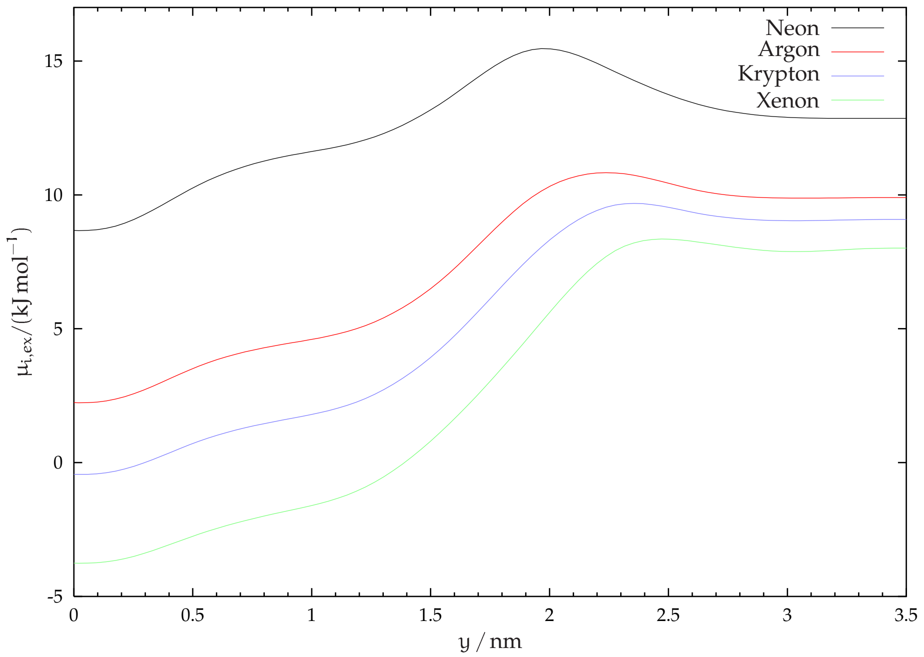


Abbildung 6.11.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials der Edelgasatome Neon, Argon, Krypton und Xenon.

zeigt sich nur eine geringe Verschiebung des Minimums in den Kurven der verschiedenen Edelgasen. Dabei nimmt mit der Größe der Edelgase der Positionsunterschied zwischen dem Maximum in Abbildung 6.11 und dem Minimum in Abbildung 6.12 zu. D.h. die größeren Edelgase können das geringe freie Volumen in diesem Bereich durch die offensichtlich besonders attraktiven Wechselwirkungen mit der Umgebung mehr als ausgleichen. Da der Bereich um $y \approx 2.0$ nm mit der Phosphatgruppe besonders 'elektronenreich' ist, sind diese starken Wechselwirkungen auch zu erwarten. Die in Abbildung 6.11 beobachtete Verschiebung des Maximums im Verlauf des chemischen Potentials läßt sich also durch die Überlagerung von zwei Effekten erklären:

- Das freie Volumen nimmt in dem Bereich mit abnehmender y-Koordinate ab
- Die attraktiven Wechselwirkungen mit der Umgebung nehmen mit abnehmender y-Koordinate zu.

Da der letztere Punkt mit zunehmender Größe der Edelgase immer dominanter wird, wird der Verlauf im chemischen Potential für die kleineren Edelgase eher durch den ersten Punkt bestimmt, während der zweite Punkt den Verlauf für die größeren Edelgase entscheidend beeinflußt.

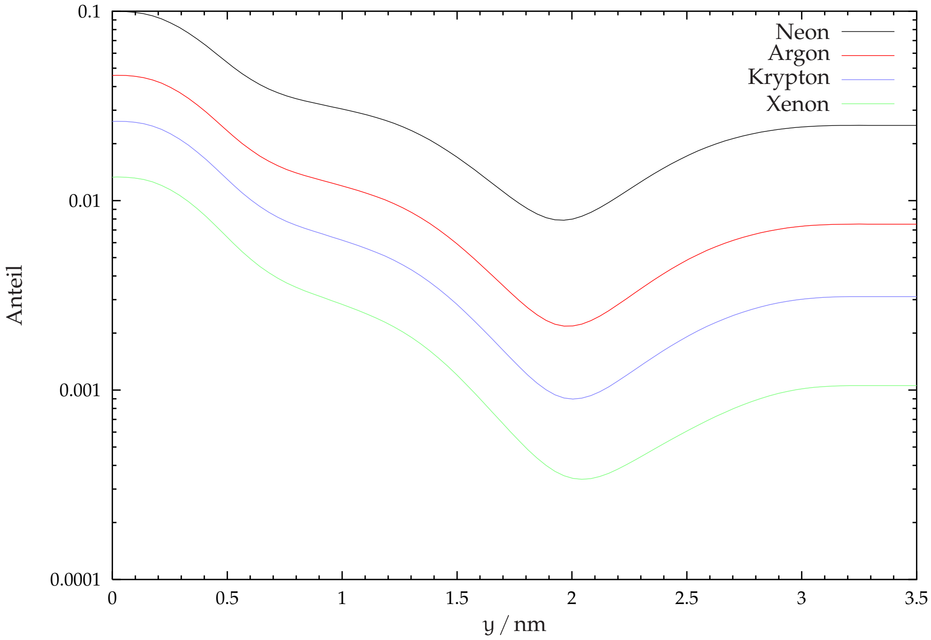


Abbildung 6.12.: Anteil der Insertionen mit einer Wechselwirkungsenergie kleiner als 0 für vier verschiedene Edelgase.

Da die vier in Abbildung 6.12 gezeigten Verläufe des Anteils 'erfolgreicher' Insertionen für alle vier Edelgase annähernd parallel verlaufen, sind die gut für die Untersuchung des freien Volumens in der Membran geeignet. Wie schon aus Abbildung 4.5 in Abschnitt 4.2 ersehen werden kann, ist das freie Volumen in der Mitte der Alkylkette deutlich am größten. Mit steigender y-Koordinate nimmt das freie Volumen jedoch schnell ab, wobei der Abfall im Bereich $y \approx 0.5$ nm besonders stark ausfällt. Dies ist der Bereich, in dem auch der Anteil der beiden äußerst dynamisch aktiven Methylgruppen der Alkylketten stark abfällt (siehe Abschnitt 4.3.1). Im Bereich 0.7 nm bis 1.3 nm fällt der Anteil erfolgreicher Insertionen *in der logarithmischen* Darstellung linear ab. Dies kann mit der in diesem Bereich deutlich ansteigenden Ordnung innerhalb und zwischen den Alkylketten erklärt werden (siehe auch Abbildung 4.26 in Abschnitt 4.3.5). Für größere Werte von y sinkt dann das freie Volumen wieder deutlich stärker. Dies kann mit dem Auftreten der stark polaren Glycerin- und Phosphatgruppen erklärt werden, welche dort zu einer *relativ* großen Wasserdichte führt, so daß für die Insertion der Edelgasatome nur wenig Raum bleibt. Im Bereich der Cholingruppe steigt das freie Volumen dann wieder an, da hier die Wasseratome nicht so stark gebunden sind. Auch in der reinen Wasserphase ist das freie Volumen deutlich größer als in der Kopfgruppenregion. Hier zeigt sich das große, von der Kopfgruppe eingenommene Volumen im Vergleich zur Wasserphase. Auffällig ist auch, daß der

Unterschied der Anteile erfolgreicher Insertionen für die vier Edelgase in der Wasserphase deutlich ausgeprägter ist als in der Alkylkettenregion. Dies zeigt, daß in der Wasserphase nur ein vergleichsweise geringer Anteil größerer Kavitäten zu finden ist, während in der Alkylkettenregion der Anteil deutlich größer ausfällt.

In der Bestimmung des exzess-chemischen Potentials wurden bis jetzt noch nicht die Polarisierbarkeiten der Edelgasatome berücksichtigt. Dazu wird bei der particle insertion-Technik zusätzlich zu den Lennard-Jones-Wechselwirkungen, der Term

$$U(\mathbf{r}) = 4\pi\epsilon_0\alpha E^2(\mathbf{r}) \tag{6.14}$$

berücksichtigt. α ist das Polarisierbarkeitsvolumen, und $E(\mathbf{r})$ ist das elektrostatische Feld am Ort $\mathbf{r}$. Die Polarisierbarkeitsvolumina wurden dabei [236] entnommen. In Abbildung 6.13 ist der Verlauf des exzess-chemischen Potentials der Edelgasatome Neon, Argon, Krypton und Xenon unter Berücksichtigung ihrer Polarisierbarkeiten dargestellt. Auf Grund der geringen Polarisierbarkeit des Neons, ist der Verlauf des

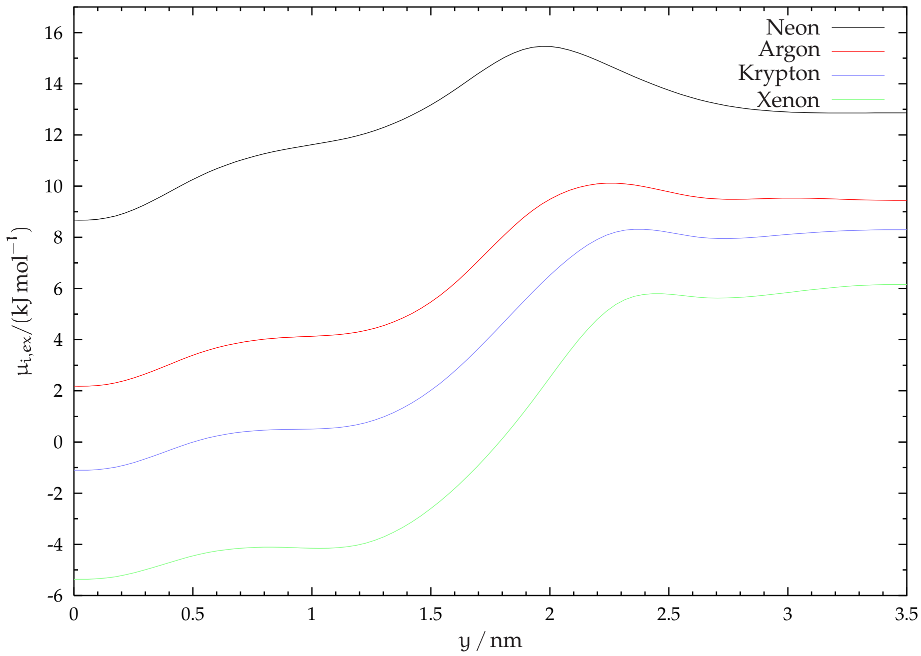


Abbildung 6.13.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials der Edelgasatome Neon, Argon, Krypton und Xenon unter Berücksichtigung ihrer Polarisierbarkeiten.

exzess-chemischen Potentials mit und ohne Polarisierbarkeit für diese Substanz praktisch gleich. Dagegen weicht der Verlauf für das Xenon mit seiner sehr großen Polarisierbarkeit deutlich von dem ohne Polarisierbarkeit ab. Hierbei ist die Abweichung in der Region $y > 1.2$ nm besonders groß, da hier auch die polaren Gruppen zu finden sind. Jedoch sind auch in der Alkylkettenregion noch Abweichungen zu erkennen. Der allgemeine Verlauf des chemischen Potentials ist dabei vor allem im Bereich $0.7\,\mathrm{nm} < y < 1.3\,\mathrm{nm}$ deutlich verschieden vom Verlauf ohne Berücksichtigung der Polarisierbarkeit. Während hier das chemische Potential ohne Polarisierbarkeit deutlich ansteigt, bleibt es mit der Berücksichtigung der Polarisierbarkeiten annähernd konstant. D.h. die Konzentration der stark polarisierbaren Edelgasatome ist in der Grenzregion Alkylkette/Glycerin im Vergleich zum nicht polarisierbaren Edelgasatom relativ hoch.

Um die Korrelation zwischen dem chemischen Potential in einer Region $y_1 < y < y_2$ und der minimalen alveolären Konzentration MAC zu untersuchen, wird die Größe ν eingeführt:

$$\nu = \frac{\mathrm{MAC}}{10^5\,\mathrm{Pa}(y_2 - y_1)} \int_{y_1}^{y_2} \exp\left(\frac{-\mu_{i,ex}(y)}{k_B T}\right) dy \qquad (6.15)$$

Nach der Meyer-Overton-Hypothese sollte ν, zumindest im Bereich der Alkylkettenregion, einen mehr oder weniger konstanten Wert für die vier Edelgase zeigen, da der Term $\exp(-\mu_{i,ex}/(k_B T))$ proportional zum Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten ist[24]. Nun wird ν im Bereich 0.0 nm $< y <$ 0.5 nm (Alkylkette), 1.0 nm $< y <$ 1.5 nm (Grenzfläche Alkylkette/Glycerin), 1.5 nm $< y <$ 2.2 nm (Kopfgruppe) und 3.0 nm $< y <$ 3.5 nm (Wasser) ermittelt. Die erhaltenen Ergebnisse in den vier Bereichen sind für die vier Edelgase in Tabelle 6.1 angegeben. Die Werte der MAC entstammen [237]

Edelgas	MAC / 10^5 Pa	ν_{Alk}	ν_{Grenz}	ν_{Kopf}	ν_{H_2O}
Neon	91*	3.0	1.0	0.4	0.76
Argon	27	10.3	5.0	1.4	0.79
Krypton	7.3	9.6	5.1	1.3	0.34
Xenon	1.6	10.5	6.4	1.5	0.17

Tabelle 6.1.: Parameter ν für vier Bereiche in der Membran für die vier Edelgase, sowie die minimalen alveolären Konzentrationen (MAC).

und wurden aus der Untersuchung von Ratten ermittelt. Die in Tabelle 6.1 angegebene minimalen alveolären Konzentrationen des Neons ist dabei der Druck, bei dem Krämpfe (Konvulsionen) bei den Ratten auftraten. Ein anästhetischer Effekt wurde im Falle des Neons dagegen nicht beobachtet. Neon wird daher als Nonimobilizer

24 Unter der, im Fall der Edelgase sicherlich sinnvollen, Voraussetzung, daß die Wechselwirkungen der Moleküle in der Gasphase vernachlässigbar sind und die Alkylkettenregion einer Öl-Phase entspricht. Letztere Voraussetzung ist jedoch deutlich kritischer, da hier die Dichte deutlich geringer ist als in einer reinen Ölphase.

betrachtet. Der für den Alkylkettenbereich berechnete Parameter ν_{Alk} zeigt, abgesehen vom Neon, nur geringe Schwankungen, wie es auch nach dem experimentellen Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten zu erwarten ist. Ebenso ist auch ν_{Grenz} und ν_{Kopf} für die drei größeren Edelgase annähernd konstant. Wird der ν_{Alk} (oder ν_{Grenz} und ν_{Kopf}) auch für Neon als konstant angenommen, so errechnet die minimale alveoläre Konzentration zu $\approx 300 \cdot 10^5$ Pa. Es ist demnach davon auszugehen, daß für das Neon keine anästhetische Wirkung festgestellt werden kann, da die hierzu nötigen hohen Drücke zu Phasenänderungen in der Membran führen (siehe z.B. [4]) bzw. andere physiologisch relevanten Prozesse gestört werden.

Nach der Meyer-Overton-Hypothese sollte die anästhetische Wirkung einer Substanz nur von ihrer Löslichkeit in der Alkylkettenregion abhängen, d.h. ν_{Alk} sollte konstant sein. Da ν_{Grenz} und ν_{Kopf} jedoch auch praktisch konstant ist, kann aus dem Verlauf des chemischen Potentials der Edelgase nicht der anästhetische 'Wirkungsort' ermittelt werden. Da der Parameter ν proportional zur Konzentration der Edelgase in der entsprechenden Region bei der MAC ist, scheidet die wässrige Phase jedoch als Wirkungsort aus, da hier die Konzentration der Edelgase im Vergleich zur Alkylkettenregion um einen Faktor 15 bis 100 geringer ist. Auch in der Kopfgruppenregion ist die Edelgaskonzentration bei der MAC vergleichsweise gering. Jedoch ist auf Grund des starken lateralen Drucks in diesem Bereich u.U. mit einem starken Effekt auf das laterale Druckprofil auch bei geringen Edelgaskonzentrationen zu rechnen.

Zusammenfassen läßt sich feststellen, daß die anästhetische Wirkung der Edelgase sowohl durch ihr chemisches Potential in der Alkylkettenregion, als auch in der Glycerin/Kopfgruppenregion zufriedenstellend beschrieben werden kann. Da die Auswirkungen des Einbaus von Edelgasatomen auf das laterale Druckprofile in der Kopfgruppenregion im Vergleich zur Alkylkettenregion bei gleicher Konzentration vermutlich deutlich stärker sind, sollte dies die geringere Konzentration der Edelgase in der Kopfgruppenregion zumindest teilweise ausgeglichen. Jedoch sind die *tatsächlichen* Auswirkungen einer bestimmten Edelgaskonzentration auf das laterale Druckprofil nur durch sehr aufwendige MD-Simulationen zu bestimmen.

6.4.2. Das chemische Potential von Alkanen

In diesem Abschnitt soll der Verlauf des chemischen Potentials der Alkane Ethan, Propan, Butan und Pentan untersucht werden. Da die Alkane, im Gegensatz zu den im vorherigen Kapitel besprochenen Edelgasatomen, aus mehreren Zentren aufgebaut sind, wird die CCB-Methode zur Bestimmung des chemischen Potentials eingesetzt. Die Fragmentierung der Alkane ist dabei im Anhang angegeben. Zur Bestimmung der y-Koordinate der Alkane wurde das mittlere (im Falle von Propan und Pentan) bzw. eins der beiden mittleren Kohlenstoffatome (für Ethan und Butan) herangezogen. Die Verläufe für das exzess-chemische Potential der vier Alkane in der all-atom-Darstellung sind in Abbildung 6.14 dargestellt. Die chemische Potentia-

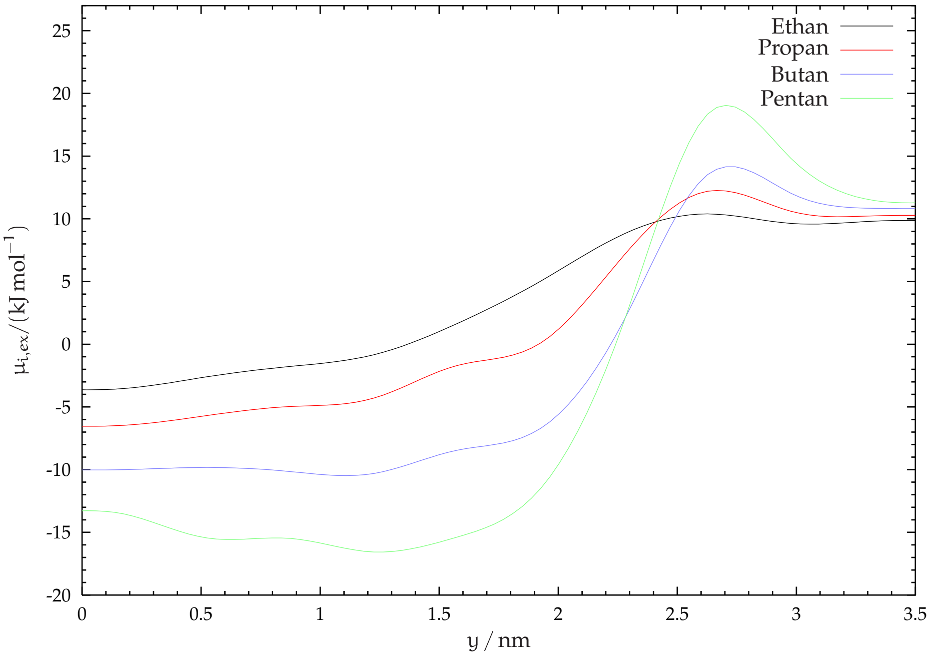


Abbildung 6.14.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials der Alkane Ethan, Propan, Butan und Pentan in der all-atom-Darstellung.

le der vier Alkane liegen in der wässrigen Phase sehr nah zusammen, wobei sie im Vergleich zu experimentellen Werten[25] zu $\approx 0.5\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ höheren Werten verschoben sind. Die Unterschiede im chemischen Potential in der Alkylkettenregion betragen $\approx 3\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ pro zusätzlicher Methylgruppe. Dieser Trend findet sich auch im experimentell aus den Öl/Gas-Verteilungskoeffizient [240] ermittelten chemischen Potential.

Auffällig ist das mit zunehmender Kettenlänge immer deutlicher ausgebildete Maximum im Verlauf des Potentials bei $y \approx 2.65$ nm. Dies entspricht der Wasserphase in der Wasser/Membran-Grenzschicht. Interessanterweise ist chemischen Potential des Xenons, dessen Größe in etwa derjenigen einer united-atom CH_n-Gruppen entspricht, kein Maximum in diesem Bereich zu erkennen (siehe Abbildung 6.11). Offensichtlich sind also Kavitäten der entsprechenden Mindestgröße durchaus vorhanden, jedoch sind diese nicht oder nur schwach miteinander verknüpft, so daß mit zunehmender Kettenlänge eine erfolgreiche Insertion immer unwahrscheinlicher werden. Dagegen ist das Potential um $y \approx 2.0$ nm deutlich geringer als dies aus einer Extrapolation des chemischen Potentials von Xenon der Fall wäre. Eine These,

25 Diese wurden aus den in [238, 239] angegebenen Löslichkeiten der Alkane bei 323.15 K bestimmt.

die dies erklären kann, ist folgende: Die erfolgreichen Insertionen der Alkane in diesem Bereich werden in den 'Kanälen' zwischen den Phosphatgruppen erfolgen. Diese sind jedoch im Normalfall mit Wasser besetzt, so daß die Insertionen nicht möglich sind. Diffundiert ein Wassermoleküle jedoch aus diesem Bereich heraus, so wird es auch andere Wassermoleküle auf diesem Weg verdrängen. Dies führt so temporär zu größeren, langgestreckten Kavitäten, welche ideal für die Insertion eines n-Alkans geeignet ist. Auch wenn diese Kavitäten nur sehr selten auftreten, tragen sie auf Grund der sehr günstigen Lennard-Jones-Wechselwirkung des insertierten Alkans mit der Umgebung sehr stark zum chemischen Potential bei. Dagegen ist die Bildung dieser Kanäle in der Wasserphase nicht sehr wahrscheinlich, da hier die einschränkende Umgebung der DPPC-Moleküle nicht vorhanden ist. So läßt sich auch das Maximum im chemischen Potential bei $y \approx 2.65$ nm erklären. Auf Grund der geringen DPPC-Dichte in diesem Bereich ist hier eine Kanal-Bildung nur sehr unwahrscheinlich, wie dies auch in der bulk-Wasserphase zu erwarten ist. Jedoch ist die Kopfgruppe des DPPCs so nahe, daß zumindest die Insertion der längeren n-Alkane durch ihre Anwesenheit deutlich gestört ist, so daß die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Insertion im Vergleich zur Wasserphase deutlich sinkt.

Ein weiterer Effekt ist ein Anstieg des chemischen Potentials im Bereich $y > 0.5$ nm im Vergleich zu $y = 0$ nm mit steigender Länge der Alkylkette. Eine erfolgreiche Insertion eines n-Alkans tritt demnach mit steigender Kettenlänge in der Mitte des Bilayers deutlich weniger häufig auf. Hier zeigt sich wieder die starke Unordnung in der Mitte des Bilayers, in der die auftretenden Kavitäten nicht für die Insertion kettenförmiger Alkane geeignet sind. Dagegen sind in dem Bereich der Alkylketten, in dem die Ketten relativ geordnet vorliegen, die auftretenden Kavitäten eher langgestreckt und damit für die Insertion eines n-Alkans gut geeignet. Dies führt beim Pentan zu einem deutlich negativeren Potential im geordneteren Bereich der Alkylkette im Vergleich zur Bilayermitte.

In Tabelle 6.2 sind ν_{Alk}, ν_{Grenz}, ν_{Kopf}, $\nu_{\mathrm{H_2O}}$ und die minimale alveoläre Konzentration, entnommen aus [240], dargestellt. Im Gegensatz zu den Edelgasen *steigt* ν_{Alk}, ν_{Grenz} und ν_{Kopf} mit der Länge der Alkane und damit deren Größe. D.h. die für eine anästhetische Wirkung benötigte Konzentration der Alkane im Bilayer steigt mit der Größe der Alkane. Dieser Effekt wird auch experimentell gefunden [240].

Wie auch in dem im vorhergehenden Abschnitt besprochenen Edelgasen läßt sich auch aus dem Verlauf des chemischen Potentials nicht einfach auf einen anästhetischen Mechanismus schließen.

6.4.3. Das chemische Potential von Halothan

Halothan ($CF_3CHClBr$) ist ein klinisch eingesetztes Anästhetikum mit einer sehr niedrigen minimalen alveolären Konzentration von $\approx 0.0015 \cdot 10^5$ Pa [241]. In Abbil-

n-Alkan	MAC / 10^5	ν_{Alk}	ν_{Grenz}	ν_{Kopf}	ν_{H_2O}
Ethan	1.59	5.5	2.0	0.39	0.043
Propan	0.94	9.8	4.1	1.02	0.021
Butan	0.345	14.0	14.2	4.7	0.006
Pentan	0.127	24.9	54.9	16.8	0.0015

Tabelle 6.2.: Parameter ν für vier Bereiche in der Membran für die Alkane in der united-atom-Darstellung.

dung 6.15 ist der Verlauf des exzess-chemischen Potentials von Halothan dargestellt. Im Vergleich zu den bisher untersuchten Inhalationsanästhetika zeigt Halothan ein deutlich ausgeprägtes Minimum im chemischen Potential bei $y \approx 1.5$ nm. Das Halothan hält sich demnach überwiegend in der Region der Glyceringruppe auf. Dies wurde auch in einer 4 ns langen MD-Simulation von vier Halothan-Molekülen in einer DPPC-Membran gefunden [242]. Jedoch ist auf Grund der geringen Anzahl an Halothan-Molekülen und deren relativ geringer Diffusionskoeffizient die Aussagekraft der Simulation nur begrenzt. In einer 2 ns Simulation [243] mit einem Anteil von einem Molekül Halothan pro zwei Molekülen DPPC wurde die maximale Halothandichte um $y \approx 1.3$ nm gefunden. Auch dies stimmt mit hier gefundenen Wert recht gut überein.

Das geringe chemische Potential des Halothans in der Glycerinregion läßt sich leicht erklären. Das Halothanmolekül besitzt nach den quantenmechanischen Rechnungen auf MP2/6-311++G** Niveau ein Dipolmoment von 1.53 Debye. Dabei ist die CF_3-Gruppe eher unpolar und die CHClBr-Gruppe polar (siehe auch die Partialladungen in Abschnitt B.6). Daher ist es für das Halothan energetisch günstig, sich an der Grenzregion zwischen dem polaren und unpolaren Bereich der Membran aufzuhalten. Wie in Abbildung 6.12 zu erkennen, ist das freie Volumen in diesem Bereich außerdem größer als in jedem anderen Bereich oberhalb der Alkylketten.

Der Verlauf des chemischen Potentials des Halothans ist jedoch völlig verschieden von dem der Edelgase und Alkane, obwohl auch diese beiden Substanzklassen eine anästhetische Wirkung zeigen. Für das Halothan ist eine Erhöhung des lateralen Drucks um $y \approx 1.5$ nm und nur eine geringe Erhöhung oder gar ein Abfall bei $y \approx 0$ nm. Da $\Delta A(y)$ in der Alkylketten/Glycerin-Grenzregion deutlich größer ist als in der Membranmitte, ist davon auszugehen, daß das Halothan das Gleichgewicht zwischen der offenen und geschlossenen Konformation deutlich verschieben kann.

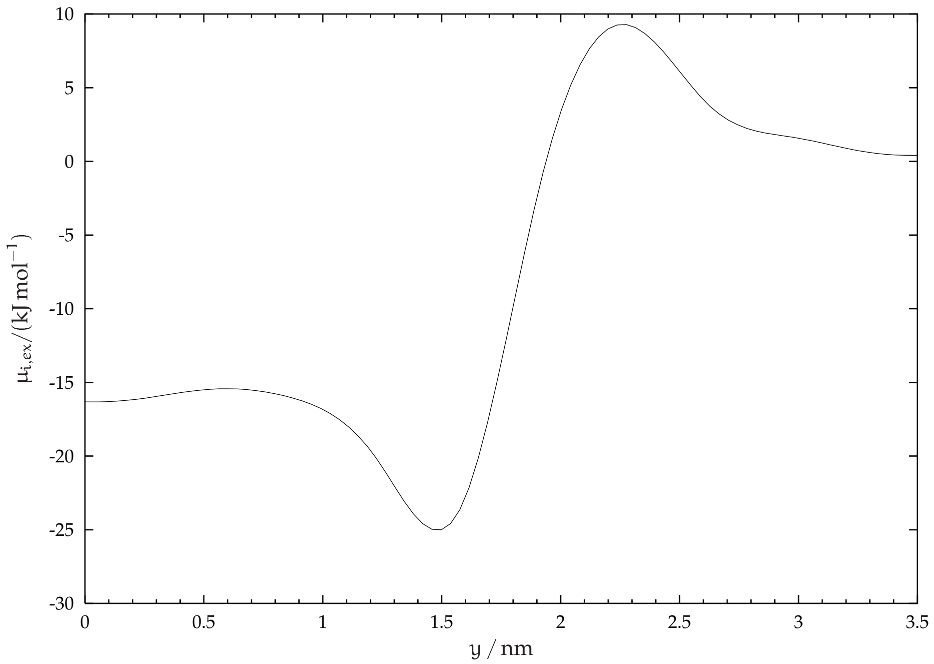


Abbildung 6.15.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials von Halothan.

6.4.4. Das chemische Potential von Ethanol und CF_3CH_2OH

Ethanol ist ein Inhalationsanästhetikum, welches eine um den Faktor ≈ 10 höhere anästhetische Potenz besitzt, als dies nach der Meyer-Overton-Hypothese zu erwarten ist [206]. Die Fluorierung der CH_3-Gruppe des Ethanol liefert CF_3CH_2OH, ein Alkohol welcher einen deutlich größeren Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten als Ethanol ausweist, dessen minimale alveoläre Konzentration jedoch nur wenig unter der des Ethanols liegt. In Abbildung 6.16 ist der Verlauf des exzess-chemischen Potentials von Ethanol und CF_3CH_2OH dargestellt. Der Verlauf des chemischen Potentials vom Ethanol läuft dabei ungefähr analog zu dem des Halothans, wobei das Minimum des chemischen Potentials jedoch nicht bei $y = 1.5$ nm sondern bei $y = 1.3$ nm liegt. Auch hier kann die Lage des Maximums durch die chemische Struktur des Ethanols mit den unpolaren CH_n-Gruppen und der polaren OH-Gruppe. Im Gegensatz zum Halothan ist die Löslichkeit in der wässrigen Phase auch noch sehr hoch, während das chemische Potential im Zentrum des Bilayers deutlich größer ist als die des Halothans. CF_3CH_2OH zeigt ebenfalls eine Minimum im chemischen Potential in der Glyceringruppenregion, jedoch ist die Löslichkeit in der Alkylkettenregion deutlich größer als die des Ethanols. Dagegen ist das chemische Potential in der wässrigen Phase deutlich größer als beim Ethanol. Die Fluorierung des Ethanol hat demnach zu einer hydrophoberen Substanz geführt. Im Bereich $y \approx 1.3$ nm ist der Unterschied im

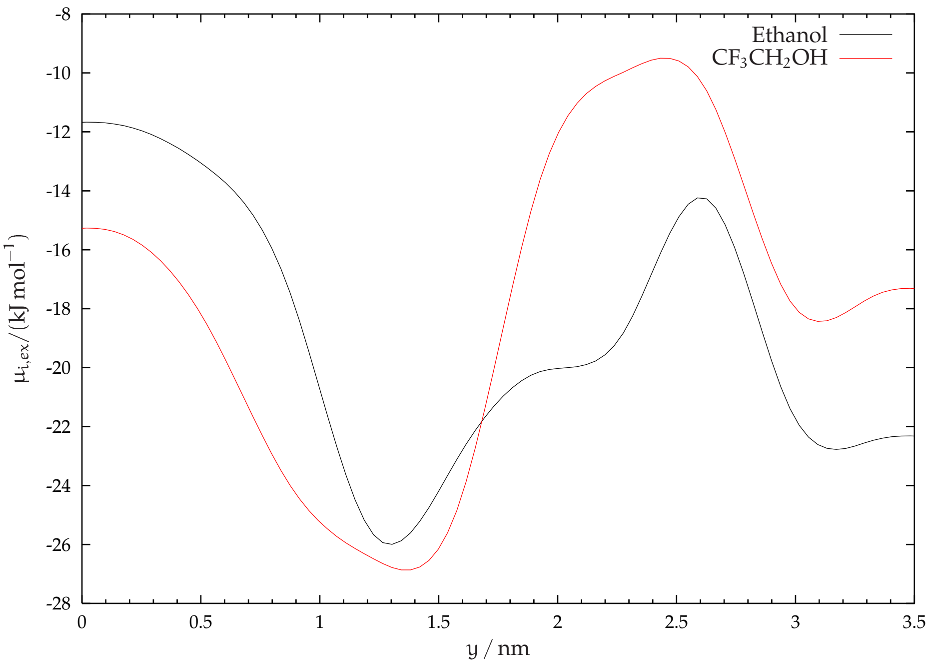


Abbildung 6.16.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials von Ethanol und CF_3CH_2OH.

chemischen Potential der beiden Substanzen jedoch nur sehr gering ($\approx$ 1 kJ mol^{-1}). Dies entspricht einer um den Faktor 0.69 geringeren Ethanol-Konzentration in diesem Bereich bei gleichen Partialdrücken der beiden Substanzen. Interessanterweise ist die minimale alveoläre Konzentration des CF_3CH_2OH mit $0.700 \cdot 10^2$ Pa [244] um fast genau diesen Faktor niedriger als die MAC von Ethanol ($0.989 \cdot 10^2$ Pa [206]). Dies könnte als Hinweis darauf gedeutet werden, daß die Konzentration in der Glyceringruppenregion die anästhetische Wirkung entscheidend beeinflußt. Es ergeben sich hieraus jedoch Probleme bei der Interpretation der Ergebnisse für die Edelgase und Alkane, da diese eher in der Alkylkettenregion zu finden sind.

6.4.5. Das chemische Potential von CF_2Br_2

CF_2Br_2 ist eine Substanz, die schon in geringer Konzentration Konvulsionen (klonisch-tonische Krämpfe) auslöst. Der hierfür benötigte Partialdruck beträgt $0.026 \cdot 10^5$ Pa [245]. Nach der Meyer-Overton-Hypothese sollte CF_2Br_2 mit einem Öl/Gas-Verteilungskoeffizienten von 62 ein potentes Inhalationsanästhetikum sein. In Abbildung 6.17 ist der Verlauf des exzess-chemischen Potentials von CF_2Br_2 dargestellt. Es zeigt sich ein qualitativ anderer Verlauf als für die bisher untersuchten Substanzen. Hier findet sich ein Minimum im chemischen Potential bei $y \approx 2.3$ nm. Eine mögliche

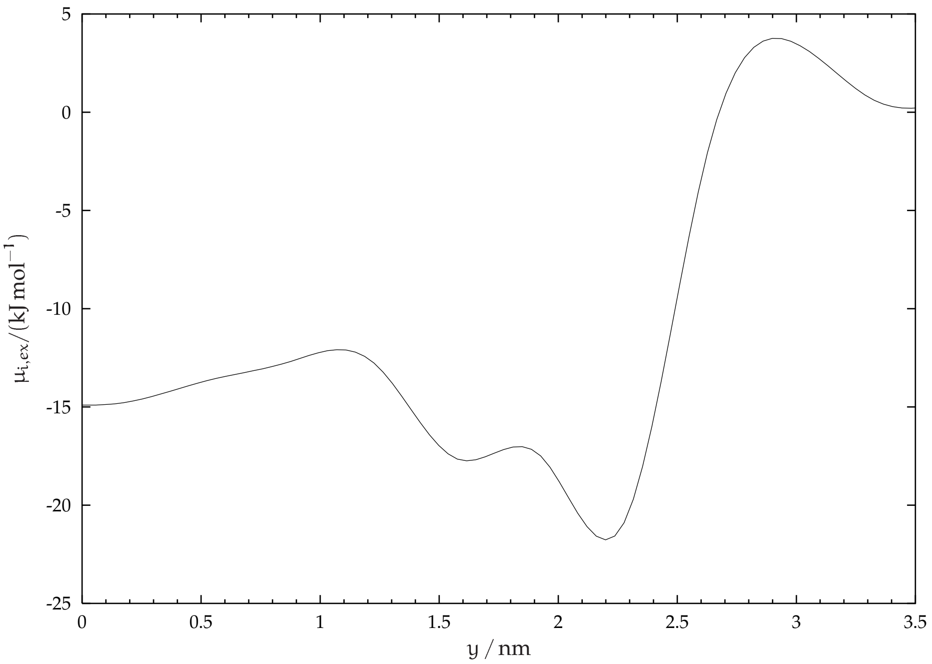


Abbildung 6.17.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials von CF_2Br_2.

Erklärung für die Tatsache, daß Halothan und Ethanol eine anästhetische Wirkung zeigen, CF_2Br_2 dagegen zu Krämpfen führt, kann aus den unterschiedlichen Aufenthaltswahrscheinlichkeiten dieser Moleküle in der Membran abgeleitet werden. Wenn $\Delta A(y)$ im Bereich $y \approx 2.3$ nm negativ ist und im Bereich $y \approx 1.5$ nm positiv ist, so führt der Einbau von Ethanol oder Halothan zu einer relativen Bevorzugung des geschlossenen Zustandes des Ionenkanals, während der Einbau von CF_2Br_2 zu einer Bevorzugung des offenen Zustandes führt.

6.4.6. Zusammenfassung

Wie in den vorhergehenden Abschnitten gezeigt wurde, läßt sich aus dem Verlauf des chemischen Potentials im allgemeinen nicht einfach auf die anästhetische Potenz der Substanz schließen. Dies gilt vor allem für die n-Alkane, die ein recht unintuitives Verhalten zeigen. Eine genauere Untersuchung kann deshalb nur über MD-Simulationen erfolgen. Jedoch sind auf Grund der geringen Konzentrationen der Substanzen in der Membran, lange Simulationszeiten und hohe Systemgrößen erforderlich. Außerdem muß auch die Konzentration des Anästhetikums in der Membran ermittelt werden. Hierzu eignet sich der hier ermittelte Verlauf des chemischen Potentials, solange die Konzentration in der Membran nicht zu hoch liegt und Abweichungen vom idealen Verhalten zu erwarten sind. Die Teilchendichte ${}^1N(y)$ einer Substanz S als Funktion der y-Koordinate ergibt sich dabei für einen Partialdruck von p_0 von S in der Gasphase näherungsweise zu:

$$ {}^1N(y) \approx \frac{p_0}{k_B \cdot T} \exp\left(-\frac{\mu_{i,ex}(y)}{k_b T}\right) \tag{6.16} $$

Die Anzahl N der Moleküle der Substanz S im Bereich y_1 bis y_2 ergibt sich dann für die minimale alveolären Konzentration zu:

$$ N = A \int_{y_1}^{y_2} {}^1N(y)dy \tag{6.17} $$

A ist dabei die Fläche der Simulationsbox in der xz-Ebene. Die erhaltenen Werte sind für sechs verschiedene Bereiche in Tabelle 6.3 angegeben. Mit Ausnahme der länger-

Substanz	0.0 nm bis 3.5 nm	0.0 nm bis 0.5 nm	0.5 nm bis 1.0 nm	1.0 nm bis 1.5 nm	1.5 nm bis 2.2 nm	2.2 nm bis 3.5 nm
Argon	17.6	7.2	4.4	3.4	1.4	1.3
Krypton	16.4	6.6	4.4	3.5	1.3	0.6
Xenon	18.6	7.3	5.2	4.0	1.4	0.3
Ethan	7.9	3.8	2.4	1.4	0.4	0.1
Propan	15.1	6.7	4.5	2.9	1.0	0.0
Butan	34.1	9.7	10.0	10.0	4.5	0.0
Pentan	100.1	17.6	28.4	38.4	15.7	0.0
Halothan	6.91	0.4	0.4	3.0	3.0	0.1
Ethanol	14.6	0.16	0.3	7.9	2.6	3.7
CF_3CH_2OH	13.5	0.2	2.5	8.2	2.0	0.5

Tabelle 6.3.: Anzahl der Moleküle in verschiedenen Bereichen der Simulationsbox für die minimale alveoläre Konzentration in der Gasphase.

kettigen n-Alkane liegt die Anzahl der Moleküle im simulierten System bei 7 bis 20 Molekülen, und damit ist die in Gleichung 6.16 gemachte Vereinfachung gerechtfertigt, daß die Teilchendichte in der Membran proportional zum Partialdruck in der Gasphase ist. Für das Pentan ist diese Annahme jedoch sicherlich nicht mehr gerechtfertigt. Es muß jedoch auch beachtet werden, daß ein Fehler im chemischen Potential von $-1\,\mathrm{kJ\,mol^{-1}}$ zu einer um 45% höheren Teilchendichte führt, und mit einem solchen Fehler auf Grund der Kraftfeld-Näherungen sicherlich zu rechnen ist. Auffallend ist auch, daß selbst für die Substanzen, für welche die Anzahl im Gesamtsystem ähnlich ist, die Verteilung in der Membran deutlich verschieden ist. Jedoch ist im Bereich 1.0 nm bis 1.5 nm und 1.5 nm, bis 2.2 nm, abgesehen von den n-Alkanen, die Anzahl der Atome bei der MAC am wenigsten variabel, wenn auch hier Schwankungen um $\approx$ 100% zu sehen sind. Auf Grund der verschiedenen Form und elektronischen Struktur der Substanzen ist eine reine Abhängigkeit der MAC von der Konzentration in einem bestimmten Bereich jedoch auch nicht zu erwarten.

6.5. Das chemisches Potential des Wassers

In diesem Abschnitt soll der Verlauf des exzess-chemischen Potentials von Wasser kurz untersucht werden, um damit die Wasserkonzentration in der Alkylkettenregion zu bestimmen. In Abbildung 6.18 ist der Verlauf dargestellt. Ist ρ_{bulk} die Wasser-

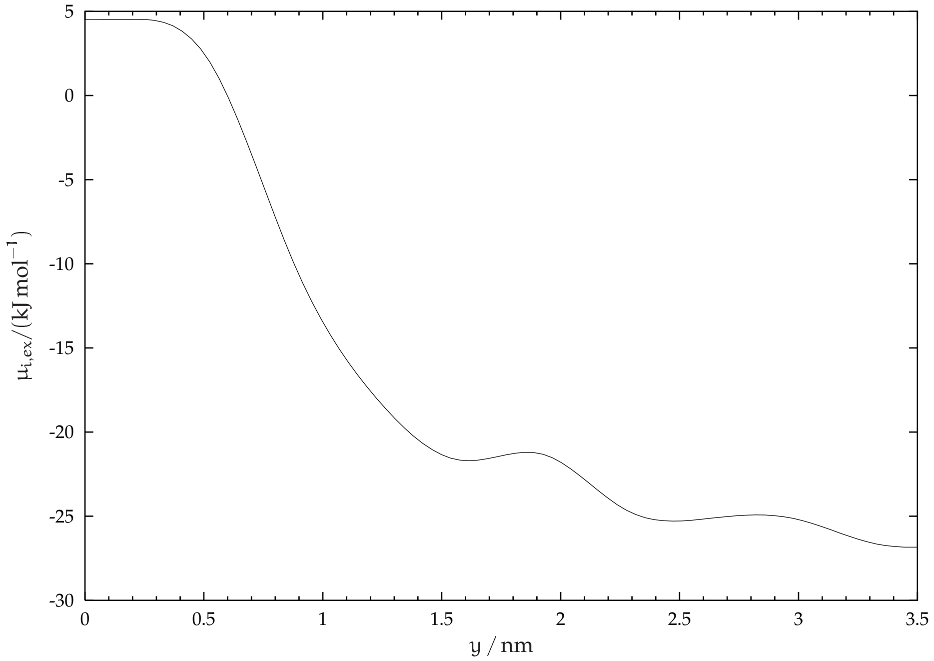


Abbildung 6.18.: Verlauf des exzess-chemischen Potentials von SPC/E-Wasser.

dichte in der bulk-Phase und $\mu_{\mathrm{bulk,ex}}$ das exzess-chemische Potential in dieser Region, so berechnet sich die Dichte ρ in einem anderen Bereich zu:

$$\rho = \rho_{\mathrm{bulk}} \exp\left(\frac{\mu_{\mathrm{bulk,ex}} - \mu_{\mathrm{ex}}}{k_B T}\right) \tag{6.18}$$

Daraus ergibt sich eine Wasserdichte von $9.1 \cdot 10^{-6}\,\mathrm{g\,cm^{-3}}$ bzw. eine Teilchendichte von $0.30 \cdot 10^{-3}\mathrm{nm}^{-3}$ im Bilayerzentrum und dies erklärt auch, warum im Verlauf der Simulation kein Wassermolekül in diesem Bereich gefunden wurde, da im Bereich $-0.5\,\mathrm{nm} < y < 0.5\,\mathrm{nm}$ im Durchschnitt nur $1.9 \cdot 10^{-3}$ Wassermoleküle zu finden sind (dies stimmt recht gut mit dem in Abschnitt 4.6.1 gefundenen Wert von $2.0 \cdot 10^{-3}$ überein).

7. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde eine voll hydratisierte DPPC-Membran in einer all-atom-Darstellung für 6 ns im $N\gamma PT$-Ensemble mit Hilfe der SPME-Methode simuliert. Da die elektrostatischen Wechselwirkungen einen bedeutenden Einfluß auf die Struktur und Dynamik des simulierten Systems ausüben wird, wurden die Partialladungen des DPPC-Moleküls quantenmechanisch ermittelt.

Auf Grund der Anisotropie des Systems mußten viele strukturelle Größen durch mehrdimensionale Funktionen beschrieben werden, welche eine der wesentlichen in dieser Arbeit vorgestellten Neuerungen im Vergleich zu älteren Simulationen darstellen. Die ermittelten strukturellen Größen zeigen dabei eine in den meisten Fällen zufriedenstellende Übereinstimmung mit experimentellen Daten, soweit diese vorhanden sind. So werden die CD-Ordnungsparameter und die Anteile verschiedener Konformationen in der Alkylkette recht gut wiedergegeben. Dagegen zeigen sich für die Glyceringruppenregion deutliche Abweichungen von experimentellen Daten. Dies läßt sich aus der langsamen Dynamik in der Glyceringruppenregion ableiten, welche zu einer vollständigen Equilibrierung deutlich längere Simulationszeiten erfordern würde. Die Struktur der Kopfgruppenregion, mit dem zur Bilayernormalen deutlich gekippten $\mathbf{PN}$-Vektor, entspricht wieder dem experimentell erhaltenen Bild. Die DPPC-Moleküle scheinen sich auf einem annähernd hexagonalen Gitter anzuordnen. Eine genauere Untersuchung, welche die Artefakte der periodischen Randbedingungen weitgehend ausschließen sollte, ist jedoch nur mit einem *deutlich* größeren System zu erhalten. Die strukturellen Eigenschaften der Wassermoleküle werden im wesentlichen von dem DPPC-Bilayer aufgeprägt. Dies ist gut aus der Orientierungswahrscheinlichkeitsdichte des Dipolmoments des Wassers zu entnehmen. Bis zur Alkylkettenregion liegt das Wasser überwiegend in einem Netzwerk mit anderen Wassermolekülen gebunden vor, auch wenn der Verknüpfungsgrad dieses Netzwerks mit der Eindringtiefe des Wassers in die Membran deutlich abnimmt. Auch die dynamischen Eigenschaften der Wasserphase werden durch die elektrostatischen Wechselwirkungen mit den DPPC-Molekülen entscheidend beeinflußt. So verlangsamt sich sowohl die Reorientierungsdynamik als auch die Diffusionsdynamik der Wassermoleküle mit steigender Eindringtiefe in den Bilayer deutlich. Die Dynamik des Wassers in der Alkylkettenregion konnte jedoch auf Grund der geringen Wasserdichte in diesem Bereich nicht bzw. nur ansatzweise ermittelt werden. Die Dynamik des DPPCs spielt sich im Nanosekunden-Bereich ab, wobei die sich die Glyceringruppenregion durch eine besonders langsame Dynamik auszeichnet.

Weiterhin wurde das chemische Potential von Inhalationsanästhetika und Nonimobilizers in der Membran bestimmt, um einen Eindruck von der Verteilung dieser Substanzen im Membransystem zu erhalten. Dies liefert einen Beitrag zur Bestimmung des Wirkungsmechanismus dieser Anästhetika. Dabei wurde die Theorie von Cantor zu Grunde gelegt, welche die anästhetische Wirkung mit einer Änderung des lateralen Druckprofils in der Membran in Verbindung setzt. Es zeigte sich, daß bei den sehr potenten Anästhetika (Halothan, Ethanol und CF_3CH_2OH) die höchste Konzentration in der Alkylketten/Glycerinregion zu finden ist. Dagegen zeigen sich bei den Edelgasen und n-Alkanen signifikante Konzentrationen auch in der Alkylkettenregion. Jedoch ist das Verhalten der n-Alkane recht unintuitiv. Für eine detailiertere Untersuchung sind jedoch noch langwierige Simulationen zur Bestimmung des lateralen Druckprofils von Nöten.

A. Partialladungen auf dem DPPC-Molekül

In Abbildung A.1 ist die Bezeichnung der in Tabelle A.1 angegebenen Atomtypen dargestellt.

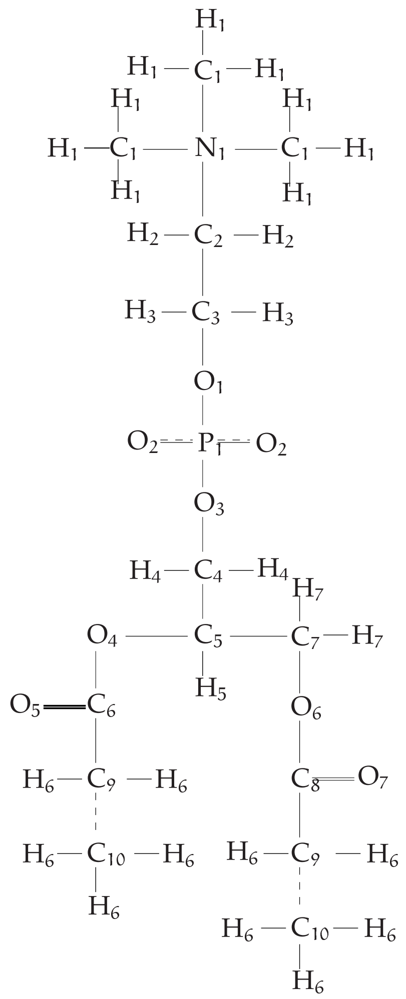


Abbildung A.1.: Bezeichnung der Atomtypen in Tabelle A.1.

Atomtyp	Partialladung / e
C_1	-0.24415
C_2	0.01261
C_3	-0.03401
C_4	-0.07366
C_5	0.31121
C_6	0.85548
C_7	0.27501
C_8	0.89141
C_9	-0.12000
C_{10}	-0.18000
H_1	0.13866
H_2	0.08553
H_3	0.09515
H_4	0.12003
H_5	0.08983
H_6	0.06000
H_7	0.04765
O_1	-0.35030
O_2	-0.63308
O_3	-0.47390
O_4	-0.62378
O_5	-0.60883
O_6	-0.59778
O_7	-0.63323
N_1	0.06821
P_1	0.94568

Tabelle A.1.: Partialladungen der verschiedenen Atomtypen des DPPCs.

B. Parameter für die CCB-Methode

B.1. Einführung

In diesem Abschnitt wird die für die CCB-Methode verwendete Aufteilung der Moleküle in Fragmente aufgeführt. Dabei sind sowohl die einzelnen Atome dieser Fragmente aufgelistet, als auch die Skalierungsfaktoren ihrer Partialladungen. Dazu wird zuerst in einer Strukturformel die Bezeichnung der einzelnen Atome festgelegt. Anschließend folgt eine Tabelle, welche die einzelnen Fragmente beschreibt und folgende Form besitzt (am Beispiel eines Propanmoleküls; siehe Abbildung B.1): In der

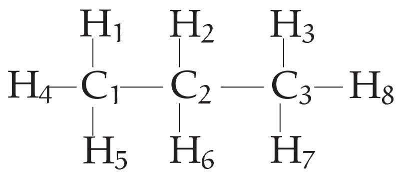


Abbildung B.1.: Benennung der Atome eines Propanmoleküls für das Beispiel aus Tabelle B.1.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_2 (0.0)	
C_1 (0.0) – C_2 (0.0)	
C_3 (0.0) – C_2 (1.0) – C_1 (0.0)	H_2 (1.0), H_6 (1.0)
H_1 (1.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0) – C_3 (0.0)	H_4 (1.0), H_5 (1.0)
H_3 (1.0) – C_3 (1.0) – C_2 (0.0) – C_1 (0.0)	H_7 (1.0), H_8 (1.0)

Tabelle B.1.: Beispieltabelle für die Partitionierung des Propanmoleküls aus Abbildung B.1 für die CCB-Methode.

Tabelle sind die Fragmente in der Reihenfolge aufgetragen, in der sie insertiert werden. In Klammern hinter jedem Atom steht dabei der Skalierungsfaktor für die Partialladung des entsprechenden Atoms. Das erste Fragment besteht immer nur aus einem Atom und wird auch für die Bestimmung der y-Koordinate eingesetzt[1]. Das zweite Fragment besteht aus zwei Atomen, von denen das erste *neu* hinzugekommen ist, während das andere Atom dem des ersten Fragmentes entspricht. Dabei wird die Orientierung des Fragmentes zufällig gewählt. Das dritte Fragment besteht aus einem Hauptfragment, sowie (optional) mehreren zusätzlichen Atomen. Dabei ist das erste im Hauptfragment aufgeführte Atom neu hinzugekommen, während die beiden anderen aus dem vorhergehenden Fragment stammen. Das dritte Hauptfragment wird ebenfalls zufällig orientiert, wobei jedoch die ausgewählten Positionen der Atome aus dem vorhergehenden Fragment beibehalten werden. Gleichzeitig werden die zusätzliche Atome insertiert. Dabei *müssen* sich die Positionen der zusätzlichen Atome *eindeutig* aus der Orientierung des Hauptfragmentes ergeben. Da *alle* Bindungswinkel und Bindungslängen im insertierten Molekül konstant gehalten werden, ist dies für die beiden Wasserstoffatome des mittleren C-Atoms im gewählten Beispiel der Fall. Das vierte und alle folgenden Hauptfragmente bestehen aus je vier Atomen, von denen die letzten drei schon in einem vorhergehenden Fragment stammen müssen, wobei sie dort auch als zusätzliche Atome aufgelistet worden sein dürfen. Das neue Atom wird dann an einer Position so insertiert, daß alle Bindungslängen und Bindungswinkel eingehalten werden. Der durch das Fragment definierte Diederwinkel bestimmt dabei die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten der spezifischen Konformation. Auch hier können zusätzliche Atome angegeben werden, wenn sich ihre Position eindeutig aus den Atomen des Hauptfragmentes ergibt. Insgesamt sollte der Skalierungsfaktor für die Partialladungen für jedes Atom in der Summe 1 betragen.

Weiterhin werden die Kraftfeldparameter für Moleküle aufgelistet, welche nicht von einem Standardkraftfeld beschrieben werden konnten. Um Platz zu sparen werden dabei die Bindungslängen und Bindungswinkel *nicht* angegeben, da sie leicht durch eine Geometrieoptimierung auf MP2/6-311++G**–Niveau erhalten werden können. Angegeben werden also nur die Ladungen und Lennard-Jones-Parameter der Moleküle, sowie die Diederwinkelpotentiale, sofern sie nicht einem Standardkraftfeld entstammen. Problematisch sind dabei die Lennard-Jones-Parameter für die halogenierten Substanzen, da für diese Substanzklassen keine zuverlässigen Standardkraftfelder existieren [246]. Hier wurden die Lennard-Jones-Parameter der Halogenatome eines Halothan-Modells verwendet [247].

1 Das das chemische Potential als Funktion der y-Koordinate des Moleküls aufgetragen werden soll, muß eine eindeutige Definition für das 'Zentrum' des Moleküls existieren. Hierfür wird daher immer das erste Fragment verwendet.

B.2. Ethan

Die Kraftfeldparameter wurden dem all-atom OPLS-Kraftfeld entnommen [248]. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.2 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.2.

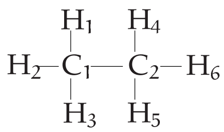


Abbildung B.2.: Benennung der Atome des all-atom Ethan-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_1 (0.0)	
C_2 (0.0) – C_1 (0.0)	
H_1 (1.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0)	H_2 (1.0), H_3 (1.0)
H_4 (1.0) – C_2 (1.0) – C_1 (0.0) – H_1 (0.0)	H_5 (1.0), H_6 (1.0)

Tabelle B.2.: Fragmente des all-atom Ethan-Moleküls für die CCB-Methode.

B.3. Propan

Die Kraftfeldparameter wurden dem all-atom OPLS-Kraftfeld entnommen [248]. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.3 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.3.

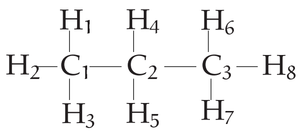


Abbildung B.3.: Benennung der Atome des all-atom Propan-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_2 (0.0)	
C_3 (0.0) – C_2 (0.0)	
C_1 (0.0) – C_2 (1.0) – C_3 (0.0)	H_4 (1.0), H_6 (1.0)
H_1 (0.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0) – C_3 (0.0)	H_2 (1.0), H_3 (1.0)
H_6 (0.0) – C_3 (1.0) – C_2 (0.0) – C_1 (0.0)	H_7 (1.0), H_8 (1.0)

Tabelle B.3.: Fragmente des all-atom Propan-Moleküls für die CCB-Methode.

B.4. Butan

Die Kraftfeldparameter wurden dem all-atom OPLS-Kraftfeld entnommen [248]. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.4 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.4.

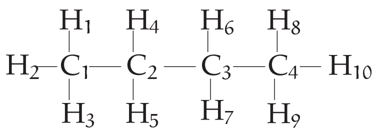


Abbildung B.4.: Benennung der Atome des all-atom Butan-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_2 (0.0)	
C_3 (0.0) – C_2 (0.0)	
C_4 (0.0) – C_3 (1.0) – C_2 (0.0)	H_6 (1.0), H_7 (1.0)
C_1 (0.0) – C_2 (1.0) – C_3 (0.0) – C_4 (0.0)	H_4 (1.0), H_5 (1.0)
H_1 (0.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0) – C_3 (0.0)	H_2 (1.0), H_3 (1.0)
H_8 (0.0) – C_4 (1.0) – C_3 (0.0) – C_2 (0.0)	H_9 (1.0), H_{10} (1.0)

Tabelle B.4.: Fragmente des all-atom Butan-Moleküls für die CCB-Methode.

B.5. Pentan

Die Kraftfeldparameter wurden dem all-atom OPLS-Kraftfeld entnommen [248]. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.5 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.5.

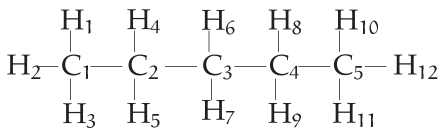


Abbildung B.5.: Benennung der Atome des all-atom Pentan.Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_3 (0.0)	
C_4 (0.0) – C_3 (0.0)	
C_2 (0.0) – C_3 (1.0) – C_4 (0.0)	H_6 (1.0), H_7 (1.0)
C_1 (0.0) – C_2 (1.0) – C_3 (0.0) – C_4 (0.0)	H_4 (1.0), H_5 (1.0)
C_5 (0.0) – C_4 (1.0) – C_3 (0.0) – C_2 (0.0)	H_9 (1.0), H_9 (1.0)
H_1 (0.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0) – C_3 (0.0)	H_2 (1.0), H_3 (1.0)
H_{10} (0.0) – C_5 (1.0) – C_4 (0.0) – C_3 (0.0)	H_{11} (1.0), H_{12} (1.0)

Tabelle B.5.: Fragmente des all-atom Pentan-Moleküls für die CCB-Methode.

B.6. $CF_3CHClBr$ (Halothan)

Die Lennard-Jones-Parameter wurden [247] entnommen. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.6 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.6. Die quantenmechanisch berechneten Ladungen sind in Tabelle B.7 aufgelistet und das Diederwinkelpotential in Tabelle B.8.

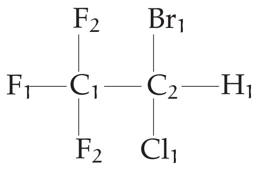


Abbildung B.6.: Benennung der Atome des $CF_3CHClBr$-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_1 (0.0)	
C_2 (0.0) – C_1 (0.0)	
F_1 (1.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.310)	F_2 (1.0), F_3 (1.0)
H_1 (1.0) – C_2 (0.690) – C_1 (0.0) – F_1 (0.0)	Cl_1 (1.0), Br_1 (1.0)

Tabelle B.6.: Fragmente des $CF_3CHClBr$-Moleküls für die CCB-Methode.

Atomtyp	q / e	σ / nm	ϵ / $(k_B \cdot K)$
C_1	0.8918	0.340	38.51
C_2	-0.5878	0.340	38.51
F_1, F_2, F_3	-0.2390	0.280	37.00
H_1	0.3343	0.275	10.02
Cl_1	0.0368	0.350	110.00
Br_1	0.0418	0.370	148.05

Tabelle B.7.: Partialladungen und Lennard-Jones-Parameter des $CF_3CHClBr$-Moleküls.

Diederwinkel	N	ϕ/°	k / (kJ mol^{-1})
$F_1 - C_1 - C_2 - H_1$	1	0	0.153
	2	0	-0.324
	3	0	13.952
	4	0	0.646
	4	0	0.084
	1	-90	-0.039
	2	-90	-0.027
	3	-90	0.234
	4	-90	-0.143
	5	-90	-0.493

Tabelle B.8.: Diederwinkelparameter des $CF_3CHClBr$-Moleküls.

B.7. Ethanol

Die Kraftfeldparameter wurden dem all-atom OPLS-Kraftfeld entnommen [249], wobei die verbesserten Ladungen aus [250] stammen. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.7 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.9.

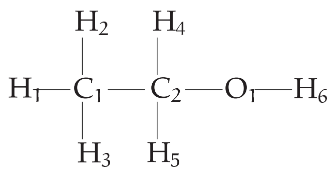


Abbildung B.7.: Benennung der Atome des Ethanol-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_2 (0.0)	
O_1 (0.0) – C_2 (0.0)	
C_1 (0.0) – C_2 (0.0722) – O_1 (0.0)	H_4 (1.0), H_5 (1.0)
H_6 (1.0) – O_1 (1.0) – C_2 (0.9278) – C_1 (0.0)	
H_1 (1.0) – C_1 (1.0) – C_2 (0.0) – O_1 (0.0)	H_2 (1.0), H_3 (1.0)

Tabelle B.9.: Fragmente des Ethanol-Moleküls für die CCB-Methode.

B.8. CF_3CH_2OH

Die Lennard-Jones-Parameter wurden [247] und [249] entnommen. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.8 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.10. Die quantenmechanisch berechneten Ladungen sind in Tabelle B.11 aufgelistet und die Diederwinkelpotentiale in Tabelle B.12.

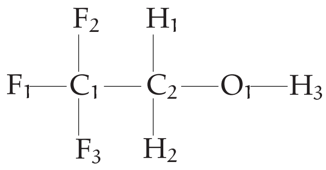


Abbildung B.8.: Benennung der Atome des CF_3CH_2OH-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_1 (0.0)	
C_2 (0.0) – C_1 (0.0)	
O_1 (0.19) – C_1 (0.19) – C_2 (0.0)	H_1 (1.0), H_2 (1.0)
F_1 (1.0) – C_2 (1.0) – C_1 (0.04) – O_1 (0.04)	F_2 (1.0), F_3 (1.0)
H_3 (1.0) – O_1 (0.77) – C_1 (0.77) – C_2 (0.0)	

Tabelle B.10.: Fragmente des CF_3CH_2OH-Moleküls für die CCB-Methode.

Atomtyp	$q\,/\,e$	$\sigma\,/\,\mathrm{nm}$	$\epsilon\,/\,(k_B \cdot K)$
C_1	0.8762	0.340	38.51
C_2	0.0695	0.340	38.51
F_1, F_2, F_3	-0.2828	0.280	37.00
H_1, H_2	0.0605	0.275	10.02
O_1	-0.6987	0.307	105.90
H_3	0.4794	0.0	0.0

Tabelle B.11.: Partialladungen und Lennard-Jones-Parameter des CF_3CH_2OH-Moleküls.

Diederwinkel	N	$\phi/^\circ$	$k\,/\,(\mathrm{kJ\,mol^{-1}})$
$F_1 - C_2 - C_1 - O_1$	1	0	-0.017
	2	0	0.273
	3	0	9.915
$C_2 - C_1 - O_1 - H_3$	1	0	-0.549
	2	0	3.723
	3	0	2.741
	4	0	0.460

Tabelle B.12.: Diederwinkelparameter des CF_3CH_2OH-Moleküls.

B.9. CF_2Br_2

Die Lennard-Jones-Parameter wurden [247] entnommen. Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.9 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.13. Die quantenmechanisch berechneten Ladungen sind in Tabelle B.14 aufgelistet.

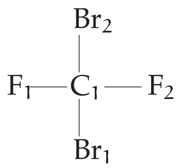


Abbildung B.9.: Benennung der Atome des CF_2Br_2-Moleküls.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
C_1 (0.0)	
F_1 (0.0) – C_1 (0.0)	
F_2 (1.0) – C_1 (1.0) – F_1 (1.0)	Br_1 (1.0), Br_2 (1.0)

Tabelle B.13.: Fragmente des CF_2Br_2-Moleküls für die CCB-Methode.

Atomtyp	q / e	σ / nm	$\epsilon / (k_B \cdot K)$
C_1	0.0245	0.340	38.51
F_1, F_2	-0.0538	0.280	37.00
Br_1, Br_2	0.0416	0.370	148.05

Tabelle B.14.: Partialladungen und Lennard-Jones-Parameter des CF_2Br_2-Moleküls.

B.10. SPC/E-Wasser

Die Benennung der Atome ist in Abbildung B.10 dargestellt und die Fragmentierung in Tabelle B.15.

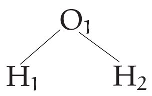


Abbildung B.10.: Benennung der Atome des SPC/E-Modells.

Hauptfragment	Zusätzliche Atome
O_1 (0.0)	
H_1 (1.0) – O_1 (0.5)	
H_2 (1.0) – O_1 (0.5) – H_1 (0.0)	

Tabelle B.15.: Fragmente des SPC/E Wassermodells für die CCB-Methode.

C. Die Fast Multipole Method

C.1. Der grundlegende Algorithmus

Die Fast Multipole Method (FMM)[1] gehört zu einer ganzen Gruppe von Verfahren, die eine hierarchische Raumaufteilung zur effizienten Berechnung des Coulombpotentials verwenden[2]. Die FMM nutzt dabei die Tatsache aus, daß das elektrostatische Potential einer Ladungsverteilung durch eine Multipolentwicklung gut angenähert werden kann, wenn der Ort $\mathbf{r}$ an dem das Potential ermittelt werden soll genügend weit von der Ladungsverteilung entfernt ist[3]:

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\epsilon_0} \sum_{l=0}^{\infty} \sum_{m=-l}^{l} \frac{1}{2l+1} \left\|\mathbf{r}-\mathbf{r}_0\right\|^{-l-1} \mathbf{M}_l^m \mathbf{Y}_l^m(\mathbf{r}-\mathbf{r}_0)$$

$$\text{mit} \qquad \mathbf{Y}_l^m(\theta,\phi) = \sqrt{\frac{2l+1}{4\pi}\frac{(l-m)!}{(l+m)!}}(-1)^m P_l^{|m|}(\cos\theta)e^{\imath m\phi} \tag{C.1}$$

$\mathbf{M}_l^m$ sind die (komplexen) Multipolmomente die um $\mathbf{r}_0$ entwickelt worden sind, $\mathbf{Y}_l^m$ die Kugelflächenfunktionen nach der Definition von Jackson [252] und P_l^m die zugeordneten Legendreschen Funktionen nach der Definition von [253][4]. Im allgemeinen ist es für eine vorgegebene Genauigkeit ausreichend, die Multipolentwicklung nur bis zu einem vorgegebenen Wert l_{max} statt bis $l = \infty$ durchzuführen. Greengard [41] gibt für eine vorgegebene Genauigkeit, den Abstand von $\mathbf{r}$ zu $\mathbf{r}_0$ und die Ausdehnung des durch die Multipolentwicklung beschriebenen Punktladungsystems einen Wert

1 Die FMM wird manchmal auch als Fast Multipole Algorithm (FMA) bezeichnet.

2 Auf Grund der Ähnlichkeit zwischen Coulomb– und Gravitationspotential werden diese Verfahren teilweise auch in der Astrophysik verwendet [251], wobei jedoch in diesem Bereich die Teilchenverteilungen *nicht* normal sind, was den einfachen Austausch der Algorithmen zwischen den beiden Gebieten erschwert.

3 Die Verwendung sphärischer Koordinaten statt kartesischer ist von Vorteil, da bei der FMM Multipole hoher Ordnung verwendet werden, welche in kartesischen Koordinaten sehr schnell komplex werden.

4 Die Definition der zugeordneten Legendreschen Funktionen weicht damit um einen Faktor von $(-1)^m$ von der von Jackson [252] verwendeten Definition ab. Dieser Faktor wurde deshalb in der Definition der Kugelflächenfunktionen berücksichtigt.

für l_{max} an. Die Multipolmomente einer Verteilung von Punktladungen q_i mit den Koordinaten $\mathbf{r}_i$ können nach folgender Formel um den Punkt $\mathbf{r}_0$ entwickelt werden:

$$\mathbf{M}_l^m = \sum_i q_i \, \|\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0\|^l \, \mathbf{Y}_l^{-m}(\mathbf{r}_i - \mathbf{r}_0) \tag{C.2}$$

Die FMM soll der Anschaulichkeit halber im folgenden für den zweidimensionalen Fall besprochen werden. Änderungen für den dreidimensionalen Fall sind in Klammern angegeben.

Die Idee hinter der FMM und verwandten Methoden wie dem Barnes–Hut-Treecode [251, 254] besteht, wie schon erwähnt, darin, die Simulationsbox hierarchisch in Zellen aufzuteilen. Dazu wird die Simulationsbox zuerst in 4 (8) Zellen unterteilt, welche wiederum jeweils in 4(8) Zellen unterteilt werden, bis zu einer vorgegeben Stufe $S = S_{max}$ (siehe auch Abbildung C.1(a)). Die 4(8) Unterzellen einer Zelle werden als Kinderzellen dieser Zelle bezeichnet und die Zelle, aus denen die 4(8) Unterzellen gebildet wurde ist die Vaterzelle dieser 4(8) Unterzellen. Diese hierarchische Aufteilung wird auch als Quadtree (Octtree) Aufteilung bezeichnet, da sie durch einen Baum dargestellt werden kann, bei dem an jedem Knoten (außer den Blättern) 4 (8) Kanten abgehen[5].

Nun wird für jede Zelle auf der Stufe S_{max} das Multipolmoment aller Teilchen in dieser Zelle um das geometrische Zentrum der Zelle nach Gleichung C.2 entwickelt. Danach können die Multipolmomente für alle Zellen der nächsten Stufe ($S_{max} - 1$) aus den Multipolmomenten der 4 (8) Kinderzellen berechnet werden. Dabei kommt eine häufig als M2M (multipole to multipole) bezeichnete Transformation zur Anwendung, bei der das Zentrum der Multipolentwicklung von $\mathbf{r}_0$ nach $\mathbf{r}'_0$ verschoben wird[6]. Dies wird bis zur Stufe 0 (der obersten Stufe) fortgeführt, so daß nach dieser Prozedur die Multipolentwicklungen für alle Zellen auf allen Stufen bekannt sind (siehe auch Abbildung C.1(b)). Da bei diesem Verfahren die Multipole von unten ($S = S_{max}$) noch oben ($S = 0$) berechnet werden, wird dieser Schritt auch *upward–pass* genannt.

Mit den so erhaltenen Multipolentwicklungen kann das Potential eines Teilchens dann nach folgender Methode berechnet werden:

- Berechne direkt die Coulombwechselwirkungen des Teilchens mit den Teilchen, die in der gleichen Zelle auf der Stufe S_{max} liegen.
- Berechne direkt die Coulombwechselwirkungen des Teilchens mit den Teilchen, die in benachbarten Zellen auf der Stufe S_{max} liegen.

5 Quadtrees und Octtrees haben auch noch viele andere Anwendungsmöglichkeiten (siehe z.B. [255]), was zur raschen Entwicklung effizienter Implementierungen dieser Datentypen beigetragen hat.

6 Da diese Formel (und auch die später noch auftauchenden M2L und L2L Transformationen) recht kompliziert sind, werden sie hier nicht angegeben. Sie können z.B. in [256] oder [257] nachgelesen werden.

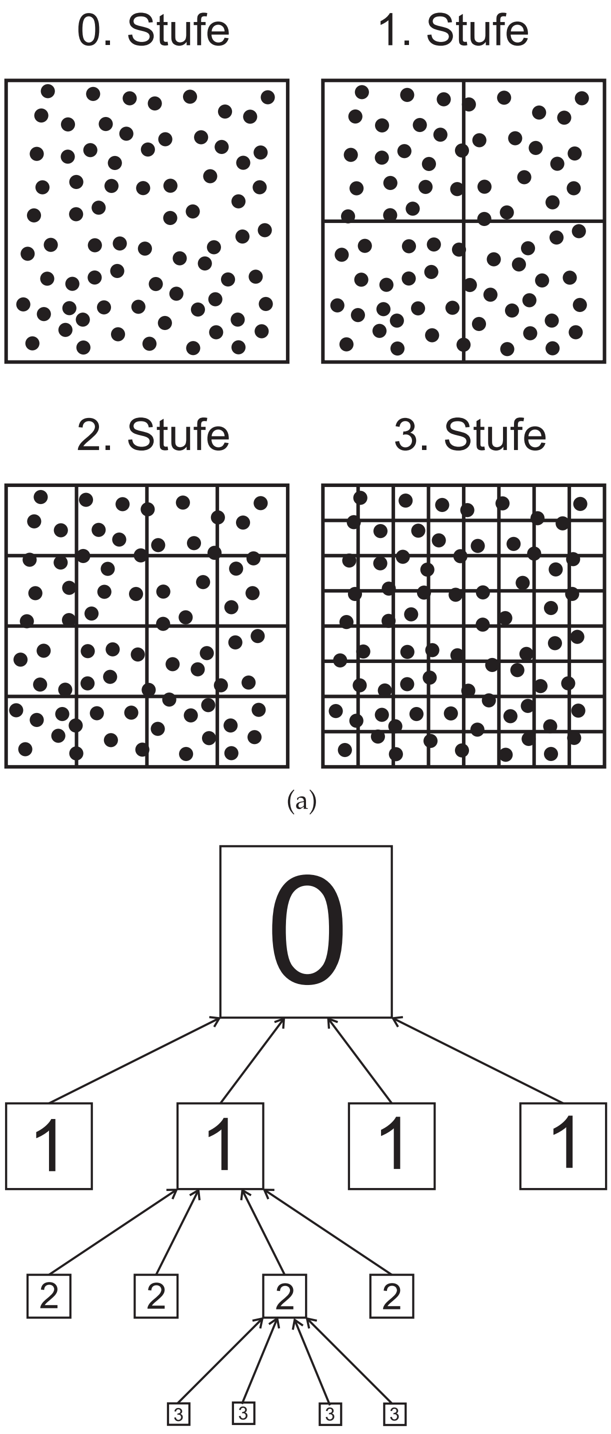


Abbildung C.1.: Berechnung der Multipolmomente aller Boxen in der FMM.

- Berechne die Wechselwirkungsenergie mit den anderen Teilchen durch eine Multipolentwicklung. Dabei werden die Beiträge von weiter entfernten Teilchen durch die Multipolentwicklung einer Zelle der Stufe $S < S_{max}$ berechnet, wobei S um so kleiner wird, je größer der Abstand der Teilchen in dieser Zelle von dem betrachteten Teilchen ist. Da Zellen kleinerer Stufe S auch mehr Teilchen enthalten, ist eine deutliche Rechenzeit-Ersparnis im Vergleich zur direkten Berechnung zu erwarten.

Durch die Verwendung von größer werdenden Zellen mit zunehmendem Teilchenabstand skaliert die Potentialberechnung mittels Multipolen mit $\Theta(N \log N)$. Da die Berechnung der direkten Coulombwechselwirkung bei normaler Teilchenverteilung mit $\Theta(N)$ skaliert, skaliert dieses Verfahren auch insgesamt mit $\Theta(N \log N)$. In der FMM wird dieses Verfahren jedoch nicht *direkt* angewandt, denn wie Greengard und Rokhlin [42] erkannten, läßt sich das elektrostatische Potential auch als sogenannte lokale Expansion ausdrücken:

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{\epsilon_0} \sum_{l=0}^{l_{max}} \sum_{m=-l}^{l} \|\mathbf{r} - \mathbf{r}_0\|^l \, \mathbf{I}_l^m \mathbf{Y}_l^m(\mathbf{r} - \mathbf{r}_0) \tag{C.3}$$

$\mathbf{r}_0$ ist dabei der Punkt um den das elektrostatische Potential entwickelt worden ist und $\mathbf{I}_l^m$ sind die Koeffizienten der Entwicklung analog zu $\mathbf{M}_l^m$ bei der Multipolentwicklung. Diese Entwicklung kann das elektrostatische Potential nur dann korrekt beschreiben, wenn alle Ladungen, die durch die lokale Expansion beschriebenen werden sollen, einen Mindestabstand r_{min} von $\mathbf{r}_0$ haben. Dieser Mindestabstand hängt zum einen davon ab, in welchem Bereich um $\mathbf{r}_0$ die lokale Expansion gültig sein soll und zum anderen von der geforderten Genauigkeit[7]. Dabei gilt für den maximalen Abstand r_{max} um $\mathbf{r}_0$ bei dem die lokale Expansion gültig ist und r_{min} der folgende Zusammenhang:

$$\frac{2r_{max}}{r_{min} + r_{max}} \leq \mathrm{MAP} \tag{C.4}$$

Dabei ist MAP (multipole acceptance parameter [258]) ein Parameter der i.a. zwischen 0.5 und 0.75 gewählt wird und der die Genauigkeit des Verfahrens entscheidend beeinflußt (je kleiner der Parameter ist, desto genauer ist das Verfahren)[8]. Greengard und Rokhlin haben nun ein Verfahren entwickelt, mit denen die lokalen Expan-

7 Die lokale Expansion ist in gewisser Hinsicht das Gegenteil der Multipolentwicklung. Während erstere nur in der Nähe des Entwicklungszentrums gültig ist, so ist letztere nur in großem Abstand vom Entwicklungszentrum verwendbar.

8 Der Name 'multipole acceptance parameter' rührt daher, daß die lokale Expansion (wie noch erläutert werden wird) aus den Multipolen der anderen Zellen berechnet wird und der minimale Abstand, den die Zellen besitzen müssen, um in der lokalen Expansion der betrachteten Zelle berücksichtigt zu werden, von eben diesem MAP geregelt wird.

sionen für alle Zellen der Stufe S_{max} effizient — das Verfahren skaliert mit $\Theta(N)$[9] — ermittelt werden können. Dazu verwenden sie 2 Transformationen: Die sogenannte M2L (multipole to local) Transformation, bei der die Multipolentwicklung am Ort $\mathbf{r}_M$ in eine lokale Entwicklung am Ort $\mathbf{r}_L$ transformiert wird. Dabei muß für die Ladungen, die die Multipolentwicklung beschreibt Gleichung C.4 erfüllt sein. Weiterhin wird eine als L2L (local to local) bezeichnete Transformation eingesetzt, bei der die lokale Entwicklung um $\mathbf{r}_L$ in eine lokale Entwicklung um $\mathbf{r}'_L$ transformiert wird. Dabei muß der Gültigkeitsbereich der Entwicklung um $\mathbf{r}'_L$ im Gültigkeitsbereich der Entwicklung um $\mathbf{r}_L$ liegen.

Beginnend mit der Zelle auf Stufe 0 wird nun folgendes Verfahren für alle Zellen mit ansteigender Stufe angewendet:

- Hat die Zelle eine Vaterzelle, so verschiebe die lokale Expansion der Vaterzelle in die aktuelle Zelle mit der L2L-Transformation.

- Addiere nun die Multipolentwicklung aller Zellen auf der gleichen Stufe die Gleichung C.4 genügen (also genügend weit von der aktuellen Zelle entfernt sind) und noch nicht durch die lokale Entwicklung der Vaterzelle beschrieben wurden mit Hilfe der M2L-Transformation.

Da in diesem Schritt von $S = 0$ bis $S = S_{max}$ die lokalen Expansionen berechnet werden, wird dieser Schritt auch *downward-pass* genannt.

Anhand von Abbildung C.2 soll das oben beschriebene Verfahren noch einmal kurz erläutert werden. Auf der nullten Stufe und ersten Stufe passiert noch nichts, da es keine Nachbarzellen gibt, die Gleichung C.4 erfüllen und die lokalen Expansionen der Vaterzellen (falls sie existieren) leer sind. Auf der zweiten Stufe werden dann um die aktuelle Zelle (in Abbildung C.2(a) Schwarz gezeichnet) die Multipole der übernächsten Nachbarn[10] (Grau gezeichnet) zur lokalen Expansion der Zelle hinzu

9 Zumindest gaben dies Greengard und Rokhlin ursprünglich an, da sie zu dem Ergebnis kamen, daß l_{max} bei vorgegebener Genauigkeit unabhängig von der Teilchenzahl N sein sollte. Doch trotz (oder vielleicht gerade wegen) der von ihnen detailliert hergeleiteten oberen Fehlerschranke für die FMM [259], stellte Aluru [260] später fest, daß l_{max} bei vorgegebenem Fehler *nicht* unabhängig von N ist und die FMM damit nicht wie $\Theta(N)$ skalieren kann. Sein Beweis wurde jedoch berechtigterweise kritisiert [261], da er nur für den Fall gilt, bei dem der vorgegebene Fehler so klein gewählt wird, daß die Genauigkeit der verwendeten Fließkommazahlen erreicht wird. Jedoch konnte [262] zeigen, daß auch bei beliebig gewähltem Fehler l_{max} proportional zu $\log(N)$ sein muß und die FMM deshalb nur wie $\Theta(N \log^4(N))$ bzw. $\Theta(N \log^2(N) \log(\log(N)))$ bei Verwendung der FFT skalieren kann. Challacombe et. al. [261] zeigten allerdings, daß für Systeme bis 10^6 Ladungen die Skalierung mit $\Theta(N)$ gut erfüllt ist.

10 Dies gilt selbstverständlich nur dann, wenn der MAP so gewählt wird, daß die übernächsten Nachbarn Gleichung C.4 erfüllen. Ist dies nicht der Fall, so beginnt die eigentliche Berechnung der lokalen Expansion erst auf Stufe 4 oder später.

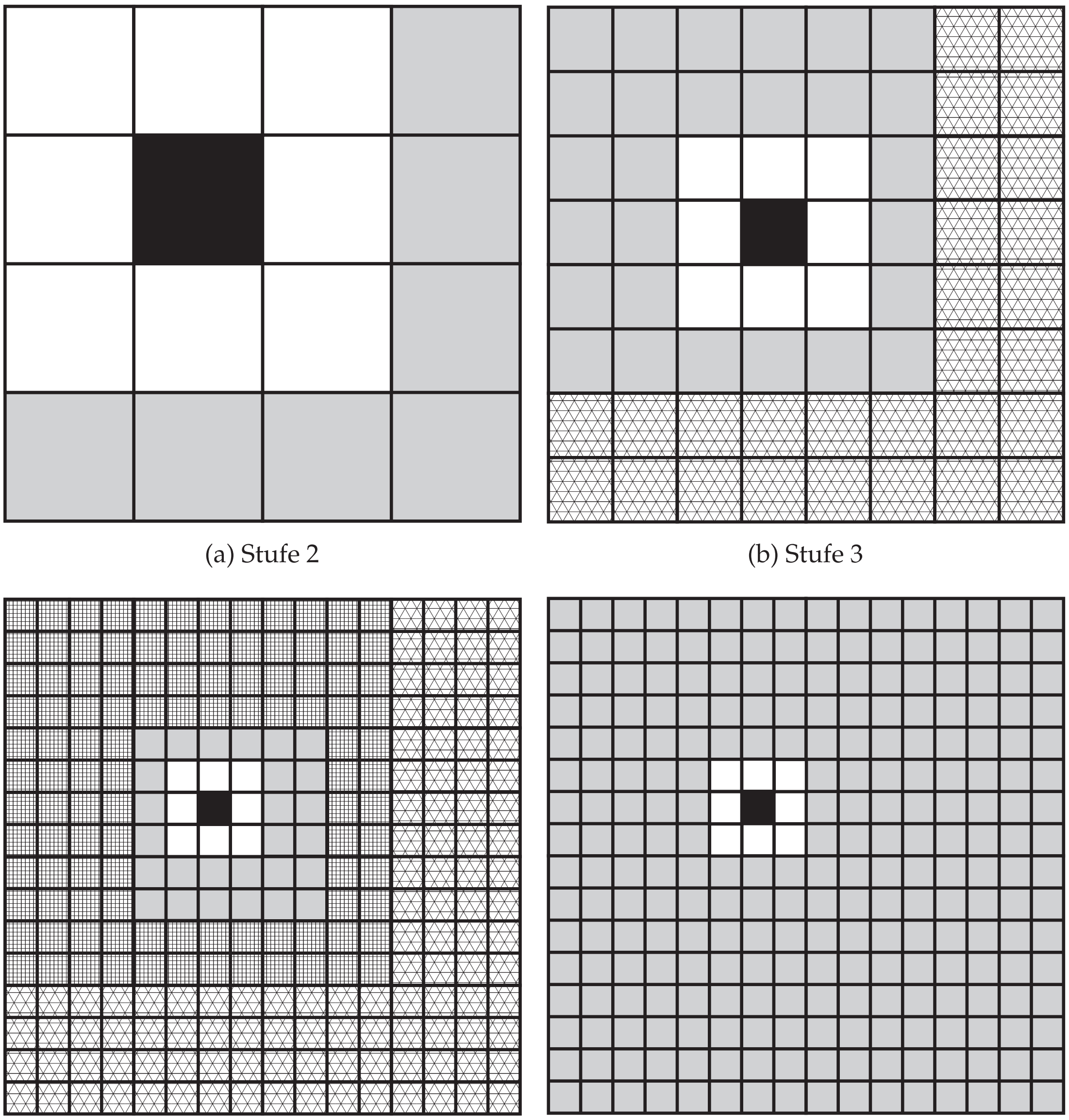
addiert. Die weißen Zellen sind die Zellen, die zu nahe an der aktuellen Zelle liegen, als das die Multipole dieser Zellen in die lokale Expansion der aktuellen Zelle eingefügt werden dürften. Auf der dritten Stufe (Abbildung C.2(b)) wird dann zum ersten Mal die lokale Expansion der Vaterzelle verwendet (die durch Dreiecke gekennzeichneten Zellen). Dann werden die Multipolmomente der Zellen (grau eingezeichnet) zur lokalen Expansion addiert, die nach Gleichung C.4 genügend weit von der aktuellen Zelle entfernt sind, aber noch nicht in der lokalen Expansion der Vaterzelle enthalten sind. Auf der vierten und in diesem Beispiel letzten Stufe wird wieder die lokale Expansion der Vaterzelle addiert, die Multipolmomente aus der zweiten Stufe (durch Dreiecke gekennzeichnet) und der dritten Stufe (durch ein Gitter gekennzeichnet) enthält (siehe Abbildung C.2(c)). Schlußendlich werden noch die Multipole der übernächsten Nachbarzellen wie bei Stufe 3 addiert (graue Zellen).

Um nun das elektrostatische Potential eines Teilchens in einer Zelle zu berechnen, werden zuerst die direkten Coulombwechselwirkungen berechnet in Zellen, die nicht in der lokalen Expansion enthalten sind und dann wird das Potential, welches von den restlichen Teilchen ausgeübt wird, über die lokale Expansion ermittelt. Im Endeffekt wird also auch bei der FMM das elektrostatische Potential an einem Punkt $\mathbf{r}$ durch direkte Berechnung der Coulombwechselwirkung in der Nähe von $\mathbf{r}$ und Approximation der Wechselwirkung mit den weiter entfernten Teilchen durch eine Multipolentwicklung ermittelt (siehe Abbildung C.2(d), in der die Wechselwirkungen mit Teilchen in den grauen Zellen durch die Multipolentwicklung berücksichtigt werden und die Wechselwirkung mit Teilchen in den weißen und schwarzen Zellen direkt berechnet wird.).

Der geschwindigkeitbestimmende Schritt bei der FMM ist i.a. die Berechnung der lokalen Entwicklung und hierbei die M2L Transformation, da sie mit $\Theta(l_{max}^4)$ skaliert[11]. Wie Greengard und Rokhlin vorgeschlagen haben [43], läßt sich dieser Schritt durch die Verwendung einer FFT effizienter gestalten und er skaliert nur noch mit $\Theta(l_{max}^2 \log(l_{max}))$ [263, 264]. l_{max} muß bei Einsatz dieses Verfahrens ein ganzzahliges Vielfaches von 4 sein. Leider steigt der Speicher-Verbrauch bei Verwendung dieser Methode dramatisch an, so daß dieses Verfahren in der Praxis auf kleine Werte von l_{max} (typischerweise ≤ 16) beschränkt bleibt.

Die bisherigen Ausführungen gingen implizit von quadratischen (kubischen) Boxen aus, doch ist die Übertragung auf rechteckige (quaderförmige) Boxen einfach. Allerdings erhöht sich der benötigte Rechenaufwand, je mehr die Box vom Quadrat (Kubus) abweicht, da die Anzahl der Nachbarzellen die Gleichung C.4 *nicht* erfüllen größer wird und damit mehr Wechselwirkungen direkt berechnet werden müssen und entsprechend mehr Multipolentwicklungen bei der Ermittelung der lokalen Expansionen einfließen.

11 Wenn S_{max} im Vergleich zu N sehr klein gewählt wird, so ist jedoch die direkte Berechnung der Coulombwechselwirkung der geschwindigkeitbestimmende Schritt.



(a) Stufe 2

(b) Stufe 3

(c) Stufe 4

(d) Aufteilung Multipol — direkt

Abbildung C.2.: Berechnung der lokalen Entwicklung des elektrostatischen Potentials in der FMM.

C.2. FMM bei Verwendung periodischer Randbedingungen

Soll die FMM bei Verwendung periodischer Randbedingungen eingesetzt werden, so ändert sich der Algorithmus insoweit, daß die Periodizität bei der Berechnung der direkten Wechselwirkungen berücksichtigt werden muß. Außerdem müssen auch die Einflüsse der periodischen Abbilder berücksichtigt werden. Hierzu sind in der Literatur im wesentlichen zwei Verfahren vorgeschlagen worden:

- Ein Verfahren analog der Ewald–Summation, bei der die Multipole aller periodischen Abbilder der Box in die lokale Expansion der Zelle der obersten Stufe (Stufe 1) einfließen [46, 256, 265–267]. Neben numerischen Probleme bei der Berechnung [261, 268] und der algorithmischen Komplexität hat vielleicht auch die Tatsache, daß in den beiden ersten Veröffentlichen die dieses Verfahren vorgestellt haben, jeweils Fehler bei der Wiedergabe der entsprechenden Formeln aufgetaucht sind [266, 267] zur (noch) geringen Verbreitung dieses Verfahrens geführt.

- Das FMM-Verfahren wird einfach auf die periodischen Abbilder ausgeweitet. Da die Multipolentwicklung der obersten Zelle bekannt ist, kann damit die Multipolentwicklung einer in alle Raumrichtungen dreifach so großen Zelle berechnet werden usw., bis eine bestimmte vorgegebene Zellgröße erreicht ist. Nachfolgend können dann die lokalen Expansionen berechnet werden. Günstig wirkt sich hier aus, daß einfache Rekursionsformeln für die Koeffizienten der lokalen Expansion und der Multipolentwicklung existieren, die diesen Schritt rechnerisch effizient ausführen lassen [268]. Mit dieser Methode können also nicht wie bei der Ewald–Summation *unendlich* ausgedehnte Systeme simuliert werden, sondern nur finite, aber sehr große Systeme[12]. Bei der in dieser Arbeit eingesetzten Bibliothek DPMTA [269] wird im Prinzip dieser Verfahren angewendet, doch ist die Grenzform des berechneten System kein Kubus oder Quader, sondern eine kompliziertere Form, die sich aus den Zellen ergibt, die Gleichung C.4 erfüllen. Diese Grenzform hat den Vorteil, daß, im Gegensatz zur kubischen oder Quaderförmigen Grenzform, nur relativ wenige Multipolmomente zur genauen Berechnung ausreichen [270].

12 So ist es z.B. kein Problem Systeme mit einer Ausdehnung im Bereich von Millimetern bis Metern zu berechnen und es ist damit zu erwarten, daß der Unterschied zu einem unendlich großen System verschwindend ist.

C.3. Unterschiede zwischen Ewald–Summation und FMM

Der auf den ersten Blick vielleicht auffälligste Unterschied zwischen der hier verwendeten FMM–Implementierung DPMTA und der klassischen Ewald–Summation ist der, daß bei der Ewald–Summation ein tatsächlich unendliches System berechnet wird, während DPMTA nur ein finites, wenn auch sehr großes System betrachtet. Doch ist die Konvergenz des Potentials beim Anwachsen des Systems so gut, daß von dieser Seite aus keine Unterschiede zu erwarten sind. Viel gravierender sind jedoch die Unterschiede in den Randbedingungen zwischen Ewald–Summation und DPMTA. Während die Ewald–Summation normalerweise von 'tinfoil'–Randbedingungen ausgeht[13], ergeben sich bei der DPMTA Vakuum–Randbedingungen (anschaulich gesprochen ist bei der Ewald–Summation das unendliche System von einem idealen elektrischen Leiter umgeben, während bei der DPMTA das System von Vakuum umgeben ist). Wie in Abschnitt C.4 gezeigt wird, führen diese Unterschiede dazu, daß bei der DPMTA im Vergleich zur Ewald–Summation ein zusätzliches Potential auftaucht, welches auch als 'Oberflächen–Dipol–Term' bezeichnet wird. Dieses zusätzliche Potential führt dazu, daß das von DPMTA berechnete Potential nicht mehr 'glatt' periodisch ist und außerdem auch nicht gegenüber einer Verschiebung aller Teilchen innerhalb der zentralen Box invariant ist[14]. D.h. die mittels DPMTA berechneten elektrostatischen Potentiale sind in der particle insertion-Methode so nicht zu gebrauchen. Aus diesem Grunde wird die in Anhang C.4 angegebene Korrektur angewendet, die das von der DPTMA berechnete Potential auf 'tinfoil'–Randbedingungen korrigiert und so zu einem periodischen Potential führt, welches dem Ewald–Potential entspricht.

C.4. Oberflächendipol–Korrektur für die FMM

Die Berücksichtigung der weitreichenden Coulomb–Wechselwirkungen stellt eines der schwierigsten Probleme bei der Durchführung von MD–Simulationen dar. Diese Aussage trifft besonders bei der Verwendung periodischer Randbedingungen zu, da

13 Siehe aber auch [85,271,272], die Methoden herleiten, mit deren Hilfe andere Randbedingungen für die Ewald–Summation erhalten werden können.

14 Genauer gesagt bedeutet dies folgendes: Sei $\Phi(\mathbf{r}_1)$ das elektrostatische Potential am Punkt $\mathbf{r}_1$. Werden nun alle Teilchen innerhalb der zentralen Box um den Vektor $\mathbf{r}'$ verschoben, wobei Teilchen die eine der Boxgrenzen überschreiten, entsprechend den periodischen Randbedingungen wieder in die Box eingefügt werden, so gilt für das Potential $\Phi'(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}')$ im verschobenen System die Gleichung $\Phi'(\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}') = \Phi(\mathbf{r}_1)$ bei Vakuum-Randbedingungen *nicht* mehr. Hierbei wird davon ausgegangen, daß auch $\mathbf{r}_1 + \mathbf{r}'$ entsprechend der periodischen Randbedingungen in der Box liegt. Ist dies nicht der Fall, so wird entsprechend korrigiert.

in diesem Falle für die Berechnung des elektrostatischen Potentials $\Phi(\mathbf{r})$ die Beiträge einer *unendlichen* Anzahl von Ladungen berechnet werden müssen:

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{i=1}^{N} \frac{q_i}{||\mathbf{r} - (\mathbf{r}_i + \mathbf{n})||} \tag{C.5}$$

Hier sind q_i die Ladungen und $\mathbf{r}_i$ die Ortsvektoren der N Ladungen in der zentralen Box und $\mathbf{n}$ die Vektoren, die die periodische Verschiebung der zentralen Box beschreiben. Im folgenden wird davon ausgegangen, daß die zentrale Box insgesamt ungeladen ist, d.h. es soll gelten[15]:

$$\sum_{i=1}^{N} q_i = 0 \tag{C.6}$$

Weiterhin soll sich der Koordinatenursprung im Mittelpunkt der zentralen Box befinden. Neben den offensichtlichen Schwierigkeiten bei der effizienten Berechnung von $\Phi(\mathbf{r})$ auf Grund der unendlichen Anzahl von Beiträgen, ergibt sich jedoch ein vielleicht noch schwerwiegenderes Problem, denn die Summe in Gleichung C.5 ist nur *bedingt konvergent*, wenn das Dipolmoment der zentralen Box nicht 0 ist. Ihr Wert hängt also von der Reihenfolge ab, in der die einzelnen Glieder aufaddiert werden[16].

Sei $CF(\mathbf{r}, k)$ eine Funktion, die den Wert 1 besitzt, falls $\mathbf{r}$ sich im "cutoff–Volumen" $V(k)$ befindet und ansonsten 0 liefert und $V(n)$ beschreibe einen Raum, dessen äußere Form fest vorgegeben ist, dessen Volumen aber mit k^3 skaliert. Damit läßt sich Abhängigkeit der Summe in Gleichung C.5 von der Reihenfolge der Aufsummierung in eine Abhängigkeit von der äußeren Form von $V(k)$ transformieren [85], wenn bei der Summation immer nur über ganze Boxen summiert wird:

$$\Phi(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0} \lim_{k\to\infty} \sum_{\mathbf{n}} \sum_{i=1}^{N} \frac{q_i}{||\mathbf{r} - (\mathbf{r}_i + \mathbf{n})||} CF(\mathbf{n}, k) \tag{C.7}$$

Wie Deem et al. [85] zeigen konnten[17], kann $\Phi(\mathbf{r})$ in einen von $V(k)$ unabhängigen (intrinsischen) und einen explizit von $V(k)$ abhängigen (extrinsischen) Wert aufgespalten werden. Der intrinsische Wert $\Phi_{in}(\mathbf{r})$ entspricht dabei dem Wert des elektrostatischen Potentials, wenn $V(k)$ von einem ideal Dielektrikum $(\epsilon = \infty)$ umgeben wäre,

15 Ist eine Gesamtladung vorhanden, müssen noch zusätzliche Korrekturen eingeführt werden [273].

16 Nach dem Satz von Riemann [253] kann diese Summe *jede* beliebige vorgegebene Zahl annehmen. Dies trifft jedoch nicht bei der Verwendung einer physikalisch sinnvollen Reihenfolge zu, bei der die Summe eine obere und eine untere Grenze besitzt.

17 Der Artikel von Deem et al. beschreibt zwar einen Korrekturterm für die Ewald–Summation mit tinfoil boundary conditions, der eine Summation analog zu Gleichung C.7 ergibt, doch läßt sich dieser Korrekturterm umgekehrt dazu verwenden, aus dem nach Gleichung C.7 berechneten Wert von $\Phi(\mathbf{r})$ den mittels Ewald–Summation erhaltenen Wert $\Phi_{EW}(\mathbf{r})$ zu ermitteln.

während der extrinsische Wert $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ dem sogenannten Oberflächendipol-Potential entspricht. Der Oberflächendipol-Term ist dabei keinesfalls vernachlässigbar und hat einen entscheidenden Einfluß auf strukturelle und dynamische Größen in der MD-Simulation [274–276]. Für den Einsatz in der particle insertion-Methode muß dieser Term ausgeschaltet werden, da er auch in einem homogenen Medium zur einer starken Ortsabhängigkeit des chemischen Potentials führt[18].

Nachfolgend soll nun ein Ausdruck für $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ abgeleitet werden. Dazu wird ausgehend von Gleichung 21 aus dem Artikel von Deem et al., der den Wert der Oberflächendipol-*Energie* der zentralen Box darstellt, analog folgende Formel für den Wert von $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ ermittelt (V ist das Volumen der zentralen Box):

$$\Phi_{ex}(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{1}{V}\lim_{k\to\infty}\int\sum_{i}^{N}\frac{q_i}{||\mathbf{r_i}-(\mathbf{r}'+\mathbf{r})||}CF(\mathbf{r}',n)d\mathbf{r}' \tag{C.8}$$

Das Volumenintegral kann nun mit den im Artikel von Deem et al. angegebenen Argumenten in ein Oberflächenintegral umgeformt werden:

$$\Phi_{ex}(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{1}{V}\lim_{k\to\infty}\int_{\partial V(k)}\frac{(\mathbf{r}\cdot\mathbf{r}')(\mathbf{D}\cdot\mathbf{n}(\mathbf{r}'))}{||\mathbf{r}'||^3}dS \tag{C.9}$$

Hierbei ist $\mathbf{D}$ das Dipolmoment der zentralen Box und $\mathbf{n}(\mathbf{r}')$ die Normale der Fläche am Ort $\mathbf{r}'$[19]. Es zeigt sich außerdem, daß das Integral unabhängig von k ist[20]. An dieser Formel wird auch klar, warum $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ Oberflächendipol-Potential genannt wird.

Nun wird der Beitrag berechnet, den zwei rechteckige Oberflächen O_1 und O_2 mit einem Abstand von $2L_z$ ergeben, wobei die Oberflächen folgenden Gleichungen genügen sollen:

$$\begin{aligned} O_1 &: x_1 \leq x \leq x_2 \ \wedge\ y_1 \leq y \leq y_2 \ \wedge\ z = L_z \\ O_2 &: x_1 \leq x \leq x_2 \ \wedge\ y_1 \leq y \leq y_2 \ \wedge\ z = -L_z \end{aligned} \tag{C.10}$$

18 Zum einen wird die *durchschnittliche* Energie durch diesen Term leicht beeinflußt [277]. Viel gravierender wirkt sich jedoch aus, daß bei der particle insertion-Technik ja über $\exp(-f\cdot E)$ gemittelt, so daß hier der Term einen deutlichen Einfluß ausübt.

19 Der Normalenvektor ist dabei einheitenlos.

20 Dies wurde von Deem et al. [85] ohne weitere Begründung angegeben. Bei den hier untersuchten äußeren Formen von $V(k)$ ergibt sich diese Aussage jedoch aus den Berechnungen.

Damit ergibt sich Gleichung C.9 zu:

$$\begin{aligned}
\Phi_{ex}(\mathbf{r}) &= \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{1}{V}\int_{x_1}^{x_2}\int_{y_1}^{y_2}\frac{(r_x x + r_y y + r_z L_z)D_z}{(x^2+y^2+L_z^2)^{\frac{3}{2}}} - \frac{(r_x x + r_y y - r_z L_z)D_z}{(x^2+y^2+L_z^2)^{\frac{3}{2}}}\,dy\,dx \\
&= \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{1}{V} r_z L_z D_z \int_{x_1}^{x_2}\int_{y_1}^{y_2}\frac{1}{(x^2+y^2+L_z^2)^{\frac{3}{2}}}\,dy\,dx \\
&= \frac{2 r_z D_z}{4\pi\epsilon_0 V}\left[\arctan\left(\frac{x_2 y_2}{L_z\sqrt{x_2^2+y_2^2+L_z^2}}\right) + \arctan\left(\frac{x_1 y_1}{L_z\sqrt{x_1^2+y_1^2+L_z^2}}\right) - \right. \\
&\qquad \left. \arctan\left(\frac{x_1 y_2}{L_z\sqrt{x_1^2+y_2^2+L_z^2}}\right) - \arctan\left(\frac{x_2 y_1}{L_z\sqrt{x_2^2+y_1^2+L_z^2}}\right)\right]
\end{aligned} \tag{C.11}$$

$r_{x,y,z}$ bezeichnet die Komponenten von $\mathbf{r}$ und $D_{x,y,z}$ sind die Komponenten von $\mathbf{D}$. Analog lassen sich auch Ausdrücke für gegenüberliegende Oberflächen parallel zur xz– und yz–Ebene ableiten. Mit Hilfe dieser Formeln kann dann $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ für jedes beliebige, durch eine Summe aus zur xy–, xz– oder yz–Ebene parallelen Oberflächenstücken begrenzte und zur xy–, xz- und yz– Ebene spiegelsymmetrische Volumen $V(k)$ berechnet werden. Da die äußere Form von $V(k)$ fest vorgegeben ist und deshalb eine Skalierung des Volumens einer entsprechenden Skalierung von L_z, x_1, x_2, y_1 und y_2 entspricht, gilt:

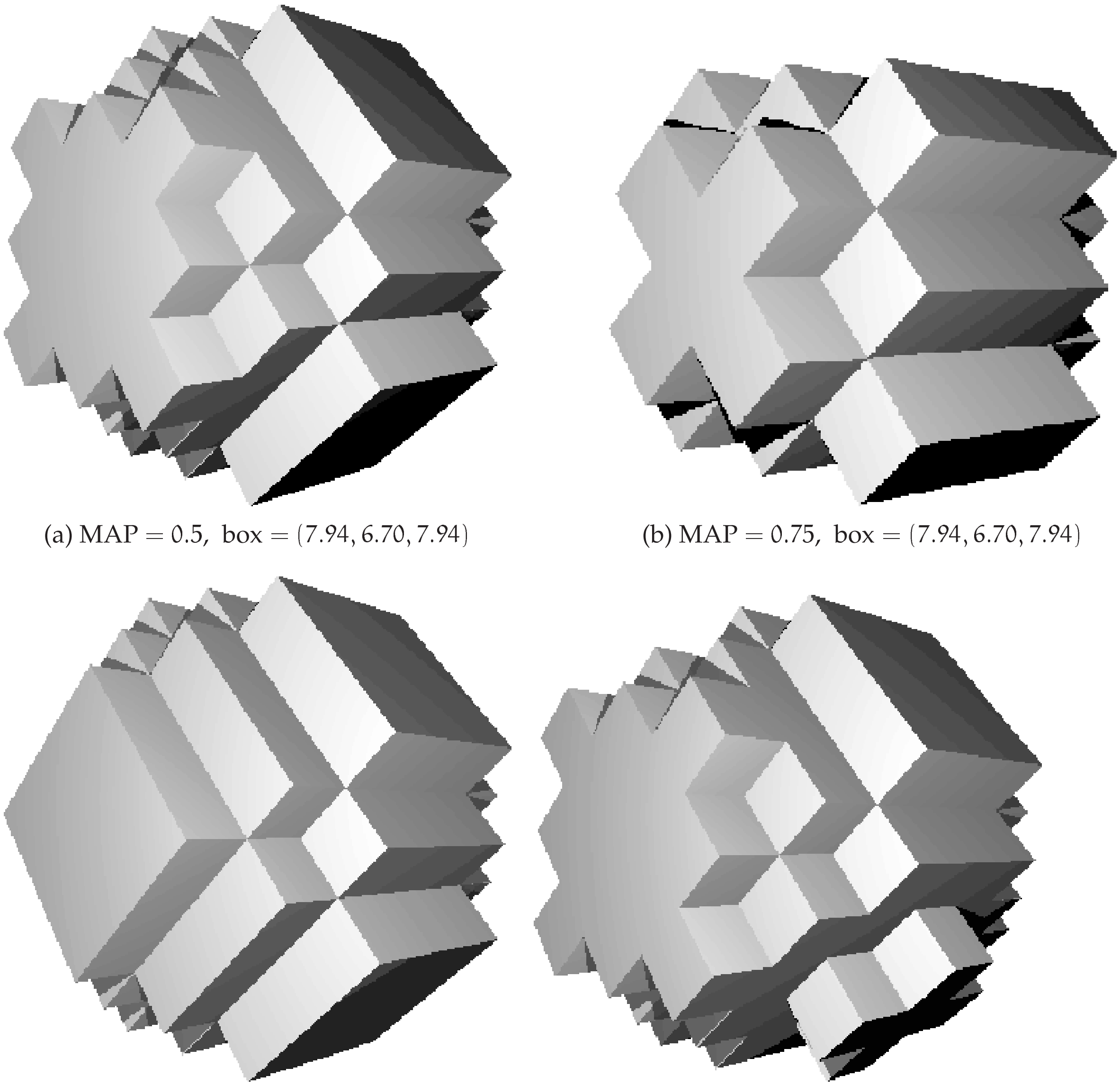
$$L_z \sim x_1 \sim x_2 \sim y_1 \sim y_2 \tag{C.12}$$

Dies führt dazu, daß Gleichung C.11 von einer Skalierung des Volumens $V(k)$ unabhängig wird. So ergibt sich z.B. für ein würfelförmiges Volumen $V(k)$:

$$\Phi_{ex}(\mathbf{r}) = \frac{1}{4\pi\epsilon_0}\frac{4\pi}{3V}\mathbf{r}\cdot\mathbf{D} \tag{C.13}$$

Die in der in der vorliegenden Arbeit eingesetzte FMM Implementierung DPMTA [269] verwendet eine von den Boxdimensionen und MAP abhängige Funktion $V(k)$. Die Abhängigkeiten von den Boxdimensionen und MAP sind jedoch analytisch nicht zu beschreiben (siehe Abbildung C.3). Aus diesem Grund wird $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ aus einzelnen Oberflächenpaaren gemäß Gleichung C.11 ermittelt. Der so erhaltene Term für das extrinsische Potential wird dann von dem bei der FMM ermittelten Potential $\Phi_{FMM}(\mathbf{r})$ subtrahiert und so das intrinsische Potential analog zur tinfoil-Ewald Summation erhalten.

Es existiert jedoch eine weitere, und unter Umständen einfachere Berechnung des Wertes von $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$, wenn sich die Oberfläche von $V(k)$ aus Oberflächenpaaren ana-



(a) MAP $= 0.5$, box $= (7.94, 6.70, 7.94)$

(b) MAP $= 0.75$, box $= (7.94, 6.70, 7.94)$

(c) MAP $= 0.5$, box $= (7.94, 7.94, 7.94)$

(d) MAP $= 0.5$, box $= (7.94, 6.7, 7.53)$

Abbildung C.3.: Cutoff-Gebiete für verschiedene Werte von MAP und Boxdimensionen der DPMTA FMM–Implementierung.

log zu Gleichung C.10 zusammensetzen läßt[21]. Wie leicht ersichtlich ist, muß $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ folgende Form besitzen:

$$\Phi_{ex}(\mathbf{r}) = r_x c_x + r_y c_y + r_z c_z \tag{C.14}$$

Die Koeffizienten c_x, c_y und c_z lassen sich zum einen wie oben beschrieben aus Gleichung C.11 ermitteln. Ist die Oberfläche von $V(k)$ jedoch kompliziert[22], schwer zu berechnen oder gar nicht bekannt, so können c_x, c_y und c_z auch wie nachfolgend beschrieben ermittelt werden. Da das intrinsische Potential $\Phi_{in}(\mathbf{r})$ periodisch ist gilt:

$$\begin{aligned}
\Phi_{in}((-0.5 \cdot b_x, y, z)) &= \lim_{\varepsilon \to 0} \Phi_{in}((0.5 \cdot b_x - \varepsilon, y, z)) \\
\Phi_{in}((x, -0.5 \cdot b_y, z)) &= \lim_{\varepsilon \to 0} \Phi_{in}((x, 0.5 \cdot b_y - \varepsilon, z)) \\
\Phi_{in}((x, y, -0.5 \cdot b_z)) &= \lim_{\varepsilon \to 0} \Phi_{in}((x, y, 0.5 \cdot b_z - \varepsilon)) \\
\text{mit} - 0.5 \cdot b_x \leq x &\leq 0.5 \cdot b_x \\
-0.5 \cdot b_y \leq y &\leq 0.5 \cdot b_y \\
-0.5 \cdot b_z \leq z &\leq 0.5 \cdot b_z
\end{aligned} \tag{C.15}$$

b_x, b_y und b_z sind die Dimensionen der zentralen Box. Abweichungen vom periodischen Verhalten können also nur extrinsischen Potential $\Phi_{ex}(\mathbf{r})$ herrühren, so daß sich die Koeffizienten c_x, c_y und c_z wie folgt berechnen lassen:

$$\begin{aligned}
c_x &= \frac{\lim_{\varepsilon \to 0} \Phi((0.5 \cdot b_x - \varepsilon, y, z)) - \Phi((-0.5 \cdot b_x, y, z))}{b_x} \\
c_y &= \frac{\lim_{\varepsilon \to 0} \Phi((x, 0.5 \cdot b_y, z) - \varepsilon)) - \Phi((x, -0.5 \cdot b_y, z))}{b_y} \\
c_z &= \frac{\lim_{\varepsilon \to 0} \Phi((x, y, 0.5 \cdot b_z - \varepsilon)) - \Phi((x, y, -0.5 \cdot b_z))}{b_z}
\end{aligned} \tag{C.16}$$

D.h. es ist ausreichend das elektrostatische Potential $\Phi(\mathbf{r})$ an vier Punkten (bei fest gewählten Werten für x, y und z) zu bestimmten, um die Korrekturterme für tinfoil–Randbedingungen zu erhalten. Jedoch gibt es bei Anwendung von Gleichung C.16

21 Ob dieses Verfahren allgemeingültig ist, konnte nicht ermittelt werden. Es funktioniert aber neben der hier beschriebene äußeren Form von $V(k)$ auch für ein elliptisches $V(k)$ und sollte damit alle in der Praxis eingesetzten $V(k)$ umfassen.

22 Mit 'kompliziert' ist hier gemeint, daß sich $V(k)$ aus einer sehr großen Anzahl gegenüberliegender Oberflächenstücke zusammensetzt, so daß die Berechnung von c_x, c_y und c_z entsprechend langwierig ist.

zwei Probleme. Das erste Problem betrifft die Wahl von ε. Für eine möglichst genaue Berechnung von c_x, c_y und c_z sollte es möglichst klein sein, wobei jedoch auf die jeweilige Genauigkeit der verwendeten Fließkommazahlen geachtet werden muß. Im allgemeinen ist ein Wert von ε im Bereich von $10^{-8} \cdot b_{x,y,z}$ ausreichend. Das zweite Problem ist schwerwiegender. Wenn das Potential an einem Ort $\mathbf{r}$ bestimmt wird, in dessen unmittelbarer Nähe sich eine der Punktladungen befindet, so kann wegen der begrenzten Genauigkeit der Fließkommazahlen der extrinsische Anteil von $\Phi(\mathbf{r})$ auf Grund des hohen Wertes von $\Phi(\mathbf{r})$ nicht korrekt bestimmt werden und kann im Extremfall sogar 0 werden. Aus diesem Grund müssen die Werte von x, y und z sorgfältig gewählt werden. Deshalb wird in der vorliegenden Arbeit die Bestimmung der Korrekturterme nach Gleichung C.11 durchgeführt.

D. Äquivalenz der CCB-Formulierungen

In diesem Abschnitt soll die Äquivalenz zwischen der in dieser Arbeit verwendeten Formulierung der CCB-Methode und der i.a. angegebenen Form [65] gezeigt werden. Zuerst wird die in Abschnitt 6.3 angegebene und am Beispiel von Propan vorgestellte Formulierung in einer mathematisch präzisen Form dargestellt. Dazu wird zuerst $k_1 = 1$ für die Insertion des ersten Fragmentes gesetzt[1], so daß c jetzt wie folgt geschrieben werden kann:

$$c = \frac{1}{k_{N_F}} \prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{1}{c_j} \tag{D.1}$$

N_F ist die Anzahl der Fragmente im Molekül und k_{N_F} die Anzahl der insertierten Konformationen des letzten Fragmentes. Damit ergibt sich der Ausdruck für das exzess-chemische Potential $\mu_{i,ex}$ zu:

$$\mu_{i,ex} = -k_B T \ln \left[\frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} c \exp\left(\frac{-E_l}{k_B T} \right) \right] \tag{D.2}$$

N_i ist die Anzahl der durchgeführten Insertionen[2]. Mit der Definition von c und E_l

$$E_l = E_{N_F,l} + \sum_{j=1}^{N_F-1} E_j \tag{D.3}$$

ergibt sich:

$$\begin{aligned} \exp\left(\frac{-\mu_{i,ex}}{k_B T} \right) &= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} \left(\frac{1}{k_{N_F}} \prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{1}{c_j} \right) \exp\left(\frac{-E_{N_F,l} - \sum_{j=1}^{N_F-1} E_j}{k_B T} \right) \\ &= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} \left[\frac{1}{k_{N_F}} \prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{1}{c_j} \exp\left(\frac{-E_j}{k_B T} \right) \right] \exp\left(\frac{-E_{N_F,l}}{k_B T} \right) \end{aligned} \tag{D.4}$$

1 k_l gibt die Anzahl der erzeugten Positionen bzw. Konformationen des l–ten Fragmentes an. Damit ergibt sich c_1 dann zu 1.

2 Dabei ist eine Insertion als Durchführung aller in Kapitel 6.3 Schritte definiert, wobei das Molekül dabei jedoch in k_{N_F} verschiedenen Konformationen insertiert wird.

Wird die Definition von c_j

$$c_j = \frac{k_j w_{j,l}}{W_j} = \frac{k_j}{W_j} \exp\left(\frac{-E_j}{k_B T}\right) \tag{D.5}$$

mit l als Index der im Schritt j gewählten Konformation in Gleichung D.4 eingesetzt, so resultiert:

$$\begin{aligned}
\exp\left(\frac{-\mu_{i,ex}}{k_B T}\right) &= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} \left[\frac{1}{k_{N_F}} \prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{W_j}{k_j} \exp\left(\frac{E_j}{k_B T}\right) \exp\left(\frac{-E_j}{k_B T}\right)\right] \exp\left(\frac{-E_{N_F,l}}{k_B T}\right) \\
&= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} \left(\frac{1}{k_{N_F}} \prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{W_j}{k_j}\right) \exp\left(\frac{-E_{N_F,l}}{k_B T}\right) \\
&= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \left(\prod_{j=1}^{N_F-1} \frac{W_j}{k_j}\right) \left[\frac{1}{k_{N_F}} \sum_{l=1}^{k_{N_F}} \exp\left(\frac{-E_{N_F,l}}{k_B T}\right)\right] \\
&= \frac{1}{N_i} \sum_{N_i} \left(\prod_{j=1}^{N_F} \frac{W_j}{k_j}\right) = \left\langle \prod_{j=1}^{N_F} \frac{W_j}{k_j} \right\rangle \quad \textit{q.e.d.}
\end{aligned} \tag{D.6}$$

Dabei wurde die die Definition die Definition von W_j

$$W_j = \sum_{l=1}^{k_j} \exp\left(\frac{-E_{j,l}}{k_B T}\right) \tag{D.7}$$

beim Übergang von der vorletzten zur letzten Zeile in Gleichung D.6 ausgenutzt. Es soll an dieser Stelle erwähnt werden, daß die Ausgangsgleichung D.2 beim in der vorliegenden Arbeit verwendeten Histogramm–Verfahren nur angenähert wird, wobei die Güte der Annäherung mit kleiner werdender Histogrammbreite ΔE besser wird. In der Praxis ist jedoch nicht mit signifikanten Abweichungen zu rechnen.

E. Erzeugung Boltzmann-gewichteter Konformationen

Bei der CCB-Methode (siehe Abschnitt 6.3) müssen Boltzmann-gewichte Konformationen des zu insertierenden Moleküls erzeugt werden. Hier soll kurz beschrieben werden, wie dies zu erreichen ist und zwar am Beispiel der gewichteten Auswahl eines Diederwinkels. Dazu wird zuerst die intramolekulare Energie $E_{\phi,i}$ für k Diederwinkel berechnet, wobei die einzelnen Diederwinkel ϕ_i zwischen 0 und 2π gleichverteilt sein sollen:

$$\phi_i = \frac{2\pi k}{i-1} \tag{E.1}$$

Nun wird für jeden Winkel i der Faktor f_i bestimmt, der proportional zur Wahrscheinlichkeit ist, mit der der Winkel ϕ_i auftreten wird:

$$f_i = \exp\left(\frac{-E_i}{k_B T}\right) \tag{E.2}$$

Anschließend werden die Faktoren $f_{sum,i}$ berechnet:

$$f_{sum,i} = \sum_{j=1}^{i} f_j = f_{sum,i-1} + f_i \qquad \text{mit } f_{sum,0} = 0 \tag{E.3}$$

Nun kann ein Diederwinkel gemäß der Boltzmann-Verteilung dadurch zufällig ausgesucht werden, daß eine gleichverteilte Zufallszahl p im Bereich $[0, f_{sum,k}[$ erzeugt wird und der Index i bestimmt wird, so daß $f_{sum,i-1} \leq p < f_{sum,i}$ ist. Dies wird zweckmäßigerweise über eine binäre Suche implementiert (siehe z.B. [278]).

Um eine kontinuierliche Diederwinkelverteilung zu erhalten, wird in dieser Arbeit eine weitere Zufallsvariable p_2 im Bereich $[0, 1[$ erzeugt und der Diederwinkel errechnet sich durch:

$$\phi = \phi_i + \frac{2\pi}{k}(p - 0.5) \tag{E.4}$$

Die hierdurch gewährleistete Annäherung an die echte Diederwinkelverteilung wird besser mit steigendem k. In dieser Arbeit wurde $k = 36$ verwendet, da für diesen Wert die Abweichungen der diskretisierten Verteilung von der kontinuierlichen i.a. kleiner 5% sind.

Literaturverzeichnis

[1] H.-J. Böhm, G. Klebe und H. Kubinyi: *Wirkstoffdesign*. Spektrum Akademischer Verlag, 1996.

[2] X. Peng, A. Lonas und J. Jonas: *High Pressure ^{2}H-NMR Study of the Order and Dynamics of Selectively Deuterated Dipalmitoyl Phosphatidylcholine in Multilamellar Aqueous Dispersions*. Biophys. J., 68:1137–1144, 1995.

[3] S. Pedersen, K. Jorgensen, T. R. Baekmark und O. G. Mouritsen: *Indirect Evidence for Lipid-Domain Formation in the Transition Region of Phospholipid Bilayers by Two-Probe Fluorescence Energy Transfer*. Biophys. J., 71(554-560), 1996.

[4] C. Czeslik: *Röntgen- und Neutronenbeugung zur Aufklärung mesoskopischer Lipidstrukturen*. Doktorarbeit, Universität Dortmund, 1997.

[5] R. Jerala, P. F. F. Almeida und R. L. Biltonen: *Simulation of the Gel-Fluid Transition in a Membrane Composed of Lipids with Two Connected Alkyl Chains: Application of a Dimer-Move Step*. Biophys. J., 71:609–615, 1996.

[6] J. F. Nagle: *Area/lipid of bilayers from NMR*. Biophys. J., 64:1476–1481, 1993.

[7] J. F. Nagle, R. Zhang, S. Tristam-Nagle, W. Sun, H. I. Petrache und R. M. Suter: *X-Ray Structure Determination of Fully Hydrated L_α Phase Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayers*. Biophys. J., 70:1419–1431, 1996.

[8] U. S. Government: *The high performance computing act of 1991*, 1991.

[9] O. Edholm, H. J. C. Berendsen und P. van der Ploeg: *Conformational entropy of a bilayer membrane derived from a molecular dynamics simulation*. Mol. Phys., 48(2):379–388, 1983.

[10] P. van der Ploeg und H. J. C. Berendsen: *Molecular dynamics of a bilayer membrane*. Mol. Phys., 49(1):233–248, 1983.

[11] T. Husslein, D. M. Newns, P. C. Pattnaik, Q. Zhong, P. B. Moore und M. L. Klein: *Constant pressure and temperature molecular-dynamics simulation of the hydrated diphytanolphosphatidylcholine lipid bilayer*. J. Chem. Phys., 109(7):2826–2832, 1998.

[12] M. HYVÖMEM, M. ALA-KORPLEA, J. VAARA, T. T. RANTALA und J. JIKISAARI: *Effects of two double bonds on the hydrocarbon interior of a phospholipid bilayer*. Chem. Phys. Lett., 246:300–306, 1995.

[13] J. J. L. CASCALES, J. G. DE LA TORRE, S. J. MARRINK und H. J. C. BERENDSEN: *Molecular dynamics simulation of a charged biological membrane*. J. Chem. Phys., 194(7):2713–2720, 1996.

[14] J. J. L. CASCALES, H. J. C. BERENDSEN und J. G. DE LA TORRE: *Molecular Dynamics Simulation of Water between Two Charged Layers of Dipalmitoylphosphatidylserine*. J. Phys. Chem., 100:8621–8627, 1996.

[15] K. TU, D. J. TOBIAS, K. BLASIE und M. L. KLEIN: *Molecular Dynamics Investigations of the Structure of a Fully Hydrated Gel-Phase Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer*. Biophys. J., 70:595–608, 1996.

[16] R. M. VENABLE, B. R. BROOKS und R. W. PASTOR: *Molecular dynamics simulations of gel ($L_{\beta l}$) phase lipid bilayers in constant pressure and constant surface area ensembles*. J. Chem. Phys., 112(10):4822–4832, 2000.

[17] H. HELLER, M. SCHAEFER und K. SCHULTEN: *Molecular Dynamics Simulation of a Bilayer of 200 Lipids in the Gel and in the Liquid-Crystal Phases*. J. Phys. Chem., 97:8343–8360, 1993.

[18] M. S. P. SANSOM, G. R. SMITH, C. ADCOCK und P. C. BIGGIN: *The Dielectric Properties of Water within Model Transbilayer Pores*. Biophys. J., 73:2404–2415, 1997.

[19] K. V. DAMADARAN und K. M. MERZ, JR.: *Interaction of the Fusion Inhibiting Peptide Carbobenzoxy-D-Phe-L-Phe-Gly with N-Methyldioleoylphosphatidylethanolamine Lipid Bilayers*. J. Am. Chem. Soc., 117:6561–6571, 1995.

[20] C. SHELDAHL und S. C. HARVEY: *Molecular Dynamics on a Model for Nascent High-Density Lipoprotein: The Role of Salt Bridges*. Biophys. J., 76:1190–1198, 199.

[21] L. SHEN, D. BASSOLINO und T. STOUCH: *Transmembrane Helix Structure, Dynamics, and Interactions: Multi-Nanosecond Molecular Dynamics Simulations*. Biophys. J., 73:3–20, 1997.

[22] T. B. WOOLF: *Molecular Dynamics of Individual α-Helices of Bacteriorhodopsin in Dimyristoyl Phosphatidylcholine. I. Structure and Dynamics*. Biophys. J., 73:2376–2392, 1997.

[23] S. Bernèche, M. Nina und B. Roux: *Molecular Dynamics Simulation of Melittin in a Dimyristoylphosphatidylcholine Bilayer Membrane*. Biophys. J., 75:1603–1618, 1998.

[24] S.-W. Chiu, S. Subramaniam und E. Jakobsson: *Simulation Study of a Gramicidin/Lipid Bilayer System in Excess Water and Lipid. I. Structure of the Molecular Complex*. Biophys. J., 76:1929–1938, 1999.

[25] S.-W. Chiu, S. Subramaniam und E. Jakobsson: *Simulation Study of a Gramicidin/Lipid Bilayer System in Excess Water and Lipid. II. Rate and Mechanism of Water Transport*. Biophys. J., 76:1939–1950, 1999.

[26] D. P. Tieleman, H. J. C. Berendsen und M. S. P. Sansom: *An Alamethicin Channel in a Lipid Bilayer: Molecular Dynamics Simulations*. Biophys. J., 76:1757–1769, 199.

[27] J.-H. Lin und A. Baumgärtner: *Stability of a Melittin Pore in a Lipid Bilayer: A Molecular Dynamics Study*. Biophys. J., 78:1714–1724, 2000.

[28] M. Bachar und O. M. Becker: *Protein-Induced Membrane Disorder: A Molecular Dynamics Study of Melittin in a Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer*. Biophys. J., 78:1359–1375, 2000.

[29] K. Tu, M. L. Klein und D. J. Tobias: *Constant-Pressure Molecular Dynamics Investigation of Cholesterol Effects in a Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer*. Biophys. J., 75:2147–2156, 1998.

[30] A. J. Robinson, W. G. Richards, P. J. Thomas und M. M. Hann: *Behaviour of Cholesterol and Its Effect on Head Group and Chain Conformations in Lipid Bilayers: A Molecular Dynamics Study*. Biophys. J., 68:164–170, 1995.

[31] A. M. Smondyrev und M. L. Berkowitz: *Structure of Diplalmitoylphosphatidylcholine/Cholesterol Bilayer at Low and High Cholesterol Concentrations: Molecular Dynamics Simulation*. Biophys. J., 77:2075–2089, 1999.

[32] R. R. Gabdoulline, G. Vanderkooi und C. Zheng: *Compariosn of Structures of Dimyristoylphosphatidylcholine in the Presence and Absence of Cholesterol by Molecular Dynamics Simulations*. J. Phys. Chem., 100:15942–15946, 1996.

[33] U. A. van der Heide und Y. K. Levine: *A computer simulation study of probe molecule behaviour in lipid bilayer systems*. Mol. Phys., 83(6):1251–1264, 1994.

[34] R. W. Pastor und S. E. Feller: *Time Scales of Lipid Dynamics and Molecular Dynamics*. In: J. K. Merz und B. Roux (Hrsg.): *Biological Membranes*, Kapitel 4, Seiten 105–123. Birkhäuser, 1996.

[35] S. TOXVAERD: *Molecular dynamics calculation of the equation of state of alkanes*. J. Chem. Phys., 93(6):4290–4295, 1990.

[36] H. HELLER: *Simulation einer Lipidmembran auf einem Parallelrechner*. Doktorarbeit, Technische Universität München, 1994.

[37] M. BERKOWITZ und J. A. MCCAMMON: *Molecular Dynamics with stochastic boundary conditions*. Chem. Phys. Lett., 90(3):215–217, 1982.

[38] A. BRÜNGER, C. L. BROOKS III und M. KARPLUS: *Stochastic Boundary Conditions for Molecular Dynamics Simulations of ST2 Water*. Chem. Phys. Lett., 105(5):495–500, 1984.

[39] A. J. ROBINSON, W. G. RICHARDS, P. J. THOMAS und M. M. HANN: *Head Group and Chain Behaviour in Biological Membranes: A Molecular Dynamics Computer Simulation*. Biophys. J., 67:2345–2354, 1994.

[40] U. ESSMANN, L. PERERA, M. L. BERKOWITZ, T. DARDEN, H. LEE und L. G. PEDERSEN: *A smooth particle mesh Ewald method*. J. Chem. Phys., 103(19):8577–8593, 1995.

[41] L. GREENGARD: *The Rapid Evaluation of Potential Fields in Particle Systems*. MIT Press, Cambridge, MA, 1988.

[42] L. GREENGARD und V. ROKHLIN: *A Fast Algorithm for Particle Simulations*. J. Comp. Phys., 73:325–348, 1987.

[43] L. GREENGARD und V. ROKHLIN: *On the efficient implementation of the Fast Multipole Algorithm*. Technischer Bericht, Dept. of Computer Science, Yale University, New Haven, CT, 1988.

[44] H. GRUBMÜLLER, H. HELLER, A. WINDENUTH und K. SCHULTEN: *Generalized Verlet Algorithm for efficient Molecular Dynamics Simulations with Long-Range Interactions*. Mol. Sim., 6:121–142, 1991.

[45] R. ZHOU und B. J. BERNE: *A new molecular dynamics method combining the reference system propagator algorithm with a fast multipole method for simulation proteins and other complex systems*. J. Chem. Phys., 103(21):9444–9459, 1995.

[46] F. FIGUERIDO, R. M. LEVY, R. ZHOU und B. J. BERNE: *Large scale simulation of macromolecules in solution: Combining the periodic fast multipole method with multiple time step integrators*. J. Chem. Phys., 106(23):9835–9849, 1997.

[47] P. PROCACCI und M. MARCHI: *Taming the Ewald sum in molecular dynamics simulations of solvated proteins via a multiple time step algorithm*. J. Chem. Phys., 104(8):3003–3012, 1996.

[48] T. KERDCHAROEN, K. R. LIEDL und B. M. RODE: *Bidirectional Molecular Dynamics: Interpretation in Terms of a Modern Formulation of Classical Mechanics*. J. Comp. Chem., 17(3):1564–1570, 1996.

[49] S. TOYODA, H. MIYAGAWA, H. KITAMURA, T. AMISAKI, E. HASHIMOTO, H. IKEDA, A. KUSUMI und N. MIYAKAWA: *Development of MD Engine: High-Speed Accelerator with Parallel Processor Design for Molecular Dynamics Simulations*. J. Comp. Chem., 20(2):185–199, 1999.

[50] S. W. CHIU, E. JAKOBSSON, S. SUBRAMANIAM und H. L. SCOTT: *Combined Monte Carlo and Molecular Dynamics Simulation of Fully Hydrated Dioleyl and Palmitoyl Phosphatidylcholine Lipid Bilayers*. Biophys. J., 77:2462–2469, 1999.

[51] S. W. CHIU, M. M. CLARK, E. JAKOBSSON, S. SUBRAMANIAM und H. L. SCOTT: *Application of Combined Monte Carlo and Molecular Dynamics Method to Simulation of Dipalmitoyl Phosphatidylcholine Lipid Bilayers*. J. Comp. Chem., 20(11):1153–1164, 1999.

[52] H. E. ALPER, D. BASSOLINO und T. R. STOUCH: *Computer simulation of a phospholipid monolayer-water system: The influence of long range forces on water structure and dynamics*. J. Chem. Phys., 98(12):9798–9807, 1993.

[53] R. ELBER, A. ROITBERG, C. SIMMERLING, R. GOLDSTEIN, H. LI, G. VERKHIVKER, C. KEASAR, J. ZHANG und A. ULITSKY: *MOIL: A program for simulations of macromolecules*. Comp. Phys. Comm., 91:159–189, 1995.

[54] D. ROCCATANO, R. BIZZARRI, G. CHILLEMI, N. SANNA und A. DI NOLA: *Development of a Parallel Molecular Dynamics Code on SIMD Computers: Algorithm for Use Of Pair List Criterion*. J. Comp. Chem., 19(7):685–694, 1998.

[55] P. BALLESTRERO, P. BAGLIETTO und C. RUGGIERO: *Molecular Dynamics for Proteins: Performance Evaluation on Massively Parallel Computers Based on Mesh Networks Using a Space Decomposition Approach*. J. Comp. Chem., 17(4):469–475, 1996.

[56] J. J. VINCENT und K. M. MERZ, JR.: *A Highly Portable Parallel Implementation of Amber4 Using the Message Passing Interface Standard*. J. Comp. Chem., 16(1), 1995.

[57] K.-T. LIM, S. BRUNETT, M. IOTOV, R. B. MCCLURG, N. VAIDEHI, S. DASGUPTA, S. TAYLOR und W. A. GODDARD III: *Molecular Dynamics for Very Large Systems on Massively Parallel Computers: The MPSim Program*. J. Comp. Chem., 18(4):501–521, 1997.

[58] J. F. LEATHRUM, JR. und J. A. BOARD, JR.: *The Parallel Fast Multipole Algorithm in Three Dimensions*. Technischer Bericht TR92-001, Duke University, Department of Electrical Engineering, 1992.

[59] H. SCHWICHTENBERG, G. WINTER und H. WALLMEIER: *Acceleration of molecular mechanic simulation by parallelization and fast multipole techniques*. Parall. Comp., 25:535–546, 1999.

[60] M. F. CROWLEY, T. A. DARDEN, T. E. CHEATHAM III und D. W. DEERFIELD II: *Adventures in Improving the Scaling and Accuracy of a Parallel Molecular Dynamics Program*. J. Supercomp., 11:255–278, 1997.

[61] A. MCDONOUGH, A. PANJKOV, S. RUSSO und I. K. SNOOK: *Implementation of a molecular dynamics simulation on a transputer array in parallel C*. Comp. Phys. Comm., 103:157–169, 1997.

[62] D. J. BECKER, T. STERLING, D. SAVARESE, J. E. DORBAND, U. A. RANAWAKE und C. V. PACKER: *BEOWULF: A parallel workstation for scientific computing*. In: *Proceedings of the 1995 International Conference on Parallel Processing (ICPP)*, Seiten 11–14, 1995.

[63] A. R. LEACH: *Molecular Modelling — Principles and Applications*. Longman, 1996.

[64] K. HEINZIGER: *Computer Modelling of Fluids, Polymers and Solids*. Kluwer Academic Publisher, Netherlands, 1990.

[65] D. FRENKEL und B. SMIT: *Understanding Molecular Simulation – From Algorithms to Applications*. Academic Press, San Diego, 1996.

[66] M. P. ALLEN und D. J. TILDESLEY: *Computer Simulations of Liquids*. Claredon Press, Oxford, 1987.

[67] W. F. VAN GUNSTEREN und H. J. C. BERENDSEN: *Moleküldynamik-Computersimulationen: Methodik, Anwendungen und Perspektiven in der Chemie*. Angewandte Chemie, 102:1021–1055, 1990.

[68] R. CAR und M. PARINELLO: *Unified Approach for Molecular Dynamics and Density-Functional Theory*. Phys. Rev. Lett., 55(22):2471–2474, 1985.

[69] R. L. GRAHAM, D. E. KNUTH und O. PATASHNIK: *Concrete Mathematics – A Foundation for Computer Science*. Addison-Wesley Publishing Company, 1989.

[70] B. R. BROOKS, R. E. BRUCCOLERI, B. D. OLAFSON, D. J. STATES, S. SWAMINATHAN und M. KARPLUS: *CHARMM: A Programm for Macromolecular Energy, Minimization, and Dynamics Calculations*. J. Comp. Chem., 4(2):187–217, 1983.

[71] J. Smith und M. Karplus: *Empirical Force Field Study of Geometries and Conformational Transitions of Some Organic Molecules.* : Am. Chem. Soc., 114(3):801–812, 1992.

[72] W. D. Cornell, P. Cieplak, C. I. Bayly, I. R. Gould, K. M. Merz, Jr., D. M. Fergusson, D. C. Spellmeyer, T. Fox, J. W. Caldwell und P. A. Kollman: *A second generation force field for the simulation of proteins, nucleic acids and organic molecules.* J. Am. Chem. Soc., 117:5179–5197, 1995.

[73] G. Humer, L. R. Pratt, A. E. García und S. Garde: *Reply to Comment on "Electrostatic Potentials and Free Energies of Solvation of Polar and Charged Molecules".* J. Phys. Chem. B, 102:3841–3843, 1998.

[74] J. Åqvist und T. Hansson: *Analysis of Electrostatic Potential Truncation Schemes in Simulations of Polar Solvents.* J. Phys. Chem. B, 102:3837–3840, 1998.

[75] Y. N. Vorobjev und J. Hermans: *A Critical Analysis of Methods of Calculation of a Potential in Simulated Polar Liquids: Strong Arguments in Favour of "Molecule-Based" Summation and of Vacuum Boundary Conditions in Ewald Summation.* J. Phys. Chem. B, 103:10234–10242, 199.

[76] T. Darden, D. Pearlman und L. G. Pedersen: *Ionic charging free energies: Spherical versus periodic boundary conditions.* J. Chem. Phys., 109(24):10921–10935, 1998.

[77] O. Steinhauser: *Reaction field simulation of water.* Mol. Phys., 45:335–348, 1982.

[78] I. G. Tironi, R. Sperb, P. E. Smith und W. F. van Gunsteren: *A generalized reaction field method for molecular dynamics simulations.* J. Chem. Phys., 102(13):5451–5459, 1995.

[79] J. E. Roberts und J. Schnitker: *Boundary Conditions in Simulations of Aqueous Ionic Solutions: A Systematic Study.* J. Phys. Chem., 99:1322–1331, 1995.

[80] H. Dufner, S. M. Kast, J. Brickmann und M. Schlenkrich: *Ewald Summation Versus Direct Summation of Shifted-Force Potentials for the Calculation of Electrostatic Interactions in Solids: A Quantitative Study.* J. Comp. Chem., 18(5):660–676, 1997.

[81] E. L. Pollock und J. Glosli: *Comments on P^3M, FMM and the Ewald method for large periodic Coulombic systems.* Comp. Phys. Comm., 95:93–110, 1996.

[82] A. Y. Toukmaji und J. A. Board: *Ewald summation techniques in perspective: a survey.* Comp. Phys. Comm., 95:73–92, 1996.

[83] P. H. HÜNENBERGER und J. A. MCCAMMON: *Effect of artificial periodicity in simulations of biomolecules under Ewald boundary conditions: a continuum electrostatics study*. Biophys. Chem., 78:69–88, 1999.

[84] P. P. EWALD: *Die Berechnung optischer und elektrostatischer Gitterpotential*. Ann. Phys., 64:253–287, 1921.

[85] M. W. DEEM, J. M. NEWSAM und S. K. SINHA: *The h = 0 Term in Coulomb Sums by the Ewald Transformation*. J. Phys. Chem., 94:8356–7359, 1990.

[86] D. FINCHAM: *Optimisation of the Ewald sum*. CCP5 Info Quart., 38, 1993.

[87] J. COOLEY und O. TUKEY: *An Algorithm for the Machine Calculation of Complex Fourier Series*. Math. Comp., 19:297–301, 1965.

[88] R. W. HOCHNEY und J. W. EASTWOOD: *Computer Simulations using Particles*. IOP Publishing, Bristol and Philadelphia, 1998.

[89] J. V. L. BECKERS, C. P. LOWE und S. W. DE LEEUW: *An Iterative PPM Method For Simulating Coulombic Systems on Distributed Memory Parallel Computers*. Mol. Sim., 20:369–383, 1998.

[90] T. A. DARDEN, D. M. YORK und L. G. PEDERSEN: *Particle mesh Ewald: an* $N \log(N)$ *method for Ewald sums in large systems*. J. Chem. Phys., 98(12):10089–10092, 1993.

[91] H. J. C. BERENDSEN, J. P. M. POSTMA, W. F. VAN GUNSTEREN, A. DINOLA und J. R. HAAK: *Molecular dynamics with coulping to an external bath*. J. Chem. Phys., 81(8):3684–3690, 1984.

[92] S. NOSÉ: *Constant Temperature Molecular Dynamics Methods*. Prog. Theo. Phys. Suppl., 103:1–46, 1991.

[93] S. H. WHITE: *Small Phospholipid vesicles: Internal pressure, surface tension and surface free energy*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 77(4048-4050), 1980.

[94] D. E. KNUTH: *Big omicron, big omega and big theta*. ACM SIGACT News, 8(2):18–23, 1976.

[95] A. M. SMONDYREV und M. L. BERKOWITZ: *United Atom Force Field for Phospholipid Membranes: Constant Pressure Molecular Dynamics Simulation of a Dipalmitoylphosphatidylcholine/Water System*. J. Comp. Chem., 20(5):531–545, 1999.

[96] T. R. STOUCH, K. B. WARD, A. ALTIERI und A. T. HAGLER: *Simulations of Lipid Crystals: Characterization of Potential Energy Functions and Parameters of Lecithin Molecules*. J. Comp. Chem., 12(8):1033–1046, 1991.

[97] W. L. Jorgensen und J. Tirado-Rives: *The OPLS Potential Functions for Proteins. Energy Minimizations for Crystals of Cyclic Peptides and Crambin*. J. Am. Chem. Soc., 110(6):1657–1666, 1988.

[98] M. Chhiba und G. Vergoten: *The SPASIBA force field of model compounds related to lipids of biomembranes*. J. Mol. Struct., 384:55–71, 1996.

[99] K. Tu, D. J. Tobias und M. L. Klein: *Constant Pressure and Temperature Molecular Dynamics Simulations of Crystals of the Lecithin Fragments: Glycerylphosphorylcholine and Dilaurylglyrecol*. J. Phys. Chem., 99:10035–10042, 1995.

[100] M. Schlenkrich, J. Brickmann, A. D. MacKerrel und M. Karplus: *An Empirical Potential Energy Function for Phospholipids: Criteria for Parameter Optimization and Applications*. In: K. Merz, Jr. und B. Roux (Hrsg.): *Biological Membranes*, Kapitel 2, Seiten 31–81. Birkhäuser, 1996.

[101] C. I. Bayly, P. Cieplak, W. D. Cornell und P. A. Kollman: *A well-behaved electrostatic potential based method using charge restraints for deriving atomic charges: The RESP model*. J. Phys. Chem., 97:10269–10280, 1993.

[102] M. J. Frisch, G. W. Trucks, H. B. Schlegela, P. M. W. Gill, B. G. Johnson, M. A. Robb, J. R. Cheeseman, T. Keith, G. A. Petersson, J. A. Montgomery, K. Raghavachari, M. A. Al-Laham, V. G. Zakrzewski, J. V. Ortiz, J. B. Foresman, J. Cioslowski, B. B. Stefanov, A. Nanayakkara, A. Challacombe, M. C. Y. Peng, P. Y. Ayala, W. Chen, M. W. Wong, J. L. Andres, E. S. Replogle, R. Gomperts, R. L. Martin, D. J. Fox, J. S. Binkley, D. J. Defrees, J. Baker, J. P. Stewart, M. Head-Gordon, C. Gonzalez und J. A. Pople: *Gaussian 94, Revision C.3*. Gaussian, Inc., Pittsburgh PA, 1995.

[103] F. Eikelschulte: *Quantenmechanische Berechnungen und Molekulardynamik Simulation des Flüssigkristalls 4-(trans-4′-Pentyl-Cyclohexyl)-Benzonitril (5PCH)*. Doktorarbeit, Universität Dortmund, 2000.

[104] J. Ryckaert, G. Ciccotti und H. J. C. Berendsen: *Numerical integration of the cartesian equations of motions of a system with constraints: Molecular dynamics of n-alkanes*. J. Comp. Phys., 23:327–341, 1977.

[105] J. Alejandre, D. J. Tildesley und G. A. Chapela: *Molecular dynamics simulation of the orthobaric densities and surface tension of water*. J. Chem. Phys., 102:4574–4583, 1995.

[106] H. J. C. Berendsen, J. R. Grigera und T. P. Straatsma: *The missing term in effective pair potentials*. J. Phys. Chem., 91:6269–6271, 1987.

[107] W. Shinoda, T. Fukada, S. Okazaki und I. Okada: *Molecular dynamics simulation of the dipalmitoylphosphatidylcholine (DPPC) lipid bilayers in the fluid phase using the Nosè-Parrinello-Rahman NPT ensemble*. Chem. Phys. Lett., 232:308–322, 1995.

[108] K. Tu, D. J. Tobias und M. L. Klein: *Constant Pressure and Temperature Molecular Dynamics Simulation of a Fully Hydrated Liquid Crystal Phase Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer*. Biophys. J., 69:2258–2262, 1995.

[109] W. Shinoda, N. Namiki und S. Okazaki: *Molecular dynamics study of a lipid bilayer: Convergence, structure and long-time dynamics*. J. Chem. Phys., 106(13):5731–5743, 1997.

[110] W. Shinoda und S. Okazaki: *A Voronoi analysis of lipid area fluctuation in a bilayer*. J. Chem. Phys., 109(4):1517–1521, 1998.

[111] W. Shinoda, M. Shimizu und S. Okazaki: *Molecular Dynamics Study on Electrostatic Properties of a Lipid Bilayer: Polarization, Electrostatic Potential, and the Effects on Structure and Dynamics of Water near the Interface*. J. Phys. Chem., 102:6647–6654, 1998.

[112] S.-W. Chui, M. Clark, V. Balaji, S. Subramaniam, H. L. Scott und E. Jakobsson: *Incorporation of Surface Tension into Molecular Dynamics Simulation of an Interface: A Fluid Phase Lipid Bilayer Membrane*. Biophys. J., 69:1230–1245, 1995.

[113] S. E. Feller und R. W. Pastor: *Constant surface tension simulation of lipid bilayers: The sensitivity of surface areas and compressibilities*. J. Chem. Phys., 111(3):1281–1287, 1999.

[114] S. E. Feller und R. W. Pastor: *On Simulation of Lipid Bilayers with an Applied Surface Tension: Periodic Boundary Conditions and Undulations*. Biophys. J., 71:1350–1355, 1996.

[115] S. E. Feller, Y. Zhang und R. W. Pastor: *Computer simulation of liquid/liquid interfaces. II. Surface tension-area dependence of a bilayer and monolayer*. J. Chem. Phys., 103(23):10267–10276, 1995.

[116] M. T. Hyvönen, T. T. Rantala und M. Ala-Korpela: *Structure and Dynamic Properties of Diunsaturated 1-Palmitoyl-2-Linoeoyl-sn-Glycero-3-Phosphatidylcholine Lipid Bilayer from Molecular Dynamics Simulation*. Biophys. J., 73:2907–2923, 1997.

[117] B. Roux: *Commentary: Surface tension of Biomembranes*. Biophys. J., 71:1346–1347, 1996.

[118] F. Jähnig: *What is the Surface Tension of a Lipid Bilayer Membrane*. Biophys. J., 71:1348–1349, 1996.

[119] R. C. McDonald und S. A. Simon: *Lipid Monolayer states and their relationships to bilayers*. Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 74:4089–4093, 1987.

[120] E. Lindahl und O. Edholm: *Spatial and energetic-entropic decomposition of surface tension in lipid bilayers from molecular dynamics simulations*. J. Chem. Phys., 113(9):3882–3893, 2000.

[121] H. Schindler und J. Seelig: *Deuterium Order Parameters in Relation to Thermodynamic Properties of a Phospholipid Bilayer. A Statistical Mechanical Interpretation*. Biochemistry, 14(11):2283–2287, 1975.

[122] R. L. Thurmond, S. W. Dodd und M. F. Brown: *Molecular areas of phospholipids as determined by ^{2}H-NMR spectroscopy*. Biophys. J., 59:108–113, 1991.

[123] E. Lindahl und O. Edholm: *Mesoscopic Undulations and Thickness Fluctuations in Lipid Bilayers from Molecular Dynamics Simulations*. Biophys. J., 79:426–433, 2000.

[124] E. Jakobsson, S. Subramaniam und H. L. Scott: *Strategic Issues in Molecular Dynamics Simulations of Membranes*. In: J. K. Merz und B. Roux (Hrsg.): *Biological Membranes*, Kapitel 4, Seiten 105–123. Birkhäuser, 1996.

[125] S. E. Feller, R. M. Venable und R. W. Pastor: *Computer Simulations of a DPPC Phospholipid Bilayer: Structural Changes as a Function of Molecular Surface Area*. Langmuir, 13:6555–6561, 1997.

[126] D. Paschek und A. Geiger: *MOSCITO 3.8*. Department of Physical Chemistry, University of Dortmund, 1998.

[127] H. E. Alper, D. Bassolino-Klimas und T. R. Stouch: *The limiting behaviour of water hydrating a phospholipid monolayer: A computer simulation study*. J. Chem. Phys., 99(7):5547–5559, 1993.

[128] C. Sagui und T. A. Darden: *Molecular Dynamics Simulations of Biomolecules: Long-Range Electrostatic Effects*. Ann. Rev. Biophys. Struct., 28:155–179, 1999.

[129] S. E. Feller, R. W. Pastor, A. Rojnuckarin, S. Bogusz und B. R. Brooks: *Effect of Electrostatic Force Truncation on Interfacial and Transport Properties of Water*. J. Phys. Chem., 100:17011–17020, 1996.

[130] M. J. Ruocco und G. G. Shipley. Biochim. Biophys. Acta, 691:309, 1982.

[131] Y. INOKO und T. MITSUI: *Structural parameters of dipalmitoyl phosphatidylcholine lamellar phases and bilayer phase transitions.* J. Phys. Soc. Jpn., 44:1918–1924, 1978.

[132] M. J. JANIAK, D. SMALL und G. G. SHIPLEY: *Nature of the Thermal pretransition of synthetic phospholipids: dimyristolyl- and dipalmitoyllecithin*. Biochemistry, 15:4575–4580, 1976.

[133] S. C. HARVEY, R. K. Z. TAN und T. E. CHEATHAM III: *The Flying Ice Cube: Velocity Rescaling in Molecular Dynamics Leads to Violation of Energy Equipartion*. J. Comp. Chem., 19(7):726–740, 1998.

[134] D. FUKUSHI, K. MAE und T. HONDA: *Two-Temperature Scaling for Molecular Dynamics Simulation at Constant Temperatur*. Jpn. J. Appl. Phys., 39:5014–5018, 2000.

[135] D. TIELEMAN und H. J. C. BERENDSEN: *Molecular dynamics simulations of a fully hydrated dipalmitoylphosphatidylcholine bilayer with different macroscopic boundary conditions and parameters*. J. Chem. Phys., 105(11):4871–4880, 1996.

[136] U. ESSMANN, L. PERERA und M. L. BERKOWITZ: *The Origin of the Hydration Interaction of Lipid Bilayers from MD Simulation of Diplamitoylphosphatidylcholine Membranes in Gel and Liquid Crystalline Phases*. Langmuir, 11:4519–4531, 1995.

[137] L. PERERA, U. ESSMANN und M. L. BERKOWITZ: *Role of Water in the Hydration Force Acting between Lipid Bilayers*. Langmuir, 12:2625–2629, 1996.

[138] T. R. STOUCH und D. BASSOLINO: *Movement of Small Molecules in Lipid Bilayers: Molecular Dynamics Simulation Studies*. In: K. MERZ, JR. und B. ROUX (Hrsg.): *Biological Membranes*, Seiten 255–277. Birkhäuser, Boston, 1996.

[139] T. R. STOUCH: *Lipid Membrane Structure and Dynamics Studied by All-Atom Molecular Dynamics Simulations of Hydrated Phospholipid Bilayers*. Mol. Sim., 10(2-6):335–362, 1993.

[140] A. M. SMONDYREV und M. L. BERKOWITZ: *Molecular dynamics simulation of fluorination effects on a phospholipid bilayer*. J. Chem. Phys., 111(21):9864–9870, 1999.

[141] S.-J. MARRINK, M. BERKOWITZ und H. J. C. BERENDSEN: *Molecular Dynamics Simulation of a Membrane/Water Interface: The Ordering of Water and Its Relation to the Hydration Force*. Langmuir, 9:3122–3131, 1993.

[142] U. ESSMANN und M. L. BERKOWITZ: *Dynamical Properties of Phospholipid Bilayers from Computer Simulation*. Biophys. J., 76:2081–2089, 1999.

[143] W. H. PRESS, S. A. TEUKOLSKY, W. T. VETTERLING und B. P. FLANNERY: *Numerical Recipes in C – The Art of Scientific Computing*. Cambridge University Press, 2. Auflage, 1992.

[144] J.-P. DOULIEZ, A. LÉONARD und E. J. DUFOURC: *Restatement of Order Parameters in Biomembranes: Caculation of C-C Bond Order Parameters from C-D Quadrupolar Splittings*. Biophys. J., 68:1727–1739, 1995.

[145] A. M. SMONDYREV und M. L. BERKOWITZ: *Molecular dynamics study of Sn-1 and Sn-2 chain conformations in palmitoylphosphatidylcholine membranes*. J. Chem. Phys., 110(8):3981–3985, 1999.

[146] H. I. PETRACHE, K. TU und J. F. NAGLE: *Analysis of Simulated NMR Order Parameters for Lipid Bilayer Structure Determination*. Biophys. J., 76:2479–2487, 1999.

[147] J. P. DOULIEZ, A. FERRARINI und E. J. DUFOURC: *On the relationship between C-C and C-D order parameters and its use for studying the conformation of lipid acyl chains in biomembranes*. J. Chem. Phys., 109(6):2513–2518, 1998.

[148] L. SENAK, D. MOORE und R. MENDELSOHN: *CH_2 Wagging Progression as IR Probes of Slightly Disordered Phospholipid Acyl Chain States*. J. Phys. Chem., 96(6):2749–2754, 1992.

[149] R. MENDELSOHN, M. A. DAVIES, H. F. SCHUSTER, Z. XU und R. BITMAN: *CD_2 Rocking Modes as Quantitative Infrared Probes of One-, Two- und Three-Bond Confornational Disorder in Dipalmitoylphosphatidylcholine and Dipalmitoylphosphatidylcholine/Cholesterol Mixtures.* Biochemistry, 30:8558–8563, 1991.

[150] L. SENAK, M. A. DAVIES und R. MENDELSOHN: *A Quantitative IR Study of Hydrocarbon Chain Conformation in Alkanes and Phospholipids: CH_2 Wagging Modes in Disordered Bilayer and H_{II} Phases*. J. Phys. Chem., 95(6):2565–2571, 1991.

[151] H. L. CASAL und R. N. MCELHANEY: *Quantitative Determination of Hydrocarbon Chain Conformation Order in Bilayers of Saturated Phosphatidylcholines of Various Chain Lengths by Fourier Transform Infrared Spectroscopy*. Biochemistry, 29:5423–5427, 1990.

[152] R. H. PEARSON und I. PASCHER: *The molecular structure of lecithin dihydrate*. Nature, 281:499–501, 1979.

[153] E. J. DOFOURC, C. MAYER, J. STOHRER, G. ALTHOFF und G. KOTHE: *Dynamics of phosphate head groups in biomembranes — Comprehensive analysis using phosphorus-31 nuclear magnetic resonance lineshape and relaxation time measurements*. Biophys. J., (61), 1992.

[154] C. W. Bunn: *The crystal structure of long-chain paraffin hydrocarbons*. Trans. Faraday Soc., 35:482–491, 1939.

[155] D. A. Pink, M. Belaya, V. Levadny und B. Quinn: *A Model Of Polar Group Statics in Lipid Bilayers and Monolayers*. Langmuir, 13:1701–1711, 1997.

[156] D. A. McQuarrie: *Statistical Mechanics*. Harper & Row, 1976.

[157] S. O. Smith, I. Kustanovich, S. Bhamaidipati, A. Salmon und J. A. Hamilton: *Interfacial Conformation of Dipalmitoylglycerol and Dipalmitoylphosphatidylcholine in Phospholipid Bilayers*. Biochemistry, 31:11660–11664, 1992.

[158] A. Arora und C. M. Gupta: *Glycerol backbone conformation in phosphatidylcholines is primarily determined by the intramolecular stacking of the vicinally arranged acyl chains*. Biochim. Biophys. Acta, 1324:47–60, 1997.

[159] H. Hauser, I. Pacher und S. Sundell: *Preferred Conformation and Dynamics of the Glycerol Backbone in Phospholipids. An NMR and X-ray Single-Crystal Analysis*. Biochemistry, 27(9166-9174), 1988.

[160] A. Blume, W. Hübner und G. Messner: *Fourier Transform Infrared Spectroscopy of ^{13}C=O-Labeled Phospholipids — Hydrogen Bonding to Carbonyl Groups*. Biochemistry, 27(21):8239–8249, 1988.

[161] A. Geiger, F. H. Stillinger und A. Rahman: *Apects of the percolation process for hydrogen-bond networks in water*. J. Chem. Phys., (88), 1979.

[162] A. Geiger und H. E. Stanley: *Low-density "patches" in the hydrogen-bond network of liquid water: Evidence from molecular-dynamics computer simulations*. Phys. Rev. Lett., 49:1749–1752, 1982.

[163] H. E. Stanley, R. L. Blumenberg und A. Geiger: *Gelation models of hydrogen bond networks in liquid water*. Phys. Rev. B, 28:1626–1629, 1983.

[164] A. Geiger, P. Mausbach, J. Schnitker, R. L. Blumenberg und H. E. Stanley: *Structure and dynamics of the hydrogen bond network in water by computer simulations*. J. Phys. Collq., 45:C7–13–C7–30, 1984.

[165] R. L. Blumberg, H. E. Stanley, A. Geiger und P. Mausbach: *Connectivity of hydrogen bonds in water*. J. Chem. Phys., 80:5230–5241, 1984.

[166] A. Geiger und P. Mausbach: *Molecular dynamics simulation studies of the hydrogen bond network in water*. In: *Hydrogen-Bonded Liquids*, ASI, Seiten 171–183. Kluwer Academic Publishers, 1991.

[167] D. H. PASCHEK: *Molekulardynamische Simulation der hydrophoben Hydratation nichtionischer Tenside*. Doktorarbeit, Universität Dortmund, 1998.

[168] T. J. MCINTOSH und S. A. SIMON: *Contributions of hydration and steric (entropic) pressures to the interactions between phosphatidylcholine bilayers: experiments with the subgel phase*. Biochemistry, 32:8347–8384, 1993.

[169] K. GAWRISCH, D. RUSTON, J. ZIMMERBERG, V. A. PARSEGIAN, R. P. RAND und N. FULLER: *Membrane dipole potentials, hydration forces and the ordering of water at membrane surfaces*. Biophys. J., 61:1213–1223, 1992.

[170] R. F. FLEWELLING und W. I. HUBBEL: *The Membrane Dipole Potential in a Total Membrane Potential Model*. Biophys. J., 49:541–552, 1986.

[171] S. KÖNIG, T. M. BAYERL, G. CODDENS, D. RICHTER und E. SACKMANN: *Hydration Dependence of Chain Dynamics and Local Diffusion in L_α-Dipalmitoylphosphatidylcholine Multilayers Studied by Incoherent Quasi-Elastic Neutron Scattering*. Biophys. J., 68:1871–1880, 1995.

[172] F. PICARD, M.-J. PAQUET, E. DUFOURC und M. AUGER: *Measurement of the Lateral Diffusion of Dipalmitoylphosphatidylcholine Absorbed on Silica Beads in the Absence and Presence of Melittin: A ^{31}P Two-Dimensional Exchange Solid-State NMR Study.* Biophys. J., 74:857–868, 1998.

[173] S. KÖNIG, W. PFEIFFER, T. BAYERL und E. SACKMANN: *Molecular dynamics of lipid bilayers studied by incoherent quasi-elastic neutron scattering*. J. Phys. II (France), 2:1589–1615, 1992.

[174] S. A. SAFRAN: *Statistical Thermodynamics of Surfaces, Interfaces and Membranes*. Addison-Wesley, Reading, MA, 1994.

[175] L. KRAMER: *Theory of light scattering from fluctuations of membranes and monolayers*. J. Chem. Phys., 55:22097–2105, 1071.

[176] M. W. HODGES, D. S, CAFISO, C. F. POLNASZEK, C. C. LESTER und R. G. BRYANT: *Water Translational Motion at the Bilayer Interface: An NMR Relaxation Dispersion Measurement*. Biophys. J., 73:2575–2579, 1997.

[177] F. SCIORTINO, A. GEIGER und H. E. STANLEY: *Network defects and molecular mobility in liquid water*. J. Chem. Phys., 95(5):3857–3865, 1992.

[178] F. SCIORTINO, A. GEIGER und H. E. STANLEY: *Effect of defects on molecular mobility in liquid water*. Nature, 354:218–221, 1991.

[179] A. GEIGER, A. RAHMAN und F. H. STILLINGER: *Molecular dynamics study of the hydration of Lennard-Jones solutes*. J. Chem. Phys., 70(1):263–276, 1979.

[180] A. GEIGER und T. KOWALL: *Hydrogen Bonding and Molecular Mobility in Aqueous Systems*. In: M.-C. BELLISSENT-FUNEL und J. C. DORE (Hrsg.): *Hydrogen Bonded Networks*. Kluwer Academic Publishers.

[181] S. KÖNIG, E. SACKMANN, D. RICHTER, R. ZORN, C. CARLILE und T. M. BAYERL: *Molecular dynamics of water in oriented DPPC multilayers studied by quasielastic neutron scattering and deuterium-nuclear magnetics resonance relaxation*. J. Chem. Phys., 100(4):3307–3316, 1994.

[182] H. H. MEYER: *Theorie der Alkoholnarkose*. Arch. Exp. Pathol. Pharmakol., 42:109–118, 1899.

[183] E. OVERTON: *Studien über die Narkose, Zugleich ein Betrag zur allgemeinen Pharmakologie*. Gustav Fischer, Jena, 1901.

[184] K. W. MILLER, W. D. M. PATON, E. B. SMITH und R. A. SMITH: *Physicochemical approaches to the mode of action of general anesthetics*. Anesthesiology, 36(4):339–351, 1972.

[185] D. C. ZINK (Hrsg.): *Pschryrembel Klinisches Wörterbuch*. Walter de Gruyter, 256. Auflage, 1989.

[186] S. TAHERI, M. J. HALSEY und J. LIU: *What solvent best represents the site of action of inhaled anesthetics in humans, rats and dogs?* Anesth. Analg., 72:627–634, 1991.

[187] L. STRYER: *Biochemistry*. W. H. Freeman and Company, New York, 4. Auflage, 1995.

[188] L. PAULING: *Molecular Theory of General Anesthesia*. Science, 134:15–21, 1961.

[189] A. POHORILLE und M. A. WILSON: *Excess chemical potential of small solutes across water-membrane and water-hexane interfaces*. J. Chem. Phys., 104(10):3760–3773, 1996.

[190] D. D. KOBLIN, B. S. CHORTKOFF, M. J. LASTER, E. I. EGER II, M. J. HALSEY und P. IONESCU: *Polyhalogenated and perfluorinated compounds that disobey the Meyer-Overton hypothesis*. Anesth. Analg., 79:1043–1048, 1994.

[191] J. LIU, M. J. LASTER, D. D. KOBLIN, E. I. EGER II, M. J. HALSEY, S. TAHERI und B. S. CHORTKOFF: *A cut-off in potency exists in the perfluoralkanes*. Anesth. Analg., 79:238–244, 1994.

[192] K. TU, M. TAREK, M. L. KLEIN und D. SCHARF: *Effect of Anesthetics on the Structure of a Phospholipid Bilayer: Molecular Dynamics Investigations of Halothane in the Hydrated Liquid Crystal Phase of Dipalmitoylphosphatidylcholine*. Biophys. J., 75:2123–2134, 1998.

[193] S. A. Forman, K. W. Miller und G. Yellen: *A discrete site for general anesthetics on a postsynaptic receptor*. Mol. Pharm., 48(574-581), 1995.

[194] S. A. Forman und K. W. Miller: *Molecular sites of anesthetic action in postsynaptic nicotinic membranes*. Trends Pharmacol., 10(447-452), 1989.

[195] N. P. Franks und W. R. Lieb: *Molecular and cellular mechanisms of general anesthesia*. Nature, 367:607–614, 1994.

[196] M. Barann, I. Wenningmann und J. P. Dilger: *Interactions of general anesthetics within the pore of an ion channel*. Tox. Lett., 100-101:155–161, 1998.

[197] L. A. Davies, M. L. Klein und D. Scharf: *Molcular dynamics simulation of a synthetic four-α-helix bundel that binds the anesthetic halothane*. FEBS Letters, 455:332–338, 1999.

[198] J. C. Sewell und M. J. Halsey: *Shape similarity indices are the best predictors of substituted fluoroethane and ether anaesthesia*. Eur. J. Med. Chem., 32:731–737, 1997.

[199] J. C. Sewell und M. J. Halsey: *Molecular similarity analysis: an alternativ approach to studying molecular mechanisms of anaesthesia*. Tox. Lett., 100-101:359–364, 1998.

[200] T. S. Johansson und J. W. Tanner: *Perturbation of lipid and protein structure by general anesthetics: How little is too Little? Reply*. Anesthesiology, 92(5):1493–1494, 2000.

[201] R. S. Cantor: *The lateral pressure profile in membranes: a physical mechanism of general anesthesia*. Tox. Lett., 100-101:451–458, 1998.

[202] R. S. Cantor: *The Lateral Pressure Profile in Membranes: A Physical Mechanism of General Anesthesia*. Biochemistry, 36(9):2339–2344, 1997.

[203] R. S. Cantor: *Lipid Composition and the Lateral Pressure Profile in Bilayers*. Biophys. J., 76:2625–2639, 1999.

[204] R. S. Cantor: *Solute Modulation of Conformational Equilibria in Intrinsic Membrane Proteins: Apparent "Cooperativity" without Binding*. Biophys. J., 77:2643–2647, 1999.

[205] D. Voet und J. G. Voez: *Biochemistry*. John Wiley & Sons, Inc., 1990.

[206] Z. Fang, P. Ionescu, B. S. Chortkoff, L. Kandell, J. Sonner, M. J. Laster und E. I. Eger II: *Anesthetic Potencies of n-Alkanols: Results of Additivity and Solubility Studies Suggest a Mechanism of Action Similar to That for Conventional Inhaled Anesthetics*. Anesth. Analg., 84:1042–1048, 1997.

[207] C. Toyoshima und N. Unwin: *Three-Dimensional Structure of the Acetylcholine Receptor by Cryoelectron Microscopy and Helicyl Image Reconstruction*. J. Cell. Biol, 111:2623–2735, 1990.

[208] A. Miyazawa, Y. Fujiyoshi, M. Stowell und N. Unwin: *Nicotinic Acetylcholine Receptor at 4.6 Å Resolution: Transverse Tunndels in the Channel Wall*. J. Mol. Biol., 288:765–786, 1999.

[209] N. Unwin, C. Toyoshima und E. Kubalek: *Arrangement of the Acetylcholine Receptor Subunits in the Resting and Desensitized States, Determined by Cryoelectron Microscopy of Crystallized* Torpede *Postsynaptic Membranes*. J. Cell. Biol., 107:1123–1138, 1988.

[210] N. Unwin: *Acetylcholine receptor channel imaged in the open state*. Nature, 373:37–43, 1995.

[211] A. Pohorille, M. A. Wilson, M. H. New und C. Chipot: *Concentrations of anestheics across the water-membrane interface; the Meyer–Overton hypothesis revisited*. Tox. Lett., 100-101:421–430, 1998.

[212] D. A. Kofke und P. T. Cummings: *Quantitative comparison and optimization of methods for evaluating the chemical potential by molecular simulation*. Mol. Phys., 92(6):973–996, 1997.

[213] P. Kollman: *Free Energy Calculations: Applications to Chemical and Biochemical Phenomena*. Chem. Rev., 93:2395–2417, 1993.

[214] B. Widom: *Some topics in the theory of fluids*. J. Chem. Phys., 39:2808–2812, 1963.

[215] B. Widom: *Potential-Distribution Theory and the Statistical Mechanics of Fluids*. J. Phys. Chem., 86:869–872, 1982.

[216] P. Sindzingre, G. C. abd C. Massobrio und D. Frenkel: *Partial Enthalpies and Related Quantities in Mixtures From Computer Simulation*. Chem. Phys. Lett., 136:35–41, 1987.

[217] G. L. Deitrick, L. E. Scriven und H. T. Davis: *Efficient Molecular Simulation of Chemical Potentials*. J. Chem. Phys., 90:2370–2385, 1989.

[218] G. L. Deitrick, L. E. Scriven und H. T. Davis: *Efficient Test Molecule Sampling in Molecular Simulation*. Mol. Sim., 8:239–247, 1992.

[219] R. Bieshaar: *Free energies of aqueous solutions from molecular dynamics simulations*. Doktorarbeit, Universität Dortmund, 1996.

[220] N. N. Medvedev: *The Algorithm for Three-Dimensional Voronoi Polyhedra*. J. Comp. Phys., 67:223–229, 1986.

[221] N. F. A. van der Vegt, W. J. Biels, M. Wessling und H. Strathmann: *Free energy calculations of small molecules in dense amorphous polymers. Effect of the initial guess configuration in molecular dynamics studies*. J. Chem. Phys., 105(19):8849–8857, 1996.

[222] A. Rehtanz: *Molekulardynamische Simulationen zum Wasser-Eis-I_h-System*. Doktorarbeit, Universität Dortmund, 1999.

[223] J. J. de Pablo, N. Laso und U. W. Suter: *Estimation of the chemical potential of chain molecules by simulation*. J. Chem. Phys., 96(8):6157–6162, 1992.

[224] J. I. Siepmann: *A method for the direct claculation of chemical potentials for dense chain systems*. Mol. Phys., 70(6):1145–1158, 1990.

[225] D. Frenkel und B. Smit: *Unexpected length dependence of the solubility of chain molecules*. Mol. Phys., 75(5):983–988, 1992.

[226] G. C. A. M. Mooij und D. Frenkel: *A Systematic Optimization Scheme for Configurational Bias Monte Carlo*. Mol. Sim., 17:41–55, 1996.

[227] S. Consta, T. J. H. Vlugt, J. Wichers Hoeth, B. Smit und D. Frenkel: *Recoil growth algorithm for chain molecules with continuous interactions*. Mol. Phys., 97(12):1243–1254, 1999.

[228] Y. Tamai, H. Tanaka und K. Nakanishi: *Molecular Simulation of Permeation of Small Penetrants trough Membranes. 2. Solubilities*. Macromolecules, 28:2544–2554, 1995.

[229] Y. Tamai, H. Tanaka und K. Nakashini: *Molecular design of polymer membranes using molecular simulation technique*. Fluid Phase Equilibria, 104:363–374, 1995.

[230] M. A. Wilson und A. Pohorille: *Mechanism of unassisted Ion Transport across Membrane Bilayers*. J. Am. Chem. Soc., 118:6580–6587, 1996.

[231] S. Ono, N. Nakjima, J. Higo und H. Nakamura: *Peptide Free-Energy Profile is Strongly Dependent on the Force Field: Comparison of C96 and Amber95*. J. Comp. Chem., 21(9):748–762, 2000.

[232] V. Helms und R. C. Wade: *Free Energies of Hydration from Thermodynamics Integration: Comparison of Molecular Mechanics Force Fields and Evaluation of Calculation Accuracy*. J. Comp. Chem., 18(4):449–462, 1997.

[233] R. Haberland, S. Fritzsche, G. Peinel und K. Heinziger: *Molekulardynamik — Grundlagen und Anwendungen*. vieweg, 1995.

[234] F. Franks (Hrsg.): *Water, a comprehensive treatise*, Band 3. Plenum, New York, 1973.

[235] B. Guillot und Y. Guissani: *A computer simulation study of the temperature dependence of the hydrophobic hydration*. J. Chem. Phys., 99:8075–8094, 1993.

[236] C. G. Gray und K. E. Gubbins: *Theorie of Molecular Fluids*, Band 1. Clarendon, Oxford, 1984.

[237] D. D. Koblin, Z. Fang, M. J. L. Edmond I Eger II, D. Gong, P. Ionescu, M. J. Halsey und J. R. Trudell: *Minimum Alveloar Concentrations of Noble Gases, Nitrogen, and Sulfur Hexafluoride in Rats: Helium and Neon as Nonimobilizers (Nonanesthetics)*. Anesth. Analg., 87:419–424, 1998.

[238] W. Hayduk (Hrsg.): *IUPAC Solubility Data Series*, Band 9. Pergamon Press, Oxford, England, 1982.

[239] W. Hayduk (Hrsg.): *IUPAC Solubility Data Series*, Band 24. Pergamon Press, Oxford, England, 1986.

[240] S. Taheri, M. J. Laster, J. Liu, E. I. Eger, II, M. J. Halsey und D. D. Koblin: *Anesthesia by n-Alkanes Not Consitent with the Meyer-Overton Hypthesis: Determinations of the Solubilities of Alkanes in Saline and Various Lipids*. Anesth. Analg., 77:7–11, 1993.

[241] R. Allada und H. A. Nash: *Drosophila melanogaster as a Model for Study of General Anesthesia: The Quantitative Response to Clinical Anesthetics and Alkanes*. Anesth. Analg., 77:19–26, 1993.

[242] K. Tu, M. Tarek, M. L. Klein und D. Scharf: *Effects of Anesthetics on the Structure of a Phospholipid Bilayer: Molecular Dynamics Investigation of Halothan in the Hydrated Liquid Crystal Phase of Dipalmitoylphosphatidylcholine*. Biophys. J., 75:2123–2134, 1998.

[243] L. Koubi, M. Tarek, M. L. Klein und D. Scharf: *Distribution of Halothane in a Dipalmitoylphosphatidylcholine Bilayer from Molecular Dynamics Calculations*. Biophys. J., 78:800–811, 2000.

[244] E. I. Eger II, P. Ionescu, M. J. Laster, D. Gong, T. Hudlicky, J. J. Kending, R. A. Harris, J. R. Trudell und A. Pohorille: *Minimum Alveolar Anesthetic Concentrations of Fluorinated Alkanols in Rats: Relevance to Theories of Narcotics*. Anesth. Analog., 88:867–876, 1999.

[245] E. I. Eger II, D. D. Koblin, J. Sonner, D. Gong, M. J. Laster, P. Ionescu, M. J. Halsey und T. Hudlicky: *Nonimobilizers and Transitional Compounds May Produce Convulsions by Two Mechanisms*. Anesth. Analg., 88:884–892, 1999.

[246] J. R. Trudell und E. Bertaccini: *Evaluation of forcefields for molecular mechanics/dynamics calculations involving halogenated anestheics*. Tox. Lett., 100-101(413-419), 1998.

[247] D. Scharf und K. Laasonen: *Structure, effective pair potential and properties of halothane*. Chem. Phys. Lett., 258:276–282, 1996.

[248] G. Kaminsky, E. M. Duffy, T. Matsui und W. L. Jorgensen: *Free Energies of Hydration and Pure Liquid Properties of Hydrocarbons from the OPLS All-Atom Model*. J. Phys. Chem., 98:13077–13082, 1994.

[249] W. L. Joergensen, D. S. Maxwell und J. Tirado-Rives: *Development and Testing of the OPLS All-Atom Forcefield on Conformationial Energetics and Properties of Organic Liquids.* J. Am. Chem. Soc., 118:11225–11236, 1996.

[250] R. H. Henchman und J. W. Essex: *Generation of OPLS-like Charges from Molecular Electrostatic Potential Using Restraints*. J. Comp. Chem., 20(5):483–498, 1999.

[251] J. Barnes und P. Hut: *A hierarchical O(N log N) force-calculation algorithm*. Nature, 324(4):446–449, 1986.

[252] J. D. Jackson: *Classical Electrodynamics*, Band 2. John Wiley & Sons, Inc. New York, 1975.

[253] I. N. Bronstein und K. A. Semendjajew: *Taschenbuch der Mathematik*. BSB B. G. Teubner Verlagsgesellschaft, Leipzig, 1989.

[254] R. J. Anderson: *Tree Data Structures for N-Body Simulation*. Siam J. Comput, 28(6):1923–1940, 1999.

[255] J. D. Foley, A. van Dam, S. K. Feiner und J. F. Highes: *Computer Graphics – Principles and Practice*. Addison-Wesley, 2. Auflage, 1990.

[256] K. E. Schmidt und M. A. Lee: *Implementing the Fast Multipole Method in Three Dimensions*. J. Stat. Phys., 63(5/6):1223–12335, 1991.

[257] C. A. White und M. Head-Gordon: *Derivation and efficient implementation of the fast multipole method*. J. Chem. Phys., 101(8):6593–6605, 1994.

[258] W. D. Elliot: *Multipole Algorithms for Molecular Dynamics Simulation on High Performance Computers*. Doktorarbeit, Duke University, Department of Electrical Engineering, 1995.

[259] H. G. PETERSEN, E. R. SMITH und D. SOELVASON: *Error estimates for the fast multipole method. II The three-dimensional case*. Proc. R. Soc. Lond. A, 448:401–418, 1995.

[260] S. ALURU: *Greengard's N-Body Algorithm is not Order N*. SIAM J. Sci. Comput., 17(3):773–776, 1996.

[261] M. CHALLACOMBE, C. WHITE und M. HEAD-GORDON: *Periodic boundary conditions and the fast multipole method*. J. Chem. Phys., 107(23):10131–10140, 1997.

[262] J. M. PÉREZ-JORDÁ und W. YANG: *On the scaling of multipole methods for particle-particle interactions*. Chem. Phys. Lett., 282:71–78, 1998.

[263] W. D. ELLIOT und J. A. BOARD, JR.: *Fast Fourier Transformation Accelerated Fast Multipole Algorithm*. SIAM J. Sci. Comput, 17(2):398–415, 1996.

[264] W. D. ELLIOTT und J. A. BOARD, JR.: *Fast Fourier Transform Accelerated Fast Multipole Algorithm*. Technischer Bericht 94-001A, Duke University, Department of Electrical Engineering, 1994.

[265] K. E. SCHMIDT und M. A. LEE: *Multipole Ewald Sums for the Fast Multipole Method*. Journal of Statistical Physics, 89(1/2):411–424, 1997.

[266] F. FIGUERIDO, R. M. LEVY, R. ZHOU und B. J. BERNE: *Erratum: Large scale simulation of macromolecules in solution: Combining the periodic fast multipole method with multiple time step integrators*. J. Chem. Phys., 107(17):7002, 1997.

[267] K. E. SCHMIDT und M. A. LEE: *Erratum: Implementing the Fast Multipole Method in Three Dimensions*. J. Stat. Phys., 87(3/4):955, 1996.

[268] K. N. KUDIN und G. E. SCUSERIA: *A fast multipole method for periodic systems with arbitrary unit cell geometries*. Chem. Phys. Lett., 283:61–68, 1998.

[269] W. T. RANKIN III: *Efficient Parallel Implementations of Multipole Based N-Body Algorithms*. Doktorarbeit, Duke University, Department of Electrical Engineering, 1999.

[270] C. G. LAMBERT, T. A. DARDEN und J. A. BOARD, JR.: *A Multipole-Based Algorithm for Efficient Calculation of Forces and Potentials in Macroscopic Periodic Assemblies of Particles*. J. Comp. Phys., 126:274–285, 1996.

[271] S. W. DE LEEUW, J. W. PERRAM und E. R. SMITH: *Simulation of electric systems in periodic boundary conditions. I. Lattice sums and dielectric constants*. Proc. R. Soc. Lond. A, 373:27–56, 1980.

[272] S. BORESCH und O. STEINHAUSER: *Presumed Versus Real Artifacts of the Ewald Summation Technique: The Importance of Dielectric Boundary Conditions*. Ber. Bunsenges. Phys. Chem., 101:1019–1029, 1997.

[273] S. BOGUSZ, T. E. CHEATHAM III und B. R. BROOKS: *Removal of pressure and free energy artifacts in charged periodic systems via net charge corrections to the Ewald potential*. J. Chem. Phys., 108(17):7070–7084, 1998.

[274] S. BORESCH, S. RINGHOFER, P. HÖCHTL und O. STEINHAUSER: *Towards a better description and understanding of biomolecular solvation*. Biophys. Chem., 78:43–68, 1999.

[275] J. E. ROBERTS und J. SCHNITKER: *How the unit cell surface charge distribution affects the energetics of ion-solvent interactions in simulations*. J. Chem. Phys., 101(6):5024–5031, 1004.

[276] S. W. DE LEEUW, J. W. PERRAM und E. R. SMITH: *Computer Simulations of the Static Dielectric Constant of Systems with Permanent Electric Dipoles*. Ann. Rev. Phys. Chem, 37:245–270, 1986.

[277] F. FIGUEIRIDO, G. S. D. BUONON und R. M. LEVY: *On finite-size effects in computer simulations using the Ewald potential*. J. Chem. Phys., 103(14):6133–6142, 1995.

[278] D. E. KNUTH: *The Art of Computer Programming – Volume 3 / Sorting and Searching*. Addison-Wesley, 1. Auflage, 1973.