

3. Aggregation amphiphiler Moleküle zu Mizellen, Doppelschichten und Vesikeln*

Nach der generellen Betrachtung von Selbstorganisationsphänomenen einzelner Moleküle in Mischungen sollen nun die Aggregation von Amphiphilen genauer betrachtet werden. Wie gezeigt bilden sich aus amphiphilen Molekülen wie Tensiden und Lipiden aber auch Blockkopolymeren und Proteinen viele verschiedene Strukturen in wässriger (oder auch anderer) Lösung, die ineinander übergehen können, wenn die Eigenschaften der Lösung wie z.B. Elektrolytkonzentration oder pH-Wert sich ändern. Für das genauere Verständnis sind nun neben den thermodynamischen Betrachtungen zur Selbstorganisation auch die Wechselwirkungen der einzelnen Moleküle innerhalb eines Aggregates und ihre Beeinflussung durch Lösungseinflüsse wichtig. Diese beiden Faktoren (Thermodynamik und Intra Aggregat-Wechselwirkungen) zusammen in den Wechselwirkungen zwischen Aggregaten bei höherer Konzentration bestimmen letztendlich die Gleichgewichtsstruktur der Phase.

Diese Wechselwirkungen innerhalb der Aggregate werden in diesem Abschnitt näher untersucht und es soll gezeigt werden, wie diese zu einer Vorstellung der molekularen Packung führt, welche wiederum die geformte Struktur beeinflusst.

Zunächst ist es wichtig den Begriff der Gleichgewichtsstruktur speziell im Hinblick auf die Gibbs'sche Phasenregel zu klären. Amphiphile Strukturen können sowohl hart und festkörperartig sein, aber sehr viel häufiger sind sie weich bzw. ähnlich Flüssigkeiten mit einer konstanten thermischen Beweglichkeit innerhalb jedes Aggregates, wobei es zu Veränderung der chemischen Konformation, Platzwechseln und Migration in und aus den Aggregaten kommen kann. Somit haben die Aggregate im Gegensatz zu monodispersen kolloidalen Partikeln keine definierte Größe bzw. Form sondern nur eine Verteilung um einen mittleren Wert herum. Wie gezeigt, kann diese Verteilung sehr breit sein.

Des Weiteren ist zu beachten, dass es möglich ist, eine Gleichgewichtsverteilung auch bei mehr als einem Wert für N zu erreichen. Es können so im Prinzip kleine Aggregate wie Mizellen im thermodynamischen Gleichgewicht mit größeren Aggregaten wie Vesikeln im gleichen System stehen, alle in demselben einphasigen System. Daher ist ein großes Vesikel oder Liposom als makroskopische Struktur auch nicht als separate Phase zu verstehen. Die Größe einer Struktur spielt vom thermodynamischen Standpunkt aus keine Rolle, vielmehr ist Voraussetzung dass die Eigenschaften innerhalb der Phase überall einheitlich ist.

Zwei- oder dreiphasige System, wo Monomere, Mizellen, Vesikel oder Liposome in mehrere unterschiedliche Phase, die im Gleichgewicht zueinander stehen, separieren, sind möglich, häufig experimentell sehr schwierig zugänglich, da die Phasenseparation sehr lange bis zum Gleichgewichtszustand braucht. Damit wird deutlich, dass die experimentelle Bestimmung des thermodynamischen Gleichgewichts sehr schwierig ist, so dass überwiegend die Struktur und die Dynamik der Aggregate untersucht werden.

* Dieses Kapitel sowie die Abbildungen sind dem Israelachvili, Intermolecular & Surface Forces, Kapitel 17 entnommen

3.1 Optimale Kopfgruppenfläche

Die treibenden Kräfte der Selbstorganisation von Amphiphilen in geordnete Strukturen wie Mizellen und Doppellagen sind die hydrophoben Wechselwirkungen an der Kohlenwasserstoff – Wasser Grenzfläche, welche die Moleküle zur Assoziation treiben, sowie die hydrophilen, ionischen oder sterischen repulsiven Kräfte der Kopfgruppe mit der entgegen gesetzten Tendenz zu Dissoziation, so dass sie im Kontakt mit Wasser zu stehen. Dieses führte zum Konzept der „Opposing Forces“ von Tanford et.al.,¹ bei dem die eine Kraft zu einer Reduktion und die andere zu einer Zunahme der effektiven Grenzfläche a pro Molekül (effektive Kopfgruppenfläche) in einer wässrigen Lösung führt.

Die attraktive Wechselwirkung, welche hauptsächlich auf die hydrophoben WW oder die Oberflächenspannung zurückzuführen ist, kann durch eine positive Grenzflächen Freie Energie pro Einheitsfläche repräsentiert werden, die für die Grenzfläche Kohlenwasserstoff/Wasser den charakteristischen Wert von $\gamma \approx 50 \text{ mJm}^{-2}$ (andere Literatur gibt Werte von 20 mJm^{-2} an) aufweist. In biologischen Membranen mit einer oder mehreren Doppelbindung in der aliphatischen Kette werden im Vergleich zum gesättigten Analogon deutlich geringere Werte berichtet (Oktadekan: 52 mJm^{-2} Oktadeken: 19 mJm^{-2}). Die Kohlenwasserstoffketten im Inneren der Aggregate

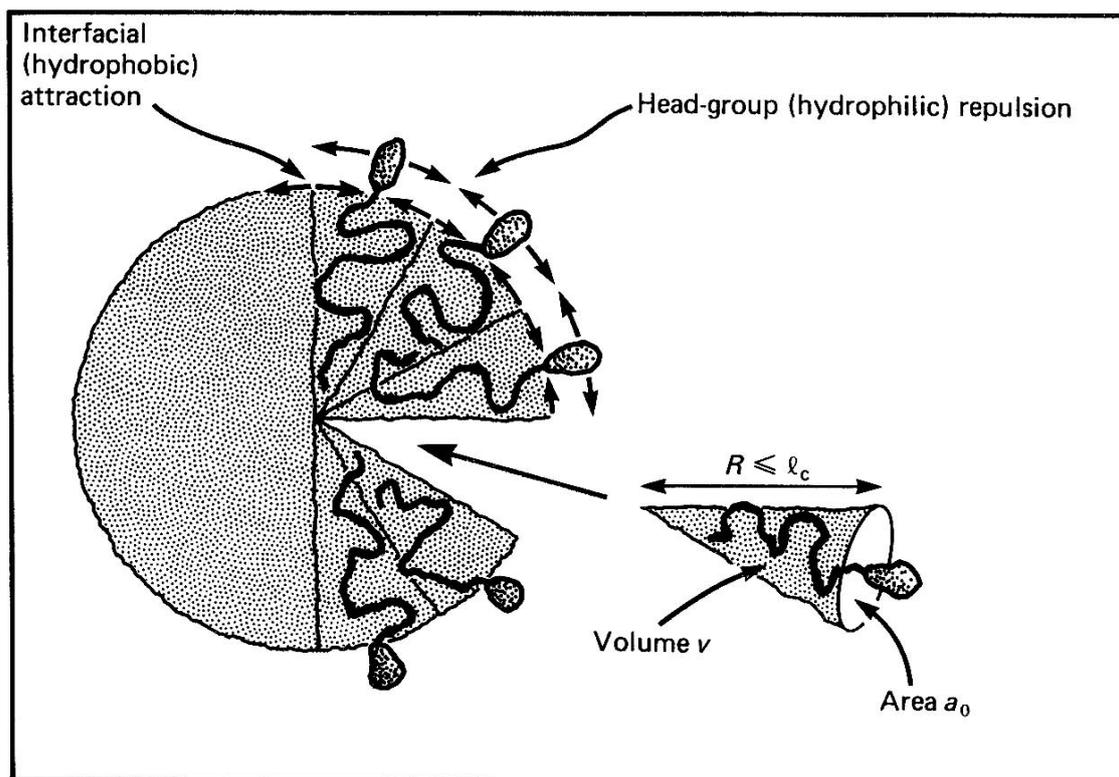


Abbildung 3-1 Schematische Darstellung einer Mizelle, sowie die einzelnen Moleküle. Dargestellt sind die Kopfgruppen mit ihrer repulsiven WW und der daraus resultierenden Kopfgruppenfläche a_0 und die Kohlenwasserstoffketten, die bei Normalbedingungen als Flüssig angenommen werden können mit ihrer maximalen Länge ℓ_c und dem Volumen v .

verhalten sich dabei normalerweise sowohl in Mizellen (vgl. Abbildung 3-1) als auch Doppellagen wie Flüssigkeiten.^{2,3}

Daraus ergibt sich, dass die attraktive Grenzflächen Freie Energie zu μ_N^0 beiträgt und einfach als γa geschrieben werden kann, wobei γ als zwischen 20 und 50 mJm^{-2} liegend angenommen werden kann. Diese einfache Beschreibung muss modifiziert werden, wenn berücksichtigt wird, dass Kohlenwasserstoffketten sich nicht wie ideale

Flüssigkeiten verhalten, sie kann aber als eine erste gute Abschätzung angesehen werden.

Die repulsiven Wechselwirkungen sind nach wie vor zu komplex um sie explizit zu formulieren.^{4,5} Zwischen mobilen hydrophilen Kopfgruppen beinhalten diese sterische Beiträge sowie einen Beitrag der Hydratation und der elektrostatischen Doppelschicht wenn die Kopfgruppen geladen sind. Glücklicherweise ist es nicht notwendig alle Beiträge im Einzelnen zu kennen. Es kann –in Anlehnung an die zweidimensionale van-der-Waals-Gleichung für Zustände– angenommen werden, dass der erste Term jeglicher Energieexpansion umgekehrt proportional zur besetzten Oberfläche je Kopfgruppe a ist.

Die absolute Grenzflächen Freie Energie pro Molekül in einem Aggregat ergibt sich damit zu

Formel 3-1
$$\mu_N^0 = \gamma a + \frac{K}{a}$$

wobei K eine Konstante ist. Wird nun angenommen, dass beide Kräfte in derselben Ebene der hydrophob/hydrophilen Grenzfläche wirken (siehe Abbildung 3-1). Für das Energieminimum ergibt sich damit

Formel 3-2
$$\mu_N^0(\text{min}) = 2\gamma a_0 \quad a_0 = \sqrt{\frac{K}{\gamma}}$$

a_0 wird als optimale Oberfläche pro Molekül bezeichnet (optimal surface area per molecule), definiert durch die Grenzfläche Kohlenwasserstoff/Wasser. Die Grenzflächen Freie Energie pro Molekül (siehe Formel 3-1) kann damit in einer etwas handlicheren Form geschrieben werden

Formel 3-3
$$\mu_N^0 = 2\gamma a_0 + \frac{\gamma}{a}(a - a_0)^2$$

in der die unbekannte Konstante K eliminiert wurde, so dass μ_N^0 als Funktion von a in Form zweier messbaren Parameter γ und a_0 vorliegt. Das Konzept der entgegengesetzten Kräfte führt zu einer optimalen Fläche pro Kopfgruppe in welcher die Wechselwirkungsenergie pro Molekül minimal ist (siehe Abbildung 2-1). Darüber hinaus zeigt sich, dass bei sehr fluiden Kohlenwasserstoffketten die optimale Fläche nicht

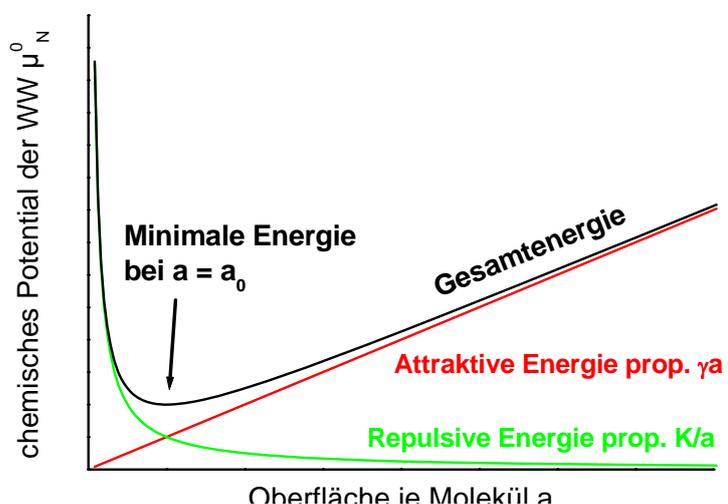


Abbildung 3-2 Optimale Kopfgruppenfläche a_0 bei der die repulsiven und attraktiven Wechselwirkung im Gleichgewicht stehen

wesentlich von der Kettenlänge oder Anzahl der Ketten abhängt, was experimentell gefunden wurde.^{6,7,8}

Formel 3-3 beinhaltet die wesentlichen Grundlagen der intermolekularen Wechselwirkungen in Mizellen, Doppelschichten und Membranen. Sie impliziert ein parabolisches Minimum bei einer bestimmten Kopfgruppenfläche. Ignoriert werden hierbei allerdings drei Effekte zweiter Ordnung, die wichtig zur genauen Beschreibung der Aggregate sind und später noch näher betrachtet werden sollen:

- a. Spezifische Wechselwirkungen der Kopfgruppen (ionische Brückenbindungen)
- b. Spezifische Wechselwirkungen zwischen Ketten (Kohlenwasserstoffketten verhalten sich nie wie perfekte Flüssigkeiten)
- c. Der Effekt der Oberflächenkrümmung auf μ_N^0

3.2 Überlegungen zur Geometrie der Packung der Moleküle

Nach der Beschreibung der Wechselwirkungen zwischen amphiphilen Molekülen innerhalb von Aggregaten, steht nun die Untersuchung zur optimalen Struktur der Aggregate im Vordergrund; also die geometrischen bzw. Packungseigenschaften der Moleküle. Diese hängen von der optimalen Fläche a_0 , dem Volumen der Kohlenwasserstoffkette(n), welche als fluid und nicht komprimierbar angenommen wird sowie die maximale effektive Länge der Kette(n), welche die Kette(n) annehmen können und die als kritische Länge l_c (critical chain length) bezeichnet wird. Diese Länge limitiert die maximale Ausdehnung, wobei kleiner Ausdehnungen erlaubt sind, größere hingegen nicht. Diese kritische Länge ist ein semiempirischer Wert, der in etwa die Länge repräsentiert über der die Kohlenwasserstoffkette nicht mehr als flüssig betrachtet werden kann. Insgesamt ist diese Länge etwas kürzer als der gesamten molekularen Länge der Kette bei maximaler Streckung l_{\max} (all-trans Anordnung der Kohlenstoffatome). Nach Tanford ergeben sich für eine gesättigte aliphatische Kohlenwasserstoffkette mit n Kohlenstoffen für die kritische Länge l_c und das Volumen v folgende empirische Zusammenhänge:¹

Formel 3-4
$$l_c \leq l_{\max} \approx (0,154 + 0,1265n)nm$$

und

Formel 3-5
$$v \approx (27,4 + 26,9n) \cdot 10^{-3} nm^3$$

Zu beachten ist, dass für große n , $v/l_c \approx 0,21nm^2 \approx$ konstant ist, welches sehr nahe am minimalen Durchmesser einer aliphatischen Kohlenwasserstoffkette liegt.

Aus den messbaren bzw. abschätzbaren Werten für die optimale Oberfläche a_0 , dem Kettenvolumen v und der kritischen Länge l_c kann nun die Packung der Moleküle sehr genau vorausgesagt werden, was für eine sehr große Anzahl von verschiedenen Strukturen möglich ist. Da das chemische Potential μ_N^0 in etwa das gleiche für alle diese Strukturen ist (solange a_0 gleich ist), führt die Entropie dazu, dass das Aggregat mit der kleinsten Anzahl an Molekülen ($N = M$) gebildet wird. Größere Strukturen sind entropisch ungünstig, kleinere Strukturen, bei denen die

Packung der Moleküle die Oberfläche a über a_0 zwingen, sind hingegen energetisch ungünstiger.

Es konnte gezeigt werden, dass für Lipide mit der optimale Fläche a_0 , dem Volumen v und der kritischen Kettenlänge l_c der Wert des dimensionslosen Packungsparameters (oder auch „shape factor“) v/a_0l_0 die Form der Aggregate bestimmt:

- $\frac{v}{a_0l_0} < \frac{1}{3}$ sphärische Mizellen
- $\frac{1}{3} < \frac{v}{a_0l_0} < \frac{1}{2}$ nicht-sphärische Mizellen
- $\frac{1}{2} < \frac{v}{a_0l_0} < 1$ Vesikel oder Doppellagen
- $\frac{v}{a_0l_0} > 1$ invertierte Strukturen

Jede dieser Strukturen korrespondiert zum kleinst-möglichen Aggregat in welchem alle Lipide die minimale freie Energie aufweisen. Diese sollen im Folgenden genauer beschrieben werden.

3.3 Sphärische Mizellen

Für Moleküle in sphärischen Mizellen gilt, dass die optimale Oberfläche a_0 hinreichend groß und Kohlenwasserstoffvolumen v hinreichend klein ist, so dass der radius der Mizelle R nicht die kritische Kettenlänge l übersteigt. Mit simpler Geometrie ergibt sich für eine sphärische Mizelle des Radius R und einer mittleren Aggregationszahl (siehe Abbildung 3-1)

Formel 3-6
$$M = \frac{4\pi R^2}{a_0} = \frac{4\pi R^3}{3v}$$

mit

Formel 3-7
$$R = \frac{3v}{a_0}$$

woraus sich ergibt, dass nur für

Formel 3-8
$$\frac{v}{a_0l_c} < \frac{1}{3}$$

die Amphiphile in einer sphärischen Mizelle aggregieren können, wobei die Kopfgruppenflächen gleich a_0 sind und der Mizellenradius R nicht größer als l_c ist.

Als Beispiel sei hier eine Mizelle aus Natrium dodecyl sulfat gegeben (siehe Abbildung 3-3, Kettenlänge 12 C-Atome, Strukturformel siehe Tabelle 1-1). Cabane et al (1985) fanden für eine solche Mizelle experimentell eine Aggregationszahl $M \approx 74$.⁹

Wenn wir jetzt in Formel 3-5 für die Anzahl der Kohlenstoffatome $n = 12$ setzen, so erhalten wir $v = 0,3502 \text{ nm}^3$. Mit Formel 3-6 ergibt sich für $a_0 \approx 0,57 \text{ nm}^2$ und mit Formel 3-7 ein

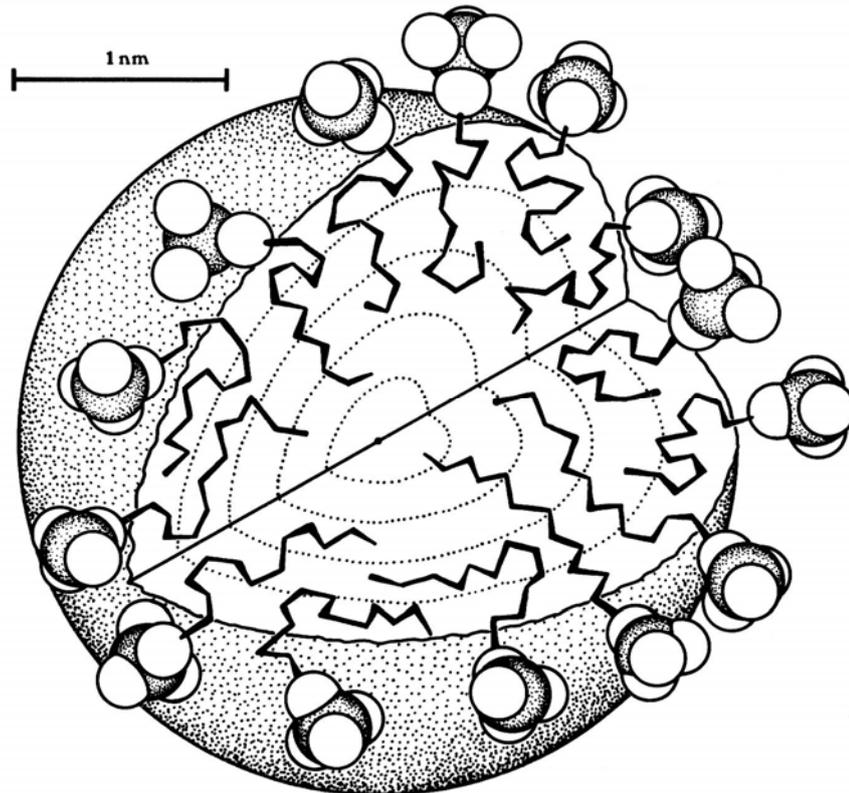


Abbildung 3-3 Eine maßstabsgetreue Mizelle aus 60 Natrium Dodecylsulfat Molekülen. Die Kohlenwasserstoffketten sind im Inneren der Mizelle nahezu so ungeordnet wie in der flüssigen Phase. Die Abbildung ist entsprechend den Berechnungen von D.W.R. Gruen und E.H.B. de Lacey in „Surfactants in Solution (Eds: K.L. Mittal, B.Lindman) Vol 1 (1984) 279-306, Plenum Press, New York angefertigt.

optimaler Mizellenradius $R \approx 1,84 \text{ nm}$. Für die kritische Kettenlänge ergibt sich $l_c \approx 1,67 \text{ nm}$, was $0,17 \text{ nm}$ kürzer als der optimale Radius ist. Eine Erklärung dieses Widerspruchs findet sich bei der Betrachtung der Mizelle in Wasser von $v/a_0 l_c \approx 0,37$, was andeutet, dass die Moleküle keine optimale Sphäre sondern vielmehr eine leicht nichtsphärische Mizelle bildet.

Welche maximale Aggregationszahl in Wasser ergibt nun noch grade Mizellen? Diese kann durch einige Überlegungen unter zu Hilfenahme der Formel 3-6 - Formel 3-8 leicht gelöst werden:

$$M = \frac{4\pi l_c^3}{3v} = \frac{4\pi [(0,154 + 0,1265 \cdot 12)10^{-9}]^3}{3[(27,4 + 26,9 \cdot 12)10^{-30}]} = 56$$

Experimentell ergibt sich wie gesehen für $M = 74$ und für $v/a_0 l_c \approx 0,37$. Da v und l_c konstant sind, kann nur a_0 um 10% erhöht werden um $v/a_0 l_c$ auf einen Wert von $0,33$ zu reduzieren. Praktisch kann dies durch eine Anhebung des pH-Wertes erreicht werden, da dieses den Ionisationsgrad der negativ geladenen Kopfgruppe und damit die Repulsion zwischen ihnen erhöht und so a_0 vergrößert wird. Der benötigte Wert a_0 ergibt sich aus Formel 3-8 zu $3v/l_c = 0,63 \text{ nm}^2$. Im Falle einer anionischen Kopfgruppe wird eine Erhöhung von a_0 durch eine Absenkung des pH-Wertes. Die mittlere Größe der sphärischen Mizellen ist relativ unempfindlich gegenüber Änderungen der Molekülkonzentration oberhalb der CMC, und die Mizellengröße ist

relativ monodispers. Die Standardabweichung σ der Aggregationszahl vom Mittelwert (bei $N \approx M$ wo $a = a_0$ ist) kann wie folgt ermittelt werden: Zunächst ist zu beachten, dass μ_N^0 aus Formel 3-3 als

Formel 3-9
$$\mu_N^0 = \mu_M^0 + \frac{\gamma}{a}(a - a_0)^2$$

Geschrieben werden kann. Für sphärische Mizellen, wo $N = \frac{4\pi R^2}{a} = \frac{4\pi R^3}{3v} = \frac{36\pi v^2}{a^3}$ ist, ergibt sich aus Formel 3-9

Formel 3-10
$$\mu_N^0 - \mu_M^0 = \Lambda(N - M)^2, \text{ mit } \Lambda = \frac{\gamma a_0}{9M^2}$$

Nun kann der Wert für Λ in Formel 2-34 eingesetzt werden

Formel 3-11
$$\sigma = \sqrt{\frac{9kT}{2\gamma a_0} M}$$

Für typische Werte von $\gamma = 20 - 50 \text{ mJm}^{-2}$ und $a_0 \approx 0,60 \text{ nm}^2$ kann folgender Zusammenhang erwartet werden

Formel 3-12
$$\sigma \approx \sqrt{M}$$

Experimentell wurde gefunden, dass für Natrium Alkylsulfat Mizellen der Wert für σ/\sqrt{M} zwischen 1 und 2 liegt.¹⁰

3.4 Nicht-sphärische und zylindrische Mizellen

Die meisten Lipide die sphärische Mizellen formen weisen geladenen Kopfgruppen auf, da diese geladene Kopfgruppe zu großen Kopfgruppenflächen a_0 führen. Durch Zugabe von Salz kann die elektrostatische Abstoßung der Kopfgruppen untereinander reduziert werden, wodurch sich auch die Kopfgruppenfläche a_0 reduziert. Lipide, deren Kopfgruppenfläche kleiner ist, so dass sich für $1/3 < v/a_0l_c < 1/2$ ergibt, können nicht in sphärischen Mizellen aggregieren; vielmehr formen diese zylindrische (stäbchen-förmige) Mizellen. Zu dieser Kategorie gehören neben den einkettigen Lipiden Lösung mit höherer Salzkonzentration (high Salt) auch solche mit ungeladenen, nicht-ionischen oder zwitterionischen Kopfgruppen (z.B. lysolecithin). Wie in schon für die stäbchen-förmigen Aggregate diskutiert, müssen diese sehr ungewöhnliche Eigenschaften aufweisen: Sie sind groß und polydispers und die mittlere Aggregationszahl muss sehr sensitiv auf Änderungen der Konzentration C reagieren. Nach Formel 2-28 steigt die mittlere Aggregationszahl oberhalb der CMC proportional \sqrt{C} , was auch experimentell bestätigt werden konnte.^{11,12}

Es ist wichtig zu beachten, dass viele der ungewöhnlichen Eigenschaften der zylindrischen Mizellen durch Effekte an den Enden bedingt sind; an jedem Ende formen die Lipide Halbkugeln mit einer Kopfgruppenfläche a , die durch $v/al_c = 1/3$ bestimmt werden, so dass $a > a_0$ wenn $v/a_0l_c > 1/3$ ist. Die ungünstige Energie am Ende der zylindrischen Mizellen bestimmen die Größenordnung des Wechselwirkungsparameters α in Formel 2-28, welcher ansteigt, wenn a_0 sinkt. Da $\langle N \rangle = 2\sqrt{Ce^\alpha}$ ist, reagiert das Wachstum zylindrischer Mizellen sehr sensitiv auf Änderungen der Temperatur, der Kettenlänge und, im Falle ionischer Lipide, der Ionenstärke.^{12,13,14,15} Diesen Effekt der Ionenstärke auf das Wachstum und damit die Aggregationszahl M ist auf den fallende Kopfgruppengröße a_0 (und damit steigendem α) bei steigender Ionenstärke zurückzuführen und kann im Extremfall Aggregationszahl von Natrium Dodecylsulfat in Wasser (≈ 60) auf etwa 1000 in 0,6 molarer NaCl Lösung steigern.

3.5 Doppellagen

Lipide, welche Doppellage formen weisen entweder eine so kleine Kopfgruppenfläche a_0 auf, dass diese keine mizellaren Strukturen bilden können oder so voluminöse Kohlenwasserstoffketten auf, dass diese nicht in die kleinen Aggregate hinein passen, wie diese durch die Kopfgruppen idealerweise wären. Für diese Doppellagen muss v/a_0l_c in etwa 1 betragen. Dies bedeutet, dass für die gleiche Kopfgruppenfläche a_0 und kritische Kettenlänge l_c das Volumen v etwa doppelt so groß wie bei Mizellen formenden Lipiden sein muss. Deshalb formen gerade Lipide mit zwei Kohlenwasserstoffketten bevorzugt Doppellagen. So aggregieren Lysolecithin mit einer Kette kleine nicht sphärische Mizellen, wohingegen Lecithin mit zwei Ketten zu Doppellagen aggregieren (siehe Abbildung 3-4)

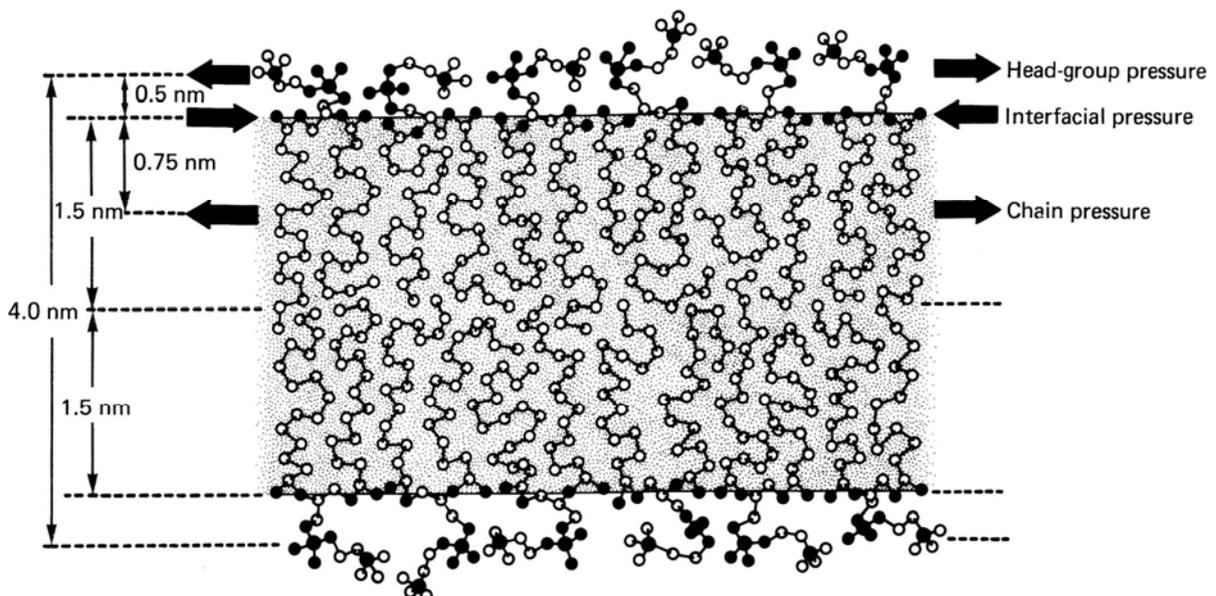


Abbildung 3-4 Maßstabsgetreue Lecithin Doppellage (biologische Membranen sehen sehr vergleichbar aus), mit den verschiedenen in der Doppelschicht wirkenden Kräfte.

Die Verdopplung der Ketten beeinflusst auch andere Aggregationsparameter, sowohl die statischen als auch die dynamischen. Erstens steigt die Hydrophobizität der Lipide, was die CMC drastisch absenkt (10^{-2} bis 10^{-5} molar bei Mizellen formenden Lipiden und 10^{-6} bis 10^{-10} molar bei Doppellagen formenden Lipiden). Diese geringere CMC wird bei den biologisch relevanten Systemen noch einmal wichtig. Zweitens steigt die Aufenthaltsdauer τ_R der Lipide in der Doppellage deutlich an. Selbstorganisierte Strukturen sind normalerweise hochdynamisch mit einer konstanten thermischen Bewegung der Moleküle innerhalb der Struktur und auch einem konstanten Austausch mit Monomeren in der Lösung. Für einen solchen Austausch von Molekülen ist eine bestimmte thermische Aktivierungsenergie ΔE notwendig. Die durchschnittliche Lebensdauer für ein Molekül in der Doppellage ergibt sich zu $\tau_0/e^{-\Delta E/kT}$, wobei τ_0 die charakteristische Zeit zwischen zwei Stößen eines Moleküls in der Doppellage an deren Grenzfläche ist. ΔE ist nichts anderes als $(\mu_1^0 - \mu_N^0)$ aus Formel 2-17, was für die Aufenthaltsdauer folgende vereinfachte Form bedeutet:

Formel 3-13

$$\tau_R = \frac{\tau_0}{e^{-\frac{\Delta E}{kT}}} \approx \frac{55\tau_0}{CMC}$$

Wobei CMC in Einheiten von M ist. Typische Wanderungszeiten für Amphiphile in Mizellen und Doppellagen liegen in der Größenordnung von $\tau_0 = 10^{-9} - 10^{-7}$ sec. Damit finden sich für Mizellen und Doppellagen Werte für τ_R von

$$\tau_R(\text{Mizellen}) \approx \frac{55 \times 10^{-9}}{10^{-3}} \approx 10^{-4} \text{ sec}$$

$$\tau_R(\text{Doppellagen}) \approx \frac{55 \times 10^{-7}}{10^{-10}} \approx 10^{+4} \text{ sec}$$

Außerdem zeigt sich unter Berücksichtigung der CMC verschiedener Lipide, dass nach Formel 3-13 die Austauschraten τ_R mit einer Verlängerung der Kohlenwasserstoffkette um eine CH_2 – Einheit um etwa einen Faktor von 4 – 10 fallen, was in guter Übereinstimmung mit gemessenen Werten für Phospholipide mit einem Faktor von 8 ist.¹⁶ Zu beachten ist, dass die Aufenthaltsdauer nicht durch die Struktur beeinflusst wird, sondern durch das jeweilige einzelne Molekül. Daraus ergibt sich, dass ein Einkettiges Lipid in einer Doppellage aus Zweikettigen Lipiden eine deutlich geringere Aufenthaltsdauer aufweist als die zweikettigen Lipide selbst. Ein anderer dynamischer Effekt in Doppellagen ist der Intradoppellagentransfer oder auch Flip-Flop der Moleküle von einer Seite zur anderen. Auch dies kann als Diffusionsprozess verstanden werden, mit dem Unterschied, dass nun ΔE in Formel 3-13 die Energie angibt, die benötigt wird, um die hydrophile Kopfgruppe in die hydrophobe Region der Doppellage zu transferieren. Andere Mechanismen, die diesen Prozess beschreiben, sind die Herauslösung des Moleküls aus der Doppellage, die Wanderung auf der Doppellage zu einer Pore in der Doppellage, Transfer durch diese Pore, Wanderung auf der anderen Seite der Doppellage sowie die abschließende Interkalation in die Doppellage. Flip-Flop Energien sind generell höher als die für einen Lipidaustausch. Deshalb ist die Reaktionszeit deutlich länger und liegen im Bereich von 10^2 bis 10^5 sec und hängen stärker von der Kopfgruppe anstatt von der Kette des Moleküls ab.^{16,17}

Die Doppellage zeigt ein elastisches Verhalten. Das Elastizitätsmodul der Fläche der Doppelschicht k_a kann aus Formel 3-13 mit Hilfe des folgenden Zusammenhanges abgeschätzt werden:

Formel 3-14 Elastische Energie = $\frac{1}{2} k_a \frac{(a - a_0)^2}{a}$

Formel 3-15 $k_a \approx 2\gamma$ pro Monolage

Formel 3-16 $k_a \approx 4\gamma$ pro Doppelschicht

Bei einer Grenzflächen Freien Energie von $\gamma \approx 20 - 50 \text{ mJ/m}^2$ kann ein Wert für das Elastizitätsmodul der Doppelschicht von $k_a \approx 4\gamma \approx 80 - 200 \text{ mJ/m}^2$ angenommen werden, was gut mit gefundenen Werten für fluide Lipiddoppelschichten und freie biologische Zellmembranen von $100 - 230 \text{ mJ/m}^2$ übereinstimmt.^{18, 19, 20} Neben diesem Elastizitätsmodul k_a findet sich bei Doppellagen noch ein Elastizitätsmodul für die Krümmung von Doppelschichten k_b , welches später besprochen werden soll. Beide Module, das Flächenmodul k_a und das Krümmungsmodul k_b , spielen eine sehr wichtige Rolle bei der Bestimmung der Kräfte der thermischen Fluktuation zwischen Doppelschichten.

Bis jetzt war eine wesentliche Voraussetzung, die den bisherigen Betrachtungen zugrunde lag, dass sich die Kohlenwasserstoffketten in den Mizellen und Doppelschichten wie Flüssigkeiten verhalten. Dies ist bei Raumtemperatur für die meisten einkettigen mizellenformenden Moleküle ebenso korrekt wie für doppelschichtenformende Doppelkettige Lipide mit weniger als 14 Kohlenstoffatomen je Kette. Für Lipide mit ungesättigten und verzweigten Ketten ist die Betrachtung als Flüssigkeit auch bei tieferen Temperaturen noch korrekt. Einige Schmelztemperaturen von typischen Alkanketten sind in Tabelle 3- aufgeführt.

Tabelle 3-1 Schmelztemperaturen T_c verschiedener Kohlenwasserstoffketten in verschiedenen doppelkettigen Lipiden bei pH 7

Lipid (Anzahl der C- Atome je Kette)	Art der Kopfgruppe und Schmelztemperatur der Kette T_c (K)				Schmelzpunkt des N- Alkans mit der gleichen Anzahl C-Atome
	PC	PG ⁻	PS ⁻	PE	
Gesättigt					
Dilauryl (12)	271	273	286	303	263,6
Dimyristoyl (14)	296	297	309	322	279,1
Dipalmitoyl (16)	314	314	325	337	291,3
Distearyl (18)	328	328	341	347	301,4
Ungesättigt (cis)					
Dioleoyl (18)	251	255	266	257	243

PC: phosphatidylcholine (vgl. Tabelle 1-2, zwitterionisch), PG⁻: phosphatidylglycerol (negativ geladen), PS⁻: phosphatidylserin (negativ geladen), PE phosphatidylethanolamin (twitterionisch (siehe auch Abschnitt 1)
Quelle: 20 und 21

Deutlich zu sehen ist, dass die Schmelztemperaturen T_c der Ketten an den Lipiden etwas höher liegt als bei den vergleichbaren Alkanen. Unterhalb T_c sind die Ketten nicht mehr als Flüssigkeiten zu betrachten, ihre Elastizitätsmodule steigen, die Raten der lateralen Diffusion und des Flip-Flops fallen etc. Trotz alledem sind Doppelschichten bei Temperaturen unterhalb T_c keinesfalls kristallin, sondern behalten oft einige Eigenschaften einer Flüssigkeit, was auf die immer noch recht hohe Mobilität der Kopfgruppen zurückzuführen. Man spricht deshalb auch von einem Gelzustand, in dem sich die Doppelschichten befinden.

3.6 Vesikel

Unter bestimmten Bedingungen ist es günstiger, dass sich statt „unendlich“ ausgedehnter Doppellagen geschlossene sphärische Doppellagen, sogenannte Vesikel, ausbilden. Grund hierfür ist das Verschwinden der energetisch ungünstigen Ecken in den ebenen Doppellagen, sowie die Ausbildung von Vesikeln mit einer endlichen Anzahl an Molekülen, was im Gegensatz zur sehr viel größeren Anzahl an Molekülen in „unendlich“ ausgedehnten Monolagen auch entropisch begünstigt ist. So lange der geometrische Bereich der Moleküle in einer gekrümmten Doppellage eines Vesikels im optimalen Bereich liegt, bildet sich eher ein Vesikel denn eine „unendlich“ ausgedehnte Doppellage.

Was bestimmt nun die Radii der Vesikel? Zunächst einmal ist zu beachten, dass sich für den dimensionslosen Packungsparameters $v/a_0l_0 = 1$ (siehe Abschnitt 3.2) nur planare Doppellagen ausbilden. Um eine gekrümmte Doppellage zu bilden ist es notwendig, dass die Moleküle der äußeren Lage in der Lage sind, sich im Mittel analog einem abgeschnittenen Kegel anzuordnen, was für den Packungsparameter $v/a_0l_0 < 1$ bedeutet. Aus den in Abschnitt 3.2 angestellten geometrischen Überlegungen ergibt sich aus $\frac{1}{2} < v/a_0l_0 < 1$, dass der kleinste Vesikelradius (ohne dass a in der äußeren Lage $> a_0$ wird):

Formel 3-17

$$R_c \approx l_c \left[\frac{3 + \sqrt{3 \left(\frac{4v}{a_0 l_c} - 1 \right)}}{6 \left(1 - \frac{v}{a_0 l_c} \right)} \right] \approx \frac{l_c}{1 - \frac{v}{a_0 l_c}}$$

R_c entspricht dem minimalen Radius in dem eine Doppellage ein Vesikel bilden kann, ohne dass ungünstige Spannungen beim Packen der Amphiphilen auftreten. Solange der Radius des Vesikel größer als R_c ist können sowohl die Moleküle der Außenlage als auch jene der Innenlage mit ihrer optimalen Oberflächen a_0 sowie einer Kettenlänge $l < l_c$ packen. Wird $R < R_c$ so wird a größer als a_0 in der äußeren Lage der Doppelschicht, was energetisch ungünstig ist. Auf der anderen Seite ist ein Vesikel mit $R > R_c$ entropisch ungünstig. Für ein Vesikel des Radius R_c und einer Dicke der Doppelschicht $t \approx 2v/a_0$ ergibt sich für die Aggregationszahl:

Formel 3-18

$$N \approx 4\pi \frac{R_c^2 + (R_c - t)^2}{a_0}$$

Beispiel:

Vesikel aus Eierlecithin: $a_0 \approx 0,717 \text{ nm}^2$ und $v \approx 1,063 \text{ nm}^3$

Mit $l_c \approx 1,75 \text{ nm} \Rightarrow v/a_0 l_c \approx 0,85$

Mit Formel 3-17 und Formel 3-18 $\Rightarrow R_c \approx 11 \text{ nm}$, $N \approx 3000$, $t \approx 3,0 \text{ nm}$ sowie ein Molekülverhältnis Innen- zu Außenlage $R_c^2/(R_c-t)^2 \approx 1,9$

Innerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft wird u.a. angenommen, dass Vesikel einen Prototyp urzeitlicher lebender Zellen repräsentieren. Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich bestimmte biologische Lipide sowie synthetische Tenside und Mischungen spontan zu stabilen monodispersen Vesikeln selbst organisieren.^{22,23,24,25,26,27,28,29}

Zum Schluss soll nicht unerwähnt bleiben, dass für Lipide mit sehr kleinen a_0 ($a_0 < 0,42 \text{ nm}^2$ für zweikettige Lipide) oder mit sehr voluminöse mehrfach ungesättigte Kohlenwasserstoffketten (großes v , kleines l_c) der Wert für $v/a_0 l_c$ sehr groß wird. Nach Formel 3-17 zeigt sich, dass bei $v/a_0 l_c > 1$ R_c negativ wird, was bedeutet, dass solche Lipide sogenannte invertierte mizellare Strukturen bildet oder aus der Lösung ausfallen (z.B. anionische Tenside beim Vorhandensein von Calciumionen).

3.7 Faktoren für interstrukturelle Umwandlung

Die bisherigen Beschreibungen zeigten, dass die geometrische Anordnung der verschiedenen Amphiphile recht gut durch den Packungsparameter $v/a_0 l_c$ in einer gegebenen Umgebung beschrieben werden kann. In Tabelle 3-1 sind mögliche Strukturen sowie Tenside, die diese bilden aufgeführt.

Welche Faktoren können nun die Amphiphilen beeinflussen?

- Faktoren, die die Kopfgruppenfläche beeinflussen:** Amphiphile mit kleinen Kopfgruppenflächen a_0 (und großem $v/a_0 l_c$) bilden größere Vesikel, Doppelschichten mit geringerer Krümmung oder invertierte mizellare Strukturen. Für anionische Kopfgruppen kann dieser Effekt verstärkt werden durch eine Erhöhung der Salzkonzentration speziell durch Ca^{2+} (z.B. SDS Kugeln bei niedrigen Salzkonzentrationen und Stäbchen bei hoher Salzkonzentration) oder durch Absenken des pH-Wertes. Dies bedingt häufig auch eine Linearisierung der Kohlenwasserstoffkette.
- Faktoren, die die Kette beeinflussen:** Durch Modifikation der Kette mit Verzweigungen oder Doppelbindungen, insbesondere cis-Doppelbindungen, wird l_c verringert, was zu einer Zunahme von $v/a_0 l_c$ führt. Ein gleicher Effekt wird erreicht, wenn kleine Moleküle, wie z.B. kurzkettige Alkane, in die Mizellregionen der Kohlenwasserstoffketten eindringen.

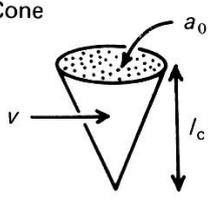
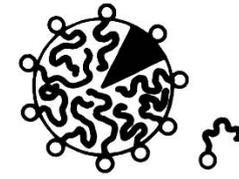
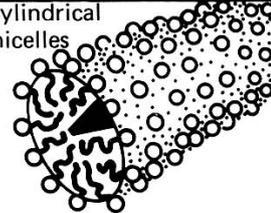
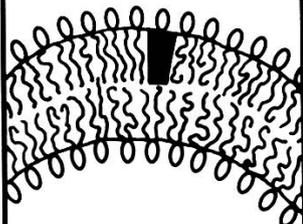
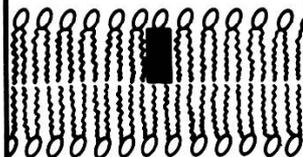
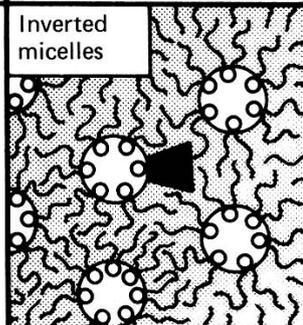
Beide diese überstehenden Effekte führen zu größeren Vesikeln und letztendlich zu invertierten mizellaren Strukturen. Im Falle von Microemulsionen (Tensid/Öl/Wasser Gemische) führen sie zu größeren Öl-in-Wasser-Tropfen und schlussendlich zu invertierten Wasser-in-Öl-Tropfen.

- Effekte der Temperatur:** Durch eine Änderung der Temperatur werden sowohl die Kopfgruppenfläche a_0 und kritische Kettenlänge l_c beeinflusst, so dass die Effekte komplexer und im Allgemeinen weniger gut verstanden. Für zweikettige Lipide in der flüssigen Phase ($T > T_c$) nimmt mit ansteigender Temperatur T die Beweglichkeit der Kohlenwasserstoffketten (inklusive trans-gauche Isomerisierung) zu und damit l_c ab. Wenn die Kopfgruppenfläche a_0 sich nicht signifikant ändert, was etwa für ionische Kopfgruppen gilt, ist der Nettoeffekt ein steigendes $v/a_0 l_c$. Allerdings kann die Temperatur auch die

Kopfgruppenfläche ändern. So nimmt die Fläche der Polyethoxykopfgruppe mit steigender Temperatur aufgrund der steigenden Hydrophobizität ab,⁵ was einem Anstieg in v/a_0l_c verstärkt. Die Flächen mehr hydrophiler Kopfgruppen nehmen aufgrund der steigenden intermolekularen sterischen Abstoßung normalerweise mit steigender Temperatur zu, was zu einer Abnahme von v/a_0l_c führt. Damit wird verständlich, warum mit steigender Temperatur Kugeln nicht-ionischen Tenside größer werden und sich zu Stäbchen hin ändern^{30,31} wohingegen Mizellen aus an- und kationischen Tensiden schrumpfen.¹² Das Verhalten von Mizellen zwitterionischer Tenside liegt in etwa zwischen den beiden Extremen und die Aggregationszahl ist relativ inert gegenüber Temperaturänderungen.¹³

- d. **Amphiphilenmischungen:** Wenn ein Aggregat aus einer Mischung verschiedener Amphiphile besteht, so können dessen Eigenschaften, wenn die Mischung ideal ist und keine Phasenseparation aufweist, in einer ersten Näherung durch mittlere Packungsparameter, die zwischen den Parametern der Einzelkomponenten liegen, beschrieben werden.³² Die Größe der Vesikel wird dabei größer oder kleiner durch Zugabe einer geeigneten Menge einer anderen Komponente, deren Packungsparameter kleiner oder größer als das Wirtsamphiphil. Im Fall von Mikrotropfen in Emulsionen wird die Größe durch die Addition von „Coamphiphilen“ moduliert. In anderen Fällen können ganz neue Strukturen durch geeignete Wahl der „Coamphiphilen“ erhalten werden. So können z.B. durch Mischung mizellenformenden Lysolecithin ($v/a_0l_c < 0,5$) mit nicht aggregierendem Cholesterol ($v/a_0l_c > 1$) im geeigneten Verhältnis Vesikel ($0,5 < v/a_0l_c < 1$) geformt werden.

Die oben genannten Effekte der Kopfgruppengröße, der Ionenstärke, der chemischen Modifikation der Kohlenwasserstoffkette und der Temperatur sind in Tabelle 3-1 für Strukturen in wässriger Lösung angegeben. Es soll nicht vergessen werden, dass sich Mizellen, Doppelschichten und andere selbstorganisierte Strukturen auch in anderen wasserstoffbrückenbildenden Flüssigkeiten (z.B. Ethylenglykol, Formamid oder Hydrazin) gebildet werden, aber bis jetzt nur wenig untersucht sind. Die Hauptvoraussetzung an das Lösungsmittel ist eine hohe Grenzflächenenergie zu Kohlenwasserstoffen

Lipid	Critical packing parameter v/a_0l_c	Critical packing shape	Structures formed
Single-chained lipids (surfactants) with large head-group areas: <i>SDS in low salt</i>	$< 1/3$	Cone 	Spherical micelles 
Single-chained lipids with small head-group areas: <i>SDS and CTAB in high salt, nonionic lipids</i>	$1/3-1/2$	Truncated cone 	Cylindrical micelles 
Double-chained lipids with large head-group areas, fluid chains: <i>Phosphatidyl choline (lecithin), phosphatidyl serine, phosphatidyl glycerol, phosphatidyl inositol, phosphatidic acid, sphingomyelin, DGDG^a, dihexadecyl phosphate, dialkyl dimethyl ammonium salts</i>	$1/2-1$	Truncated cone 	Flexible bilayers, vesicles 
Double-chained lipids with small head-group areas, anionic lipids in high salt, saturated frozen chains: <i>phosphatidyl ethanolamine, phosphatidyl serine + Ca²⁺</i>	~ 1	Cylinder 	Planar bilayers 
Double-chained lipids with small head-group areas, nonionic lipids, poly (<i>cis</i>) unsaturated chains, high <i>T</i> : <i>unsat. phosphatidyl ethanolamine, cardiolipin + Ca²⁺, phosphatidic acid + Ca²⁺, cholesterol, MGDG^b</i>	> 1	Inverted truncated cone or wedge 	Inverted micelles 

^a DGDG, digalactosyl diglyceride, diglucosyl diglyceride.

^b MGDG, monogalactosyl diglyceride, monoglucosyl diglyceride.

Tabelle 3-1 Packungsparameter und Packungsform amphiphiler Moleküle sowie die daraus geformte Struktur

3.8 Krümmungselastizität von Doppelschichten und Membranen

Den bisherigen Betrachtungen der Packung der Moleküle in den selbstorganisierten Aggregaten lag immer nur die Begrenzung zu Grunde, dass die fluiden Ketten sich nicht weiter als l_c von der Kopfgruppe entfernen können. Dies führt zu einer Zunahme der Energie nur für Aggregatradien unterhalb R_c , wohingegen für $R > R_c$ keine Abhängigkeit der Krümmung weil die Moleküle sich nun so organisieren, dass ihre Flächen den optimalen Wert annehmen. Trotzdem sind in den bisherigen Betrachtungen zwei weitere Beiträge zur Gesamtenergie nicht betrachtet worden:

- a. **Kopfgruppenabstoßung:** Für die attraktiven und repulsiven Wechselwirkungen die a_0 und μ_N^0 (aus Formel 3-3) bestimmen, wurde angenommen, dass sie in derselben Ebene (der Grenzfläche Kohlenwasserstoff – Wasser) zu finden sind, an welcher die Oberfläche je Molekül definiert ist. Dies ist als richtig anzunehmen für die attraktiven Oberflächenspannung aber nicht für die repulsiven Wechselwirkungen der Kopfgruppen, welche in einem bestimmten endlichen Abstand D über der Oberfläche (siehe Abbildung 3-1 und Abbildung 3-4) lokalisiert sind.
- b. **Kettenabstoßung:** Bis jetzt wurde angenommen, dass die Kohlenwasserstoffketten sich wie Flüssigkeiten verhalten und nicht einer Verkrümmung widersetzen solange sie nicht über l_c gestreckt werden, es wurde also kein Krümmungseinfluss des chemischen Potentials μ_N^0 aufgrund des nichtfluiden Verhaltens der Ketten postuliert. Gruen und de Lacey³³ haben basierend auf der Theorie von Marcelia³⁴ eine energetische Betrachtung der Kettenpackung in Mizellen und Doppelschichten untersucht und dabei gefunden, dass die Annahme des flüssigen Verhaltens der Ketten in Doppelschichten sehr viel weniger zutrifft als in Mizellen. Sie finden, dass $l_c \approx l_{max}$ für kugelförmige und zylindrische Mizellen gilt, für Doppelschichten aber $l_c \approx 0,75l_{max}$ (siehe auch das Beispiel in 3.6, wo für die Eierlecithinvesikel $l_c \approx 1,75 \text{ nm} \approx 0,75l_{max}$ angenommen wurde). Zusätzlich gibt die Einschränkung der Kettenbeweglichkeit in Doppelschichten einen weiteren lateralen Kettendruck, der innerhalb der Kohlenwasserstoffregion wirkt, z.B. bei einem negativen Abstand – D von der Grenzfläche Kohlenwasserstoff – Wasser.

Beide Effekte führen zu einer zusätzlichen Krümmungsabhängigkeit des chemischen Potentials μ_N^0 vom Radius R . Für Doppelschichten ergibt sich diese pro Einheitsfläche zu

Formel 3-19

$$\Delta E = -\frac{2\gamma D}{R^2} = \frac{1}{2} \frac{k_b}{R^2}$$

wo t die Doppelschichtdicke und D die Distanz von der Grenzfläche Kohlenwasserstoff – Wasser wo die repulsiven Wechselwirkungen lokalisiert sind. Durch die Beschreibung der Krümmungs- oder Biegeenergie als $\frac{1}{2}k_b/R^2$ wird die Konvention übernommen, dass k_b das Biegemodul einer elastischen Platte ist. Bei typischen Doppelschichtwerten für $\gamma = 20 \text{ mJm}^{-2}$, $t = 3,0 \text{ nm}$ und $D = \pm 0,3 \text{ nm}$, erhält man für $k_b = \pm 4\gamma t D \approx \pm 7 \cdot 10^{-20} \text{ J}$. Das ist in der Größenordnung, die für fluide Doppelschichten gemessen wurden: $(2 - 20) \cdot 10^{-20} \text{ J}$.^{19,20,35} Für Monolagen aus Amphiphilen, wie sie an der Grenzfläche Wasser – Öl zu finden sind, haben ein deutlich kleineres Biegemodul im Bereich von $5 \cdot 10^{-21} \text{ J}$.³⁶

Zu beachten ist, dass das Vorzeichen von k_b davon abhängt, wo die attraktiven und repulsiven Wechselwirkungen lokalisiert sind. Im Fall a der dominierenden Kopfgruppenabstoßung ist D positiv so dass k_b negativ ist. Deshalb wird die Verbiegung gleich vom Beginn des Aggregats an bevorzugt. Im Fall b der dominierenden Kettenabstoßung ist D negativ und k_b somit positiv. Damit wirkt die Kettenabstoßung der Verbiegung entgegen.

Die beiden Fälle sollen nun noch etwas im Detail betrachtet werden.^{4,37,38}

3.8.1 Positives Krümmungsmodul $k_b > 0$

Die Wechselwirkungsenergie je Vesikel mit großem Radius R ($R > R_c$) und Aggregationszahl N wird für diesen Fall

Formel 3-20
$$N\mu_N^0 = N\mu_\infty^0 + \left(\frac{1}{2} \frac{k_b}{R^2} \right) 4\pi R^2 = N\mu_N^0 + 2\pi k_b$$

und deshalb

Formel 3-21
$$\mu_N^0 = \mu_\infty^0 + 2\pi \frac{k_b}{N}$$

was gleich der Formel 2-6 (mit $\alpha = 2\pi k_b/kT$) ist. Daraus ergibt sich, wenn C die Gesamtkonzentration an Amphiphil (in mol dm⁻³/55,5) ist, dass die mittlere Aggregationszahl M eines elastischen Doppellagenvesikel durch Formel 2-23 gegeben ist als

Formel 3-22
$$M = \sqrt{Ce^\alpha} = e^{\frac{\pi k_b}{kT}} \sqrt{C}$$

Die Anzahl der Vesikel nimmt exponentiell mit der Aggregationszahl N nach Formel 2-25 ab:

Formel 3-23 Vesikelverteilung
$$\frac{X_N}{N} = Const. \cdot e^{-\frac{N}{M}}$$

Für typische Lipidkonzentrationen ($C = 10^{-4}$ mol/dm³ und weniger) finden sich Werte für $k_b > 2 \cdot 10^{-20}$ J, große polydisperse Vesikel ($M > 10000$), dessen mittlere Größe mit der absoluten Lipidkonzentration steigt (R proportional $C^{1/4}$). Wird $k_b < 2 \cdot 10^{-20}$ J ist das Biegemodul so klein, dass es keinen signifikanten Einfluss mehr hat und die Vesikelpopulation klein und monodispers mit einem mittleren Radius $R \approx R_c$ bestimmt durch die Packungsparameter wird (siehe Abbildung 3-5).

Möglicherweise, bei entsprechend hohen Konzentrationen, werden die großen Vesikeln in ausgedehnte Doppelschichten umgewandelt, entweder aufgrund des Platzes oder wegen attraktiver Wechselwirkungen zwischen ihnen, wie in 2.9 diskutiert.

3.8.2 Negatives Krümmungsmodul $k_b < 0$

Eine negative Elastizität begünstigt eine Krümmung der Doppelschicht vom Beginn derselben und führt zu kleineren Vesikeln als diese nach den einfachen Packungsüberlegungen zu erwarten wäre. Dieser Effekt wird sowohl durch Kopfgruppen mit starker repulsiver Wechselwirkung als auch durch kürzere Kohlenwasserstoffketten verstärkt. Unterhalb einer bestimmten Kettenlänge sollten sich daher keine stabilen Vesikel mehr formen, sondern vielmehr werden zylindrische (stäbchenförmige) und kugelförmige Mizellen die bevorzugte Aggregationsform, wie dies für doppelkettige Lecithinmoleküle mit Kettenlängen < 12 Kohlenstoffatome gefunden wird.

Die oben geführte Analyse sollte auf jede sphärische Struktur in Lösung gebunden durch eine elastische Doppelschicht, Monolage oder Membran (z.B. Tropfen in einer Mikroemulsion) anwendbar sein. Abbildung 3-5 zeigt, wie die Energie der intermolekularen Wechselwirkungen und die Größenverteilung einer Vesikelpopulation von der Stärke der Krümmungsmodule und der molekularen Packung abhängen.

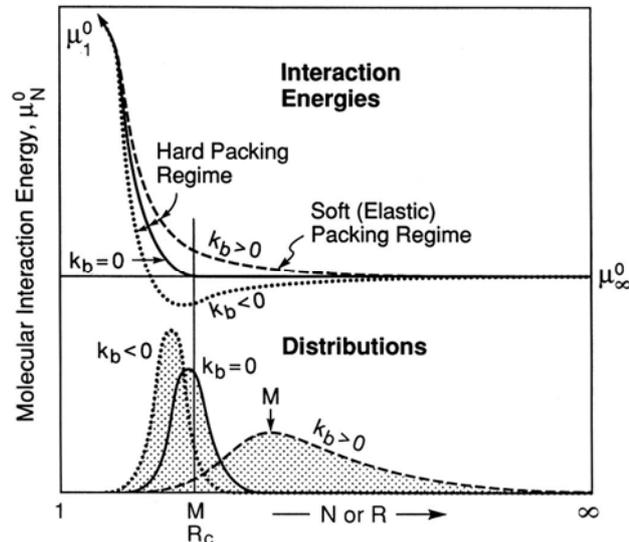


Abbildung 3-5 Schematische Variation der Wechselwirkungsenergie je Molekül in einem Vesikel mit der Aggregationszahl N sowie die entsprechende Verteilung der Vesikelgröße. (—) keine Krümmungselastizität ($k_b = 0$), (- - -) positive Krümmungselastizität ($k_b > 0$), (· · · ·) negative Krümmungselastizität ($k_b < 0$)

Genauere Betrachtungen der Aggregation sind mit dem einfachen Packungsmodell nur sehr schwer zu erreichen ohne genauere und weitreichendere Betrachtungen der vielen intermolekularen und Interaggregatwechselwirkungen wie zum Beispiel durch eine vollständige Analyse der statistischen Thermodynamik zu berücksichtigen.

¹ C. Tanford *The Hydrophobic Effect*, Wiley, New York (1973,1980)

² M. Shinitzky, A.C. Dianoux, C. Gittler, G. Weber *Biochemistry* **10** (1971) 2106-2113

³ G. Lindblom, H. Wennerström *Biophys.Chem.* **6** (1977) 167-171

⁴ J.N. Israelachvili, S. Marcelja, R.G. Horn *Quart.Rev.Biophys.* **13** (1980) 121-200

⁵ S. Puvvada, D. Blanckenstein *J.Chem.Phys.* **92** (1990) 3710-3724

⁶ B. Gallot, A. Skoulios *Kolloid Z.u.Z. Polymere* **208** (1966) 37-43

⁷ F. Reiss-Husson *J.Mol.Biol.* **25** (1967) 363-382

⁸ B.A. Lewis, D.M. Engelman *J.Mol.Biol.* **166** (1983) 210-217

⁹ B. Cabane, R. Duplessix, T. Zemb *J.Physique* **46** (1985) 2161-2178

¹⁰ E.A.G. Aniansson, S.N. Wall, M. Almgren, H. Hoffmann, I. Kielmann, W. Ulbricht, R. Zana, J. Lang, C. Tondre *J.Phys.Chem.* **80** (1976) 905-922

¹¹ N.A. Mazer, G.B. Benedek, M.C. Carey *J.Phys.Chem.* **80** (1976) 1075-1085

¹² P.J. Missel, N.A. Mazer, G.B. Benedek, C.Y. Young, M.C. Carey *J.Phys.Chem.* **84** (1980) 1044-1057

¹³ A. Malliaris, J. Le Moigne, J. Sturm, R. Zana *J.Phys.Chem.* **89** (1985) 2709-2713

¹⁴ T.-S. Lin, M.-Y. Tsen, S.-H. Chen, M.F. Roberts *J.Phys.Chem.* **94** (1990) 7239-7243

¹⁵ H. Wennerström, B. Lindman *Phys.Rep.* **52** (1979) 1-86

¹⁶ R. Homan, H.J. Pownall *Biochem.Biophys.Acta* **938** (1988) 155-166

¹⁷ W.C. Wimley, T.E. Thompson *Biochemistry* **29** (1990) 1296-1303

-
- ¹⁸ R. Kwok, E. Evans, *Biophys.J.* **35** (1981) 637-652
- ¹⁹ R. Evans, A. Parry *J.Phys.: Condens.Matter* **2** (1990) Sa15-Sa32
- ²⁰ D. Marsh *CRC Handbook of Lipid Bilayers*, (1990) CRC Press, Boca Raton, USA
- ²¹ G. Cevc, D. Marsh *Phospholipid Bilayers* (1987) Wiley, New York, USA
- ²² J. Brunner, P. Skrabal, H. Hauser *Biochim.Biophys.Acta* **455** (1976) 322-331
- ²³ N. Gains, H. Hauser, *Biochim.Biophys.Acta* **731** (1983) 31-39
- ²⁴ H. Hauser, N. Gains, M. Müller *Biochemistry* **22** (1983) 4775-4781
- ²⁵ H. Hauser, *Biochim.Biophys.Acta* **772** (1984) 37-50
- ²⁶ H. Hauser, H.H. Mantsch, H.L. Casal, *Biochemistry* **29** (1990) 2321-2329
- ²⁷ Y. Talmon, D.F. Evans, B.W. Ninham, *Science* **221** (1983) 1047-1048
- ²⁸ E.W. Kaler, A.K. Murthy, B.E. Rodriguez, J.A.N. Zasadzinski, *Science* **245** (1989) 1371-1374
- ²⁹ H. Madani, E.W. Kaler, *Langmuir* **6** (1990) 125-132
- ³⁰ T. Kato, T. Seimiya, *J.Phys.Chem.* **90** (1986) 3159-3167
- ³¹ T.M. Herrington, S.S. Sahi, *J. Colloid Interface Sci.* **121** (1988) 107-120
- ³² S. Carnie, J.N. Israelachvili, B.A. Pailthorpe, *Biochim.Biophys.Acta* **554** (1979) 340-357
- ³³ D.W.R. Gruen und E.H.B. de Lacey in „*Surfactants in Solution*“ (Eds: K.L. Mittal, B.Lindman) **Vol 1** (1984) 279-306, Plenum Press, New York
- ³⁴ S. Marcelja *Biochem.Biophys.Acta* **367** (1974) 165-176
- ³⁵ O. Abillon, E. Perez *J.Phys.(France)* **51** (1990) 2543-2556
- ³⁶ C.R. Safinya, D. Roux, G.S. Smith, S.K. Sinha, P. Dimon, N.A. Clark, A.M. Belloq *Phys.Rev.Lett.* **57** (1986) 2718-2721
- ³⁷ J.N. Israelachvili, D.J. Mitchell, B.W. Ninham *J.Chem.Soc.Faraday Trans. I* **72** (1976) 1525-1568
- ³⁸ J.N. Israelachvili in: „*Surfactants in Solution*“ (Eds: K.L. Mittal, P. Bothorel) **vol 4** (1987) Plenum, New York, USA