

ANLEITUNG ZUM PRAKTIKUMSVERSUCH "MONTE-CARLO-SIMULATION VON *Self-Assembly*-PROZESSEN"

Dr. S. May, Bearbeitung: Dr. A. Köhler
Februar 2005

Zusammenfassung

Sie lernen zwei Methoden zur Modellierung der Selbstassoziation biologischer Makromoleküle in wäßriger Lösung kennen. Die erste Methode ist die Monte-Carlo-Simulation. Dabei wird mit Hilfe eines Computers das statistische Verhalten der sich bildenden Aggregate ermittelt. Die zweite Methode ist die Theorie der Selbstassoziation in verdünnten Lösungen. Diese Theorie resultiert in einfachen mathematischen Beziehungen, mit denen das statistische Verhalten makromolekularer Assoziate vorhergesagt werden kann. Beide Methoden sollen analysiert und miteinander verglichen werden. Der Schwerpunkt des Versuches liegt auf dem Verständnis des Wechselspiels zwischen Energie und Entropie bei Selbstassoziationsprozessen.

Einleitung

Eine Reihe von biologischen Makromolekülen ist zur Selbstassoziation (*Self-Assembly*) fähig (Ackermann 1992; Evans & Wennerström 1994). Dabei bilden sich makromolekulare Assoziate spontan aus identischen oder ähnlichen Untereinheiten, ohne dabei kovalente Bindungen einzugehen. Als Beispiele seien die Bildung einer Doppelschichtmembran aus Lipiden, die Bildung der Proteinhülle bestimmter Viren (z.B. des Tabak-Mosaik-Virus) und das Cytoskelett (Mikrotubuli, Mikrofilamente und intermediäre Filamente) genannt (Plattner & Hentschel 1997). Zur Regulierung der Selbstassoziation existieren verschiedene Möglichkeiten (Alberts *et al.* 1994). Es soll bemerkt werden, daß jedoch nicht alle zellulären Strukturen durch Selbstassoziationsprozesse entstehen. Viele subzelluläre Strukturen (z.B. Mitochondrien) werden stattdessen enzymatisch katalysiert.

Die Selbstassoziation ist ein reversibler Prozeß und kann mit Hilfe der *Gleichgewichtsthermodynamik* beschrieben werden. Durch eine Änderung der äußeren Bedingungen wie der Temperatur oder Konzentration der Untereinheiten können sich makromolekulare Assoziate spontan zusammensetzen oder zerfallen. Die Selbstassoziation folgt bestimmten thermodynamischen Prinzipien, die in diesem Versuch analysiert werden sollen. Um ein Verständnis dieser Prinzipien zu erreichen, sind Methoden der Modellierung sinnvoll. Im Versuch werden zwei grundlegende Methoden vorgestellt:

1. Bei der ersten Methode handelt es sich um eine Monte-Carlo-Simulation (MC-Simulation) (Landau & Binder 2000; Frenkel & Smit 1996). Dabei wird das statistische Verhalten von einfachen Modellmolekülen mit Hilfe eines Computers berechnet. MC-Simulationen werden häufig auf Gittern durchgeführt, da dies die effiziente Berechnung der intermolekularen Wechselwirkungen gestattet. Im vorliegenden Versuch wird die MC-Simulation auf einem zweidimensionalen quadratischen Gitter (siehe Abb. 1) durchgeführt.
2. Die zweite Methode ist die Theorie der Selbstassoziation in verdünnten Lösungen (Engel 1982; Hunter 1987; Israelachvili 1992). Diese Theorie nutzt den Formalismus der *statistischen Mechanik* zur Ableitung einfacher mathematischer Gleichungen, die es erlauben, das Verhalten bestimmter Systeme näherungsweise vorherzusagen.

Wir wollen hier ein einfaches Gittermodell für die Selbstassoziation verschiedenartiger Modellmoleküle (im folgenden kurz "Molekül" genannt) analysieren. Die verschiedenen Moleküle zeigen ganz unterschiedliches Verhalten. Einer der untersuchten Molekültypen ist zur Bildung *linearer Aggregate* fähig. Für diesen Molekültyp sollen die Vorhersagen der Theorie des *Self-Assembly* mit den Resultaten der MC-Simulation verglichen werden.

Die Monte-Carlo-Simulationsmethode

Die MC-Methode ist gut geeignet, das statistische Verhalten eines *Ensembles* wechselwirkender Moleküle zu beschreiben. Voraussetzung für eine effiziente Implementierung der MC-Methode ist, daß die Moleküle auf relativ einfache Weise miteinander wechselwirken. Der Grund dafür ist die Notwendigkeit, während der MC-Simulation die Wechselwirkungsenergien einer großen Anzahl verschiedener Zustände des Systems (d.h. verschiedener Molekül-Konfigurationen oder *Mikrozustände*) zu berechnen. Für komplizierte intermolekulare Wechselwirkungen wäre die dafür benötigte Zeit zu groß.

Die MC-Simulation bei gegebener Energie und Temperatur:

Die einfachste Art, das statistische Verhalten eines Systems zu beschreiben, wäre, alle Zustände α des Systems zu generieren. Jeder Zustand hat eine bestimmte Wahrscheinlichkeit $P(\alpha)$. Die Vorschrift zur Mittelung einer physikalischen Größe $A(\alpha)$ ist dann:

$$\bar{A} \equiv \langle A \rangle = \sum_{\alpha} P(\alpha) \cdot A(\alpha). \quad (1)$$

In Gl. 1 ist $\langle A \rangle$ der thermodynamische Mittelwert der Größe $A(\alpha)$. Nur dieser Mittelwert (nicht jedoch die Werte von A für die einzelnen Zustände α) läßt sich experimentell bestimmen.

Die Wahrscheinlichkeiten $P(\alpha)$ hängen davon ab, welchen thermodynamischen Bedingungen die MC-Simulation entsprechen soll. Ist zum Beispiel die Wechselwirkungsenergie U eines Systems fest vorgegeben, haben alle Zustände mit genau dieser Energie die gleiche und alle anderen Zustände eine verschwindende Wahrscheinlichkeit $P(\alpha)$. Ist dagegen die Temperatur vorgegeben (und dies soll im folgenden angenommen werden), sind die Wahrscheinlichkeiten $P(\alpha)$ boltzmannverteilt:

$$P(\alpha) = \frac{e^{-U(\alpha)/k_B T}}{\sum_{\alpha} e^{-U(\alpha)/k_B T}} \quad (2)$$

Dabei ist $k_B = 1.38 \times 10^{-23}$ J/K die Boltzmannkonstante und T die absolute Temperatur. Der Nenner in Gl. 2 stellt die Normierung $\sum_{\alpha} P(\alpha) = 1$ sicher.

Der Metropolis-Algorithmus:

Schon für sehr kleine Systeme (so auch im vorliegenden Versuch) gibt es kaum noch die Möglichkeit, alle Zustände zu durchlaufen. Zudem liefern die meisten Zustände sowieso kaum einen Beitrag zum Mittelwert der Größe A , da die Wahrscheinlichkeiten $P(\alpha)$ für die meisten Zustände praktisch verschwinden. Deshalb wäre es wünschenswert, nur solche Zustände zu durchlaufen, die substantiell zu $\langle A \rangle$ beitragen. Diese Zustände müssen aber mit den richtigen (d.h. boltzmannverteilten) Wahrscheinlichkeiten angenommen werden. Eine Möglichkeit, den Zustandsraum entsprechend den in Gl. 2 gegebenen Wahrscheinlichkeiten zu durchlaufen, ist durch den *Metropolis-Algorithmus* gegeben. Dieser Algorithmus kann wie folgt beschrieben werden:

1. Spezifiziere einen Anfangszustand des Systems (dieser habe die Gesamtwechselwirkungsenergie U_0).
2. Generiere einen neuen Zustand des Systems (dieser habe die Gesamtwechselwirkungsenergie U_n mit einem um 1 erhöhten Wert von n)
3. Berechne die Differenz der Wechselwirkungsenergien $\Delta U = U_n - U_{n-1}$
4. Wenn $\Delta U < 0$ ist, wird der neue Zustand akzeptiert und mit Schritt 2 fortgesetzt.
5. Berechne $\exp(-\Delta U/k_B T)$.
6. Wähle eine Zufallszahl $z \in [0,1)$
7. Falls $z < \exp(-\Delta U/k_B T)$ ist, akzeptiere den neuen Zustand und setze mit Schritt 2 fort.
8. Behalte ansonsten den alten Zustand bei und fahre mit Schritt 2 fort.

Der Metropolis-Algorithmus ist die am häufigsten verwendete Implementierung einer MC-Simulation bei konstanter Temperatur.

Details zur MC-Simulation

Wir simulieren die Assoziation von amphiphilen Modellmolekülen in wässriger Lösung. Die Simulation wird auf einem zweidimensionalen quadratischen Gitter der Größe $N_i \times N_j$ durchgeführt. Jedes Feld des Gitters wird durch zwei Indizes (i,j) gekennzeichnet. Auf jedem Feld kann sich höchstens ein Modellmolekül befinden. Ein leeres Feld sehen wir als mit Wasser gefüllt an. Ein gegebenes Modellmolekül hat vier Seitenflächen. Jede Seitenfläche kann entweder hydrophob oder hydrophil sein. Die Anordnung der hydrophoben und hydrophilen Seitenflächen ergibt sich dabei aus dem Molekültyp und dessen Orientierung. Beides wird weiter unten beschrieben (siehe Abb. 2). Im folgenden wollen wir uns zunächst auf solche Moleküle beschränken, die jeweils zwei gegenüberliegende hydrophobe und hydrophile Seiten haben (im folgenden werden wir dieses Molekül einfach mit dem Buchstaben **H** bezeichnen). Einige dieser **H**-Moleküle sind in Abb. 1 auf einem (10×10) -Gitter dargestellt. Wir wollen die geraden Seiten des Modellmoleküls als hydrophob und die eingeknickten Seiten als hydrophil definieren. Offensichtlich gibt es zwei mögliche Orientierungen des Moleküls, eine horizontale (siehe Molekül (2,2)) und eine vertikale (siehe Molekül (2,4)). Bei unbesetzten (also mit Wasser gefüllten) Gitterplätzen sind natürlich alle vier Seiten hydrophil.

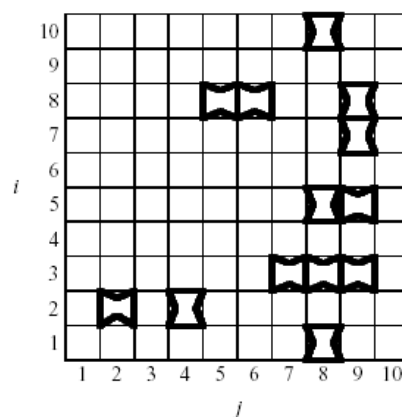


Abbildung 1: Das für die MC-Simulation verwendete Gitter, welches hier die Größe 10×10 hat. Auf dem Gitter befinden sich einige Modellmoleküle des Typs **H**, die zum Teil miteinander assoziiert sind. Die Moleküle können sowohl eine horizontale wie auch vertikale Orientierung annehmen. Sie wechselwirken mit ihren (durch gerade Linien dargestellten) hydrophoben Seiten mit den hydrophoben Seiten benachbarter Moleküle. Die entsprechenden Moleküle werden in diesem Fall als miteinander *assoziiert* bezeichnet. Dies trifft z.B. auf die Moleküle (8,9) und (7,9) zu: sie bilden ein Dimer.

Spezifikation der mikroskopischen Wechselwirkung:

Die hydrophoben Seitenflächen eines gegebenen Modellmoleküls wechselwirken ungünstig mit ihrer hydrophilen Umgebung. Wir weisen jedem Kontakt einer hydrophoben mit einer hydrophilen Fläche eine bestimmte Wechselwirkungsenergie $J > 0$ zu. Die Molekülseitenflächen können dabei nur mit ihren direkten Nachbarn wechselwirken (das heißt die rechte Seitenfläche des Moleküls (2,2) wechselwirkt nur mit der linken Fläche des Gitterplatzes (2,3) usw.). Zwei hydrophile Seitenflächen sollen *nicht* miteinander wechselwirken. In Abb. 1 tragen die Moleküle (2,2) und (2,4) also jeweils $2J$ zur Gesamtenergie bei. Ebenso sollen zwei hydrophobe Seitenflächen nicht miteinander wechselwirken. Letzteres impliziert insbesondere, daß zwei assoziierte Moleküle nur eine Wechselwirkungsenergie von $2J$ mit ihrer Umgebung haben (und nicht wie zwei isolierte Moleküle eine Wechselwirkungsenergie von $4J$). In Abb. 1 sind die Moleküle (8,5) und (8,6) bzw. (8,9) und (7,9) miteinander assoziiert (das heißt, sie bilden *Dimere*). Dagegen sind die Moleküle (5,8) und (5,9) nicht miteinander assoziiert, obwohl sie sich auf benachbarten Gitterplätzen befinden. Diese beiden Moleküle tragen also $4J$ zur Gesamtenergie bei. Natürlich können auch größere Aggregate entstehen, so das *Trimer* (3,7)+(3,8)+(3,9).

In MC-Simulationen sind *periodische Randbedingungen* üblich. Wir wollen diese auch hier verwenden. Das heißt, die oberen Seiten der Reihe $i = 10$ können mit den unteren Seiten der Reihe $i = 1$ wechselwirken. Daraus folgt, daß die Moleküle (1,8) und (10,8) ein Dimer bilden. Ganz analog können auch die linken Seiten der Spalte $j = 1$ mit den rechten Seiten der Spalte $j = 10$ wechselwirken. Unter Berücksichtigung der periodischen Randbedingungen ergibt sich für das Beispiel in Abb. 1 insgesamt eine Wechselwirkungsenergie der Modellmoleküle mit der wäßrigen Umgebung von $U = 16J$. Die gesamte Wechselwirkungsenergie U wird auch als *innere Energie* des Systems im jeweiligen Zustand bezeichnet. (Wir bemerken, daß U gerade die *thermodynamische* Größe der inneren Energie ist.) Wenn alle Moleküle als Monomere vorliegen, ist $U = U_{max} = 2MJ$ maximal, wobei M die Anzahl der Moleküle auf dem Gitter bezeichnet. Gibt es jedoch M_c molekulare Kontakte, so verringert sich die innere Energie auf $U = 2J(M - M_c)$. Offensichtlich ist U immer ein Vielfaches von 2. Wir bemerken, daß man ein System auch durch die Anzahl der *molekularen Kontakte* M_c charakterisieren kann. Es ist nämlich einfach $U = U_{max} - \delta M_c$, wobei $\delta = 2J$ der Energiegewinn für die Assoziation zweier hydrophober Molekülseiten ist. In Abb. 1 gilt $M_c = 5$, $M = 13$ und $U = 26J - 5\delta = 16J$.

Der Monte-Carlo-Schritt:

Der Metropolis-Algorithmus ist oben bereits vorgestellt worden. Hier nun wird auf seine konkrete Implementierung eingegangen. Ein Zustand α des Systems ist durch die Angabe der Gitterplätze und Orientierungen aller Moleküle vollständig bestimmt. Der Zustand hat dann die Gesamtwechselwirkungsenergie

$$U(\alpha) = J \cdot \sum_{i,j} \sigma_{i,j}, \quad (3)$$

wobei $\sigma_{i,j}$ die Anzahl der hydrophil-hydrophoben Grenzflächen des Gitterplatzes (i,j) bezeichnet. Ein neuer Zustand wird nun spezifiziert, indem man ein einzelnes Molekül beliebig auswählt und mit zufälliger Orientierung (also horizontale oder vertikale Orientierung) auf einen ebenfalls zufällig gewählten, noch nicht besetzten Nachbarplatz verschiebt. Nun berechnet man die Energieänderung ΔU bezüglich des alten Zustandes. Die Akzeptanz oder Ablehnung des neuen Zustandes wird dann entsprechend dem Metropolis-Algorithmus (wie oben beschrieben) berechnet. Die Anzahl der versuchten MC-Schritte kann recht groß sein, die Ausführung von 10^7 Schritten dauert typischerweise weniger als eine Minute (die Anzahl der wirklich akzeptierten MC-Schritte t_E kann jedoch bedeutend kleiner sein).

Gestartet wird die Simulation von einer beliebigen Anfangskonformation aus. Diese kann sich durchaus weit entfernt vom Gleichgewicht befinden. Das System braucht dann eine gewisse Anzahl von Schritten t_G , um das Gleichgewicht zu erreichen. Ob das bereits der Fall ist, kann man feststellen, indem man U als Funktion der Schrittzahl t darstellt. Erst wenn U statistisch um einen Mittelwert schwankt, ist das Gleichgewicht erreicht. Im Gleichgewicht kann man den Mittelwert jeder beliebigen physikalischen Größe A berechnen:

$$\langle A \rangle = \frac{1}{t_E - t_G} \cdot \sum_{t=t_G}^{t_E} A(t). \quad (4)$$

Das Resultat der Mittelung in Gl. 4 ist mit dem in Gl. 1 identisch. In Gl. 4 werden die einzelnen Zustände jedoch bereits boltzmannverteilt durchlaufen; deshalb ist der Boltzmannfaktor $P(\alpha)$ hier nicht mehr enthalten. In unserer MC-Simulation sind typische Größen für $A(\alpha)$ die Längenverteilung der molekularen Aggregate, die Standardabweichung der Längenverteilung, die Orientierung der Aggregate und die Wechselwirkungsenergie $U(\alpha)$.

Andere Molekültypen:

Der Molekültyp **H** in Abb. 1 ist geeignet, die Bildung linearer Aggregate zu demonstrieren. Für andere Molekültypen wird man ein völlig anderes Verhalten erwarten. Die Abb. 2 stellt einige Möglichkeiten vor. Das Molekül **O** kann über alle vier Seitenflächen mit anderen Molekülen assoziieren. Es ist deshalb zur Bildung kompakter zweidimensionaler Aggregate geeignet. Das Molekül **U** besitzt eine hydrophile Seitenfläche. Auch hier können große Aggregate entstehen, die jedoch nicht kompakt sind. Das Molekül **H** zeigt lineares Wachstum (wie oben besprochen). Molekül **K** bildet höchstens Dimere. Das Molekül **R** besitzt wie das Molekül **H** zwei hydrophobe und zwei hydrophile Seitenflächen, sein Verhalten weicht jedoch von dem des **H**-Moleküls ab. Obwohl auch das **R**-Molekül linear wachsen kann, bilden sich zumeist Tetramere.

Jeder der in Abb. 2 dargestellten Molekültypen soll im Praktikum untersucht und das entsprechende Wachstumsverhalten qualitativ diskutiert werden.

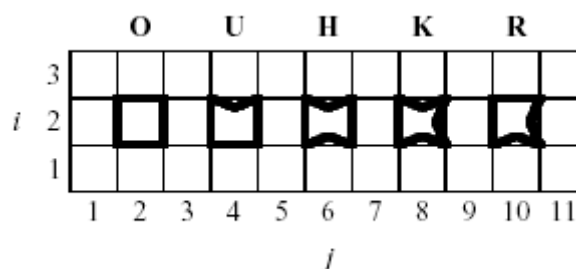


Abbildung 2: Verschiedene Molekültypen mit den zugehörigen Bezeichnungen, wie sie hier verwendet werden sollen. Eine gerade Seitenfläche des Modellmoleküls ist hydrophob, eine eingeknickte Seite hydrophil.

Einführung in die Theorie des *Self-Assembly*

Die Theorie des *Self-Assembly* erlaubt die Vorhersage des statistischen Verhaltens eines Systems von Molekülen, die zur Selbstassoziation fähig sind. Man kann die Theorie jedoch nur auf verdünnte Lösungen anwenden. Wir wollen annehmen, daß sich M Moleküle auf dem Gitter befinden. Die Gesamtkonzentration x_{ges} der Moleküle in Lösung ist demnach

$$x_{ges} = \frac{M}{N_i N_j}. \quad (5)$$

Das heißt: die Bedingung $x_{ges} \ll 1$ muß erfüllt sein, um die Theorie des *Self-Assembly* in verdünnten Lösungen anwenden zu können (für konzentrierte Lösungen gestaltet sich die Vorhersage viel schwieriger). Das statistische Verhalten im System hängt außer vom Molekültyp natürlich auch von der Wechselwirkungsenergie J (bzw. $\delta = 2J$) sowie der Konzentration x_{ges} ab. Es kann auch von der Gittergröße abhängen, obwohl dieser Effekt natürlich unerwünscht ist.

Die Theorie des *Self-Assembly* beruht auf der Annahme, daß die molekularen Aggregate nicht miteinander wechselwirken (was natürlich nur im Fall geringer Konzentration x_{ges} erfüllt ist). Das thermodynamische Potential, welches bei vorgegebener Temperatur ein Minimum annimmt, ist die *freie Energie* $F = U - TS$, wobei U die innere Energie und S die Entropie des Systems ist. Die innere Energie U wird nach Gl. 3 berechnet. Für geringe Konzentration x_{ges} kann man S als Entropie eines *idealen Gases* darstellen. Dabei wird also jedes Aggregat wie ein Teilchen eines idealen Gases behandelt. Diese Annahme erlaubt es, die Anzahl der in der Lösung vorkommenden Aggregate als Funktion ihrer Größe auf einfache Weise abzuleiten. Die Ableitung soll jedoch hier nicht vorgeführt werden. Stattdessen sollen nur einige Resultate für das *lineare Wachstum* (also Molekültyp **H** in Abb. 2) vorgestellt werden. Im folgenden gehen wir also von einem System mit der Molekülsorte **H**, einer Konzentration $x_{ges} \ll 1$ und einer Wechselwirkungsenergie $\delta = 2J$ aus. Im Mittel wird man jede Aggregatgröße n mit einer bestimmten Konzentration x_n finden. Dabei ist die Gesamtkonzentration x_{ges} vorgegeben, so daß die Beziehung

$$x_{ges} = \sum_{n=1}^{\infty} x_n$$

erfüllt sein muß. Beispielsweise sind in Abb. 1 $x_1 = 4/100$, $x_2 = 6/100$, $x_3 = 3/100$, so daß sich $x_{ges} = 13/100$ ergibt. Die Theorie des *Self-Assembly* macht nun eine konkrete Vorhersage für die x_n , nämlich:

$$x_n = n \cdot \exp\left(-\frac{\delta}{k_B T} - n \cdot \sqrt{\frac{e^{-\delta/k_B T}}{x_{ges}}}\right). \quad (6)$$

Bei der Ableitung dieses Resultates ist eine *kontinuierliche* Verteilung angenommen worden (das heißt, x_n kann auch für den Fall $n = 0.5$ usw. berechnet werden, obwohl es natürlich kein 0.5-mer gibt). In Abb. 3 ist die Verteilung nach Gl. 6 für $x_{ges} = 0.1$ und einige verschiedene δ dargestellt. Offensichtlich hat die Verteilung der x_n ein Maximum. Wie man leicht nachprüfen kann, liegt dieses bei

$$n_{max} = \sqrt{x_{ges} \cdot e^{\delta/k_B T}} \quad x_{max} = x(n_{max}) = n_{max} \cdot e^{-1-\delta/k_B T}. \quad (7)$$

Mit Hilfe der Verteilung in Gl. 6 kann man auch andere interessante Größen bestimmen. So ist die *mittlere Größe* der Aggregate gegeben durch

$$\langle n \rangle = \frac{\sum_n n \cdot x_n}{\sum_n x_n} = 2n_{max}. \quad (8)$$

Die Verteilungsbreite ist

$$\sigma = \sqrt{\langle n^2 \rangle - \langle n \rangle^2} = n_{max} / \sqrt{2} \approx 0.7n_{max}. \quad (9)$$

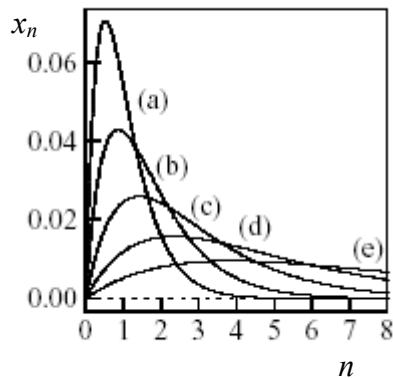


Abbildung 3: Die Konzentrationsverteilung x_n nach Gl. 6 für $x_{ges} = 0.1$ und $\delta = 1 k_B T$ (a), $\delta = 2 k_B T$ (b), $\delta = 3 k_B T$ (c), $\delta = 4 k_B T$ (d), $\delta = 5 k_B T$ (e). Das Integral über jede der dargestellten Kurven ist konstant und entspricht genau der Gesamtkonzentration $x_{ges} = \int_0^\infty x_n dn$.

Aufgaben

1. Machen Sie sich mit der Wirkungsweise der MC-Simulation vertraut! Schätzen Sie ab, nach wieviel MC-Schritten sich das System im thermodynamischen Gleichgewicht befindet!
2. Untersuchen und diskutieren Sie das prinzipielle Wachstumsverhalten verschiedener Molekülsorten (Im Programm können alle Molekülsorten aus Abb. 2 vorgegeben werden)!
3. Untersuchen Sie den Einfluß der Gittergröße auf die Simulationsergebnisse! Welchen Effekt kann die nichtquadratische Wahl der Gittergröße (also $N_i \neq N_j$) auf die mittlere Orientierung großer Aggregate (insbesondere der Molekültypen **H** und **O**) haben?
4. Untersuchen Sie den Molekültyp **K**! Offensichtlich gibt es eine Analogie zur chemischen Reaktion $2A \leftrightarrow B$. Schreiben Sie die Gleichgewichtskonstante dieser chemischen Reaktion in Abhängigkeit von J auf! Vergleichen Sie das chemische Gleichgewicht mit den Resultaten der MC-Simulation!
5. Vergleichen Sie für den Molekültyp **H** (lineare Aggregation) die Ergebnisse der MC-Simulation mit den Vorhersagen der Theorie des *Self-Assembly*! Diskutieren Sie eventuelle Abweichungen! Welche Abweichungen finden Sie für große Konzentrationen x_{ges} ?
6. Bei kleinen Konzentrationen kann man erwarten, daß für den Molekültyp **H** im Mittel genauso viele Aggregate horizontal wie vertikal orientiert sind. Untersuchen Sie, ob es bei großen Konzentrationen zu einer Vorzugsorientierung, also einer gemeinsamen Ausrichtung der Moleküle, kommen kann! Überlegen Sie sich den möglichen Grund einer solchen Ausrichtung!
7. Warum sind für den Molekültyp **R** Tetramere die bei weitem bevorzugte Aggregatgröße, obwohl sich prinzipiell auch Aggregate aller anderen Größen bilden können?

Literatur

- Ackermann, Th. 1992. *Physikalische Biochemie*. Berlin, Heidelberg, New York: Springer-Verlag.
- Alberts, B., Bray, D., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Watson, J. D. 1994. *Molecular biology of the cell*. Third edn. New York & London: Garland Publishing, Inc.
- Engel, J. 1982. Thermodynamik und Kinetik von Self-Assembly-Vorgängen. In: Hoppe, W., Lohmann, W., Markl, H., & Ziegler, H. (eds), *Biophysik*. Berlin: Springer-Verlag.
- Evans, D. F., & Wennerström, H. 1994. *The colloidal domain, where physics, chemistry, and biology meet*. Second edn. VCH publishers.
- Frenkel, D., & Smit, B. 1996. *Understanding Molecular Simulation: From Algorithms to Applications*. Academic Press.
- Hunter, R. J. 1987. *Foundations of Colloid Science*. Oxford University Press.
- Israelachvili, J. N. 1992. *Intermolecular and Surface Forces*. Second edn. Academic Press.
- Landau, D. P., & Binder, K. 2000. *A guide to Monte Carlo simulations in statistical physics*. Cambridge University Press.
- Plattner, H., & Hentschel, J. 1997. *Taschenlehrbuch Zellbiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.