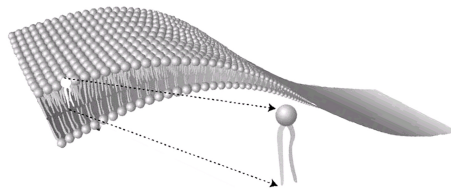


RUPRECHT-KARLS-UNIVERSITÄT HEIDELBERG  
FAKULTÄT FÜR MATHEMATIK UND INFORMATIK

# Ein kontinuierliches, dynamisches Modell der Deformation und Phasenseparation von Biomembranen



Diplomarbeit

Betreuer: Prof. Dr. Dr. h.c. mult W. Jäger

vorgelegt von  
Moritz Mercker

Heidelberg, Mai 2011

Das Titelbild zeigt eine stilisierte Lipid-Doppelschicht, mit freundlicher Genehmigung von [92]; Copyright © 2008, Springer Science + Business Media.

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>7</b>
<b>2</b>	<b>Biomembranen</b>	<b>11</b>
2.1	Aufbau und Funktion . . . . .	11
2.2	Membrankrümmung und laterale Organisation . . . . .	13
2.3	Membran-Modellsysteme . . . . .	14
<b>3</b>	<b>Differentialgeometrie auf Mannigfaltigkeiten</b>	<b>17</b>
<b>4</b>	<b>Thermodynamische Größen und Kräfte einer Membran</b>	<b>25</b>
4.1	Krümmungsabhängige Energie einer Membran . . . . .	25
4.2	Laterale Energie einer Membran . . . . .	33
4.3	Kopplung von lateraler mit krümmungsabhängiger Energie . . . . .	36
4.4	Energie und die Kraft eines Membran-Systems . . . . .	38
<b>5</b>	<b>Mathematisches Modell</b>	<b>41</b>
5.1	Modell-Energie . . . . .	41
5.2	Herleitung der dynamischen Gleichungen . . . . .	42
5.3	Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen . . . . .	43
5.4	Das Modell als PDE-System . . . . .	45
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Ausblick</b>	<b>61</b>
<b>A</b>	<b>Notation</b>	<b>67</b>
	<b>Literaturverzeichnis</b>	<b>69</b>



## Abstract

Thin elastic surfaces containing molecules influencing the mechanical properties of the surface itself are widespread structures of different scales in biological systems. Prominent examples are bilayer membranes and cell tissues.

In this work, a continuous dynamical model of deforming lateral inhomogeneous surfaces is presented, using the example of biological membranes. In agreement with experimental observations the membrane consists of different molecule species undergoing lateral phase separation and influencing the mechanical properties of the membrane. The presented model is based on the minimization of a free energy leading to a coupled nonlinear partial differential equation (PDE) system of fourth order, related to the Willmore flow and the Cahn-Hilliard equation.

## Kurzfassung

Dünne, elastische Oberflächen, die Moleküle enthalten, die wiederum die mechanischen Eigenschaften der Oberflächen selbst beeinflussen, sind weit verbreitete Strukturen verschiedener Skalen in biologischen Systemen. Bekannte Beispiele sind biologische Membranen und Zellgewebe.

Im Rahmen dieser Arbeit wird ein kontinuierliches, dynamisches Modell deformierender lateral inhomogener Oberflächen am Beispiel von Biomembranen präsentiert. In Übereinstimmung mit experimentellen Beobachtungen setzt sich die modellierte Membran aus verschiedenen Molekül-Typen zusammen, die lateral in Phasen separieren und die die mechanischen Eigenschaften der Membran beeinflussen. Das präsentierte Modell basiert auf der Minimierung einer Freien Energie und führt zu einem System partieller Differentialgleichungen (PDE) vierter Ordnung, verwandt mit dem Willmore-Fluss und der Cahn-Hilliard-Gleichung.



# Kapitel 1

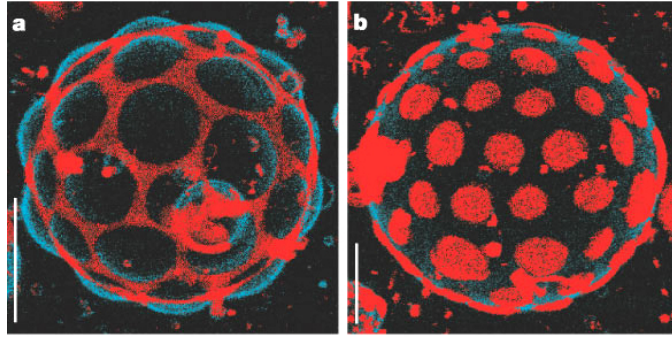
## Einleitung

Elastische Oberflächen mit einer großen lateralen Ausdehnung aber einer vergleichbar geringen Dicke stellen einen der basalen Bausteine biologischer Systeme dar. Innerhalb eines Lebewesens werden durch diese Oberflächen Strukturen unterschiedlicher Größenordnungen ausgebildet, die auf bestimmte chemische oder mechanische Prozesse spezialisiert sind.

Ein Beispiel solcher Oberflächen auf kleinen Skalen sind Biomembranen, die die mechanische Grenze von Zellen und subzellulären Strukturen definieren. Diese Strukturen haben üblicherweise eine Größe von bis zu wenigen Mikrometern ( $\mu\text{m}$ ), wobei die Dicke der Membran selbst nur wenige Nanometer (nm) beträgt. Biologische Membranen bilden eine große Vielzahl unterschiedlicher Strukturen aus und erfüllen vielfältige zelluläre Funktionen (für einen Überblick siehe z.B. [43, 73, 100]).

Ein Beispiel für elastische Oberflächen auf größeren Skalen sind Gewebe, die aus dünnen Zellschichten bestehen. Diese Zellgewebe zeigen, z.B. in frühen Stadien menschlicher Embryonen, eine laterale Ausdehnung von über 100 Mikrometern im Vergleich zu einer Dicke von nur wenigen Mikrometern.

Sowohl in Biomembranen als auch in Zellgeweben wurde in unterschiedlichen Studien gezeigt, dass verschiedene (u.U. lateral inhomogen verteilte) Moleküle in diesen Oberflächen die mechanischen Eigenschaften der Oberflächen selbst beeinflussen können [10, 78, 88]. Diese lateralen Inhomogenitäten scheinen insbesondere wichtig für die Entstehung und Aufrechterhaltung dieser Strukturen zu sein: In Biomembranen wurde nachgewiesen, dass eine laterale Phasenseparation von Lipid-Molekülen zu der Bildung von grundlegenden Membranstrukturen führen kann [10] (vgl. Abb. 1.1). Zudem wird angenommen, dass die laterale Organisation von unterschiedlichen Komponenten in Biomembranen eine notwendige Bedingung für die Biogenese



**Abbildung 1.1:** Zwei-Photonen-mikroskopische Aufnahme von lateral inhomogenen Membranen (mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature [10], © 2003). Maßstabsbalken entsprechen  $5 \mu\text{m}$ .

und für die Aufrechterhaltung von zellulären Membransystemen ist [78]. Die laterale Organisation von Membrankomponenten ist daher kritisch für die Funktion jeder biologischen Zelle.

Des Weiteren wurde in Studien an Zellgeweben in der Vergangenheit gezeigt, dass laterale Verteilungsmuster bestimmter Moleküle (bezeichnet als 'Morphogene') die Gewebemorphogenese in Embryonen steuern und dass das Zusammenspiel zwischen Morphogenen und Zellmechanik eine notwendige Bedingung für eine gesunde Embryonalentwicklung ist [88].

Die vorliegende Arbeit beschränkt sich im Folgenden auf die Modellierung von Biomembranen. Da eine Reihe von experimentellen Membran-Modellsystemen gut etabliert ist (vgl. Kapitel 2.3), ist eine Verifizierung des präsentierten Modells mit Hilfe von experimentellen Daten prinzipiell möglich.

Das präsentierte Modell zeichnet sich gegenüber bisherigen theoretischen Membran-Modellen (siehe z.B. [67, 4, 24, 54, 106, 117, 70, 109]) u.a. dadurch aus, dass eine parametrische Darstellung der Membran numerische Simulationen mit geringen Rechenzeiten erlaubt, gleichzeitig aber keine Einschränkungen an die Geometrie der Membran oder an die laterale Verteilung unterschiedlicher Membrankomponenten gestellt werden müssen. Auf diese Weise bietet dieses Modell die Möglichkeit, das komplexe dynamische Zusammenspiel von Membran-Deformationen mit lateralen Verteilungsmustern zu studieren.



Gegenüber experimentellen Membran-Modellsystemen bietet das präsentierte mathematische Modell die Möglichkeit, Membranprozesse zu studieren, die z.B. aufgrund kleiner Skalen experimentell nur schwer zugänglich sind. Dies kann neben der Grundlagenforschung auch dazu dienen, konkrete medizinisch relevante Fragestellungen zu untersuchen. Ein Beispiel hierfür wäre die Frage, welches die kritischen mechanischen Eigenschaften von Virus-Proteinen für die Ausbildung Virus-induzierter Membrandeformationen sind [110].



# Kapitel 2

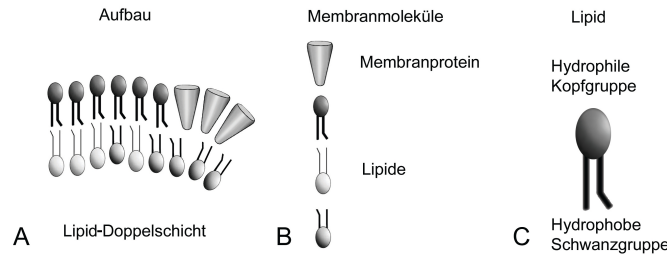
## Biomembranen

### 2.1 Aufbau und Funktion

Biologische Membranen definieren sowohl die Grenze von verschiedenen inneren Strukturen einer Zelle (sog. Organellen) als auch die äußere Grenze der Zelle selbst. Auf diese Weise sorgen Membranen unter anderem dafür, dass ein ortsspezifisches chemisches Milieu aufrechterhalten werden kann. Auf diesem Wege kann die Vielfalt der komplexen Reaktionen unter unterschiedlichen Bedingungen innerhalb einer Zelle bzw. eines Organismus überhaupt erst realisiert werden.

Biomembranen sind jedoch nicht nur passive Trennschichten, sondern tatsächlich hochdynamische Systeme, die eine wichtige Rolle in diversen Prozessen, wie z.B. dem gezielten Transport und der Weiterleitung von Molekülen und Informationen, spielen ([1, 23, 51]).

Der Grundbaustein einer Biomembran ist das Lipidmolekül oder kurz Lipid (vgl. Abb. 2.1 C), im Allgemeinen handelt es sich dabei um das sog. Phospholipid. Dieses besteht aus einer hydrophoben ('wasserliebenden') Kopfgruppe und einer hydrophilen ('wasserabweisenden') Schwanzgruppe. Solche Moleküle mit hydrophoben und hydrophilen Bereichen werden als amphiphatisch bezeichnet. Die Polarität der Kopfgruppe resultiert aus der starken Elektronegativität des Phosphats, über welches Kopf- und Schwanzgruppe miteinander verbunden sind. Die hydrophilen Bereiche dieser Moleküle sind wasserlöslich und können elektrostatische Wechselwirkungen mit den ebenfalls polaren Wassermolekülen eingehen. Die hydrophoben Bereiche hingegen sind ungeladen und unpolar und können daher keine Bindungen mit den Wassermolekülen eingehen.



**Abbildung 2.1:** Struktur und Bestandteile einer Biomembran: (A) typische Doppelschicht-Struktur; (B) verschiedene Membranmoleküle; (C) vereinfachte Darstellung eines Lipids.

Gibt man amphipatische Moleküle in Wasser, so richten sich die Moleküle aus energetischen und entropischen Gründen in zwei Schichten so aus, dass die hydrophoben Bereiche zueinander zeigen und die hydrophilen Köpfe dem Wasser zugewandt sind. Auf diesem Wege wird die Kontaktfläche der hydrophoben Bereiche zum Wasser minimiert und es bildet sich spontan eine Lipid-Doppelschicht (vgl. Abb. 2.1 A). So kann eine Membran von starker lateraler Ausdehnung und einer Dicke von nur wenigen Nanometern entstehen.

Ein weiterer häufiger Bestandteil von biologischen Membranen *in vivo* sind die sog. Membranproteine. Diese bestehen aus zu dreidimensionalen Strukturen gefalteten Aminosäureketten und übernehmen in oder an der Membran diverse Funktionen. So können sie z.B. selektive Kanäle und Pumpen ausbilden, als Strukturbausteine dienen und viele verschiedene katalytische Aktivitäten besitzen (für einen Überblick siehe [86]). Membran-assoziierte Proteine können die Membran komplett durchspannen, nur in einer Lipidschicht interkaliert sein oder der Membran anhaften [1].

Biomembranen zeigen sowohl Eigenschaften eines Festkörpers als auch die eines Fluids: Einzelne Membranmoleküle können sich frei in der Ebene der Membran bewegen und dabei unterschiedliche Dynamiken, wie z.B. Diffusion oder Phasenseparation, zeigen. Daher verhalten sich Membranen (bei geeigneter Temperatur) lateral wie eine zweidimensionale Flüssigkeit, erstmals beschrieben im 'Fluid Mosaik-Modell' von Singer [102]. In lateraler Richtung ist die Membran kaum deformierbar: Schon bei einer Dehnung von wenigen Prozent reißt sie [79]. Man spricht hier von einer in hohem Maße lateral inkompressiblen Membran. In Normalenrichtung jedoch sind Membranen gegen Deformationen weniger resistent und zeigen dabei flexible mechanische Eigenschaften, die ähnlich denen eines elastischen Festkörpers sind. Diese Ambivalenz in den mechano-chemischen Eigenschaften macht Membranen zu faszinierenden und vielseitigen Systemen und Studienobjekten.

## 2.2 Membrankrümmung und laterale Organisation

Krümmt man eine Lipid-Doppelschicht, so verändern sich in den beiden Lipidschichten die Abstände zwischen den verschiedenen Molekülen sowie die Beweglichkeit und die Abstände zwischen den Atomen jedes einzelnen Moleküls. Dies kann zu einem thermodynamisch günstigeren oder ungünstigeren Zustand des Systems führen, in erster Linie bedingt durch die Konformation und Interaktion der hydrophoben Schwanzgruppen der Membranmoleküle ([105, 113] u.a.). Der Zustand des thermodynamischen Systems (in diesem Falle die in Wasser eingebettete Biomembran) wird im Allgemeinen über eine Freie Energie  $F$  beschrieben und quantifiziert. Diese Freie Energie ist eine effektive Größe und beinhaltet sowohl energetische als auch entropische Effekte. Im Folgenden bezieht sich der Ausdruck 'Energie' bzw. 'energetisch' auf diese Freie Energie.

Wird eine Membran gekrümmt, so ist dieser Zustand entweder energetisch günstiger oder ungünstiger als der Vorherige. Wenn sich die zwei Schichten einer Lipid-Doppelschicht gleichermaßen zusammensetzen, so ist (unter Vernachlässigung freier Membranenden) für die Membran der energetisch günstigste der ungekrümmte, flache Zustand. Nun gibt es verschiedene Faktoren, die bewirken können, dass eine gekrümmte Membran gegenüber dem flachen Zustand energetisch günstiger ist. Zu diesen Faktoren gehören z.B. unterschiedliche Lipidkompositionen und -mengen in den beiden unterschiedlichen Monolayern, der Einfluss von Membranproteinen auf die Krümmung, der mechanische Einfluss von Zytoskelett-Proteinen in Zusammenspiel mit Mikrotubuli-Motoraktivität, sowie das sog. 'Scaffolding', ein Krümmen von Außen durch periphere Membranproteine (für einen Überblick siehe [73]).

Diese Arbeit wird sich im Folgenden auf diejenigen Mechanismen beschränken, bei denen lateral frei in der Membran bewegliche Komponenten Einfluss auf die Krümmung der Membran haben, ohne dass diese dabei kovalente Bindungen untereinander eingehen. Einen ausführlichen Einblick in die dabei zugrunde liegenden molekularen Mechanismen der Krümmungserzeugung durch Lipide und Proteine finden sich z.B. bei [27] und [121]. Ein Einblick in die Modellierung von Membranen unter expliziter Berücksichtigung eines anhaftenden Zytoskeletts findet sich bei [46].

Dynamische Membranverformungen, wie sie in dieser Arbeit untersucht werden, spielen eine wichtige Rolle in vielen zellulären Prozessen, wie Bewegung, Zellteilung

und Vesikeltransport. So gewährleisten die Vesikelknospung und -fusion, d.h. der Vesikeltransport, die Aufrechterhaltung der Kommunikation zwischen verschiedenen Membrankomponenten und spielen eine unerlässliche Rolle bei der Aufnahme und Abgabe von Molekülen, wie z.B. Nährstoffen, Signalmolekülen, aber auch bei der Aufnahme und Vermehrung von Viruspartikeln [78, 52, 110].

Ein wichtiger Prozess, der der dynamischen Knospung und Vesikelbildung zugrunde liegt, ist die laterale Phasenseparation von verschiedenen Membrankomponenten, wie Lipiden oder Proteinen. Obwohl es diesbezüglich schon verschiedene experimentelle ([63, 10, 77] u.a. ) und theoretische ([106, 76, 114] u.a. ) Studien gibt, ist dieser Prozess aufgrund der Vielfalt der zugrunde liegenden molekularen Mechanismen noch wenig verstanden, und die theoretischen Modelle beinhalten oft starke Simplifikationen.

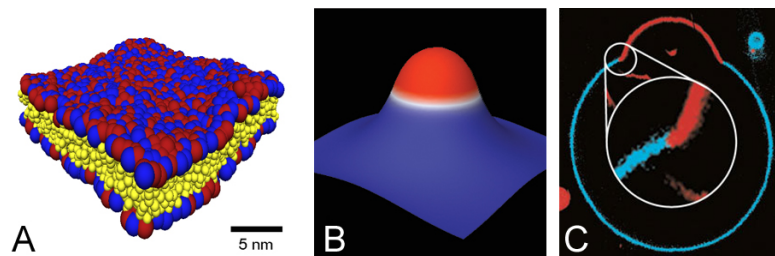
## 2.3 Membran-Modellsysteme

Bei biologische Membranen *in vivo* handelt es sich um hochkomplexe Strukturen, die aus vielen verschiedenen Lipiden und Proteinen zusammengesetzt sind [1, 42]. Diese Zusammensetzung variiert wiederum stark zwischen unterschiedlichen Membrantypen innerhalb einer Zelle. Um die Grundprinzipien hinter verschiedenen Membranprozessen zu verstehen, bedient man sich daher verschiedener Modellsysteme, die man auf einige wenige Komponenten reduziert. Auf diesem Wege umgeht man experimentelle Probleme, wie den hohen Komplexitätsgrad und die optischen Grenzen mikroskopischer Techniken. So bleiben typische Eigenschaften einer Membran erhalten, und die Rolle einzelner Komponenten kann bemessen und deren Organisation und Dynamik visualisiert werden.

In der Vergangenheit wurden viele verschiedene theoretische und experimentelle Membran-Modellsysteme entwickelt, deren Geometrie, Größe und Zusammensetzung in definierter Art und Weise modifiziert werden kann. (Für einen Überblick über Membran-Modellsysteme siehe [22]). Auf der theoretischen Seite wurden sowohl hoch auflösende atomistische als auch grobkörnige molekulardynamische Ansätze verwendet, um verschiedene Größenordnungen der molekularen Skala von Membranen zu untersuchen [96, 61, 91, 50, 114, 115]. Molekulardynamische Studien sind jedoch aufgrund des hohen Rechenaufwands auf relativ kleine örtliche und zeitliche Skalen im Bereich von Nanometern und Nanosekunden beschränkt.

Um größere Skalen untersuchen zu können und um Daten von experimentellen Membran-Modellsystemen [10, 7, 9, 107] mit analytischen Studien vergleichen zu können, wurden daher verschiedene kontinuierliche Modellierungsansätze entwickelt [47, 67, 4, 24, 54, 106, 117, 70, 109], die hauptsächlich auf der Minimierung einer Freien Membranenergie nach Helfrich [47] basieren.

Eine weitere Entwicklung dieser kontinuierlichen Membranmodelle und insbesondere deren Verknüpfung zu molekulardynamischen und experimentellen Studien auf unterschiedlichen Skalen birgt ein großes Potential, tiefere Einblicke in die Entstehung und Aufrechterhaltung der vielfältigen und komplexen Strukturen biologischer Membranen zu erlangen.



**Abbildung 2.2:** Verschiedene Membran-Modellsysteme: (A) molekulardynamische Simulation (mit freundlicher Genehmigung von [58]); (B) Simulation eines kontinuierlichen Modells; (C) mikroskopische Aufnahme eines experimentellen Modells (mit freundlicher Genehmigung von Macmillan Publishers Ltd: Nature [10], © 2003).





# Kapitel 3

## Differentialgeometrie auf Mannigfaltigkeiten

Um das Verständnis der Herleitung des im Rahmen dieser Arbeit entwickelten Modells zu erleichtern (vgl. Kapitel 4-5), werden in diesem Kapitel die dafür verwendeten Definitionen, Resultate und Zusammenhänge der Differentialgeometrie aufgeführt und erläutert. Das Modell basiert auf der mathematischen Darstellung einer Biomembran in der Sprache der (klassischen) Differentialgeometrie. Für einen tieferen Einblick in die Differentialgeometrie auf Mannigfaltigkeiten bezüglich der Darstellung von Membranen sei auf [30] verwiesen.

Des Weiteren wird die Idee von [39] zur Beschreibung der Dynamik einer lateral inkompressiblen Membran aufgegriffen. Die Membran wird über eine  $d$ -dimensionale Mannigfaltigkeit  $\Gamma$ , eingebettet in einen  $(d+1)$ -dimensionalen Euklidischen Raum, durch eine parametrische Repräsentation beschrieben. D.h. zu jedem Punkt  $\vec{X} \in \Gamma$  existiert eine offene Menge  $V \in \mathbb{R}^{d+1}$ , die  $\vec{X}$  enthält, eine offene Menge  $U \in \mathbb{R}^d$  sowie eine Karte  $\vec{X} \in C^2(U, \mathbb{R}^{d+1})$ , so dass  $V \cap \Gamma = \vec{X}(U)$  und  $\text{Rang } D_{\vec{X}}(\vec{u}) = d$  für alle  $\vec{u} \in U$ . Eine Basis des Tangentialraums an  $\Gamma$  ist dann durch die Vektoren  $\partial_1 \vec{X}, \dots, \partial_d \vec{X}$  gegeben.

Um eine einfache Beschreibung der Dynamik zu gewährleisten, wird für  $t \in [0, T[$  die Menge  $\Gamma(t)$  betrachtet. Der Positionsvektor eines materiellen Punktes  $\vec{u} \in U$  zum Zeitpunkt  $t$  wird über die Eulerkoordinate  $\vec{X} = \vec{X}(\vec{u}, t)$  beschrieben. In diesem Fall ist  $\vec{X}(\vec{u}, t)$  also die Trajektorie eines materiellen Punktes mit Lagrangekoordinate  $\vec{u}$ . Es gilt dann:  $\partial_t \vec{X}$  ist das Geschwindigkeitsfeld der Membran. Unter der Zerlegung  $\partial_t \vec{X} = A^\perp \vec{n} + \sum_k A^k \partial_k \vec{X}$  (wobei  $\vec{n}$  die Einheitsnormale ist) ist die Deformation der Membran durch den Anteil  $A^\perp$  normal zur Oberfläche gegeben, der

tangentiale Anteil  $A^k$  beschreibt den lateralen Fluss des Materials. Im Falle einer lateral homogenen Membran kann der tangentiale Anteil  $A^k$  vernachlässigt werden [8, 94, 46] oder reduziert sich bei einer lokal inkompressiblen Membran auf einen Lagrange-Term [39]. In der vorliegenden Arbeit muss  $A^k$  jedoch berücksichtigt werden, da laterale Inhomogenitäten laterale Membran-Flüsse erzeugen können.

**Definition 3.1** *Erster fundamentaler Tensor*

Der erste fundamentale Tensor (oder erste kovariante Tensor oder auch metrische Tensor) sei auf  $\Gamma$  wie folgt definiert [30]:

$$g_{ij}(\vec{u}) = \partial_i \vec{X}(\vec{u}) \cdot \partial_j \vec{X}(\vec{u}), \quad i, j = 1, \dots, d.$$

Weiter seien  $g = \det(g_{ij})$  sowie  $\overline{g^{ij}}$  die Komponenten der Inversen des ersten fundamentalen Tensors (auch genannt: erster kontravarianter Tensor). Es gilt:  $\overline{g^{ij}} = g^{ij}$  (Siehe auch Definition 3.4, "Heben- und Senken" von Indizes).

Weiter gilt:  $g_{ij} = g_{ji}$ , d.h. der Tensor ist symmetrisch, sowie [30]:

$$d\mu = \sqrt{g} d^2u,$$

wobei  $\int \dots d\mu$  das Integral auf einer Mannigfaltigkeit ist.

**Definition 3.2** *Zweiter fundamentaler Tensor*

Der zweite fundamentale Tensor (oder extrinsische Krümmungstensor) sei auf  $\Gamma$  wie folgt definiert [30]:

$$b_{ij}(\vec{u}) = -\partial_i \vec{X}(\vec{u}) \cdot \partial_j \vec{n}(\vec{u}), \quad i, j = 1, \dots, d.$$

Weiter seien  $b = \det(b_{ij})$  sowie  $\overline{b^{ij}}$  die Komponenten der Inversen des zweiten fundamentalen Tensors. Es gilt:  $b_{ij} = b_{ji}$ , d.h. der Tensor ist symmetrisch.

**Definition 3.3** *Ko-, kontravariante Vektoren und gemischte Tensoren*

Zu einer beliebigen (ggf. lokalen, nicht notwendigerweise orthogonalen) Basis  $\{\vec{e}_1, \dots, \vec{e}_d\}$  eines  $d$ -Dimensionalen Euklidischen Raumes werden die Komponenten  $a^i$  eines Vektors  $\vec{a}$  bezüglich dieser Basis als kontravariant bezeichnet, wenn gilt:

$$\vec{a} = \sum_i a^i \vec{e}_i.$$

Die Komponenten  $a_i$  eines Vektors  $\vec{a}$  werden bezüglich dieser Basis als kovariant bezeichnet, wenn gilt:

$$a_i = \vec{a} \cdot \vec{e}_i.$$

Im Falle einer orthogonalen Basis gilt  $a_i = a^i$ . Da jedoch hier keine Orthogonalität vorausgesetzt wird, gilt im Allgemeinen  $a_i \neq a^i$ .

*Konvention:* Im Folgenden werden kontravariante Komponenten immer über einen hoch gestellten Index sowie kovariante Komponenten immer über einen tief gestellten Index gekennzeichnet.

Unter einer Koordinatentransformation  $u'^i \rightarrow u^i$  gilt dann folgendes Transformationsverhalten:

$$\begin{aligned} a^i &= \sum_j a'^j \frac{\partial u^i}{\partial u'^j}, \\ a_i &= \sum_j a'_j \frac{\partial u'^j}{\partial u^i}, \\ \vec{e}_i &= \sum_j \vec{e}'_j \frac{\partial u'^j}{\partial u^i}. \end{aligned}$$

Hinsichtlich eines detaillierten Einblicks in die Tensorrechnung sei auf [65] verwiesen.

Bezogen auf die Mannigfaltigkeit  $\Gamma$ , eingebettet in den  $d + 1$ -Dimensionalen Euklidischen Raum, lokal parametrisiert über die Menge  $U \subset \mathbb{R}^d$  und die Karte  $\vec{X}(\vec{u})$ , handelt es sich bei den Vektoren  $\partial_1 \vec{X}, \dots, \partial_d \vec{X}$  der (lokalen) Basis des Tangentialraums an  $\Gamma$  um Basisvektoren mit kovarianten Komponenten, da unter einem Koordinatenwechsel  $u'^i \rightarrow u^i$  gilt:

$$\partial_i \vec{X}' = \sum_j \partial_j \vec{X} \frac{\partial u^j}{\partial u'^i}.$$

Im Falle eines tangentialen Vektors  $\vec{V} = \sum_i V^i \partial_i \vec{X}$  hingegen gilt, dass sich seine Komponenten unter diesem Koordinatenwechsel kontravariant verhalten, d.h.:

$$V'^j = \sum_i V^i \frac{\partial u'^j}{\partial u^i},$$

[30]. Es gilt also:

$$V_i = \vec{V} \cdot \partial_i \vec{X}.$$

Eine Verallgemeinerung der ko- und kontravarianten Vektoren stellen die kovarianten, kontravarianten und gemischten Tensoren dar. Ein gemischter Tensor des Typs  $\left(\frac{M}{N}\right)$  ist ein Tensor mit  $M$  kontravarianten Indizes und  $N$  kovarianten Indizes, mit Einträgen der Art  $T_{j_1 \dots j_N}^{i_1 \dots i_M}$ .

**Definition 3.4** *"Heben und Senken" von Indizes*

Ein gegebener kontravarianter Index eines Tensors kann mit Hilfe des ersten kovarianten Tensors zu einem kovarianten Index umgewandelt werden:

$$\sum_u g_{ju} T^{ui} = T_j^i.$$

Ein gegebener kovarianter Index kann mit Hilfe des ersten kontravarianten Tensors zu einem kontravarianten Index umgewandelt werden:

$$\sum_u g^{ju} T_{ui} = T_i^j.$$

Anheben eines Index des ersten kovarianten Tensors selbst entspricht der Multiplikation mit seiner Inversen, dem ersten kontravarianten Tensor:

$$\sum_u g^{iu} g_{uj} = g_i^j = \delta_i^j,$$

wobei  $\delta_i^j$  das Kroneckersymbol bezeichnet, also

$$\delta_i^j = \begin{cases} 1 & \text{falls } i = j, \\ 0 & \text{sonst.} \end{cases}$$

Analog ist das "Heben und Senken" von Indizes für normale und für kovariante Ableitungen (Siehe Definition 3.7) definiert, es gilt:

$$\nabla^k [T_j^i] := \sum_u g^{uk} \nabla_u [T_j^i]$$

sowie

$$\partial^k [T_j^i] := \sum_u g^{uk} \partial_u [T_j^i].$$

Einen Überblick zum "Heben und Senken" von Indizes bietet [57].

**Definition 3.5** *Mittlere Krümmung und gaußsche Krümmung*

Nun können die mittlere Krümmung  $H$  sowie die gaußsche Krümmung  $K$  wie folgt definiert werden (vgl. z.B. [98]):

$$H = \text{spur}(b_i^j),$$

sowie

$$K = \det(b_i^j).$$

Alternativ gibt es die Möglichkeit, beide Krümmungen über die Eigenwerte  $C_i$  des Tensors  $(b_i^j)_{i,j}$  zu definieren [34], nämlich:

$$H = \sum_i C_i$$

sowie

$$K = \prod_i C_i.$$

**Definition 3.6** *Christoffelsymbol*

Es gilt:

$$\Gamma_{jk}^i = \frac{1}{2} \sum_l g^{il} \left( \partial_k [g_{jl}] + \partial_j [g_{lk}] - \partial_l [g_{jk}] \right),$$

sowie

$$\Gamma_{ij}^k = \Gamma_{ji}^k,$$

(siehe z.B. [30]).

**Definition 3.7** *Kovariante Ableitung*

Die kovariante Ableitung in Richtung  $k$  der Komponenten eines Typ  $\left(\frac{P}{Q}\right)$ -Tensorfeldes wird mit  $\nabla_k$  bezeichnet und ist wie folgt definiert:

$$\nabla_k [T_{j_1 \dots j_Q}^{i_1 \dots i_P}] = \partial_k [T_{j_1 \dots j_Q}^{i_1 \dots i_P}] + \sum_l \sum_{\alpha=1}^P \Gamma_{kl}^{i_\alpha} T_{j_1 \dots j_Q}^{i_1 \dots i_{\alpha-1} l i_{\alpha+1} \dots i_P} - \sum_l \sum_{\beta=1}^Q \Gamma_{kj_\beta}^l T_{j_1 \dots j_{\beta-1} l j_{\beta+1} \dots j_Q}^{i_1 \dots i_P}.$$

Es gilt im Speziellen: Kovariante Ableitungen skalarer Funktionen entsprechen den gewöhnlichen Ableitungen, d.h. für eine skalare Funktion  $f$  gilt:

$$\nabla_k [f] = \partial_k [f].$$

Für Vektoren mit kontravarianten Komponenten gilt im Speziellen:

$$\nabla_k [T^i] = \partial_k [T^i] + \sum_l \Gamma_{kl}^i T^l.$$

Für gemischte Matrizen gilt im Speziellen:

$$\nabla_k [T_j^i] = \partial_k [T_j^i] + \sum_l \Gamma_{kl}^i T_j^l - \sum_l \Gamma_{kj}^l T_l^i.$$

Kovariante Ableitungen kommutieren im allgemeinen nicht, d.h.

$$\nabla_k \nabla_u \neq \nabla_u \nabla_k.$$

Die kovarianten Ableitungen, angewandt auf den ersten kovarianten und kontravarianten Tensor, verschwinden [30]:

$$\nabla_k [g^{ij}] = 0 = \nabla_k [g_{ij}].$$

Ansonsten teilen sie alle Eigenschaften der herkömmlichen Ableitungen. So gilt insbesondere die Produktregel:

$$\nabla_k [T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M} U_{c_1 \dots c_N}^{d_1 \dots d_P}] = \nabla_k [T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M}] U_{c_1 \dots c_N}^{d_1 \dots d_P} + T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M} \nabla_k [U_{c_1 \dots c_N}^{d_1 \dots d_P}].$$

Es folgt, dass kovariante Ableitungen und der erste fundamentale Tensor kommutieren, also

$$\begin{aligned} \nabla_k [g_{ij} T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M}] &= g_{ij} \nabla_k [T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M}], \\ \nabla_k [g^{ij} T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M}] &= g^{ij} \nabla_k [T_{a_1 \dots a_L}^{b_1 \dots b_M}]. \end{aligned}$$

Einen detaillierten Überblick über kovariante Ableitungen von Tensoren bieten [57] und [30].

### **Theorem 3.8** *Divergenztheorem*

Sei  $\Omega \subset \mathbb{R}^d$  kompakt, mit glattem Rand  $\Gamma$ , der durch ein Einheitsnormalenfeld  $\vec{n}$  orientiert ist und gelte für das Vektorfeld  $\vec{F}$ :  $\vec{F} \cdot \vec{n}$  ist auf  $\Gamma$  integrierbar und  $\nabla \cdot [\vec{F}]$  auf  $\Omega$ . Dann gilt:

$$\int_{\Omega} \nabla \cdot [\vec{F}] dV = \int_{\Gamma} \vec{F} \cdot \vec{n} d\mu.$$

Wenn  $f$  und  $g$  skalare Funktionen sind und  $\Omega$  eine geschlossene Oberfläche ist, folgt im Speziellen:

$$\int_{\Omega} f \partial_i [g] dV = - \int_{\Omega} g \partial_i [f] dV.$$

**Definition 3.9** *Erster Oberflächengradient*

Der erste Oberflächengradient  $\nabla^\Gamma$  für eine Funktion  $f$ , die auf einer Umgebung von  $\Gamma$  definiert ist, sei wie folgt definiert (Siehe z.B. [116]):

$$\nabla^\Gamma [f] = \sum_{i,j} g^{ij} \partial_j [f] \partial_i \vec{X}.$$

Es gilt also im Speziellen:  $\vec{n} \cdot \nabla^\Gamma f = 0$ .

Weiter sei

$$\Delta^\Gamma [f] = \frac{1}{\sqrt{g}} \sum_{i,j} \partial_i [\sqrt{g} g^{ij} \partial_j [f]]$$

der Laplace-Beltrami-Operator. Nach [94] gilt:

$$H\vec{n} = -\Delta^\Gamma [\vec{X}].$$

Weiter gilt nach [106]:

$$\sum_k \nabla_k [\nabla^k [f]] = \sum_k \nabla_k [\partial^k [f]] = \Delta^\Gamma [f].$$

**Theorem 3.10** *Divergenztheoreme des ersten Oberflächengradienten*

Sei  $\Gamma$  eine geschlossene Fläche und sei  $\vec{F}$  auf einer Umgebung von  $\Gamma$  definiert. Dann gilt [118]:

$$\int_\Gamma \nabla^\Gamma \cdot [\vec{F}] d\mu = - \int_\Gamma H\vec{F} \cdot \vec{n} d\mu.$$

Für  $f$  und  $h$  skalare Funktionen,  $\vec{F} := h\nabla^\Gamma [f]$  und mit der Produktregel der Divergenz folgt also:

$$\int_\Gamma \nabla^\Gamma \cdot [h\nabla^\Gamma [f]], d\mu = \int_\Gamma (\nabla^\Gamma [h] \cdot \nabla^\Gamma [f] + h\Delta^\Gamma [f]) d\mu = - \int_\Gamma Hh\nabla^\Gamma [f] \cdot \vec{n} d\mu = 0,$$

da  $\nabla^\Gamma$  in der Tangentialebene liegt.

Also folgt:

$$\int_\Gamma \nabla^\Gamma [h] \cdot \nabla^\Gamma [f] d\mu = - \int_\Gamma h\Delta^\Gamma [f] d\mu.$$

**Definition 3.11** *Zweiter Oberflächengradient*

Sei der zweite Oberflächengradient  $\widehat{\nabla}^\Gamma$  für eine Funktion  $f$ , die auf einer Umgebung von  $\Gamma$  definiert ist, wie folgt definiert (Siehe z.B. [116]):

$$\widehat{\nabla}^\Gamma [f] = \sum_{i,j} \overline{b^{ij}} K \partial_j [f] \partial_i \vec{X}.$$

Im speziellen gilt also:  $\vec{n} \cdot \widehat{\nabla}^\Gamma f = 0$ .

Weiter sei

$$\widehat{\Delta}^\Gamma [f] = \frac{1}{\sqrt{g}} \sum_{i,j} \partial_i \left[ \sqrt{g} \overline{b^{ij}} K \partial_j [f] \right]$$

der zweite Oberflächenlaplace.

**Theorem 3.12** *Partielle Integration und der Zweite Oberflächenlaplace*

Seien  $f, g$  skalar und auf einer Umgebung von  $\Gamma$  definiert sowie  $\Gamma$  eine geschlossene Fläche. Dann gilt nach [116]:

$$\int_\Gamma f \widehat{\Delta}^\Gamma [g] d\mu = \int_\Gamma \widehat{\Delta}^\Gamma [f] g d\mu.$$



# Kapitel 4

## Thermodynamische Größen und Kräfte einer Membran

Sei  $X : U \rightarrow \Gamma \subset \mathbb{R}^3$ ,  $U \subset \mathbb{R}^2$  eine globale Parametrisierung der durch  $\Gamma$  dargestellten Membran. Weiter gehen wir von einem Freien Energiefunktional  $F$  aus, das in effektiver Form sowohl energetische als auch entropische Effekte des betrachteten Systems berücksichtigt. Im Folgenden beziehen sich Ausdrücke wie 'energetisch' und 'Energie' auf diese Freie Energie.

### 4.1 Krümmungsabhängige Energie einer Membran

Die erstmalige Betrachtung einer Energie in Abhängigkeit von der Krümmung einer Lipid-Doppelschicht wurde von Helfrich [47] eingeführt. Herleitung und verwendete Annahmen werden im Folgenden rekapituliert und detailliert begründet.

**Annahme 4.1** *Die Membran kann durch eine 2-dimensionale Hyperfläche im  $\mathbb{R}^3$  beschrieben werden.*

Diese Annahme ist analog zur Annahme der asymptotischen Theorie elastischer Platten. Einen guten Einblick in die nichtlineare Theorie elastischer Platten bietet [64]. Voraussetzung für diese Betrachtung ist, dass die Dicke der Membran als einheitlich angenommen werden kann, da diese Dicke (lokal) nicht explizit in das Helfrich-Energiefunktional mit einfließt. Ob und unter welchen Umständen diese Annahme richtig ist, ist aufgrund der Grenzen mikroskopischer Studien anhand realer Membranen schwierig zu ermitteln. Basierend auf molekulardynamischen Simulationen wurde jedoch gezeigt, dass Fluktuationen in der Dicke einer homogenen

zusammengesetzten Membran schon auf relativ kleinen Skalen vernachlässigt werden können [66, 14], so dass Annahme 4.1 daher berechtigt scheint. Die alternative Herleitung einer Energie für lateral inhomogen zusammengesetzte Membranen, in der die (lokale) Dicke in Abhängigkeit zu einem Ordnungsparameter berücksichtigt wird, wurde kürzlich vorgestellt [32].

Im Rahmen dieser Arbeit wird die Helfrich-Energie so modifiziert, dass eine inhomogene Dicke in Abhängigkeit von einem Ordnungsparameter  $\phi$  über eine inhomogene Biegesteifigkeit  $\kappa(\phi)$  wieder in das Energiefunktional integriert wird, da die Biegesteifigkeit  $\kappa$  u.a. eine Funktion der Dicke der Membran ist [11].

**Annahme 4.2** *Die elastische Energie der Membran hängt (nur) von der Krümmung der Membran ab.*

Die Annahme der Abhängigkeit der Energie von der Krümmung resultiert direkt aus bisherigen experimentellen Studien an Biomembranen und stellt die Basis und Motivation für die Entwicklung einer krümmungsabhängigen Energie dar. Da sich die Membran des Weiteren wie ein zweidimensionales (lokal inkompressibles) Fluid verhält (vgl. [48]), kann z.B. eine Abhängigkeit der Energie von der Kompressibilität vernachlässigt werden. Für mögliche Studien unter Berücksichtigung von kristallinen Membranstrukturen sei vermerkt, dass die Eigenschaft der lateralen Fluidität die Abhängigkeit der elastischen Energie von der gaußsche Krümmung vereinfacht, die im Falle einer kristallinen Membran weitaus komplexer ausfällt [80].

**Annahme 4.3** *Die Abhängigkeit der Energie von der Krümmung einer Membran ist isotrop.*

Diese Annahme beruht auf der lateralen (isotropen) Fluidität der Membran, die im Falle einer homogenen Membran eine Isotropie der mechanischen Eigenschaften mit sich bringt. Im Falle einer inhomogenen Membran wird davon ausgegangen, dass sich die Mechanik einer Membran zwischen einzelnen Membranmolekülen abspielt, wohingegen Konzentrationsgradienten verschiedener Membrankomponenten erst auf wesentlich größeren Skalen betrachtet werden können. Es wird also angenommen, dass die Konzentrationsgradienten hinreichend flach sind. In diesem Fall kann die Konzentration lokal als konstant angenommen werden und somit eine Skalenseparation durchgeführt werden. Aus der Annahme der Isotropie können nun die folgenden mathematischen Folgerungen zur Entwicklung der Energie  $F$  gezogen werden:

Es sei die Membran also über eine geeignete Funktion  $\vec{X} : U \rightarrow \Gamma, \Gamma \subset \mathbb{R}^3, U \subset \mathbb{R}^2$

beschrieben. (Für einen tieferen Einblick in die mathematische Darstellung der Membran und in die Differentialgeometrie auf Mannigfaltigkeiten vgl. Kapitel 3). Es sei weiter  $C = (c_{ij})_{i,j=1,2}$  die Matrix, die in Abhängigkeit von der Darstellung der Membran die Krümmung repräsentiert, im Folgenden als Krümmungstensor bezeichnet. (Im Falle der parametrischen Darstellung der Membran gilt insbesondere  $c_{ij} = b_i^j$ , vgl. Definition 3.2; für einen Überblick über weitere mögliche Darstellungen einer Membran als Mannigfaltigkeit siehe [31].) Aufgrund der Annahme der Isotropie kann die Energie nur von den Parametern der Matrix abhängen, die invariant gegenüber einer Koordinatentransformation sind. In Analogie zu den Betrachtungen von [47] wird sich daher im Folgenden direkt auf die Invarianten des Krümmungstensors  $C_1$  und  $C_2$  bezogen, die Eigenwerte von  $C$ . Diese Eigenwerte stellen die Hauptkrümmungen dar, welche wiederum das Inverse der Haupt-Radii  $R_i$  sind, also  $C_i = 1/R_i$ .

**Annahme 4.4** *Das tatsächliche, unbekannte Energiefunktional  $\widehat{F}$  lässt sich hinreichend über ein Funktional  $F$  beschreiben, das eine maximal quadratische Abhängigkeit von den Eigenwerten des Krümmungstensors zeigt.*

$\widehat{F}$  wird also über das "einfachste" Funktional approximiert, welches ein Minimum aufweist - ein in der Physik gängiger Ansatz.

$$\widehat{F} \approx F = \int_{\Gamma} \left( \kappa_0 + \kappa_1 C_1 + \kappa_2 C_2 + \kappa_{11} C_1^2 + \kappa_{12} C_1 C_2 + \kappa_{22} C_2^2 \right) d\mu$$

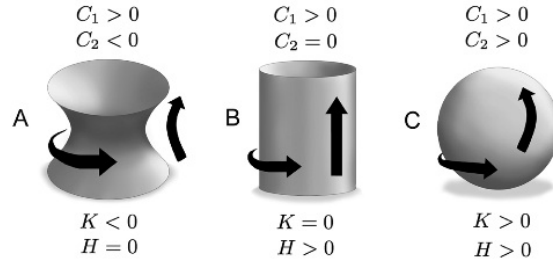
mit  $\kappa_{11}, \kappa_{22} \neq 0$ . Unter Annahme der Isotropie folgt  $\kappa_1 = \kappa_2$  sowie  $\kappa_{11} = \kappa_{22}$  und somit

$$F = \int_{\Gamma} \left( -\frac{\kappa_1^2}{4\kappa_{11}} + \kappa_{11} \left( C_1 + C_2 + \frac{\kappa_1}{2\kappa_{11}} \right)^2 + (\kappa_{12} - 2\kappa_{11}) C_1 C_2 \right) d\mu. \quad (4.1)$$

Das Funktional hängt also nur von der mittleren Krümmung  $H = C_1 + C_2 = \text{spur}(C)$  und der gaußsche Krümmung  $K = C_1 C_2 = \det(C)$ , den Invarianten des Krümmungstensors, ab (vgl. Abb. 4.1). Das Funktional (4.1) entspricht somit bis auf die Konstante  $-\frac{\kappa_1^2}{4\kappa_{11}}$  dem Helfrich-Funktional

$$F = \int_{\Gamma} \left( \kappa (H - H_0)^2 + \kappa_G K \right) d\mu, \quad (4.2)$$

mit Materialparametern  $\kappa = \kappa_{11}$ ,  $\kappa_G = \kappa_{12} - 2\kappa_{11}$  und  $H_0 = -\frac{\kappa_1}{2\kappa_{11}}$ . Da wir im Rahmen dieser Arbeit nur an den Minimum-Konfigurationen interessiert sind, kann die Konstante  $-\frac{\kappa_1^2}{4\kappa_{11}}$  im Folgenden vernachlässigt werden. Die Biegesteifigkeit  $\kappa$  reflektiert den energetischen Aufwand, die mittlere Krümmung von ihrem bevorzugten



**Abbildung 4.1:** Hauptkrümmungen  $C_1$  und  $C_2$ , mittlere Krümmung  $H = C_1 + C_2$  und gaußsche Krümmung  $K = C_1 C_2$  für verschiedene Geometrien: (A) Sattel, (B) Tube, (C) Kugel.

Wert, der spontanen Krümmung  $H_0$ , fortzubewegen. Die gaußsche Biegesteifigkeit  $\kappa_G$  reflektiert die energetischen Kosten für eine gaußsche Krümmung auf der Oberfläche. (Für einen Überblick siehe [11]). Eine spontane Krümmung  $H_0 \neq 0$  kann dann auftreten, wenn sich die beiden Lipid-Doppelschichten aus unterschiedlichen Komponenten oder aus einer unterschiedlichen Molekülanzahl zusammensetzen oder mit der Membran assoziierte Proteine Einfluss auf die Krümmung nehmen. Auf welche Art und Weisen Proteine die Membrankrümmung beeinflussen können, fasst [121] zusammen. Die Einführung von konstanten Materialparametern (auch als “mechanische Moduli” bezeichnet)  $\kappa$ ,  $\kappa_G$  und  $H_0$  erfordert eine effektive Oberflächenhomogenität. Eine entsprechende Ausdehnung des Energiefunktional auf den allgemeineren Fall einer lateral inhomogen zusammengesetzten Membran findet im Rahmen dieser Arbeit statt. Im Folgenden wird die allgemein gebräuchliche Formulierung (4.2) zur Darstellung der Krümmungsenergie verwendet.

Im Falle der parametrischen Darstellung der Membran (siehe auch Kapitel 3) werden (wie bereits erwähnt) die mittlere und die gaußsche Krümmung über den Krümmungstensor  $(b_i^j)_{i,j}$  beschrieben (siehe Definition 3.5), nämlich

$$H = \text{spur}(b_i^j),$$

sowie

$$K = \det(b_i^j).$$

Seit der phänomenologischen Herleitung der Krümmungsenergie von Helfrich hat es verschiedene theoretische Ansätze gegeben, die Helfrich Energie zu verifizieren bzw. zu modifizieren. So gab es verschiedene Modifikationen, die weitere physikalische Betrachtungen mit einbeziehen, wie z.B. die balkentheoretischen Betrachtungen von flüssigen Oberflächen [55] oder Beiträge aus der Cosserat-Theorie [104]. Eine weitere

wichtige Modifikation ist das so genannte 'Area-difference-elasticity'-Modell. Hier wird eine mögliche globale Differenz  $\Delta A$  in der Fläche der beiden Monolayer in die klassische Helfrich-Energie integriert, so dass eine Gesamtenergie der Art

$$\int \left( \frac{\kappa}{2} (H - H_0)^2 + \kappa_G K \right) d\mu + \frac{\kappa_D}{2} \frac{\pi}{A d_{bl}^2} (\Delta A - \Delta A_0)^2$$

resultiert. Hierbei repräsentiert  $\Delta A_0$  die Flächendifferenz zwischen den beiden Monolayern im entspannten Zustand der Membran. Des Weiteren ist  $A = \int d\mu$  die Gesamtfläche der Membran,  $d_{bl}$  repräsentiert die Dicke der Membran und  $\kappa_D$  ist ein nicht-lokaler Elastizitätsparameter (für einen Überblick siehe [11]). Einen tieferen Einblick in den Beitrag des Area-difference-Terms zur Gesamtenergie im Vergleich zur Helfrich-Energie und in die alternative Formulierung der Area-Difference als Lagrange Multiplikator ( $\kappa_D \rightarrow \infty$ ) geben [75] und [97].

Neben den o.g. Modifikationen der klassischen Helfrich-Energie galt besonderes Interesse dem direkten Herleiten dieser Energie aus Approximationen auf molekularem Level. Auf diesem Wege können die elastischen Parameter der Helfrich-Energie direkt aus den molekularen Eigenschaften der Membrankomponenten bestimmt werden. Ein üblicher Ansatz für solche Betrachtungen besteht in der Annahme, dass Differenzen in der Energie eines Membran Aggregats zum Großteil von der konfigurationsalen Entropie der flexiblen hydrophoben Kohlenwasserstoff (KW)-Kette der Lipidmoleküle herrührt, die in den Kopfgruppen der Moleküle verankert ist [105]. Bezüglich der hydrophilen Kopfgruppen wird bei fixer Temperatur eine feste Dichte über der geometrischen Oberfläche der Membran angenommen. Dies deckt sich mit neueren theoretischen Betrachtungen der Kräfteinteraktionen zwischen Membranmolekülen von Würger [113]. Erste experimentelle Hinweise auf die Richtigkeit dieser Annahmen gab die Beobachtung, dass Änderungen in den elektrostatischen Wechselwirkungen zwischen den Köpfen keinen Einfluss auf die gemessenen Krümmungsparameter hatten [95], im Gegensatz zur Länge der KW-Kette [33]. Kürzlich konnte Würgers Modell durch Röntgenstreuung weitestgehend bestätigt werden [59].

Diese intrinsischen Freiheitsgrade, bedingt durch die flexiblen Kohlen-Wasserstoffketten, beschränkt den Großteil der bisherigen Studien auf unabhängige Approximationen für diese Ketten. Die Ermittlung der Elastizitätskoeffizienten wird in den meisten Fällen durch numerische Methoden über eine Minimierung der Gesamtenergie erreicht (so z.B. [85, 21, 105, 62]). Diese ist sehr aufwendig und ist i.A. auf die Betrachtung bestimmter Membran-Geometrien eingeschränkt.

Es gibt verschiedene Ansätze, um ausgehend von einer vereinfachten effektiven In-

teraktion zwischen den Molekülen auszugehen, um auf einfachere Art den Skalenübergang von den Interaktionen zwischen einzelnen Molekülen zu makroskopischen Beschreibungen zu erreichen. Die einfachsten mikroskopischen Theorien, die bisher auf viele verschiedene Arten von Molekülaggregaten angewandt wurden, sind die sog. Gitter-Modelle. Eine Einführung hierfür geben [40, 2, 3, 13]. Hier sind die Voraussetzungen in allen Fällen eine symmetrische und periodische Geometrie des betrachteten Ausgangsnetzwerkes, in der sich die Topologie nicht verändert. Betrachtet werden zunächst diskrete Energien, die auf Funktionalen der Art  $u : \epsilon\mathbb{Z}^N \rightarrow \mathbb{R}^d$ ,  $\alpha \mapsto u(\alpha)$  definiert sind, der Form:

$$F_\epsilon(u) = \sum_{\alpha, \beta \in \epsilon\mathbb{Z}^N, [\alpha, \beta] \subset \Omega} g_\epsilon(\alpha, \beta, u(\alpha) - u(\beta)),$$

wobei  $\Omega \cap \epsilon\mathbb{Z}^N$  das betrachtete Netzwerk der Gitterweite  $\epsilon$  beschreibt. Über Homogenisierung ( $\Gamma$ -Konvergenz) wird die energetische Beschreibung des asymptotischen Verhaltens dieses Systems mit wechselwirkenden diskreten Massepunkten hergeleitet (Gitterweite  $\epsilon \rightarrow 0$ ), um so Parameter für ein kontinuierliches System zu erhalten. Es resultiert ein Funktional der Art

$$\int_{\Omega} f(x, \nabla[u]) dx.$$

Der anschließende Übergang von dünnen 3-D-Filmen mit endlicher Dicke zu beliebig dünnen Filmen findet wieder über plattentheoretische Methoden statt.

Die vorgestellten Methoden beziehen sich in allen Fällen auf statische Netzwerke mit konstanten Nachbarschaftsbeziehungen, was im Falle einer flüssigen Membran nicht zwangsläufig gegeben sein muss. Bezogen auf Membrankrümmungen wurden Gittermodelle bisher nur auf Phasenseparations-Betrachtungen bezüglich Mischungen von Amphiphilen Molekülen angewendet (z.B. [45, 72]), ohne Membrankrümmungen zu berücksichtigen. Auch wenn diese Studien sinnvolle Phasendiagramme als Funktionen des Modell-Interaktionspotentials liefern, sind diese Betrachtungen, bezogen auf die mögliche Typen von Aggregaten, starken Einschränkungen unterworfen. Im Speziellen ist die hinterlegte Gitterstruktur ein ernstes Hindernis in der Studie von Membrankrümmungen [21] und eignet sich daher nicht für die Verifizierung der Helfrich Energie.

Eine weitere Möglichkeit, das Helfrich-Funktional aus einem molekularen Modell abzuleiten, sind die Methoden der Molekularfeldtheorie sowie die der Dichtefunktionaltheorie. Hier werden die Lipide durch eine Dichtequantität und einen Vektor repräsentiert. Letzterer kann als ein Ordnungsparameter, bezogen auf die Ausrich-

tung der Moleküle, interpretiert werden. Auf diesem Wege wurde eine Krümmungsenergie für Grenzflächen eines simplen Fluides hergeleitet, welches von der Form her der Helfrich Energie entspricht [93]. Szleifer [105] beschränkte sich in seinen Studien auf die Ermittlung der Helfrich-Parameter aus dem molekularen Level, ohne jedoch ein Energiefunktional herzuleiten, da die Einbeziehung der flexiblen Kohlenwasserstoffketten auch numerische Anteile erforderte. Chacon und Somoza [21, 103] führten ebenfalls Betrachtungen für Lipid-Doppelschichten durch, wobei hier die Dichtefunktional-Beschreibungen auf sehr starken Vereinfachungen der Interaktionen zwischen den Molekülen beruhen und sich die Studien auf bestimmte Geometrien beschränken. Die hier ermittelten elastischen Parameter der freien Membranen sind in hohem Maße vergleichbar mit den bisherigen experimentellen Ergebnissen und theoretischen Betrachtungen. Abweichungen von der Helfrich-Energie finden sich nur bei der Betrachtung von im Verhältnis zur Membrandicke sehr kleinen sphärischen Vesikeln mit Radius  $R$ , wobei eine Abweichung der Größenordnung  $R^{-2}$  zu beobachten ist.

Eine rein analytische Herleitung des (zweidimensionalen) Helfrich-Funktional, basierend auf der Dichtefunktionaltheorie, wurde kürzlich von Röger und Peletier veröffentlicht [92]: Auf der Grundlage eines sehr einfachen Modells von Lipid- und Wassermolekülen wurden hier Energiefunktionale der Art

$$F_\epsilon := \begin{cases} \epsilon \int |\nabla u| + \frac{1}{\epsilon} d_1(u, v) & \text{für } (u, v) \in \mathcal{K}_\epsilon, \\ \infty & \text{sonst} \end{cases}$$

hergeleitet.  $\mathcal{K}_\epsilon$  ist eine  $\epsilon$ -Umgebung der beiden Dichtefunktionen  $u$  (repräsentiert die Schwanzgruppe oder KW-Kette) und  $v$  (repräsentiert die Kopfgruppe), wobei  $M$  die Masse der Molekülteile ist. Der Monge-Kantorovitch-Abstand  $d_1(u, v)$  zwischen  $u$  und  $v$  repräsentiert die kovalente Bindung zwischen Kopf und KW-Kette der Lipidmoleküle und leitet sich aus dem Problem des optimalen Massentransportes her [92]. Der Term  $\epsilon \int |\nabla u|$  repräsentiert die Energie, die aus den Interaktionen zwischen verschiedenen Molekülen resultiert. Röger und Peletier zeigen, dass bei einer Betrachtung der reskalierten Energie

$$\mathcal{G}_\epsilon = \frac{\mathcal{F}_\epsilon - 2M}{\epsilon^2}$$

unter der Voraussetzung einer einheitlichen Dicke der Membran das  $\Gamma$ -Limit von  $F_\epsilon$  durch die klassische zweidimensionale Helfrich-Energie, das 'Elastica Funktional', gegeben ist.

Auch wenn eine Verallgemeinerung des letztgenannten Ansatzes auf drei Dimensionen wünschenswert wäre, ist dies mit aktuellen Methoden der Mathematik nicht oder nur sehr schwer denkbar (pers. Kommunikation M. Peletier, 2009). Weiterhin scheint dies im Hinblick auf eine experimentelle Verifikation von möglichen Termen höherer Ordnung fragwürdig (pers. Kommunikation M. Weiss, 2008), zumal das bestehende Helfrich-Funktional für moderate Krümmungen sowohl experimentell (siehe z.B. [82]) als auch durch molekulardynamische Simulationen bestätigt werden konnte [84, 66, 14, 15, 18]. Im Allgemeinen werden molekulardynamische Simulationen sogar dazu verwendet, Parameter für das kontinuierliche Modell zu gewinnen (z.B. [83]), da auf größeren Skalen durch den enormen Rechenaufwand nicht mehr mit Hilfe molekularer Modelle simuliert werden kann.

Abweichungen von der Helfrich-Energie in den Moden molekulardynamischer Simulationen fanden sich nur bei sehr starken Krümmungen, nämlich bei denen, die vom Betrag den der Membrandicke übersteigen (siehe z.B. [66, 14]). Diese Abweichungen sind vermutlich darauf zurückzuführen, dass bei sehr starken Krümmungen (also auf sehr kleinen Skalen) die Reduktion der Membran um eine Dimension nicht mehr zulässig ist. Dies liegt darin begründet, dass sich die Bewegungen der einzelnen Lipidschichten auf kleinen Skalen überwiegend unabhängig voneinander verhalten können [69], und diese Dicke-Fluktuationen ('Protrusions') auf diesen Skalen nicht vernachlässigt werden können [14]. Eine weitere Möglichkeit ist, dass bei sehr starken Krümmungen die Membran lokal gedehnt wird [84] und somit die Annahme des lokalen Flächenerhalts nicht mehr zulässig ist. Allerdings ist in diesen Situationen auch zu erwarten, dass mögliche analytisch hergeleitete Alternativmodelle zum Helfrich-Funktional ihre Gültigkeit verlieren.

Die o.g. Abweichungen vom Helfrich-Funktional sind für diese Arbeit jedoch nicht von Bedeutung, da keine derartig starken Krümmungen erwartet werden. In Simulationen, in denen diese eine Rolle spielen (z.B. bei der Fission von Vesikeln), wäre es jedoch notwendig, sich ggf. mit einer Modifikation des Funktionals, basierend auf den zusätzlich beobachteten Moden, zu beschäftigen. Die Herleitung einer entsprechend modifizierten Krümmungsenergie, die auf der Mechanik zweier gekoppelter Monolayer basiert, wurde kürzlich veröffentlicht [14] und entspricht bei moderaten Krümmungen der herkömmlichen Helfrich Energie.



Da sämtliche für die Entwicklung der Helfrich Energie verwendeten Annahmen im Rahmen dieser Arbeit plausibilisiert werden konnten und zudem bisherige theoretische und experimentelle Studien die Helfrich Energie weitgehend bestätigen, wird diese Energie im weiteren Verlauf dieser Arbeit für die mathematische Modellierung von Biomembranen verwendet.

## 4.2 Laterale Energie einer Membran

Wie im vorhergehenden Abschnitt beschrieben, ist die traditionelle Betrachtung in der mathematischen Beschreibung einer Lipid-Doppelschicht die eines zweidimensionalen, homogen zusammengesetzten Fluids. Tatsächlich verhält es sich jedoch so, dass eine biologische Membran *in vivo* eine in hohem Maße lateral dynamische und heterogene Struktur darstellt, die sich u.a. aus vielen verschiedenen Lipid- und Proteinspezies zusammensetzt (für einen Überblick siehe [48, 1]). In den letzten Jahren zeigte sich zunehmend, dass ein zugrunde liegender Mechanismus vieler wichtiger Zellprozesse die Dekomposition von Membrankomponenten ist: Sowohl für Lipide [10] als auch für Proteine [12] wurde eine laterale Phasenseparation gezeigt, d.h. das Ausbilden von Domänen, die hohe Konzentrationen bestimmter Molekülspezies enthalten (für Reviews siehe [17, 101, 68]).

Die erste Herleitung einer allgemeinen Formulierung für die Energie eines in Phasen separierenden Zwei-Komponenten Gemischs wurde von Cahn und Hilliard [19] vorgestellt. Im Folgenden wird die Herleitung dieser Energie sowie die dafür verwendeten Annahmen rekapituliert und plausibilisiert.

**Annahme 4.5** *Die lokale Energie  $f$  pro Molekül in einer Region uneinheitlicher Komposition hängt sowohl von der lokalen Konzentration  $c$  als auch von der unmittelbaren Umgebung des Moleküls, also von den Ableitungen der Konzentration  $\nabla[c], \nabla^2[c], \dots$  ab.*

Diese Annahme ist (ähnlich wie Annahme 4.2 für die Helfrich-Energie) eine Basisannahme und resultiert direkt aus experimentellen Beobachtungen an Biomembranen.

**Annahme 4.6** *Der Konzentrationsgradient ist klein, verglichen mit dem Reziproken des intermolekularen Abstandes.*

Da die Approximation von diskreten zwei-Komponenten-Systemen über kontinuierlichen Konzentrationsfunktionen nur auf größeren Skalen legitim ist, werden die im

Rahmen dieser Studie betrachteten Systeme auf diejenigen eingeschränkt, die Annahme 4.6 erfüllen. Es folgt, dass die Konzentration  $c$  und die Gradienten  $\nabla, \nabla^2, \dots$  als unabhängige Variablen des Energiefunktionals betrachtet werden können.

**Annahme 4.7** Die tatsächliche, unbekannte Energiefunktion  $\hat{f}$  ist stetig in den Variablen  $c, \nabla[c], \nabla^2[c], \dots$ . Sie lässt sich daher über eine Taylorreihe  $f$  in den Variablen  $c, \nabla[c], \nabla^2[c], \dots$  im Entwicklungspunkt  $(c, 0, 0, \dots)$  approximieren.

Mit der Taylorentwicklung  $f$  im Entwicklungspunkt  $(c, 0, 0, \dots) =: c_0$  (wobei  $f(c_0) =: f_0(c)$  die Energie pro Molekül einer homogenen Lösung der Konzentration  $c$  ist) folgt unter Berücksichtigung von Ableitungen maximal zweiter Ordnung:

$$\hat{f} \approx f_0(c) + \sum_i \kappa_i \partial_i [c] + \sum_{i,j} \kappa_{ij}^{(1)} \partial_i \partial_j [c] + \frac{1}{2} \sum_{i,j} \kappa_{ij}^{(2)} (\partial_i [c] \partial_j [c]), \quad (4.3)$$

wobei

$$\begin{aligned} \kappa_i &= \frac{\partial f(c_0)}{\partial [\partial_i [c]]}, \\ \kappa_{ij}^{(1)} &= \frac{\partial f(c_0)}{\partial [\partial_i \partial_j [c]]}, \\ \kappa_{ij}^{(2)} &= \frac{\partial^2 f(c_0)}{\partial [\partial_i [c]] \partial [\partial_j [c]]}. \end{aligned}$$

**Annahme 4.8** Die Abhängigkeit der Energie von der Konzentration  $c$  und den Ableitungen der Konzentration ist isotrop.

Diese Annahme ist aufgrund der lateralen Fluidität der Membran plausibel, im Gegensatz zu der Betrachtung polarer Kristallstrukturen [19]. Es folgt, dass die Energie invariant gegenüber Koordinatentransformationen wie Rotation ( $x_i \rightarrow x_j$ ) und Spiegelung ( $x_i \rightarrow -x_i$ ) sein muss. Daraus folgt:

$$\begin{aligned} \kappa_i &= 0, \\ \kappa_{ij}^{(1)} &= \frac{\partial f(c_0)}{\partial [\nabla^2 [c]]} =: \alpha_1 \text{ für } i = j, \\ \kappa_{ij}^{(1)} &= 0 \text{ für } i \neq j, \\ \kappa_{ij}^{(2)} &= \frac{\partial^2 f(c_0)}{(\partial [|\nabla [c]|])^2} =: \alpha_2 \text{ für } i = j, \\ \kappa_{ij}^{(2)} &= 0 \text{ für } i \neq j, \end{aligned}$$

so dass sich Gleichung (4.3) reduziert zu:

$$\widehat{f} \approx f_0(c) + \alpha_1 \nabla^2[c] + \alpha_2 (\nabla[c])^2.$$

Indem nun über die Oberfläche  $\Gamma$  des Zwei-Komponenten Gemisches integriert wird, erhalten wir die Energie  $F$  für diese Fläche:

$$F = N_\Gamma \int_\Gamma f d\mu = N_\Gamma \int_\Gamma \left\{ f_0(c) + \alpha_1 \nabla^2[c] + \alpha_2 (\nabla[c])^2 \right\} d\mu, \quad (4.4)$$

wobei  $N_\Gamma$  die Anzahl der Moleküle pro Flächeneinheit ist. Unter Verwendung des Divergenztheorems (vgl. Theorem 3.8) und der Annahme, dass das Randintegral verschwindet, folgt:

$$\int_\Gamma \alpha_1 \nabla^2[c] d\mu = - \int_\Gamma \frac{d\alpha_1}{dc} (\nabla[c])^2 d\mu,$$

so dass sich Gleichung (4.4) zu der allgemeinsten und bekanntesten Form der Energie von Phasenseparations-Prozessen vereinfachen lässt, nämlich:

$$F = N_\Gamma \int_\Gamma \left\{ f_0(c) + \alpha (\nabla[c])^2 \right\} d\mu.$$

Wenn  $c_A$  und  $c_B$  die Konzentrationen zweier Membranspezies  $A$  und  $B$  sind, muss unter der Annahme einer festen Dichte überall  $c_A + c_B = 1$  gelten. In diesem Fall wird der Ordnungsparameter  $\phi$  über  $\phi = c_A - c_B$  definiert. Dann bedeutet  $\phi \sim 1$  ( $\phi \sim -1$ ), dass Spezies  $A$  (Spezies  $B$ ) lokal dominant ist. Bezogen auf eine Hyperfläche  $\Gamma \subset \mathbb{R}^3$  und den diesbezüglichen Differential- und Integraloperatoren (vgl. Kapitel 3) sowie mit den Definitionen  $\alpha =: \frac{\xi^2}{2}$  und  $f := f_0$  folgt dann die im Folgenden verwendete sog. Cahn-Hilliard-Energie der Form:

$$F = \int_\Gamma \left\{ \left( \frac{\xi^2}{2} \nabla^\Gamma[\phi]^2 + f(\phi) \right) \right\} d\mu. \quad (4.5)$$

Für die Funktion  $f(\phi)$  wird i.A. eine "Double-Well-Potentialfunktion" mit Minima in  $\phi = 1$  und  $\phi = -1$  angenommen, die die Separation in die zwei Phasen bewirkt. Da eine Vielzahl (oft noch ungenügend bekannter) energetischer und entropischer Prozesse die molekularen Mechanismen der lateralen Phasenseparation steuern und beeinflussen können ([112, 96, 44, 119] neben vielen anderen) und diese sich möglicherweise für jeden Molekültyp unterscheiden, macht es wenig Sinn eine molekulare Herleitung der Cahn-Hilliard Energie zu verfolgen. Vielmehr wird die Energie (4.5) im Folgenden dazu genutzt, auf verschiedenen molekularen Mechanismen basierende laterale Phasenseparation effektiv zu beschreiben.

Da sämtliche für die Entwicklung der Cahn-Hilliard Energie verwendeten Annahmen im Rahmen dieser Arbeit plausibilisiert werden konnten, werden wir diese Energie im weiteren Verlauf dieser Arbeit für die mathematische Modellierung von Biomembranen verwenden.

### 4.3 Kopplung von lateraler mit krümmungsabhängiger Energie

Es sei zuerst vermerkt, dass es sich bei der krümmungsabhängigen Helfrich Energie (4.2) sowie bei der Phasenseparation bewirkenden Cahn-Hilliard Energie (4.5) um effektive Freie Energien handelt. Dies bedeutet, dass die Auswirkungen einer Vielzahl möglicher molekularer Wechselwirkungen auf die Entropie und die innere Energie des thermodynamischen Systems effektiv über die o.g. Energiefunktionale beschrieben werden.

Die erste theoretische Arbeit in dem Gebiet der Membranforschung, die sich mit dem Zusammenspiel von Phasenseparation und krümmungsabhängiger Energie befasste, geht auf Lipowsky zurück [67]. Seitdem wurden viele Anstrengungen unternommen, Membrandeformationen über die Minimierung einer Energie zu beschreiben, die verschiedenartige Kopplungen der beiden Energie-Terme (4.2) und (4.5) enthält. Frühe Arbeiten nutzten phänomenologischen Kopplungsterme [4, 24, 54, 106, 117], wohingegen jüngere Arbeiten die Kopplungsterme direkt aus physikalischen Eigenschaften des Systems ableiteten [70, 109]. Die Techniken bei der Beschreibung von Membranen reichten hierbei von parametrischen Repräsentationen [106, 54] (basierend auf der Modellierung der Membranen als kontinuierliche Hyperflächen) bis hin zu 'Phase-field' Beschreibungen [70, 109] (in denen Membranen einer gegebenen Dicke beschrieben werden, eingebettet in ein Fluid). Der Vorteil parametrischer Beschreibungen ist der relativ geringe Rechenaufwand in Simulationen der entsprechenden Modelle, da alle Berechnungen auf 2-D Flächen durchgeführt werden.

Soweit bekannt steht bis heute kein parametrisches dynamisches Modell der Kopplung von Deformation mit Phasenseparation in Biomembranen zur Verfügung, in dem die Kopplung der beiden Energien (4.2) und (4.5) direkt aus physikalischen Eigenschaften des Systems hergeleitet wurden.

Im Rahmen dieser Studie wird ein kontinuierliches Modell deformierender Zwei-Komponenten Biomembranen unter Ausnutzung einer parametrischen Darstellung der Membran präsentiert. Dieses Modell ist nicht auf kleine Krümmungen oder symmetrische Geometrien beschränkt. Auch wenn das präsentierte Modell nicht das Resultat einer rigorosen Hochskalierung aus der molekularen Skala ist, beruht die Kopplung der beiden Energieterme (4.2) und (4.5) direkt auf physikalischen Eigenschaften des Systems.

## 4.4 Energie und die Kraft eines Membran-Systems

Ausgehend von einem Freien Energiefunktional  $F$  eines Membran-Systems kann das folgende abstrakte Anfangswertproblem formuliert werden: Für eine gegebene glatte, reguläre initiale Oberfläche  $\Gamma_0$  finde eine Familie  $(\Gamma(t))_{t \geq 0}$  von Oberflächen  $\Gamma(t)$ ,  $t \geq 0$ , welche die Evolution von  $\Gamma_0$  unter dem  $L^2$ -Gradienten  $F'$  des Energiefunktionals beschreiben und  $\Gamma(0) = \Gamma_0$  genügen. Das bedeutet, dass sich jeder Punkt der Oberfläche  $\Gamma(t)$ ,  $t \geq 0$  mit einer orts- und zeitabhängigen Geschwindigkeit  $v$  bewegt, bedingt durch einen Kraftvektor  $\vec{A}$ , welcher durch die folgende Annahme von dem Zusammenhang zwischen Kraft und Energie eindeutig bestimmt ist:

**Annahme 4.9** Sei  $\vec{A} \in \mathbb{R}^3$  die Kraft, die an einem Ort  $\vec{X}$  zum Zeitpunkt  $t$  auf die Membran wirkt, dann wird diese durch die Variation  $F'$  in Form des  $L^2$ -Gradienten-Flusses bestimmt:

$$\int \vec{A} \cdot \vec{\psi} d\mu = -\langle F', \vec{\psi} \rangle = -\left. \frac{d}{d\epsilon} [F(\vec{X} + \epsilon\vec{\psi})] \right|_{\epsilon=0},$$

wobei  $\vec{\psi} \in C^\infty(\Omega, \mathbb{R}^3)$  eine beliebige Testfunktion und  $F'$  die Variation von  $F$  nach  $\vec{X}$  ist [28]. Unter Ausnutzung der Zerlegung in normalen und tangentialen Anteil  $\vec{\psi} = \psi \vec{n} + \sum_k \psi^k \partial_k \vec{X}$  sowie  $\vec{A} = A^\perp \vec{n} + \sum_u A^u \partial_u \vec{X}$  folgt:

$$\begin{aligned} \int \vec{A} \cdot \vec{\psi} d\mu &= -\int (A^\perp \vec{n} + \sum_u A^u \partial_u \vec{X}) \cdot \psi \vec{n} d\mu \\ &\quad - \int (A^\perp \vec{n} + \sum_u A^u \partial_u \vec{X}) \cdot \left( \sum_k \psi^k \partial_k \vec{X} \right) d\mu \\ &= -\int A^\perp \psi d\mu - \sum_{u,k} \int A^u \partial_u \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k d\mu \end{aligned}$$

sowie

$$\begin{aligned} \langle F', \vec{\psi} \rangle &= \langle F', \psi \vec{n} \rangle + \langle F', \sum_k \psi^k \partial_k \vec{X} \rangle \\ &= \left. \frac{d}{d\epsilon} F(\vec{X} + \epsilon\psi \vec{n}) \right|_{\epsilon=0} + \left. \frac{d}{d\epsilon} F(\vec{X} + \epsilon \sum_k \psi^k \partial_k \vec{X}) \right|_{\epsilon=0}. \end{aligned}$$

Wenn also die Variation

$$-\left. \frac{d}{d\epsilon} [F(\vec{X} + \epsilon\vec{\psi})] \right|_{\epsilon=0}$$

auf die Form

$$= \int A^\perp \psi d\mu + \sum_{u,k} \int A^u \partial_u \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k d\mu$$

gebracht wird, erschließt sich direkt der Kraftvektor

$$\vec{A} = A^\perp \vec{n} + \sum_u A^u \partial_u \vec{X}.$$





# Kapitel 5

## Mathematisches Modell

### 5.1 Modell-Energie

Die Lipid-Doppelschicht wird im Folgenden durch eine zweidimensionale (2D) Hyperfläche  $\Gamma$  über eine parametrische Darstellung  $\vec{X}(u_1, u_2) : U \rightarrow \Gamma \subset \mathbb{R}^3$  mit  $U = [0, 1] \times [0, 1]$  repräsentiert. Modelliert wird eine Biomembran, die sich aus zwei verschiedenen Lipidspezies oder Lipiden und Proteinen zusammensetzt. Die Konzentration der beiden Komponenten  $A$  und  $B$  in  $\Gamma$  wird über den Ordnungsparameter  $\phi : U \rightarrow [-1, 1]$  beschrieben. Dies bedeutet, für  $\phi = 1$  setzt sich die Membran lokal ausschließlich aus Spezies  $A$  zusammen und für  $\phi = -1$  findet sich lokal nur Spezies  $B$ . Das im Rahmen dieser Arbeit entwickelte Modell basiert auf der Minimierung einer Energie  $F = F_1 + F_2 + F_3$  die sowohl einen krümmungsabhängigen Teil  $F_1 + F_2$  sowie die Phasenseparation induzierende Cahn-Hilliard Energie  $F_3$  [19] enthält:

$$\begin{aligned} F_1 &= \frac{1}{2} \int_{\Gamma} \kappa(\phi) (H - H_0(\phi))^2 d\mu, \\ F_2 &= \int_{\Gamma} \kappa_G(\phi) K d\mu, \\ F_3 &= \sigma \int_{\Gamma} \left( \frac{\xi^2}{2} (\nabla^{\Gamma} \phi)^2 + f(\phi) \right) d\mu. \end{aligned} \tag{5.1}$$

Da sich verschiedene Komponenten der Membran in ihren mechanischen Eigenschaften (wie z.B. Form und Steifigkeit) unterscheiden können, wird jeder makroskopische mechanische Modulus  $h$  ( $h \in \{\kappa, \kappa_G, H_0\}$ ) als eine Funktion des Ordnungsparameters  $\phi$  angenommen. Jede Funktion  $h$  ist dabei so gewählt, dass  $h(1) = h^A$  und  $h(-1) = h^B$  gilt, wobei  $h^A$  und  $h^B$  die mechanischen Moduli der reinen Komponenten sind. Weiterhin bezeichnet  $\sigma$  die Linienenspannung,  $\xi$  eine Phasen-

Übergangslänge,  $\nabla^\Gamma$  den Oberflächengradienten und  $f$  eine Double-Well-Potentialfunktion.

## 5.2 Herleitung der dynamischen Gleichungen

Anstelle einer direkten Minimierung der Energie  $F = F_1 + F_2 + F_3$  wird hier ein dynamischer Ansatz verfolgt. Unter einer vorgegebenen initialen Geometrie entwickelt sich das Membransystem in die Richtung des steilsten negativen Gradienten der Membran Energie (vgl. Kapitel 4.4). Um unter dieser Evolution den Volumenerhalt und Flächenerhalt zu gewährleisten, wird folgender Ansatz verfolgt: Sei  $\gamma$  sei ein lokaler Lagrangemultiplikator für den Erhalt der lokalen Fläche sowie  $p_\Delta$  ein globaler Lagrangemultiplikator zum Erhalt des globalen Volumens [39]. Weiter sei  $F_4 = \int_\Gamma \gamma d\mu + p_\Delta \int_\Omega dV$ , wobei letzteres im Falle einer geschlossenen Membran das Volumenintegral darstellt. Unter der Annahme einer überdämpften Bewegung (was eine typische Annahme für molekulare Systeme mit hoher Reibung darstellt) ist dann die Dynamik der Deformation  $\vec{X}$  in  $U \times [0, T)$  einer lateral inkompressiblen Membran bei konstantem Volumen durch den folgenden  $L^2$ -Gradientenfluss

$$\partial_t[\vec{X}] = -L_X \frac{\delta}{\delta \vec{X}} [F + F_4] \quad (5.2)$$

unter den Zwangsbedingungen

$$\partial_t[\sqrt{g}] = \nabla^\Gamma \cdot [\partial_t[\vec{X}]] = 0, \quad (5.3)$$

und

$$\int_\Omega dV = const, \quad (5.4)$$

gegeben, wobei  $L_X$  ein kinetischer Koeffizient ist,  $\frac{\delta}{\delta \vec{X}}[F]$  die Variation von  $F$  nach  $\vec{X}$  beschreibt,  $g$  die Determinante des ersten metrischen Tensors darstellt und  $\nabla^\Gamma \cdot$  der Oberflächendivergenzoperator ist [31] (vgl. Kapitel 3 sowie Anhang A).

Unter der Annahme eines lokalen Massenerhalts ist die laterale Dynamik der beiden Spezies  $A$  und  $B$  durch die laterale Kontinuitätsgleichung

$$\partial_t \phi + \nabla^\Gamma \cdot \vec{j} = 0$$

gegeben. Der Fluss ist wiederum proportional zum lateralen Gradienten des chemischen Potentials  $\mu(u_1, u_2)$  und durch  $\vec{j} = -L_\phi \nabla^\Gamma \mu$  gegeben; die Mobilität  $L_\phi$  wird

als konstant angenommen.  $\mu$  ist durch die Variation der Energie  $F$  nach  $\phi$  gegeben [106], es folgt  $\mu = L_\phi \frac{\delta}{\delta \phi} [F]$ . Es resultiert damit die folgende dynamische Gleichung für den Ordnungsparameter  $\phi$ :

$$\partial_t[\phi] = L_\phi \Delta^\Gamma \left[ \frac{\delta}{\delta \phi} [F] \right], \quad (5.5)$$

wobei  $\Delta^\Gamma$  der Laplace-Beltrami Operator ist [31] (vgl. Kapitel 3).

### 5.3 Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen

Analytische Studien zur Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen bezüglich des gekoppelten PDE Systems (5.5)-(5.4) existieren bis dato nicht und überschreiten den Rahmen dieser Arbeit. Bisherige Studien zeigen jedoch, dass unter bestimmten Annahmen an die Funktionen  $f$ ,  $\kappa$ ,  $\kappa_G$  und  $H_0$  eine eindeutige schwache Lösung der Gleichung (5.5) auf fixierter Geometrie für beliebige Zeiten existiert [74]. Bezüglich des Gradientenflusses von  $F$  für die Mechanik der Membran (5.2) gibt es bisher nur Studien, die sich auf den Gradientenfluss der verwandten Willmore-Energie  $\int_\Gamma H^2 d\mu$  beziehen: Für Kurven in  $\mathbb{R}^n$ ,  $n \geq 2$ , wurde die globale Existenz in der Zeit gezeigt [87, 35], und die Existenz einer Lösung des Willmore Flusses für zweidimensionale Flächen in  $\mathbb{R}^n$ ,  $n \geq 3$ , wurde bis zu einer Zeit  $T < \infty$  bewiesen, wobei  $T$  von der Krümmung der Initialfläche  $\Gamma_0$  abhängt [60].

Unter der Annahme, dass für den Beweis der Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen des hier präsentierten Modells (5.5)-(5.4) mindestens die Bedingungen von [74] und [60] gelten, folgt

**Annahme 5.1** Sei  $f(\phi) = c_3(\phi^2 - 1)^2$  und  $\kappa, \kappa_G, H_0 \in C^3(\mathbb{R})$  mit  $\kappa', \kappa'', \kappa'''$ ,  $H'_0, H''_0, H'''_0 : \mathbb{R} \rightarrow \mathbb{R}$  beschränkte Funktionen und es gilt

$$|\kappa(\eta)| \leq c_1|\eta| + c_2, \quad |H_0(\eta)| \leq c_1|\eta| + c_2,$$

$$|\kappa_G(\eta)| + |\kappa'_G(\eta)| \leq c_1|\eta|^3 + c_2, \quad |\kappa''_G(\eta)| \leq c_1|\eta|^2 + c_2, \quad |\kappa'''_G(\eta)| \leq c_1|\eta| + c_2,$$

für positive Konstanten  $c_1, c_2, c_3$ . Für die Anfangsbedingungen gilt  $\phi_0 \in C^4(U, [-1, 1])$  und  $\Gamma^0 \in C^4$  ist abgeschlossen.

sowie

**Annahme 5.2** *Unter der Annahme 5.1 an die Funktionen  $f$ ,  $\kappa$ ,  $\kappa_G$  und  $H_0$  sowie an die Anfangsbedingungen  $\phi^0$  und  $\Gamma^0$  existieren eindeutige Lösungen  $\phi \in C^1([0, T]; C^4(U, [-1, 1]))$  und  $\Gamma \in C^1([0, T]; C^4(U, \mathbb{R}^3))$  des Gleichungssystems (5.5)-(5.4).*

Im Folgenden wird davon ausgegangen, dass Randintegrale verschwinden, wie z.B. im Falle von geschlossenen Flächen oder unter "natürlichen" Randbedingungen. Weiter werden wir im Folgenden die Notation  $\int = \int_\Gamma$  verwenden, wobei Funktionen  $\eta$  auf  $\vec{X}(U) \subset \Gamma$  stets mit  $\eta \circ \vec{X}$  auf  $U$  identifiziert werden.

## 5.4 Das Modell als PDE-System

**Modell 5.3** *Basierend auf (5.2)-(5.5) ist für  $T > 0$  die Dynamik einer deformierenden lateral in Phasen separierenden Biomembran durch folgendes Modell in Form eines nichtlinearen PDE Systems vierter Ordnung gegeben.*

*Die Deformation der Membran wird beschrieben durch:*

$$\partial_t \vec{X} = -L_X \frac{\delta}{\delta \vec{X}} [F + F_4] = -L_X \left[ A^\perp \vec{n} + \sum_k A^k \partial_k \vec{X} \right] \quad \text{auf } U \times [0, T),$$

*unter den Nebenbedingungen*

$$\partial_t [\sqrt{g}] = 0 \quad \text{sowie} \quad \int_\Omega dV = \text{const},$$

*wobei insbesondere gilt:*

$$\begin{aligned} A^\perp &= -\Delta^\Gamma [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi)) \\ &\quad - \kappa(\phi) \left( \Delta^\Gamma [H - H_0(\phi)] + (H - H_0(\phi))(H^2 - 2K) - \frac{1}{2}(H - H_0(\phi))^2 H \right) \\ &\quad - \widehat{\Delta}^\Gamma [\kappa_G(\phi)] \\ &\quad - \xi^2 \sum_{i,j} b^{ij} \partial_i [\phi] \partial_j [\phi] + H \left( \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi) \right) \\ &\quad + H\gamma + p_\Delta, \\ A^k &= -\frac{1}{2} \partial^k [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi))^2 \\ &\quad + \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^k [H_0(\phi)] \\ &\quad - \partial^k [\kappa_G(\phi)] K \\ &\quad + \xi^2 \sum_u \nabla_u [\partial^k \phi \partial^u \phi] - \partial^k \left[ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma \phi)^2 + f(\phi) \right] \\ &\quad - \partial^k [\gamma]. \end{aligned}$$

*Die (laterale) Dynamik der zwei Komponenten ist gegeben durch:*

$$\begin{aligned} \partial_t \phi &= L_\phi \Delta^\Gamma \left[ \frac{\delta}{\delta \phi} [F] \right] = L_\phi \Delta^\Gamma \left[ \frac{1}{2} \kappa'(\phi) (H - H_0(\phi))^2 - \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) H_0'(\phi) \right. \\ &\quad \left. + \kappa'_G(\phi) K - \xi^2 \Delta^\Gamma \phi + f'(\phi) \right] \quad \text{auf } U \times [0, T). \end{aligned}$$

Das Modell 5.3 leitet sich aus den folgenden Theoremen 5.4-5.18 (sowie aus Kapitel 2.3) her.

**Theorem 5.4** Die Normalkraft, bedingt durch die Energie  $F_1$ , ist  $A_1^\perp \vec{n}$ , wobei gilt:

$$A_1^\perp = -\Delta^\Gamma[\kappa(\phi)](H - H_0(\phi)) - \kappa(\phi) \left( \Delta^\Gamma[H - H_0(\phi)] + (H - H_0(\phi))(H^2 - 2K) - \frac{1}{2}(H - H_0(\phi))^2 H \right).$$

**Beweis** [Theorem 5.4]:

Unter Verwendung der Kettenregel und der Tatsache, dass die Variation nach  $\vec{X}$  der von  $\vec{X}$  unabhängigen Funktionen Null ist (man beachte: Die Funktion  $\phi$  und somit die elastischen Moduli  $\kappa, \kappa_G$  und  $H_0$  sind auf der Referenzmenge  $U$  definiert), folgt:

$$\begin{aligned} \delta^\perp[F_1] &= \frac{1}{2} \int \delta^\perp [\kappa(\phi)(H - H_0(\phi))^2] \sqrt{g} d^2u \\ &\quad + \frac{1}{2} \int \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))^2 \delta^\perp[\sqrt{g}] d^2u \\ &= \frac{1}{2} \int \kappa(\phi) 2(H - H_0(\phi)) \delta^\perp[H] \sqrt{g} d^2u \\ &\quad + \frac{1}{2} \int \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))^2 \delta^\perp[\sqrt{g}] d^2u. \end{aligned}$$

Unter Verwendung von  $\delta^\perp[H] = -\Delta^\Gamma[\psi] - \psi(H^2 - 2K)$  sowie  $\delta^\perp[\sqrt{g}] = \psi H \sqrt{g}$  [120] (wobei dort eine abweichende Definition der Hauptkrümmung,  $\tilde{H} = -H/2$ , angewandt wird) folgt:

$$\begin{aligned} &= \int \left\{ \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))(-\Delta^\Gamma[\psi] - \psi(H^2 - 2K)) \right. \\ &\quad \left. + \frac{\kappa(\phi)}{2}(H - H_0(\phi))^2 \psi H \right\} \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Unter zweimaliger Verwendung der ersten Greenschen Formel für den ersten Oberflächenlaplace (siehe Definition 3.10) und der Tatsache, dass die Randwerte verschwinden, folgt:

$$\begin{aligned} &= \int \left\{ -\Delta^\Gamma[\kappa(\phi)(H - H_0(\phi))] \psi - \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))(H^2 - 2K) \psi \right. \\ &\quad \left. + \frac{\kappa(\phi)}{2}(H - H_0(\phi))^2 \psi H \right\} \sqrt{g} d^2u \\ &= \int \left\{ -\Delta^\Gamma[\kappa(\phi)](H - H_0(\phi)) \right. \\ &\quad - \kappa(\phi) \left( \Delta^\Gamma[H - H_0(\phi)] + (H - H_0(\phi))(H^2 - 2K) \right. \\ &\quad \left. \left. - \frac{1}{2}(H - H_0(\phi))^2 H \right) \right\} \psi \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Daraus ergibt sich schließlich Theorem 5.4.  $\square$

Man beachte im Speziellen: Für  $\kappa(\phi) := \kappa$  und  $H_0(\phi) := H_0 - \frac{\Lambda}{\kappa}\phi$  folgt

$$\begin{aligned} A_1^\perp &= -\kappa\{\Delta^\Gamma[H] + (H - H_0)(H^2 - 2K) - \frac{1}{2}(H - H_0)^2\} \\ &\quad + \Lambda\{-\Delta^\Gamma[\phi] + 2\phi K\} + H\{-\phi H_0\Lambda + \frac{\Lambda^2}{2\kappa}\phi^2\}. \end{aligned}$$

Dies entspricht genau der Normalenkraft des Modells von Taniguchi [106], mit  $f(\phi)_{Taniguchi} = f(\phi) + \phi H_0\Lambda - \frac{\Lambda^2}{2\kappa}\phi^2$ , wobei  $f$  die Funktion ist, die den Potential-Term in der Cahn-Hilliard Energie beschreibt.

**Theorem 5.5** *Die Normalenkraft, bedingt durch die Energie  $F_2$ , ist  $A_2^\perp \vec{n}$ , wobei:*

$$A_2^\perp = -\widehat{\Delta}^\Gamma[\kappa_G(\phi)].$$

**Beweis** [Theorem 5.5]:

Unter Verwendung der Produktregel gilt:

$$\delta^\perp[F_2] = \int \delta^\perp[\kappa_G(\phi)]K\sqrt{g}d^2u + \int \kappa_G(\phi)\delta^\perp[K]\sqrt{g}d^2u + \int \kappa_G(\phi)K\delta^\perp[\sqrt{g}]d^2u.$$

Neben der Tatsache, dass die Variation nach  $\vec{X}$  der von  $\vec{X}$  unabhängigen Funktionen Null ist, wird wieder  $\delta^\perp[\sqrt{g}] = \psi H\sqrt{g}$  [111] verwendet. Nach [81] gilt des Weiteren (auch dort eine abweichende Definition der Hauptkrümmung, nämlich  $\tilde{H} = -H/2$ , sowie innere statt äußere Einheitsnormale):  $\delta^\perp[K] = -\widehat{\Delta}^\Gamma[\psi] - HK\psi$ , wobei  $\widehat{\Delta}^\Gamma$  der zweite Oberflächenlaplace ist (siehe Definition 3.11). Es folgt:

$$\begin{aligned} &= \int \kappa_G(\phi)(-\widehat{\Delta}^\Gamma[\psi] - HK\psi)\sqrt{g}d^2u + \int \kappa_G(\phi)K\psi H\sqrt{g}d^2u \\ &= -\int \kappa_G(\phi)\widehat{\Delta}^\Gamma[\psi]\sqrt{g}d^2u. \end{aligned}$$

Unter Verwendung der partiellen Integration für den zweiten Oberflächenlaplace (siehe Definition 3.10) und der Tatsache, dass  $U$  auf eine geschlossene Fläche abgebildet wird und somit die Randwerte verschwinden, folgt:

$$= -\int \widehat{\Delta}^\Gamma[\kappa_G(\phi)]\psi\sqrt{g}d^2u,$$

womit Theorem 5.5 bewiesen ist.  $\square$

**Theorem 5.6** Die Normalenkraft bedingt durch die Energie  $F_3$  ist  $A_3^\perp \vec{n}$ , wobei:

$$A_3^\perp = -\xi^2 \sum_{i,j} b^{ij} \partial_i [\phi] \partial_j [\phi] + H \left( \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi) \right).$$

**Beweis** [Theorem 5.6]:

Wegen  $\delta^\perp[\sqrt{g}] = \psi H \sqrt{g}$  und der Produktregel gilt:

$$\begin{aligned} \delta^\perp[F_3] &= \int \delta^\perp \left[ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi) \right] \sqrt{g} d^2u \\ &\quad + \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi) \right\} \psi H \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Wegen  $(\nabla^\Gamma [\phi])^2 = \sum_{i,j} g^{ij} \partial_i [\phi] \partial_j [\phi]$  und der Tatsache, dass  $\phi$  unabhängig von  $\vec{X}$  ist, folgt:

$$= \int \frac{\xi^2}{2} \sum_{i,j} \delta^\perp [g^{ij}] \partial_i [\phi] \partial_j [\phi] \sqrt{g} d^2u + \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi) \right\} \psi H \sqrt{g} d^2u.$$

Weil nach [56] gilt:  $\delta^\perp [g^{ij}] = -2 \sum_k g^{jk} b_k^i \psi = -2b^{ij} \psi$  (auch hier abweichende Definition der Hauptkrümmung), wobei  $(b_{ij})$  der Krümmungstensor ist (siehe Definition 3.2) folgt:

$$= \int \left\{ -\xi^2 \sum_{i,j} b^{ij} \partial_i [\phi] \partial_j [\phi] + \frac{\xi^2}{2} H ((\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi)) \right\} \psi \sqrt{g} d^2u,$$

woraus die Behauptung folgt. □

**Theorem 5.7** Die Normalenkraft bedingt durch die Energie  $F_4$  ist  $A_4^\perp \vec{n}$ , wobei:

$$A_4^\perp = H\gamma + p_\Delta.$$

**Beweis** [Theorem 5.7]:

Unter Verwendung der Tatsache, dass die Variation nach  $\vec{X}$  der von  $\vec{X}$  unabhängigen



Funktionen Null ist, gilt:

$$\delta^\perp [F_4] = \int \gamma \delta^\perp [\sqrt{g}] d^2u + \delta^\perp [p_\Delta \int_\Omega dV].$$

Nach [111] gilt:  $\delta^\perp [\sqrt{g}] = \psi H \sqrt{g}$ . Es folgt:

$$= \int \gamma H \psi \sqrt{g} d^2u + \delta^\perp [p_\Delta \int_\Omega dV].$$

Betrachtet man nun den letzten Term, dann folgt unter Verwendung des Divergenztheorems (siehe Theorem 3.8) und der Produktregel:

$$\begin{aligned} \delta^\perp [p_\Delta \int_\Omega dV] &= \delta^\perp [p_\Delta \int_\Omega \nabla \cdot [\frac{1}{3} \vec{X}] dV] = \delta^\perp [p_\Delta \int \frac{1}{3} \vec{X} \cdot \vec{n} \sqrt{g} d^2u] \\ &= \frac{p_\Delta}{3} \int \delta^\perp [\vec{X} \cdot \vec{n} \sqrt{g} d^2u] \\ &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \delta^\perp [\vec{X}] \cdot \vec{n} \sqrt{g} d^2u + \int \vec{X} \cdot \delta^\perp [\vec{n}] \sqrt{g} d^2u \right. \\ &\quad \left. + \int \vec{X} \cdot \vec{n} \delta^\perp [\sqrt{g}] d^2u \right\}. \end{aligned}$$

Unter Verwendung der Identitäten nach Willmore (1993) (wie üblich abweichende Definition der Hauptkrümmung)  $\delta^\perp [\vec{X}] = \psi \vec{n}$ , sowie  $\delta^\perp [\vec{n}] = -\sum_{i,j} g^{ij} \partial_j [\psi] \partial_i \vec{X}$ , sowie  $\delta^\perp [\sqrt{g}] = \psi H \sqrt{g}$ , folgt:

$$\begin{aligned} &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \psi \sqrt{g} d^2u - \int \vec{X} \cdot \sum_{i,j} g^{ij} \partial_i \vec{X} \partial_j [\psi] \sqrt{g} d^2u \right. \\ &\quad \left. + \int \vec{X} \cdot \vec{n} \psi H \sqrt{g} d^2u \right\}. \end{aligned}$$

Unter Verwendung der partiellen Integration (ohne Randterme) folgt:

$$\begin{aligned} &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \psi \sqrt{g} d^2u + \int \sum_{i,j} \partial_j [\vec{X} \cdot g^{ij} \partial_i \vec{X} \sqrt{g}] \psi d^2u + \int \vec{X} \cdot \vec{n} \psi H \sqrt{g} d^2u \right\} \\ &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \psi \sqrt{g} d^2u + \sum_{i,j} \int g_{ij} g^{ij} \sqrt{g} \psi d^2u + \int \vec{X} \cdot \Delta^\Gamma \vec{X} \psi \sqrt{g} d^2u \right. \\ &\quad \left. + \int \vec{X} \cdot \vec{n} \psi H \sqrt{g} d^2u \right\} \\ &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \psi \sqrt{g} d^2u + \sum_i \int \sqrt{g} \psi d^2u - \int \vec{X} \cdot H \vec{n} \psi \sqrt{g} d^2u \right. \\ &\quad \left. + \int \vec{X} \cdot \vec{n} \psi H \sqrt{g} d^2u \right\} \\ &= \frac{p_\Delta}{3} \left\{ \int \psi \sqrt{g} d^2u + 2 \int \sqrt{g} \psi d^2u \right\} = \int p_\Delta \psi \sqrt{g} d^2u, \end{aligned}$$

woraus sich die Behauptung, bezogen auf den letzten Term, ergibt. Insgesamt gilt also:

$$\delta^\perp[F_4] = \int \gamma H \psi \sqrt{g} d^2u + \int p_\Delta \psi \sqrt{g} d^2u,$$

woraus Theorem 5.7 unmittelbar folgt.  $\square$

Man beachte, dass die Normalenkraft bedingt durch die Energie  $F_1 + F_2 + F_4$  genau dem Term aus [116] entspricht, wobei auch dort wieder die Hauptkrümmung abweichend definiert ist.

**Theorem 5.8** *Die Tangentialkraft, bedingt durch die Energie  $F_1$ , ist  $\sum_k A_1^k \partial_k \vec{X}$ , wobei:*

$$A_1^k = -\frac{1}{2} \partial^k [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi))^2 + \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^k [H_0(\phi)].$$

**Lemma 5.9** *Es gilt:*

$$\delta^k [g_{ij}] = \partial_i [\partial_k \vec{X} \psi^k] \cdot \partial_j \vec{X} + \partial_j [\partial_k \vec{X} \psi^k] \cdot \partial_i \vec{X}$$

**Beweis** [Lemma 5.9]:

Es gilt:

$$\delta^k [g_{ij}] = \delta^k [\partial_i X \cdot \partial_j \vec{X}] = \partial_i [\delta^k [\vec{X}]] \cdot \partial_j \vec{X} + \partial_i \vec{X} \cdot \partial_j [\delta^k [\vec{X}]].$$

Wegen

$$\delta^k [\vec{X}] := \left. \frac{d}{d\epsilon} [\vec{X} + \epsilon \partial_k \vec{X} \psi^k] \right|_{\epsilon=0} = \partial_k \vec{X} \psi^k$$

folgt die Behauptung.  $\square$

**Lemma 5.10** *Es gilt:*

$$\delta^t [H] = \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] \psi^k.$$

**Beweis** [Lemma 5.10]:

Es gilt:

$$\delta^t [H] = \delta^t [\text{spur}(b_i^j)] = \delta^t \left[ \sum_i b_i^i \right] = \delta^t \left[ \sum_{i,j} g^{ij} b_{ij} \right] = \sum_{i,j} \delta^t [g^{ij}] b_{ij} + \sum_{i,j} g^{ij} \delta^t [b_{ij}].$$

Weil nach [56] gilt:  $\delta^t [g^{ij}] = -\nabla^i [\psi^j] - \nabla^j [\psi^i]$ , sowie nach [20]  $\delta^t [b_{ij}] = \sum_k (\nabla_j [\psi^k] b_{ik} + \nabla_i [\psi^k] b_{jk} + \nabla_k [b_{ij}] \psi^k)$ , und  $(b_{ij})_{i,j}$  sowie  $(g^{ij})_{i,j}$  symmetrische Matrizen sind, folgt:

$$= -2 \sum_{i,j} \nabla^i [\psi^j] b_{ij} + 2 \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_i [\psi^k] b_{jk} + \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] \psi^k.$$

Wegen  $2 \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_i [\psi^k] b_{jk} = 2 \sum_{j,k} \nabla^j [\psi^k] b_{jk} = 2 \sum_{i,j} \nabla^i [\psi^j] b_{ij}$  verschwinden die ersten beiden Terme und es folgt Lemma 5.10.  $\square$

**Lemma 5.11** Für Funktionen  $\eta \in C^1(U, \mathbb{R})$  gilt:

$$\int \eta \delta^t [\sqrt{g}] d^2 u = - \sum_{k,u} \int \partial^u [\eta] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u.$$

**Beweis** [Lemma 5.11]:

Sei  $\eta \in C^1(U, \mathbb{R})$ . Für die Ableitung der Determinante einer reellen quadratischen invertierbaren Matrix  $\mathbf{A}$  gilt nach der Jacobi-Formel [71]:

$$d \det(\mathbf{A}) = \det(\mathbf{A}) \operatorname{spur}(\mathbf{A}^{-1} d \mathbf{A}). \quad (5.6)$$

Es folgt daher, unter Ausnutzung der Kettenregel und der Tatsache, dass  $g$  symmetrisch ist:

$$\int \eta \delta^k [\sqrt{g}] d^2 u = \int \frac{1}{2} \sum_{i,j} \frac{g}{\sqrt{g}} g^{ij} \delta^k [g_{ji}] \eta d^2 u = \int \frac{1}{2} \sum_{i,j} \sqrt{g} g^{ij} \delta^k [g_{ij}] \eta d^2 u.$$

Wegen Lemma 5.9 folgt:

$$= \int \sum_{i,j} \sqrt{g} g^{ij} \partial_i [\partial_k \vec{X} \psi^k] \cdot \partial_j \vec{X} \eta d^2 u.$$

Mit partieller Integration folgt

$$= - \int \sum_{i,j} \partial_i [\eta g^{ij} \sqrt{g} \partial_j \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k d^2 u.$$

Wegen  $\sum_{i,j} \partial [g^{ij} \sqrt{g} \partial_j \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} = -\sqrt{g} \Delta^\Gamma \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} = \sqrt{g} H \vec{n} \cdot \partial_k \vec{X} = 0$  (siehe Definition 3.9) folgt:

$$\begin{aligned} &= - \sum_{i,j} \int \partial_i [\eta] g^{ij} \partial_j \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= - \sum_j \int \partial^j [\eta] \partial_j \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= - \sum_j \int \partial^j [\eta] g_{jk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u, \end{aligned}$$

woraus sich die Behauptung ergibt, da  $\delta^t = \sum_k \delta^k$  gilt.  $\square$

**Beweis** [Theorem 5.8]:

Mit der Produktregel und der Tatsache, dass die Variation aller von  $\vec{X}$  unabhängigen Funktionen Null ist, folgt:

$$\begin{aligned} & \delta^t \left[ \frac{1}{2} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi))^2 \sqrt{g} d^2 u \right] \\ &= \frac{1}{2} \int \kappa(\phi) \delta^t [(H - H_0(\phi))^2] \sqrt{g} d^2 u + \frac{1}{2} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi))^2 \delta^t [\sqrt{g}] d^2 u. \end{aligned}$$

Mit Lemma 5.10-5.11 folgt unter mehrfachem Anwenden der Produktregel:

$$\begin{aligned} &= \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{k,u} \int \partial^u [\kappa(\phi) (H - H_0(\phi))^2] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{k,u} \int \partial^u [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi))^2 g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad - \sum_{k,u} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^u [(H - H_0(\phi))] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \sum_{i,j,k} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad - \frac{1}{2} \sum_{k,u} \int \partial^u [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi))^2 g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad - \sum_{k,u} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^u [H] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &\quad + \sum_{u,k} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^u [H_0(\phi)] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u. \end{aligned}$$

Und weil aus der Mainardi-Codazzi-Gleichung  $\nabla_c [b_{ab}] = \nabla_b [b_{ac}]$  [25] sowie aus  $\sum_a \nabla_a [b^a_b] = \partial_b [H]$  [53] und der Tatsache, dass kovariante Ableitungen und der erste metrische Tensor kommutieren (siehe Definition 3.7), folgt:

$$\begin{aligned} \sum_{i,j} g^{ij} \nabla_k [b_{ij}] &= \sum_{i,j} g^{ij} \nabla_j [b_{ik}] = \sum_j \nabla_j \left[ \sum_i g^{ij} b_{ik} \right] \\ &= \sum_j \nabla_j [b^j_k] = \partial_k [H] = \sum_u g_{uk} \partial^u [H], \end{aligned}$$

heben sich der erste und dritte Term auf und es folgt:

$$= -\frac{1}{2} \sum_{k,u} \int \partial^u [\kappa(\phi)] (H - H_0(\phi))^2 g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u \\ + \sum_{k,u} \int \kappa(\phi) (H - H_0(\phi)) \partial^u [H_0(\phi)] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u,$$

woraus die Behauptung folgt. □

Man beachte, dass für  $\kappa(\phi) := \kappa$  sowie  $H_0(\phi) := H_0 - \frac{\Lambda}{\kappa} \phi$  (wobei  $\Lambda$  eine Kopplungskonstante ist) im Speziellen gilt:

$$A_1^k = -H\Lambda \partial^k [\phi] + \partial^k [H_0\Lambda\phi - \frac{\Lambda^2}{2\kappa} \phi^2],$$

was der tangentialen Kraft bei Taniguchi [106] entspricht.

**Theorem 5.12** *Die Tangentialkraft, bedingt durch die Energie  $F_2$ , ist  $\sum_k A_2^k \partial_k \vec{X}$ , wobei*

$$A_2^k = -\partial^k [\kappa_G(\phi)] K.$$

**Lemma 5.13** *Es gilt:*

$$\sum_i \overline{b_j^i} b_{ik} = g_{jk},$$

wobei  $\overline{b_j^i}$  die Komponenten der Inversen von der Matrix mit den Komponenten  $(b_i^j)$ ,  $i, j = 1, \dots, d$  sind.

**Beweis** [Lemma 5.13]:

Es gilt:

$$\sum_i \overline{b_j^i} b_{ik} = \sum_i \left( \overline{\sum_l g^{li} b_{jl}} \right) b_{ik}.$$

Wegen  $(\mathbf{AB})^{-1} = \mathbf{B}^{-1} \mathbf{A}^{-1}$  folgt:

$$= \sum_i \left( \sum_l \overline{g^{lj} b_{il}} \right) b_{ik} = \sum_i \left( \sum_l g_{lj} \overline{b_{il}} \right) b_{ik} = \sum_l \left( \sum_i \overline{b_{il}} b_{ik} \right) g_{lj},$$

da  $b$  symmetrisch ist, folgt:

$$= \sum_l \delta_l^k g_{lj} = g_{kj},$$

was zu zeigen war. □

**Lemma 5.14** *Es gilt:*

$$\delta^t [K] = \sum_{i,j,k} \bar{b}^i_j \nabla_k [b_j^i] \psi^k K.$$

**Beweis** [Lemma 5.14]:

Unter Ausnutzung der Ableitung der Determinante (vgl. Gleichung (5.6)) gilt:

$$\begin{aligned} \delta^t [K] &= \delta^t [\det (b_i^j)] = \sum_{i,j} K \bar{b}^i_j \delta^t [b_j^i] \\ &= \sum_{i,j} K \bar{b}^i_j \delta^t \left[ \sum_k g^{ki} b_{jk} \right] = \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \delta^t [g^{ki}] b_{jk} + \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j g^{ki} \delta^t [b_{jk}]. \end{aligned}$$

Weil nach [56]  $\delta^t [g^{ij}] = -\nabla^i [\psi^j] - \nabla^j [\psi^i]$ , sowie nach [20]  $\delta^t [b_{ij}] = \sum_k (\nabla_k [b_{ij}] \psi^k + b_{ik} \nabla_j [\psi^k] + b_{jk} \nabla_i [\psi^k])$  gilt, folgt:

$$\begin{aligned} &= -2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \nabla^k [\psi^i] b_{jk} + \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j g^{ki} \sum_u (b_{ju} \nabla_k [\psi^u] + b_{uk} \nabla_j [\psi^u] + \nabla_u [b_{jk}] \psi^u) \\ &= -2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \nabla^k [\psi^i] b_{jk} + 2 \sum_{i,j,u,k} K \bar{b}^i_j g^{ki} b_{ju} \nabla_k [\psi^u] + \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \\ &= -2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \nabla^k [\psi^i] b_{jk} + 2 \sum_{i,j,u} K \bar{b}^i_j b_{ju} \sum_k g^{ki} \nabla_k [\psi^u] + \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \\ &= -2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \nabla^k [\psi^i] b_{jk} + 2 \sum_{i,j,u} K \bar{b}^i_j b_{ju} \nabla^i [\psi^u] + \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \\ &= -2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j \nabla^k [\psi^i] b_{jk} + 2 \sum_{i,j,k} K \bar{b}^i_j b_{jk} \nabla^i [\psi^k] + \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \end{aligned}$$

Mit Lemma 5.13 folgt:

$$\begin{aligned} &= -2 \sum_{i,k} g_{ik} K \nabla^k [\psi^i] + 2 \sum_{i,k} K g_{ik} \nabla^i [\psi^k] + \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \\ &= \sum_{i,j,k,u} K \bar{b}^i_j g^{ki} \nabla_u [b_{jk}] \psi^u \end{aligned}$$

Aus der Tatsache, dass kovariante Ableitungen und der erste metrische Tensor kommutieren (siehe Definition 3.7), folgt dann:

$$= \sum_{i,j,u} \bar{b}^i_j \nabla_u [b_j^i] \psi^u K,$$

woraus sich die Behauptung ergibt. □

**Beweis** [Theorem 5.12]:

Es gilt:

$$\partial^t \left[ \int \kappa_G(\phi) K \sqrt{g} d^2 u \right] = \int \kappa_G(\phi) \partial^t [K] \sqrt{g} d^2 u + \int \kappa_G(\phi) K \partial^t [\sqrt{g}] d^2 u.$$

Mit Lemma 5.10 sowie Lemma 5.14 und unter Anwendung der Produktregel folgt:

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i,j,k} \int \kappa_G(\phi) \bar{b}_j^i \nabla_k [b_j^i] K \psi^k \sqrt{g} d^2u \\
&\quad - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u - \sum_k \int \kappa_G(\phi) \partial_k [K] \psi^k \sqrt{g} d^2u.
\end{aligned}$$

Nach der allgemeinen Definition der kovarianten Ableitung (siehe Definition 3.7) folgt:

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i,j,k} \kappa_G(\phi) \bar{b}_j^i \left\{ \partial_k [b_j^i] + \sum_l (\Gamma_{kl}^i b_j^l - \Gamma_{kj}^l b_l^i) \right\} K \psi^k \sqrt{g} d^2u \\
&\quad - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u - \sum_k \int \kappa_G(\phi) \partial_k [K] \psi^k \sqrt{g} d^2u.
\end{aligned}$$

Unter Ausnutzung der Ableitung der Determinante (vgl. Gleichung (5.6)), folgt:

$$\begin{aligned}
&= \sum_{i,j,k} \int \kappa_G(\phi) \bar{b}_j^i \partial_k [b_j^i] \psi^k K \sqrt{g} d^2u + \int \kappa_G(\phi) \sum_{i,j,k,l} \bar{b}_j^i \left\{ \Gamma_{kl}^i b_j^l - \Gamma_{kj}^l b_l^i \right\} \psi^k K \sqrt{g} d^2u \\
&\quad - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u - \sum_{i,j,k} \int \kappa_G(\phi) \bar{b}_j^i \partial_k [b_j^i] \psi^k K \sqrt{g} d^2u. \\
&= \int \kappa_G(\phi) \left\{ \sum_{i,j,k,l} \bar{b}_j^i b_j^l \Gamma_{kl}^i - \sum_{i,j,k,l} \bar{b}_j^i b_l^i \Gamma_{kj}^l \right\} \psi^k K \sqrt{g} d^2u \\
&\quad - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u.
\end{aligned}$$

Wegen  $\sum_l \bar{b}_i^l b_l^j = \delta_i^j = \sum_l \bar{b}_l^i b_j^l$ , wobei  $\delta_i^j$  das Kroneckersymbol ist, folgt:

$$\begin{aligned}
&= \int \kappa_G(\phi) \left\{ \sum_{i,k,l} \delta_l^i \Gamma_{kl}^i - \sum_{j,k,l} \delta_l^j \Gamma_{kj}^l \right\} \psi^k K \sqrt{g} d^2u - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u \\
&= \int \kappa_G(\phi) \left\{ \sum_{k,i} \Gamma_{ki}^i - \sum_{k,j} \Gamma_{kj}^j \right\} \psi^k K \sqrt{g} d^2u - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u \\
&= - \sum_{u,k} \int \partial^u [\kappa_G(\phi)] K g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u,
\end{aligned}$$

woraus unmittelbar Theorem 5.12 folgt.  $\square$

**Theorem 5.15** Die Tangentialkraft, bedingt durch die Energie  $F_3$ , ist  $\sum_k A_3^k \partial_k \vec{X}$ , wobei:

$$A_3^k = \xi^2 \sum_u \nabla_u [\partial^k [\phi] \partial^u [\phi]] - \frac{\xi^2}{2} \partial^k [(\nabla^\Gamma [\phi])^2 + f(\phi)].$$

**Lemma 5.16**

$$\nabla_a[\psi^z] = \sum_{b,k} g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_a[\partial_k \vec{X} \psi^k] \quad (5.7)$$

sowie

$$\nabla_b[\psi_a] = \sum_k \partial_a \vec{X} \cdot \partial_b[\partial_k \vec{X} \psi^k]. \quad (5.8)$$

**Beweis** [Lemma 5.16]:

Beweis von Gleichung (5.7):

Es gilt:

$$\begin{aligned} \sum_{b,k} g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_a[\partial_k \vec{X} \psi^k] &= \sum_{b,k} g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_a[\partial_k \vec{X}] \psi^k + \sum_{b,k} g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X} \partial_a[\psi^k] \\ &= \frac{1}{2} \sum_{b,k} g^{zb} \left\{ 2\partial_b \vec{X} \cdot \partial_a[\partial_k \vec{X}] + \partial_k[\partial_b \vec{X}] \cdot \partial_a \vec{X} - \partial_b[\partial_k \vec{X}] \cdot \partial_a \vec{X} \right. \\ &\quad \left. + \partial_a[\partial_b \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} - \partial_b[\partial_a \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} \right\} \psi^k + \sum_{b,k} g^{zb} g_{bk} \partial_a[\psi^k] \\ &= \frac{1}{2} \sum_{b,k} g^{zb} \left\{ \partial_k[\partial_b \vec{X} \cdot \partial_a \vec{X}] + \partial_a[\partial_b \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X}] - \partial_b[\partial_a \vec{X} \cdot \partial_k \vec{X}] \right\} \psi^k + \sum_k \delta_k^z \partial_a \psi^k \\ &= \sum_k \frac{1}{2} \sum_b g^{zb} \left\{ \partial_k[g_{ba}] + \partial_a[g_{bk}] - \partial_b[g_{ak}] \right\} \psi^k + \partial_a[\psi^z]. \end{aligned}$$

Mit der Definition der Christoffelsymbole (siehe Definition 3.6) folgt:

$$= \partial_a[\psi^z] + \sum_k \Gamma_{ak}^z \psi^k = \nabla_a[\psi^z],$$

was zu zeigen war.

Es folgt also im Speziellen:  $\sum_b g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_a[\partial_k \vec{X}] = \Gamma_{ak}^z$ .

Beweis von Gleichung (5.8):

Es gilt (unter Ausnutzung des ersten Terms):

$$\begin{aligned} \nabla_b[\psi_a] &= \sum_l g_{la} \nabla_b[\psi^l] = \sum_l g_{la} \sum_{u,k} g^{ul} \partial_u \vec{X} \cdot \partial_b[\partial_k \vec{X} \psi^k] \\ &= \sum_{u,k} \delta_a^u \partial_u \vec{X} \cdot \partial_b[\partial_k \vec{X} \psi^k] = \sum_k \partial_a \vec{X} \cdot \partial_b[\partial_k \vec{X} \psi^k], \end{aligned}$$

woraus sich insgesamt Lemma 5.16 ergibt.  $\square$

**Beweis** [Theorem 5.15]:

Unter Verwendung der Kettenregel und der Tatsache, dass die Variation von  $\vec{X}$



unabhängigen Funktionen Null ist, gilt:

$$\begin{aligned} & \delta^t \left[ \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma[\phi])^2 + f(\phi) \right\} \sqrt{g} d^2u \right] \\ &= \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} \delta^t [(\nabla^\Gamma[\phi])^2] \sqrt{g} d^2u + \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma[\phi])^2 + f(\phi) \right\} \delta^t [\sqrt{g}] d^2u. \right. \end{aligned} \quad (5.9)$$

Betrachtet man nun den ersten Term von Gleichung (5.9), gilt:

$$\begin{aligned} & \int \frac{\xi^2}{2} \delta^t [(\nabla^\Gamma[\phi])^2] \sqrt{g} d^2u \\ &= \frac{\xi^2}{2} \int \delta^t \left[ \sum_{i,j} g^{ij} \partial_i[\phi] \partial_j[\phi] \right] \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Nach [56] gilt:  $\delta^t [g^{ij}] = -\nabla^i[\psi^j] - \nabla^j[\psi^i]$ . Damit folgt:

$$\begin{aligned} &= -\frac{\xi^2}{2} \sum_{i,j} \int (\nabla^i[\psi^j] + \nabla^j[\psi^i]) \partial_i[\phi] \partial_j[\phi] \sqrt{g} d^2u \\ &= -\xi^2 \sum_{i,j} \int \nabla^i[\psi^j] \partial_i[\phi] \partial_j[\phi] \sqrt{g} d^2u \\ &= -\xi^2 \sum_{i,j,u} \int g^{iu} \nabla_u[\psi^j] \partial_i[\phi] \partial_j[\phi] \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Mit Lemma 5.16 folgt:

$$\begin{aligned} &= -\xi^2 \sum_{i,j,u} \int g^{iu} \left( \sum_{b,k} g^{jb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_u [\partial_k \vec{X} \psi^k] \right) \partial_i[\phi] \partial_j[\phi] \sqrt{g} d^2u \\ &= -\xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial^u[\phi] \partial^b[\phi] \partial_b \vec{X} \cdot \partial_u [\partial_k \vec{X} \psi^k] \sqrt{g} d^2u. \end{aligned}$$

Unter Anwendung der partiellen Integration (ohne Randwerte) folgt:

$$\begin{aligned} &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^u[\phi] \partial^b[\phi] \partial_b \vec{X} \sqrt{g}] \cdot \partial_k \vec{X} \psi^k d^2u \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \left\{ \partial_u [\partial^b[\phi] \partial_b \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} \partial^u[\phi] \sqrt{g} \psi^k + \partial_u [\sqrt{g} \partial^u[\phi]] g_{bk} \partial^b[\phi] \psi^k \right\} d^2u. \end{aligned}$$

Zusammengefasst gilt also:

$$\begin{aligned} & \int \frac{\xi^2}{2} \delta^t [(\nabla^\Gamma[\phi])^2] \sqrt{g} d^2u \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \left\{ \partial_u [\partial^b[\phi] \partial_b \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} \partial^u[\phi] \sqrt{g} \psi^k + \partial_u [\sqrt{g} \partial^u[\phi]] g_{bk} \partial^b[\phi] \psi^k \right\} d^2u. \end{aligned} \quad (5.10)$$

Betrachtet man nun den ersten Term der rechten Seite von Gleichung (5.10), so gilt (unter Verwendung von Lemma 5.16):

$$\begin{aligned} \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^b [\phi] \partial_b \vec{X}] \cdot \partial_k \vec{X} \partial^u [\phi] \psi^k \sqrt{g} d^2 u &= \xi^2 \sum_{u,k} \int \nabla_u [\partial_k \phi] \partial^u [\phi] \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \nabla_u [\partial^b \phi] \partial^u [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u. \end{aligned}$$

Den zweiten Term der rechten Seite von Gleichung (5.10) betrachtend, gilt:

$$\begin{aligned} \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\sqrt{g} \partial^u [\phi]] g_{bk} \partial^b [\phi] \psi^k d^2 u \\ = \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \left\{ \partial_u [\partial^u [\phi]] \sqrt{g} + \partial_u [\sqrt{g}] \partial^u [\phi] \right\} \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k d^2 u. \end{aligned}$$

Unter Verwendung der Ableitung der Determinante (vgl. Gleichung (5.6)), folgt:

$$\begin{aligned} &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^u \phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u + \xi^2 \sum_{u,b,k,i,j} \int \frac{1}{2} g^{ij} \partial_u [\partial_i \vec{X} \cdot \partial_j \vec{X}] g_{bk} \psi^k \partial^b [\phi] \sqrt{g} d^2 u \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^u \phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u + \xi^2 \sum_{u,b,k,i,j} \int g^{ij} \partial_u [\partial_i \vec{X}] \cdot \partial_j \vec{X} \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u. \end{aligned}$$

Mit der alternativen Definition der Christoffelsymbole  $\sum_b g^{zb} \partial_b \vec{X} \cdot \partial_a [\partial_k \vec{X}] = \Gamma_{ak}^z$  (siehe Beweis Lemma 5.16) folgt:

$$= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^u \phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u + \xi^2 \sum_{u,b,k,i} \int \Gamma_{ui}^i \partial^u [\phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u.$$

Mit einer Umsortierung der Indizes ( $u \leftrightarrow i$ ), unter Berücksichtigung der Tatsache, dass  $\Gamma_{ui}^i = \Gamma_{iu}^i$  gilt sowie mit der Definition der kovarianten Ableitung folgt:

$$\begin{aligned} &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \partial_u [\partial^u \phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u + \xi^2 \sum_{u,b,k,i} \int \Gamma_{ui}^u \partial^i [\phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \left\{ \int \left( \partial_u [\partial^u \phi] + \sum_i \Gamma_{ui}^u \partial^i [\phi] \right) \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u \right\} \\ &= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \nabla_u [\partial^u \phi] \partial^b [\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2 u. \end{aligned}$$

Nachdem nun beide Terme der Gleichung (5.10) berechnet worden sind, folgt also:

$$\begin{aligned}
& \int \frac{\xi^2}{2} \partial^t [(\nabla^\Gamma[\phi])^2] \sqrt{g} d^2u \\
&= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \nabla_u [\partial^b[\phi]] \partial^u[\phi] \psi^k g_{bk} \sqrt{g} d^2u + \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \nabla_u [\partial^u[\phi]] \partial^b[\phi] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2u.
\end{aligned} \tag{5.11}$$

Eingesetzt in Gleichung (5.9), folgt also:

$$\begin{aligned}
& \delta^t \left[ \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma[\phi])^2 + f(\phi) \right\} \sqrt{g} d^2u \right] \\
&= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \left\{ \nabla_u [\partial^b[\phi]] \partial^u[\phi] + \nabla_u [\partial^u[\phi]] \partial^b[\phi] \right\} g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2u \\
&+ \int \left\{ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma[\phi])^2 + f(\phi) \right\} \delta^t [\sqrt{g}] d^2u.
\end{aligned}$$

Unter Verwendung der Produktregel für kovariante Ableitungen (siehe Definition 3.7) und Lemma 5.11 folgt:

$$= \xi^2 \sum_{u,b,k} \int \nabla_u [\partial^b[\phi] \partial^u[\phi]] g_{bk} \psi^k \sqrt{g} d^2u - \sum_{u,k} \int \partial^u \left[ \frac{\xi^2}{2} (\nabla^\Gamma[\phi])^2 + f(\phi) \right] g_{uk} \psi^k \sqrt{g} d^2u,$$

woraus sich Theorem 5.15 ergibt.  $\square$

**Theorem 5.17** *Die Tangentialkraft, bedingt durch die Energie  $F_4$ , ist  $\sum_k A_4^k \partial_k \vec{X}$ , wobei:*

$$A_4^k = -\partial^k [\gamma].$$

**Beweis** [Theorem 5.17]:

Die Identität

$$\delta^t \left[ \int \gamma \sqrt{g} d^2u \right] = - \sum_{u,k} \int \partial^u [\gamma] g_{uk} \sqrt{g} \psi^k d^2u$$

folgt direkt aus Lemma 5.11, so dass die Behauptung, bezogen auf den ersten Term von  $F_4$ , bewiesen ist.

Betrachtet man nun den zweiten Term von  $F_4$ ,  $p_\Delta \int_\Omega dV$ , gilt:

$$\delta^t \left[ p_\Delta \int_\Omega dV \right] = p_\Delta \delta^t \left[ \int_\Omega dV \right] = 0,$$

da bei tangentialer Variation das Volumen konstant bleibt.

Insgesamt folgt also die Behauptung.  $\square$

**Theorem 5.18** *Es gilt:*

$$\begin{aligned}\frac{\delta F}{\delta \phi(\vec{u})} &= \frac{1}{2} \kappa'(\phi)(H - H_0(\phi))^2 - \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))H_0'(\phi) \\ &\quad + \kappa'_G(\phi)K - \xi^2 \Delta^\Gamma[\phi] + f'(\phi).\end{aligned}$$

**Beweis** [Theorem 5.18]:

Es gilt:

$$\begin{aligned}\delta^\phi[F_1] &= \frac{1}{2} \int \delta^\phi[\kappa(\phi)](H - H_0(\phi))^2 d\mu - \int \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))\delta^\phi[H_0(\phi)] d\mu \\ &= \frac{1}{2} \int \kappa'(\phi)(H - H_0(\phi))^2 \psi d\mu - \int \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))H_0'(\phi)\psi d\mu.\end{aligned}$$

Also folgt:

$$\frac{\delta F_1}{\delta \phi(\vec{u})} = \frac{1}{2} \kappa'(\phi)(H - H_0(\phi))^2 - \kappa(\phi)(H - H_0(\phi))H_0'(\phi).$$

Weiter gilt:

$$\delta^\phi[F_2] = \int \delta^\phi[\kappa_G(\phi)]K d\mu = \int \kappa'_G(\phi)K\psi d\mu,$$

woraus folgt:

$$\frac{\delta[F_2]}{\delta \phi(\vec{u})} = \kappa'_G(\phi)K.$$

Weiter gilt:

$$\delta^\phi[F_3] = \xi^2 \int (\nabla^\Gamma[\phi])(\nabla^\Gamma[\psi]) d\mu + \int f'(\phi)\psi d\mu.$$

Unter Verwendung der partiellen Integration (siehe Definition 3.10) folgt:

$$= -\xi^2 \int \Delta^\Gamma[\phi]\psi d\mu + \int f'(\phi)\psi d\mu,$$

woraus sich

$$\frac{\delta F_3}{\delta \phi(\vec{u})} = -\xi^2 \Delta^\Gamma[\phi] + f'(\phi)$$

ergibt, und somit Theorem 5.18 folgt. □

# Kapitel 6

## Zusammenfassung und Ausblick

Elastische, dünne Flächen, die Moleküle enthalten, die wiederum die mechanischen Eigenschaften der Flächen selbst beeinflussen, sind weit verbreitete Strukturen in biologischen Systemen. Ein bekanntes Beispiel sind biologische Membranen.

Die Komplexität biologischer Membranen *in vivo* führte in der Vergangenheit zu der Entwicklung unterschiedlicher theoretischer und experimenteller Membran-Modellsysteme, in denen Größe, Geometrie und Zusammensetzung mit großer Präzision modifiziert werden können [22, 99, 38]. Eine starke Synergie zwischen Simulationen auf unterschiedlichen Größenskalen und Experimenten birgt hierbei ein großes Potential in der aktuellen und zukünftigen Membranforschung [22].

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wird am Beispiel von Biomembranen ein kontinuierliches dynamisches Modell deformierender lateral inhomogener Flächen präsentiert. In Übereinstimmung mit neuesten experimentellen Forschungsergebnissen setzt sich die Modellmembran aus verschiedenen Molekülspezies zusammen, die lateral in Phasen separieren und die die mechanischen Eigenschaften der Membran beeinflussen können. Das präsentierte Modell basiert auf der Minimierung einer Freien Energie und ist durch ein gekoppeltes nichtlineares PDE System vierter Ordnung gegeben, verwandt mit dem Willmore Fluss und der Cahn-Hilliard Gleichung. Die Herleitung der verwendeten Helfrich- und Cahn-Hilliard Energie wurde rekapituliert und im Kontext aktueller Forschungsergebnisse plausibilisiert.

In Zukunft können numerische Simulationen des präsentierten Modells, insbesondere in Synergie mit weiteren experimentellen und theoretischen Modellsystemen, dazu genutzt werden, die unglaubliche Vielfalt der Formen und Funktionen von Membranstrukturen in biologischen Zellen zu erklären und zu erforschen, um so dem Verständnis biologischer Systeme deutlich näher zu kommen.

**Bemerkung 6.1** *Im Rahmen dieser Arbeit wurde zum ersten Mal ein mathematisches Modell von Biomembranen entwickelt und präsentiert, welches sich gegenüber bisherigen Membran Modellen (siehe z.B. [67, 4, 24, 54, 106, 117, 70, 109]) durch die Verknüpfung folgender Punkte auszeichnet:*

- *Aufgrund der parametrischen Darstellung der Membran erlaubt es numerische Simulationen mit geringen Rechenzeiten;*
- *Es existieren keine Einschränkungen bzgl. der Geometrie der Membran (mit Ausnahme des Erhaltes der Topologie) oder bzgl. der lateralen (diffusen) Verteilung der beiden Membrankomponenten;*
- *Kopplungsterme zwischen Deformation und lateralen Inhomogenitäten resultieren direkt aus experimentell bewiesenen, physikalischen Eigenschaften des Systems (wie z.B. Unterschiede in der Form oder Steifigkeit von Membrankomponenten).*

Folgende Arbeitsschritte wären in Zukunft wünschenswert, um das Modell zu vervollständigen, Simulationen des Modells zu ermöglichen und eine Synergie zwischen dem präsentierten Modell und weiteren Membran-Modellsystemen herzustellen:

- Eine Erweiterung des Modells um Terme, die explizit berücksichtigen, dass es sich bei einer Biomembran um zwei gekoppelte Monolayer handelt, die sich sowohl in ihrer Fläche als auch in ihrer Zusammensetzung unterscheiden können. Unterschiedliche Ideen für entsprechende mathematische Formulierungen liefern hierfür [75, 89, 108, 6, 26].
- Der Beweis der Existenz und Eindeutigkeit von Lösungen des präsentierten Modells. Teilweise finden sich bei [74, 87, 35, 60].

- Die numerische Implementation des präsentierten Modells, um Simulationen zu ermöglichen. Als numerisches Verfahren eignet sich die Finite-Elemente-Methode. Dieses moderne Berechnungsverfahren bietet u.a. den Vorteil, die Simulation stark gekrümmter Flächen zu erlauben. Da es sich bei dem präsentierten Modell um ein PDE System vierter Ordnung handelt, eignet sich z.B. der Ansatz der 'gemischten Formulierung' [16]. Entsprechende Realisierungen bezüglich des mit dem präsentierten Modell verwandten Willmore-Flows und der Cahn-Hilliard Gleichung finden sich unter [37, 8, 36, 94].
- Systematische Simulationen des präsentierten Modells, um im Vergleich zu Experimenten [90, 5, 7, 10, 41, 49] und anderen theoretischen Modellsystemen [9, 27, 29, 67] qualitatives und quantitatives Verhalten von Biomembranen zu studieren und das präsentierte Modell zu verifizieren.
- Die Entwicklung von Methoden, um molekulare Parameter aus molekulardynamischen Studien auf die Parameter des präsentierten kontinuierlichen Modells zu übertragen. Auf diesem Wege kann der Einfluss von molekularen Parametern auf Membranverhalten auf größeren Skalen untersucht werden, und ein Vergleich mit experimentellen Daten stattfinden. Erste Ansätze hierfür liefern [62, 66], die die makroskopische Biegesteifigkeit  $\kappa$  aus dem thermischen Fluktuationsspektrum homogener Membranen in molekulardynamischen Studien bestimmten.
- Alternativ die Entwicklung von analytischen Methoden, die über ein mikroskopisches Modell von Membranen eine rigorose Herleitung der makroskopischen Parameter des im Rahmen dieser Arbeit präsentierten Modells erlauben. Erste Ansätze dieser Art, die auf einer zweidimensionalen Dichtefunktionalbeschreibung homogener Membranen beruhen, lieferte kürzlich [92].





# Anhänge



# Anhang A

## Notation

### Generelle mathematische Notation

$a$	Skalar
$\vec{a}$	Vektor mit den kovarianten Komponenten $a_i$ , d.h. $(\vec{a})_i = a_i$
$\mathbf{A}$	Matrix mit den Komponenten $a_{ij}$ , d.h. $(\mathbf{A})_{ij} = a_{ij}$
$\alpha^i$	Kontravariante Darstellung des Eintrags eines Vektors, einer Matrix, oder einer Ableitung bezüglich des Index $i$ d.h. $\alpha^i = \sum_j g^{ij} \alpha_j$ wobei $(g^{ij})_{i,j}$ der Inverse metrische Tensor ist und $\alpha \in \{a, a_j, \partial, \nabla\}$
$\vec{a}\mathbf{a}$	Multiplikation eines Vektors von links an eine Matrix, d.h. $(\vec{a}\mathbf{a})_i = \sum_j v_j a_{ji}$
$\mathbf{a}\vec{a}$	Multiplikation eines Vektors von rechts an eine Matrix, d.h. $(\mathbf{a}\vec{a})_i = \sum_j a_{ij} v_j$
$\vec{a} \cdot \vec{b}$	Standard Vektor-Skalarprodukt, d.h. $(\vec{a} \cdot \vec{b}) = \sum_i a_i b_i$
$\mathbf{a} \cdot \mathbf{b}$	Standard Matrix-Skalarprodukt oder komponentenweise inneres Produkt, d.h. $\mathbf{a} \cdot \mathbf{b} = \sum_{ij} a_{ij} b_{ij}$
$\mathbf{ab}$	Standard Matrix-Multiplikation, d.h. $(\mathbf{ab})_{ik} = \sum_j a_{ij} b_{jk}$
$\bar{\mathbf{a}}$	Inverse einer Matrix, d.h. $(\mathbf{a}^{-1})_{ij} = (\bar{\mathbf{a}})_{ij} = \overline{a^{ij}}$
$\Gamma$	Mannigfaltigkeit
$\vec{u}$	Lagrange-Koordinaten, d.h. Koordinaten bezüglich des Referenz-Koordinatensystems
$\vec{X}$	Materielle Deformation / Bewegung, d.h. $\vec{X} : U \rightarrow \Gamma, \vec{u} \mapsto \vec{X}(\vec{u}, t)$
$\vec{v}$	Materielle Geschwindigkeit
$\vec{n}$	Einheitsnormale
$\partial_i \vec{X}$	Basisvektor der Tangentialebene, d.h.

	$\partial_i \vec{X} = \partial_i [\vec{X}]$
$C_1, C_2$	Hauptkrümmungen
$H$	Mittlere Krümmung, d.h. $H = C_1 + C_2$
$H_0$	Spontane Krümmung
$K$	Gaußsche Krümmung, d.h. $K = C_1 C_2$

## Differential und Integraloperatoren

$\int \dots d\mu$	Integral auf einer Mannigfaltigkeit
$\int \dots d^2u$	Oberflächenintegral auf der Referenzmenge $U$
$\int \dots dV$	Volumenintegral
$\partial_t [\mathbf{a}]$	Zeitableitung
$\nabla_k [\dots]$	Kovariante Ableitung nach $k$
$\nabla [\mathbf{a}]$	Gradient, d.h. $(\nabla [\mathbf{a}])_{ijk} = \partial_k [a_{ij}]$
$\nabla \cdot [\mathbf{a}]$	Divergenz, d.h. $(\nabla \cdot [\mathbf{a}])_i = \sum_j \partial_j [a_{ij}]$
$\Delta [\mathbf{a}]$	Laplace-Operator, d.h. $\Delta \mathbf{a} = \nabla \cdot (\nabla [\mathbf{a}])$ und folglich $(\Delta \mathbf{a})_{ij} = \sum_k \partial_k^2 [a_{ij}]$
$\nabla^\Gamma [\mathbf{a}]$	Erster Oberflächengradient, d.h. $\nabla^\Gamma [\mathbf{a}] = \sum_{i,j} g^{ij} \partial_j [\mathbf{a}] \partial_i \vec{X}$ . Es gilt: $(\nabla^\Gamma [\mathbf{a}])_{ijk} = \sum_l P_{kl} \partial_l [a_{ij}] =: \partial_k^\Gamma [a_{ij}]$ .
$\nabla^\Gamma \cdot [\mathbf{a}]$	Oberflächendivergenz, d.h. $(\nabla^\Gamma \cdot \mathbf{a})_i = \sum_{jk} P_{jk} \partial_k [a_{ij}] =: \sum_j \partial_j^\Gamma [a_{ij}]$
$\Delta^\Gamma [\mathbf{a}]$	Erster Laplace-Operator oder Laplace-Beltrami-Operator, d.h. $\Delta^\Gamma [\mathbf{a}] = \nabla^\Gamma \cdot \nabla^\Gamma [\mathbf{a}] = \frac{1}{\sqrt{g}} \sum_{i,j} \partial_i [\sqrt{g} g^{ij} \partial_j [\mathbf{a}]]$ , $(\Delta^\Gamma [\mathbf{a}])_{ij} =: \sum_k \partial_k^\Gamma [\partial_k^\Gamma [a_{ij}]]$
$\widehat{\nabla}^\Gamma [\mathbf{a}]$	Zweiter Oberflächengradient, d.h. $\widehat{\nabla}^\Gamma [\mathbf{a}] = \sum_{i,j} \bar{b}^{ij} K \partial_j [\mathbf{a}] \partial_i \vec{X}$ .
$\widehat{\Delta}^\Gamma [\mathbf{a}]$	Zweiter Laplace-Operator, d.h. $\widehat{\Delta}^\Gamma [\mathbf{a}] = \nabla^\Gamma \cdot \widehat{\nabla}^\Gamma [\mathbf{a}] = \frac{1}{\sqrt{g}} \sum_{i,j} \partial_i [\sqrt{g} \bar{b}^{ij} K \partial_j [\mathbf{a}]]$
$\delta^\alpha [F]$	Frechét-Ableitung oder Variation, d.h. $\delta^\alpha [F] = \left. \frac{d}{d\epsilon} [F(\vec{X} + \vec{\psi})] \right _{\epsilon=0}$ , wobei $F$ ein Funktional auf $\vec{X}$ ist. Für $\alpha = X$ gilt $\vec{\psi} \in C^\infty(\Gamma, \mathbb{R}^3)$ , für $\alpha = \perp$ gilt $\vec{\psi} = \psi \vec{n}$ mit $\psi \in C^\infty(\Gamma, \mathbb{R})$ , für $\alpha = k$ gilt $\vec{\psi} = \partial_k \vec{X} \psi$ mit $\psi \in C^\infty(\Gamma, \mathbb{R})$ ; $\vec{\psi}$ und $\psi$ sind beliebige Testfunktionen. Es gilt: $\delta^t = \sum_k \delta^k$ .
$\frac{\delta F}{\delta \vec{X}(\vec{u})}$	Starke Formulierung von $\delta^{\vec{X}} [F]$ ausgewertet an der Stelle $\vec{X}(\vec{u})$

# Literaturverzeichnis

- [1] B. Alberts, D. Bray, and J. Lewis. *Molecular biology of the cell*. Garland Publishing, Inc., 2006.
- [2] R. Alicandro. A general integral representation result for continuum limits of discrete energies with superlinear growth. *SIAM journal on mathematical analysis*, 36:1–37, 2005.
- [3] R. Alicandro, A. Braides, and M. Cicalese. Continuum limits of discrete thin films with superlinear growth densities. *Calculus of Variations and Partial Differential Equations*, 33-3:267–297, 2008.
- [4] J.-M. Allain and M. B. Amar. Budding and fission of a multiphase vesicle. *Eur Phys J E Soft Matter*, 20(4):409–420, Aug 2006.
- [5] J.-M. Allain, C. Storm, A. Roux, M. B. Amar, and J.-F. Joanny. Fission of a multiphase membrane tube. *Phys Rev Lett*, 93(15):158104, Oct 2004.
- [6] D. W. Allender and M. Schick. Phase separation in bilayer lipid membranes: effects on the inner leaf due to coupling to the outer leaf. *Biophys J*, 91(8):2928–2935, Oct 2006.
- [7] K. Bacia, P. Schwille, and T. Kurzchalia. Sterol structure determines the separation of phases and the curvature of the liquid-ordered phase in model membranes. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 102(9):3272–3277, Mar 2005.
- [8] J. Barrett, H. Garcke, and R. Nuernberg. Parametric approximation of willmore flow and related geometric evolution equations. *SIAM J Sci. Comp.*, 31:225–253, 2008.
- [9] T. Baumgart, S. Das, W. W. Webb, and J. T. Jenkins. Membrane elasticity in giant vesicles with fluid phase coexistence. *Biophys J*, 89(2):1067–1080, Aug 2005.

- [10] T. Baumgart, S. T. Hess, and W. W. Webb. Imaging coexisting fluid domains in biomembrane models coupling curvature and line tension. *Nature*, 425(6960):821–824, Oct 2003.
- [11] D. Boal. *Mechanics of the Cell*. Cambridge University Press, 2002.
- [12] J. S. Bonifacino and J. Lippincott-Schwartz. Coat proteins: shaping membrane transport. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 4(5):409–414, May 2003.
- [13] A. Braides. A derivation of linear elastic energies from pair-interaction atomistic systems. *Networks and heterogeneous media*, 2(3):551–567, 2007.
- [14] G. Brannigan and F. L. H. Brown. A consistent model for thermal fluctuations and protein-induced deformations in lipid bilayers. *Biophys J*, 90(5):1501–1520, Mar 2006.
- [15] G. Brannigan and F. L. H. Brown. Contributions of gaussian curvature and nonconstant lipid volume to protein deformation of lipid bilayers. *Biophys J*, 92(3):864–876, Feb 2007.
- [16] F. Brezzi and M. Fortin. *Mixed and hybrid finite element methods*. New York, 1991.
- [17] D. A. Brown and E. London. Functions of lipid rafts in biological membranes. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 14:111–136, 1998.
- [18] F. L. H. Brown. Elastic modeling of biomembranes and lipid bilayers. *Annu Rev Phys Chem*, 59:685–712, 2008.
- [19] J. Cahn and J. Hilliard. Free energy of a nonuniform system: Interfacial free energy. *J Chem Phys*, 28(2):258–267, 1958.
- [20] R. Capovilla and J. Guven. Stresses in lipid membranes. *J. Phys. A: Math. Gen.*, 35:6233–6247, 2002.
- [21] E. Chacon and A. Somoza. Elastic constants from a microscopic model of bilayer membrane. *J Chem Phys*, 109(6):2371–2379, 1998.
- [22] Y.-H. M. Chan and S. G. Boxer. Model membrane systems and their applications. *Curr Opin Chem Biol*, 11(6):581–587, Dec 2007.

- [23] D. Chapman, editor. *Biomembrane Structure and Function*. Palgrave Macmillan, 1984.
- [24] C. M. Chen. Theory for the bending anisotropy of lipid membranes and tubule formation. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 59(5 Pt B):6192–6195, May 1999.
- [25] D. Codazzi. Sulle coordinate curvilinee d’una superficie e dello spazio. *Annali di Matematica Pura ed Applicata*, 2:101–119, 1868-1869.
- [26] M. D. Collins. Interleaflet coupling mechanisms in bilayers of lipids and cholesterol. *Biophys J*, 94(5):L32–L34, Mar 2008.
- [27] I. R. Cooke and M. Deserno. Coupling between lipid shape and membrane curvature. *Biophys J*, 91(2):487–495, Jul 2006.
- [28] B. Dacorogna. *Introduction to the Calculus of Variations*. Imperial College Press, 2004.
- [29] S. Das, J. Jenkins, and T. Baumgart. Neck geometry and shape transitions in vesicles with co-existing fluid phases: Role of gaussian curvature stiffness vs. spontaneous curvature. *EPL*, 86:1–6, 2009.
- [30] F. David. *Statistical Mechanics of Membranes and Surfaces*. World Scientific Press, 2004.
- [31] K. Deckelnick, G. Dziuk, and C. Elliott. Computation of geometric partial differential equations and mean curvature flow. *Acta Numerica*, 14:139–232, 2005.
- [32] L. Deseri, M. Piccioni, and G. Zurlo. Derivation of a new free energy for biological membranes. *Continuum Mech. Thermodyn.*, 20:255–273, 2008.
- [33] J. DiMeglio. *Physics of Amphiphilic Layers*. Springer, New York, 1987.
- [34] M. Do Carmo. *Differentialgeometrie von Kurven und Flaechen*. Vieweg, Braunschweig/Wiesbaden, 1983.
- [35] G. Dziuk, E. Kuwert, and R. Schätzle. Evolution of elastic curves in  $\mathbb{R}^n$ : Existence and computation. *SIAM J. Math. Anal.*, 33:1228–1245, 2002.

- [36] G. Dziuk. An algorithm for evolutionary surfaces. *Numer. Math*, 58(6):603–611, 1991.
- [37] C. Elliott, D. French, and F. Milner. A second order splitting method for the cahn-hilliard equation. *Numer. Math.*, 54:575–590, 1989.
- [38] E. L. Elson, E. Fried, J. E. Dolbow, and G. M. Genin. Phase separation in biological membranes: Integration of theory and experiment. *Annu Rev Biophys*, Feb 2010.
- [39] G. Foltin. Dynamics of incompressible fluid membranes. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 49(6):5243–5248, Jun 1994.
- [40] G. Friesecke and R. James. A scheme for the passage from atomic to continuum theory for thin films, nanotubes and nanorods. *Journal of the Mechanics and Physics of Solids*, 48:1519–1540, 2000.
- [41] A. J. Garcia-Saez, S. Chiantia, and P. Schwille. Effect of line tension on the lateral organization of lipid membranes. *J Biol Chem*, 282(46):33537–33544, Nov 2007.
- [42] R. Gennis. *Biomembranes: Molecular Structure and Function*. Springer-Verlag, New York, 1989.
- [43] J. T. Groves. Bending mechanics and molecular organization in biological membranes. *Annu Rev Phys Chem*, 58:697–717, 2007.
- [44] T. Gurry, O. Kahramanoullari, and R. G. Endres. Biophysical mechanism for ras-nanocluster formation and signaling in plasma membrane. *PLoS One*, 4(7):e6148, 2009.
- [45] J. Halley and A. Kolan. Model for bulk phases in mixtures of amphiphilic molecules and water. *Journal of Chemical Physics*, 88(5):3313–3316, 1988.
- [46] D. Hartmann. *Multiscale Modelling, Analysis, and Simulation in Mechano-biology*. PhD thesis, Heidelberg University, 2007.
- [47] W. Helfrich. Elastic properties of lipid bilayers: theory and possible experiments. *Z Naturforsch [C]*, 28(11):693–703, 1973.



- [48] A. Hoff, R. Lipowsky, and E. Sackmann, editors. *Structure and dynamics of membranes- generic and specific interactions*. Elsevier Science B.V., Amsterdam, 1988.
- [49] J. M. Holopainen, M. I. Angelova, and P. K. Kinnunen. Vectorial budding of vesicles by asymmetrical enzymatic formation of ceramide in giant liposomes. *Biophys J*, 78(2):830–838, Feb 2000.
- [50] B. Hong, F. Qiu, H. Zhang, and Y. Yang. Budding dynamics of individual domains in multicomponent membranes simulated by n-varied dissipative particle dynamics. *J Phys Chem B*, 111(21):5837–5849, May 2007.
- [51] U. Hornung, W. Jäger, and A. Mikelic. Reactive transport through an array of cells with semi-permeable membranes. *Mathematical Modelling and Numerical Analysis*, 28 (59), 1994.
- [52] J. H. Hurley, E. Boura, L.-A. Carlson, and B. Rozycki. Membrane budding. *Cell*, 143(6):875–887, Dec 2010.
- [53] J. T. Jenkins. Static equilibrium configurations of a model red blood cell. *J Math Biol*, 4(2):149–169, May 1977.
- [54] Y. Jiang, T. Lookman, and A. Saxena. Phase separation and shape deformation of two-phase membranes. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 61(1):R57–R60, Jan 2000.
- [55] J. Keller and G. Merchant. Flexural rigidity of a liquid surface. *Journal of statistical physics*, 63(5-6):1039–1051, 1991.
- [56] Y. Kentaro. Infinitesimal variations of submanifolds. *Kodai Math. J.*, 1:33–44, 1978.
- [57] H. Klingbeil. *Elektromagnetische Feldtheorie*. Teubner B.G. GmbH, 2003.
- [58] J. Kuehnle. unpublished data. 2011.
- [59] E. Kurtisovski, N. Taulier, R. Ober, M. Waks, and W. Urbach. Molecular origin of model membrane bending rigidity. *Phys Rev Lett*, 98(25):258103, Jun 2007.
- [60] E. Kuwert and R. Schaetzle. Gradient flow for the willmore functional. *Comm. Anal. Geom.*, 10:307–339, 2002.

- [61] M. Laradji and P. B. S. Kumar. Domain growth, budding, and fission in phase-separating self-assembled fluid bilayers. *J Chem Phys*, 123(22):224902, Dec 2005.
- [62] M. Laragji and O. Mouritsen. Elastic properties of surfactant monolayers at liquid-liquid interfaces: A molecular dynamics study. *Journal of Chemical physics*, 112(19):8621–8630, 2000.
- [63] L. Li, M. Lin, and F. Qui. Lateral separation and budding of giant vesicles. *Acta chimica sinica*, 63(14):1375–1378, 2005.
- [64] A. Libai and J. Simmonds. *The Nonlinear Theory of Elastic Shells*. Cambridge University Press, 1998.
- [65] A. Lichnerowicz. *Elements of Tensor Calculus*. New York: Wiley, 1962.
- [66] E. Lindahl and O. Edholm. Mesoscopic undulations and thickness fluctuations in lipid bilayers from molecular dynamics simulations. *Biophys J*, 79(1):426–433, Jul 2000.
- [67] L. Lipowsky. Budding of membranes induced by intramembrane domains. *Journal Physic France*, 2:1825–1840, 1992.
- [68] R. Lipowsky. Domains and rafts in membranes: Hidden dimensions of self-organisation. *Journal of biological physics*, 28(2):195–210, 2002.
- [69] R. Lipowsky and S. Grothans. Hydration vs. protrusion forces between between lipid bilayers. *Europhys. Lett.*, 23:599–604, 1993.
- [70] J. S. Lowengrub, A. Raetz, and A. Voigt. Phase-field modeling of the dynamics of multicomponent vesicles: Spinodal decomposition, coarsening, budding, and fission. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 79(3 Pt 1):031926, Mar 2009.
- [71] J. Magnus and H. Neudecker. *Matrix Differential Calculus with Applications in Statistics and Economics*. Wiley, 1999.
- [72] Matsen and Sullivan. Lattice model for surfactants in solution. *Phys Rev A*, 41(4):2021–2030, Feb 1990.
- [73] H. T. McMahon and J. L. Gallop. Membrane curvature and mechanisms of dynamic cell membrane remodelling. *Nature*, 438(7068):590–596, Dec 2005.

- [74] M. Mercker, M. Ptashnyk, J. Kuehnle, D. Hartmann, M. Weiss, and W. Jaeger. A multiscale and multidisciplinary approach to curvature modulated sorting in biological membranes. *in preperation, on inquiry preprint available*, 2011.
- [75] Miao, Seifert, Wortis, and Doebereiner. Budding transitions of fluid-bilayer vesicles: The effect of area-difference elasticity. *Phys Rev E Stat Phys Plasmas Fluids Relat Interdiscip Topics*, 49(6):5389–5407, Jun 1994.
- [76] A. Minami and K. Yamada. Domain-induced budding in buckling membranes. *Eur Phys J E Soft Matter*, 23(4):367–374, Aug 2007.
- [77] S. Mukherjee and F. R. Maxfield. Membrane domains. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 20:839–866, 2004.
- [78] C. Mullins. *Molecular Biology Intelligence Unit: The biogenesis of cellular organelles*. Plenum publishers New York, 2005.
- [79] D. Needham and R. S. Nunn. Elastic deformation and failure of lipid bilayer membranes containing cholesterol. *Biophys J*, 58(4):997–1009, Oct 1990.
- [80] D. Nelson and L. Peliti. Fluctuations in membranes with crystalline and hexatic order. *J. Phys. (Paris)*, 48:1085–1092, 1987.
- [81] D. Ni, Y. Yin, and H. Shi. Equilibrium shape equation and geometrically permissible condition for two-component lipid bilayer vesicles. *J Biol Phys*, 31:135–143, 2005.
- [82] D. Norouzi, M. M. Mueller, and M. Deserno. How to determine local elastic properties of lipid bilayer membranes from atomic-force-microscope measurements: a theoretical analysis. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 74(6 Pt 1):061914, Dec 2006.
- [83] M. Orsi, D. Y. Haubertin, W. E. Sanderson, and J. W. Essex. A quantitative coarse-grain model for lipid bilayers. *J Phys Chem B*, 112(3):802–815, Jan 2008.
- [84] W. Otter and W. Briels. The bending rigidity of an amphiphilic bilayer from equilibrium and nonequilibrium molecular dynamics. *Journal of chemical physics*, 118:4712–4720, 2003.

- [85] S. Oversteegen and E. Blokhuis. Rigidity constants from mean-field models. *Journal of chemical physics*, 112(6):2980–2986, 2000.
- [86] H. Petty. *Molecular biology of membranes-Membrane proteins*. Springer, New York, 1993.
- [87] A. Polden. Curves and surfaces of least total curvature and fourth-order flows. *Dissertation, Mathematisches Institut, Universitaet Tuebingen*, 1996.
- [88] J. D. Potter. Morphogens, morphostats, microarchitecture and malignancy. *Nat Rev Cancer*, 7(6):464–474, Jun 2007.
- [89] G. G. Putzel, M. J. Uline, I. Szleifer, and M. Schick. Interleaflet coupling and domain registry in phase-separated lipid bilayers. *Biophys J*, 100(4):996–1004, Feb 2011.
- [90] S. Ramaswamy, J. Toner, and J. Prost. Nonequilibrium fluctuations, traveling waves, and instabilities in active membranes. *Phys Rev Lett*, 84(15):3494–3497, Apr 2000.
- [91] B. J. Reynwar, G. Illya, V. A. Harmandaris, M. M. Mueller, K. Kremer, and M. Deserno. Aggregation and vesiculation of membrane proteins by curvature-mediated interactions. *Nature*, 447(7143):461–464, May 2007.
- [92] M. Roeger and M. Peletier. Cell membranes, lipid bilayers, and the elastica functional. *Proc. Appl. Math. Mech.*, 6:11–14, 2006.
- [93] V. Romero-Rochn, C. Varea, and A. Robledo. Microscopic expressions for interfacial bending constants and spontaneous curvature. *Phys Rev A*, 44(12):8417–8420, Dec 1991.
- [94] R. Rusu. An algorithm for the elastic flow of surfaces. *Interfaces and Free Boundaries*, 7:229–239, 2005.
- [95] Safinya, Roux, Smith, Sinha, Dimon, Clark, and Bellocq. Steric interactions in a model multimembrane system: A synchrotron x-ray study. *Phys Rev Lett*, 57(21):2718–2721, Nov 1986.
- [96] U. Schmidt, G. Guigas, and M. Weiss. Cluster formation of transmembrane proteins due to hydrophobic mismatching. *Phys Rev Lett*, 101(12):128104, Sep 2008.

- [97] Seifert, Berndl, and Lipowsky. Shape transformations of vesicles: Phase diagram for spontaneous- curvature and bilayer-coupling models. *Phys Rev A*, 44(2):1182–1202, Jul 1991.
- [98] U. Seifert. Fluid vesicles. *Lecture Notes: 'Physics meets Biology. From Soft Matter to Cell Biology'*, 2004.
- [99] P. Sens, L. Johannes, and P. Bassereau. Biophysical approaches to protein-induced membrane deformations in trafficking. *Curr Opin Cell Biol*, 20(4):476–482, Aug 2008.
- [100] Y. Shibata, J. Hu, M. M. Kozlov, and T. A. Rapoport. Mechanisms shaping the membranes of cellular organelles. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 25:329–354, 2009.
- [101] K. Simons and W. L. C. Vaz. Model systems, lipid rafts, and cell membranes. *Annu Rev Biophys Biomol Struct*, 33:269–295, 2004.
- [102] S. J. Singer and G. L. Nicolson. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*, 175(23):720–731, Feb 1972.
- [103] A. M. Somoza, E. Chacon, L. Mederos, and P. Tarazona. A model for membranes, vesicles and micelles in amphiphilic systems. *J Physics: Condensed Matter*, 7:5733–5776, 1995.
- [104] D. Steigmann. Fluid films with curvature elasticity. *Arch. Rational Mech. Anal.*, 150:127–152, 1999.
- [105] I. Szleifer, D. Kramer, A. Ben-Shaul, W. Gelbart, and S. Safran. Molecular theory of curvature elasticity in surfactant films. *J. Chem. Phys.*, 92(11):6800–6817, 1990.
- [106] T. Taniguchi. Shape deformation and phase separation dynamics of two-component vesicles. *Phys Rev Lett*, 76(23):4444–4447, Jun 1996.
- [107] D. Vind-Kezunovic, C. H. Nielsen, U. Wojewodzka, and R. Gniadecki. Line tension at lipid phase boundaries regulates formation of membrane vesicles in living cells. *Biochim Biophys Acta*, 1778(11):2480–2486, Nov 2008.
- [108] A. J. Wagner, S. Loew, and S. May. Influence of monolayer-monolayer coupling on the phase behavior of a fluid lipid bilayer. *Biophys J*, 93(12):4268–4277, Dec 2007.

- [109] X. Wang and Q. Du. Modelling and simulations of multi-component lipid membranes and open membranes via diffuse interface approaches. *J Math Biol*, 56(3):347–371, Mar 2008.
- [110] S. Welsch, S. Miller, I. Romero-Brey, A. Merz, C. Bleck, P. Walther, S. Fuller, C. Antony, J. Krijnse-Locker, and R. Bartenschlager. Composition and three-dimensional architecture of the dengue virus replication and assembly sites. *Cell Host and Microbe*, 5 (4):365–375, 2009.
- [111] T. Willmore. *Riemannian Geometry*. Clarendon Press - Oxford, 1993.
- [112] C. A. Wolfe, P. S. James, A. R. Mackie, S. Ladha, and R. Jones. Regionalized lipid diffusion in the plasma membrane of mammalian spermatozoa. *Biol Reprod*, 59(6):1506–1514, Dec 1998.
- [113] A. Wuerger. Bending elasticity of surfactant films: the role of the hydrophobic tails. *Phys Rev Lett*, 85(2):337–340, Jul 2000.
- [114] A. Yamamoto and H. S. Budding and fission dynamics of two-component vesicles. *Journal of chemical physics*, 118(17):7937–7943, 2003.
- [115] K. Yang, X. Shao, and Y.-Q. Ma. Shape deformation and fission route of the lipid domain in a multicomponent vesicle. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 79(5 Pt 1):051924, May 2009.
- [116] Y. Yin, Y. Chen, D. Ni, H. Shi, and Q. Fan. Shape equations and curvature bifurcations induced by inhomogeneous rigidities in cell membranes. *J Biomech*, 38(7):1433–1440, Jul 2005.
- [117] Y. Yin and C. Lv. Equilibrium theory and geometrical constraint equation for two-component lipid bilayer vesicles. *J Biol Phys*, 34(6):591–610, Dec 2008.
- [118] Y. Yin, J. Wu, and J. Yin. Symmetrical fundamental tensors, differential operators, and integral theorems in differential geometry. *Tsinghua science ad technology*, 13:121–126, 2008.
- [119] H. Yuan, C. Huang, J. Li, G. Lykotrafitis, and S. Zhang. One-particle-thick, solvent-free, coarse-grained model for biological and biomimetic fluid membranes. *Phys Rev E Stat Nonlin Soft Matter Phys*, 82(1 Pt 1):011905, Jul 2010.

- [120] O. Zhong-Can and W. Helfrich. Bending energy of vesicle membranes: General expressions for the first, second, and third variation of the shape energy and applications to spheres and cylinders. *Phys Rev A*, 39(10):5280–5288, May 1989.
- [121] J. Zimmerberg and M. M. Kozlov. How proteins produce cellular membrane curvature. *Nat Rev Mol Cell Biol*, 7(1):9–19, Jan 2006.

## Danksagung

Ich danke meinem Betreuer Willi Jäger dafür, mir diese tolle, spannende und interdisziplinäre Zeit in der Biomathematik ermöglicht zu haben und dafür, mich mit großer Sicherheit immer wieder für die wesentlichen Aspekte meiner Forschung sensibilisiert zu haben.

Meinem Kollegen, Dirk Hartmann, danke ich für die enorme Geduld und die vielen fruchtbaren Diskussionen, Hilfestellungen und Anregungen, die es mir leicht gemacht haben, mich für diesen Forschungsbereich zu begeistern und Sicherheit zu gewinnen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Freundin Virginie für die konstante Geduld und Liebe in allen Lebenslagen und meinen Eltern, die mir Zuversicht und Rückhalt auch für das zweite Studium gegeben haben.



## Erklärung

Hiermit versichere ich, dass ich meine Arbeit selbstständig unter Anleitung verfasst habe, dass ich keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt habe, und dass ich alle Stellen, die dem Wortlaut oder dem Sinne nach anderen Werken entlehnt sind, durch die Angabe der Quellen als Entlehnungen kenntlich gemacht habe.

Datum

Unterschrift