

Physik in der Zelle

Nichtlineare Dynamik und Statistische Physik erlauben Einblicke in zelluläre Prozesse.

Karsten Kruse

Molekulare Vorgänge bilden die Grundlage des Lebens. Doch wie organisieren sich diese Prozesse so, dass funktionierende Zellen entstehen? Physikalische Untersuchungen können helfen, diese überaus komplexe Frage zu klären. Konzepte der nichtlinearen Dynamik und der Statistischen Physik von Systemen außerhalb des thermodynamischen Gleichgewichts liefern dabei wichtige Beiträge.

Zellen sind die elementaren Einheiten des Lebens. Mücken bestehen aus ihnen genauso wie Elefanten. Ganz vereinfacht gesprochen handelt es sich bei Zellen um Kammern, die mit Proteinen, der Erbsubstanz DNS und anderen Molekülen gefüllt sind. Die Prozesse, an denen diese Moleküle beteiligt sind, müssen räumlich wie zeitlich reguliert und koordiniert werden. Dies lässt sich am Beispiel der Zellteilung illustrieren, die essenziell für das Fortbestehen des Lebens ist, da nur auf diesem Weg neue Zellen entstehen können. Hier gilt es zunächst, die in der DNS gespeicherte genetische Information korrekt zu duplizieren, dann die Kopien der DNS voneinander zu trennen und schließlich die Zelle am richtigen Ort zu spalten. Bei einzelligen Lebewesen führt das häufig zu identischen Tochterzellen. Während der Entwicklung mehrzelliger Organismen werden dagegen oft Tochterzellen mit kontrolliert verschiedenen Größen und Proteinkonzentrationen erzeugt. Die Mechanismen, welche die verschiedenen Prozesse auf molekularer Ebene integrieren und zu funktionierenden Zellen führen, sind derzeit noch schlecht verstanden.

Was kann die Physik in diesem Zusammenhang beitragen? Zunächst einmal besitzen viele Vorgänge in der Zelle offensichtlich physikalische Aspekte. Die Separation der duplizierten DNS oder die Spaltung der Mutterzelle in ihre Tochterzellen beinhalten auch mechanische Vorgänge. Aber auch an zunächst unerwarteten Stellen helfen physikalische Betrachtungen, Mechanismen zellulärer Vorgänge aufzudecken. Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, dass die Selbstorganisation von Proteinen eine wichtige Rolle dabei spielt, zelluläre Prozesse räumlich und zeitlich zu organisieren. Andererseits zeigen Zellsysteme aber auch eine Vielzahl interessanter Phänomene, die in klassischen physikalischen Systemen unbekannt sind.

Die Beschreibung einer lebenden Zelle mit den Methoden der Physik und deren Anspruch auf quantita-



J. Berger, MPI für Entwicklungsbiologie

Am Bakterium *Escherichia coli* lässt sich die Zellteilung mit physikalischen Ansätzen untersuchen.

tive Ergebnisse mag zunächst aussichtslos erscheinen. Tatsächlich sind Zellen überaus komplex. In ihnen spiegelt sich eine mehrere Milliarden Jahre währende Entwicklung wider. Dass eine physikalische Beschreibung dennoch möglich ist, liegt an zwei Eigenschaften biologischer Systeme. Zum einen sind sie modular aufgebaut, und eine isolierte Betrachtung einzelner Module ist sinnvoll. Zum anderen sind viele Details der molekularen Dynamik, in der unter Umständen viele

KOMPAKT

- Trotz der Komplexität von Zellen ist eine physikalische Beschreibung zellulärer Prozesse häufig möglich und sinnvoll.
- So ermöglicht es ein phänomenologisches Modell, die Oszillationen von sog. Min-Proteinen zu beschreiben, die eine wichtige Rolle bei der Zellteilung im Bakterium *E. coli* spielen.
- Das Zytoskelett, das die mechanischen Eigenschaften von Zellen bestimmt, lässt sich als aktives polares Gel außerhalb des Gleichgewichts beschreiben. Dies erlaubt zum Beispiel Einsichten in die Bewegung von Bakterien innerhalb einer infizierten Zelle oder die Bewegung von Zellen auf einer Oberfläche.

Prof. Dr. Karsten Kruse, Theoretische Physik, Universität des Saarlandes, Postfach 151150, 66041 Saarbrücken

evolutionäre Zufälle eingefroren sind, für die Funktion eines Moduls von nachrangiger Bedeutung. Diese Einsicht ist Physikern natürlich nicht neu – z. B. lassen sich alle einfachen Flüssigkeiten wie Wasser, Alkohol oder Quecksilber durch die Navier-Stokes-Gleichung beschreiben –, steht aber im Gegensatz zu der unter Biologen vorherrschenden Sicht, nach der es für jeden Prozess ein verantwortliches Gen oder Protein gibt. Ein gutes Beispiel dafür, wie sich physikalisch an einen zellulären Prozess herangehen lässt, bietet ein spezielles Protein-Ensemble, das eine wichtige Rolle bei der Teilung des Bakteriums *Escherichia coli* spielt.

Wie ein Bakterium seine Mitte findet

Ungeachtet ihrer bescheidenen Größe von nur einigen Mikrometern müssen auch Bakterien den Ort ihrer Teilung bestimmen. Im stäbchenförmigen Bakterium *E. coli* geschieht das mit hoher Präzision in der Mitte der Längsachse (Abb. 1a). Doch wie bestimmt die Zelle ihre Mitte? Grundsätzlich beruht der Mechanismus auf dem Ausschlussprinzip: Überall dort, wo sich die Zelle nicht teilen soll, wird dies verhindert, sodass am Ende nur noch die Mitte übrigbleibt [1]. An diesem Prozess sind zwei Systeme beteiligt: Das erste, noch schlecht verstandene verhindert die Teilung an Orten, an denen sich DNS befindet, sodass die genetische Information nicht zerstückelt wird. Sonst würde die Tochterzelle nur eine unvollständige Kopie des Erbguts erhalten. Die zwei Kopien der DNS klumpen jeweils, sodass die möglichen Teilungsebenen durch diesen Prozess auf drei Regionen beschränkt sind: die Mitte und in der Nähe der beiden Zellpole (Abb. 1b).

Das zweite System bilden die so genannten Min-Proteine. Diese verhindern die Teilung in der Nähe der Zellpole. Ihr Name leitet sich von einem Phänomen ab, das sich beobachten lässt, wenn diese Proteine ihre Funktion nicht erfüllen. Dann kann sich die Zelle auch in den polaren Regionen teilen, was zu kleinen „Mini-

Zellen“ führt. Es gibt drei Arten der Min-Proteine, MinC, MinD und MinE, die jeweils in einigen tausend Exemplaren in einer Zelle vorhanden sind, was einer mikromolaren Konzentration entspricht. Die Verteilungen dieser Proteine zeigen deutlich ausgeprägte raumzeitliche Oszillationen (Abb. 1c). Zunächst sind sie für eine gewisse Zeit vornehmlich in der Nähe eines Pols konzentriert und verhindern dort die Teilung. Dann wechseln sie relativ schnell die Seite und unterdrücken die Teilung am gegenüberliegenden Pol. Die molekularen Prozesse, die zu einer Unterdrückung der Teilung führen, sind an dieser Stelle nicht von Bedeutung. Stattdessen wollen wir uns der Frage zuwenden, welcher Mechanismus den Oszillationen zugrundeliegt.

Zunächst ist es hilfreich, die Oszillationen etwas genauer zu charakterisieren. Ihre zeitliche Periode schwankt von Bakterium zu Bakterium und liegt bei 40 bis 120 Sekunden. In Bakterien mit einem Teilungsdefekt, die Längen von mehreren zehn Mikrometern erreichen können, zeigen die Verteilungen der Min-Proteine eine räumliche periodische Struktur mit einer Wellenlänge von einigen Mikrometern. Experimente haben gezeigt, dass die Oszillationen nicht auf der Synthese und Degradation (Zersetzung) der beteiligten Proteine beruhen. Tatsächlich laufen diese Prozesse auf Zeitskalen ab, die deutlich größer als die Periode der Min-Oszillationen sind. Schließlich sind MinD und MinE alleine in der Lage, die Oszillationen zu erzeugen, MinC wird einem Anhängsel gleich von MinD mitgeschleppt.

In einer Reihe physikalischer Arbeiten wurden mögliche Mechanismen untersucht, die die Min-Oszillationen als Folge einer Selbstorganisation der beteiligten Proteine erklären [2]. MinD ist eine ATPase, d. h. das Protein ist in der Lage, Adenosin-Tri-Phosphat (ATP) zu binden und dessen Hydrolyse zu katalysieren. Bei der ATP-Hydrolyse wird unter Spaltung eines Wassermoleküls eine Phosphatgruppe entfernt, sodass Adenosin-Di-Phosphat (ADP) und inorganisches Phosphat entstehen. Dabei wird chemische Energie freigesetzt. Diese Reaktion treibt praktisch alle aktiven zellulären Prozesse an, sodass ATP gewissermaßen der universelle Treibstoff des Lebens ist. Bei MinD führt die Bindung eines ATP-Moleküls zu einer Konformationsänderung des Proteins, sodass dieses an die innere Zellmembran bindet (Abb. 2). MinE seinerseits kann mit membrangebundenem MinD einen Komplex bilden. Sobald MinE gebunden ist, wird das an MinD gebundene ATP hydrolysiert, worauf sich der MinDE-Komplex von der Membran ablöst. Der Transport der Moleküle im Zellinneren erfolgt sehr effizient durch Diffusion.¹⁾

Für die Erzeugung der Oszillationen bedarf es noch einer weiteren essenziellen Eigenschaft der MinD-Proteine. Experimente *in vitro*, in denen das Binden von MinD an Vesikel untersucht wurde, zeigen, dass membrangebundenes MinD Polymere bildet [3]. Grundsätzlich gibt es zwei Möglichkeiten, wie das geschehen kann: Zum einen könnte ungebundenes MinD direkt an bereits membrangebundene MinD binden. Zum an-

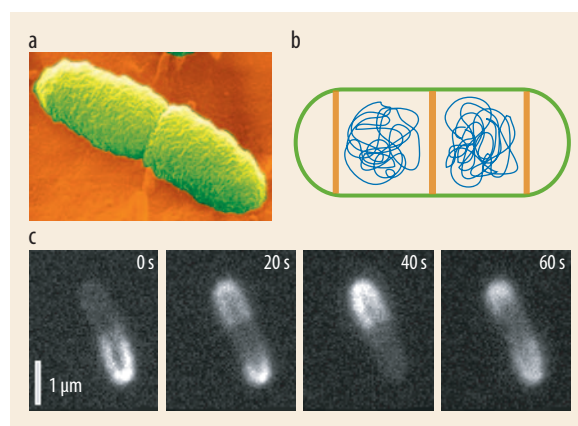


Abb. 1 Bei der Teilung des Bakteriums *Escherichia coli* (a, im Elektronenmikroskop) verklumpen die zwei Kopien (blau) der DNS (b), und es bleiben drei mögliche Teilungsebenen (orange). (c) Beobachtet man die Verteilung von fluoreszenzmarkiertem MinD in *E. coli* als Funktion der Zeit, so lassen sich die Oszillationen von einem Zellende zum anderen deutlich erkennen [5].

1) Bei einer Diffusionskonstante von etwa $10 \mu\text{m}^2/\text{s}$ gelangen sie in weniger als einer Sekunde von einem Pol der Zelle zum anderen, wenn diese kürzer als $3 \mu\text{m}$ ist. Das ist bei freilebenden *E. coli*-Bakterien der Fall.

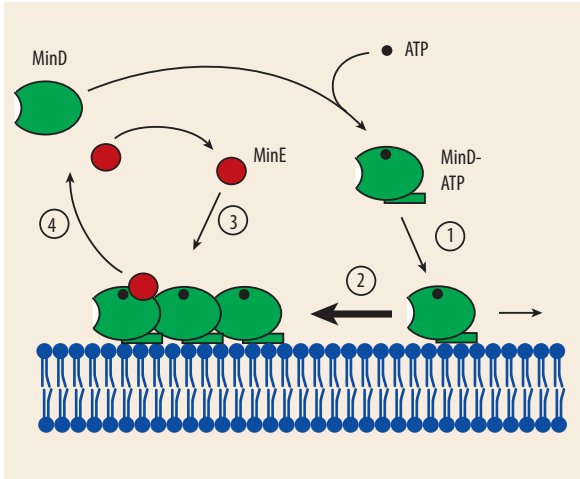


Abb. 2 Der „Zelltreibstoff“ ATP treibt die Dynamik der Min-Proteine an: ATP-gebundenes MinD lagert sich an der Zellmembran an (1), auf der es dann durch attraktive Wechselwirkungen zu Polymeren aggregiert (2). MinE bindet an membrangebundenes (3) MinD. Dieses induziert ATP-Hydrolyse, wodurch sich der Komplex von der Membran löst (4).

deren könnte MinD zunächst an einem beliebigen Ort der Membran binden und dann zu Polymeren aggregieren. Zwei experimentelle Befunde sprechen dafür, dass letzterer Prozess dominiert. Denn MinD bindet bei Zugabe eines nicht-hydrolysierbaren ATP-Analogs an die Membran, ohne dort zu Polymeren zu aggregieren [3], und die attraktive Wechselwirkung zwischen zwei MinD-Molekülen ist sehr viel stärker, wenn beide Moleküle membrangebunden sind [4]. Im Folgenden soll daher der zweite Mechanismus genauer diskutiert werden. Es sei allerdings darauf hingewiesen, dass es bisher nicht möglich ist, die relative Bedeutung der beiden Mechanismen direkt experimentell zu bestimmen.

Die Diskussion vereinfacht sich, wenn man den Fall einer homogenen Verteilung der ungebundenen Proteine betrachtet. Das ist eine gute Näherung, wenn die zugehörige Diffusionskonstante D so groß ist, dass $L^2/D \ll T$, wobei L die Zelllänge und T die Oszillationsperiode ist. In diesem Fall bestimmt allein die Verteilung der membrangebundenen Proteine den Zustand des Min-Systems [5]. Diese Verteilungen seien im Folgenden mit c_d für membrangebundenes MinD und c_{de} für membrangebundene MinDE-Komplexe bezeichnet. Die Zeitentwicklung dieser Verteilungen lässt sich dann durch die folgenden phänomenologischen Gleichungen beschreiben:

$$\partial_t c_d = \omega_D(c_{\max} - c_d - c_{de}) - \omega_E c_d - \partial_x j_d \quad (1)$$

$$\partial_t c_{de} = \omega_E c_d - \omega_{de} c_{de} \quad (2)$$

MinD bindet an die Membran mit der Rate ω_D , wobei c_{\max} die maximale Dichte von Min-Proteinen auf der Membran darstellt. MinE bindet mit der Rate ω_E an membrangebundenes MinD. Schließlich finden die ATP-Hydrolyse und die anschließende Ablösung mit der Rate ω_{de} statt. Die entsprechenden Ausdrücke in den Gleichungen sind linear in den Dichten c_d und c_{de} und führen allein noch nicht zu räumlich oder zeitlich modulierten Verteilungen der Proteine. Dazu bedarf

es einer genügend starken Attraktion membrangebundener MinDs. Diese Wechselwirkung geht in den phänomenologischen Aggregationsstrom j_d ein:

$$j_d = -D \partial_x c_d + c_d (c_{\max} - c_d - c_{de}) [k_1 \partial_x c_d + k_2 \partial_x^3 c_d]. \quad (3)$$

Der erste Term beschreibt die Diffusion membrangebundener MinD-Moleküle, während der folgende Term mit dem Parameter $k_1 > 0$ eine Aggregation der Proteine aufgrund der attraktiven Wechselwirkungen bestimmt. Der dritte Term ist der nächste in einer systematischen Entwicklung des Stroms und unterdrückt die Bildung von räumlichen Strukturen auf kleinen Längenskalen. Der konzentrationsabhängige Vorfaktor lässt sich als Mobilität der Proteine interpretieren und sorgt dafür, dass nur dann Material transportiert wird, wenn $c_d > 0$ und wenn die Maximalbesetzung c_{\max} der Membran noch nicht erreicht ist. Der phänomenologische Parameter k_1 bestimmt die Stärke der MinD-MinD-Wechselwirkung, während $\sqrt{k_2/k_1}$ eine Längenskala liefert.

Bei genügend starker Wechselwirkung zwischen den MinD-Molekülen, d. h. bei genügend großem k_1 , hat dieses dynamische System oszillierende Lösungen, die dieselben charakteristischen Eigenschaften aufweisen wie die experimentell beobachteten. Abb. 3 zeigt eine numerische Lösung des vollen Systems. Diese Lösungen besitzen eine charakteristische Wellenlänge, die im Wesentlichen durch $\sqrt{k_2/k_1}$ gegeben ist. Eine lineare Stabilitätsanalyse der homogenen Protein-Verteilung zeigt, dass die Oszillationsperiode im Wesentlichen durch die Differenz der Ablöserate ω_{de} und dem geometrischen Mittel der Bindungsraten, $\sqrt{\omega_D \omega_E}$, bestimmt wird. Darüber hinaus macht das Modell einige Vorhersagen, die einer experimentellen Prüfung zugänglich sind. Bei Änderung der Konzentrationen von MinD und MinE sollten auch räumlich homogene und heterogene stationäre Verteilungen zu beobachten sein. Vergrößert man den Radius eines Bakteriums, so sollten zusätzlich zu den beobachteten Oszillationen laufende Wellen entlang des Umfangs zu sehen sein.

Ein kritischer Punkt bei der quantitativen Beschreibung zellulärer Prozesse ist die Bestimmung der Modellparameter. Auch hier kommen physikalische Methoden zum Einsatz. Für das Min-System gelang es, einige Parameter durch Fluoreszenz-Korrelations-spektroskopie *in vivo* zu bestimmen [6]. Dazu werden

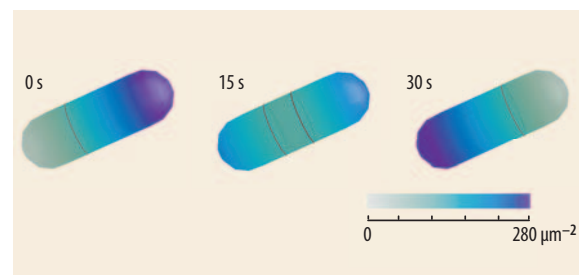


Abb. 3 Bei einer genügend starken Wechselwirkung zwischen den MinD-Proteinen besitzt ein physikalisches Modell des Protein-Systems auch oszillierende Lösungen. Deutlich erkennbar oszilliert die farbcodierte Verteilung des membrangebundenen MinD im Laufe der Zeit von einem Zellende zum anderen.

die Proteine mit fluoreszierenden Molekülen markiert und die Fluktuationen der Fluoreszenz in einem kleinen Volumen untersucht. Durch eine Analyse der Autokorrelation dieser Fluktuationen ließen sich die Diffusionskonstanten sowie die Raten des Austausches zwischen Membran und Zellinnerem bestimmen. In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass bei den geringen Proteinkonzentrationen der Min-Proteine stochastische Effekte eine wichtige Rolle spielen könnten. Sie sind bisher wenig untersucht, erste Rechnungen haben allerdings im Wesentlichen die Ergebnisse der deterministischen Modelle bestätigt [7, 8].

Abschließend sei noch bemerkt, dass bisher nicht verstanden ist, warum die Min-Proteine in *E. coli* anstatt zu oszillieren nicht eine stationäre Verteilung mit Maxima an den Zellenden bilden, wie sie es in *Bacillus subtilis* tatsächlich tun (dieses Bakterium enthält kein MinE). Eine Idee ist, dass die charakteristische Wellenlänge der Zelle über die Anzahl der Knoten der stehenden Welle erlaubt, ihre Länge zu messen. Das Bakterium könnte diese Information nutzen, um den Zeitpunkt der Zellteilung mit dem Überschreiten einer gewissen kritischen Länge zu korrelieren.

Das Zytoskelett – ein aktives polares Gel außerhalb des Gleichgewichts

Die Min-Proteine mögen nur als ein spezielles System zur Erfüllung einer speziellen Aufgabe erscheinen. Und so mag man sich fragen, was sich aus der obigen Analyse über dieses System hinaus lernen lässt. Tatsächlich sind die Min-Proteine Teil einer Struktur, die alle Zellen – von den Bakterien bis zu menschlichen Zellen – besitzen: dem Zytoskelett (Abb. 4). Dieses „Skelett“ der Zelle bestimmt deren mechanische Eigenschaften, spielt eine entscheidende Rolle während der Zellteilung, bei der Bewegung von Zellen sowie beim Transport innerhalb von Zellen [9]. Die Dynamik des

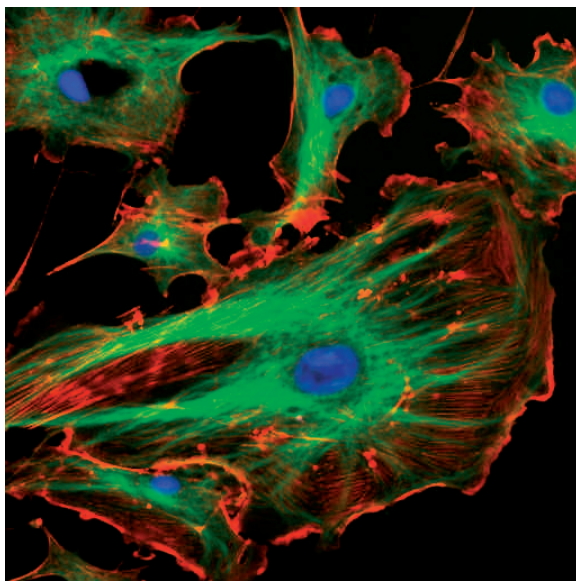


Abb. 4 Im Fluoreszenzmikroskop erkennt man bei Endothelzellen die Aktinfilamente (rot) und Mikrotubuli (grün) des Zytoskeletts sowie die Zellkerne (blau).

Zytoskeletts zu verstehen, ist somit unerlässlich für das Verständnis lebenswichtiger zellulärer Prozesse.

Das Zytoskelett ist zunächst einmal ein Netzwerk fadenartiger Polymere, der Filamente. Ein Beispiel bilden Polymere aus MinD-Proteinen oder aus dem Protein Aktin. Letztere sind ein wesentlicher Bestandteil von Muskeln. Systeme verknüpfter Polymere bezeichnet man allgemein als Gele. Bei chemischen Gelen werden die Vernetzungen durch kovalente Bindungen gebildet, sodass sie einen Festkörper bilden (das Schermodul ist endlich), wie z. B. Gummi. In physikalischen Gelen bilden sich die Vernetzungen dagegen durch physikalische Wechselwirkungen und haben daher eine endliche Lebensdauer in Größenordnungen von Minuten, Sekunden oder noch kürzer. Als Folge zeigen solche Materialien viskoelastisches Verhalten: Auf kurzen Zeitskalen entsprechen sie einem Festkörper, während sie auf langen Zeitskalen das Verhalten einer viskosen Flüssigkeit zeigen. Ein bekanntes Beispiel ist Pudding. In einem ersten Zugang könnte man geneigt sein, das Zytoskelett als ein klassisches physikalisches Gel zu beschreiben. Die Vernetzungen kommen dabei durch Verschlingungen der Polymere oder durch nicht-kovalente Bindungen mit Vernetzungsproteinen zustande.

Wie wir aber schon in der Diskussion der Min-Proteine gesehen haben, ist das Zytoskelett ein System außerhalb des thermodynamischen Gleichgewichts: Durch die Hydrolyse von ATP wird ständig Energie in das System gepumpt. Dort konnten wir sehen, dass insbesondere die Bildung von MinD-Polymeren von dem Zustand an MinD gebundener ATP-Moleküle abhängt. Ähnliches gilt für Aktin-Filamente: Neue Aktin-Proteine werden einem Filament in ihrer ATP-gebundenen Form angehängt, während sie in ihrer ADP-gebundenen Form abfallen können. Dieses im Vergleich zu üblicherweise untersuchten Polymeren ungewöhnliche Verhalten wird durch eine weitere Besonderheit ergänzt. Aktin-Filamente haben zwei strukturell verschiedene Enden, sind also polare Objekte. Neues Aktin lagert sich bevorzugt an einem Ende eines Filaments an, während es vom anderen Ende bevorzugt abfällt, was als Aktin-Tretmühle bezeichnet wird. Über die Polymerisierung hinaus spielt die ATP-Hydrolyse noch in anderen Prozessen eine Rolle. So genannte Motormoleküle wandeln beispielsweise die in ATP gespeicherte chemische Energie in mechanische Arbeit um. Diese Moleküle binden an die Filamente und können sich an diesen entlang bewegen und so z. B. Lasten transportieren. Bindet ein Komplex aus Motormolekülen gleichzeitig an mehrere Filamente, so werden Spannungen erzeugt, die zu einer relativen Verschiebung der Filamente führen. Hierauf beruht z. B. die Kontraktion unserer Muskeln.

Eine physikalische Beschreibung des Zytoskeletts muss also neben den viskoelastischen Eigenschaften eines physikalischen Gels auch die Polarität der Filamente und die Effekte der ATP-Hydrolyse berücksichtigen. Damit sind wir bei aktiven polaren Gelen gelangt, einer bisher wenig untersuchten Materialklasse.

Experimente an diesen Systemen haben sich als extrem schwierig herausgestellt, doch ließen sich bereits eine „Verflüssigung“ des Gels nachweisen [10] und die Verletzung des Fluktuations-Dissipationstheorems [11]. Auch wurde die Bildung selbstorganisierter Strukturen in Aktin-Netzwerken beobachtet [12]. Zusammen unterstreichen diese Beobachtungen, dass sich das Zytoskelett nicht im thermodynamischen Gleichgewicht befindet.

Auf dem Weg zu einer theoretischen Beschreibung aktiver polarer Gele gibt es zwei Ansätze: In mesoskopischen Theorien geht man von den Eigenschaften einzelner Zytoskelett-Elemente aus. Unter Benutzung von Symmetrien und Erhaltungsgrößen lässt sich dann die Dynamik in der Form so genannter Meanfield-Theorien ableiten (siehe z. B. [13]). Da man hier von Eigenschaften einzelner Bestandteile des Zytoskeletts ausgeht, sind diese Beschreibungen insbesondere für Experimente *in vitro* geeignet. In diesen betrachtet man Systeme aus Zytoskelettkomponenten, die zuvor aus Zellen extrahiert wurden. Tatsächlich ließen sich solche Ansätze aber auch zur Beschreibung zellulärer Vorgänge nutzen, z. B. Spindeloszillationen, die während ungleicher Zellteilungen zu beobachten sind [14]. Ein anderes Beispiel bildet die Dynamik von Geißeln [15].

Im Gegensatz zu diesen Arbeiten gehen makroskopische Theorien von einem rein phänomenologischen Standpunkt aus. Wie auch bei der Beschreibung von Flüssigkeiten durch die Navier-Stokes-Gleichung sieht man dabei von vielen mikroskopischen Details ab. Diese werden durch die Werte phänomenologischer Parameter zusammengefasst, die den Viskositäten in der Hydrodynamik entsprechen. Die Gleichungen, die diese Systeme beschreiben, sind im Wesentlichen durch deren Symmetrien bestimmt. Ein solches Vorgehen hat sich auch in anderen Bereichen der Physik als sehr erfolgreich erwiesen, z. B. für die Beschreibung biologischer Membranen [16] oder granularer Materie [17], und soll hier an zwei Beispielen illustriert werden.

Bakterien auf Wanderschaft

Das Bakterium *Listeria monocytogenes* kann in die Zellen eines von ihm infizierten Organismus eindringen und entzieht sich damit weitgehend der Immunabwehr. In seiner Wirtszelle kann es sich bewegen, indem es deren Aktin-Zytoskelett nutzt: Auf seiner Oberfläche polymerisiert das Bakterium Aktin. Durch stetiges Hinzufügen von neuem Aktin an der Oberfläche entfernt sich das bereits polymerisierte Gel von dieser und wird dabei deformiert. Wie beim Aufblasen eines Luftballons entstehen so im Aktin-Gel Spannungen, die eine Kraft auf das Bakterium ausüben. Reißt das Gel an einer Stelle, so wirkt auf das Bakterium eine resultierende Kraft, die es gleich einem Kirschkern, der geeignet von zwei Fingern gedrückt wird, aus dem Gelmantel herausdrückt.

Grundlegende Arbeiten von französischen Forschern um Jacques Prost haben gezeigt, dass eine phänomenologische Kontinuumsbeschreibung des Ak-

tin-Gels die Physik der *Listeria*-Fortbewegung erfasst [18]. Das Problem ist gegenüber einer allgemeinen Beschreibung der Dynamik des Zytoskeletts dadurch vereinfacht, dass sich die aktiven Prozesse hier auf das Polymerisieren des Aktin-Netzwerkes an der Bakteriumoberfläche beschränken (molekulare Motoren spielen keine Rolle) und dass auch die Polarität des Netzwerkes vernachlässigbar ist. Ebenso ist das Netzwerk in guter Näherung rein elastisch. Somit lässt sich die Spannung im Netzwerk aus der linearen (Hookeschen) Beziehung von Deformation und Spannung eines isotropen elastischen Körpers bestimmen. Im Experiment ergab sich ein Elastizitätsmodul von ca. 10^3 Pa. Zum Vergleich: Gummi hat einen Wert von 10^7 bis 10^8 Pa. Dennoch unterscheidet sich dieses Problem von klassischen Problemen der Elastizitätstheorie. Tatsächlich bestimmen die Randbedingungen weder die Spannung noch die Verzerrung an der Oberfläche. Stattdessen ist die Geschwindigkeit, mit der das Netzwerk an der Oberfläche polymerisiert, vorgegeben. Die nicht auf spezielle Regionen beschränkte Depolymerisierung des Gels wird durch die auftretenden Spannungen befördert. Theoretisch wird dieser Zusammenhang durch eine exponentiell mit der Spannung steigende Depolymerisierungsrate erfasst.

In biomimetischen Experimenten, in denen Latexkügelchen so präpariert wurden, dass an ihrer Oberfläche Aktin polymerisieren kann, gelang es, die Theorie in einer einfachen Geometrie zu testen. Für diese Situation macht die Theorie Vorhersagen über den Zusammenhang zwischen der Dicke des polymerisierten Gels und dem Kugelradius. Auch gibt es Vorhersagen, wie die Symmetrie des wachsenden Gels spontan gebrochen wird, was dann zu einer Fortbewegung des Kügelchens führt. Für die Bewegung ergab sich ein Phasendiagramm, das Bereiche zeigt, in denen sich das Kügelchen „springend“ fortbewegen sollte [19]. Alle diese Vorhersagen ließen sich durch Experimente eindrucksvoll bestätigen.

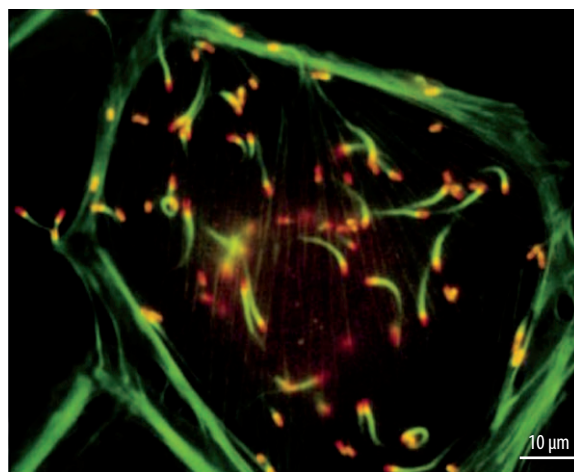


Abb. 5 *Listeria*-Bakterien (rot) können in die Zellen eines Lebewesens eindringen und sich unter Benutzung des Aktin-Zytoskeletts (grün) von Zelle zu Zelle fortbewegen.

B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, Garland Publisher

2) Benannt nach dem Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), einem Immundefekt, bei dem diese Proteine eine Rolle spielen.

Zellen im Kriechgang

Viele Zellen sind in der Lage, sich auf einer festen Oberfläche fortzubewegen. Eine flache Ausstülpung am vorderen Ende der Zelle, das Lamellipodium (Abb. 6a), das mit einem Aktin-Netzwerk gefüllt ist, erzeugt bei vielen Zelltypen die für die Fortbewegung nötigen Kräfte. Proteine (sog. WAS-Proteine, kurz WASP)²⁾ am vorderen Rand des Lamellipodiums stimulieren die Polymerisierung von Aktin. Die Depolymerisierung findet dagegen im Wesentlichen am anderen Ende, an der Grenze zum Zellkörper statt. Molekulare Motoren bauen in dem Netzwerk Spannungen auf, die den Zellkörper nach vorne ziehen. In der vorderen Region des Lamellipodiums misst man einen in Bezug auf das Substrat nach hinten gerichteten Aktin-Fluss. Zum Zellkörper hin ändert der Fluss seine Richtung nach vorne. An den Seiten des Lamellipodiums ist das Flussfeld komplizierter, und es stellen sich viele Fragen: Was bestimmt die Höhe des Lamellipodiums, wie ist die Spannung im Netzwerk verteilt, welche Geschwindigkeit kann es in Abhängigkeit der von außen angelegten Kraft erzeugen? All das lässt sich im Rahmen einer phänomenologischen Theorie untersuchen.

Eine Beschreibung in Form eines aktiven polaren Fluids erfasst die wesentlichen Eigenschaften des Aktin-Netzwerkes in dieser Situation. Die relativ kurze Relaxationszeit elastischer Effekte von etwa 10 Sekunden übersetzt sich in einen Bereich von etwa 1 µm am vorderen Ende, in dem das Gel als elastisch beschrieben werden müsste. Im Folgenden wird davon abgesehen. Ein systematischer Weg, die dynamischen Gleichungen eines aktiven polaren Fluids abzuleiten, besteht darin, um das thermodynamische Gleichgewicht herum zu entwickeln, siehe z. B. [20]. Unter Vernachlässigung von Inertialtermen, die bei der Zellbewegung keine Rolle spielen, führt dieses Vorgehen für ein isotropes passives

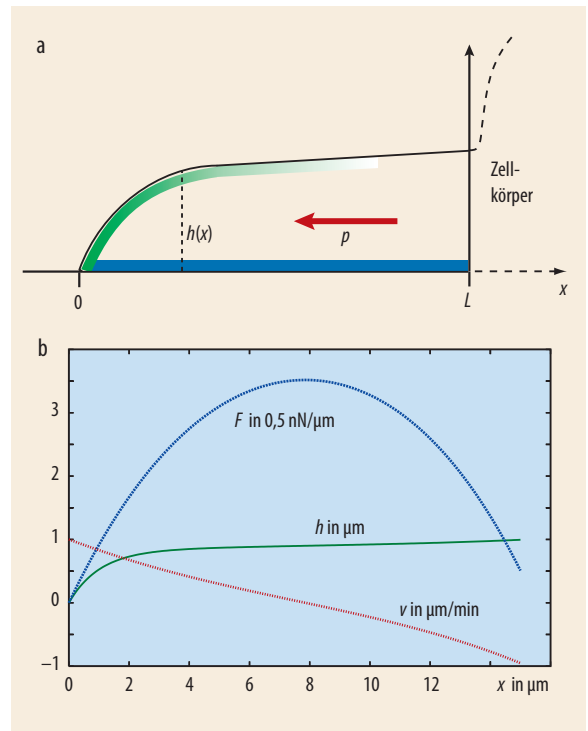


Abb. 6 Im Schnittbild des Lamellipodiums (a) ist die Verteilung der Aktin-Polymerisierung grün markiert, die Adhäsion mit dem Substrat blau. Eine numerische Lösung der Gleichungen eines aktiven polaren Fluids liefert die Kraftdichte F , die Höhe h des Fluids und dessen Geschwindigkeit v in x -Richtung [22].

Fluid auf die Stokes-Gleichung. Sie stellt einen Zusammenhang zwischen dem Spannungstensor σ und den Geschwindigkeiten (genauer dem Tensor der Verzerrungsrate) im Fluid her. Für ein polares Fluid koppelt der Spannungstensor weiterhin an die Polarisierung. Das ist analog zu nematischen Flüssigkristallen, in denen unterschiedliche Ausrichtungen der Moleküle zu Spannungen führen. Schließlich ist noch eine aktive Komponente der Spannung zu berücksichtigen. Im Sinne des phänomenologischen Ansatzes wird diese als proportional zur Differenz $\Delta\mu$ der chemischen Potentiale von ATP sowie ADP und inorganischem Phosphat angenommen. Dieser Term fasst alle Prozesse zusammen, die unter Hydrolyse von ATP zu Spannungen im Netzwerk führen – unabhängig davon, ob sie durch Motormoleküle, Filamentpolymerisierung oder auf andere Art erzeugt werden. Von ähnlicher Struktur sind die Gleichungen, welche die Änderung der Polarisierung und die ATP-Hydrolyserate beschreiben.

Die allgemeinen Gleichungen sind etwas unübersichtlich und sollen hier nicht wiedergegeben werden [21]. Für die Beschreibung des Lamellipodiums lassen sie sich stark vereinfachen [22] (vgl. Infokasten links). Die Lösung in Abb. 6b zeigt insbesondere, dass die Fluidgeschwindigkeit im vorderen Bereich ($x \leq 8 \mu\text{m}$) der Bewegungsrichtung entgegengesetzt ist, im hinteren Bereich dagegen in dieselbe Richtung zeigt. Der retrograde Fluss ist eine Folge der aktiven Prozesse. Diese Beschreibung der Zytoskelettdynamik gibt somit eine Erklärung für ein wichtiges Phänomen der Zellbewegung.

Die hier vorgestellten Beispiele zeigen, dass eine physikalische Beschreibung von Prozessen in lebenden

EIN VEREINFACHTES LAMELLIPODIUM-MODELL

Das Lamellipodium bewege sich in x -Richtung und sei invariant entlang der y -Achse. Die Beschreibung sei also auf eine Ebene senkrecht zum Substrat beschränkt (siehe Abb. 6a).

Der Polarisierungsvektor liege in Bewegungsrichtung und habe die Länge 1. Weiterhin nehmen wir an, dass die Höhe h des Lamellipodiums klein gegenüber seiner Länge L ist und sich auch nur schwach entlang der x -Richtung ändert, $dh/dx \ll 1$. Schließlich wird das Fluid als inkompressibel angenommen und der Einfluss der Membran vernachlässigt. Unter diesen Bedingungen wird die verallgemeinerte Stokes-Gleichung zu

$$\frac{dv}{dx} = \frac{1}{4\eta} \left(\frac{F}{h} + \zeta \Delta \mu \right), \quad (4)$$

wobei v die über die Höhe gemittelte Geschwindigkeit in x -Richtung ist und F die Kraft pro Längeneinheit in x -Richtung auf ein Querschnittselement. Diese Kraft ist gleich der Reibungskraft

des Gels auf dem Substrat, $dF/dx = \xi v$. Die phänomenologischen Parameter η und ζ beschreiben die Viskosität des Fluids sowie die Kopplung der aktiven Prozesse an die Spannung. Die Höhe h kann aus der Massenerhaltung des Aktins bestimmt werden. Explizit ist

$$h(x) = \frac{k_p}{u + v(x)} \int_0^x dx' \rho_{wa}(x'), \quad (5)$$

wobei $k_p \rho_{wa}$ die Rate der Aktin-Polymerisierung bestimmt (ρ_{wa} ist die Verteilung der WASP-Proteine) und u die mittlere Geschwindigkeit des Lamellipodiums bezeichnet.

Diese Gleichungen lassen sich lösen, sobald die Länge L vorgegeben ist und Bedingungen an die Kraft F bei $x=0$ und $x=L$ bestimmt werden. Bei Abwesenheit externer Kräfte ergibt sich $F(0) = -W$ und $F(L) = W'$. Dabei bezeichnen W und W' die Adhäsionsenergie pro Flächeneinheit des Lamellipodiums vorne und hinten.

Zellen möglich ist und wertvolle Beiträge für deren Verständnis liefern kann. Insbesondere illustrieren sie, dass im Gegensatz zu der heutzutage vorherrschenden Sichtweise in der Biologie makroskopische Betrachtungen, die auf viele molekulare Details verzichten, ein gutes Verständnis zellulärer Prozesse erlauben. Die Anwendung physikalischer Konzepte auf zelluläre Vorgänge hat gerade erst begonnen. Wie weit dieser Ansatz trägt, wird sich noch zeigen müssen. Einige erfolgreiche Beispiele lassen jedoch auf ein großes Potenzial schließen.

*

Mein herzlicher Dank geht an K. Doubrovinski, E. Fischer-Friedrich, S. Grill, S. Günther, J. Howard, J.-F. Joanny, F. Jülicher, G. Meacci, J. Prost, K. Sekimoto und A. Zumdieck für viele fruchtbare Diskussionen.

Literatur

- [1] L. Rothfield, A. Taghbalout und Y. L. Shih, *Nat. Rev. Microbiol.* **3**, 959 (2006)
- [2] M. Howard und K. Kruse, *J. Cell Biol.* **168**, 533 (2005)
- [3] Z. L. Hu, E. P. Gogol und J. Lutkenhaus, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **99**, 6761 (2002)
- [4] A. Taghbalout, L. Ma und L. Rothfield, *J. Bacteriol.* **188**, 2993 (2006)
- [5] G. Meacci und K. Kruse, *Phys. Biol.* **2**, 89 (2005)
- [6] G. Meacci et al., *Phys. Biol.* **3**, 255 (2006)
- [7] R. Kerr et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **103**, 347 (2005)
- [8] D. Fange und J. Elf, *PLoS Comput. Biol.* **2**: e80 (2006)
- [9] J. Howard, *Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton*, Sinauer Associates, Sunderland (2001)
- [10] D. Humphrey et al., *Nature* **416**, 413 (2002)
- [11] D. Mizuno et al., *Science* **315**, 370 (2007)
- [12] F. Backouche et al., *Phys. Biol.* **3**, 264 (2006).
- [13] T. B. Liverpool und C. M. Marchetti, *Phys. Rev. Lett.* **90**, 138102 (2003)
- [14] S. W. Grill, K. Kruse und F. Jülicher, *Phys. Rev. Lett.* **94**, 108104 (2005)
- [15] F. Jülicher, *Physik Journal*, August/September 2006, S. 59
- [16] J.-B. Manneville et al., *Phys. Rev. E* **64**, 021908 (2001)
- [17] I. Aranson und L. Tsimring, *Rev. Mod. Phys.* **78**, 641 (2006)
- [18] J. Prost in: *Physics of Bio-Molecules and Cells*, H. Flyvbjerg et al. (Hrsg.), EDP Sciences, Les Ulis (2001), S. 215
- [19] A. Bernheim-Groswasser, J. Prost und C. Sykes, *Biophys. J.* **89**, 1411 (2005)
- [20] S. R. de Groot und P. Mazur, *Non-equilibrium Thermodynamics*, Dover Publications (1984)
- [21] K. Kruse et al., *Phys. Rev. Lett.* **92**, 078101 (2004), *Eur. Phys. J. E* **16**, 5 (2005)
- [22] K. Kruse et al., *Phys. Biol.* **3**, 130 (2006)

DER AUTOR

Karsten Kruse studierte Physik in Oldenburg und in Marseille (Frankreich). Er promovierte 1998 an der Universität Frankfurt und ging anschließend an das MPI für Strömungsforschung nach Göttingen. Es folgten Forschungsaufenthalte in Paris und Moskau. Von 2002 bis 2006 forschte Kruse am MPI für komplexe Systeme in Dresden. Seit September 2006 ist er Professor für theoretische Physik an der Universität in Saarbrücken. Neben der Forschung halten ihn seine drei Kinder auf Trab.

