

# Gut geschüttelt, nicht gerührt

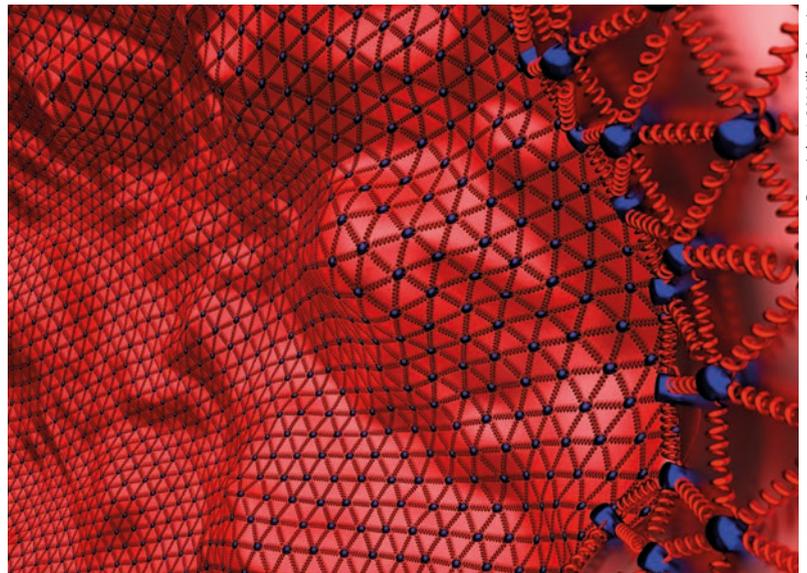
Molekulare Motoren stoßen die Bestandteile lebender Zellen ständig aktiv an. Dadurch scheinen Zellen die Mobilität ihrer Einzelteile zu erhöhen, indem sie diese kontinuierlich durchschütteln.

Timo Betz

In unserem Körper bewegen sich rote Blutzellen durch feinste Adern, deren Durchmesser wesentlich kleiner sind als die Zellen. Dazu müssen die Zellen ihre Form aktiv anpassen, was ihnen eine sehr weiche, elastische Zellmembran erlaubt. Diese unterliegt kontinuierlichen Fluktuationen, die sowohl durch rein thermische als auch aktiv metabolische Anregung entstehen. Wenn es gelingt, beide Anteile experimentell zu trennen und die aktive Bewegung im Detail zu verstehen, lässt sich damit vielleicht die Physik aktiver biologischer Motoren verstehen und so der Weg zu mikroskopisch kleinen Antrieben ebnen.

Spontane, zufällig erscheinende Fluktuationen spielen im Alltag nur bei Börse, Wetter oder Lotto eine Rolle. In der mikroskopischen Welt dagegen dominieren Fluktuationen. Mikroskopische Teilchen führen spontane Tänze auf, die Robert Brown schon vor etwa 200 Jahren beschrieben hat [1]. Überträgt man dieses Verhalten auf den Alltag, würde ein Cocktailschirmchen spontan im Martiniglas herumspringen. Erst Einsteins Arbeit zur Brownschen Molekularbewegung führte die spontanen Fluktuationen mikroskopischer Teilchen mit der thermischen Anregung zusammen und verknüpfte Diffusion, thermische Energie und Mobilität bzw. Dissipation miteinander [2]. Diese Einsteinsche Relation erklärt, warum sich das Cocktailschirmchen üblicherweise nicht spontan bewegt, ein Mikroschirm in einem Mikrogas aber durchaus. Um ein Mikroschirmchen zu bewegen, ist eine Energie in der Größenordnung der thermischen Energie  $k_B T$  erforderlich. Beim makroskopischen Schirm ist sie etwa 15 Größenordnungen höher. Das erklärt auch, warum ein klassischer Verbrennungs- oder Elektromotor nicht als Nanomaschine möglich ist und nicht bei Raumtemperatur laufen kann. Die Natur betreibt aber sehr robust Maschinen auf molekularer Skala. Unzählige molekulare Motoren in unserem Körper lassen unser Herz schlagen und ermöglichen es den Augen, diesem Text zu folgen [3].

Molekulare Motoren sind spezielle Proteine, welche die chemische Energie der Hydrolyse eines ATP-Moleküls nutzen, um ihre Form so zu ändern, dass sie sich zyklisch und in nanometerkleinen Schritten fortbewegen. Sie funktionieren sehr verlässlich, obgleich auch sie durch thermisch bedingte Fluktuationen kontinuierlich durchgeschüttelt werden. Biologische



Im Inneren einer roten Blutzelle sind hexagonal angeordnete, elastische Spektrinfasern (Spiralen) an Knoten

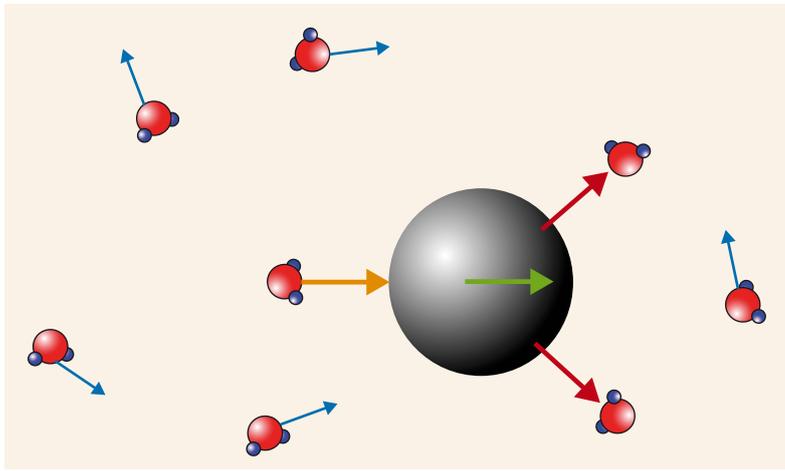
(blau) mit der Zellmembran verbunden. Fluktuationen der Membran sind als Erhöhungen und Vertiefungen dargestellt.

Zellen nutzen die molekularen Motoren nicht nur, um gegen thermische Fluktuationen anzukämpfen, sondern auch, um beispielsweise den Transport von Körperflüssigkeiten gegen die Diffusion zu ermöglichen und Zugkräfte in Muskeln zu koordinieren. Die Motoren selber erzeugen aktiv zufällige Fluktuationen, welche die spontane Bewegung von intrazellulären Teilchen zusätzlich zu ihren thermischen Fluktuationen beeinflusst. Diese aktiven Fluktuationen sind die logische Konsequenz der großen Anzahl unkorrelierter Kraftstöße im Zellinneren, welche die ständig arbei-

## KOMPAKT

- Thermische Fluktuationen treten in der Nanowelt immer auf. Dennoch gibt es natürliche, hocheffiziente und robuste „Nanomaschinen“: molekulare Motoren.
- Diese erzeugen selbst aktiv Fluktuationen und steuern so beispielsweise die Form von Blutzellen.
- Mittels der so genannten aktiven Mikrorheologie gelingt es, den Anteil thermischer und aktiver Fluktuationen an der Bewegung eines Teilchens zu trennen.
- Parameter, die sich aus gemessenen aktiven Fluktuationen ableiten lassen, sind beispielsweise die Zeitskala, auf der die molekularen Motoren arbeiten, oder die im Mittel wirkende Kraft.

Prof. Dr. Timo Betz, ZMBE – Institut für Zellbiologie, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, Von-Esmarch-Str. 56, 48149 Münster



**Abb. 1** Flüssigkeitsmoleküle bewegen sich im Mittel ungerichtet (blau). Wird bei einem Stoß (orange) so viel Energie auf ein Teilchen übertragen, dass sich

dieses gerichtet bewegt (grün), muss es seine Energie wegen des Zweiten Hauptsatzes der Thermodynamik wieder an die Flüssigkeit abgeben (rot).

tenden molekularen Motoren erzeugen. Aus ihnen resultieren völlig zufällige Bewegungen, genau wie bei thermischen Fluktuationen. Daher wurde die aktive Komponente lange Zeit übersehen, und die spontanen Bewegungen intrazellulärer Teilchen wurden allein thermischen Fluktuationen zugeschrieben. Allein die Gleichgewichts-Thermodynamik diente dazu, die Mechanik zellulärer Prozesse zu beschreiben. Durch das Vernachlässigen der aktiven Komponente der Bewegungen kam es zu einer großen Anzahl fundamental falscher Schlussfolgerungen, wie neuere Forschungen zeigen.

### Der Tanz der Teilchen

Für eine korrekte Beschreibung ist es erforderlich, die aktive Komponente in die physikalische Analyse lebender Systeme einzubeziehen. Eine quantitative Beschreibung und mathematische Modellierung sowohl der aktiv motorgenerierten als auch der passiv thermischen Anteile an den Fluktuationen ist unerlässlich, um zu verstehen, wie biologische Zellen ihre verschiedenen Funktionen auf so außergewöhnlich robuste und zuverlässige Art und Weise erfüllen [4]. Während die passiv thermischen Fluktuationen der Brownschen Bewegung im thermodynamischen Gleichgewicht stattfinden, stellen die aktiven, durch chemische Energie angetriebenen Bewegungen ein thermodynamisches Nichtgleichgewicht dar.

Um diese komplexen Nichtgleichgewichts-Prozesse auf molekularer Skala zu beschreiben, kommen Werkzeuge aus der Statistischen Mechanik zum Einsatz, die im Ansatz nicht auf Gleichgewichtsprozessen beruhen. Sie erlauben es, zelluläre Prozesse analytisch zu modellieren und quantitative Vorhersagen abzuleiten. Je nach Situation und zu untersuchendem System wurden Molekularfeld-Theorien (Mean Field Theories), Langevin-Ansätze, Fokker-Planck-Gleichungen oder auch hydrodynamisch motivierte Gel-Theorien ent-

wickelt [5 – 7]. Beim Anwenden dieser Theorien ist zu beachten, dass einige wesentliche Aspekte der daraus entwickelten Modelle nur im thermodynamischen Gleichgewicht gültig sind. Beispielsweise ist bei der Beschreibung von Zufallsvariablen durch ein so genanntes Gaußsches oder „weißes“ Rauschen thermodynamisches Gleichgewicht vorausgesetzt. Dann definieren nur Mittelwert und Varianz das Rauschen, sodass analytische Lösungen möglich sind. Jenseits des thermodynamischen Gleichgewichts sind dagegen komplexere Beschreibungen eines „farbigen“ Rauschens nötig, die einige Vereinfachungen verhindern.

Nicht alle Konzepte der Statistischen Mechanik lassen sich also direkt auf aktive lebende Systeme anwenden. Daher sind Methoden erforderlich, die zeigen, ob ein System im thermodynamischen Gleichgewicht ist beziehungsweise wann dieses verletzt ist.

### Wie Fluktuation und Reibung zusammenhängen

Gleichgewichts- von Nichtgleichgewichts-Systemen zu unterscheiden, gelingt durch den experimentellen Test eines der grundlegenden Theoreme der Gleichgewichts-Thermodynamik, des Fluktuations-Dissipations-Theorems (**Infokasten**). Dieses stellt eine Beziehung zwischen den thermisch angeregten Fluktuationen innerhalb eines Materials und der Dissipation von Bewegungen her [8]. Um den Zusammenhang anschaulich zu verstehen, hilft es, die molekularen Vorgänge zu betrachten, die zur Brownschen Bewegung eines Teilchens in einer Flüssigkeit führen. Die Temperatur einer Flüssigkeit ist allgemein definiert als die mittlere kinetische Energie ihrer molekularen Bestandteile, die sich bei Raumtemperatur ständig mit zum Teil hohen Geschwindigkeiten bewegen. Ab und zu trifft ein Flüssigkeitsmolekül mit so hoher Geschwindigkeit auf das betrachtete Teilchen, dass die übertragene kinetische Energie ausreicht, um einen relevanten Impuls auf das Teilchen zu übertragen und dieses sichtbar in Bewegung zu versetzen (**Abb. 1**). Betrachten wir nun die Temperatur der Flüssigkeit unmittelbar vor und direkt nach dem Stoß. Das stoßende Flüssigkeitsmolekül überträgt einen Teil seiner kinetischen Energie auf das Teilchen, sodass der Stoß seine Geschwindigkeit etwas verringert. Daher nimmt die Temperatur der Flüssigkeit etwas ab. Der Stoß hat also zwei wesentliche Folgen: einerseits die gerichtete Beschleunigung des Teilchens, andererseits das Abkühlen der Flüssigkeit. Das steht im Widerspruch zum Zweiten Hauptsatz der Thermodynamik, der es nicht erlaubt, nutzbare Energie allein aus dem Abkühlen eines Wärmereservoirs zu gewinnen, weil damit die gesamte Entropie kleiner würde. Der Widerspruch löst sich auf, wenn wir nicht nur den Stoß zwischen dem Flüssigkeitsmolekül und dem Teilchen betrachten, sondern auch die Stöße des Teilchens mit den Flüssigkeitsmolekülen, die darauf folgen und als Reibung zu interpretieren sind. Die kinetische Energie des Teilchens wandelt sich augenblicklich durch Dissipation

in Wärme um. Dabei gibt es exakt die Energie an die Flüssigkeit ab, die es durch den Stoß aufgenommen hat, der die Fluktuation auslöste. Der Zweite Hauptsatz ist nicht verletzt, wenn die Temperatur als Mittelwert betrachtet wird. Fluktuationen lassen sich mithilfe des Leistungsspektrums einfach quantifizieren, während die Dissipation aus dem dissipativen Anteil der mechanischen Antwortfunktion folgt (Infokasten). Daraus ergibt sich das Fluktuations-Dissipations-Theorem als eindeutiger analytischer Zusammenhang. Für einen experimentellen Test des Theorems gilt es, sowohl die freien Fluktuationen als auch die Dissipation unabhängig zu messen und mit den Vorhersagen des Theorems zu vergleichen.

### Grenzen der Gleichgewichts-Thermodynamik

Befindet sich ein System im thermodynamischen Gleichgewicht, ist das Fluktuations-Dissipations-Theorem anwendbar, um aus der reinen Beobachtung der thermischen Fluktuationen etwas über die Viskosität und die elastischen Anteile der Flüssigkeit zu lernen. Diese berührungsfreie Messung ist effizient und einfach und als passive Mikrorheologie bekannt – in Anlehnung an die klassische Rheologie, bei der Verformungen gemessen werden [9]. In der mikroskopischen Welt kann man also auf der Längenskala biologischer Zellen die thermischen Kräfte nutzen, um Fluktuationen zu beobachten, die wiederum Zugang zu den mechanischen Eigenschaften des Materials erlauben.

In aktiven Systemen, in denen beispielsweise molekulare Motoren intrazelluläre Kräfte erzeugen, ist diese elegante Methode nicht direkt anzuwenden. Denn das Fluktuations-Dissipations-Theorem gilt nur dann, wenn ausschließlich die thermische Energie die

Fluktuationen hervorruft. Jede Art von Lebewesen benötigt allerdings Energie zum Überleben und befindet sich daher in der Regel fern vom thermodynamischen Gleichgewicht. Durch die Umwandlung von chemischer in mechanische Energie entstehen kontinuierlich Kräfte, die zusätzlich zu den passiven thermischen Kräften in den zellulären Prozessen wirken. Die aktiven Kräfte sorgen für gerichteten Transport, um beispielsweise Material entlang einer Nervenfasern zu bewegen, und können die beobachtbaren Fluktuationen verstärken.

Dennoch kann die passive Mikrorheologie in Zellen dazu dienen, den Beitrag der aktiven Kräfte zu bestimmen. Zuerst werden die spontanen Fluktuationen exakt ermittelt, indem man die Trajektorie eines Teilchens misst und so die Fluktuationen durch das Leistungsspektrum quantifiziert. Danach gilt es, den dissipativen Anteil der mechanischen Antwortfunktion zu bestimmen. Das Fluktuations-Dissipations-Theorem sagt den thermischen Anteil der Fluktuationen vorher. Sind die beobachteten Fluktuationen größer als der erwartete thermische Anteil, so lässt sich die Differenz als Anteil aktiver Fluktuationen interpretieren.

### Aktive Fluktuationen experimentell messen

Um den dissipativen Teil der mechanischen Antwortfunktion zu ermitteln, übt man eine genau definierte Kraft auf ein System aus und misst die mechanische Antwort in Form der Deformation. Im Labor kommen beispielsweise optische Pinzetten zum Einsatz, um sowohl die Fluktuationen als auch die Antwortfunktion zu bestimmen [4]. Eine optische Pinzette besteht aus einem stark fokussierten Laser, der eine Gradientenkraft auf jedes polarisierbare Teilchen ausübt. Diese

#### FLUKTUATIONS-DISSIPATIONS-THEOREM

Die Dissipation beschreibt man mithilfe der mechanischen Antwortfunktion  $a$ , welche die Deformation  $x(t)$  als Antwort eines Systems auf eine angelegte Kraft  $F(t)$  ausdrückt:

$$x(t) = \int_{-\infty}^t a(t-\tau) F(\tau) d\tau.$$

Am Beispiel einer sinusförmig angelegten Kraft kann man zwei extreme Antworten unterscheiden. Bei einem ideal elastischen Material ist die Deformation nach dem Hookeschen Gesetz exakt in Phase mit der Anregung:

$$x(t) = \frac{1}{k} F(t)$$

mit der Federkonstanten  $k$  (Abb. i). Im ideal viskosen Material ist die Deformation dagegen genau um  $90^\circ$  phasenverschoben:

$$\frac{dx}{dt} = \frac{1}{\gamma} F(t)$$

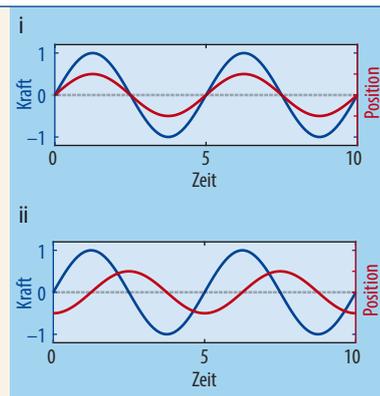
mit dem Reibungskoeffizienten  $\gamma$  (Abb. ii).

Im Frequenzraum vereinfacht das Faltungstheorem den Zusammenhang zwischen Antwort und Kraft zu

$$x(\omega) = a(\omega) \times F(\omega).$$

Hier ist die frequenzabhängige Antwortfunktion eine komplexe Zahl mit einem Realteil, welcher der rein elastischen Antwort  $a(\omega)'$  entspricht, und einem Imaginärteil  $a(\omega)''$ , der die dissipative Antwort beschreibt.

Im Fluktuations-Dissipations-Theorem sind spontane Fluktuationen beispielsweise durch das Leistungsspektrum  $C(\omega)$  beschrieben, das die Fluktuationsamplitude in verschiedenen Frequenzanteilen ausdrückt. Das Leistungsspektrum ergibt sich aus dem Betragsquadrat der Fourier-Transformation der spontanen Fluktuationen eines



Teilchens. Dann liefert das Fluktuations-Dissipations-Theorem mithilfe der thermischen Energie  $k_B T$  eine direkte Beziehung zwischen den Fluktuationen und der Dissipation:

$$C(\omega) = \frac{2k_B T}{\omega} a(\omega)''.$$

Gradientenkraft zieht das polarisierbare Teilchen in den Laserfokus, der es berührungsfrei im Raum fixiert. Eine sinusförmige Bewegung des Laserfokus übt eine oszillierende Kraft mit definierter Antriebsfrequenz und Amplitude auf das gefangene Teilchen aus. Darauf antwortet das Teilchen mit einer Bewegung bei genau dieser Frequenz. Mittels einer interferometrischen Methode lässt sich die Teilchenbewegung mit einer Zeitauflösung von wenigen Mikrosekunden und einer Ortsauflösung im Sub-Nanometerbereich vermessen. Dabei wird der Laser nach der Interaktion mit dem Teilchen über eine Linse auf einen Positionsdetektor gebündelt (Abb. 2). Bei einer rein elastischen Antwort verformt sich das System sofort bei der Kraftanwendung, sodass die oszillierende Kraft und die Position des Teilchens in Phase schwingen. Im Gegensatz dazu hängen bei rein dissipativen Kräften Kraft und Teilchengeschwindigkeit, also die zeitliche Ableitung der Position, zusammen. Daher kommt es in einem rein dissipativen System zu einem Phasenversatz von  $90^\circ$  zwischen Kraft und Position (Infokasten). Bei einer sinusförmigen Kraftanwendung zerlegt man die Bewegung des Teilchens in einen Anteil, der in Phase schwingt, und einen um  $90^\circ$  phasenverschobenen Anteil, um den elastischen und den dissipativen Anteil der Antwort zu messen. Da hier aktiv eine bekannte Kraft auf das System wirkt, ist diese Methode als aktive Mikrorheologie bekannt.

Sobald die Antwortfunktion bestimmt ist, ergeben sich aus demselben interferometrischen Ansatz die spontanen Teilchenfluktuationen und das benötigte Leistungsspektrum. Allerdings muss dafür die Laserleistung so gering sein, dass die Teilchen nicht im Laserfokus gefangen sind, sondern sich frei bewegen können. Vergleicht man nun die gemessene und die erwartete Antwortfunktion, zeigt sich, welchen Anteil der spontanen Fluktuationen die Brownsche Bewegung

erklärt und welcher Anteil durch aktive Kräfteerzeugung entsteht. Jede Abweichung zwischen der gemessenen und der vorhergesagten Antwort zeigt, dass das Fluktuations-Dissipations-Theorem und damit das thermodynamische Gleichgewicht verletzt ist. Aus der Abweichung lässt sich auch ableiten, in welchem Maße dies der Fall ist. Das ermöglicht tiefe Einblicke in die Wirkungsweise molekularer Motoren und anderer aktiver Prozesse.

### Molekulare Motoren unter der Lupe

Ein interessantes System sind unbefruchtete Eizellen der Maus. Das Innere dieser Zellen ist mit einer großen Anzahl von Granule gefüllt (Abb. 3). Diese fluktuieren ständig umher. Mit aktiver Mikrorheologie ist es möglich, zwischen den aktiven, von molekularen Motoren wie Myosin Vb getriebenen Fluktuationen und den rein passiven, Brownschen Fluktuationen zu unterscheiden. Bei niedrigen Frequenzen weichen Messung und Vorhersage deutlich voneinander ab (Abb. 3c). Die Bewegung der Granule in den Mäuse-Eizellen verletzt demnach das Fluktuations-Dissipations-Theorem für diese Zeitskalen, während für hohe Frequenzen die beiden Kurven konvergieren.

Intuitiv lässt sich dies mit der Arbeitsweise molekularer Motoren erklären. Diese üben regelmäßig Kraftstöße aus, wobei eine mittlere Zeit  $\tau$  zwischen aufeinanderfolgenden Kraftstößen vergeht. Beobachtet man das System nur für eine sehr kurze Zeit ( $t \ll \tau$ ), scheint es sich wie ein Prozess im thermodynamischen Gleichgewicht zu entwickeln, da in diesem Zeitraum keine Energie in das System injiziert wird. In längeren Zeiträumen ( $t \gg \tau$ ) wird es zu aktiven Kraftstößen kommen, welche die Gleichgewichts-Thermodynamik verletzen.

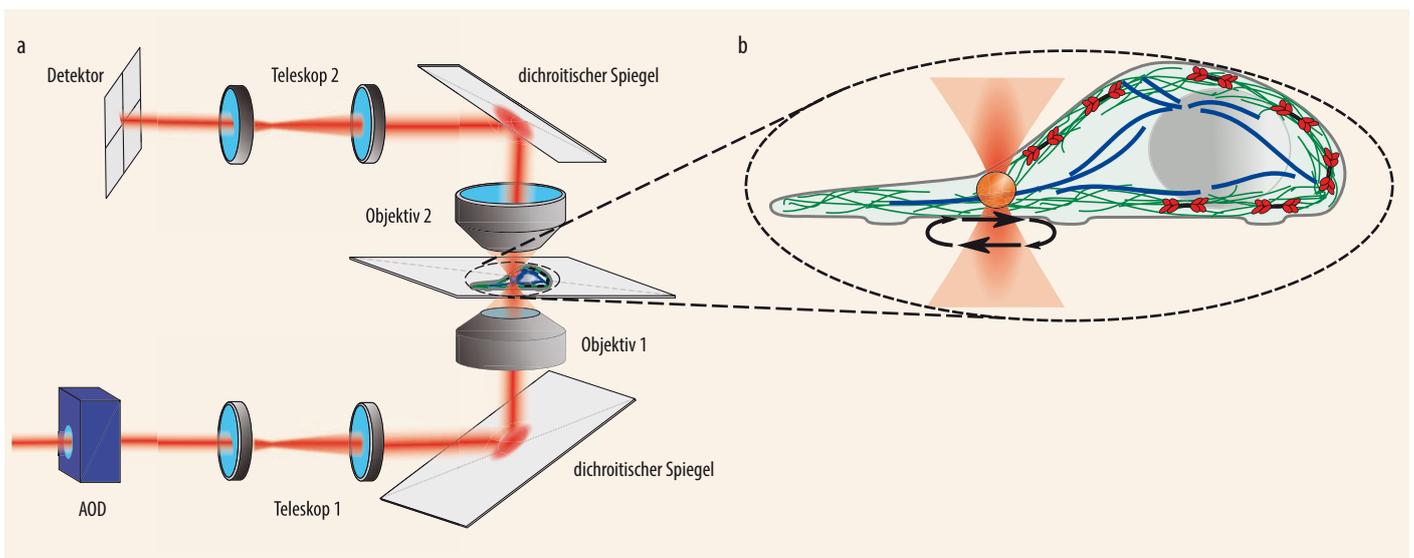
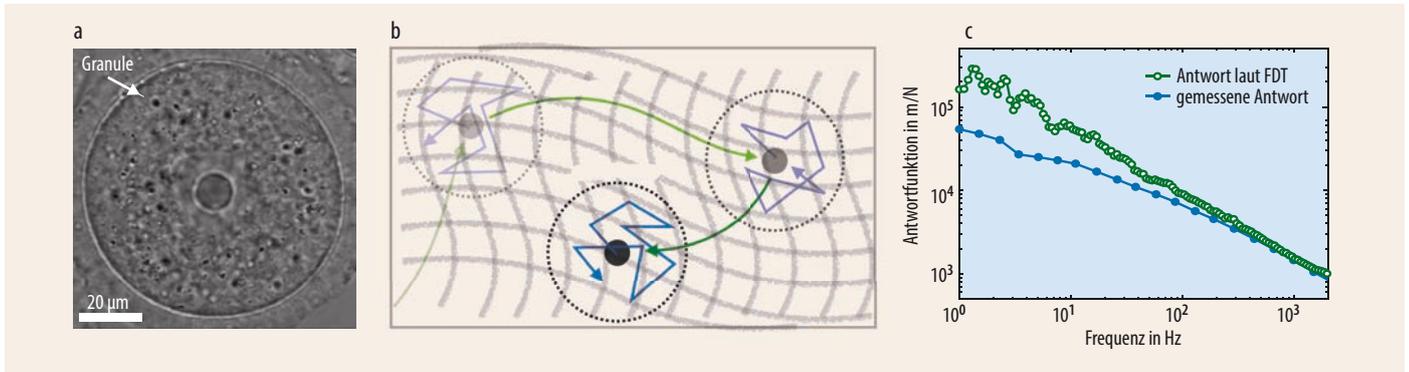


Abb. 2 Optische Pinzetten ermöglichen in Kombination mit interferometrischen Methoden die aktive Mikrorheologie (a). Ein akusto-optischer Deflektor (AOD) kontrolliert einen infraroten

Laser (rot), der durch ein Teleskop und einen dichroitischen Spiegel das Objektiv eines Mikroskops erreicht. Dort findet eine Wechselwirkung mit der Zelle und ihren Bestandteilen

statt (b). Anschließend sammelt ein zweites Objektiv das Licht und lenkt es über einen analogen Aufbau aus Spiegel und Teleskop auf eine Vierquadrantendiode zur Detektion.



**Abb. 3** Auch in Eizellen von Mäusen gibt es Nichtgleichgewichts-Prozesse. Die Eizelle ist mit Granulen gefüllt, an deren Oberfläche molekulare Motoren positioniert sind (a). Diese üben regelmäßig Kraftstöße auf die Granule aus,

indem sie an dem umgebenden Zellskelett ziehen. So überlagern sich rein thermische Fluktuationen (b, blau) und aktive (grün) Bewegungen. Vergleicht man nun die mit aktiver Mikrorheologie gemessene Antwortfunktion

mit der Vorhersage aus dem Fluktuations-Dissipations-Theorem, kommt es zu Abweichungen (c). Daraus lassen sich Parameter der molekularen Motoren wie die im Mittel wirkende Kraft bestimmen.

Die Messungen spiegeln genau dieses Verhalten wider: Für kurze Zeitskalen, also hohe Frequenzen, gibt es keine Differenz zwischen der aktiv gemessenen und der vorhergesagten Antwortfunktion. Bei längeren Zeitskalen, also niedrigen Frequenzen, driften Messung und Vorhersage dagegen deutlich auseinander. Solche aktiven Prozesse lassen sich analytisch mit einer Bewegungsgleichung beschreiben, die im Wesentlichen einer modifizierten Langevin-Gleichung entspricht. Klassische Langevin-Gleichungen sind stochastische Bewegungsgleichungen [10], wobei zu den typischen Kräften, beispielsweise elastische Kräfte, Reibung oder Trägheit, eine zufällig fluktuierende Kraft addiert wird. Diese beschreibt die thermisch hervorgerufenen Stöße der Brownschen Bewegung in Form von weißem Rauschen, welches nur durch Mittelwert und Varianz definiert ist. Die aktiven Prozesse lassen sich durch eine weitere fluktuierende Kraft in Form eines additiven Terms einführen. Dabei sind die statistischen Eigenschaften dieses zweiten Zufallsprozesses für die Modellierung entscheidend. Einer der einfachsten, aber doch weitreichenden Zufallsprozesse ist das sogenannte Telegraphen- oder Popcornrauschen. Solche Rauschprozesse erzeugen zufällig kurze Impulse, die an das Morsen in alten Westernfilmen oder an die Geräusche bei der Zubereitung von Popcorn erinnern. Die wesentliche Größe ist hier die mittlere Zeit zwischen den „Pops“ des „Corn“, welche gerade der oben eingeführten Zeit  $\tau$  entspricht.

Die Parameter dieser analytischen Funktion werden an die experimentell ermittelten Fluktuationen sowie an die Antwortfunktion angefitet, um die Charakteristika der aktiven Stoßprozesse und damit der molekularen Motoren zu bestimmen. Die Kombination von theoretischer Modellierung und Messung ermöglicht es, die molekularen Eigenschaften des aktiven Prozesses als eine Quelle der Fluktuationen präzise vorherzusagen. Im Fall der Eizellen gelang es, die im Mittel wirkende Kraft, die Zeitskala eines Kraftstoßes und die Geschwindigkeit eines molekularen Motors zu bestimmen. Die vorhergesagten molekularen Eigenschaften entsprechen denen, die aus Einzelmolekülmessungen

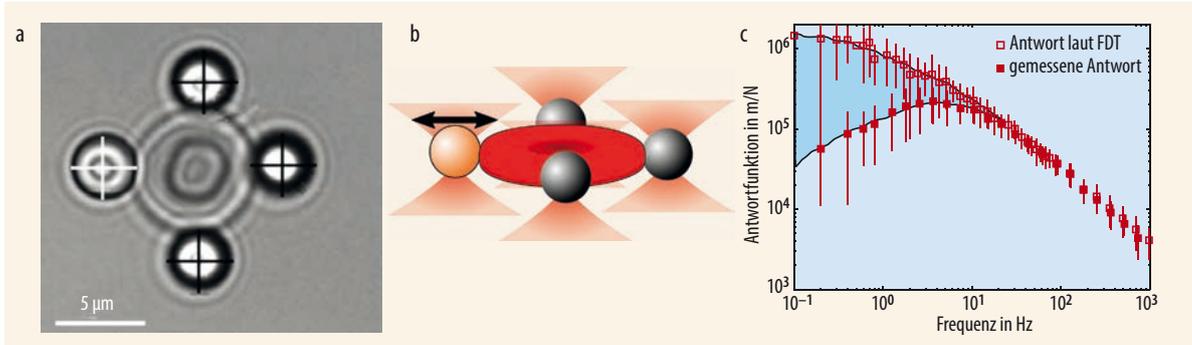
bekannt sind. Das bestätigt quantitativ die aufgestellte Theorie und die generelle Vorgehensweise [11].

Die beschriebenen Experimente haben deutlich gezeigt, dass das präzise Vermessen der spontanen Bewegung und der mechanischen Eigenschaften zellulärer Komponenten dazu dienen kann, sowohl die aktiven Kräfte direkt zu quantifizieren als auch durch geeignete Modellierung molekulare Parameter zu extrahieren.

### Die aktive Fluktuation der Blutzellen

Ein weiteres interessantes experimentelles System stellen rote Blutzellen (Erythrozyten) dar. Bei ihrem Weg durch den Körper müssen sie regelmäßig sehr enge kapillare Blutgefäße passieren, deren Durchmesser nur einen Bruchteil der Größe einer roten Blutzelle beträgt. Um diese Engstellen zu überwinden, sind Erythrozyten extrem weich und verformbar. Die geringe mechanische Steifheit sorgt auch dafür, dass die Zellmembran der Erythrozyten kontinuierlich fluktuiert, was sich schon vor über hundert Jahren mit einfachen Mikroskopen beobachten ließ. Klassisch galten diese Fluktuationen als thermisch angeregte Prozesse. Allerdings belegen experimentelle Resultate der letzten zwanzig Jahre, dass auch aktive Prozesse die Ursache der Fluktuationen sein könnten. Der Test mithilfe des Fluktuations-Dissipations-Theorems zeigte vor kurzem, inwieweit Brownsche Bewegung und ein aktiver Prozess zu den Membranfluktuationen beitragen [12]. Für diese Experimente wurden mehrere Polystyrol-Kügelchen als Griffe an die Zelle geklebt, um einerseits kontrolliert Kräfte auf die Zellen auszuüben und andererseits die spontanen Fluktuationen zu messen (Abb. 4). Auf kurzen Zeitskalen (< 100 ms) beschreibt eine passive, rein thermische Anregung die Fluktuationen perfekt, während für längere Zeitskalen eine aktive Komponente vorhanden sein muss.

Eine ähnliche Modellierung wie im Beispiel der Mäuse-Eizellen erlaubt es auch hier, die wesentlichen Eigenschaften der kraftgenerierenden Proteine zu bestimmen. Eine modifizierte Langevin-Gleichung



**Abb. 4** Um Erythrozyten zu untersuchen, werden vier Plastik­kugelchen an deren Membran geklebt (a). Anschließend fängt die optische Falle die Kugelchen und damit die Zelle ein. Eine oszillierende Kraft (b, Pfeil) bewegt die Probenku-

gel (orange) im Laserfokus (rötlich) und wirkt auf die Blutzelle (rot). Um das Leistungsspektrum zu ermitteln, werden die spontanen Fluktuationen der Probenkugel bestimmt. Die direkt gemessene Antwortfunktion fällt bei niedrigen

Frequenzen geringer aus als nach dem Fluktuations-Dissipations-Theorem erwartet (c): Die Gleichgewichts-Thermodynamik ist auch in diesem System teilweise verletzt.

bezieht die Eigenschaften der Zellmembrane mit ein. Das resultierende Modell reproduziert die experimentellen Daten sehr gut und liefert gleichzeitig präzise Vorhersagen für die Charakteristika des noch unbekannt zugrundeliegenden Prozesses: Die Zeitskala zwischen den Kraftstößen beträgt rund 150 ms. In jedem Moment sind durchschnittlich 17 Prozent dieser unbekannt Moleküle aktiv [12]. Damit lässt sich nun gezielt nach dem treibenden Molekül suchen.

Diese beeindruckende Flexibilität der biologischen Zellen nachzubauen und technisch zu nutzen ist ein großes Ziel vieler aktueller Forschungsprogramme. Dabei ist es zum einen vielleicht frustrierend zu wissen, dass die Natur dies bereits in jedem von uns millionenfach realisiert hat. Zum anderen zeigt es uns aber auch, dass diese Ziele nicht zu hoch gesteckt sind. Das tiefe Verständnis der Mechanismen der Evolution könnte so wieder einmal den Anstoß zu neuen Errungenschaften geben.

### Warum die Natur lieber schüttelt als rührt

Allerdings stellt sich immer noch die Frage, warum die Evolution Systeme hervorgebracht hat, die ungerichtete und zufällige Fluktuationen erzeugen, die weder in gerichtetem Transport noch in nutzbarer Krafterzeugung münden. Eine mögliche Erklärung könnte die resultierende erhöhte Beweglichkeit durch aktiv getriebene Fluktuationen sein. Durch sie kann ein System die Effizienz der Diffusion erhöhen, ohne die Temperatur oder die Viskosität zu verändern. Gerade die Viskosität der hochgradig gepackten biologischen Systeme ist ein wesentliches Problem für eine effiziente Diffusion größerer Objekte. Des Weiteren hilft die kontinuierliche Bewegung im Zellinneren, mögliche mechanische Blockaden aufzulösen. Solche Blockaden können zum Beispiel entstehen, wenn sich ein Transportvesikel auf seinem Weg durch die Zelle mit anderen Komponenten verhakt. Die beschriebenen aktiven Fluktuationen könnten solche Blockaden lösen, indem sie das System zusätzlich „schütteln“, statt es in einem Rührprozess kontrolliert zu durchmischen.

Ein weiterer Effekt der aktiven Fluktuation ist ihr systematischer Einfluss auf die Materialeigenschaften der Zelle. Die aktiven Fluktuationen führen unter Umständen dazu, dass Zellen ihre mechanischen Eigenschaften schnell zwischen flüssigem und gelartigem Verhalten wechseln. Dies ist zum Beispiel für metastasierende Krebszellen oder für Zellen des Immunsystems wichtig, um sich durch das mechanisch heterogene Gewebe des Körpers zu bewegen.

### Literatur

- [1] R. Brown, Philos. Mag. Ser. 2 (4), 161 (1828)
- [2] A. Einstein, Ann. Phys. **322**, 549 (1905)
- [3] M. Schliwa und G. Woehlke, Nature **422**, 759 (2003)
- [4] W. W. Ahmed, É. Fodor und T. Betz, Biochim. Biophys. Acta **1853**, 3083 (2015)
- [5] E. Frey und K. Kroy, Ann. Phys. **14**, 20 (2005)
- [6] F. Jülicher et al., Phys. Rep. **449**, 3 (2007)
- [7] M. C. Marchetti et al., Rev. Mod. Phys. **85**, 1143 (2013)
- [8] R. Kubo, Rep. Prog. Phys. **29**, 255 (1966)
- [9] T. M. Squires und T. G. Mason, Annu. Rev. Fluid Mech. **42**, 413 (2010)
- [10] L. Cohen, in: Mathematical Analysis, Probability and Applications – Plenary Lectures, Springer, Cham (2015), S. 1
- [11] W. W. Ahmed et al., arXiv:1510.08299 (2015)
- [12] H. Turlier et al., Nat. Phys. **12**, 513 (2016)

### DER AUTOR

**Timo Betz** (FV Biologische Physik) studierte Physik an der Universität Würzburg. Während eines einjährigen Studienaufenthalts in Austin, Texas, lernte er die Biophysik kennen und untersucht bis heute, wie biologische Systeme ihre physikalischen Eigenschaften kontrollieren und manipulieren können. Nach der Promotion in Leipzig und einem Postdoc-Aufenthalt am Institut Curie in Paris erhielt er 2011 eine Festanstellung beim französischen CNRS. 2015 wechselte er als Gruppenleiter an die Universität Münster, wo er seit 2016 Professor für Zellmechanik ist. Falls ihm seine Forschung Zeit lässt, unternimmt er lange Ausflüge mit seiner Familie oder gibt als Drummer in seiner Band den Takt an.

