

Schlagkräftiger Mikroantrieb

Die peitschende Bewegung langer Zellfortsätze lässt Zellen zielgerichtet schwimmen und pumpt Flüssigkeiten im Körper.

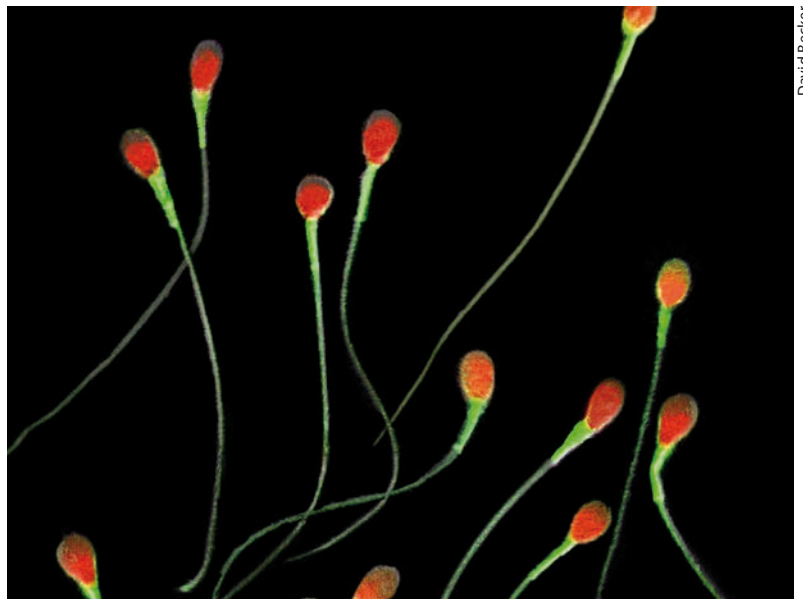
Benjamin M. Friedrich

Zilien und Geißeln sind ein Bestseller der Natur und finden sich als langgestreckte Fortsätze auf der Oberfläche einer Vielzahl von Zellen, beispielsweise Spermien, Schleimhaut- und Sinneszellen. Das peitschende Schlagen der Zilien ermöglicht es den Zellen z. B., gezielt zu navigieren. An Zilien lassen sich modellhaft grundlegende Prozesse der Physik des Lebens verstehen, darunter Selbstorganisation, Nano-Biomechanik und aktive Prozesse fern des thermischen Gleichgewichts.

Zilien und Geißeln sind lange, dünne Strukturen auf der Oberfläche von Zellen und schlagen wie mikroskopische Peitschen mit einer Frequenz von bis zu 100 Hz. Dadurch setzen sie die umgebende Flüssigkeit in Bewegung, sodass Zellen darin schwimmen können (z. B. Spermien) oder Flüssigkeiten gepumpt werden (z. B. Schleim in den Atemwegen). Außerdem bestimmen gebrochene Symmetrien im Zilienschlag während der Embryonalentwicklung die Asymmetrie des späteren Körperbaus. Auch Pflanzenzellen besitzen Zilien. Grünalgen dienen beispielsweise als Modellorganismus, um die Physik des Zilienschlages zu verstehen, einschließlich emergenter Phänomene wie der Synchronisation mehrerer Zilien.

Ein Wort zur Terminologie: Die Unterscheidung in Zilien und Geißeln ist historisch bedingt und betrifft hauptsächlich die Länge dieser Fortsätze – Zilien sind kurze Geißeln. Beide unterscheiden sich in Aufbau und Funktionsmechanismus jedoch grundlegend von den ebenfalls Geißeln genannten Zellfortsätzen einiger Bakterien. Um Verwechslungen zu vermeiden, kommt im Folgenden nur der Begriff Zilium vor – stellvertretend für die Zellfortsätze nicht-bakterieller (also eukaryotischer) Zellen.

Im Innern eines Ziliums befindet sich ein regelmäßiges Zellskelettgerüst, das Axoneme (Abb. 1). Darauf reihen sich zehntausende molekulare Motoren in regelmäßigen Abständen auf. Das Axoneme ist bei allen Arten, vom einfachen Einzeller über Pflanzen bis hin zum Menschen, im Wesentlichen gleich aufgebaut. Neun biegsame Biopolymere bilden eine zylinderförmige Struktur mit einem Durchmesser von etwa $0,2\ \mu\text{m}$. An diesen „doublet microtubuli“ sind die molekularen Motoren (Dyneine) verankert. Darüber hinaus sorgen hunderte weitere Proteintypen im Axoneme für Stabilität und Elastizität.



David Becker

Der lange Zellfortsatz von Spermien wird Zilium genannt (grün). Dieses schlägt wie eine mikroskopisch kleine Peitsche und treibt so das Spermium an.

Die molekularen Motoren wandeln chemische Energie in mechanische Arbeit um: Jedes Dynein arbeitet als Nanomotor. Molekulare Motoren finden sich auch außerhalb von Zilien und bestimmen die vielfältigen Bewegungen auf zellulärer Skala, z. B. wenn sich eine Muskelzelle zusammenzieht oder wenn bei der Zellteilung je eine Kopie des Erbguts auf die zwei Tochterzellen verteilt wird. Im Zilium lässt sich das Zusammenspiel von Motoren besonders gut beobachten: Einerseits ist die Anzahl und geometrische Anordnung der Motoren genau bekannt. Andererseits

KOMPAKT

- Zilien sind lange, dünne Zellfortsätze, die sich mittels molekularer Motoren aktiv biegen und auf mikroskopischer Skala Flüssigkeit in Bewegung setzen.
- Biologische Zellen schwimmen und navigieren mit Zilien, indem sie den Zilienschlag gezielt verändern.
- Mehrere Zilien können ihre Schlagfrequenz synchronisieren, beispielsweise durch hydrodynamische oder mechanische Wechselwirkungen.
- Zilien repräsentieren ein Modellsystem für selbstorganisierte Dynamik in der Biologie, das sich durch die Kombination von Experiment und Theorie quantitativ verstehen lässt.

Dr. Benjamin M. Friedrich, cfaed, TU Dresden, Mommsenstr. 15, 01069 Dresden

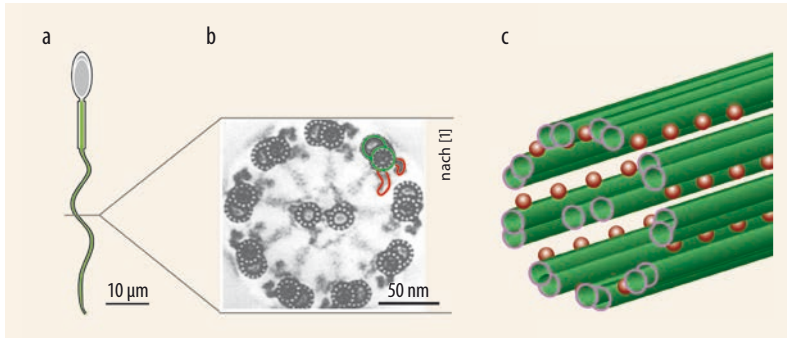


Abb. 1 Die Zilien aller nicht-bakteriellen Zellen besitzen den gleichen, regelmäßigen Aufbau. Im Innern befindet sich ein zylinderförmiges Zellskeletggerüst, das Axoneme (a). Es besteht aus neun Biopolymeren, die im Kreis angeordnet sind (b, grün). Dazwischen sind in regelmäßigen Abständen, wie in der schematischen Ansicht gezeigt (c), molekulare Motoren verankert (rot).

erzeugt die Bewegung des Ziliums in einer Flüssigkeit hydrodynamische Reibungskräfte, die entlang des Ziliums wirken. Diese Reibungskräfte lassen sich präzise berechnen und erlauben es, die aktiven Kräfte der molekularen Motoren abzuschätzen.

Molekulare Motoren lassen Zilien schlagen

Die periodische Bewegung des Ziliums verrichtet Arbeit an der umgebenden Flüssigkeit. Die Leistung eines einzelnen Ziliums beträgt dabei zwischen 10 und 100 Femtowatt, sodass die Leistung von etwa 10^{15} Zilien derjenigen einer Glühbirne entspricht. Diese Leistungsabgabe des Ziliums erfordert eine konstante Zufuhr von Energie, in diesem Fall in Form von chemischer Energie des universellen biologischen Brennstoffs ATP (Adenosintriphosphat). Im Beisein von ATP durchläuft jeder molekulare Motor chemomechanische Zyklen. Dabei bindet in jedem Zyklus genau ein ATP-Molekül an einen Motor. Bei der Hydrolyse spaltet vom ATP-Molekül eine Phosphatgruppe ab, sodass ADP (Adenosindiphosphat) entsteht und eine chemische Energie von ungefähr 10^{-19} J freigesetzt wird – das entspricht etwa $25 k_B T$. Die frei werdende Energie bewirkt, dass sich die Konformation

des Motormoleküls, also seine dreidimensionale Form, verändert. Das führt zu einer gerichteten Bewegung des Motorarms um mehrere Nanometer, wobei Kräfte von einigen Pikonewton auftreten, die der Motor auf die Biopolymere überträgt. Nach diesem Arbeitsschritt löst sich das ADP-Molekül, und der Zyklus kann von Neuem beginnen.

In einem Zilium von 50 µm Länge arbeiten etwa 80 000 molekulare Motoren zusammen wie Ruderer in einer Galeere. Die kollektive Dynamik dieser Motoren erzeugt fortlaufende Biegewellen, welche entlang des gesamten Ziliums propagieren. Dabei biegt sich ein Abschnitt des Ziliums abwechselnd von der einen in die andere Richtung, sodass eine periodische Bewegung entsteht. Der Mechanismus, der dem Zilienschlag zugrundeliegt, zeigt sich am einfachsten in einer idealisierten, zweidimensionalen Geometrie (Abb. 2). Sind die Motoren auf einer Seite des Axonemes aktiv, verschieben sie hier die benachbarten Mikrotubuli relativ zueinander [2]. Weil die Mikrotubuli am unteren Ende miteinander verbunden sind, ist dieses Verschieben nicht ungehindert möglich, sondern resultiert in einer Biegung des Axonemes. Sind nun die Motoren auf beiden Seiten des Axonemes abwechselnd aktiv, kommt es zu einer periodischen Bewegung. Dabei ist die Aktivität der Motoren selbstorganisiert, weil die geometrische Deformation des Axonemes verzögert auf die Aktivität der Motoren einwirkt. Allerdings ist noch nicht geklärt, welche geometrische Deformation des Axonemes entscheidend ist. Infrage kommen die lokale Krümmung der Biopolymere, deren relative Verschiebung zueinander oder ihr Abstand [3]. Unabhängig von der Ursache entstehen durch diese Rückkopplungsschleife spontane Oszillationen, die als fortlaufende Welle entlang des Axonemes wandern. Das lässt sich durch ein mittlerweile klassisches Experiment belegen [4], bei dem intakte Axoneme mitsamt ihren molekularen Motoren aus Zilien extrahiert wurden. In Lösungen beginnen diese isolierten Axoneme regelmäßig zu schlagen, sobald ATP-Moleküle hinzugefügt werden. Der Zilienschlag bedarf also nicht der Steuerung durch die Zelle als externen Taktgeber. Gleichwohl können zelluläre Signale die Form des Zilienschlages verändern und dynamisch kontrollieren, was für die Navigation zellulärer Schwimmer von entscheidender Bedeutung ist.

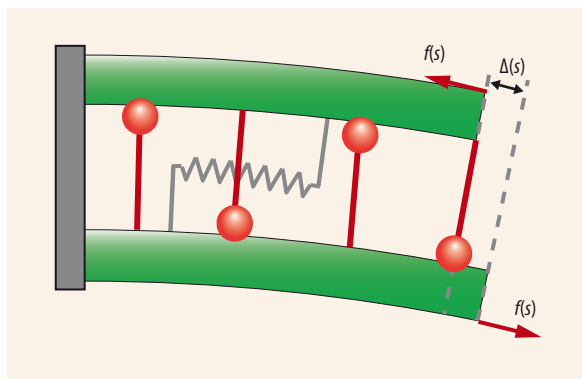


Abb. 2 Aktive molekulare Motoren (rot) üben zwischen zwei Polymeren (grün) Scherkräfte aus, welche die beiden Polymere gegeneinander verschieben. Elastische Verbindungen (grau) schränken die Verschiebung ein, sodass sich das Axoneme biegt. Die Kraftdichte $f(s)$ entlang des Ziliums bestimmt die lokale Verschiebung $\Delta(s)$.

Im Kollektiv oszillieren

Präzise Messungen des Zilienschlages zeigten zusätzlich zur periodischen Bewegung kleine, aber signifikante Fluktuationen in der Geschwindigkeit der Biegewellen [5]. Der Zilienschlag entspricht einem verrauschten Oszillator mit einem Qualitätsfaktor $Q \approx 40$, d. h. nach 40 Schlagperioden ist die Phase des Zilienschlages bezüglich ihres Anfangswerts unkorreliert. Diese Fluktuationen entstehen, weil jeder einzelne molekulare Motor im Zilium eine stochastische Nanomaschine ist. In einem Motorzyklus betragen die

Energiedifferenzen der Übergänge zwischen einzelnen Motorzuständen nur wenige $k_B T$ und bewegen sich damit in derselben Größenordnung wie thermische Fluktuationen. Die Dynamik eines einzelnen Motors ist deshalb hochgradig stochastisch. Die gemessenen Fluktuationen lassen sich aber im Rahmen eines einfachen Modells für die kollektive Dynamik von gekoppelten molekularen Motoren erklären. In einem Ensemble von N Motoren ergibt sich ein Skalierungsgesetz $Q \sim 1/N$ für den Qualitätsfaktor spontaner Motoroszillationen, das mit den Messungen im Einklang steht. Demnach führt erst die kollektive Dynamik vieler Motoren zu einer regelmäßigen Bewegung.

Chiralität über Größenordnungen propagieren

Eine besondere Eigenschaft im Aufbau des Axonemes ist dessen chirale Asymmetrie, d. h. die Struktur des Axonemes unterscheidet sich von der seines Spiegelbilds. Eine Folge dieser chiralen Struktur ist die asymmetrische Krafterzeugung im Axoneme, die wiederum dreidimensionale Schlagmuster der Zilien hervorruft. Außerdem führt die Chiralität zur Differenzierung der linken und rechten Körperseite während der Embryonalentwicklung. Sowohl die Kopf-Schwanz-Körperachse als auch die Bauch-Rücken-Achse werden bereits in sehr frühen Entwicklungsstadien durch externe Signale oder spontane Symmetriebrechung festgelegt. Der frühe Embryo ist jedoch noch spiegelsymmetrisch aufgebaut – die linke und rechte Körperhälfte sind identisch. Experimente an Mäusen zeigten, dass sich spezielle Zilien (so genannte „nodal cilia“) zunächst entlang der Kopf-Schwanz-Körperachse ausrichten und dann durch ihr chirales Schlagmuster einen Flüssigkeitsstrom senkrecht zu dieser Achse, also von rechts nach links, erzeugen. Dieser Flüssigkeitsstrom unterscheidet dann eine linke und eine rechte Körperseite [6], sodass beispielsweise das Herz auf der linken Körperseite entsteht. Sind die „nodal cilia“ in ihrer Funktion gestört, werden die Körperseiten zufällig festgelegt, einschließlich der Anordnung der Organe. Dieses Phänomen ist als „situs inversus“ bekannt.

Die Asymmetrie des Körperbauplans beruht demnach auf der gebrochenen Spiegelsymmetrie des Zilienschlags, die wiederum durch die Chiralität der Eiweiße, aus denen das Axoneme aufgebaut ist, entsteht. Die Homochiralität pflanzt sich also von der Längenskala des Erbguts und der Eiweiße (10 Nanometer) über acht Größenordnungen bis hin zum Organismus fort (1 Meter).

Chemische Botenstoffe detektieren

Zilien dienen bei vielen Zellen zusätzlich als „chemische Antenne“. Gewebezellen besitzen nicht-bewegliche Zilien, die chemische Positionssignale während der Embryonalentwicklung auslesen. In unseren Sinnesorganen detektieren modifizierte Zilien Licht

sowie chemische und mechanische Stimuli. Das schlagende Zilium von Spermien reagiert auf chemische Botenstoffe, die von der Eizelle abgegeben werden. Dazu ist dessen Oberfläche dicht mit Rezeptormolekülen besetzt. Signalmoleküle aus der umgebenden Flüssigkeit diffundieren zu diesen Rezeptoren und werden gebunden. Bereits wenige dieser Moleküle aktivieren ein Signalsystem innerhalb der Zelle.

Die langgestreckte Geometrie des Ziliums macht es als chemischen Sensor besonders gut geeignet. Der Strom von Signalmolekülen J , die aus der Lösung zur Oberfläche des Ziliums diffundieren, ist nicht proportional zur Oberfläche, sondern zur längsten Ausdehnung L dieser Oberfläche, in diesem Fall der Länge des Ziliums. Aus Dimensionsgründen folgt $J \sim c \cdot D \cdot L$ mit der extrazellulären Konzentration der Signalmoleküle c (in Einheiten eines inversen Volumens) und dem Diffusionskoeffizient D der Signalmoleküle. Der Durchmesser des Ziliums beeinflusst den Diffusionsstrom J lediglich als kleine logarithmische Korrektur.

Mit dem Diffusionsstrom J zur Oberfläche des Ziliums lässt sich abschätzen, wie viele Signalmoleküle pro Zeiteinheit an Rezeptoren binden. Bereits eine geringe Bedeckung mit Rezeptoren reicht aus, damit der Großteil der Moleküle, die zur Oberfläche diffundieren, an einen Rezeptor bindet [7]. Anschaulich ist dies wie folgt erklären: Jedes diffundierende Signalmolekül beschreibt eine Brownsche Trajektorie im dreidimensionalen Raum. Hat eine Trajektorie durch Zufall die Oberfläche des Ziliums erreicht, so exploriert sie diese engmaschig, und die Wahrscheinlichkeit für das Signalmolekül, auf einen Rezeptor zu treffen, ist hoch. Diese Wahrscheinlichkeit geht gegen eins, sobald das Produkt $N \cdot a$ aus der Anzahl N der Rezeptoren und deren Durchmesser a die Länge des Ziliums übersteigt. Ein Verhältnis von Längen charakterisiert also die Lösung des Diffusionsproblems.

Sobald ein Signalmolekül durch ein Rezeptormolekül gebunden ist, wird der entsprechende Rezeptor aktiviert und synthetisiert z. B. sekundäre Signalmoleküle im Innern der Zelle. Das geringe Volumen des Ziliums von nur wenigen Femtolitern impliziert, dass bereits wenige sekundäre Signalmoleküle ausreichen, um intrazelluläre Konzentrationen von mehreren Nanomolar zu erzeugen. Das genügt, um nachgeschaltete Signalprozesse wie das Öffnen von Ionenkanälen in der Zellmembran zu steuern. Die Geometrie des Ziliums ist also optimal an dessen Zusatzaufgabe als chemische Antenne angepasst.

Bei kleinen Reynolds-Zahlen schwimmen

Schlagende Zilien erlauben es Zellen, in Flüssigkeiten mit Geschwindigkeiten von 10 bis 100 $\mu\text{m/s}$ zu schwimmen, wobei Trägheitskräfte dominieren [8, 9]. In der makroskopischen Welt entspricht diese Situation etwa dem Schwimmen in Sirup. Allgemein skalieren Trägheitskräfte, die sich aus der Beschleunigung der umgebenden Flüssigkeit ergeben, wie $\rho \cdot (L \cdot \omega_0)^2$, wobei ρ die

Dichte der Flüssigkeit, L die Größe des Mikroschwimmers und ω_0 die Frequenz des Zilienschlages sind. Reibungskräfte skalieren dagegen wie $\eta \cdot L \cdot \omega_0$ mit der dynamischen Viskosität der Flüssigkeit η . Die dimensionslose Reynolds-Zahl Re ist definiert als das Verhältnis aus Trägheitskräften und viskosen Reibungskräften:

$$Re = \frac{\rho \cdot L \cdot \omega_0}{\eta}$$

In der Strömungsmechanik spielen dimensionslose Größen wie die Reynolds-Zahl eine wichtige Rolle. Sie erlauben es, Experimente zu vergleichen, die auf ganz unterschiedlichen Größenskalen stattfinden. So führen Ingenieure z. B. in Strömungskanälen Experimente mit verkleinerten Modellen bei gleicher Reynolds-Zahl durch. Für Mikroschwimmer betragen typische Werte für die Reynolds-Zahl zwischen 0,01 und 0,1, sodass Trägheitseffekte vernachlässigt werden können und keine Turbulenz auftritt.

Hydrodynamische Rechnungen für Mikroschwimmer werden deshalb häufig im Grenzfall $Re = 0$ durchgeführt. Dann entfallen alle nichtlinearen Terme in der Navier-Stokes-Gleichung, welche die Hydrodynamik gewöhnlicher Flüssigkeiten beschreibt. Stattdessen ergibt sich die Hydrodynamik aus der linearen Stokes-Gleichung

$$0 = -\nabla p + \eta \nabla^2 \mathbf{v}$$

mit dem hydrostatischen Druckfeld in der Flüssigkeit $p(x)$ und dem Strömungsfeld $\mathbf{v}(x)$. Daraus kann die Bewegung eines Mikroschwimmers berechnet werden.

Der Schwimmer übt über seine Oberfläche Kräfte auf die umgebende Flüssigkeit aus. Die Summe dieser Kräfte ist jedoch Null, weil nach dem dritten Newtonschen Gesetz ein Schwimmer, auf den keine äußeren Kräfte wirken, auch keine Gesamtkraft auf die Flüssigkeit ausüben kann. Daher müssen sich die hydrodynamischen Reibungskräfte aus der aktiven Formänderung des Schwimmers und die Reibungskräfte aus der Fortbewegung genau aufheben. Daraus lässt sich die Schwimmgeschwindigkeit selbstkonsistent berechnen, und es ergibt sich ein komplexes Strömungsfeld um einen Mikroschwimmer (Abb. 3).

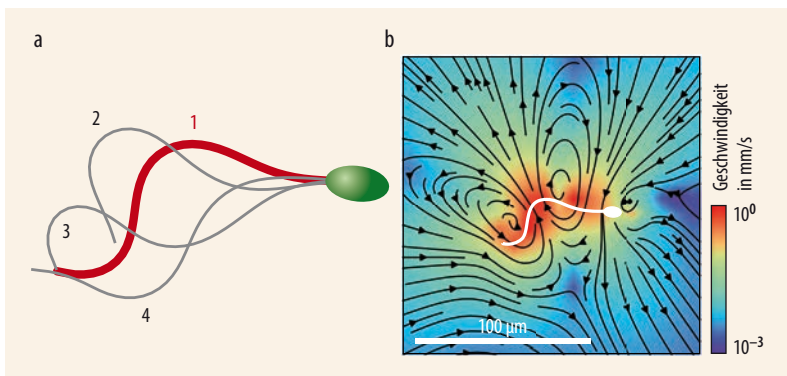


Abb. 3 Das periodische Schlagen ihres Ziliiums ermöglicht es Spermien, bei kleinen Reynolds-Zahlen zu schwimmen (a). Dabei entsteht ein komplexes Strömungsfeld um das Spermium (b). Die Farbe zeigt die absolute Strömungsgeschwindigkeit, Pfeile geben die Richtung an.

Die Linearität der Stokes-Gleichung hat wichtige Implikationen. So weisen ihre Lösungen eine raumzeitliche Symmetrie auf, die der natürlichen Intuition zuwiderläuft, wie Edward Purcell anschaulich in einem populären Artikel beschreibt [10]. So ist z. B. die zurückgelegte Schwimmstrecke eines Mikroschwimmers unabhängig von der Geschwindigkeit seiner Schwimmbewegung. Eine so genannte reziproke Schwimmbewegung mit Zeit-Umkehr-Symmetrie führt zwar zu einer periodischen Bewegung des gesamten Schwimmers, doch nach einem vollem Zyklus ist der Schwimmer wieder an seinen Ausgangspunkt zurückgekehrt. Beispiel für eine solche reziproke Schwimmbewegung wäre ein Zilienschlag in Form einer stehenden Welle.

Geoffrey Taylor zeigte erstmalig, wie Schwimmen allein mit viskosen Kräften möglich ist [11]. Eine fortlaufende Welle mit Amplitude A , die in guter Näherung das Schlagmuster vieler Mikroschwimmer beschreibt, kann als Überlagerung zweier stehender Wellen mit einer Phasenverschiebung geschrieben werden. Während die einzelnen stehenden Wellen keine Fortbewegung erzeugen, führen nichtlineare Kopplungsterme bei ihrer Überlagerung zu einer resultierenden Schwimmgeschwindigkeit. Die nach einer Periode effektiv zurückgelegte Wegstrecke Δx skaliert wie das Quadrat der Amplitude der Biegewellen: $\Delta x \sim A^2$. Schwimmen bei kleinen Reynolds-Zahlen ist ein Effekt zweiter Ordnung. Die Schwimmgeschwindigkeit v skaliert mit dem Quadrat der Amplitude und der Frequenz des Zilienschlages: $v \sim A^2 \omega_0$.

Für vorgegebene Schlagmuster kann die Schwimmbewegung exakt berechnet werden. Dabei zeigt sich, dass bereits kleine Variationen im Schlagmuster den Schwimmpfad substantiell verändern. Dies ermöglicht es zellulären Schwimmern, präzise zu navigieren.

Zielgerichtete Navigation

Damit Spermien zielgerichtet den Weg zum Ei finden, regulieren sie dynamisch ihren Zilienschlag als Reaktion auf chemische Signalmoleküle. Dadurch orientieren sie sich entlang von Konzentrationsgradienten – sie bedienen sich eines Gradienten-Suchverfahrens, um das Ei zu finden.

Diese als Chemotaxis bekannte Navigationsstrategie ist bei Säugetierspermien nur unzureichend verstanden, in Modellorganismen wie Seeigeln und anderen wirbellosen Tieren im Ozean jedoch aufgeklärt. Um einen Konzentrationsgradienten zu messen, bestimmen die Zellen die Konzentration der Signalmoleküle an verschiedenen Positionen im Raum. Dazu schwimmen beispielsweise Spermien entlang von Schraubenspiralen, was ihnen durch ihren asymmetrischen Antrieb möglich ist (Abb. 4). In einem externen Konzentrationsgradienten oszilliert dann das Konzentrationssignal gerade mit der Frequenz der Helixbewegung. Räumliche Informationen über die Richtung des Konzentrationsgradienten sind in der Phase dieser zeitlichen Oszilla-

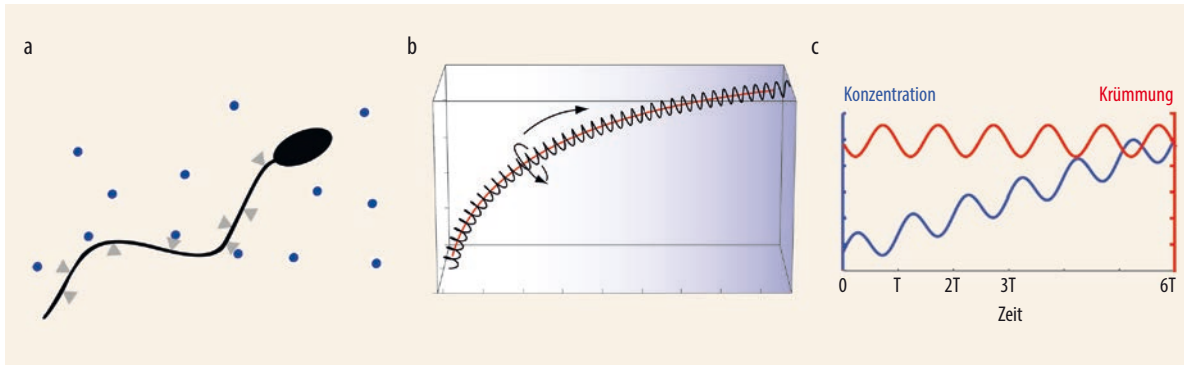


Abb. 4 Bei vielen Zellen sind Zilien nicht nur Antrieb, sondern zugleich chemische Antenne. Beispielsweise detektiert das Zilium von Spermien Signalmoleküle der Eizelle (a). Durch das Schwimmen in Schraubenlinien (b, schwarz) ergibt sich in einem Konzentrationsgradienten (blauer Verlauf) ein periodisch oszillierendes Signal der Konzentration (c, blau). Daraufhin arbeiten die molekularen Motoren so, dass die Krümmung der Schwimmbahn ebenfalls periodisch oszilliert (rot). Dadurch biegt sich die Schwimmbahn in Richtung des Konzentrationsgradienten (b, rot).

tion kodiert. Ein zelluläres Signalsystem im Spermium verarbeitet das Konzentrationssignal, um die Form des Zilienschlags zu regulieren und den Schwimmpfad anzupassen. In einer geometrischen Theorie lässt sich zeigen, wie sich daraufhin die helikale Schwimmbahn biegt und wie sich die Helixachse parallel zur Richtung des Konzentrationsgradienten ausrichtet.

Diese Theorie der helikalen Chemotaxis wurde kürzlich durch schnelle 3D-Trackingverfahren schwimmender Spermien bestätigt [12]. Bei der verwendeten Digital Inline Holography werden zunächst mit hoher Frequenz (1000 Hz) und kohärentem Laserlicht zweidimensionale Interferenzbilder der Spermien aufgenommen. Unter der Annahme, dass jede Zelle das einfallende Laserlicht nur schwach streut, kann aus den zweidimensionalen Aufnahmen der gesamte dreidimensionale Verlauf der Lichtwelle rekonstruiert und damit die Position der Zelle präzise bestimmt werden. So gelang eine quantitative Bestätigung der Theorie.

Im Gegensatz zu den Modellorganismen spielen bei Säugetieren neben chemischen Gradienten auch mechanische Stimuli und eventuell Temperaturgradienten eine Rolle, um schwimmenden Spermien den Weg zu weisen. Kürzlich wurde in Experiment und Theorie eindrucksvoll gezeigt, wie im Eileiter von Mäusen kurz nach dem Koitus gerichtete Flüssigkeitsströme einsetzen, welche die Spermienzellen wie eine Wetterfahne gegen den Strom drehen. Daraufhin schwimmen die Zellen aktiv den Flüssigkeitsstrom hinauf und damit Richtung Ei [13].

La-Ola-Wellen in Zilienteppichen

Schlagende Zilien setzen die umgebende Flüssigkeit in Bewegung. Gleichzeitig verändern hydrodynamische Kräfte die Form und Phasengeschwindigkeit des Zilienschlags. In der Natur führt beides zu einer mechanischen Kopplung der Oszillationen einzelner Zilien. Die lokale Kopplung kann zu globaler Synchronisation in Kollektiven von Zilien führen, beispielsweise für die Zilienteppiche in den Atemwegen und Hirnventrikeln von Säugetieren. Dort synchro-

nisieren Tausende von Zilien ihren Schlag mit fester Phasenbeziehung zu ihrem Nachbarn und formieren so metachronale Wellen, ähnlich einer La-Ola-Welle in Sportstadien. Solche metachronalen Wellen erlauben beispielsweise den effektiven Abtransport von Schleim und darin enthaltenen Krankheitserregern aus den Atemwegen oder pumpen in Hirnventrikeln mit der Hirnflüssigkeit Signalmoleküle in definierte Richtungen [14]. Diese Flüssigkeitsströme ändern ihre Richtung abhängig vom Schlaf-Wach-Zyklus der Versuchstiere.

Dieses eindrucksvolle Beispiel emergenter Dynamik synchronisierter Zilien beruht wahrscheinlich auf hydrodynamischen Wechselwirkungen [11]. Der Schlag eines einzelnen Ziliums erzeugt ein langreichweitiges Strömungsfeld, das den Schlag benachbarter Zilien beeinflusst. Der direkte Nachweis gelang mit einem Experiment, bei dem Mikropipetten zwei Grünalgen mit Zilien in kontrollierter Orientierung und festem Abstand halten [15]. Daraufhin synchronisierten die Zilien beider Zellen ihre Schlagmuster. Aus der Güte der Synchronisation, also den Fluktuationen um einen synchronisierten Zustand, ergibt sich die so genannte Synchronisationsstärke. Im Experiment fällt diese mit dem Abstand r zwischen den Zellen wie $1/r$ ab. Das entspricht genau der Vorhersage für eine Synchronisation durch direkte hydrodynamische Wechselwirkungen.

Brustschwimmen mit Zilien

Direkte hydrodynamische Wechselwirkungen sind jedoch nicht der einzige Synchronisationsmechanismus für Zilien. Die freischwimmende Grünalge *Chlamydomonas* bedient sich zusätzlich einer mechanischen Selbststabilisation [16]. *Chlamydomonas* schwimmt ähnlich wie ein Brustschwimmer mit zwei symmetrisch angeordneten Zilien, die für gewöhnlich in Phase schlagen (Abb. 5). Ist diese In-Phasen-Synchronisation gestört, beginnt die Zelle periodisch zu wackeln, weil die Zilien unterschiedliche Drehmomente auf die umgebende Flüssigkeit ausüben. Die

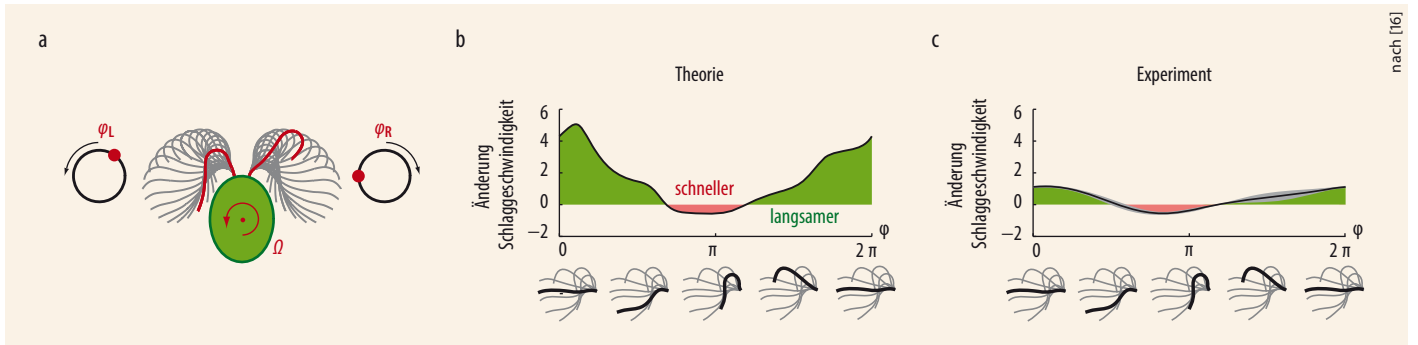


Abb. 5 Die Grünalge *Chlamydomonas* schwimmt mit zwei Zilien, die als Oszillatoren mit den Phasen φ_L bzw. φ_R beschrieben werden (a). Dreht sich die Zelle mit Rotationsgeschwindigkeit Ω , ändern sich die hydrodynamischen

Reibungskräfte an den Zilien und damit auch φ_L bzw. φ_R . In hydrodynamischen Rechnungen führt eine Drehung gegen den Uhrzeigersinn dazu, dass sich der Schlag des linken Ziliums während der Abwärtsbewegung verlangsamt,

während er bei dessen Aufwärtsbewegung beschleunigt (b). Experimente bestätigen diesen Zusammenhang, wobei die Abweichung der Amplitude auf zusätzliche dissipative Prozesse im Innern des Ziliums hinweist (c).

Bewegung jedes Ziliums relativ zum Bezugssystem der Flüssigkeit entsteht aus der Überlagerung ihrer eigenen aktiven Formänderung und der durch die Drehung der gesamten Zelle hervorgerufenen Bewegung. Beispielsweise ist die Überlagerung der Geschwindigkeitsfelder konstruktiv für das rechte Zilium bei einer Drehung der Zelle gegen den Uhrzeigersinn. Das erhöht die hydrodynamischen Reibungskräfte, die dem Zilienschlag entgegenwirken – das rechte Zilium schlägt langsamer. Umgekehrt ist die Überlagerung für das linke Zilium destruktiv, sodass dieses seine Schlaggeschwindigkeit erhöht. Diese Rückkopplungsschleife stabilisiert die In-Phasen-Synchronisation.

Entscheidend dafür ist die Eigenschaft von Zilien, auf äußere Kräfte mit einer Änderung der Schlaggeschwindigkeit zu reagieren. Beispielsweise schlagen sie in Flüssigkeiten höherer Viskosität langsamer. Auch äußere Flüsse beschleunigen oder verlangsamen den Zilienschlag, je nachdem, ob das schlagende Zilien in der entsprechenden Phase seines Schlagzyklus eine verringerte oder erhöhte hydrodynamische Reibungskraft erfährt [17]. Das entspricht einem Radfahrer, der am Berg langsamer wird. Solche Kraft-Geschwindigkeits-Beziehungen konnten mithilfe optischer Pinzetten sogar für einzelne molekulare Motoren gemessen werden. Wie sich daraus die Kraft-Geschwindigkeits-Beziehung vieler Motoren und damit des gesamten Zilienschlags ergibt, ist Gegenstand aktueller Forschung.

Von Zilien lernen

Zilien repräsentieren ein Modellsystem an der Schnittstelle von Physik und Biologie, das es in einzigartiger Weise erlaubt, die aktive Bewegung von Zellen sowie deren Kontrolle durch chemische und mechanische Stimuli in quantitativer Weise zu verstehen. Der regelmäßige Schlag von Zilien stellt dabei ein prototypisches Beispiel eines chemo-mechanischen biologischen Oszillators dar, an dem sich z. B. die kollektive Dynamik molekularer Motoren untersuchen lässt. Die Synchronisation schlagender Zilien dient als Vorbild für künstliche Zilienteppe, die gerichteten Flüssig-

keitstransport sowie effektives Mischen auf kleinsten Längenskalen ermöglichen. Das Verständnis der Navigation biologischer Mikroschwimmer inspiriert in den letzten Jahren die Entwicklung künstlicher Mikroschwimmer mit aktiven Antrieb als eigenständiges Forschungsgebiet. Die zielgerichtete Bewegung zu kontrollieren, fordert die aktuelle Forschung heraus.

*

Ich danke allen Mitarbeitern für anregende wissenschaftliche Diskussionen, dem DFG-Schwerpunktprogramm „Microswimmers“, V. F. Geyer und S. Lange für eine kritische Durchsicht des Manuskripts sowie S. W. Grill und F. Jülicher für die langjährige Unterstützung.

Literatur

- [1] B. A. Afzelius et al., *Tissue Cell* **27**, 241 (1995)
- [2] C. J. Brokaw, *Science* **243**, 1593 (1989)
- [3] P. Sartori et al., *eLife* **5**, e13258 (2016)
- [4] C. J. Brokaw, *Exp. Cell Res.* **22**, 151 (1961)
- [5] R. Ma et al., *Phys. Rev. Lett.* **113**, 48101 (2014)
- [6] S. Nonaka et al., *Cell* **95**, 829 (1998)
- [7] H. C. Berg und E. M. Purcell, *Biophys. J.* **20**, 193 (1977)
- [8] E. Lauga und T. R. Powers, *Rep. Prog. Phys.* **72**, 096601 (2009)
- [9] J. Elgeti et al., *Rep. Prog. Phys.* **78**, 056601 (2015)
- [10] E. M. Purcell, *Am. J. Phys.* **45**, 3 (1977)
- [11] G. I. Taylor, *Proc. Roy. Soc. London Ser. A* **211**, 225 (1952)
- [12] J. F. Jikeli et al., *Nat. Commun.* **6**, 7985 (2015)
- [13] K. Miki und D. E. Clapham, *Curr. Biol.* **23**, 443 (2013)
- [14] R. Faubel et al., *Science* **353**, 176 (2016)
- [15] D. R. Brumley et al., *eLife* **3**, 5030732 (2014)
- [16] V. F. Geyer et al., *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **110**, 18058 (2013)
- [17] G. S. Klindt et al., *Phys. Rev. Lett.* **117**, 258101 (2016)

DER AUTOR

Benjamin M. Friedrich (FV Biologische Physik) studierte in Leipzig und Cambridge und promovierte 2009 in Theoretischer Physik an der TU Dresden. Anschließend arbeitete er am Weizmann Institute of Science in Israel und am Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme. Seit 2016 leitet er eine Forschungsgruppe am Exzellenzcluster „Center for Advancing Electronics Dresden“ (cfaed) der TU Dresden, wo er sich zurzeit habilitiert. Seine Forschungsinteressen umfassen die Nichtlineare Dynamik und Statistische Physik biologischer Systeme.

