

Mikromechanik der Zelle

Mechanische Kräfte kontrollieren die unterschiedlichsten Lebensprozesse

Erich Sackmann

Die Materialien, die am Aufbau der Zellen beteiligt sind, weisen faszinierende mechanische und elastische Eigenschaften auf, die ihre biologische Funktion maßgeblich bestimmen. Diese Eigenschaften lassen sich mithilfe der Kontinuumsmechanik, also der Physik des 18. und 19. Jahrhunderts, erklären – die Quantenmechanik kommt bei den biologischen Regelprozessen in Zellen nach heutiger Kenntnis nicht ins Spiel.

Auf nanoskopischen bis makroskopischen Skalen kontrollieren mechanische Kräfte die unterschiedlichsten Lebensprozesse. So genannte molekulare Motoren erzeugen beispielsweise Kräfte der Größenordnung pico-Newton, die für den lebenswichtigen Materialtransport in Zellen sorgen oder die Zellteilung bewirken. Das komplexe Zusammenspiel von Grenzflächenkräften sowie elastischen Kräften in der Zellmembran bestimmt die Adhäsion von Zellen auf Gewebeoberflächen. Die Zellen nutzen diese Wechselbeziehung, um die Haftstärke zu regulieren. Mechanische Kräfte bestimmen schließlich auch die Struktur der biologischen Materialien während des Wachstums. Ein besonders schönes Beispiel ist die Festigkeit von Holz, die reguliert wird, indem der Winkel zwischen helikal angeordneten Zellulosefibrillen und der Längsachse der Äste variiert [1]. Schließlich regeln elastische Kräfte auch den ständigen Umbau der Knochen, der für die Heilung von Knochenbrüchen oder die Adaption der Knochenfestigkeit an die mechanische Dauerbelastung sorgt. Bei vielen dieser Wachstumsprozesse durch Selbstorganisation der Bausteine fungieren Zellen als mechanische Sensoren und sorgen gleichzeitig für die Produktion der Grundmaterialien wie Kollagen oder Zellulose, um die Materialeigenschaften zu optimieren.

Ein für Physiker oft schwer nachvollziehbares, aber entscheidendes Prinzip bei der Umsetzung mechanischer Spannungen in biologische Prozesse oder Funktionen ist die lawinenartige Produktion oder Freisetzung von Botenmolekülen (s. Glossar, S. 38), die durch eine mechanische Kraft induziert wird. Diese Botenmoleküle leiten dann ihrerseits biochemische Prozesse ein wie die Produktion spezifischer Proteine durch Aktivierung der zuständigen Gene.

Nach heutiger Kenntnis spielen die Materialeigenschaften, die sich aus der Kontinuumsmechanik ergeben, eine entscheidende Rolle für biologische Regelprozesse in Zellen oder Geweben. In diesem Artikel möchte ich

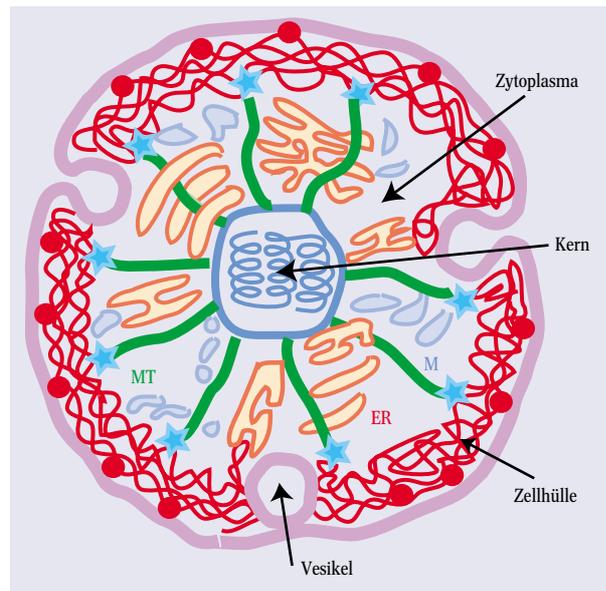


Abb. 1:

Die Zelle besteht aus der Zellhülle, dem Zytoplasma und dem Kernbereich. Die lappenartigen Gebilde zwischen den strahlenförmig angeordneten Microtubuli (MT) sind die wesentlichen funktionellen Kompartimente, die von Membranen eingeschlossen sind (wie z. B. das endoplasmatische Retikulum, ER, und die Mitochondrien, M). Die Plasmamembran steht durch Austausch von Vesikeln mit den Kompartimenten und der Außenwelt in Verbindung.

daher zunächst die mikroskopischen Strukturen vorstellen, welche die mechanischen Eigenschaften von Zellen bestimmen. Dann werden die außergewöhnlichen elastischen Eigenschaften der Biomembranen und ihre Bedeutung für zelluläre Prozesse am Beispiel der roten Blutzellen (Erythrozyten) diskutiert. Anschließend möchte ich zeigen, dass man durch den Einsatz mikromechanischer Methoden wie sog. magnetischer Pinzetten lokale Materialparameter wie die viskoelastischen Module der Zelle trotz ihres extrem komplexen Aufbaus messen kann. Diese Messungen sowie der Vergleich von biologischen Systemen mit mechanischen Modellen ermöglichen es, mechanische Eigenschaften auf mikroskopische Strukturen und molekulare Bewegungsprozesse zurückzuführen.

Der Aufbau der Zelle

Die Zelle besteht aus drei Untersystemen, die sich mechanisch unterschiedlich verhalten: die Zellhülle, das Zytoplasma und der Kernbereich. Die Zellhülle ist eine doppelschichtige Schale aus der Lipid/Protein-

Prof. Dr. Erich Sackmann, Physikdepartment E22, TU München, James-Franck-Straße, 85748 Garching

Membran (im Folgenden Plasmamembran genannt) und einem assoziierten makromolekularen Netzwerk (Aktinkortex), das Teil des sog. Zytoskeletts¹⁾ ist (Abb. 1). Das Zytoplasma ist eine dicht gepackte kolloidale Suspension, die von einem relativ großmaschigen makromolekularen Netzwerk aus stäbchenförmigen Mikrotubuli und semiflexiblen Intermediär- bzw. Aktinfilamenten durchwoben ist. Der mechanisch relativ steife Kernbereich besteht schließlich aus der mit Chromosomen gefüllten Kernschale, die aus einer doppelten Lipid/Protein-Membran mit assoziiertem Polymernetzwerk (also nach demselben Bauprinzip wie die Zellhülle) aufgebaut ist.

Ein Stützkorsett für die Zelle

Die Zellhülle bildet die Grenze zwischen belebter und unbelebter Natur. Sie fungiert als selektives Filter, stabilisiert die Zellform und ist der Ort zahlreicher elementarer biochemischer Prozesse. Eine besonders elegante Konstruktion gelang der Natur mit der Hülle der (kernlosen) roten Blutzellen. Die Plasmamembran wird durch ein flexibles, fischernetzartiges „Stützkorsett“ stabilisiert (Abb. 2). Dieses besteht aus einem 50–100 nm dicken Netzwerk aus Spektrin, einem flexiblen Proteinfilament mit einer Konturlänge von 100 nm und einer Persistenzlänge L_p von ca. 7 nm (s. Glossar), das ein Dreiecksgitter mit zahlreichen Defekten bildet. Das Netzwerk ist über Kopplungsproteine lokal an die Plasmamembran angedockt, was für die Kontrolle der Steifigkeit der Verbundschale sehr wichtig ist.

Die Hülle kernhaltiger Zellen ist dagegen viel komplexer aufgebaut (Abb. 3). Das Stützkorsett der Plasmamembran besteht in der Regel aus einem ca. 0,5 μm dicken Aktinnetzwerk (dem Aktinkortex). Die Aktinfilamente sind wieder durch Kopplungsproteine an die intrazellulären Domänen von sog. Zellrezeptoren angedockt. Der Aktinkortex enthält schließlich auch einen hohen Anteil an Myosin II (dem Motorprotein des Muskels), um chemomechanische Prozesse der Zelle (z. B. die Zellbewegung) anzutreiben.

Die Mikroarchitektur des Kortexes hängt vom Zustand der Zellen ab. In ruhenden, frei schwebenden Zellen wie Amöben bildet sich ein relativ homogenes Netzwerk aus (Abb. 3b). In aktiven Zellen ist der Aktinkortex dagegen sehr heterogen aufgebaut. In Endo-

thelzellen, welche die Innenwände der Adern auskleiden, ist die Membran im Kontakt mit der Oberfläche durch Ausbildung von Spannungsfasern (die mit dem Netzwerk koexistieren) versteift (Abb. 3c). Dadurch haften die Zellen sehr stark an den Gefäßwänden. Ohne diese Faserverstärkung würden sie durch die starken hydrodynamischen Scherkräfte des Blutflusses weggespült. Die Zelloberfläche im Kontakt mit dem Blutstrom behält dagegen einen weichen Aktinkortex [2].

Strukturvielfalt der Aktinnetzwerke

Um ihre vielfältigen Aufgaben zu erfüllen, müssen Aktinnetzwerke in Sekundenschnelle zwischen verschiedenen Zuständen umschalten [2]. Dazu dienen zahlreiche Manipulationsproteine wie: (1) *Sequesterer*, die Aktin-Monomere binden und den Bruchteil polymerisierter Aktin-Monomeren (in Zellen typischerweise 50%) und damit die Maschenweite ξ der Netzwerke bestimmen; (2) *Kappenbildner*, die das schnell wachsende Ende blockieren und damit die Konturlänge der Filamente L kontrollieren und (3) eine Fülle von *Vernetzern* zur Herstellung stabiler Gele (z. B. das Motorprotein Myosin). Die Aktivität aller Regulationsproteine wird durch Andockung von ATP (Phosphorylierung) oder Botenstoffe (wie Ca^{++}) reguliert.

Abb. 4b zeigt zwei wichtige Übergänge von einem verschlauften oder leicht vernetzten (und daher homogenen) Polymernetzwerk zu einem heterogenen Gel. Ein solches Mikrogel besteht aus dicht gepackten Domänen, die durch dünne Bündel oder Einzelfilamente zu makroskopischen Netzen verbunden sind. Abhängig von der Struktur des Vernetzers sind die Filamente in den Clustern orthogonal verknüpft oder bilden Mikrobündel. In Analogie zu porösen Materialien vereinen die Heterogeale eine hohe mechanische Festigkeit mit großen freien Volumina zur Einbettung oder zum Transport von Partikeln. Dies ist aber genau die Kombination von Eigenschaften, die das intrazelluläre Skelett haben muss, um gleichzeitig Zellen mechanisch zu stabilisie-

1) Das Zytoskelett ist ein intrazelluläres Polymer Netzwerk, das aus drei Komponenten besteht: dem semiflexiblen Aktin, dessen Filamente den Aktinkortex bilden, den stäbchenförmigen Mikrotubuli sowie den semiflexiblen Intermediärfilamenten.

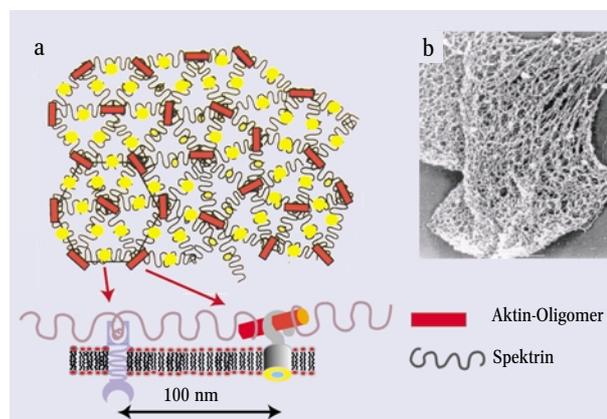


Abb. 2:

- ▶ a) Das membranassozierte Zytoskelett der roten Blutzellen (Erythrozyten) besteht aus einem „Stützkorsett“ aus Spektrinfilamenten (oben, Aufsicht vom Zellinnern aus). Die Seitenansicht der Verbundschale zeigt die lokale Andockung des Netzwerkes an die Plasmamembran (unten).
- ▶ b) Elektronenmikroskopische Aufnahme des Korsetts.

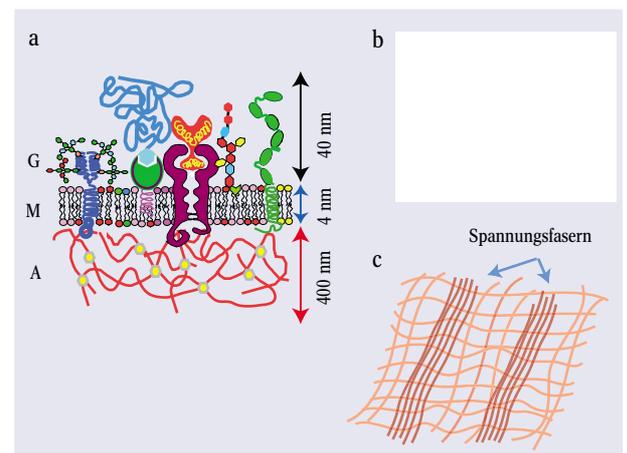


Abb. 3:

- ▶ a) Verbundschale der Hülle kernhaltiger Zellen. Sie besteht aus der Glykokalix (G) für die Kommunikation mit der Umgebung, der Lipid/Protein-Doppelschicht (Plasmamembran M), an der die meisten biochemischen Reaktionen ablaufen, und dem (an die Innenseite der Plasmamembran angedockten) Aktinkortex (A).
- ▶ b) Im Ruhezustand bildet Aktin ein homogenes nur schwach vernetztes Maschenwerk aus wie die mit Elektronen-Tomographie gemachte Aufnahme der amöbenartigen Zelle Dictyostelium Discoideum zeigt (nach [12]).
- ▶ c) In stimulierten Zellen, wie Blutplättchen während der Wundheilung, können sich unter Mitwirkung von Vernetzern Spannungsfasern ausbilden (s. Abb. 4).

ren und den intrazellulären Transport von funktionellen Kompartimenten durch schwache Kräfte zu ermöglichen [2]. Molekulare Motoren (wie Myosin, das den Transport längs Aktinschienen vermittelt) erzeugen Kräfte von ca. $5 \cdot 10^{-12}$ N und können funktionelle Kompartimente mit typischen Durchmessern von 0,2–0,5 μm durch Netzwerke mit Schermoduli von ca. 1 Pa (entsprechend 0,5 μm Maschenweite) transportieren; vorausgesetzt, diese verhalten sich viskoelastisch [2].

Einen besonders wichtigen Zustand zeigt Abb. 4c: Antiparallele Anordnungen von Aktinfilamenten, die durch Myosin-Mikrobündel verknüpft sind, bilden Mikromuskel. Verankert man die Enden des Aktins an der Zellmembran, so werden bei Aktivierung der Motoren die Filamente ineinander geschoben (s. Kraftpfeile) und die Zellen (z. B. der glatten Muskulatur) kontrahieren lateral [3].

Elastizität biologischer Schalen

Die Hülle der Erythrozyten oder der intrazellulären Kompartimente sind Beispiele von Schalen, also stark gebogenen und geschlossenen Platten. Trotz ihres komplexen Aufbaus verhalten sich diese biologischen Schalen über sehr große Bereiche der Deformation wie ideale elastische Körper. Erythrozyten kann man beispielsweise im hochfrequenten elektrischen Feld um einen Faktor 1,5 strecken, ohne dass die Schale instabil wird (Abb. 5a).

Die Elastizitätstheorie geschlossener Schalen ist ein extrem schwieriges Gebiet der Physik, da im Allgemeinen Biegung und Dehnung gleichzeitig ins Spiel kommen und nichtlineares Verhalten auftritt [4]. Glücklicherweise verhalten sich biologische Schalen trotz ihres komplexen Aufbaus in der Regel einfacher. Sie sind nicht kugelförmig und Dehnungen sind vernachlässigbare Effekte zweiter Ordnung. Da sie fluide sind, ist die laterale Spannung isotrop.

Die klassischen Grunddeformationen sind die Dehnung, die Scherung und die Biegung (s. Infokasten „Deformation dünner Platten“). Alle drei lassen sich

mit verschiedenen mikromechanischen Methoden einzeln messen. Messungen an Erythrozyten zeigen, dass die Hülle dieser Zellen eine außergewöhnliche Kombination elastischer Module aufweist, die man mit technischen Materialien nie erreichen könnte. Der Biegemodul κ ist um einen Faktor 1000, der Schermodul um einen Faktor 10000 kleiner als der einer gleich gestalteten Schale aus Plastik wie Polyäthylen. Der Kompressionsmodul hingegen stimmt praktisch mit dem der Plastikschele überein und entspricht dem eines inkompressiblen Materials. Es ist diese Kombination von Modulen, die es gesunden Zellen erlaubt, ihre rund 400 km lange Reise durch die engen Blutgefäße 120 Tage lang schadlos zu überstehen. Die geringe Biege- und Schersteifigkeit ermöglicht extreme Deformationen, während die Inkompressibilität den Verlust von Ionen aus dem Inneren und damit die Störung des osmotischen Gleichgewichts während des Transports verhindert. Kranke Zellen (wie die Echinozyten, Abb. 5b) verlieren diese

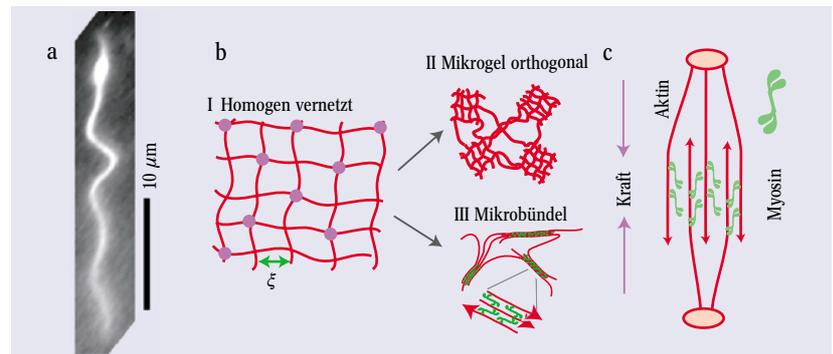


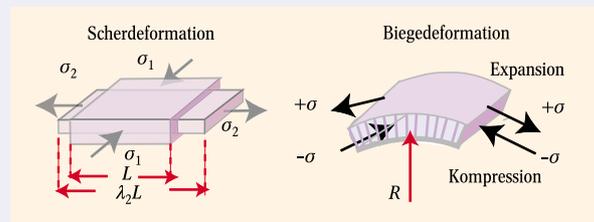
Abb. 4:
 ► a) Momentaufnahme eines Aktinfilamentes (Mikrofluoreszenz)
 ► b) Übergänge zwischen drei Zuständen der Aktin-Netzwerke: (I) Homogenes, verheddertes oder leicht vernetztes Maschenwerk, dessen Elastizitätsmodul durch die Maschenweite ξ bestimmt ist; (II) Mikrogel aus orthogonal vernetzten

Clustern und (III) Mikrogel aus Mikrobündeln, die z. B. durch Myosin vernetzt sind. Die lokalen Cluster sind durch dünne Bündel makroskopisch vernetzt.
 ► c) Bildung von Mikromuskeln durch antiparallele Bündelung des Aktins durch das Motorprotein Myosin.

Deformation dünner Platten

Die Deformation dünner Platten (deren Dicke d klein gegen die lateralen Dimensionen ist) wird durch drei Deformationsmuster bestimmt: die isotrope Kompression (oder Dilatation), die Scherdeformation und die Biegung. Die ersten beiden Muster sind eben und werden durch zueinander orthogonale Paare von Spannungen σ_1 und σ_2 (der Einheit N/m) erzeugt, die parallel zur Ebene der Platten wirken. Sie werden der Theorie der Gummielastizität folgend als Funktion der relativen Streckungen λ_1 und λ_2 in zwei zueinander senkrechten Richtungen ausgedrückt, die ein quadratisches Membranstück der Fläche $A=L \times L$ in ein Rechteck der Fläche $\lambda_1 \lambda_2 L^2$ überführt (s. Abb.). Sind σ_1 und σ_2 gleich groß, aber entgegengerichtet (wie in der Abb.), so ist $\lambda_1 = \lambda_2^{-1}$. Die Flä-

che bleibt erhalten und man hat eine reine Scherung. Das Hookesche Gesetz lautet z. B. $\sigma_1 = \mu(\lambda_1^2 - \lambda_1^{-2})$, wobei μ der Schermodul ist. Sind die Beträge der Spannungspaare verschieden, so hat man es mit einer Überlagerung von Scherung und Dehnung (Dilatation) zu tun.²⁾



Zur Betrachtung der Biegung muss man die endliche Dicke der Platte beachten. Eine eindimensionale Biegung entsteht durch ein Paar entgegengerichteter lateraler Spannungen, die an der Ober- bzw. Unterseite der Platte

angreifen und diese stauchen bzw. dehnen. Dabei gibt es stets eine deformationsfreie, sog. neutrale Fläche. Die Deformation ist durch die Krümmung $H=1/R$ bestimmt. Nach dem Hookeschen Gesetz ist die elastische Energie G_{ela} (pro Fläche) proportional zum

Quadrat der Deformation, also $G_{\text{ela}} = (1/2) \kappa H^2$. Dabei ist κ der in Einheiten der Energie gemessene Biegemodul. Bei beliebigen Biegungen wird die Deformation durch zwei Hauptkrümmungen bestimmt, und die Energie ist

proportional zum Quadrat der mittleren Krümmung $H = (R_1^{-1} + R_2^{-1})$ [5].

Um Materialien zu vergleichen, ist es notwendig, die oben definierten und für zweidimensionale Körper geltenden Module der Platten als Funktionen des Young-Moduls E auszudrücken, der eine von der Form der Körper unabhängige Materialkonstante ist. Da man Lipidschichten als inkompressibel betrachten kann, ist das Poisson-Verhältnis $1/2$ und es gilt $\kappa = Ed^3/12$ und $\mu = 3Ed$. Der Young-Modul E der Plasmamembran ist ca. 10^8 Pa, der von Gummi ca. 10^9 Pa und von Gold $3 \cdot 10^{11}$ Pa. Eine Goldfolie von 0,4 nm Dicke hätte also etwa dieselbe Biegesteifigkeit wie die Doppelschicht.

2) Man kann sich mit etwas Mühe davon überzeugen, dass die Definition der Scherung in diesem Infokasten äquivalent ist zur üblichen Definition einer Scherung um den Winkel θ , indem man die Deformation eines um 45° gedrehten und in das Quadrat eingeschlossenen Quadrats betrachtet.

hohe Flexibilität und leben daher wesentlich kürzer [2].

Die Biegeelastizität von Lipidmembranen hat zwei Ursachen: erstens, die Tendenz der Lipidmoleküle, sich parallel anzuordnen [5]. Da eine Biegung mit einer Auf-fächerung der Orientierung verbunden ist, entsteht eine elastische Rückstellkraft wie bei Flüssigkristallen. Zweitens hat der bi-lamellare Aufbau zur Folge, dass eine der Schichten gestreckt und die andere gestaucht werden muss, um die Membran zu biegen, da die Lipidmoleküle nicht zwischen den zwei Monoschichten wechseln können. Da die Lipid-Doppelschichten zweidimensionale Flüssigkeiten sind, ist ihr Biegemodul sehr klein und sie besitzen keine Scherelastizität. Die Schersteifigkeit entsteht erst durch die Kopplung der Plasmamembran an das Zytoskelett und spielt beispielsweise für die Bildung der Stechapfelformen (Echinozyten) der Erythrozyten eine zentrale Rolle (s. z. B. [6]).

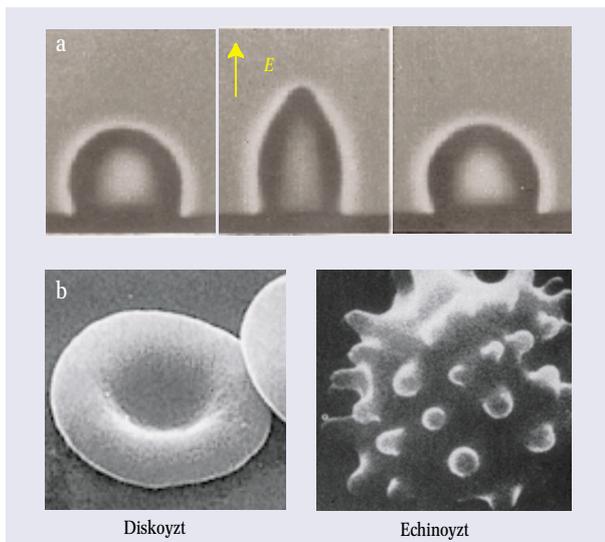


Abb. 5:
 ► a) Rote Blutzel-len sind elastisch und lassen sich im hochfrequenten elektrischen Feld reversibel dehnen.
 ► b) Zwei typische Formen der Zelle. Links: Diskozyt (Grundform gesun-der Zelle); rechts: Echinozyt (typi-sche Form kranker Zelle).

Das mechanische Verhalten und die Form biolo-gischer Schalen werden durch die Biegeelastizität bestimmt. Der Energieaufwand zur Erzeugung einer geschlossenen Schale aus einer ebenen Membran ist durch das Integral über die mittlere Krümmung be-stimmt (s. Infokasten „Deformation dünner Platten“): $G_{ela} = (1/2)\kappa \int H^2 dO$. Für ein kugelförmiges Vesikel beträgt die Energie ca. $1000 k_B T$ (unabhängig vom Radius). Da die Zellschalen asymmetrisch sind (bei-spielsweise aufgrund der unterschiedlichen Flächen der Plasmamembran und des Zytoskeletts), besitzen sie eine eingeprägte (spontane) Krümmung H_0 . Diese entsteht, indem man eine der durch die neutrale Fläche getrennten Schichten dehnt und damit eine zusätzliche laterale Spannung σ einführt, die mit der zusätzlichen Krümmung über $H_0 = \sigma d/\kappa$ verknüpft ist. Die Energie zur Erzeugung einer speziellen Form der Membran ist in diesem Fall $G_{ela} = (1/2) \kappa \int (H-H_0)^2 dO$ [5]. Sie kann erniedrigt oder erhöht werden, je nachdem, ob die gewünschte und die spontane Krümmung gleich oder entgegengesetzt gerichtet sind. Dies eröffnet vielfältige Möglichkeiten zur Regulation der Form der Zellhülle oder intrazellulärer Kompartimente [5].

Das Konzept der Bio-Membranen als biegeelastische Schalen hat sich als extrem fruchtbar erwiesen:

► Die vielfältigen Formen von Vesikeln, intrazellulären Kompartimenten (wie Golgi und endoplasmatisches Retikulum, ER) und Erythrozyten lassen sich als Mi-nimallflächen der Biegeenergie beschreiben, deren For-men im Wesentlichen durch zwei universelle Parameter bestimmt sind: erstens, die „Deflation“ v der Membran, das Verhältnis des eingeschlossenen Volumens der Schale zum entsprechenden Volumen einer Kugelschale mit derselben Membranfläche (es gilt $0 \leq v \leq 1$) und zweitens, die spontane Krümmung H_0 [5, 7].

► Die Abspaltung von Vesikeln von intrazellulären Kompartimenten durch Knospung oder die Bildung von Einstülpungen der Plasmamembran bei der Aufnahme größerer Partikel wie Bakterien und Viren (Endozyto-se) lässt sich auf universelle Weise durch Adsorption von Proteinen bewerkstelligen. Die Folge ist eine Dehnung der äußeren Monoschicht. Das damit verbundene Biegemoment M induziert eine ins Zellinnere gerichtete Krümmung $H_0 = M/\kappa$.

► ER und Golgi bilden weit ausgedehnte geschlossene Netzwerke aus verzweigten Membranschläuchen oder sie bestehen aus kollabierten Vesikeln, die von Wurm-löchern durchsetzt sind und die man als Tori höherer Ordnung ansehen kann. Auch diese exotischen Formen lassen sich als Minimalflächen der Biegeenergie be-schreiben. Allerdings spielt dabei auch die Gaußsche Krümmung eine wesentliche Rolle [7].

Ein weiterer sehr wichtiger Kontrollfaktor der Form-umwandlungen der biologischen Membranen ist die Kopplung zwischen lokaler Krümmung und lateraler Phasentrennung. Dieses wichtige Problem hat leider noch wenig Beachtung gefunden [8].

Membranen als dynamisch raue Flächen

Die Biegemodule der Lipidschichten oder Plasma-membranen liegen bei Raumtemperatur bei 5–100 $k_B T$. Daher zeigen Biomembranen (z. B. Erythrozyten) aus-geprägte Biegefluktuationen (sog. „Flickern“), die man z. B. mittels Mikrointerferometrie³⁾ sichtbar machen kann (Abb. 6). Die Biegefluktuationen lassen sich als Eigenschwingungen der Membran beschreiben, die statistisch angeregt werden, die aber aufgrund der in-

Glossar

► Botenmoleküle

Kleine Moleküle wie zyklisches Gu-anosin-Monophosphat (cGMP) und Stickstoffmonoxid (NO), die für die Umsetzung schwacher externer Signale in zellulären Reaktionen sorgen. Ein wichtiges Beispiel ist die Relaxation der Blutgefäße umgebenden glatten Muskulatur durch NO. Dieser Bote wird von den Endothelzellen erzeugt, die die Blutgefäße auskleiden. Wenn ein einzelnes NO an ein Enzym der Muskelzellen bindet, produziert dieses 10^6 Botenmoleküle (des Typs cGMP), die den Calciumspiegel in der Zelle senken. Dies führt zur Relaxation des Muskels und senkt den Blutdruck. Da die Schubspannung auf die Endothel-zellen nach dem Hagen-Poiseuille-Ge-setz umgekehrt proportional zur drit-ten Potenz des Aderndurchmessers ist und die NO-Produktion mit der Kraft zunimmt, steht ein empfindlicher Re-gulator des Blutdrucks zur Verfügung.

► Semiflexible Makromoleküle

Die momentane Struktur (Konforma-tion) semiflexibler Makromoleküle ist durch drei Längen bestimmt: die Gesamtlänge (oder Konturlänge) L

des Filaments, den mittleren End-zu-End-Abstand $\langle L \rangle$ (s. Abb. 4a) und die Persistenzlänge L_p . Die Konturlänge L eines Filaments aus N Monomeren des Durchmessers a ist $L = aN$. Eine Poly-merisation des Aktins in wässriger Lösung liefert Filamente mit $L \sim 20 \mu\text{m}$, die aus zwei helikal umeinander ge-schlungenen Einzelsträngen bestehen. Die Persistenzlänge L_p ist die Länge Δs , über die die lokalen Tangenten $t(s)$ an die Filamente korreliert sind gemäß $\langle t(s) t(s+\Delta s) \rangle \sim \exp\{-s/L_p\}$. Sie ist ein Maß für die Flexibilität der Filamente. Ein anderes Maß ist der Biegemodul B , der über die universelle Beziehung $B = k_B T L_p$ mit L_p verknüpft ist. Im Grenzfall $L \gg L_p$ bildet das Fila-ment ein statistisches Knäuel, und für $L \ll L_p$ benimmt es sich als steifes Stäbchen. $\langle L \rangle$ und L_p sind über die Gleichung $\langle L \rangle \sim 2 L_p L$ verknüpft. Die Biegesteifigkeit B des Aktins von ca. 10^{-26} Jm entspricht derjenigen eines Goldfadens von 0,5 nm Durchmesser. Die entsprechende Persistenzlänge von $L_p = 17 \mu\text{m}$ ist etwa dreimal so groß wie die typischer Intermediärfilamente ($5 \mu\text{m}$), aber rund 1000mal kleiner als die der Mikrotubuli.

duzierten hydrodynamischen Flüsse im umgebenden Wasser überdämpft sind. Das mittlere Amplitudenquadrat der Auslenkung $\langle u^2 \rangle$ eines quadratischen Membranstückchens der Seitenlänge L (die mittlere Rauigkeit) ist nach Helfrich: $\langle u^2 \rangle = (k_B T / \kappa)^2 L^2$ und kann einige 10 nm betragen (Abb. 6). Durch Fourier-Analyse des Flickerns lassen sich Biegemodule sehr genau messen [8].

Die dynamische Rauigkeit hat viele wichtige Konsequenzen wie das Auftreten von entropischen Membranspannungen und Abstoßungskräften zwischen Plasma-

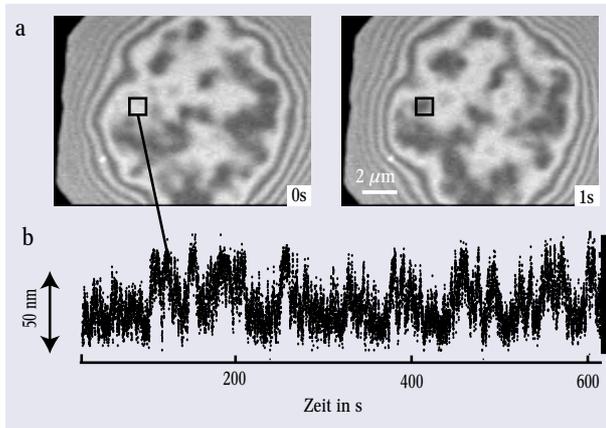


Abb. 6:
 ▶ a) Interferometrische Visualisierung der Ondulationen eines über einer Glasoberfläche schwebenden Vesikels. Das leopardartige Muster der Schnappschüsse spiegelt die beachtliche momentane Rauigkeit (von ca. 40 nm) wider.
 ▶ b) Durch Fourier-Analyse der Höhenfluktuationen lassen sich die Biegemodule der Membranen sehr genau messen.

membranen und Oberflächen. Ursache dieser Effekte ist die mit thermischen Anregungen verbundene Entropie. Nähert man raue, flickernde Membranen einer festen Wand, so müssen mit abnehmendem Abstand immer mehr Schwingungsfreiheitsgrade (angefangen von den langwelligsten Anregungen) „eingefroren“ werden, was zu einer Reduktion der Entropie und damit zu einer Abstoßungskraft führt. Im spannungsfreien Zustand hängt der Entbindungsdruck (die Abstoßungskraft pro Fläche) p_{Ent} von der dritten Potenz des Abstandes ab: $p_{Ent} \sim (k_B T)^2 / \kappa d^{-3}$. Im Abstand von 10 nm überwiegt z. B. der Entbindungsdruck die van-der-Waals-Anziehung.

Besonders stark „flickern“ Erythrozyten, die man daher als hyperelastische Schalen bezeichnen kann. Ein Grund sind sehr wahrscheinlich neben thermischen auch chemische, fluktuierende Kräfte im Zytoskelett. Die entropischen Kräfte verhindern das „Kleben“ der Zellen an intrazellulären Oberflächen (z. B. in der Milz). Flickern scheint daher für das Überleben dieser Zellen ohne interne Muskeln in unserem Organismus extrem wichtig zu sein.

Membranelastizität regelt Zelladhäsion

Zwischen der Zelladhäsion und der Physik der Benetzung bestehen enge Beziehungen. Allerdings ist die Physik der Adhäsion viel reichhaltiger. Sie lässt sich anhand einfacher Modelle im Detail untersuchen (Abb. 7). Die Adhäsion findet in zwei Stufen statt. Zunächst haften Zellen punktwise durch Bindung einzelner Liganden an Rezeptoren der Membranen. Die dabei auftretenden sog. Schloss-Schlüssel-Kräfte sind stark attraktiv. Danach bilden sich Cluster aus Rezeptor-Liganden-Paaren (sog. Adhäsionsdomänen), welche die

Adhäsion stabilisieren. Die Cluster entstehen durch laterale Phasentrennung zwischen Rezeptoren und sog. Puffermolekülen, das sind in die Zellmembran eingebaute Proteine mit sehr großen Kopfgruppen aus Polypeptiden oder Polysacchariden. Die Ursache der Phasentrennung, die zu lateralen osmotischen Kräften führt, ist die Konkurrenz zwischen der attraktiven Schloss-Schlüssel-Kraft und der durch die Puffermoleküle erzeugten Abstoßungskraft. Daneben treten auch unspezifische Grenzflächen-Wechselwirkungen (elektrostatische und van-der-Waals-Kräfte) auf. Besonders

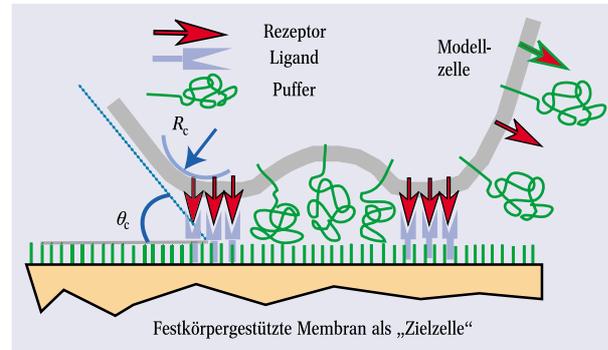


Abb. 7:
 Profil eines adhärenen Vesikels (Zellmodell) mit eingebauten Rezeptoren (R) und Puffermolekülen (P) nahe einer Festkörperoberfläche, auf der Liganden (L) des Rezeptors verankert sind. Die gekoppelten Rezeptor-Liganden-Paare aggregieren und bilden Cluster (Adhäsionsdomänen), aus denen die Puffermoleküle verdrängt werden. Die Kontur an der Kontaktlinie der 4 nm dicken, biegesteifen Lipidmembran ist durch den Kontaktwinkel θ_c und die Kontaktkrümmung R_c bestimmt [9].

wichtig für die Regulierung der Adhäsion ist auch die Membranelastizität [9]. Die Kontur der weichen elastischen Schale an der Kontaktlinie ist durch das Gleichgewicht der elastischen Kräfte bestimmt, was lokale Messungen der Adhäsionskräfte ermöglicht, wie unten gezeigt wird.

Der Gewinn an freier Adhäsionsenergie ΔG_{adh} (das thermodynamische Potential der Grenzfläche) muss durch die (induzierte) Membranspannung σ kompensiert werden. Das Gleichgewicht wird dabei durch das klassische Youngsche Gesetz der Kapillarität bestimmt $\Delta G_{adh} = \sigma(1 - \cos\theta_c)$, mit dem Kontaktwinkel θ_c . Wegen der Biegefestigkeit der Lipidmembran würde eine scharfe Kante an der Kontaktlinie unendlich viel elastische Energie kosten; die Oberfläche ist daher abgerundet. Die von dem Biegemoment geleistete Arbeit zur Erzeugung der Kontaktkrümmung ist gleich der freien Energie der Adhäsion, was eine weitere Randbedingung für die Kontaktkrümmung ins Spiel bringt [4, 7]: $\Delta G_{adh} = \kappa / 2R_c^2$, mit dem Krümmungsradius R_c . Die obigen Randbedingungen erlauben es, freie Adhäsionsenergien durch die interferometrische Bestimmung der geometrischen Parameter θ_c und R_c lokal zu messen.

Die systematische Untersuchung an Modellsystemen zeigt, dass die Adhäsion der Zellen weniger durch die spezifischen Kräfte zwischen Rezeptor-Liganden-Paaren bestimmt ist als man gemeinhin annimmt. Das Zusammenspiel von Elastizität und Thermodynamik und die damit verbundene Rezeptor-Segregation und Verdrängung der Puffermoleküle aus den Zonen starker Adhäsion spielt eine entscheidende Rolle. Durch den lateralen osmotischen Druck wird die Adhäsionsenergie und, wegen dem Youngschen Gesetz, auch die adhäsio-

3) Mit der Methode der Reflexions-Interferenzkontrast-Mikroskopie (RICM) lässt sich das Oberflächenprofil von schwach reflektierenden Objekten (wie Vesikel oder Zellen) beobachten, die dicht über optisch transparenten Festkörpern schweben oder darauf adhären. Die Bilder entstehen durch Interferenz der von der Oberfläche des Substrates bzw. des Objekts (Vesikel) reflektierten Lichtwellen und ist durch das Oberflächenprofil des Objekts bestimmt. Die Oberflächenprofile und die Abstände zum Substrat lassen sich durch Analyse dieser Interferogramme mit 5 nm vertikaler und 0,3 µm lateraler Auflösung rekonstruieren.

onsinduzierte Membranspannung sehr stark reduziert. Ohne diesen Effekt würden die Membranen instabil, da die induzierte Spannung in der Regel größer ist als die Grenzspannung, bei der Lipidfilme platzen [9].

Die Zellen können die Adhäsionsstärke auf zwei Arten einstellen: erstens durch biochemische oder genetische Kontrolle der Konzentration von Rezeptoren und Puffermolekülen und zweitens mittels Variation der Membransteifigkeit durch Reorganisation des Aktinkortexes. Die Adhäsionsstärke lässt sich z. B. über die Ausbildung von Spannungsfasern enorm erhöhen. Viele ungeklärte Fragen der Bioadhäsion bieten ein sehr reiches Tätigkeitsfeld für Physiker, die an Benetzungsphänomenen interessiert sind.

Elastische und viskoelastische Eigenschaften des Aktin-Stützkorsetts

Die Mechanik semiflexibler Polymere unterscheidet sich wesentlich von der flexibler Polymere oder steifer Stäbchen [10]. Der (lineare) Zusammenhang zwischen Kraft f und Dehnung δL hängt empfindlich vom Win-

kel α zwischen Kraft und Filamentachse ab. Für $\alpha = 0^\circ$ ist die Kraftkonstante proportional zum Quadrat des Biegemoduls B und es gilt $f = (6B^2/k_B TL^4)\delta L$. Für $\alpha = 90^\circ$ hat man reine Biegung. Falls z.B. eine Kraft f in der Mitte eines Filaments im Netzwerk angreift, ist die Auslenkung Δz umgekehrt proportional zum Biegemodul, wächst aber mit der dritten Potenz der Länge: $\Delta z = (L^3/48B)f$ [4].

Eine besonders wichtige Eigenschaft der Aktinfilamente ist (in Analogie zu Membranen) die dynamische Rauigkeit aufgrund der thermisch angeregten Biegefluktuationen. Das mittlere Amplitudenquadrat $\langle u^2 \rangle$ wächst mit der dritten Potenz der Konturlänge: $\langle u^2 \rangle = (k_B T/B)L^3$. Der Biegemodul B des Aktins ist ca. 10^{-26} Jm (gleich dem eines 0,1 nm dicken Goldfadens). Die mittlere Amplitude $\langle u \rangle$ eines 1 μm langen Filamentstücks beträgt ca. 250 nm und ist etwa gleich der dynamischen Rauigkeit einer $1 \times 1 \mu\text{m}^2$ großen Lipidmembran ($\langle u \rangle \sim 200$ nm). Die hohe Flexibilität der Aktinfilamente hat wichtige Konsequenzen: Polymerisiert man Aktin in Vesikeln mit Radien kleiner als L_p , so bildet sich spon-

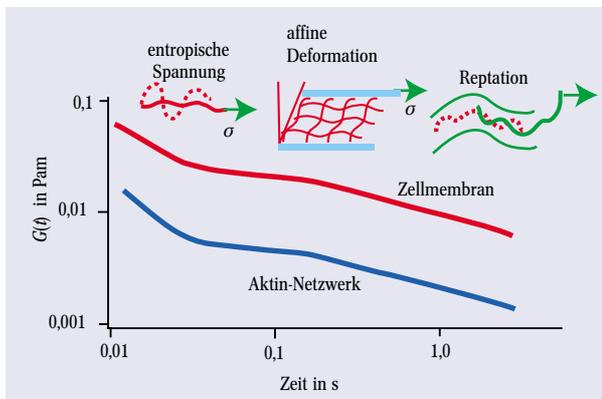


Abb. 8: Die Relaxationsmodule eines schwach vernetzten Aktin-Netzwerkes und einer Zellmembran weisen erstaunliche Ähnlichkeit auf. Drei Relaxationsbereiche sind klar zu erkennen: eine dynamische Verhärtung zu kurzen Zeiten, ein Plateaubereich und Fließverhalten bei langen Zeiten.

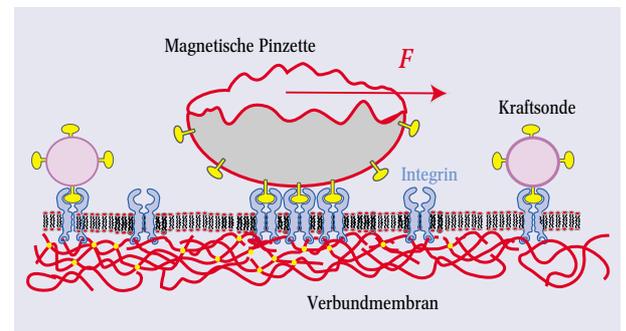


Abb. 9: Zur lokalen Messung der absoluten Schersteifigkeit der Verbundmembran werden magnetische Pinzetten an Zellrezeptoren (z. B. Integrine) gekoppelt, deren intrazelluläre Domänen an den Aktinkortex binden. Zur Messung des Deformationsfeldes und des lokalen Schermoduls der Zell-Verbundschale beobachtet man die induzierte Auslenkung von Anordnungen nichtmagnetischer Kolloide, die ebenfalls an das Aktinnetzwerk gekoppelt sind.

4) Tatsächlich verhalten sich alle Festkörper viskoelastisch, wenn die Kraft lange genug anliegt. Man nennt die Zeit, in der Körper zu fließen beginnen, Deborah-Zahl nach einem Zitat der Bibel: „Die Berge ergossen sich vor dem Herrn“ (Richter 5.5)

Prinzipien der Viskoelastizität

Hooke erkannte schon um 1650, dass jede Deformation fester Körper, wie eine Scherung um den Winkel Θ , interne Spannungen induziert, die der angelegten Kraft entgegenwirken und den Körper stabilisieren. Er postulierte das empirische Gesetz von der Proportionalität zwischen Spannung und Dehnung ($\sigma = G\Theta$), in dem der Elastizitätsmodul G eine Materialkonstante ist. Newton verdanken wir das Reibungsgesetz der Hydrodynamik: Flüssigkeiten üben auf in ihnen bewegte Körper Scherspannungen aus, die proportional zur Deformationsgeschwindigkeit $d\Theta/dt$ sind: $\sigma = \eta d\Theta/dt$. Die Viskosität η ist eine Materialkonstante der Flüssigkeiten.

Um 1850 ergab das Stu-

dium der Gläser, dass sich viele feste Körper bei hohen Deformationsgeschwindigkeiten $d\sigma/dt$ wie Festkörper und bei niedrigen wie Flüssigkeiten verhalten. Man nennt solches Verhalten viskoelastisch. Maxwell erkannte erstmals, dass dies auf interne Relaxationsprozesse durch Brechen von Bindungen zurückzuführen ist. Anstatt des Hookeschen und des Newtonschen Gesetzes gilt: die zeitliche Änderung der Spannung $d\sigma/dt$ ist proportional zur Deformationsgeschwindigkeit $d\sigma/dt = G(t) d\Theta/dt$. $G(t)$ ist zeitabhängig und heißt der Relaxationsmodul oder viskoelastischer Modul. Aufgrund der internen Relaxationsprozesse hängt die zeitabhängige Spannung von

der Vorgeschichte der Deformation ab. Man erhält $\sigma(t)$ durch Konvolution (Faltung) des viskoelastischen Moduls und der Deformation gemäß

$$\sigma(t) = \int G(t-t') \frac{d\Theta(t')}{dt'} dt'$$

Um zeitabhängige viskoelastische Module trotz dieses komplexen Zusammenhangs zu messen, kann man auf zwei Weisen vorgehen. Entweder man misst die zeitabhängige Spannung $\sigma(t)$ nach einer impulsartigen Deformation ($d\Theta/dt$ ist eine Delta-Funktion) oder man misst die Deformation $\Theta(t)$ als Funktion der Zeit nach Anlegen eines Kraftsprungs. Die erste Methode heißt Spannungs-Relaxationsexperiment, da man die Relaxation der internen

Spannungen als Funktion der Zeit erfasst, und liefert den Relaxationsmodul $G(t)$. Die zweite Methode wird Kriechexperiment genannt. Sie ist meist einfacher zu realisieren und liefert die zeitabhängige mechanische Komplianz (Nachgiebigkeit) $J(t)$. $J(t)$ heißt auch Retardationsfunktion (oder Retardationsmodul), da sie angibt, wie lange es dauert, bis interne Relaxationsprozesse das Fließen der Körper ermöglichen.⁴⁾

Wegen des Gedächtnisses der Deformation sind die Module $G(t)$ und $J(t)$ durch eine Konvolution verknüpft

$$\int G(t-t') J(t') dt' = t$$

Man kann daher die beiden viskoelastischen Module leicht numerisch ineinander umrechnen.

tan ein Aktinkortex aus, der die gesamte Biegeenergie der entstehenden Verbundschale minimiert. Die mit der Rauigkeit verbundene entropische Abstoßungskraft verhindert, dass die Filamente an der Membran kleben. Dies eröffnet vielfältige Möglichkeiten zur Herstellung mechanischer Zellmodelle [6].

Neben ihrer enormen biologischen Bedeutung sind Aktinnetzwerke ideale physikalische Modelle, um die fundamentalen Zusammenhänge zwischen der Viskoelastizität polymerer Netzwerke (s. Infokasten „Prinzipien der Viskoelastizität“) und der molekularen Architektur und Dynamik der Makromoleküle aufzuklären. Die einige μm langen Einzelfilamente lassen sich mittels Mikrofluoreszenz oder Ultramikroskopie von angedockten nano-Goldpartikeln direkt beobachten [11]. Dies ermöglicht den direkten Vergleich von Messungen viskoelastischer Module mittels Rheometrie⁵⁾ und dynamischen Analysen der Struktur und Dynamik von Einzelfilamenten. Mechanische Eigenschaften der Netzwerke lassen sich so mit molekularen Prozessen korrelieren, wie im Folgenden gezeigt wird.

Die Zeitabhängigkeit des Schermoduls eines verhedderten Netzwerkes weist drei qualitativ unterschiedliche Verhaltensweisen auf (Abb. 8): einen zeitlichen Abfall bei kurzen Zeiten, der dem Potenzgesetz $G(t) \sim t^{-3/4}$ genügt, ein Plateau und den Übergang zu Fließverhalten, der bei Vernetzung verschwindet. Jedem Bereich lässt sich ein dominanter molekularer Prozess zuordnen.

Das Kurzzeitverhalten des Relaxationsmoduls $G(t)$ ist durch die entropische Spannung der Filamente (der Dichte ρ) bestimmt:

$$G(t) = \rho k_B T \left(\frac{k_B T}{\zeta L_p^3} t \right)^{3/4}$$

Dabei ist $\zeta(t)$ der Reibungskoeffizient eines Filaments, das sich parallel zur Längsachse bewegt. $G(t)$ liefert detaillierte Einblicke in die eingeschränkte Konformationsdynamik der Filamente im Netzwerk, das durch zwei Faktoren bestimmt ist: erstens, der Zunahme der Relaxationszeit τ_e der Biegeanregungen der semiflexiblen Filamente mit der Wellenlänge sowie, zweitens, der Unterdrückung der Anregungen der Wellenlänge Λ (Verhedderungslänge oder „entanglement length“ genannt), deren Amplituden größer sind als die Maschenweite.

Im Plateau-Bereich verhält sich das Netzwerk wie ein elastischer Körper. Der Schermodul (auch Plateaumodul genannt)

$$G_0 = k_B T \xi^{14/5} / L_p^{1/5}$$

hängt empfindlich von der Maschenweite ξ des Netzwerkes, aber sehr schwach von der Biegesteifigkeit $B = k_B T L_p$ der Filamente ab.

Das Fließverhalten im dritten Bereich ist durch die Selbstdiffusion der Filamente in Richtung ihrer Längsachse bestimmt. Die sog. terminale Relaxationszeit τ_d , bei der die Netzwerke zu fließen beginnen, ist durch den Selbstdiffusionskoeffizienten der Filamente D_{rept} über das klassische Gesetz $D_{\text{rept}} = L^2 / 2\tau_d$ bestimmt.

Die obigen Potenzgesetze sind sehr wichtig. Sie helfen uns, durch vergleichende Messungen an *in-vitro*-Modellen und Zellen Einblick in die Struktur des Aktin-Zytoskeletts zu gewinnen.

Mikrorheometrie der Zellmembranen

Zur Messung der viskoelastischen Parameter der Zellschalen koppelt man super-paramagnetische Kolloide (Nanopartikel aus Eisenoxid in Polymermatrix) an Rezeptoren der Zellmembran; beispielsweise an Integrine, welche für die Zell-Zell- und die Zell-Gewebe-Adäsion eine zentrale Rolle spielen (Abb. 9).

Da diese an den Aktinkortex koppeln, kann man dessen Relaxationsmodul $G(t)$ bestimmen, indem man die durch tangentielle Kräfte induzierte Retardationsfunktion misst. Abb. 9 zeigt eine typische Messung an der Membran von Endothelzellen. Der Relaxationsmodul der Zellhülle ist dem des Aktinnetzwerkes erstaunlich ähnlich, d.h. er zeigt die drei dynamischen Bereiche (inklusive eines Plateaus), die für homogene Netzwerke (verheddertes oder leicht vernetztes Aktin) typisch sind.

Um allerdings Absolutwerte des Schermoduls zu bestimmen, muss das gesamte Deformationsfeld bekannt sein. Dieses lässt sich tatsächlich messen, und zwar durch Analyse der induzierten Auslenkung von nicht-magnetischen Kolloiden, die (ebenfalls über Integrine) an die Membran gekoppelt werden. Damit lassen sich die Module der Verbundmembran mit denen von Modellnetzwerken (= *in-vitro*-Modelle) vergleichen. Die oben erwähnten Potenzgesetze erlauben dann Rückschlüsse auf die Struktur, die Maschenweite und den Vernetzungsgrad des Aktinkortex. Auf diese Weise findet man beispielsweise für den Kortex der (ruhenden) Endothelzellen eine Maschenweite $\xi \sim 0,1 \mu\text{m}$ (analog zu Abb. 3b), und es zeigt sich, dass Aktin nur schwach vernetzt ist. Die Mikrorheometrie eröffnet neue Möglichkeiten zur quantitativen Analyse subtiler struktureller Veränderungen von Struktur und physiologischer Funktion der Zelle durch Pharmaka oder Mutationen. Die Wirkung von Pharmaka oder zellschädigenden Stoffen lässt sich damit in Echtzeit beobachten [2].

Zusammenfassung

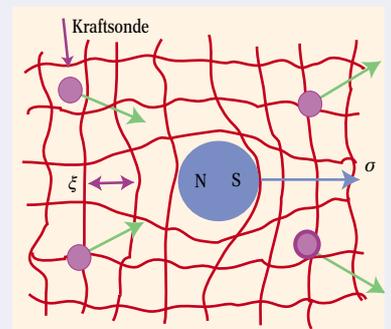
Der Artikel sollte an einigen Beispielen aufzeigen, dass die Biologie eine Fülle faszinierender Materialien liefert, die den Physikern in den nächsten Jahrzehnten

5) Die Rheometrie (von griech. rheos = fließen) beschäftigt sich mit der Messung der Fließeigenschaften von Stoffen.

Mikrorheometrie mit kolloidalen Sonden

Lokale viskoelastische Module lassen sich mit kolloidalen Sonden durch Analyse der Brownschen Bewegung oder durch Messung der kraftinduzierten viskoelastischen Antwort bestimmen. Die Abbildung zeigt die Idee der Mikrorheometrie mit magnetischen Pinzetten (oder optischen Fallen). Diese Kraftüberträger werden in das Netzwerk eingebettet oder an die Enden einzelner Reporterfilamente angedockt, wobei das Filament als eindimensionale Kraftsonde fungiert [11]. Die Kräfte auf die superparamagnetischen Partikel (0,1–1 nN) werden durch inhomogene Magnetfelder erzeugt. Nichtmagnetische Partikel (Kraftsonden) ermöglichen die simultane Beobachtung des Deformationsfeldes oder Messungen der Kraftübertragung im Netzwerk. Zur Bestimmung der Kriechfunktion $J(t)$ beobachtet man die durch Kraftsprünge induzierte Bewegung der Partikel mittels hochauflösender Durchlichtmikroskopie und registriert

die Positionen als Funktion der Zeit (in Echtzeit) auf der Festplatte des Rechners. Diese dynamische Echtzeit-Bildverarbeitung ermöglicht es, die Kriechfunktion mit 5 nm Orts- und ca. 10 ms Zeitauflösung zu messen.



Bei der Mikrorheometrie werden kolloidale magnetische Partikel in das verhedderte Aktinnetzwerk eingebracht. Der Durchmesser (1–5 μm) der Partikel ist ca. fünfmal größer als die Maschenweite.

eine reichhaltige „Spielwiese“ bieten werden. Hier können wir unsere Fähigkeiten testen, komplexe Probleme auf wesentliche physikalische Prinzipien zurückzuführen. Eine große Herausforderung ist es dabei, neue Methoden zu entwickeln, mit denen sich die physikalischen Eigenschaften komplexer Verbundmaterialien quantitativ erfassen lassen. Dies erfordert die Miniaturisierung physikalischer Messtechniken durch Einsatz moderner Methoden der Mikrooptik und dynamischen Bildverarbeitung.

Am Beispiel der mechanischen Eigenschaften der Zelle sollte gezeigt werden, dass die klassischen physikalischen Prinzipien eine zentrale Rolle für die Selbstorganisation und Funktion biologischer Materialien spielen, um dafür zu plädieren dieses Gebiet wieder stärker in der Physik zu verankern.

Der Reiz liegt dabei in der Aufklärung der Tricks der Natur, Struktur und physikalische Eigenschaften lebender Materie durch intrazelluläre Regulationssysteme an die Umweltbedingungen anzupassen. Dies erfordert, dass wir etwas von der Denkweise der Ingenieure und deren Know-how über Regelprozesse einbringen.

Literatur

- [1] P. Fratzl, *Physik Journal*, Mai 2002, S. 49
- [2] E. Sackmann, in *Physics of bio-molecules and cells*, Nato Advanced Study Institute, Les Houches (hrsg. von H. Flyvberg et al.), Springer Verlag, Berlin Heidelberg (2002).
- [3] T. D. Pollard und W.C. Earnshaw, *Cell Biology*, Saunders and Elsevier, Philadelphia (2002)
- [4] L. Landau und E. Lifshitz. *Lehrbuch der Theoretischen Physik*, Vol VII Elastizitätstheorie, Akademie Verlag, Berlin 1983
- [5] W. Helfrich, *Z. Naturforsch.* **28c**, 693 (1973).
- [6] R. Mukopadhyay, G. Lim und M. Wortis, *Biophys. J.* **82**, 1756 (2001)
- [7] U. Seifert und R. Lipowsky, in *Handbook of Biological Physics*, Vol. IA, Ch. 11, (hrsg. von R. Lipowsky und E. Sackmann), Elsevier (1995)
- [8] E. Sackmann, in *Handbook of Biological Physics*, Vol. IA, Elsevier (1995)
- [9] E. Sackmann und R. Bruinsma, *ChemPhysChem* **3**, 263 (2002).
- [10] E. Frey, *Phys. Blätter*, Februar 2001, S. 63
- [11] M. A. Dichtl und E. Sackmann, *Proc. Natl. Acad. Sci.* **99**, 6533 (2002).
- [12] O. Medalia et al., *Science* **298**, 1209 (2003)

Der Autor

Zur Biophysik kam **Erich Sackmann** über die NMR-Spektroskopie und die Photophysik organischer Moleküle, mit denen er sich während Diplom (1961) und Promotion (1964) bei Theodor Förster in Stuttgart beschäftigte. Als Postdoktorand bei den Bell Labs und am MPI für Biophysikalische Chemie in Göttingen erforschte er die physikalische Chemie von Flüssigkristallen, die zahlreiche Analogien zu biologischen Membranen aufweisen. 1974 wurde Erich Sackmann auf einen Lehrstuhl für Experimentalphysik an die U Ulm berufen, 1980 auf einen Lehrstuhl für Biophysik an die TU München. Das Studium „alter Meister“ wie Young, von Helmholtz, Huxley und Hodgkin überzeugte ihn vor vielen Jahren davon, dass die Physik für die Selbstorganisation und Funktion lebender Materie eine viel zentralere Rolle spielt, als man damals dachte, und dass sich das Verhalten von komplexer biologischer Materie nur verstehen lässt, indem man neue physikalische Messmethoden entwickelt. Auch nach seiner Emeritierung im vergangenen Jahr forscht er mit Leib und Seele weiter.

