

ROBERT-WICHARD-POHL-PREIS

Molekulare Motoren und zelluläre Dynamik

Komplexe dynamische Zustände spielen eine wichtige Rolle in der Biophysik

Frank Jülicher

Wie kommt der Geißelschlag von Spermien zustande? Welchen Eigenschaften verdanken wir den außerordentlich großen dynamischen Bereich unseres Gehörs? Methoden der theoretischen Physik zeigen, dass diese Phänomene auf kollektivem Verhalten aktiver molekularer Prozesse beruhen, die zu spontanen Oszillationen führen.

Eine charakteristische Eigenschaft lebender Zellen ist ihre außerordentliche Dynamik, die zum Beispiel bei der Zellteilung oder bei intrazellulären Transportprozessen deutlich wird. Viele Zellen können sich auch selbstständig fortbewegen. Diese und andere Vorgänge lassen sich unter dem Lichtmikroskop direkt beobachten. Viele der dabei sichtbaren Bewegungen zellulärer Komponenten verlaufen in einer bestimmten Richtung, d. h. sie sind offensichtlich nicht invariant unter Zeitumkehr und unterscheiden sich damit klar von passiven Diffusionsprozessen. Gerichtete Vorgänge müssen aktiv, das heißt fern vom thermischen Gleichgewicht stattfinden. Sie werden auf mikroskopischer Skala von molekularen Prozessen angetrieben, die unter Umwandlung chemischer Energie von Treibstoffmolekülen ablaufen. Dieser Treibstoff wird durch den Stoffwechsel in der Zelle bereitgestellt [1, 2].

Ein Prototyp zellulärer Bewegungserzeugung sind molekulare Motoren als Bestandteile des Zytoskeletts. Alle eukaryotischen Zellen, d. h. Zellen mit einem Zellkern, besitzen ein solches Zytoskelett, ein von langen elastischen Proteinfilamenten gebildetes Netzwerk. Aktinfilamente und Mikrotubuli sind die wichtigsten Strukturelemente dieses Netzwerkes, das durch eine Vielzahl weiterer Komponenten ergänzt wird, die spezifisch mit den Filamenten wechselwirken und zum Beispiel Verbindungen zwischen diesen herstellen. Das Zytoskelett als Gesamtheit besitzt damit Eigenschaften eines physikalischen Gels und bestimmt durch seine Struktur die Materialeigenschaften der Zelle [3, 4].

Aktinfilamente und Mikrotubuli besitzen zwei unterschiedliche Enden und weisen entlang ihrer Struktur eine Richtung auf. Molekulare Motoren wechselwirken spezifisch mit den Filamenten und sind in der Lage, Bewegungen entlang der ausgezeichneten Richtung zu erzeugen. Man unterscheidet drei wichtige Familien von Motorproteinen: Kinesine und Dyneine



Aus dem komplexen Zusammenspiel vieler molekularer Motoren entsteht eine Biegewelle in der Geißel von Spermien, die diese antreibt (Quelle: H. Hatt, Ruhr-Universität Bochum).

wechselwirken mit Mikrotubuli, während Myosine Bewegungen entlang Aktinfilamenten erzeugen und unter anderem auch für die Kontraktion von Muskeln verantwortlich sind. Motormoleküle verbrauchen als Treibstoff Adenosintriphosphat (ATP) und sind als mechanische „Maschinen“ in der Lage, Kräfte zu erzeugen und Arbeit zu leisten. Ihre molekularen mechanischen Eigenschaften lassen sich experimentell an Einzelmolekülen untersuchen [2].

Das Zytoskelett bildet komplexe Strukturen, die von aktiven Prozessen getrieben und in der Zelle wichtige Funktionen übernehmen können. Im Zusammenspiel einer großen Zahl von Motoren, Filamenten und anderen Komponenten können raumzeitliche Muster und dynamische Zustände entstehen [5]. Diese Dynamik komplexer Strukturen entsteht als emergentes kollek-

KOMPAKT

- In biologischen Systemen entstehen aus dem Zusammenspiel vieler wechselwirkender Freiheitsgrade fern vom thermodynamischen Gleichgewicht komplexe raumzeitliche Muster und dynamische Zustände.
- Aufgrund einer dynamischen Instabilität entsteht in den Geißeln von Spermien eine spontane kollektive Mode aller Motorproteine, die sich in einer propagierenden Biegewelle der Geißel äußert.
- Im Gehörorgan operieren aktive dynamische Systeme in der Nähe eines kritischen Punktes. Die dabei auftretende nichtlineare Verstärkung ermöglicht es den Sinneszellen, Schall über eine Druckamplitude von sechs Größenordnungen aufzunehmen.

Prof. Dr. Frank Jülicher, Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme, Nöthnitzer Straße 38, 01187 Dresden – Preisträgerartikel anlässlich der Verleihung des Robert-Wichard-Pohl-Preises 2006 bei der 70. DPG-Jahrestagung in München.

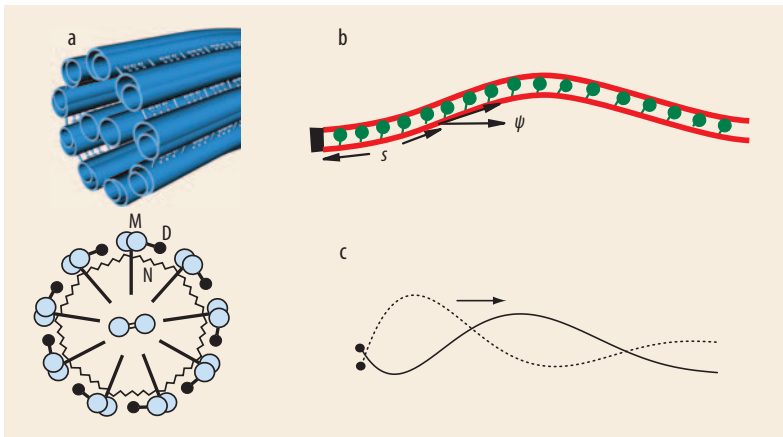


Abb. 1 a) Geißeln sind Strukturen des Zytoskeletts, die aus neun Paaren von Mikrotubuli bestehen. Sie haben einen Durchmesser von ca. 300 nm und sind ca. 50 µm lang. Eine Vielzahl von Motorproteinen erzeugen interne Kräfte, welche die Mikrotubuli relativ zueinander verschieben und damit zu Biegedeformationen führen. Biegewellen entstehen als kollektive Anregungen vieler Motoren durch Selbstorganisationsphänomene.

(M: Mikrotubulipaare, D: Dyneinmotoren, N: elastische Nexin Elemente) b) In einer vereinfachten zweidimensionalen Geometrie wird die Form der Biegewellen durch den Winkel ψ bezüglich der Horizontalen als Funktion der Bogenlänge s beschrieben.

c) Beispiel einer Biegewelle eines freischwimmenden Spermiums, die vom Kopf zum hinteren Ende wandert.

tives Verhalten vieler wechselwirkender Freiheitsgrade fern vom thermodynamischen Gleichgewicht und lässt sich an Modellsystemen untersuchen [6–8]. Dabei wird auch der Bezug zwischen physikalischen Mechanismen und der biologischen Funktion für die Zelle sichtbar [9].

Die komplexe Dynamik des Geißelschlags

Ein wichtiges Beispiel sind Geißeln, die viele Zellen als bewegungserzeugende Elemente besitzen [1]. Diese langen dünnen Fortsätze schlagen in schneller Folge und erzeugen hydrodynamische Strömungsfelder [1, 10]. Viele Mikroorganismen und einzelne Zellen wie Spermien nutzen Geißeln zum Schwimmen in einer Flüssigkeit.¹⁾ Die Wände unserer Bronchien sind mit Zellen ausgekleidet, auf deren Oberfläche viele Geißeln durch kollektives Schlagen einen Flüssigkeitstransport erzeugen. Geißeln sind Strukturen des Zytoskeletts, deren Grundgerüst aus neun zylindrisch angeordneten Mikrotubuli-Doublets besteht. Das sind Paare aus einem vollständigen und einem unvollständigen Mikrotubulus (Abb. 1a). Diese lange Struktur enthält Motormoleküle der Dyneinfamilie in großer Dichte. Motoren sind zwischen benachbarten Mikrotubuli-Doublets angebracht und erzeugen Scherspannungen in der Geißel. Diese internen Kräfte führen zu relativen Verschiebungen der Mikrotubuli und in Folge zu Biege- und Torsionsdeformationen der Geißel.

Um die Diskussion einfach zu gestalten, beschränken wir uns auf eine planare Bewegung in zwei Dimensionen, wie sie beim Geißelschlag von Spermien auftritt [11]. Die Form der Geißel lässt sich durch den Winkel $\psi(s)$ als Funktion der Bogenlänge $0 < s < L$ entlang der Geißel beschreiben, mit der Gesamtlänge

$L \approx 50 \mu\text{m}$ (Abb. 1b). Die Dynamik der Geißelform $\psi(s,t)$ ergibt sich aus der Bewegungsgleichung

$$\xi \frac{\partial \psi}{\partial t} = -\kappa \frac{\partial^4 \psi}{\partial s^4} + a \frac{\partial^2 f}{\partial s^2} \quad (1)$$

Dabei ist $f(s,t)$ die interne Kraft der Motorproteine, die in der Geißel pro Längeneinheit am Ort s zur Zeit t ausgeübt wird. Die Längenskala $a \approx 100 \text{ nm}$ entspricht in etwa dem Radius der Geißel. Da die Dynamik bei sehr kleinen Reynolds-Zahlen stattfindet, sind alle Inertialkräfte gegenüber den viskosen Reibungskräften zu vernachlässigen. Das passive System (in Abwesenheit von Motoren, d. h. $f = 0$) entspricht damit einem elastischen Stab mit Biegesteifigkeit κ , dessen Relaxation zu einem gestreckten Zustand mit $\psi(s) = 0$ führt. Während dieser Relaxation wird er durch die viskose Reibung mit Koeffizienten ξ in der umgebenden Flüssigkeit gebremst. Wegen der Dominanz viskoser Kräfte entspricht diese Relaxation einem überdämpften Grenzfall und besitzt somit keine Resonanzfrequenz, bei der Schwingungen auftreten können.

Die durch $f(s,t)$ beschriebene Dynamik der Kraft-erzeugung führt zu komplexen Bewegungsmustern. Bei Spermien erzeugt die Geißel regelmäßige Biegewellen, die vom Kopf zum hinteren Ende propagieren. Diese Wellenbewegung führt durch viskose Reibung mit der umgebenden Flüssigkeit zur Vorwärtsbewegung. Da Motoren nur interne Kräfte im System erzeugen, muss die Summe aller Reibungskräfte, welche die Geißel auf die Flüssigkeit ausübt, verschwinden. Wenn die Reibung zwischen der Geißel und der Flüssigkeit anisotrop ist, ist diese kräftefreie Situation für eine propagierende Biegewelle nur dann möglich, wenn das System sich relativ zur Flüssigkeit bewegt und damit schwimmt [12].

Welche physikalischen Mechanismen liegen der Entstehung der komplexen Dynamik der Krafterzeugung und dem Auftreten von Oszillationen in den Geißeln zugrunde? Die Dynamik der Motorkraft f am Ort s entlang der Geißel wird durch die physikalischen Eigenschaften kollektiv arbeitender Motoren bestimmt. Wie sich zeigen lässt, kann das Wechselspiel vieler Motoren mit elastischen Elementen zu spontanen Oszillationen führen [6]. Dieser physikalische Mechanismus erlaubt es, mechanische Oszillationen durch das Zusammenspiel vieler Dyneinmotoren in unterschiedlichen Teilen der Geißel zu erzeugen. Diese sind dabei durch die Mechanik der Mikrotubuli und auch die hydrodynamischen Reibungskräfte in der Flüssigkeit gekoppelt. Das System besteht somit effektiv aus gekoppelten Oszillatoren, die wellenartige Aktivitätsmuster erzeugen, welche zur Propagation von Biegewellen führen [13].

Die Entstehung dieser Biegewellen lässt sich theoretisch untersuchen, indem man die kollektive Dynamik der Motoren phänomenologisch beschreibt. Die Krafterzeugung und das aktive Verhalten der Motoren lässt sich durch eine frequenzabhängige Suszeptibilität α charakterisieren [6, 11]. Die mittlere Geschwindigkeit, mit der sich ein einzelner Motor entlang eines Fila-

1) Geißeln sollten nicht mit Flagellen verwechselt werden, mit deren Hilfe viele Bakterien schwimmen und die von einem rotierenden Motor in der Zellmembran des Bakteriums in schnelle Drehbewegung versetzt werden. Bakterien besitzen weder Mikrotubuli noch Dyneinmotoren und daher auch keine der hier beschriebenen Geißeln.

ments bewegt, ist eine Funktion der Kraft, die dabei auf ihn einwirkt. Dieses Konzept lässt sich verallgemeinern und erlaubt die Definition von linearen und nichtlinearen Antwortfunktionen von Gruppen von Motoren oder ganz allgemein von aktiven Strukturen des Zytoskeletts. Diese Antwortfunktionen beschreiben die Bewegungen, die im aktiven System auftreten, wenn eine zeitabhängige Kraft $f(t) = \tilde{f} e^{-i\omega t} + \tilde{f}^* e^{i\omega t}$ mit Fourier-Amplitude \tilde{f} einwirkt. Die lineare Antwortfunktion ist eine Suszeptibilität, die durch

$$\tilde{x} \approx \alpha(\omega) \tilde{f} \quad (2)$$

definiert werden kann. Hier bezeichnet \tilde{x} die Fourier-Amplitude der periodischen Auslenkung $x(t)$ des Systems, mit Winkelgeschwindigkeit ω . Im Falle von Motoren entspricht $x(t)$ der zur Zeit t zurückgelegten Wegstrecke.

Diese mechanische Suszeptibilität lässt sich sowohl in passiven also auch in aktiven Systemen definieren und messen. In passiven Systemen beschreibt der Real- und der Imaginärteil von $\alpha = \alpha' + i\alpha''$ die frequenzabhängigen reaktiven und die dissipativen (viskosen) Eigenschaften eines Materials. In konventioneller Materie muss insbesondere der Imaginärteil α'' positiv sein, da sich sonst eine Situation erzeugen ließe, in der das System bei periodischer Anregung im Mittel Arbeit an seiner Umgebung leisten würde, während es an nur ein Wärmebad gekoppelt ist. Die dazugehörige Energie müsste dabei dem Wärmebad entzogen werden, was der zweite Hauptsatz der Thermodynamik nicht erlaubt. In einem aktiven System, in dem Motoren Kräfte erzeugen und Arbeit leisten, gibt es keine Einschränkung an α'' , da die von den Motoren geleistete Arbeit durch die Umwandlung chemischer Energie getrieben ist und es dem System erlaubt, im Mittel mechanische Arbeit an seiner Umgebung zu leisten.

Diese aktiven Eigenschaften können dazu führen, dass ein zunächst unbewegliches System aus Motoren und Filamenten instabil wird bezüglich einer oszillierenden Bewegung, die einer propagierenden Biege- wellenform entspricht. Bei dieser dynamischen Instabilität entsteht eine kollektive Mode im System, an der alle Motoren teilhaben und die sich in dem wellenförmigen Bewegungsmuster der Geißel zeigt.

Die Bewegung der Motoren über eine Distanz x führt zu einer relativen Verschiebung von Mikrotubuli und damit zu einer Formänderung der Geißel: $x(s) = x(0) + a(\psi(s) - \psi(0))$ [13]. Diese geometrische Bedingung zusammen mit der Beschreibung der Bewegungserzeugung der Motoren (2) bringt Gl. (1) in die Form einer Wellengleichung für die Bewegungs- mode der Geißel mit der Form $\psi(s, t) \approx \tilde{\psi}(s) e^{-i\omega t} + \tilde{\psi}^*(s) e^{i\omega t}$. Hierbei wurden höhere Harmonische vernachlässigt. Die Wellenform der oszillierenden Mode ergibt sich als Lösung der linearen Differentialgleichung

$$-i\omega \xi \tilde{\psi} = -\kappa \tilde{\psi}'''' + a^2 \alpha^{-1} \tilde{\psi}'' \quad (3)$$

(die Striche bedeuten Ableitungen nach s) unter geeigneten Randbedingungen an beiden Enden. Bei dieser Beschreibung haben wir nichtlineare Terme in den

Gl. (1) und (2) ignoriert. Gl. (3) beschreibt die Form der instabilen Mode bei kleinen Amplituden und legt wegen ihrer Linearität keine Amplitude der Bewegung fest. Nichtlinearitäten stabilisieren das System bei einer bestimmten Amplitude und führen zusätzlich zum Auftreten höherer Harmonischer in dem Bewegungsmuster (Abb. 1c).

Kritisches Verhalten mechanischer Oszillatoren

Spontane mechanische Oszillationen treten in Zellen in einer Vielzahl unterschiedlicher Situationen auf [9]. Sie zeigen eine Reihe von Eigenschaften, die generisch sind und nicht von den meisten mikroskopischen Details der aktiven Prozesse abhängen, welche den Oszillationen zugrunde liegen. Diese generischen Eigenschaften und insbesondere die Rolle von Nichtlinearitäten bei der Entstehung von Oszillationen lassen sich insbesondere in der Nähe einer kontinuierlichen oszillierenden Instabilität, einer Hopf-Bifurkation, diskutieren. Diese Bifurkation entspricht einer Situation, in der ein nichtoszillierender Zustand seine Stabilität verliert, wenn ein Kontrollparameter C variiert wird. Wird das System durch diese Änderung des Kontrollparameters vom stabilen Bereich wegbewegt, so entsteht eine oszillierende Bewegung mit periodischer Auslenkung $x(t) = \tilde{x} e^{-i\omega_0 t} + \text{c.c.}$ und Frequenz ω_0 , deren Amplitude unter Variation von C kontinuierlich wächst [14]. Die Hopf-Bifurkation ist ein dynamischer Phasenübergang eines Systems fern vom thermischen Gleichgewicht, der Ähnlichkeiten mit kritischen Punkten thermodynamischer Systeme hat (Abb. 2). Die Fourier-Amplitude \tilde{x} spielt die Rolle eines komplexen Ordnungsparameters. Das kritische Verhalten zeigt sich insbesondere in den Eigenschaften der Suszeptibilität $\alpha(\omega)$, die gemäß Gleichung (2) die lineare Antwort der Auslenkungsamplitude \tilde{x} auf eine periodische Kraft beschreibt. Am kritischen Punkt zeigt $\alpha(\omega)$ eine Divergenz bei der

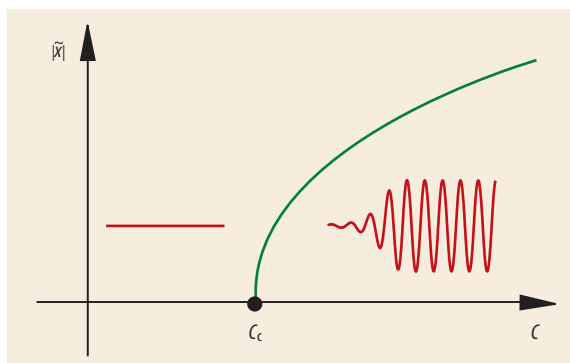


Abb. 2 Eine Hopf-Bifurkation beschreibt das Auftreten spontaner Oszillationen ausgehend von einem nichtoszillierenden stabilen Zustand. Sie wird durch Variation eines Kontrollparameters C ausgelöst. Diese Situation kann als ein dynamischer Phasenübergang aufgefasst werden, der Ähnlichkeiten mit kritischen Punkten in thermodynamischen Systemen aufweist. Der komplexe Ordnungsparameter \tilde{x} charakterisiert die Phase und die Amplitude der spontanen Oszillationen. Am kritischen Punkt $C=C_c$ nimmt sein Betrag $|\tilde{x}|$ kontinuierlich einen von null verschiedenen Wert an.

2) Für den kritischen Punkt eines magnetischen Systems gilt $h \approx A m + B m^3$, mit reellen Koeffizienten A und B , wobei h die magnetische Feldstärke des äußeren Feldes ist und m der Ordnungsparameter, der die Magnetisierung beschreibt. Bei der kritischen Temperatur T_c verschwindet $A \sim T - T_c$.

charakteristischen Frequenz $\omega = \omega_0$. In der Nähe des kritischen Punktes lässt sich dieses Szenario durch eine generische Entwicklung beschreiben, die mit einer Landau-Entwicklung des Ordnungsparameters am kritischen Punkt eines Magneten verwandt ist [11]:

$$\tilde{f} \approx A \tilde{x} + B |\tilde{x}|^2 \tilde{x} \quad (4)$$

Hier spielt \tilde{f} die Rolle des äußeren Feldes.²⁾ Die beiden Koeffizienten A und B dieser Entwicklung sind komplex. In Abwesenheit äußerer Kräfte ($\tilde{f} = 0$) entstehen spontane Oszillationen mit Amplitude $|\tilde{x}|^2 = -A/B$ und Frequenz ω_0 . Die Frequenz wird durch die Bedingung $\text{Im}(A(\omega_0)/B) = 0$ bestimmt. Wenn $A(\omega_0)/B$ positiv ist, ist das System stabil und oszilliert nicht. Die lineare Antwortfunktion ist gegeben durch $\alpha(\omega) = 1/A(\omega)$. Genau am kritischen Punkt verschwindet A bei der Frequenz ω_0 . Dies führt zu der Divergenz der Suszeptibilität $\alpha(\omega)$. Die Amplitude der Antwort ist in diesem Fall rein nichtlinear und zeigt ein Potenzgesetz:

$$|\tilde{x}| \sim |\tilde{f}|^{1/3} \quad (5)$$

Die hier dargestellten Eigenschaften entsprechen einer Mittleren-Feld-Näherung der oszillierenden Instabilität und gelten, wenn Fluktuationen vernachlässigt werden können oder im Fall global gekoppelter Oszillatoren. In räumlich ausgedehnten Systemen mit lokaler Kopplung lassen sich die Effekte von Fluktuationen durch Methoden der statistischen Physik untersuchen. Solche Studien zeigen, dass unterhalb von vier Raumdimensionen Fluktuationen eine wichtige Rolle spielen und das kritische Verhalten beeinflussen [15]. Dies ist analog zum Falle kritischer Punkte von Systemen im thermischen Gleichgewicht.

Aktive nichtlineare Signalwandlung im Gehör

Aktive Prozesse und spontane Oszillationen spielen eine wichtige Rolle bei der Signalaufnahme mechanisch empfindlicher Sinneszellen des Gehörs. Diese sog.

Haarzellen besitzen Haarbündel aus fingerförmigen Fortsätzen, den Stereozilien (Abb. 3). Diese Strukturen aus Aktinfilamenten und weiteren Komponenten enthalten als aktive Elemente Myosinmotoren. Das von Stereozilien gebildete Haarbündel ist ein hochempfindlicher Mechanosensor, da Bewegungen der Bündelspitze von nur ca. einem Nanometer zur Öffnung von Ionenkanälen führen. Der Einstrom von Kalium- und Kalziumionen ändert das elektrische Membranpotential der Zelle. Dieses elektrische Signal wird dann über das Nervensystem zum Gehirn weitergeleitet.

Die Empfindlichkeit des Haarbündels lässt sich experimentell untersuchen, indem durch Mikromanipulationsmethoden Kräfte verschiedener Amplituden angelegt werden und die Antworteigenschaften bestimmt werden. Die mechanischen Antworteigenschaften werden durch die oben definierte Suszeptibilität $\alpha(\omega)$ charakterisiert. Durch Messungen an einer einzelnen Sinneszelle des Frosches gelang es so direkt zu zeigen, dass das Haarbündel die größte Empfindlichkeit für mechanische Anregung bei einer bevorzugten Frequenz zeigt und nichtlineare Verstärkereigenschaften besitzt [16, 17]. Eine weitere Größe, die sich in solchen Experimenten messen lässt, ist die Autokorrelationsfunktion spontaner Haarbündelbewegungen. Sie charakterisiert die statistischen Eigenschaften spontaner Bewegungen und schließt sowohl thermische Fluktuationen ein als auch Eigenschaften aktiver Prozesse. In einem System im thermischen Gleichgewicht ist die Autokorrelationsfunktion $C(\omega)$ streng mit dem dissipativen Teil α'' der linearen Antwortfunktion durch ein Fluktuations-Dissipationstheorem verknüpft. Die experimentellen Resultate für das Haarbündel zeigen klar, dass in diesem Fall eine solche Beziehung nicht erfüllt ist [18]. Dies macht deutlich, dass das Haarbündel aktiv ist und somit mechanische Arbeit leisten kann.

Diese Experimente und die Beobachtung, dass Haarbündel unter bestimmten Bedingungen spontan oszillieren [19], legen nahe, dass das Haarbündel ein aktives dynamisches System ist, welches in der Nähe einer Hopf-Bifurkation operiert [11, 20]. Dabei treten die generischen Eigenschaften eines kritischen Punktes in dem Systemverhalten zutage. Daher zeigt das Haarbündel eine hohe Empfindlichkeit, wenn es bei der Frequenz ω_0 stimuliert wird. Die dabei auftretenden nichtlinearen Antworteigenschaften machen es der Zelle möglich, oszillierende Kräfte über einen großen Amplitudenbereich aufzunehmen.

Dynamische Oszillatoren und aktive, nichtlineare Verstärkereigenschaften spielen in den Gehörorganen aller Wirbeltiere eine wichtige Rolle [21–24]. Jüngste Ergebnisse zeigen, dass nichtlineare Oszillatoren auch in manchen Insekten vorkommen [25]. Die generischen Eigenschaften nichtlinearer Oszillatoren ermöglichen die zuverlässige nichtlineare Verstärkung von Signalen. Dieses Funktionsprinzip aktiver Signalverstärkung erfordert eine Selbstregulierung des dynamischen Systems in den kritischen Bereich. Dies kann durch Rückkopplungssysteme, die den Kontrollparameter einstellen, realisiert werden [11].

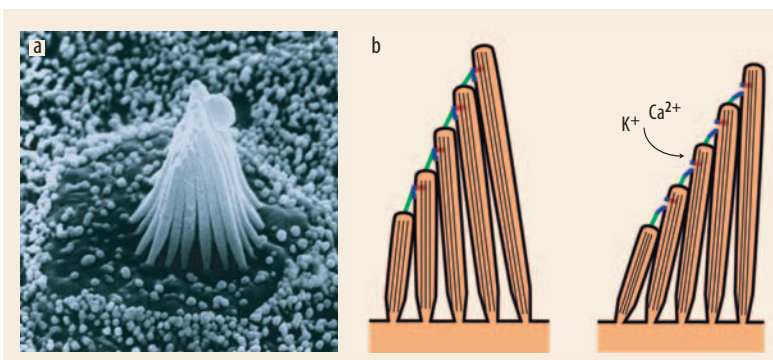


Abb. 3: a) Elektronenmikroskopische Aufnahme eines Haarbündels, dem mechanisch empfindlichen Element der Sinneszellen im Gehör von Wirbeltieren. Jedes fingerartige „Stereozilium“ des sichtbaren Bündels besitzt einen Durchmesser von ca. 250 nm und ist mehrere Mikrometer lang. (Quelle a: A. J. Hud-

speth, Rockefeller University, New York) b) Die Signaltransduktion beruht auf der Scherdeformation der Stereozilien bei einer mechanischen Anregung. Aufgrund der entstehenden mechanischen Spannung öffnen sich Ionenkanäle und Kalium- und Kalziumionen strömen in die Zelle ein.

Damit bildet das Konzept der Signalverstärkung durch selbstregulierte kritische Oszillatoren die theoretische Grundlage der Signalverstärkung im Gehör. Die molekularen Mechanismen der aktiven Prozesse, die in den Gehörorganen verschiedener Tiergruppen auftreten, sind Thema der gegenwärtigen Forschung.

In der Schnecke, dem Gehörorgan von Säugetieren und Menschen, sind ca. 16000 Haarzellen zweier verschiedener Typen in vier Reihen angeordnet. Sie nehmen Schallfrequenzen zwischen 20 Hz und 20 kHz auf. Jede Zelle hat ihre eigene charakteristische Frequenz, bei der sie optimal arbeiten kann. Die Haarzellen liegen in einer elastischen Membran, der Basilarmembran, die durch einfallenden Schall zu Vibrationen angeregt wird. In den Resonanzeigenschaften der Basilarmembran lassen sich Nichtlinearitäten erkennen, die Potenzgesetzcharakter besitzen. Diese Nichtlinearitäten können durch die charakteristischen kritischen Eigenschaften nichtlinearer Oszillatoren verstanden werden. Sie ermöglichen den außerordentlich großen dynamischen Bereich unseres Gehörs, der 120 dB oder sechs Größenordnungen der Schalldruckamplitude umfasst. In einem linearen System müsste auch die Amplitude der Vibrationen über diese sechs Größenordnungen variieren. Die Antwort kritischer Oszillatoren, die durch Gl. (5) beschrieben wird, komprimiert diesen Amplitudbereich des Druckes auf einen dynamischen Bereich der Vibrationsamplituden von nur zwei Größenordnungen. Unser Gehörorgan ist allerdings außerordentlich komplex und lässt sich nicht durch einen einzelnen kritischen Oszillator beschreiben. Die mechanische und hydrodynamische Kopplung einer großen Zahl von Oszillatoren führt zu einem reichhaltigen Systemverhalten mit vielen neuen Eigenschaften, insbesondere dem Auftreten nichtlinearer Wellenphänomene [26, 27].

Vom Gen zur Zelldynamik

Aktive Prozesse im Zytoskelett führen zu komplexen raumzeitlichen Zuständen, die eine wichtige Rolle für viele zelluläre Funktionen spielen. Solche dynamischen Prozesse werden daher von zellulären Signal- und Regulationssystemen kontrolliert. Organisationszentrum der zellulären Informationsverarbeitung ist der Zellkern, der die genetische Information beherbergt. Die Aktivierung von Genen im Zellkern folgt komplexen Mustern, da jede Genaktivierung von anderen Genen kontrolliert wird. Auf diese Weise wird in der Zelle ein komplexes dynamisches Netzwerk zur Steuerung zellulärer Funktionen und Eigenschaften realisiert [28]. Konzepte der Physik zur Analyse komplexer Systeme werden in Zukunft eine wichtige Rolle einnehmen, um das Verständnis der Funktions- und Organisationsprinzipien von Zellen weiter zu vertiefen. Insbesondere das Zusammenspiel aus nichtlinearer Dynamik und statistischer Physik kann dazu beitragen, raumzeitliche Dynamik in Zellen unter Einfluss von Fluktuationen quantitativ zu beschreiben und dabei helfen, grundlegende Funktionsprinzipien in Zellen zu charakterisieren.

Danksagung

Ich danke Tobias Bollenbach, Sebastien Camalet, Thomas Duke, Stephan Grill, Marcos Gonzalez-Gaitan, Jean-Francois Joanny, Andreas Hilfinger, Joe Howard, Tony Hyman, Gernot Klein, Karsten Kruse, Pascal Martin, Björn Nadrowski, Jacques Prost, Ingmar Riedel, Thomas Risler und Alexander Zumdieck für viele anregende Diskussionen und gute Zusammenarbeit.

Literatur

- [1] D. Bray, Cell Movements, Garland Publishing, New York (2001)
- [2] J. Howard, Mechanics of Motor Proteins and the Cytoskeleton, Sinauer Associates, Inc. Sunderland (2001)
- [3] D. Humphrey, C. Duggan, D. Saha, D. Smith und J. Käse, Nature **416**, 413 (2002)
- [4] M. L. Gardel, J. H. Shin, F. C. MacKintosh, L. Mahadevan, P. Matsudaira und D. A. Weitz, Science **304**, 1301 (2004)
- [5] T. Surrey, F. Nedelec, S. Leibler und E. Karsenti, Science **292**, 1167 (2001)
- [6] F. Jülicher, A. Ajdari und J. Prost, Rev. Mod. Phys. **69**, 1269 (1997)
- [7] K. Kruse und F. Jülicher, Phys. Rev. Lett. **85**, 1778 (2000);
- [8] K. Kruse, J. F. Joanny, F. Jülicher, J. Prost und K. Sekimoto, Phys. Rev. Lett. **92**, 078101 (2004); Eur. Phys. J. E **16**, 5 (2005)
- [9] K. Kruse und F. Jülicher, Current Opinion in Cell Biology **17**, 20 (2005)
- [10] A. Vilfan und F. Jülicher, Phys. Rev. Lett. **96**, 058102 (2006)
- [11] S. Camalet, T. Duke, F. Jülicher und J. Prost, PNAS **97**, 3183 (2000)
- [12] G. I. Taylor, Proc. R. Soc. A **209**, 447 (1951)
- [13] S. Camalet und F. Jülicher, New J. Phys. **2**, 24 (2000)
- [14] S. H. Strogatz, Nonlinear Dynamics and Chaos, Addison Wesley (1994)
- [15] T. Risler, J. Prost und F. Jülicher, Phys. Rev. Lett. **93**, 175702 (2004); Phys. Rev. E **72**, 016130 (2005)
- [16] P. Martin und A. J. Hudspeth, PNAS **98**, 14386 (2001)
- [17] B. Nadrowski, P. Martin und F. Jülicher, PNAS **101**, 12195 (2004)
- [18] P. Martin, A. J. Hudspeth und F. Jülicher, PNAS **98**, 14380 (2001)
- [19] P. Martin und A. J. Hudspeth, PNAS **96**, 14306 (1999)
- [20] V. M. Eguiluz, M. Ospeck, Y. Choe, A. J. Hudspeth und M. O. Magnasco, Phys. Rev. Lett. **84**, 5232 (2000)
- [21] T. Gold, Proc. R. Soc. B **135**, 492 (1948)
- [22] A. J. Hudspeth, Current Opinion in Neurobiol. **7**, 480 (1997)
- [23] P. Dallos, J. Neurosci. **12**, 4575 (1992)
- [24] G. A. Manley, J. Neurophysiol. **86**, 541 (2001)
- [25] M. C. Gopfert et al., PNAS **102**, 325 (2005)
- [26] P. Dallos, A. N. Popper und R. R. Fay (Hrsg.), The Cochlea, Springer, New York (1996)
- [27] T. Duke und F. Jülicher, Phys. Rev. Lett. **90**, 158101 (2003)
- [28] U. Alon, An Introduction to Systems Biology, Chapman & Hall (2006)

DER AUTOR

Frank Jülicher (rechts, bei der Preisverleihung mit DPG-Präsident Knut Urban) hat in Stuttgart und Aachen Physik studiert und in Köln 1994 promoviert. Nach einem Postdoc-Aufenthalt in Vancouver ging er als CNRS-Wissenschaftler nach Paris. Im Jahr 2001 berief ihn die Max-Planck-Gesellschaft als Direktor an das MPI für Physik komplexer Systeme in Dresden. Dort hat er inzwischen eine sehr aktive Gruppe aufgebaut, die eng mit dem MPI für molekulare Zellbiologie und Genetik zusammenarbeitet.



F. M. Schmidt