

ÜBER DIE KONTRAKTIONSDYNAMIK
DES AKTOMYOSINNETZWERKES *IN VITRO*

Dissertation zur Erlangung des Grades
DOKTOR DER NATURWISSENSCHAFTEN
der Naturwissenschaftlich-Technischen Fakultät
der Universität des Saarlandes

von

Dipl. Phys. DOMINIC PETER JOURDAIN

Saarbrücken

2016

Tag des Kolloquiums:	13.09.2017
Dekan:	Univ.-Prof. Dr. Guido Kickelbick
Mitglieder des Prüfungsausschusses:	Univ.-Prof. Dr. Rolf Pelster Univ.-Prof. Dr. Ludger Santen Univ.-Prof. Dr. Dr. Karsten Kruse Dr. Hendrik Hähl

The Dude abides ...

EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG

Hiermit versichere ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form in einem Verfahren zur Erlangung eines akademischen Grades vorgelegt.

Saarbrücken, den 20. September 2017

Dipl. Phys. Dominic Peter Jourdain

KURZDARSTELLUNG

In dieser Arbeit widmen wir uns der theoretischen Beschreibung der Kontraktionsdynamik des Aktomyosinnetzwerkes *in vitro*. Aktinfilamente zusammen mit ihren assoziierten Myosinmotoren stellen einen Hauptbestandteil des Zytoskeletts, eines fadenartigen Netzwerkes von Polymeren innerhalb der Zelle, dar. Seine Beteiligung an zahlreichen inter- und intrazellulären Prozessen macht das Zytoskelett zu einem Thema vieler aktueller Forschungsarbeiten.

Motiviert durch *in vitro* Experimente an quasi-zweidimensionalen, kontrahierenden Netzwerken aus Aktinfilamenten wurde in der vorliegenden Arbeit eine hydrodynamische, kontinuierliche Beschreibung im Rahmen der Nichtgleichgewichtsthermodynamik entwickelt. Die numerischen Lösungen der so gewonnenen Gleichungen stimmen in zahlreichen Facetten wie z. B. Geschwindigkeits- und Dichteprofilen mit der experimentell beobachteten Kontraktionsdynamik überein. Die explizite Berücksichtigung der sog. *Catch-bond*-Eigenschaft des Myosins, d. h. die Bindungsverstärkung unter Last, ist dabei von entscheidender Bedeutung. Darüber hinaus tritt im Experiment eine sog. *Buckling*-Instabilität auf, die zu wellenartigen Mustern führt. Dieses Verhalten wurde mit Hilfe einer Beschreibung als Teppich aus elastischen Federn analysiert.

ABSTRACT

In this work, we address the theoretical description of the actomyosin network's *in vitro* contraction dynamics. Actin filaments, together with their associated myosin motors, form an integral part of the cytoskeleton, a fibrous polymer network inside the cell. Due to its vital role in numerous inter- and intracellular processes, the cytoskeleton has been subject of many recent scientific efforts.

Motivated by *in vitro* experiments on contracting, quasi two-dimensional actomyosin sheets, we developed a hydrodynamic continuum description, using nonequilibrium thermodynamics. Our numerical solutions agree with the experimentally observed contraction dynamics in many aspects, such as density and velocity profiles. Here, the explicit incorporation of the myosin's *catch bond* characteristics, i. e. the strengthening of its bonds under load, was of key importance. Furthermore, the experimental system displayed a buckling instability, resulting in wave-like patterns. We analysed this behaviour by means of a theoretical description as a carpet of elastic springs.

INHALTSVERZEICHNIS

INHALTSVERZEICHNIS	ix
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	xii
Hauptteil	1
1 EINLEITUNG	3
2 DIE ZELLE, DAS ZYTOSKELETT UND SEINE BE- STANDTEILE	7
2.1 Die Zelle als fundamentaler Baustein des Lebens .	7
2.2 Das Zytoskelett	8
2.2.1 Mikrotubuli	9
2.2.2 Intermediärfilamente	11
2.2.3 Aktinfilamente	12
2.2.4 Fascin als Brückenbauer für Aktinfilamente	13
2.2.5 Molekulare Motoren	14
2.3 Mechanisch induzierte morphologische Verände- rungen	17
2.3.1 Wellenmuster in Blättern und Blüten	17
2.3.2 Faltung der Großhirnrinde	19
2.3.3 Entstehung von Fingerabdrücken	20
2.3.4 Formung von Darmzotten	20
3 IN VITRO EXPERIMENTE AN AKTOMYOSIN	23
3.1 Die Kontraktion von Aktin- und Mikrotubuli- netzwerken	23
3.2 Der experimentelle Aufbau, Materialien und Me- thoden	25
3.2.1 Extraktion und Aufreinigung der Proteine	25
3.2.2 Das Experimentiermedium	25
3.2.3 Netzwerkformation	26
3.2.4 Reaktionskammern	26
3.2.5 Mikroskopiertechniken	27
3.2.6 Analyse der Netzwerkkontraktion	27
3.3 Experimentelle Beobachtungen	27

4	PHYSIKALISCHE BESCHREIBUNG DES ZYTOSKELETTS	31
4.1	Thermodynamik außerhalb des Gleichgewichtes .	32
4.2	Dynamische Gleichungen für ein aktives elastisches Gel	34
4.3	Dimensionslose Formulierung der dynamischen Gleichungen	39
5	THEORETISCHE RESULTATE ZUR KONTRAKTIONSDYNAMIK	41
5.1	Numerische Methoden	41
5.2	Erste Ergebnisse in 1D	42
5.3	Das zweidimensionale System	47
5.3.1	Bestimmung des stationären Zustandes . .	48
5.3.2	Kontraktionsgeschwindigkeit am Rand . .	50
5.3.3	Betrachtungen zur Maximalgeschwindigkeit	55
5.3.4	Zur zeitlichen Separation der Geschwindigkeitsmaxima	55
5.3.5	Charakteristische Abklingzeit τ	59
5.3.6	Geschwindigkeiten der Punkte im Innern .	61
5.3.7	Zeitliche und räumliche Entwicklung der Dichte	64
5.4	Eine erste Zusammenfassung	69
6	WEITERFÜHRENDE THEORETISCHE BETRACHTUNGEN	71
6.1	Die Dynamik der aktiven und elastischen Spannungen	71
6.2	Motordiffusion und Catch-bond-Charakteristik . .	74
6.3	Alternativer Zugang zum Geschwindigkeitsanstieg	76
6.4	Maximalgeschwindigkeit unter Parametervariation	77
6.5	Charakteristische Abklingzeit unter Parametervariation	81
7	ELASTISCHE FALTUNGSINSTABILITÄTEN	85
7.1	Knickinstabilität elastischer Stäbe	86
7.1.1	Spannungen im gebogenen Stab	86
7.1.2	Kritische Knickkraft	88

7.2	Herausforderungen bei der physikalischen Beschreibung	89
7.3	Vereinfachte Darstellung als lineare Federn	90
7.3.1	Elastische und aktive Kräfte	90
7.3.2	Berücksichtigung der Biegesteifigkeit	91
7.3.3	Die dynamische Gleichung	92
7.3.4	Entdimensionalisierung der dynamischen Gleichung	92
7.3.5	Numerische Methoden	93
7.4	Resultate für quadratische und rechteckige Systeme	93
8	ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	97
	Appendix	101
A	HERLEITUNGEN	103
A.1	Der Zusammenhang der Dichte mit dem Verschiebungsfeld	103
A.2	Berechnung der diskretisierten Biegesteifigkeitskräfte	105
	LITERATUR	107
	DANKSAGUNG	117

ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1	Schematischer Aufbau einer eukaryotischen Zelle	8
Abbildung 2	Mikroskopische Aufnahme tierischer Zellen	9
Abbildung 3	Schematischer Aufbau Mikrotubuli	10
Abbildung 4	Schematischer Aufbau Intermediärfilamente	11
Abbildung 5	Schematischer Aufbau Aktin	12
Abbildung 6	Schemazeichnung verschiedener Aktinstrukturen in der Zelle	13
Abbildung 7	Schemazeichnung eines Fascinmoleküls	14
Abbildung 8	Schematischer Aufbau eines Myosinmotors	15
Abbildung 9	Fortbewegungszyklus eines Myosinmotors auf einem Aktinfilament	16
Abbildung 10	Blätter der Aubergine, deren Rand mit einem Wachstumshormon behandelt wurde.	18
Abbildung 11	Blüte einer Narzisse	19
Abbildung 12	Schematische Darstellung zur Entstehung der Darmzotten in der Embryogenese	21
Abbildung 13	Schematische Darstellung der Reaktionskammer	28
Abbildung 14	Experimenteller Kymograph für ein rundes, kontrahierendes Gel.	29
Abbildung 15	Faltungsinstabilität im stationären Zustand	30
Abbildung 16	Schemaskizze zur Ausnutzung der Symmetrie im Rahmen der numerischen Lösung	42
Abbildung 17	Vergleich der stationären Länge in 1D für verschiedene Werte von $\zeta\Delta\mu$	44
Abbildung 18	1D Geschwindigkeitsverläufe für verschiedene Werte von $\zeta\Delta\mu$	45

Abbildung 19	Exponentieller Fit an den Geschwindigkeitsverlauf in 1D	46
Abbildung 20	Kymograph 1D	47
Abbildung 21	Dichteprofile 1D	47
Abbildung 22	Geschwindigkeitsprofile in 1D	48
Abbildung 23	Verzerrung im Endzustand als Funktion des Seitenverhältnisses	50
Abbildung 24	Schnappschüsse im Verlauf der Kontraktion für ein rechteckiges System mit Seitenverhältnis 5:1	51
Abbildung 25	Zeitlicher Verlauf der Kontraktionsgeschwindigkeit im anisotropen System	53
Abbildung 26	Zeitlicher Verlauf der Kontraktionsgeschwindigkeit im isotropen System	54
Abbildung 27	Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten als Funktion des Seitenverhältnisses	56
Abbildung 28	$\Delta t_{\max,1D}$ als Funktion von L_1/L_2	57
Abbildung 29	Zeitlicher Abstand zwischen den Geschwindigkeitsmaxima als Funktion des Seitenverhältnisses	58
Abbildung 30	Exponentieller Fit an den Geschwindigkeitsverlauf in 2D	59
Abbildung 31	Verhältnis der Abklingzeiten als Funktion des Seitenverhältnisses	60
Abbildung 32	Geschwindigkeitsprofile entlang eines Querschnitts	62
Abbildung 33	Geschwindigkeit im Laufe der Zeit für drei feste Punkte	63
Abbildung 34	Schnappschüsse der Dichteverteilung im Verlauf der Kontraktion	65
Abbildung 35	Fluoreszenzaufnahmen eines kontrahierenden zirkularen Aktomyosingels	66
Abbildung 36	Dichte in Graustufen für ein zirkulares Aktomyosinzel	67
Abbildung 37	Dichteprofile für ein isotropes System	67
Abbildung 38	Dichte im Laufe der Zeit für drei ausgezeichnete Punkte	68

Abbildung 39	Zeitliche Entwicklung des Anteils gebundener Motor-Cluster im Vergleich mit der Kontraktionsgeschwindigkeit	72
Abbildung 40	Profile der elastischen Spannung für ein isotropes System	73
Abbildung 41	Profile der aktiven Spannung für ein isotropes System	74
Abbildung 42	Prozentuale Abweichung der Geschwindigkeiten für $D = 0$ und $D = 10$	75
Abbildung 43	Zeitliche Entwicklung der Gesamtspannung am Rand sowie der Kontraktionsgeschwindigkeit für $k_{\text{off}} = k_{\text{off}}^0$	75
Abbildung 44	Zeitliche Entwicklung des Anteils gebundener Motor-Cluster	76
Abbildung 45	Kontraktionsgeschwindigkeit für ein isotropes System mit konstanter Ablöserate und $Q(t=0) = 0$	77
Abbildung 46	Maximalgeschwindigkeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und K	78
Abbildung 47	Maximalgeschwindigkeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und k_{off}^0	79
Abbildung 48	Maximalgeschwindigkeit in Abhängigkeit von η_s und K	80
Abbildung 49	Maximalgeschwindigkeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und η_s	80
Abbildung 50	Charakteristische Abklingzeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und K	81
Abbildung 51	Charakteristische Abklingzeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und k_{off}^0	82
Abbildung 52	Charakteristische Abklingzeit in Abhängigkeit von η_s und K	83
Abbildung 53	Charakteristische Abklingzeit in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und η_s	83
Abbildung 54	Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme der Faltungsinstabilität	85
Abbildung 55	Schematische Darstellung eines gebogenen Stabes	87

Abbildung 56	Schematische Darstellung eines knickenden Stabes	88
Abbildung 57	Schnappschüsse im Verlauf der Faltungsinstabilität für ein rechteckiges System mit Seitenverhältnis 2:1 ($L_x = 240$, $L_y = 120$)	94
Abbildung 58	System mit Seitenverhältnis 2:1 ($L_x = 240$, $L_y = 120$) nach Faltungsinstabilität	95
Abbildung 59	System mit Seitenverhältnis 1:1 ($L_x = 120$, $L_y = 120$) nach Faltungsinstabilität	96
Abbildung 60	System mit Seitenverhältnis 1:1 ($L_x = 160$, $L_y = 160$) nach Faltungsinstabilität	96

HAUPTTEIL

You have to be odd
to be number one.

Dr. Seuss



EINLEITUNG

Seit frühester Zeit ist der Mensch bestrebt, seine Umwelt und insbesondere auch sich selbst sowie die Lebewesen in seiner Umgebung besser zu verstehen. Lange setzte dabei unser Sehvermögen die natürlichen Grenzen dafür, was beobachtet und studiert werden konnte. Erst die Entwicklung der ersten Vergrößerungsgläser und schließlich Mikroskope eröffnete uns ein Fenster in die noch unbekannt Welt der kleinen Dinge und somit immer besseren Zugang zum Verständnis biologischer Zusammenhänge. Obwohl die vergrößernden Effekte bei geschliffenen Kristallen oder wassergefüllten Gläsern schon in der Antike bekannt waren, dauerte es bis ins frühe 17. Jahrhundert, bis die ersten Tele- und Mikroskope konstruiert und zu wissenschaftlichen Zwecken genutzt wurden [1].

Der heute gebräuchliche Begriff der *Zelle* wurde 1667 in England von ROBERT HOOKE geprägt, nachdem er die Hohlräume im Gewebe des Flaschenkorks durch ein Mikroskop betrachtet und detailliert aufgezeichnet hatte [2]. Im Jahre 1839 formulierten schließlich der deutsche Botaniker MATTHIAS JACOB SCHLEIDEN sowie der Physiologe THEODOR SCHWANN die Hypothese, dass sowohl Pflanzen als auch Tiere sämtlich aus Zellen aufgebaut sind [3, 4]. Durch technische Verbesserungen der optischen Apparaturen konnten bald nicht nur die Zellen selbst, sondern auch deren Bestandteile im Innern genauer untersucht werden.

Von besonderem Interesse war dabei stets die Frage nach dem Mechanismus der Erzeugung mechanischer Kräfte in der Zelle, sei es zur eigenen Fortbewegung oder in größerem Maßstab zur Kontraktion von Muskeln. Die ersten kontraktilen Aktinfasern

in vitro wurden 1950 von PORTZEHL und WEBER realisiert. Allerdings waren die Spannungen in den Fasern sehr klein, dadurch schwer zu messen und schlecht reproduzierbar [5]. Präzisere und reproduzierbare Messungen gelangen schließlich CROOKS und COOKE im Jahre 1977 [6]. Seither haben sich die *in vitro* Methoden sowie auch die Messapparaturen stetig verbessert, sodass es heute möglich geworden ist, sehr gezielt verschiedene Proteine und andere Komponenten einer Zelle zu isolieren, um diese danach in genau definierten Konzentrationen zu funktionalen Systemen zusammenzuführen und zu untersuchen. Darüber hinaus haben immense Fortschritte in der Mikroskopietechnik sowie die Möglichkeit der fluoreszenten Markierung bestimmter Proteine [7] zu einer nie dagewesenen Fülle und Genauigkeit der Messdaten geführt. Im Zuge dessen wurden die Methoden der Physik, insbesondere auch der statistischen Physik, immer wichtiger, um die so gewonnenen Daten analysieren, interpretieren und verstehen zu können.

Die vorliegende Arbeit hat die theoretische Beschreibung eines kontrahierenden *in vitro* Systems aus Aktinfilamenten und Myosinmotoren zum Thema. In [Kapitel 2](#) werden dazu zunächst die wichtigsten biologischen Begriffe eingeführt. Nach einem kurzen Überblick über die eukaryotische Zelle im Allgemeinen wird besonders das für die spätere Arbeit wichtige Zytoskelett, ein Netzwerk fadenartiger Polymere, im Detail vorgestellt. Im Fokus stehen hierbei die sog. Aktinfilamente und die damit assoziierten Motorproteine.

Im darauffolgenden [Kapitel 3](#) soll näher auf die Experimente eingegangen werden, welche die Grundlage für unsere nachfolgende theoretische Analyse bilden. Die in der Arbeitsgruppe von ANNE BERNHEIM-GROSWASSER an der Ben Gurion Universität in Israel durchgeführten Versuche behandeln die Kontraktionsdynamik dünner Aktomyosinschichten *in vivo* [8]. Sie zeigen einen charakteristischen zeitlichen Verlauf der Kontraktion, insbesondere der Kontraktionsgeschwindigkeit, sowie zum Teil auch elastische Instabilitäten am Ende der Kontraktionsphase.

Zur physikalischen Beschreibung des Aktomyosinsystems entwickeln wir in [Kapitel 4](#) eine kontinuierliche, hydrodynamische Theorie. Zunächst rekapitulieren wir dazu das allgemeine Vorgehen zur Betrachtung von Systemen außerhalb des thermodynamischen Gleichgewichts, da in unserem Fall dem System ständig Energie durch ATP-Hydrolyse zugeführt wird. Ähnliche Theorien wurden seit Mitte der 1990er Jahre bereits erfolgreich auf eine Vielzahl unterschiedlichster Systeme wie z. B. Vogelschwärme, den Aktinkortex der Zelle oder Ausstülpungen in unserem Darm angewendet [[9](#), [10](#), [11](#)]. Einen genaueren Überblick zum aktuellen Stand der Physik der sog. *aktiven Gele* bieten z. B. die Übersichtsartikel in [[12](#), [13](#)].

Die dynamischen Gleichungen aus [Kapitel 4](#) werden in [Kapitel 5](#) numerisch gelöst und die so gewonnenen Ergebnisse mit den experimentellen Resultaten verglichen. Hierbei werden neben den Kontraktionsgeschwindigkeiten auch Dichteprofile sowie das Verhalten der charakteristischen Zeiten betrachtet, mit der die Geschwindigkeit auf Null abklingt. Einige weiterführende theoretische Betrachtungen finden sich in [Kapitel 6](#), insbesondere auch eine systematische Variation der Systemparameter.

[Kapitel 7](#) befasst sich mit den im Experiment beobachteten elastischen Instabilitäten, die zu wellenartigen Mustern führen. Es werden eine Beschreibung als Teppich aus elastischen Federn entwickelt und entsprechende numerische Ergebnisse vorgestellt, bevor [Kapitel 8](#) die gewonnenen Resultate abschließend zusammenfasst und diskutiert.

Das Leben kommt auf alle Fälle
aus einer Zelle.
Doch manchmal endets auch – bei Strolchen! –
in einer solchen.

Heinz Erhardt

2

DIE ZELLE, DAS ZYTOSKELETT UND SEINE BESTANDTEILE

Das folgende Kapitel soll dem Leser die Möglichkeit geben, sich vorab mit einigen biologischen Grundlagen vertraut zu machen, die im weiteren Verlauf der Arbeit von Bedeutung sein werden. Insbesondere die sogenannten Aktinfilamente und ihre zugehörigen Motorproteine werden als Teil des Zytoskeletts vorgestellt und erläutert. Soweit nicht gesondert gekennzeichnet, stammen die Informationen in diesem Kapitel aus [14, 15].

2.1 DIE ZELLE ALS FUNDAMENTALER BAUSTEIN DES LEBENS

Alles Leben besteht aus Zellen. Das Spektrum erstreckt sich hierbei von einfachen Lebensformen wie den Einzellern bis hin zu höheren Organismen, die aus einer Vielzahl von Zellen bestehen, welche auf unterschiedliche Aufgaben spezialisiert sind. Der menschliche Körper setzt sich beispielsweise aus etwa 30 Billionen, also $3 \cdot 10^{13}$ Zellen zusammen [16]. Vor diesem Hintergrund können Zellen als fundamentale Bausteine des Lebens aufgefasst werden. Das Verständnis ihrer Funktionsweise im Innern sowie ihrer Kommunikation untereinander sind der Schlüssel zu elementaren Fragen wie der nach der Entstehung des Lebens oder den Ursachen von Krankheiten.

Man unterscheidet zwei Gruppen von Zellen. Solche, die einen *Zellkern* besitzen, in dem sich das Erbgut befindet, werden als *Eucyten* bezeichnet, während bei den sogenannten *Protocyten* die DNA frei im Zellinneren vorliegt. Sämtliche Tiere, Pflanzen

und Pilze, aber auch einige einzellige Lebewesen wie Amöben oder Hefen bestehen aus eukaryotischen Zellen. Im Inneren einer solchen, von einer Zellmembran bzw. Zellwand umschlossenen Zelle befindet sich das sogenannte *Zytoplasma*. Neben der Zellflüssigkeit, auch *Zytosol* genannt, enthält es verschiedene *Zellorganellen*. Hierbei handelt es sich um durch Membranen abgegrenzte, auf bestimmte Aufgaben spezialisierte Bereiche wie z. B. die *Mitochondrien*, den *Golgi-Apparat* oder das *endoplasmatische Retikulum*. Auch das *Zytoskelett* und viele assoziierte Proteine sind Teil des Zytoplasmas. Aufgrund seiner herausragenden Bedeutung für die vorliegende Arbeit soll es im nachfolgenden [Abschnitt 2.2](#) ausführlicher beschrieben werden. Die schematische Darstellung in [Abbildung 1](#) zeigt eine typische eukaryotische Zelle mit ihren wesentlichen Bestandteilen.

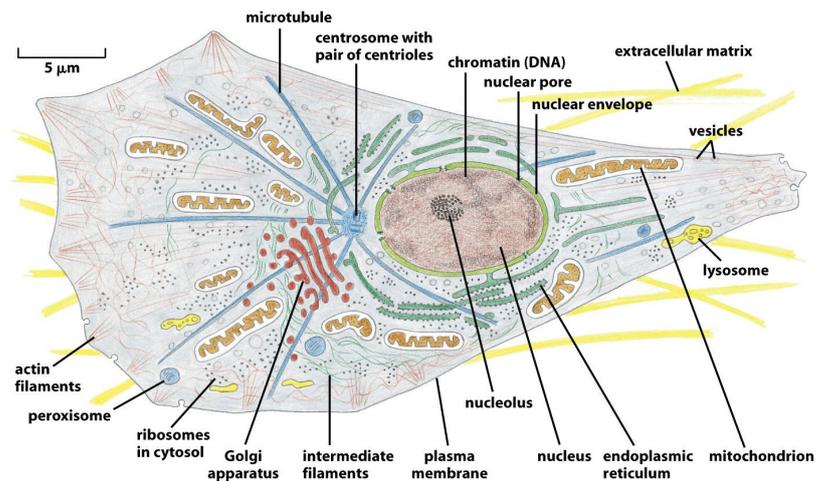


ABBILDUNG 1: Schemadarstellung einer eukaryotischen Zelle mit einigen Organellen sowie weiteren Bestandteilen des Zytoplasmas. (aus [14], geändert).

2.2 DAS ZYTOSKELETT

Blickt man durch ein Mikroskop auf eine eukaryotische Zelle, so zeigt sich, dass diese von einem fadenartigen Netzwerk, dem sogenannten *Zytoskelett* durchzogen ist, vgl. [Abbildung 2](#). Es

ist von großer Bedeutung für die mechanischen Eigenschaften der Zelle sowie deren Fortbewegung. Weiterhin ist es an einer Vielzahl von intrazellulären Prozessen, wie z. B. der Zellteilung oder dem Transport von Organellen, beteiligt.

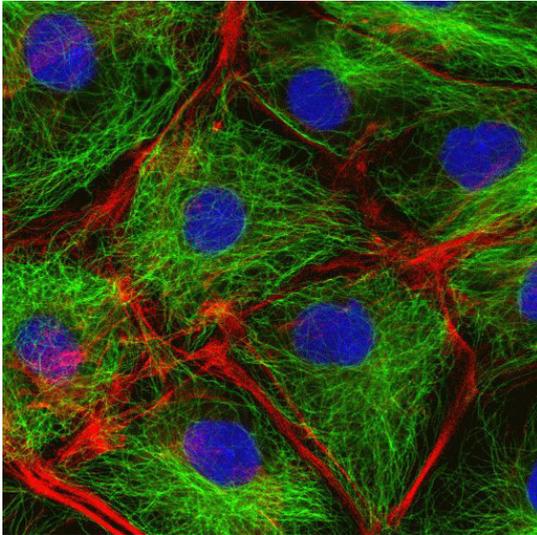


ABBILDUNG 2: Mikroskopische Aufnahme tierischer Zellen. Mikrotubuli wurden grün, Aktinfilamente rot und der Zellkern blau eingefärbt. (mit freundlicher Genehmigung von MARK SHIPMAN, JAMES BLYTH und LOUISE CRAMER¹)

Genauer betrachtet stellt sich die Bezeichnung *Zytoskelett* als irreführend heraus, besteht es doch aus sich dynamisch auf- und abbauenden Polymeren, den sogenannten *Filamenten*, und ist somit alles andere als statisch. Die Filamente lassen sich in die drei Klassen Mikrotubuli, Aktinfilamente und Intermediärfilamente einteilen. Diese sollen im Folgenden kurz vorgestellt werden. Im Fall der Aktinfilamente werden zusätzliche assoziierte Proteine diskutiert, da die vorliegende Arbeit deren theoretischer Beschreibung gewidmet ist.

2.2.1 Mikrotubuli

Mikrotubuli sind röhrenförmige, helikale Filamente, die aus 13 Protofilamenten zusammengesetzt sind. Jedes Protofilament ist wiederum selbst eine lineare Kette aus Tubulindimeren. Diese Dimere bestehen aus je zwei sehr fest miteinander verbundenen Proteinen, dem α - und dem β -Tubulin. Durch die regelmäßig

¹ Laboratory for Molecular Cell Biology, Faculty Life Science, UCL, London

alternierende Abfolge von α - und β -Tubulin innerhalb der Protofilamente ergibt sich die polare Struktur der Mikrotubuli mit einem Plus- und einem Minusende, vgl. [Abbildung 3](#). Mit einer

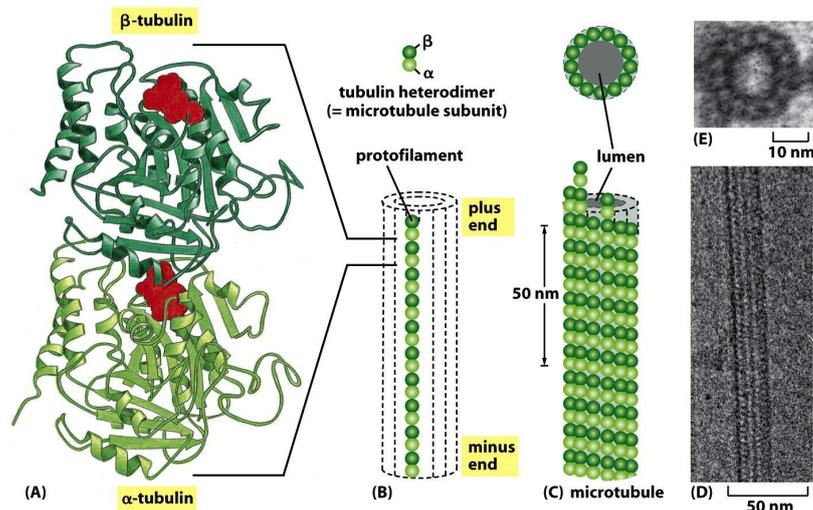


ABBILDUNG 3: Schematischer Aufbau der Mikrotubuli. Links ein Tubulindimer (A), ein Protofilament (B) und schließlich ein vollständiger Mikrotubulus (C). Rechts sind elektronenmikroskopische Aufnahmen eines Mikrotubulus zu sehen (D), (E). (aus [14], geändert).

Persistenzlänge von mehreren Millimetern gehören Mikrotubuli zu den steifsten Elementen innerhalb der Zelle. Die Persistenzlänge dient als Maß für die Steifigkeit von Polymerketten und gibt die Länge an, die ein Filament haben müsste, damit die thermische Energie die Richtungskorrelationen innerhalb der Kette aufheben kann.

Mikrotubuli sind für den Transport von Organellen und Vesikeln über längere Strecken verantwortlich. Im Rahmen der Zellteilung bilden sie die *mitotische Spindel*, mit deren Hilfe die replizierten Chromosomen zu den Zellpolen hingezogen werden, um das Erbgut gleichmäßig und kontrolliert auf die beiden Tochterzellen zu verteilen.

2.2.2 Intermediärfilamente

Intermediärfilamente sind im Gegensatz zu Aktin und Tubulin nicht in allen eukaryotischen Zellen zu finden. Sie sind aufgebaut aus Proteinen, die sich zunächst zu Tetrameren zusammenlagern, um dann zu kettenförmigen Protofilamenten zu polymerisieren. Acht solcher Protofilamente bilden schließlich ein Intermediärfilament, vgl. [Abbildung 4](#). Diese sind unipolar und

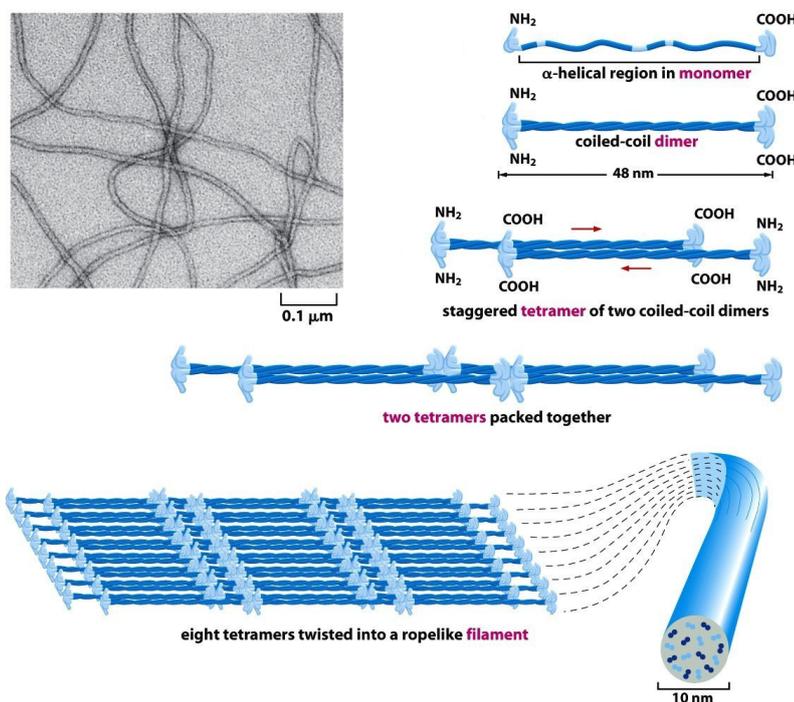


ABBILDUNG 4: Schematischer Aufbau der Intermediärfilamente. Oben links sind elektronenmikroskopische Aufnahmen zu sehen. Von oben nach unten der schrittweise Aufbau der Filamente von den Monomeren über Dimere zu Tetrameren, hin zu Protofilamenten und schließlich zum vollständigen Filament, (aus [14], geändert).

sehr biegsam, gleichzeitig jedoch äußerst reißfest. Ihre Persistenzlänge liegt bei weniger als einem Mikrometer. In Zellen und Organismen übernehmen sie vielfältige Aufgaben. Man findet sie in Muskeln, Neuronen, aber z. B. auch in Haaren oder Nägeln.

2.2.3 Aktinfilamente

Die Bedeutung von Aktin für Lebewesen macht folgende Zahl deutlich: in einer durchschnittlichen tierischen Zelle macht Aktin etwa fünf Prozent des Gesamtanteils an Proteinen aus. *Aktinfilamente* sind aus einzelnen Monomerbausteinen aufgebaut, deren Molekulargewicht bei 42 kDa liegt. Eine lineare Kette solcher Monomere wird als Protofilament bezeichnet, wobei sich schließlich zwei solcher Protofilamente in Form einer rechtshändigen Helix zum eigentlichen Aktinfilament zusammenschließen, siehe [Abbildung 5](#). Zur Unterscheidung bezeichnet man die monomere Form als globuläres G-Aktin, die filamentäre als F-Aktin. Die strukturelle Polarität der Monomere überträgt

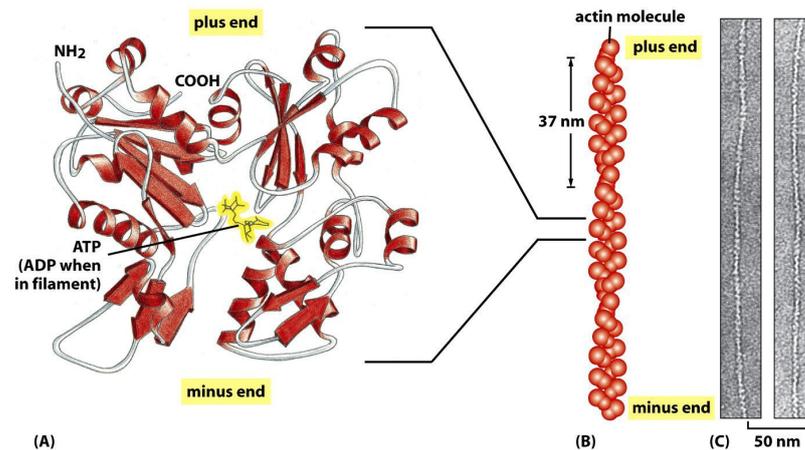


ABBILDUNG 5: Schematischer Aufbau der Aktinfilamente. Links ein polares Aktinmonomer (A), daneben das helikale Aktinfilament (B). Rechts sind elektronenmikroskopische Aufnahmen zu sehen (C), (aus [14], geändert).

sich, ähnlich wie im Falle der Mikrotubuli, durch deren regelmäßige, gerichtete Anordnung auf das gesamte Filament, so dass ein Plus- und ein Minusende unterschieden werden können. Mit einer *Persistenzlänge* von etwa zehn Mikrometern gelten Aktinfilamente als semiflexibel.

Aktinfilamente werden mit einer ganzen Reihe von spezialisierten Proteinen assoziiert, die ihre Eigenschaften gezielt verän-

dern und für bestimmte Aufgaben innerhalb der Zelle steuern können. So entstehen, je nach Hilfsprotein, eher steife und permanente Strukturen wie beispielsweise die *Microvilli* in unserem Darm, kontraktile Bündel, die wie kleine "Muskeln" innerhalb von Zellen agieren, bis hin zu temporären, transienten Strukturen wie den Ausstülpungen einer kriechenden Zelle oder dem kontraktilen Ring, der die beiden Tochterzellen im Laufe der Zellteilung voneinander trennt, vgl. [Abbildung 6](#). Es zeigt sich, dass Aktinfilamente *in vivo* nicht isoliert, sondern zu meist in Form von Bündeln oder Netzwerken auftauchen, die damit auch deutlich steifer sind als das einzelne Filament.

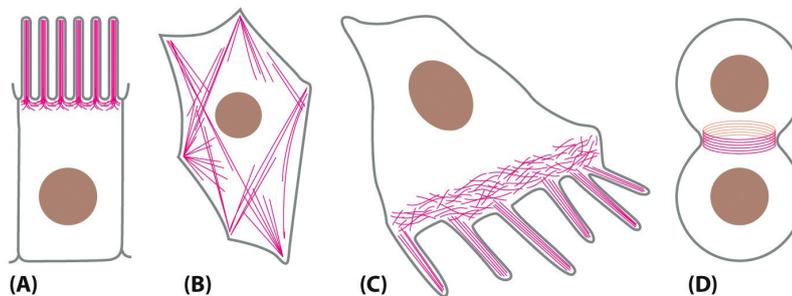


ABBILDUNG 6: Schemazeichnungen verschiedener Aktinstrukturen in der Zelle. (A) *Microvilli*; (B) Kontraktile Bündel im Zytoplasma; (C) Fingerartige Ausstülpungen (*Filopodia*) am Leitsaum einer sich bewegenden Zelle; (D) Kontraktiler Ring während der Zellteilung (aus [15]).

Eine besondere Rolle unter den Proteinen, die mit Aktin in Wechselwirkung treten, nehmen *cross-linker*-Moleküle wie Fascin sowie die sogenannten molekularen Motoren ein. Diese sollen nun in einem jeweils eigenen Unterabschnitt genauer beschrieben werden.

2.2.4 Fascin als Brückenbauer für Aktinfilamente

Damit sich einzelne Aktinfilamente zu Bündeln zusammenfinden bzw. in einer Netzwerkstruktur anordnen können, sind zusätzliche Proteine, die sogenannten *cross-linker*-Moleküle, not-

wendig. Eines davon ist *Fascin*, ein rundliches Protein, welches sich im Laufe der Evolution sehr gut erhalten hat und heute in einer breiten Klasse von Lebewesen zu finden ist, von der Fruchtfliege *Drosophila* bis hin zum Menschen [17]. [Abbildung 7](#) zeigt eine Schemazeichnung des etwa 55 kDa schweren Fascinmoleküls. Innerhalb der Zelle ist Fascin darüber hinaus z. B. für

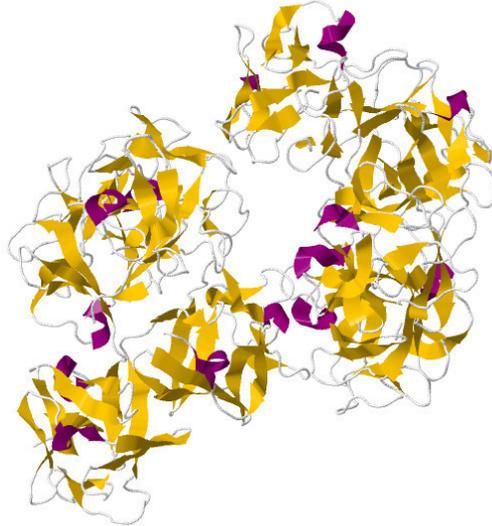
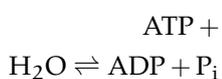


ABBILDUNG 7: Schemazeichnung des Aktincrosslinkermoleküls Fascin (aus [18], geändert).

die Zellfortbewegung sowie Adhäsion von Bedeutung [19].

2.2.5 Molekulare Motoren

Molekulare Motoren sind spezialisierte Proteine, die sich an polare Filamente anlagern können, um sich entlang des Filaments fortzubewegen. Die dazu notwendige Energie beziehen sie aus der Hydrolyse von Adenosintriphosphat (ATP), einem universellen Energieträger in vielen Organismen. Die Bindungsenergie der drei Phosphatgruppen ist sehr hoch (32,3 kJ/mol unter Standardbedingungen) und kann bei Bedarf durch *hydrolytische Spaltung* in Adenosindiphosphat (ADP) und einen anorgani-



schen Phosphatrest (P_i) freigesetzt werden. Letztendlich wird also chemische Energie in mechanische Arbeit umgewandelt.

Molekulare Motoren bilden eine breite Klasse von Proteinen, wobei drei Superfamilien unterschieden werden: *Kinesine* und *Dyneine*, die sich entlang der Mikrotubuli bewegen, sowie *Myosine*, welche mit Aktinfilamenten wechselwirken. Der schematische Aufbau gestaltet sich bei allen diesen Motoren ähnlich. Sie besitzen eine Kopfdomäne, die für den Kontakt zum Filament verantwortlich ist, sowie eine langgezogene Schwanzdomäne, an der zu transportierende Lasten wie z. B. Organellen gebunden werden können, vgl. [Abbildung 8](#).

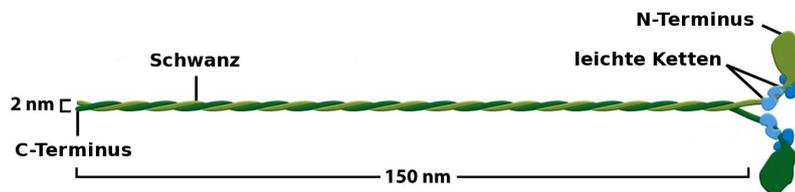


ABBILDUNG 8: Schematischer Aufbau eines molekularen Motors am Beispiel des Muskel-Myosin II. Zwei identische Untereinheiten sind von ihrem Ende (C-Terminus) her zu einer Helix verdrillt. Dieser langgezogene Bereich bildet die Schwanzdomäne. Die beiden Köpfe (rechts) bestehen aus den N-Termini und den leichten Ketten, (aus [14], geändert).

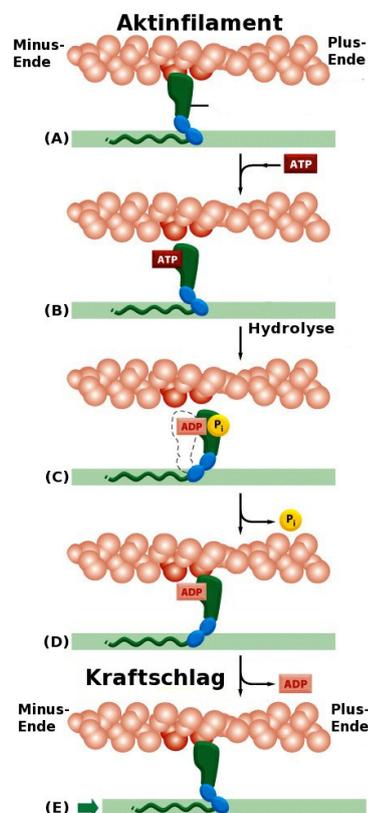
Die Bewegung entlang eines Filaments erfolgt durch schrittweises Ablösen und Anlagern der Kopfdomäne des Motorproteins, welche durch die ATP-Hydrolyse eine Konformationsänderung erfährt. Die Struktur des Filaments gibt dabei die Schrittweite der Motoren vor, welche bei Myosin-V etwa 36 nm beträgt [20]. [Abbildung 9](#) zeigt den vollständigen Fortbewegungszyklus eines Myosinmotors auf einem Aktinfilament im Detail. Neben den bereits erwähnten Transportprozessen können auf diese Weise auch Filamente gegeneinander verschoben und somit Spannungen in einem Netzwerk erzeugt werden. Dies geschieht z. B. dadurch, dass die beiden Köpfe eines Motors, bzw. im Fall von Myosin eher ganze Aggregate von Motoren, an unterschiedlichen Filamenten binden. Die dabei von einem ein-

zelen Motor ausgeübten Kräfte liegen in der Größenordnung weniger Piconewton [21].

Im Allgemeinen stellt die Bewegung eines Motors auf einem Filament einen stochastischen Prozess dar. Statt sich durchgängig gerichtet fortzubewegen, wird er sich nach wenigen Schritten ablösen, frei im Zytosol diffundieren und schließlich erneut an ein Filament binden. Diese Vorgänge erfolgen jeweils mit für den Motortyp charakteristischen Raten. In diesem Zusammenhang wird die entscheidende Bedeutung der Polarität der Filamente für eine gerichtete Motorbewegung deutlich, denn nur durch eine feste Vorzugsrichtung kann ein stochastischer Prozess, wie er oben beschrieben wurde, zu einer tatsächlichen Fortbewegung führen.

ABBILDUNG 9: Fortbewegungszyklus eines Myosinmotors auf einem Aktinfilament.

(A) Der Myosinkopf bindet an das Aktinfilament. (B) Aufnahme von ATP und leichtes Ablösen vom Filament, sodass eine Fortbewegung möglich wird. (C) Die Hydrolyse des aufgenommenen ATP führt zu einer Konformationsänderung des Myosinkopfes, die diesen etwa 5 nm entlang des Filaments verschiebt. Die Hydrolyseprodukte Adenosindiphosphat (ADP) und anorganisches Phosphat (P_i) bleiben dabei fest am Kopf gebunden. (D) Der Motor bindet sich wieder an das Filament und stößt dabei das Phosphat ab. Dies wiederum löst den sogenannten *Kraftschlag* aus, bei dem der Kopf wieder in seine Ausgangskonfiguration (E) zurückgezogen wird. Von hier aus kann der Motor weitere Hydrolyseprozesse durchlaufen und so schrittweise am Filament entlang wandern, (aus [14], geändert).



2.3 MECHANISCH INDUZIERTE MORPHOLOGISCHE VERÄNDERUNGEN

In der Natur entstehen durch spontane Symmetriebrechungen häufig komplexe Strukturen aus anfänglich hoch symmetrischen Objekten. Unser ganzer Körper wird beispielsweise aus einer einzigen, nahezu kreisrunden Eizelle heraus gebildet. Die Ursachen solcher Symmetriebrechungen können vielfältig sein, oftmals lassen sie sich jedoch rein physikalisch begründen. In diesem Abschnitt sollen einige Beispiele mechanisch induzierter morphologischer Veränderungen diskutiert werden.

2.3.1 *Wellenmuster in Blättern und Blüten*

Betrachtet man die Blüten und Blätter verschiedener Pflanzen, so stößt man immer wieder auf wellenförmige Muster und Ausstülpungen. Da ähnliche Strukturen auch von Pflanzen ausgebildet werden, die unter Wasser wachsen, lässt sich die Gravitation als entscheidende Ursache ausschließen. Wie also entstehen solche Formen? Theoretische Arbeiten von DERVAUX und BEN AMAR sowie von LIANG und MAHADEVAN haben gezeigt, dass Gradienten im Wachstum dünner runder bzw. länglicher elastischer Strukturen zu Instabilitäten führen können [22, 23, 24]. Es kommt es zu einem Ausweichen der anfänglich flachen Gebilde in die dritte Dimension, um ihre Energie zu minimieren. Ein solches Verhalten wird auch *Buckling*-Instabilität genannt.

Mathematisch lässt sich ein ungleichmäßiges Wachstum als eine Änderung der Metrik auffassen. Die Entfernungen zwischen Punkten ändern sich an verschiedenen Orten unterschiedlich stark. Eine geänderte Metrik führt nach dem *Theorema Egregium* von GAUSS auch zu einer Änderung der Gaußschen Krümmung [25], wodurch sich die beobachteten Formveränderungen erklären.

In Experimenten gelang es SHARON, MARDER und SWINNEY, die üblicherweise flachen Blätter der Aubergine zur Wellenaus- bildung anzuregen [26]. Hierzu wurde ein Wachstumshormon ge- zielt an den Blatträndern aufgetragen, um ein ungleichmäßiges Wachstum zu induzieren, vgl. [Abbildung 10](#).



(A) Vor Behandlungsbeginn



(B) Nach 10 Tagen



(C) Nach 12 Tagen



(D) Nach 14 Tagen

ABBILDUNG 10: Blätter der Aubergine, deren Rand mit einem Wachstumshormon behandelt wurde. Zunächst vor der Behand- lung (A), nach 10 Tagen (B), nach 12 Tagen (C) und nach 14 Tagen (D). (aus [26], geändert)

Auch die nach vorne hin wellige Struktur der trompetenförmigen Nebenkrone der Narzissen, vgl. [Abbildung 11](#), lässt sich durch ein ungleichmäßiges Wachstum erklären. Im Laufe des Heranwachsens vergrößert der Zylinder seinen Durchmesser immer weiter. Geschieht dies schnell genug, bildet sich ein wellenförmiger Rand aus [26].



ABBILDUNG 11: Blüte einer Narzisse. Zu sehen ist insbesondere die wellenartige Struktur der zylinderförmigen Nebenkrone. (Foto: Dominic Jourdain)

2.3.2 Faltung der Großhirnrinde

Bei vielen Säugetieren ist die Großhirnrinde, auch *Cortex* genannt, nicht glatt, sondern bildet zahlreiche Furchen und Windungen aus. Diesen Prozess der Faltung bezeichnet man als *Gyrierung*, ein gefurchtes Gehirn entsprechend als *gyrenzephal*. Biologisch betrachtet bringt ein gyrenzephalisches Hirn zahlreiche Vorteile mit sich. Wäre der menschliche Cortex beispielsweise nicht gefurcht, so müsste das Hirnvolumen drastisch erhöht werden, um die gleiche Oberfläche beizubehalten. Ein entsprechend vergrößerter Schädel würde nicht durch den Geburtskanal passen und wäre auch kaum auf dem Rückgrat zu balancieren. Weiterhin würden längere Neuronen notwendig, welche die Informationsverarbeitung verlangsamen und den Energiebedarf steigern würden. Ein gefalteter Cortex hingegen ermöglicht eine Skalierung der Oberfläche nahezu linear mit dem Volumen [27, 28].

Die mechanisch physikalischen Ursachen für die letztendliche Entstehung der Windungen sind weniger offensichtlich. Es gibt verschiedene Hypothesen, die sich jedoch nicht gegenseitig aus-

schließen, sondern nach derzeitigem Kenntnisstand auch parallel auftreten und zusammenwirken können. Die Cortexschicht wächst in tangentialer Richtung schneller als das darunter liegende Gewebe, was schließlich zu einer Faltenbildung führt [29]. Darüber hinaus können auch lokale Unterschiede in der Wachstumsrate des Cortex einen Beitrag leisten [30, 31]. Einige kortikale Neurone bilden Axone aus, während sie selbst noch migrieren. Dies führt zu Spannungen, die ebenfalls eine Faltenbildung anregen können [32]. Außerdem wird auch das Anwachsen gegen die feste Schädeldecke als Ursache genannt [33]. Im Zusammenspiel bewirken diese Faktoren die Gyrierung des Cortex, wobei das verstärkte Wachstum der äußeren Schicht als der dominante Effekt angesehen wird [27].

2.3.3 *Entstehung von Fingerabdrücken*

Ein ähnlicher Mechanismus wie der oben beschriebene führt auch zur Ausbildung der individuellen Muster unserer Fingerabdrücke. Auch hier ist differentielles Wachstum verschiedener Hautschichten während der embryonalen Entwicklung für den Faltenwurf verantwortlich. Im Unterschied zur Gyrierung der Hirnrinde sitzt in diesem Fall die schneller wachsende Schicht jedoch nicht an der Oberfläche, sondern zwischen der auch als *Dermis* bezeichneten Lederhaut und den oberen Schichten der Oberhaut (*Epidermis*). Es ist das schnelle Wachstum der sogenannten *Basalschicht*, die hier zur Musterbildung führt [34, 35].

2.3.4 *Formung von Darmzotten*

In einem letzten Beispiel wollen wir uns der Entstehung von Darmzotten zuwenden. Es handelt sich dabei um fingerartige Ausstülpungen der Darmschleimhaut, die zur Oberflächenvergrößerung und damit der effizienteren Aufnahme von Nähr-

stoffen dienen. Auch ihre Entstehung im Laufe der Embryogenese lässt sich mit einer sequenziellen Abfolge von *Buckling*-Instabilitäten erklären. Die betreffende Zellschicht ist zunächst flach. Nachdem sich eine erste zirkuläre Muskelschicht ausgebildet hat, die Spannungen auf die Zellen ausübt und sie in ihrem weiteren Wachstum einschränkt, kommt es zu streifenförmigen Ausstülpungen. Zwei zusätzliche longitudinale Muskelschichten transformieren das Streifenmuster zunächst in eine Zickzackform, bevor schließlich die fingerartigen Darmzotten entstehen [36]. [Abbildung 12](#) macht diese Abfolge deutlich.

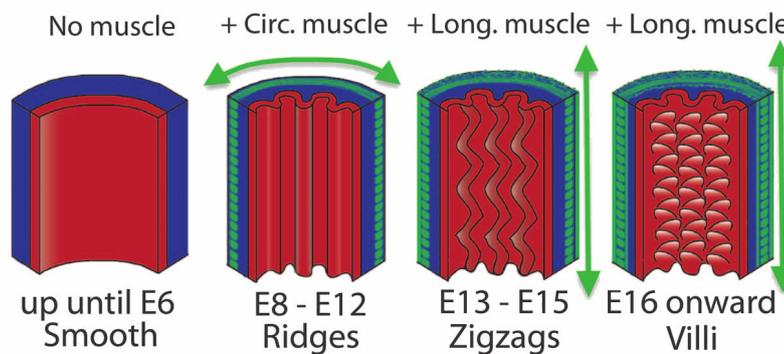


ABBILDUNG 12: Schematische Darstellung zur Entstehung der Darmzotten. Zu sehen sind von links nach rechts zunächst die glatte Oberfläche bis zum sechsten Tag (E6), die Ausbildung des Streifenmusters zwischen E8 und E12, das Zickzackmuster zwischen E13 und E15 sowie schließlich die ausgebildeten Darmzotten ab E16. (aus [36], geändert).

Neben den zusätzlichen Spannungen durch die Muskelschichten spielt auch bei der Bildung der Darmzotten differentielles Wachstum eine Rolle. Die Zellen vermehren sich verstärkt in den Vertiefungen der Zotten und sterben an deren Spitzen vermehrt ab. HANNEZO *et al.* untersuchten diesen Effekt im Rahmen einer elastischen Mehrschichtbeschreibung und konnten dabei Muster generieren, die den in Experimenten beobachteten sehr ähnlich waren [11].

Die in diesem Abschnitt aufgeführten Beispiele machen deutlich, dass morphologische Veränderungen in biologischen Systemen oftmals im Rahmen einer rein physikalischen Beschrei-

bung erklärt werden können. Besonders elastische Instabilitäten scheinen für ein breites Spektrum an Formgebungsprozessen, insbesondere in der Entwicklungsbiologie, mitverantwortlich zu sein. Zum besseren Verständnis solcher Prozesse sind vereinfachte Modellsysteme wichtig, die genau kontrolliert und beobachtet werden können. Das Aktinzytoskelett scheint in diesem Zusammenhang ein vielversprechender Kandidat zu sein, verhält es sich doch auf hinreichend kurzen Zeitskalen elastisch und kann mit Hilfe von Myosinmotoren kontraktile Spannungen aufbauen.

Die Dynamik des Aktinnetzwerkes zusammen mit den molekularen Motoren und weiteren assoziierten Proteinen ist jedoch sehr komplex. Aufgrund der Fülle weiterer Strukturen und Moleküle im Zytoplasma (vgl. [Abschnitt 2.1](#)) sowie der vergleichsweise kleinen Längenskala wird die Situation bei Beobachtungen *in vivo*, d. h. direkt an lebenden Zellen, noch weiter erschwert. Es scheint daher sinnvoll, die grundlegenden Eigenschaften des Aktomyosinkomplexes zunächst isoliert zu studieren. Möglich wird dies *in vitro* durch sogenannte *rekonstituierte* Systeme, bei denen man die relevanten Einzelbausteine aus Zellen isoliert, um sie danach unter geeigneten Bedingungen (Temperatur, Salzkonzentrationen, etc.) kontrolliert zusammenzuführen. Im nachstehenden Kapitel werden solche *in vitro* Experimente am Aktomyosinsystem diskutiert, welche später vom theoretischen, physikalischen Standpunkt aus analysiert werden sollen.

What I cannot create,
I do not understand.
Richard P. Feynman

3

KONTRAKTIONSDYNAMIK VON AKTOMYOSINSTRUKTUREN *IN VITRO*

In diesem Kapitel sollen Experimente zur Untersuchung der Kontraktionsdynamik dünner Aktomyosinschichten beschrieben werden, die von YARON IDESES und URI GABINET in der Arbeitsgruppe von ANNE BERNHEIM-GROSWASSER an der Ben Gurion Universität in Israel durchgeführt wurden [8]. Neben dem zeitlichen Verlauf der Kontraktionsdynamik konnten auch elastische Instabilitäten beobachtet werden.

Bevor wir uns diesen Experimenten im Detail zuwenden, folgt zunächst ein kurzer Überblick über den aktuellen Stand der Forschung an kontrahierenden Aktin- und Mikrotubulinnetzwerken.

3.1 DIE KONTRAKTION VON AKTIN- UND MIKROTUBULINNETZWERKEN

Untersuchungen an kontrahierenden Aktin- und Mikrotubulinnetzwerken *in vitro* haben eine Vielzahl von Studien hervorgebracht, welche unterschiedlichste Aspekte der Netzwerkformation, -struktur und -umgestaltung zum Inhalt haben. KOENDERINK *et al.* zeigten beispielsweise, dass Myosinmotoren in Anwesenheit von zusätzlichen passiven *cross-linker*-Molekülen das Aktinnetzwerk erheblich versteifen (ca. zwei Größenordnungen), während sie es in deren Abwesenheit sogar weicher machen [37]. Die Bildung von Mustern wie Ringen oder A stern

in mit Fascin versetzten Aktomyosinsystemen wurde von BACKOUCHE *et al.* untersucht. Oberhalb einer kritischen Konzentration kann Myosin überdies mesoskopische Strukturen zersetzen oder die Aktinpolymerisation gar völlig verhindern [38].

Genauer beschrieben wurde die Zersetzung von Netzwerken in disjunkte *Cluster* von ALVARADO *et al.*, die außerdem zeigen konnten, dass die Größenverteilung der *Cluster* in einem bestimmten Konzentrationsbereich einer algebraischen Verteilung folgt. Darüber hinaus beobachteten sie auch die uniforme Kontraktion der Netzwerke [39, 40]. Abhängig von den Eigenschaften der verwendeten passiven cross-linker-Moleküle ergeben sich Unterschiede im Kontraktionsverhalten, beispielsweise in der finalen Dichte [41]. Eine detaillierte Übersicht über den strukturellen Polymorphismus von Aktinnetzwerken unter dem Einfluss verschiedener assoziierter Proteine sowie über den Zusammenhang elastischer Eigenschaften und der Netzwerkstruktur findet sich in [42].

Myosin II kann nicht nur kontraktile Spannungen erzeugen, die bei hohen Konzentrationen ein Einreißen des Netzwerkes zur Folge haben können. Es unterstützt ebenso die Filamentnukleation im Zuge des Netzwerkaufbaus und befördert dessen permanente Umstrukturierung [43].

Ein kontraktiles Netzwerk aus Aktinfilamenten und Myosin II wurde von SCHUPPLER *et al.* untersucht [44]. Hierbei wurde dem Gemisch zunächst Blebbistatin zugesetzt, welches die Motoraktivität unterdrückt. Durch Bestrahlung mit einer geeigneten Wellenlänge kann es jedoch deaktiviert, und eine bestimmte Region gezielt zur Kontraktion angeregt werden. Dadurch konnte u. A. gezeigt werden, dass das Kräftegleichgewicht am Rand die globale Dynamik der Kontraktion steuert.

Auch Mikrotubuli können *in vitro* Netzwerke ausbilden, die spontan kontrahieren. WEISEBERG und CIANCI extrahierten Tubulin aus Kalbshirnen und beobachteten die Ausbildung eines kontrahierenden Gels bei Zugabe von ATP [45]. FOSTER *et*

al. fanden ebenfalls kontrahierende Netzwerkbildung bei stabilisierten Mikrotubuli in einer Lösung aus *Xenopus*-Eizellenextrakt. Hier wird die Kontraktion angetrieben von Dyneinmotoren, welche eine *Cluster*-Bildung von Minusenden der Mikrotubuli verursachen. Insbesondere gelang es in diesem Fall, den Kontraktionsprozess im Rahmen einer kontinuierlichen Beschreibung als aktives Fluid zu erfassen [46]

Wir haben nun einen ersten Überblick über das breite Spektrum an Forschungsfragen gewonnen, welche im Zusammenhang mit Netzwerken aus Zytoskelettproteinen stehen. Der folgende Abschnitt ist der Beschreibung der Experimente von IDESES und GABINET gewidmet, deren theoretische Beschreibung und Analyse Gegenstand dieser Arbeit ist.

3.2 DER EXPERIMENTELLE AUFBAU, MATERIALIEN UND METHODEN

3.2.1 *Extraktion und Aufreinigung der Proteine*

Das verwendete G-Aktin wurde aus Muskelgewebe von Kaninchen filtriert [47], auf Eis gelagert und innerhalb von zwei Wochen verbraucht. Außerdem wurde Aktin mit Alexa-Fluor 488 fluoreszent markiert. Myosin II wurde nach dem Protokoll aus [48] gewonnen und mittels einer Modifikation der Methode von QUINLAN *et al.* mit Alexa 568 markiert [49]. Fascin wurde nach einer Modifikation der Methode von ONO *et al.* präpariert [50].

3.2.2 *Das Experimentiermedium*

Das sogenannte *motility medium* enthält 10 mM HEPES, 1 mM MgCl₂, 0,025 M KCl, ein ATP regenerierendes System (0,5 mg/ml Kreatinkinase und 5 mM Kreatinphosphat), 200 mM EGTA, eine

Anti-bleaching-Lösung (0,1 mg/ml Glukoseoxidase, 0,018 mg/ml Katalase und 5 mg/ml Glucose), 5 μ M G-Aktin, 0,28 μ M Fascin sowie verschiedene Anteile an Myosin II. Die Aktivität von markiertem und unmarkiertem Myosin II ist ähnlich und sie wurden in verschiedenen relativen Anteilen von 0-100 % verwendet.

3.2.3 *Netzwerkformation*

Zunächst werden Myosin-II-Aggregate präpariert, indem die Motorlösung (0,5 M KCl) auf die im Experiment benutzte KCl-Konzentration gebracht wird. Durch Hinzugabe dieser Myosin-II-Aggregate zum oben beschriebenen Experimentiermedium wird die Netzwerkbildung angeregt. Etwa 4-20 μ l dieser Lösung wurden in eine Reaktionskammer zwischen einem Objektträger und einem Deckglas verbracht. Ein Anhaften des Gels im Zuge der Kontraktion wurde durch Beschichtung der Glasoberflächen mit einem inerten Polymer (PEG-mal MW5000, Nanocs) verhindert.

3.2.4 *Reaktionskammern*

Rechteckige Kammern mit Länge x , Breite y und Höhe h wurden präpariert. Die Kammern wurden abgegrenzt durch Abstandshalter aus Teflon oder Klebeband, die sich zwischen einem Objektträger und einem Deckglas befanden. Die Höhe h variierte in den Experimenten zwischen 80 μ m und 160 μ m, die lateralen Abmessungen waren in der Größenordnung bis zu wenigen Zentimetern.

3.2.5 Mikroskopiertechniken

Die fluoreszenzmikroskopischen Aufnahmen der Kontraktionsphase wurden mittels gewöhnlicher als auch konfokaler Mikroskope angefertigt. Genauere Angaben zu den verwendeten Geräten sowie der nötigen Software zur Verarbeitung der Rohdaten finden sich in [8].

3.2.6 Analyse der Netzwerkkontraktion

Zur Bestimmung der Geschwindigkeitsfelder und -profile der kontrahierenden Netzwerke wurde die *Particle-image-velocimetry*-Methode (PIV) verwendet. Hierbei werden in hinreichend kurzen zeitlichen Abständen Bilder des Systems aufgenommen. Anhand der unterschiedlichen Positionen einzelner Partikel, hier beispielsweise fluoreszent markierter *Motor-Cluster*, lassen sich Bewegungsrichtung und der Betrag der Geschwindigkeit näherungsweise ermitteln. Die Kontraktionsgeschwindigkeit an den äußeren Kanten ergibt sich aus der Änderung des Durchmessers bei runden Systemen bzw. aus der Längenänderung in x - und y -Richtung im Falle von rechteckigen Systemen.

3.3 EXPERIMENTELLE BEOBACHTUNGEN

Den ersten Schritt in sämtlichen durchgeführten Experimenten stellte die Polymerisation des Aktins zu einem verzweigten Netzwerk dar, welches homogen von Myosinanhäufungen, sogenannten *Clustern* durchsetzt war. Je nach eingefüllter Flüssigkeitsmenge ergibt sich für vollständig gefüllte Reaktionskammern eine rechteckige, für teilweise befüllte eine runde Gesamtstruktur, vgl. [Abbildung 13](#). Für Motorkonzentrationen

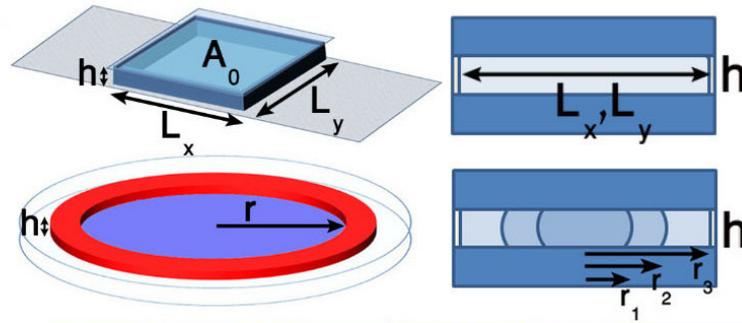


ABBILDUNG 13: Schematische Darstellung der Reaktionskammern mit Höhe h und lateralen Abmessungen L_x und L_y . Teilweise befüllte Kammern führen zu runden Systemen unterschiedlicher Radien. (aus [8], geändert)

zwischen 3,3 nM und 50 nM kontrahierte das Netzwerk, während höhere Konzentrationen zu einem Einreißen der Strukturen führten und geringere nicht ausreichten, um die Elastizität des Gels zu überwinden [43, 39]. Ein Kymograph für ein rundes, kontrahierendes Gel findet sich in [Abbildung 14](#). Zur Erstellung dieses Kymographen wurde für verschiedene Zeitpunkte ein Schnitt des Systems entlang einer festen Linie durch das Zentrum aufgenommen, um diese schließlich in y -Richtung aneinanderzureihen.

Die Gesamtdauer eines Experiments belief sich je nach Ausgangsbedingungen auf 5 bis 15 Minuten, wobei die Kontraktionen zunächst nur vertikal (z -Richtung) und danach lateral (x - y -Ebene) erfolgten. Die zeitlichen Verläufe der Kontraktionsgeschwindigkeiten folgten dabei stets einem charakteristischen Muster. In z -Richtung fiel die Geschwindigkeit mit einer charakteristischen Zeitskala τ_z von etwa 30 Sekunden exponentiell auf Null ab. In der x - y -Ebene stieg sie zunächst linear (Beschleunigung ca. $0,1 \mu\text{m}/\text{s}^2$ bis $1 \mu\text{m}/\text{s}^2$), um schließlich ebenfalls exponentiell abzufallen ($\tau_{xy} \sim 10 \text{ s} - 150 \text{ s}$). Die Zeitkonstante τ_{xy} ist dabei umso kleiner, je höher die Motorkonzentration gewählt wird. Im Falle ungleicher Ausdehnung des Systems in x - bzw. y -Richtung begann die Kontraktion stets zunächst entlang der kürzeren Seite, bevor die längere nachfolgte. Darüber hinaus

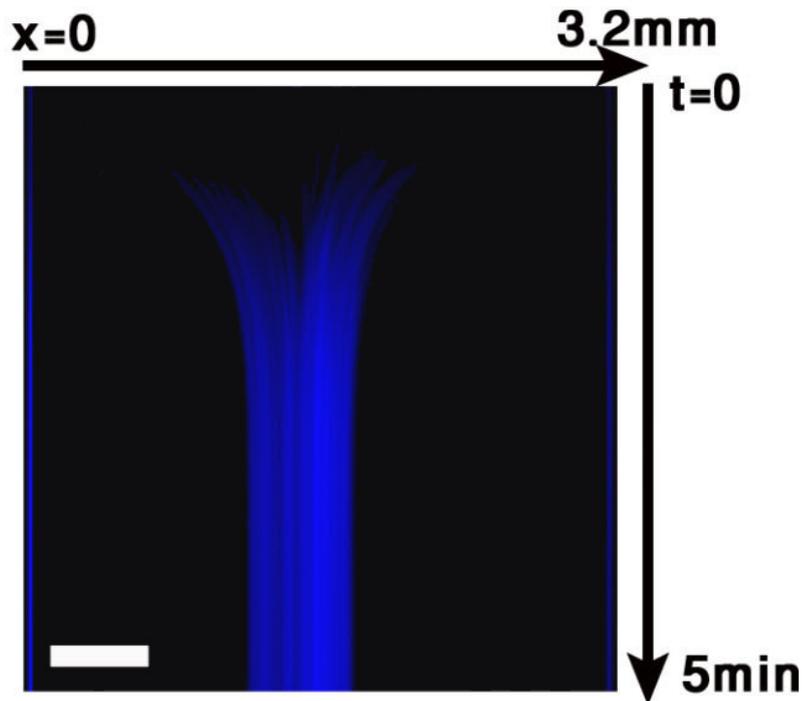


ABBILDUNG 14: Experimenteller Kymograph für ein rundes, kontrahierendes Gel. Maßstabsbalken: $500\ \mu\text{m}$ (aus [8], geändert)

hing auch die erreichte Maximalgeschwindigkeit von der Systemgröße ab. Mit steigender Systemlänge nahm sie zunächst zu, bevor es zu einer Sättigung bei einem bestimmten Wert kam.

Bei fortschreitender Kontraktion kommt es zu elastischen Instabilitäten. Es bilden sich vom Rand her wellenartige Falten in der ursprünglich flachen Gelstruktur, vgl. [Abbildung 15](#). Diese Falten sind dabei mit einer wohldefinierten Wellenlänge assoziiert. Weiterhin lässt sich feststellen, dass die Kontraktionen makroskopisch sind, d. h. sie stehen nicht in Verbindung mit eventuell initial vorhandenen Gradienten in der Myosin- oder Aktindichte.

Vom physikalischen Standpunkt aus betrachtet, werfen die vorgestellten experimentellen Ergebnisse eine Reihe interessanter Fragen auf. Wie kommt es z. B. zur anfänglichen Beschleunigungsphase im Zuge der Kontraktion, obwohl den Motoren immer stärkere elastische Kräfte entgegenwirken? Wieso hängt die Maximalgeschwindigkeit von der Systemgröße ab, wirken

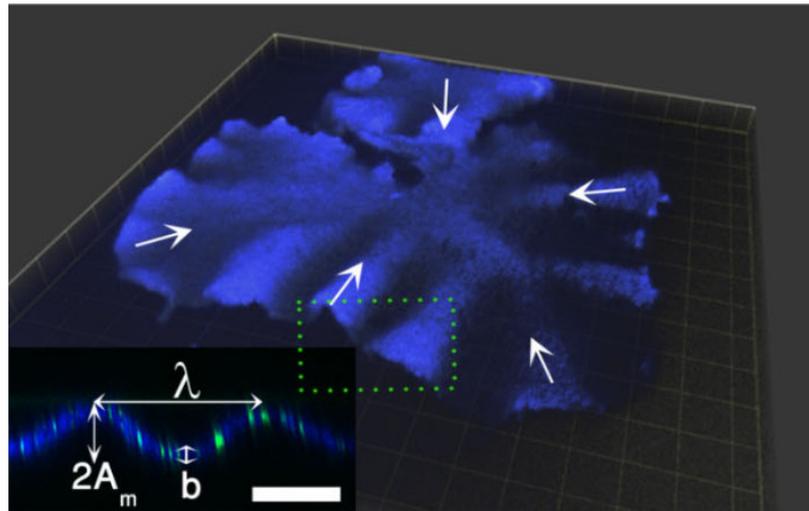


ABBILDUNG 15: Stationärer Zustand der Faltungsinstabilität. Die Falten haben eine charakteristische Wellenlänge λ sowie eine Amplitude A_m . Die Schichtdicke ist mit b gekennzeichnet. Maßstab: 200 μm (aus [8], geändert)

doch die Motorkräfte stets lokal? Und wie kommt es zur Symmetriebrechung im Rahmen der elastischen Faltungsinstabilität? Um diese Fragen beantworten zu können, bedarf es einer adäquaten Beschreibung des Systems, welche eine theoretische Analyse ermöglicht. Im nachfolgenden Kapitel wollen wir deshalb eine physikalische Beschreibung des Zytoskeletts, bzw. speziell des Aktomyosinsystems, erarbeiten.

I used to jog
but the ice cubes kept falling out of my glass.

David Lee Roth

4

PHYSIKALISCHE BESCHREIBUNG DES ZYTOSKELETTS

Um das Verhalten des Aktomyosinnetzwerkes im Rahmen der in [Kapitel 3](#) beschriebenen Experimente zu verstehen, ist eine angemessene theoretische Beschreibung notwendig. Wie wir sehen werden, bietet sich für diesen Fall eine hydrodynamische, kontinuierliche Theorie an. Der Begriff der *verallgemeinerten Hydrodynamik* steht hierbei nicht mehr einzig und allein für die Beschreibung von Flüssigkeiten, sondern allgemein für die Betrachtung langwelliger, niederfrequenter Anregungen eines thermodynamischen Systems. Die Abweichungen vom homogenen Gleichgewichtszustand bleiben dabei zu jeder Zeit und an jedem Ort klein. Variablen, die zu solchen sogenannten *hydrodynamischen Moden* führen, sind die Dichten erhaltener Größen (z. B. Masse, Impuls, Energie) oder solche, die mit gebrochenen kontinuierlichen Symmetrien assoziiert sind (wie z. B. in Flüssigkristallen) [51].

Im ersten Teil dieses Kapitels werden die allgemeinen Konzepte der Nichtgleichgewichtsthermodynamik erläutert, verallgemeinerte Kräfte und Flüsse eingeführt und in einer linearen Antworttheorie die zugehörigen konstituierenden Gleichungen abgeleitet. Schließlich sollen mit dem so gewonnenen Schema die Gleichungen zur Beschreibung des kontrahierenden Aktinnetzwerkes hergeleitet werden.

4.1 THERMODYNAMIK AUSSERHALB DES GLEICHGEWICH- TES

Die Nichtgleichgewichtsthermodynamik beschreibt eine breite Klasse irreversibler Prozesse mit Hilfe eines einzigen, allgemeinen Schemas [52]. Man nimmt dabei an, dass sich das betrachtete System in Teilvolumina zerlegen lässt, die jeweils lokal im thermodynamischen Gleichgewicht stehen, sodass eine freie Energiedichte f definiert werden kann. Die freie Energie F des Gesamtsystems ergibt sich dann durch Summation der Beiträge der Teilvolumina, bzw. im Kontinuumslimit als Integral $F = \int dV f$. Für ein System mit konstanter Temperatur T können wir im nächsten Schritt die *Rate der Entropieproduktion* \dot{S} berechnen, für die gilt

$$T\dot{S} = -\dot{F} = -\frac{d}{dt} \int dV f(\varphi_i). \quad (4.1)$$

Im letzten Schritt fassen wir die freie Energiedichte f als Funktion der oben bereits erwähnten hydrodynamischen Variablen φ_i auf. Ausführung der Zeitableitung in [Gleichung 4.1](#) führt schließlich auf

$$T\dot{S} = \int dV \sum_i J_i X_i, \quad (4.2)$$

wobei die $X_i = \dot{\varphi}_i$ die sogenannten *verallgemeinerten Kräfte* und die $J_i = -\frac{\partial f}{\partial \varphi_i}$ die *verallgemeinerten Ströme* des Systems bezeichnen. [Gleichung 4.2](#) zeigt, dass sich die lokale Entropieproduktionsdichte stets als Summe über die Produkte der verallgemeinerten Ströme und deren konjugierter verallgemeinerter Kräfte darstellen lässt.

Im Gleichgewicht verschwinden sowohl die X_i als auch die J_i , sodass die Dynamik der Ströme in hinreichender Nähe des Gleichgewichtes in führender Ordnung linear von den Kräften abhängt. Im Rahmen einer solchen Theorie der *linearen Antwort* ergibt sich für ein System mit je n verallgemeinerten Flüssen

und Kräften das Gleichungssystem

$$J_i = L_{ik} X_k \quad (i = 1, \dots, n), \quad (4.3)$$

wobei die L_{ik} *phänomenologische Parameter* sind, die experimentell bestimmt oder aus mikroskopischen Betrachtungen abgeleitet werden müssen. Teilt man nun die Kräfte und Flüsse bezüglich ihres Verhaltens unter Zeitumkehr ein,

$$\begin{aligned} J_i(t) &\xrightarrow{t \rightarrow -t} J_i(-t) & (\varepsilon_i = 1) \\ \bar{J}_i(t) &\xrightarrow{t \rightarrow -t} -\bar{J}_i(-t) & (\varepsilon_i = -1) \end{aligned}$$

so lässt sich [Gleichung 4.3](#) auch schreiben als

$$J_i = L_{ik}^{++} X_k + L_{ik}^{+-} \bar{X}_k \quad (4.4)$$

$$\bar{J}_i = L_{ik}^{-+} X_k + L_{ik}^{--} \bar{X}_k. \quad (4.5)$$

Die phänomenologischen Koeffizienten $L_{ik}^{\varepsilon_i \varepsilon_k}$ sind keine gänzlich unabhängigen Größen, sondern genügen den *Onsagerrelationen* [53, 54]

$$L_{ik}^{++} = L_{ki}^{++} \quad (4.6)$$

$$L_{ik}^{--} = L_{ki}^{--} \quad (4.7)$$

$$L_{ik}^{+-} = -L_{ki}^{-+}. \quad (4.8)$$

Gesetze der Form von [Gleichung 4.3](#) sind in der Physik allgegenwärtig. Man denke z. B. an das Gesetz der Wärmeleitung von FOURIER, der zeigen konnte, dass der Wärmefluss linear vom Temperaturgradienten abhängt. Weitere Beispiele bilden das Ohmsche sowie das Fick'sche Gesetz.

Besonders spannende Effekte ergeben sich dadurch, dass jede Kraft prinzipiell an jeden Fluss im System koppeln kann, der die passende Symmetrie aufweist (nicht nur an den zur Kraft konjugierten). Dies ist beispielsweise beim Soret-Effekt der Fall, also bei der Diffusion von Teilchen unter dem Einfluss eines Temperaturgradienten, aber auch bei thermoelektrischen Phänomenen wie dem Peltier- oder dem Seebeck-Effekt.

Damit solche Kreuzkopplungen entstehen können, müssen die Kopplungskonstanten die passende tensorielle Ordnung aufweisen. Um beispielsweise eine skalare Kraft an einen vektoriellen Fluss zu koppeln, wäre ein vektorieller Koeffizient notwendig. Diese Aussage steckt im sogenannten *Curie-Prigogine-Prinzip*: Erzeugt eine Ursache einen Effekt, so muss sich die Symmetrie der Ursache in dem Effekt wiederfinden [55, 56].

Trotz des scheinbar beschränkten linearen Ansatzes können mit dem oben erläuterten Schema auch Systeme fernab des Gleichgewichtes beschrieben werden. Der lineare Zusammenhang des Ohmschen Gesetzes behält beispielsweise noch für extreme experimentelle Bedingungen seine Gültigkeit, während chemische Reaktionen fast immer einer nichtlinearen Dynamik folgen [57]. Im Allgemeinen kann nur der Vergleich mit dem Experiment Aufschluss darüber geben, ob die linearen Betrachtungen gerechtfertigt sind.

Die Vorteile der hier beschriebenen Methode liegen darin, dass die konstituierenden Gleichungen ausgehend von fundamentalen Prinzipien wie Erhaltungssätzen und Symmetrien systematisch abgeleitet werden. Dadurch sind sie auf eine breite Klasse unterschiedlicher Systeme gleichermaßen anwendbar, da keine zusätzlichen Annahmen über mikroskopische Mechanismen und Konstituenten getroffen werden müssen. Als Nachteil steht dem die evtl. große Anzahl phänomenologischer Parameter gegenüber, über die keine quantitativen Aussagen gemacht werden können. Diese müssen entweder aus mikroskopischen Theorien hergeleitet oder direkt dem Experiment entnommen werden.

4.2 DYNAMISCHE GLEICHUNGEN FÜR EIN AKTIVES ELASTISCHES GEL

Um zu einem besseren Verständnis der in [Kapitel 3](#) vorgestellten Experimente zu gelangen, wollen wir im Folgenden eine

theoretische Beschreibung des Aktomyosinsystems als *aktives elastisches Gel* entwickeln. Das Wort *aktiv* soll dabei für die ständige Umsetzung von chemischer in mechanische Energie stehen, die durch die Motoren vermöge der ATP-Hydrolyse betrieben wird, und somit den Nichtgleichgewichtscharakter des Systems unterstreichen. Aufgrund der großen Längenskalenseparation zwischen den Abmessungen des Gesamtsystems (wenige mm) und den einzelnen Filamenten (wenige μm), aus denen sich das Netzwerk zusammensetzt, ist eine Kontinuumsbeschreibung besonders vielversprechend.

Zur Herleitung der Gleichungen folgen wir dem in [58] entwickelten und in [59] erweiterten Ansatz zur Beschreibung aktiver polarer Gele, der eine Anwendung des in [Abschnitt 4.1](#) erläuterten Schemas darstellt. Wir betrachten ein elastisches Gel, welches von einem Lösungsmittel durchflossen wird. Weiterhin nehmen wir an, dass unser System *isotrop* ist, sodass kein polarer Ordnungsparameter eingeführt werden muss.

Verschiebungen innerhalb des Gels beschreiben wir durch das Vektorfeld \mathbf{u} . Seien ρ_{gel} und ρ_{sol} die Massendichten des Gels und des Lösungsmittels und $\dot{\mathbf{u}} \equiv \partial_t \mathbf{u}$ bzw. \mathbf{v} deren Geschwindigkeitsfelder. Die Erhaltungsgleichungen lassen sich damit in Form von Kontinuitätsgleichungen formulieren

$$\partial_t \rho_{\text{gel}} + \partial_\alpha \rho_{\text{gel}} \dot{u}_\alpha = 0 \quad (4.9)$$

$$\partial_t \rho_{\text{sol}} + \partial_\alpha \rho_{\text{sol}} v_\alpha = 0. \quad (4.10)$$

Wir verwenden hierbei die einsteinsche Summenkonvention und es gilt $\alpha = x, y, \text{ und } z$. Die Dichte ρ_{gel} ergibt sich mit Hilfe der Beziehung

$$\rho_{\text{gel}} = \rho_0 \left(\frac{1}{1 + \partial_\gamma u_\gamma} + \mathcal{O}(u^2) \right) \quad (4.11)$$

aus den Verschiebungen und der Anfangsdichte ρ_0 , vgl. hierzu [Abschnitt A.1](#) im Anhang. Dieser Ausdruck löst [Gleichung 4.9](#). Die umgebende Flüssigkeit wird als inkompressibel angenommen, was auf die Bedingung $\partial_\alpha v_\alpha = 0$ führt.

Zur Abschätzung der *Reynoldszahl* Re verwenden wir aufgrund des geringen Massenanteils an Aktin die Dichte ρ und Viskosität η von Wasser, als charakteristische Länge d 10 nm sowie als charakteristische Geschwindigkeit v 10 $\mu\text{m/s}$ und erhalten

$$Re = \frac{\rho dv}{\eta} \approx 10^{-7} \ll 1. \quad (4.12)$$

Aufgrund der sehr kleinen Reynoldszahl im Experiment können wir von einer überdämpften Dynamik ausgehen, d.h. Inertialterme können gegenüber dissipativen Termen vernachlässigt werden. Die gleichen dynamischen Gleichungen ergeben sich auch aus einer Betrachtung des Multikomponentensystems in der Nähe des thermodynamischen Gleichgewichtes [60, 61]. Das Kräftegleichgewicht für das Gel und die umgebende Flüssigkeit lautet

$$-\partial_\beta \sigma_{\alpha\beta}^{\text{sol}} = \gamma(\rho_{\text{gel}}) (\dot{u}_\alpha - v_\alpha) \quad (4.13)$$

$$-\partial_\beta \sigma_{\alpha\beta}^{\text{gel}} = -\gamma(\rho_{\text{gel}}) (\dot{u}_\alpha - v_\alpha). \quad (4.14)$$

Hierbei bezeichnen $\sigma_{\alpha\beta}^{\text{sol}}$ und $\sigma_{\alpha\beta}^{\text{gel}}$ die Gesamtspannungstensenoren und γ trägt der Reibung durch die Permeation der umgebenden Flüssigkeit durch das Gel Rechnung. Letztere steigt mit abnehmender Porengröße des Gels [62] und kann daher als Funktion der Dichte ausgedrückt werden

$$\gamma(\rho) = \eta_s \rho. \quad (4.15)$$

Schließlich müssen noch konstituierende Gleichungen für die Spannungen angegeben werden:

$$\sigma_{\alpha\beta}^{\text{sol}} = 2\eta v_{\alpha\beta} + p\delta_{\alpha\beta} \quad (4.16)$$

$$\sigma_{\alpha\beta}^{\text{gel}} = \sigma_{\alpha\beta}^{\text{el}} + \sigma_{\alpha\beta}^{\text{act}}. \quad (4.17)$$

Hierbei steht $v_{\alpha\beta} = (\partial_\alpha v_\beta + \partial_\beta v_\alpha)/2$ für den symmetrischen Anteil des Tensors der Verzerrungsrate, η bezeichnet die Viskosität des Lösemittels und p dessen hydrostatischen Druck, welcher durch die Inkompressibilitätsbedingung festgelegt wird.

Die Gesamtspannung des Gels setzt sich zusammen aus einer elastischen Komponente σ^{el} und einem Anteil σ^{act} , welcher die aktive Kontraktion durch die Motorproteine beschreibt. Genauer gilt für die beiden Anteile

$$\sigma_{\alpha\beta}^{\text{el}} = K u_{\gamma\gamma} \delta_{\alpha\beta} + 2\mu \left(u_{\alpha\beta} - \frac{1}{d} \delta_{\alpha\beta} u_{\gamma\gamma} \right) \quad (4.18)$$

$$\sigma_{\alpha\beta}^{\text{act}} = -Q\zeta\Delta\mu \delta_{\alpha\beta}. \quad (4.19)$$

Der Ausdruck für σ^{el} entspricht der bekannten linearen Beziehung zwischen elastischer Spannung und dem Verzerrungstensor $u_{\alpha\beta} = \frac{1}{2} (\partial_\alpha u_\beta + \partial_\beta u_\alpha)$ mit dem Kompressionsmodul K und dem Schubmodul μ [64]. Die aktive Spannung ist proportional zur Differenz $\Delta\mu$ der chemischen Potentiale von ATP, ADP und P_i , d. h. den Produkten und Edukten der Hydrolysereaktion, durch welche die Motoraktivität getrieben wird. Der Ausdruck für die aktive Spannung in Gleichung 4.19 unterscheidet sich von den Ansätzen in [65, 46], die von einer nichtlinearen Abhängigkeit der Spannung von der Filament- bzw. Myosindichte ausgehen.

"ceiinosssttu",
Robert Hooke, 1667
[63]

Myosinmotoren bilden bei der Bindung an Aktinfilamente sogenannte *catch bonds* aus, d. h. ihre Bindungen verstärkt sich bei einer angelegten Kraft zunächst, bevor sie bei Überschreitung einer gewissen Maximallast schließlich abgelöst werden [66]. Auf molekularer Ebene lässt sich ein solches Verhalten i. A. durch lastinduzierte Konformationsänderungen verstehen, die zu einer Verstärkung existierender Bindungsdomänen führen, oder gar weitere Bindungsplätze freilegen können [67]. Daher stellen wir die Hypothese auf, dass die Beschleunigungsphase im Rahmen der Kontraktion auf die Erhöhung des Anteils an gebundenen Motor-Clustern durch den Einfluss mechanischer Spannungen im System zurückzuführen ist. Zur Überprüfung dieser Hypothese greifen wir auf eine theoretische Analyse zurück, da sich die Motoraktivität einer direkten experimentellen Beobachtung verschließt. Um das *Catch-bond*-Verhalten berücksichtigen zu können, haben wir in Gleichung 4.19 den Anteil Q an gebundenen, querverbindenden Motorkomplexen

eingeführt, welcher der folgenden dynamischen Gleichung gehorcht

$$\partial_t Q = k_{\text{on}} (1 - Q) - k_{\text{off}} \left(\sigma_{\gamma\gamma}^{\text{el}} \right) Q + D \partial_\gamma^2 Q. \quad (4.20)$$

Die effektiven Raten k_{on} und $k_{\text{off}} \left(\sigma_{\gamma\gamma}^{\text{el}} \right)$ beschreiben Änderungen in Q durch das Anbinden bzw. Ablösen von Motoren. Die oben erläuterten, speziellen Bindungseigenschaften von Myosin führen zu einer abnehmenden Ablöserate bei steigender Spannung, sodass wir nach BELL schreiben können

$$k_{\text{off}} = k_{\text{off}}^0 \exp \left(- \left| \sigma_{\gamma\gamma}^{\text{el}} \right| / \sigma_0 \right), \quad (4.21)$$

wobei σ_0 eine charakteristische Spannung des Systems und k_{off}^0 die Ablöserate im spannungsfreien Zustand bezeichnen [68]. In [Gleichung 4.21](#) haben wir die Beiträge der Scherspannungen im System nicht berücksichtigt, da diese aufgrund der isotropen Motorkontraktion ohnehin stets vernachlässigbar klein bleiben. Der Diffusionsterm in [Gleichung 4.20](#) entspricht physikalisch einer Propagation der Motoraktivität hin zu benachbarten Myosinmotoren und erhöht außerdem die numerische Stabilität der Gleichungen. Wie wir später noch sehen werden, hängen die in dieser Arbeit diskutierten Effekte jedoch kaum vom Wert der Diffusionskonstanten D ab und existieren auch für $D = 0$.

Um die Analyse der Gleichungen zu vereinfachen, vernachlässigen wir im Folgenden den Fluss des Fluids und setzen $v_\alpha = 0$. Diese Näherung ist angemessen, solange $\eta \gg \gamma L^2$, wobei L die größte laterale Ausdehnung des Gels bezeichne. Damit wird [Gleichung 4.14](#) zu

$$\gamma(\rho) \partial_t u_\alpha = \partial_\beta \sigma_{\alpha\beta}^{\text{gel}}. \quad (4.22)$$

Zur übersichtlicheren Notation soll im Folgenden ρ die Dichte des Gels bezeichnen.

4.3 DIMENSIONSLOSE FORMULIERUNG DER DYNAMISCHEN GLEICHUNGEN

Um die Anzahl an freien Parametern zu reduzieren, wollen wir nun zu einer dimensionslosen Formulierung der Gleichungen 4.20 und 4.22 übergehen. Dazu skalieren wir diese mit Hilfe der charakteristischen Länge $\lambda = \sqrt{\frac{\sigma_0}{\rho_0 k_{\text{on}}^2}}$, der Zeit $\tau = 1/k_{\text{on}}$ sowie der Spannung σ_0 . Dies führt zu folgenden dimensionslosen Größen und Parametern:

$$\hat{\rho} = \rho/\rho_0 \quad (4.23)$$

$$\hat{u}_\alpha = u_\alpha/\lambda \quad (4.24)$$

$$\hat{k}_{\text{on}} = 1 \quad (4.25)$$

$$\hat{\sigma}_0 = 1 \quad (4.26)$$

$$\hat{\eta}_s = \eta_s/k_{\text{on}} \quad (4.27)$$

$$\hat{K} = K/\sigma_0 \quad (4.28)$$

$$\hat{\mu} = \mu/\sigma_0 \quad (4.29)$$

$$\zeta \hat{\Delta} \mu = \zeta \Delta \mu / \sigma_0 \quad (4.30)$$

$$\hat{k}_{\text{off}}^0 = k_{\text{off}}^0/k_{\text{on}} \quad (4.31)$$

$$\hat{D} = D\rho_0 k_{\text{on}}/\sigma_0. \quad (4.32)$$

Auf das weitere Mitführen der Zirkumflexe soll von hier an verzichtet werden.

Mit den Gleichungen 4.22 und 4.20, bzw. ihrer dimensionslosen Form, haben wir nun eine kontinuierliche, hydrodynamische Beschreibung für die Aktinnetzwerke aus Kapitel 3 gefunden. Im nachstehenden Kapitel sollen diese genauer analysiert und die gewonnenen Resultate mit den experimentellen Funden von IDESES, GABINET und BERNHEIM-GROSWASSER verglichen werden.

Computers make excellent and efficient servants,
but I have no wish to serve under them.

Mr. Spock

5

THEORETISCHE RESULTATE ZUR KONTRAKTIONSDYNAMIK

Gegenstand dieses Kapitels ist die Lösung der in [Abschnitt 4.2](#) hergeleiteten Gleichungen zur Beschreibung eines aktiven, elastischen Gels. Nach einer kurzen Übersicht über das Vorgehen zur numerischen Lösung folgen die so gewonnenen Ergebnisse, deren Diskussion sowie stets auch ein Vergleich mit den experimentellen Resultaten von IDESES, GABINET und BERNHEIM-GROSWASSER aus [Kapitel 3](#). Aufgrund der im Vergleich zu den lateralen Abmessungen geringen Dicke der experimentellen Proben, wollen wir diese im Folgenden als zweidimensionale Objekte auffassen.

5.1 NUMERISCHE METHODEN

Zur numerischen Lösung der dynamischen Gleichungen für die Felder u_α und Q wurde ein explizites Einschrittverfahren nach EULER [\[69\]](#) mit adaptiver Schrittweite benutzt. Das Rechengebiet, i. A. ein Rechteck mit Seitenlängen L_x und L_y , wird dabei in ein äquidistantes Gitter zerlegt, wobei die Anzahl N_x bzw. N_y an Gitterpunkten in jeder Richtung stets so gewählt wird, dass sich gleich große räumliche Inkremente dx und dy ergeben.

Die räumliche Symmetrie des Systems erlaubt es, die volle Lösung zu rekonstruieren, obwohl nur ein Viertel des Gesamtsystems simuliert wurde. Es genügt beispielsweise, den Bereich von Null bis $L_x/2$ in x -Richtung und von Null bis $L_y/2$ in y -Richtung explizit zu berechnen, vgl. [Abbildung 16](#).

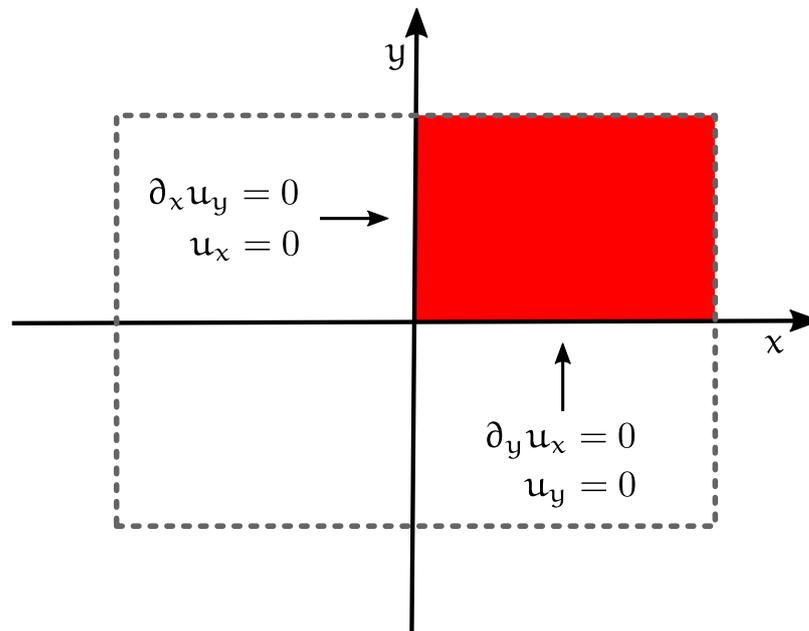


ABBILDUNG 16: Nur der rot eingefärbte Teil des Rechengebietes (grauer Rahmen) muss explizit berechnet werden. Die Randbedingungen an das Verschiebungsfeld auf der x - bzw. y -Achse sind angegeben.

Zum Zeitpunkt $t=0$ gehen wir mit Blick auf das Experiment stets von einem spannungsfreien Zustand aus, da die Motoren erst in einem hinreichend konnektiven Netzwerk nennenswerte Spannungen erzeugen können, und wählen dementsprechend $u_\alpha = 0$. $Q(t=0)$ setzen wir auf $1/(1 + k_{\text{off}}^0)$, was dem stationären Zustand entspricht, so lange $\sigma^{\text{el}} = 0$ gilt. Da die Kontraktion im Experiment erst nach einigen Minuten einsetzt, sollte die Bindungsdynamik der Motoren bis zu diesem Zeitpunkt ihr Gleichgewicht erreicht haben. Alle weiteren Parameterwerte, die in den Simulationen Verwendung fanden, finden sich in [Tabelle 1](#).

5.2 ERSTE ERGEBNISSE IN 1D

Um einen ersten Eindruck vom Lösungsverhalten zu gewinnen, ist es hilfreich, zunächst den einfacheren Fall eines eindimensionalen Systems zu studieren. Die in [Kapitel 4](#) hergeleiteten dy-

Parameter	Wert
η_s	15
$\zeta\Delta\mu$	-50
k_{off}^0	50
K	37,5
μ	37,5
D	10
dx	$2,08 \cdot 10^{-2}$
dy	$2,08 \cdot 10^{-2}$

TABELLE 1: Wertetabelle der dimensionslosen Parameter, welche in den Simulationen verwendet wurden.

namischen Gleichungen 4.22 und 4.20 vereinfachen sich dabei zu

$$\gamma \partial_t u = K \partial_x^2 u - \zeta \Delta \mu \partial_x Q \quad (5.1)$$

$$\partial_t Q = k_{\text{on}} (1 - Q) - k_{\text{off}} (\sigma^{\text{el}}) Q + D \partial_x^2 Q. \quad (5.2)$$

Analysieren wir zunächst den stationären Zustand dieser Gleichungen. Aufgrund der positiv verstärkenden Rückkopplung der elastischen Spannung wird Q für große Zeiten stets den Maximalwert 1 erreichen. Höhere elastische Spannungen erniedrigen die Ablöserate, erhöhen damit Q , was zu stärkerer Kontraktion und somit noch höheren elastischen Spannungen führt. Die Gleichung für u wird stationär, wenn elastische und aktive Spannungen sich gerade gegenseitig annihilieren, d. h. falls

$$K \partial_x u = \zeta \Delta \mu Q. \quad (5.3)$$

Mit $Q=1$ führt dies auf das stationäre Verzerrungsprofil

$$u_{\text{stat}}(x) = \frac{\zeta \Delta \mu}{K} x. \quad (5.4)$$

Daraus ergibt sich schließlich die stationäre Systemlänge zu

$$L_{\text{stat}} = L (1 + \zeta \Delta \mu / K), \quad (5.5)$$

wobei L die Ausgangslänge bezeichnet. Man beachte, dass $\zeta\Delta\mu$ negativ ist, sodass L_{stat} stets kleiner ist als L . Der analytisch gewonnene Wert aus [Gleichung 5.5](#) wird auch in den numerischen Simulationen bestätigt, vgl. [Abbildung 17](#). Mit Hilfe von [Glei-](#)

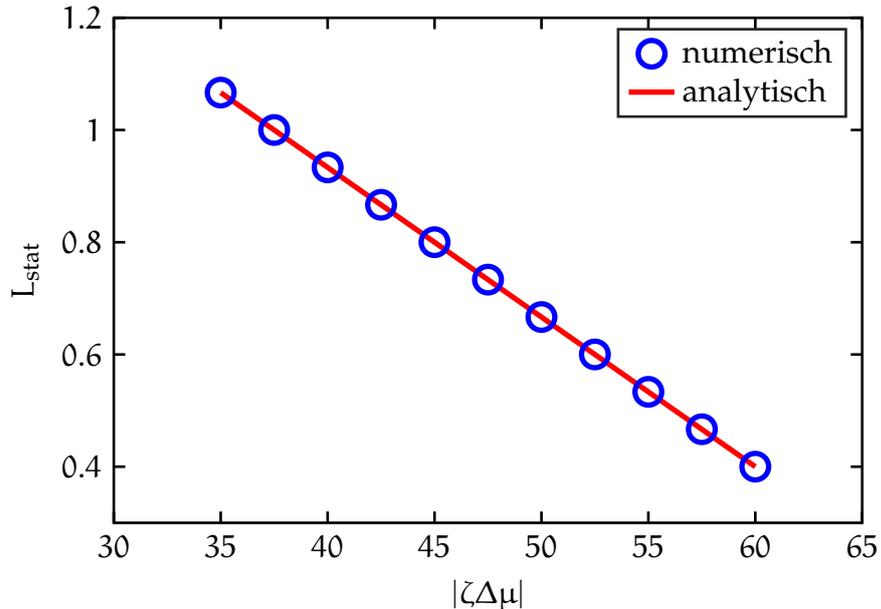


ABBILDUNG 17: Analytisch berechneter sowie aus Simulationen gewonnener Wert der Stationären Länge eines eindimensionalen Systems mit Anfangslänge $L=2$ in Abhängigkeit der Aktivität $\zeta\Delta\mu$. Alle anderen Parameter wurden nach [Tabelle 1](#) gewählt, lediglich das Elastizitätsmodul wurde abweichend auf $K=75$ gesetzt.

[Gleichung 4.11](#) ergibt sich aus dem stationären Profil auch sofort die zugehörige Dichte, die in diesem Fall aufgrund der Linearität der Verschiebungen homogen ist

$$\rho_{\text{stat}} = \frac{1}{1 + \zeta\Delta\mu/K}. \quad (5.6)$$

Bereits in einer Dimension zeigt sich der auch im Experiment beobachtete, charakteristische Geschwindigkeitsverlauf. In [Abbildung 18](#) ist die Geschwindigkeit des äußersten Punktes eines Systems der Anfangslänge $L=2$ für verschiedene Werte der Aktivität $\zeta\Delta\mu$ zu sehen. Sie steigt zunächst linear an, bevor sie schließlich exponentiell abfällt. Wie erwartet führt eine höhere Motoraktivität auch zu höherer Maximalgeschwindigkeit.

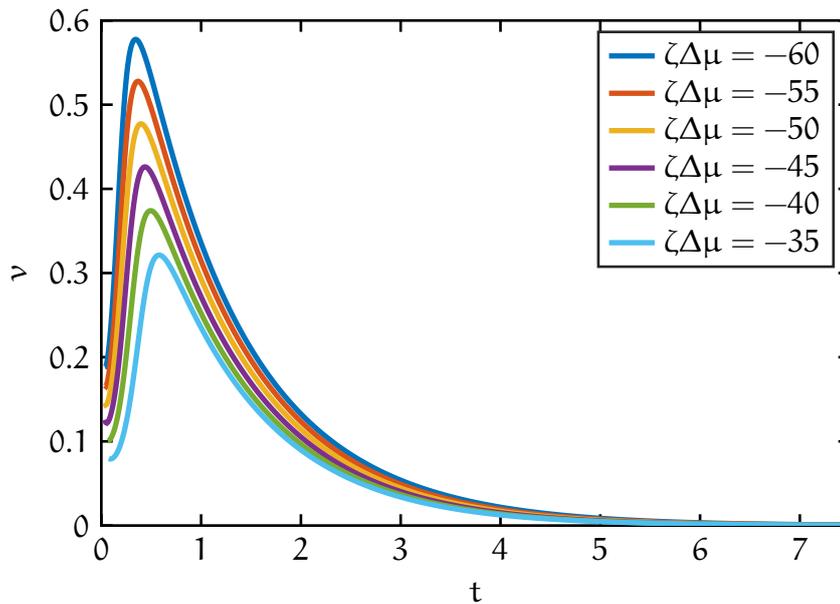


ABBILDUNG 18: Zeitlicher Verlauf der Geschwindigkeit des äußersten Punktes eines eindimensionalen Systems mit Anfangslänge $L=2$ für verschiedene Werte der Aktivität $\zeta\Delta\mu$. Alle anderen Parameter wurden nach [Tabelle 1](#) gewählt, lediglich das Elastizitätsmodul wurde abweichend auf $K=75$ gesetzt.

Ein exponentieller *Fit* an den abfallenden Teil der Geschwindigkeitskurve für $\zeta\Delta\mu = -50$ findet sich in [Abbildung 19](#). Hieraus lässt sich insbesondere auch die charakteristische Relaxationszeit τ gewinnen, welche im zweidimensionalen Fall noch genauer untersucht werden soll.

Einen Überblick über die Längenänderung des Systems im Laufe der Zeit bietet der Kymograph in [Abbildung 20](#). Die entsprechenden Dichteprofile sind in [Abbildung 21](#) dargestellt. Es zeigt sich, dass die Dichte zunächst vom Rand her zunimmt und schließlich im stationären Zustand wieder homogen ist. Der Wert der Gleichgewichtsdichte $\rho_{\text{stat}}=3$ ist konsistent mit dem in [Gleichung 5.6](#) gefundenen Ausdruck. Im Experiment kommt es darüber hinaus zu einer Ausbildung linearer Geschwindigkeitsprofile, welche sich ebenfalls in unseren Simulationen wiederfinden, vgl. [Abbildung 22](#).

Die Analyse des eindimensionalen Systems zeigt, dass sich die Charakteristika der experimentell beobachteten Dynamik auch

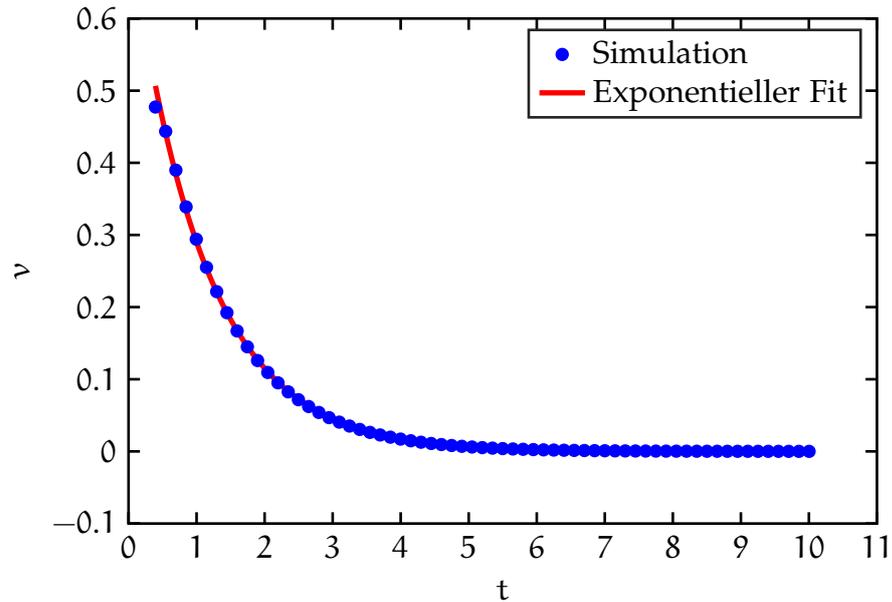


ABBILDUNG 19: Exponentieller *Fit* der Form $v = a \exp(-t/\tau) + c$ an den abfallenden Teil der Geschwindigkeitskurve für $\zeta\Delta\mu = -50$ aus [Abbildung 18](#). Die Fitparameter ergeben sich zu $a=0,73$, $\tau=1,09$ und $c = -6,5 \cdot 10^{-4}$. Zur besseren Unterscheidung der Kurven wurden nur ausgewählte Punkte der Simulation gezeigt.

in unserer Kontinuumsbeschreibung wiederfinden lassen. Dabei ist anzumerken, dass die Berücksichtigung der Dynamik von Q essentiell für den beobachteten initialen Anstieg der Kontraktionsgeschwindigkeit ist. Eine zeitlich und räumlich konstante aktive Spannung führt in jedem Fall auf eine abfallende Geschwindigkeitskurve, die ihr Maximum zum Zeitpunkt Null erreicht. Sobald die Kontraktion eingesetzt hat, wächst auch die elastische Spannung, die der aktiven Motorspannung entgegenwirkt und diese somit teilweise kompensiert. Nur wenn die aktive Spannung zunächst schneller wächst als die elastische, ist eine Beschleunigungsphase möglich. In unserem Fall wird der Anstieg von Q durch die *Catch-bond*-Eigenschaft der Myosinmotoren ermöglicht.

Im nächsten Schritt soll nun das zweidimensionale System untersucht werden, um tiefer gehende Vergleiche mit den experimentellen Resultaten zu ermöglichen.

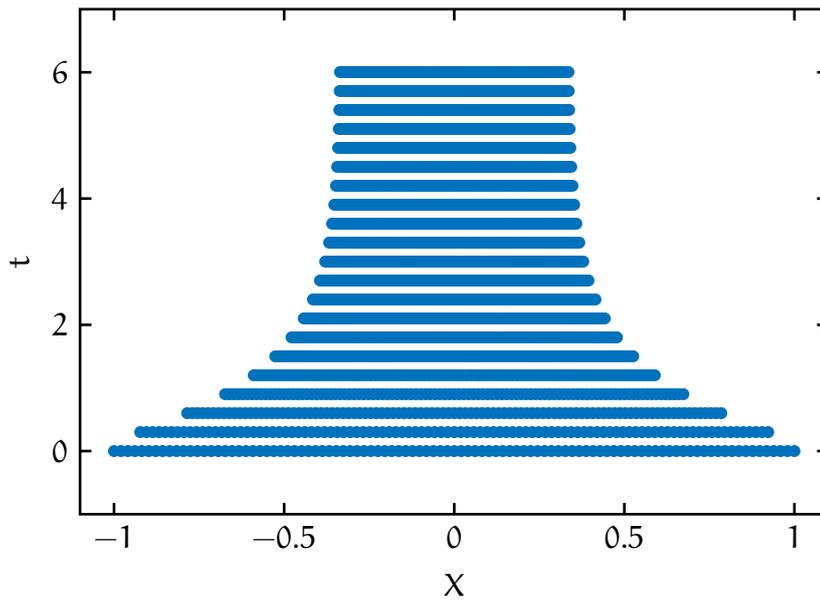


ABBILDUNG 20: Kymograph zur Verdeutlichung der Längenänderung des eindimensionalen Systems (Anfangslänge $L = 2$) im Laufe der Zeit. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#) mit $K = 75$.

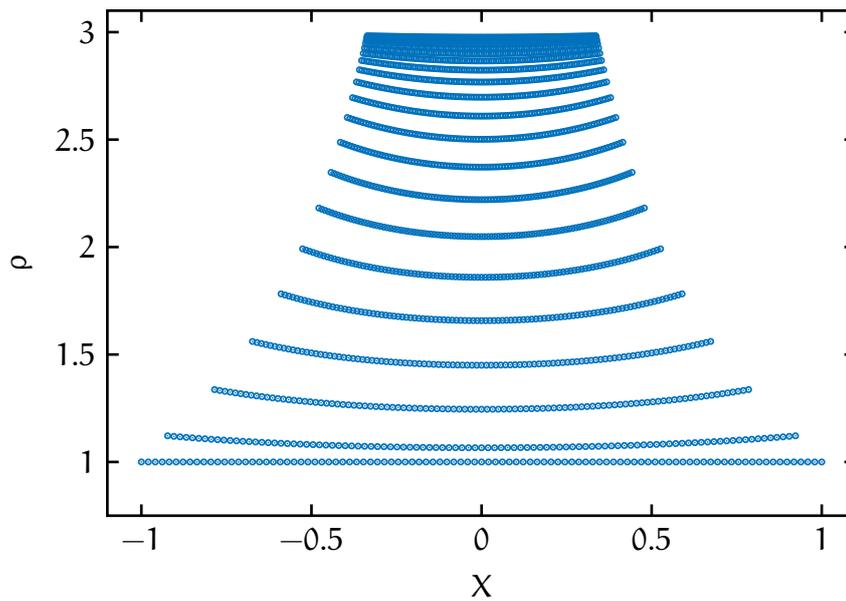


ABBILDUNG 21: Dichteprofile für das System aus [Abbildung 20](#).

5.3 DAS ZWEIDIMENSIONALE SYSTEM

Das zweidimensionale System zeigt eine reichhaltigere Dynamik als der zuvor betrachtete eindimensionale Fall. Durch die Möglichkeit der Realisierung unterschiedlicher Seitenverhält-

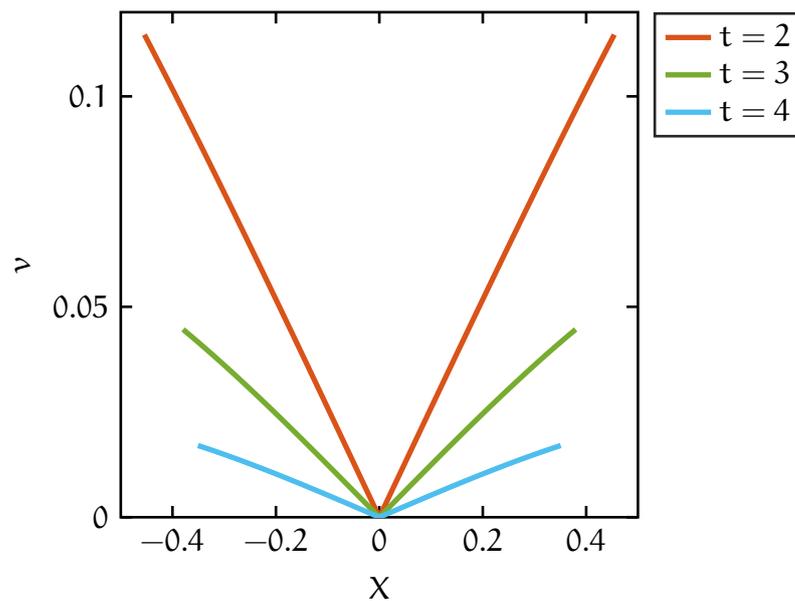


ABBILDUNG 22: Geschwindigkeitsprofile im eindimensionalen System mit Anfangslänge $L=2$ für die angegebenen Zeitpunkte. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#) mit $K=75$.

nisse ergibt sich ein neuer Kontrollparameter, dessen Variation zu interessanten Phänomenen der Asymmetrie im Laufe der Kontraktion führt. Darüber hinaus stellt es den experimentell realisierten Fall dar, sodass ein direkter Vergleich zur Theorie möglich wird. Die nachfolgenden Abschnitte sollen verschiedene Aspekte der Kontraktionsdynamik in 2D beleuchten und zeigen, ob die in [Abschnitt 4.2](#) formulierten Gleichungen in der Lage sind, das System adäquat zu beschreiben und dessen wichtigste Charakteristika zu reproduzieren. Von besonderem Interesse werden hierbei die Geschwindigkeitsverläufe, die Maximalgeschwindigkeit, die charakteristische Relaxationszeit sowie Dichte- und Geschwindigkeitsprofile in Querschnitten durch das System sein.

5.3.1 Bestimmung des stationären Zustandes

Analog zum eindimensionalen Fall lässt sich auch in zwei Dimensionen der stationäre Zustand durch Gleichsetzung der ak-

tiven und der elastischen Spannung berechnen. Die Verschiebungsfelder ergeben sich zu

$$u_{x,\text{stat}}(x, y) = \frac{\zeta\Delta\mu}{K + \mu} x \quad (5.7)$$

$$u_{y,\text{stat}}(x, y) = \frac{\zeta\Delta\mu}{K + \mu} y. \quad (5.8)$$

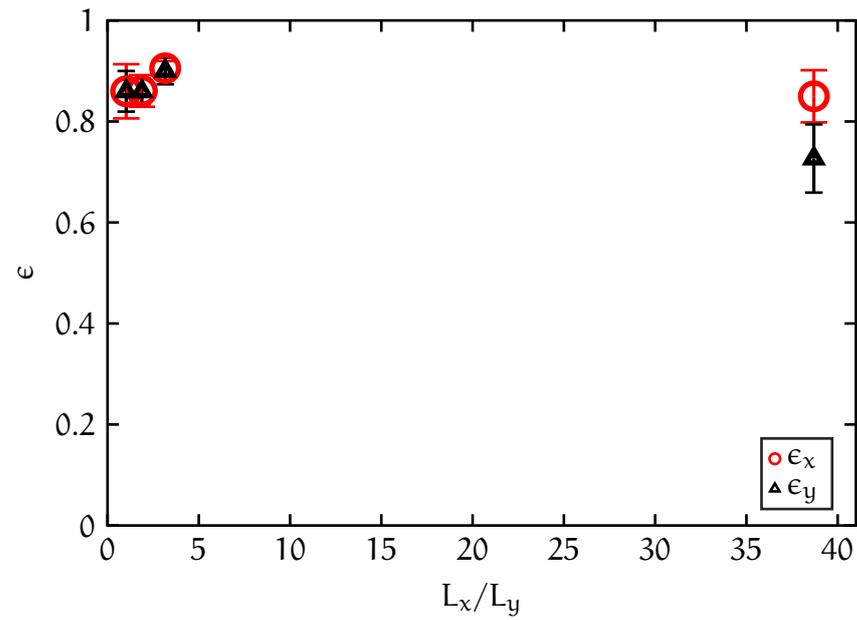
Der Endzustand nach der Kontraktion lässt sich durch die Verzerrungen $\epsilon_x = -\partial_x u_x$ bzw. $\epsilon_y = -\partial_y u_y$ charakterisieren. Wie in [Abbildung 23](#) zu sehen ist, hat weder die Systemlänge noch das Seitenverhältnis einen Einfluss auf den Endzustand, solange die Motoraktivität (bzw. die Motorkonzentration im Experiment) nicht verändert werden. Die Kontraktion läuft in jedem Fall so lange weiter, bis die aktiven Spannungen gerade durch die entgegengesetzt wirkenden elastischen Spannungen aufgehoben werden, d. h. bis die Bedingungen

$$Q \zeta\Delta\mu = (K + \mu)\partial_x u_x \quad (5.9)$$

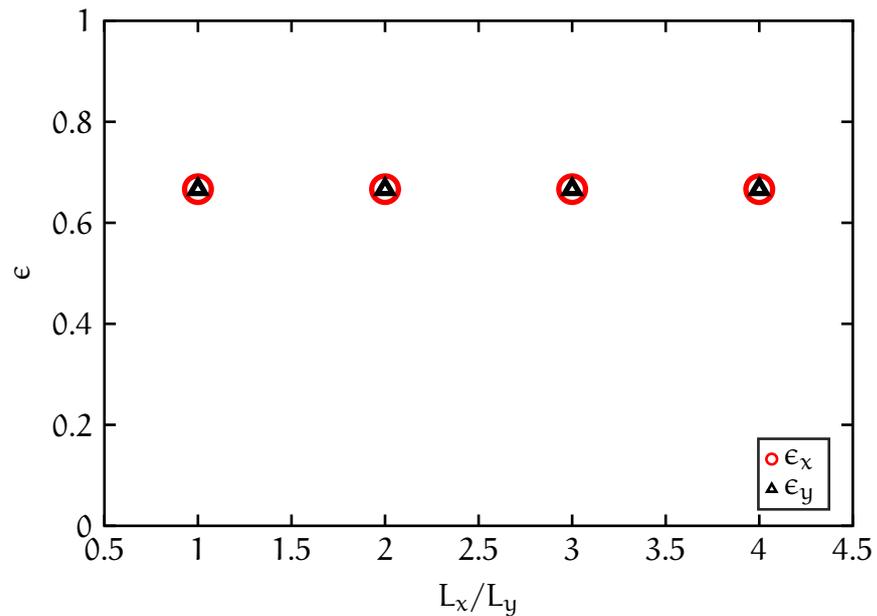
$$Q \zeta\Delta\mu = (K + \mu)\partial_y u_y \quad (5.10)$$

erfüllt sind. Die Geometrie des Systems kann daher keinen Einfluss auf die schlussendliche Verzerrung haben. Theorie und Experiment zeigen hierbei ein konsistentes Verhalten. Mit Hilfe der stationären Profile aus den Gleichungen [5.7](#) und [5.8](#) lässt sich der Entsprechende Wert der Verzerrung berechnen. Für die Parameter aus [Abbildung 23](#) ergibt sich $\epsilon_x = \epsilon_y = 2/3$, in Übereinstimmung mit den numerischen Ergebnissen.

Das System behält im Laufe der Kontraktion seine rechteckige Form bei. Das Seitenverhältnis zwischen den Längen L_x und L_y ist nach abgeschlossener Kontraktion ebenfalls identisch mit seinem Ausgangswert, vgl. dazu auch die Gleichungen [5.7](#) und [5.8](#). Einige Schnappschüsse zu verschiedenen Zeitpunkten der Kontraktionsphase sind in [Abbildung 24](#) zu sehen.



(A)



(B)

ABBILDUNG 23: Verzerrung im Endzustand als Funktion des Seitenverhältnisses im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

5.3.2 Kontraktionsgeschwindigkeit am Rand

Um einen ersten quantitativen Eindruck des Kontraktionsverhaltens zu gewinnen, liegt die Messung der Kontraktionsge-

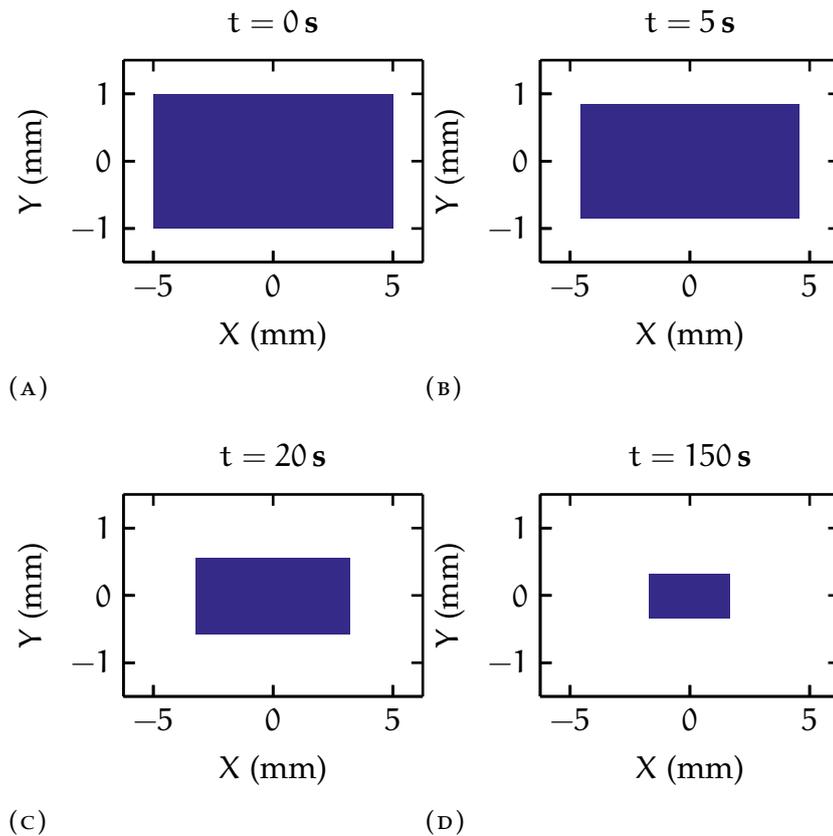
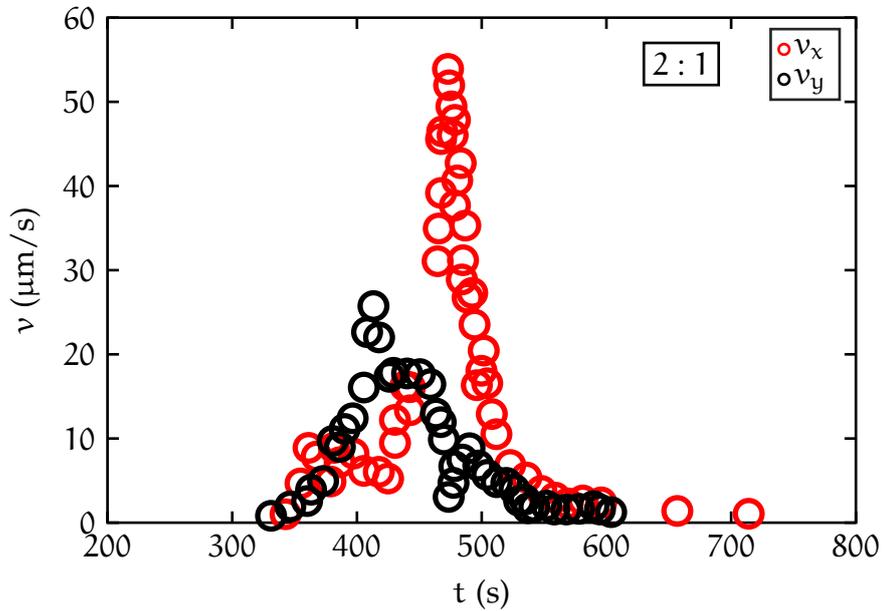


ABBILDUNG 24: Schnappschüsse im Verlauf der Kontraktion für ein rechteckiges System mit Seitenverhältnis 5:1. Die Zeitpunkte der Aufnahmen sind jeweils über den Graphen notiert. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

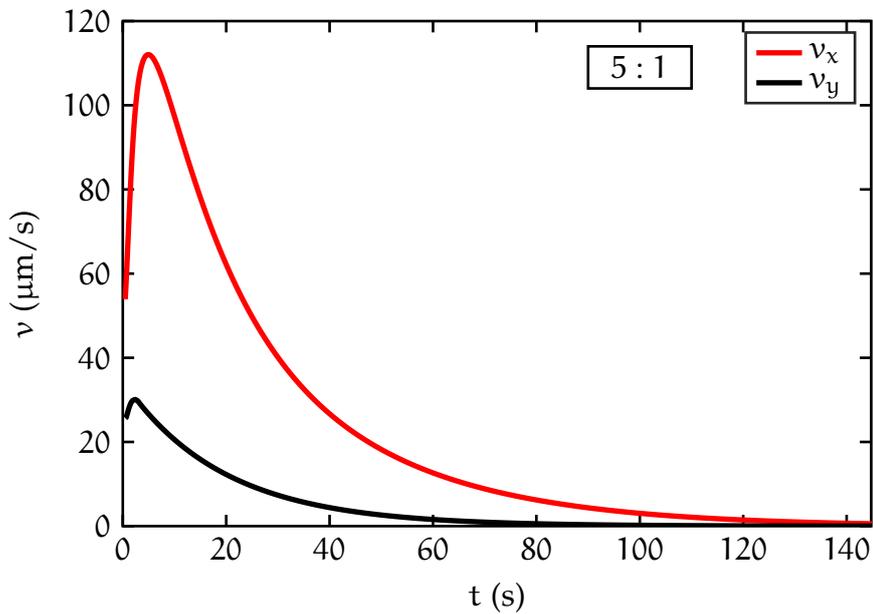
schwindigkeiten nahe. Aus experimenteller Sicht bieten sich dazu vor allem die Punkte auf dem Rand an, da ihre Positionsänderungen im Laufe der Zeit besonders gut beobachtet und erfasst werden können. [Abbildung 25](#) zeigt den Geschwindigkeitsverlauf für ein rechteckiges experimentelles System, [Abbildung 26](#) den für ein isotropes. Zum Vergleich sind die theoretischen Kurven jeweils darunter zu sehen. Die Längeneinheiten in den theoretischen Kurven wurden durch einen Vergleich der charakteristischen Länge λ mit einer typischen experimentellen Systemlänge gewonnen. Der Vergleich der Maximalgeschwindigkeiten liefert anschließend eine charakteristische Zeiteinheit τ . In unserem Fall führt dies auf $\lambda = 4 \text{ mm}$ und $\tau = 19,3 \text{ s}$.

Es zeigt sich, dass Theorie und Experiment auch im zwei-

mensionalen Fall eine qualitativ übereinstimmende Kontraktionscharakteristik aufweisen. Wir sehen den linearen Anstieg der Geschwindigkeit, im rechteckigen Fall für beide Richtungen getrennt, gefolgt von einem exponentiellen Abklingen auf den Wert Null. Darüber hinaus ist zu bemerken, dass im Falle unterschiedlicher Ausdehnung in x - bzw. y -Richtung die Kontraktion entlang der kürzeren Achse früher, dafür jedoch mit niedrigerem Geschwindigkeitsmaximum erfolgt.

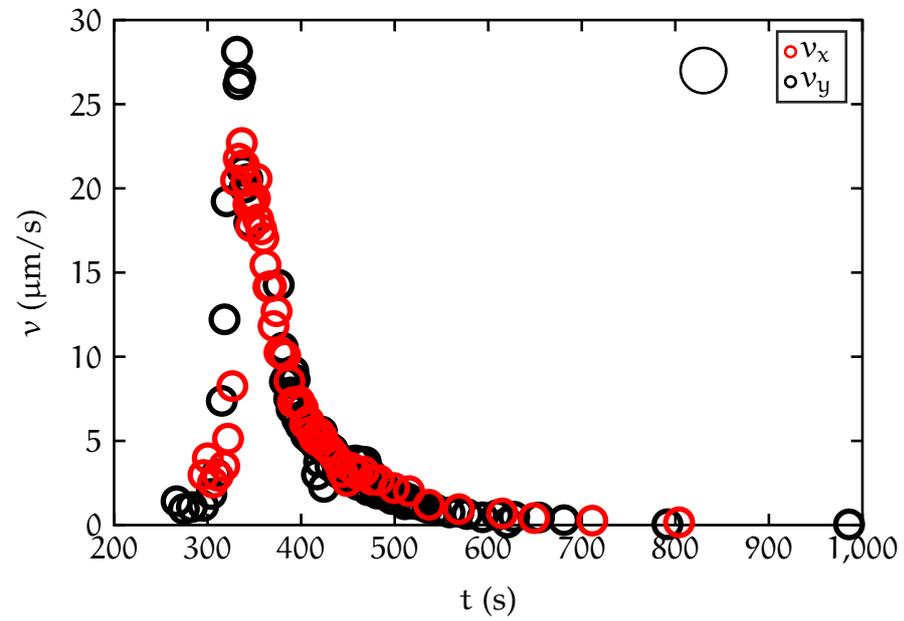


(A)

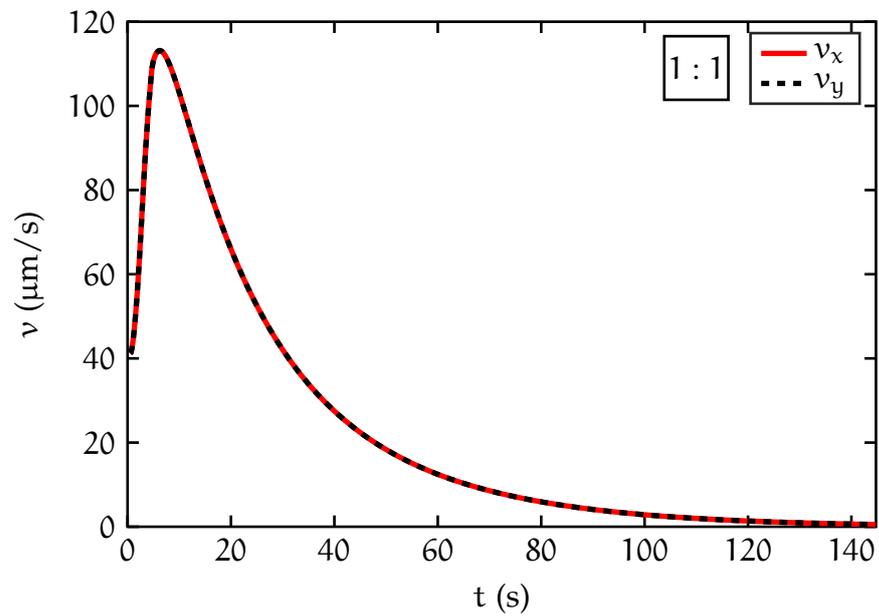


(B)

ABBILDUNG 25: Zeitlicher Verlauf der Kontraktionsgeschwindigkeit am Rand für ein anisotropes System im Experiment (A, Seitenverhältnis 2:1) sowie in der Theorie (B, Seitenverhältnis 5:1). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).



(A)



(B)

ABBILDUNG 26: Zeitlicher Verlauf der Kontraktionsgeschwindigkeit am Rand für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1) im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

5.3.3 Betrachtungen zur Maximalgeschwindigkeit

In [Abbildung 25](#) war bereits zu sehen, dass die Geschwindigkeitsmaxima für unterschiedlich lange Achsen unterschiedliche Werte aufweisen. Dieser Zusammenhang soll nun durch Variation des Seitenverhältnisses L_x/L_y genauer untersucht werden. [Abbildung 27](#) zeigt wiederum den Vergleich der experimentellen und theoretischen Resultate. In beiden Fällen ist ein initialer Anstieg des Verhältnisses $v_{\max,x}/v_{\max,y}$ der Maximalgeschwindigkeiten mit wachsendem Seitenverhältnis L_x/L_y zu beobachten, bevor es zu einer Sättigung kommt.

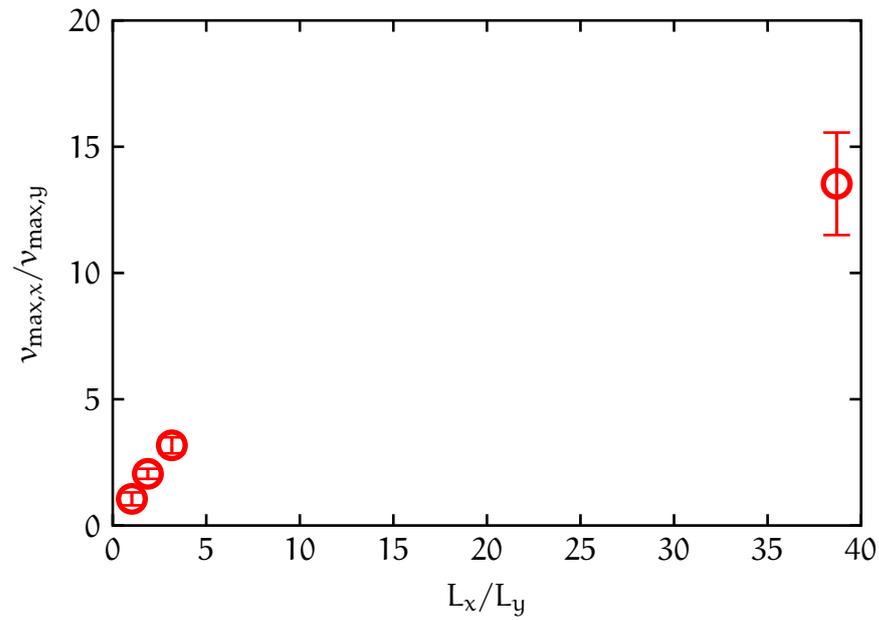
Aufgrund des beschränkten Sichtfeldes ist experimentell leider nur ein kleiner Bereich an Seitenverhältnissen zugänglich. Der äußere Punkt bei $L_x/L_y \approx 39$ stammt aus einem Experiment, in welchem die kontrahierende „Fläche“ statt von oben herab seitlich, d. h. aus der x - z -Ebene heraus, betrachtet wurde. Aufgrund der sehr kleinen Ausdehnung in z -Richtung ergibt sich dadurch das vergleichsweise hohe Seitenverhältnis. Betrachtet man jeweils nur die ersten drei Messpunkte in [Abbildung 27](#) und bestimmt die mittlere Steigung, so ergibt sich für das Experiment ein Wert von 0,993 und für die Theorie ein Wert von 0,884, was einer Abweichung von 15 % entspricht.

5.3.4 Zur zeitlichen Separation der Geschwindigkeitsmaxima

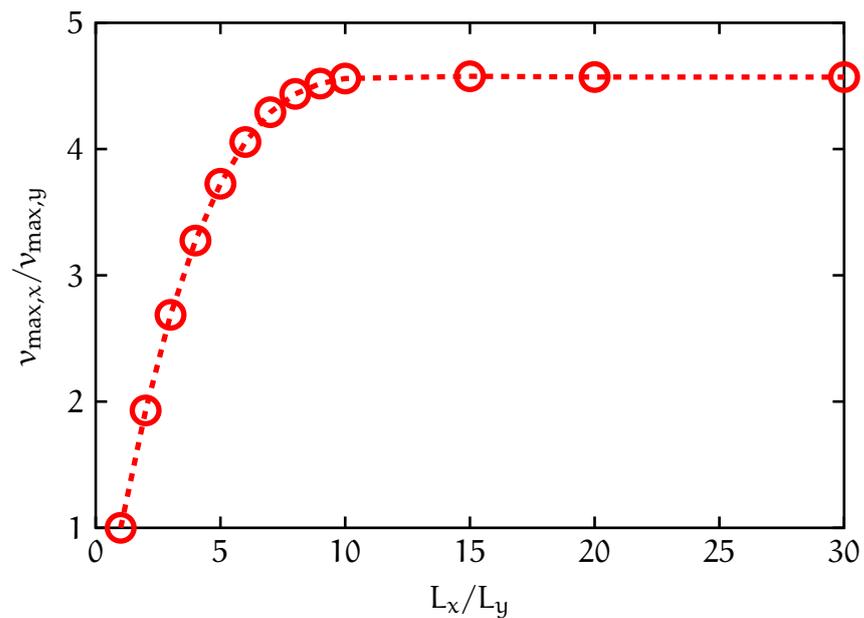
Neben den in [Abschnitt 5.3.3](#) diskutierten, unterschiedlich großen Maximalgeschwindigkeiten zeigen sich in Abhängigkeit des Seitenverhältnisses auch Unterschiede in der zeitlichen Separation der Geschwindigkeitsmaxima. Um diese zu untersuchen, betrachten wir das Zeitintervall

$$\Delta t_{\max} = t(v_{\max,x}) - t(v_{\max,y}), \quad (5.11)$$

welches die Zeit zwischen dem Auftreten der Geschwindigkeitsmaxima entlang der beiden Hauptachsen darstellt. Ähn-



(A)



(B)

ABBILDUNG 27: Verhältnis der Maximalgeschwindigkeiten als Funktion des Seitenverhältnisses im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

lich wie auch beim Verhältnis $v_{\max,x}/v_{\max,y}$ zeigt sich ein Anstieg von Δt_{\max} mit dem Seitenverhältnis L_x/L_y , bevor letztendlich eine Sättigung erreicht wird. Offenbar beeinflussen sich die Kontraktionen entlang der beiden Hauptachsen ge-

gegenseitig. Um dies zu verdeutlichen, betrachten wir in [Abbildung 28](#) den analogen eindimensionalen Fall und tragen für ein festes L_2 und verschiedene Werte L_1 die Größen L_1/L_2 und $\Delta t_{\max,1D} = t_{\max}(L_1) - t_{\max}(L_2)$ gegeneinander auf. Es zeigt sich, dass ohne den Einfluss einer zweiten Richtung der Wert $t_{\max}(L)$ mit L anwächst.

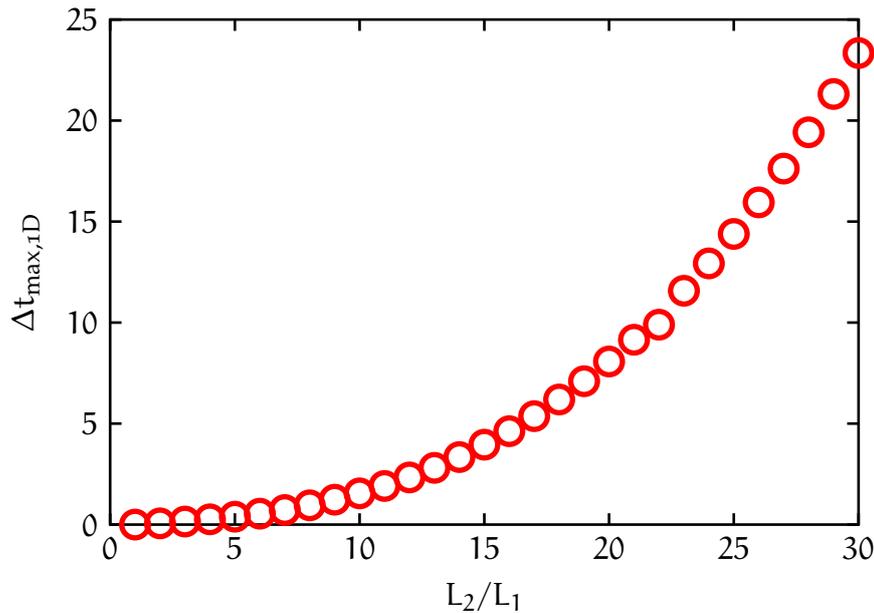
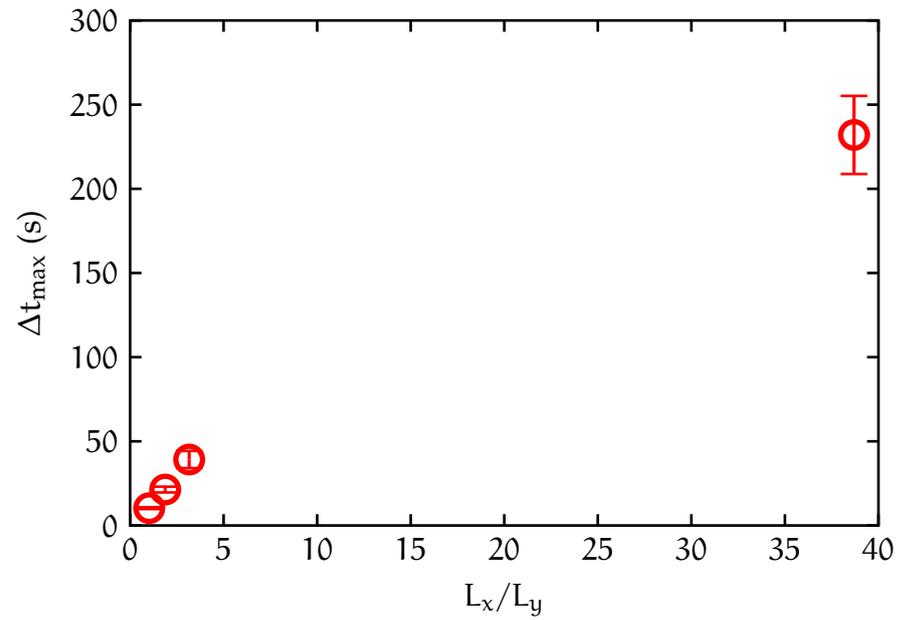
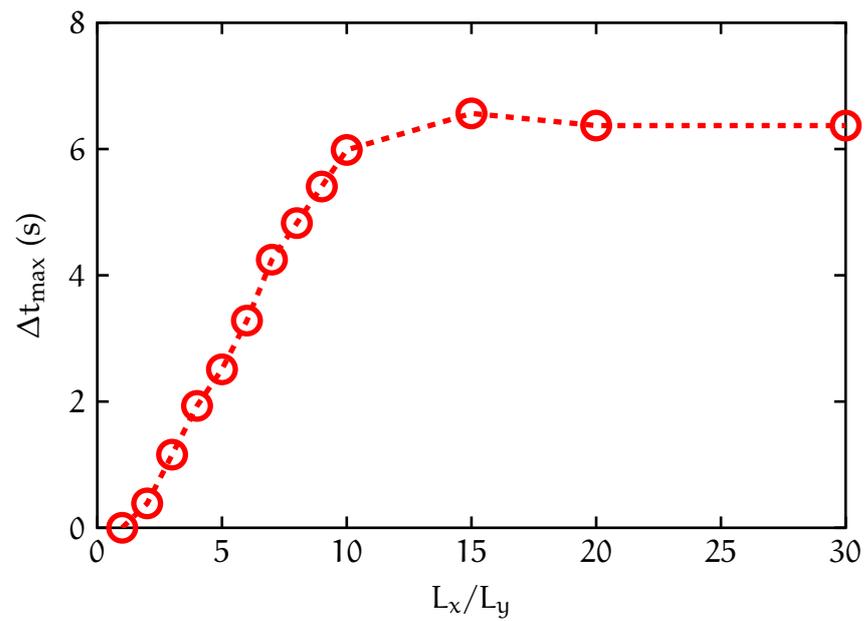


ABBILDUNG 28: $\Delta t_{\max,1D}$ als Funktion von L_1/L_2 . Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#) mit $K=75$.

Qualitativ stimmen Theorie und Experiment auch hier sehr gut überein, die Separation der Maxima scheint im Experiment jedoch deutlich stärker ausgeprägt, als dies in den theoretischen Resultaten der Fall ist, vgl. [Abbildung 29](#).



(A)



(B)

ABBILDUNG 29: Zeitlicher Abstand zwischen den Geschwindigkeitsmaxima als Funktion des Seitenverhältnisses im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

5.3.5 Charakteristische Abklingzeit τ

Nach dem linearen Anstieg und dem Erreichen der Maximalgeschwindigkeit v_{\max} fällt die Kontraktionsgeschwindigkeit mit einer charakteristischen Zeit τ von mehreren zehn Sekunden exponentiell auf Null ab, vgl. [Abbildung 30](#). Betrachtet man

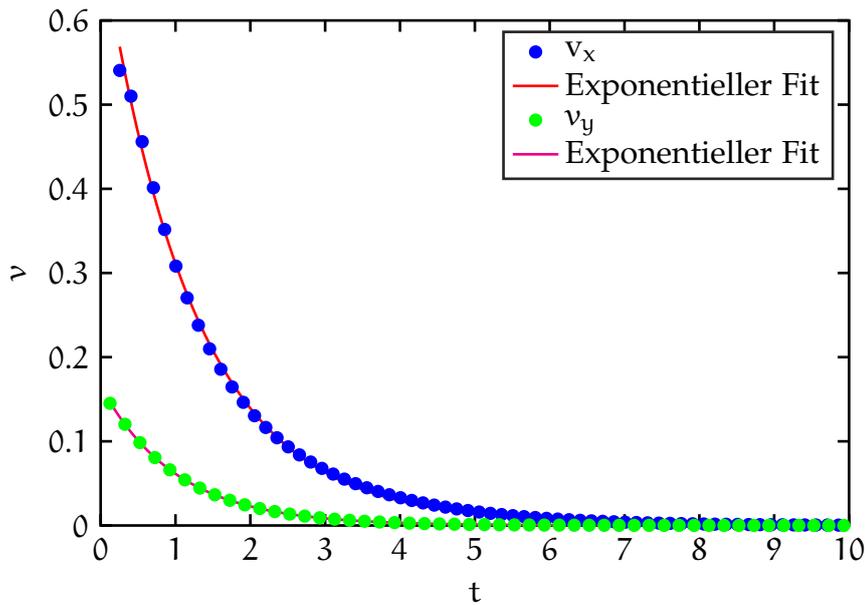


ABBILDUNG 30: Exponentieller *Fit* der Form $v = a \exp(-t/\tau) + c$ an die abfallenden Teile der Geschwindigkeitskurven aus [Abbildung 25](#). Zur besseren Unterscheidung der Kurven wurden nur ausgewählte Punkte der Simulationen gezeigt.

nun das Verhältnis τ_x/τ_y in Abhängigkeit des Seitenverhältnisses L_x/L_y , so zeigt sich im Experiment zunächst ein Abfall mit wachsendem Seitenverhältnis, bevor es schließlich zu einem Anstieg kommt, vgl. [Abbildung 31](#). Die Theorie hingegen liefert zunächst einen moderaten Zuwachs, der letztendlich in eine Sättigung übergeht.

Im Falle der Abklingzeiten, bzw. deren Verhältnisses τ_x/τ_y , ist unsere kontinuierliche Beschreibung augenscheinlich nicht in der Lage, die experimentell gefundene Abhängigkeit zu reproduzieren. Eventuell spielen hier mikroskopische Prozesse innerhalb des Aktomyosinsystems eine Rolle, die explizit berücksichtigt werden müssten, ähnlich wie im Falle der *Catch-bond*-Ei-

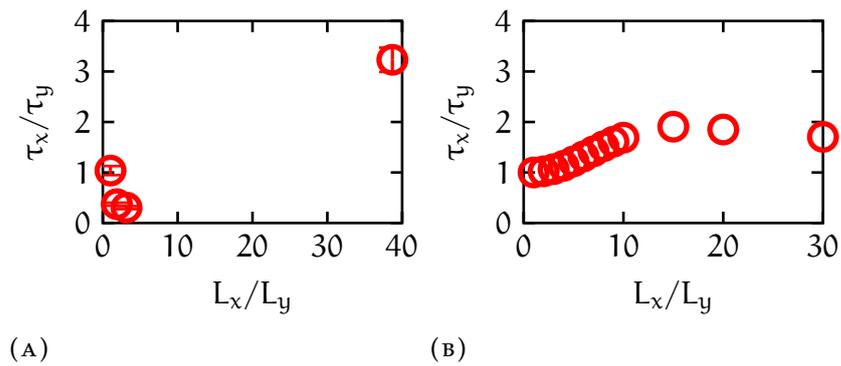


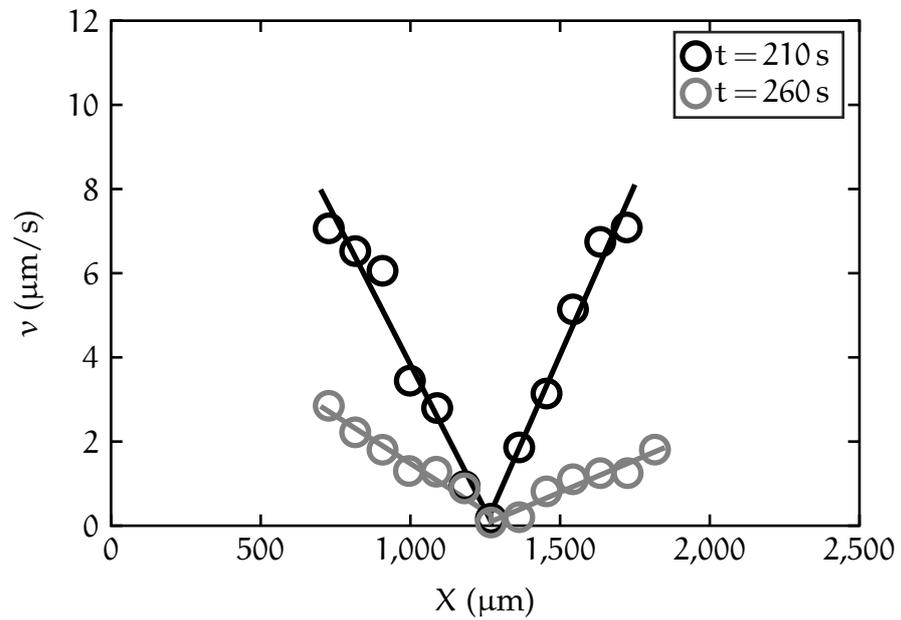
ABBILDUNG 31: Verhältnis der Abklingzeiten als Funktion des Seitenverhältnisses im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

genschaft der Myosinmotoren, welche den initialen Geschwindigkeitsanstieg zu erklären vermochte. An dieser Stelle könnten weitere Experimente helfen, einen Ansatzpunkt zur Erklärung des beobachteten Verhaltens zu liefern. Verglichen mit der Theorie ist der Abstand zwischen zwei Messpunkten in den Geschwindigkeits-Zeit-Kurven hoch, vgl. [Abbildung 25](#). Daraus resultiert im Experiment eine größere Unsicherheit in der Bestimmung des Geschwindigkeitsmaximums, welche sich nachfolgend auch auf die charakteristische Abklingzeit überträgt, da diese aus dem exponentiellen *Fit* ab v_{\max} gewonnen wird. Insbesondere wären daher mehr Messpunkte für eine größere Anzahl von Seitenverhältnissen sinnvoll, um den beobachteten Trend eines abfallenden Verhältnisses τ_x/τ_y mit wachsendem Seitenverhältnis deutlicher aufzuzeigen.

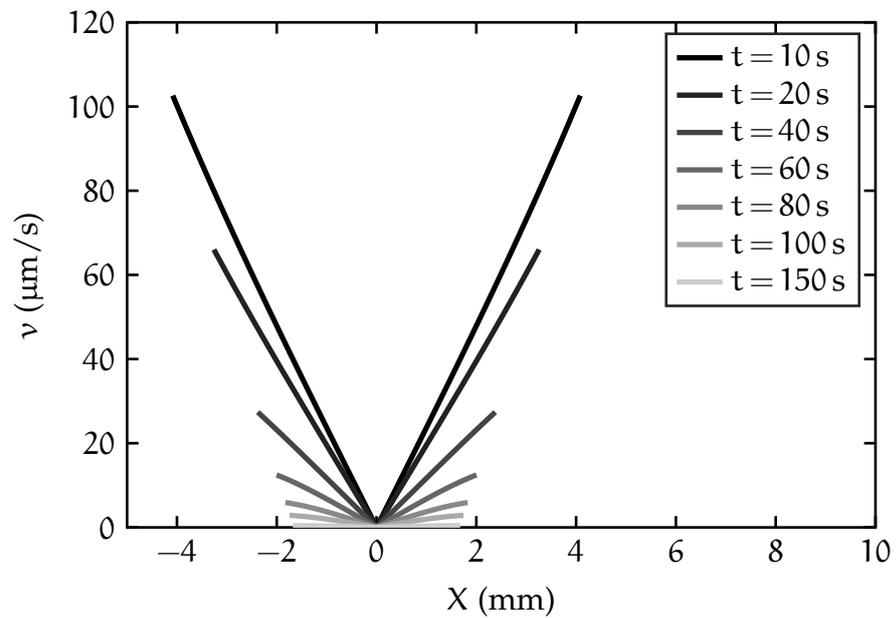
5.3.6 *Geschwindigkeiten der Punkte im Innern*

Neben den bereits diskutierten Randpunkten konnten im Experiment mit Hilfe der *Particle-image-velocimetry*-Methode (PIV) auch die Geschwindigkeiten für die inneren Punkte bestimmt werden. In [Abbildung 32](#) sind Geschwindigkeitsprofile zu sehen, die entlang eines Schnitts durch das Zentrum des Systems aufgenommen wurden. Es zeigen sich lineare Profile, die sich auch in der theoretischen Analyse wiederfinden lassen.

Betrachtet man die Geschwindigkeit im Laufe der Zeit für drei ausgezeichnete Punkte des Gels, so zeigt sich, dass auch die inneren Punkte zunächst eine Beschleunigungsphase durchlaufen, bevor ihre Geschwindigkeit exponentiell abnimmt und sie schließlich zum Stillstand kommen. Lediglich der Punkt im Zentrum verbleibt zu allen Zeiten in Ruhe, vgl. [Abbildung 33](#). Wie die Abbildungen [32](#) und [33](#) zeigen, wird auch die Dynamik der inneren Punkte durch unsere theoretische Beschreibung gut reproduziert.

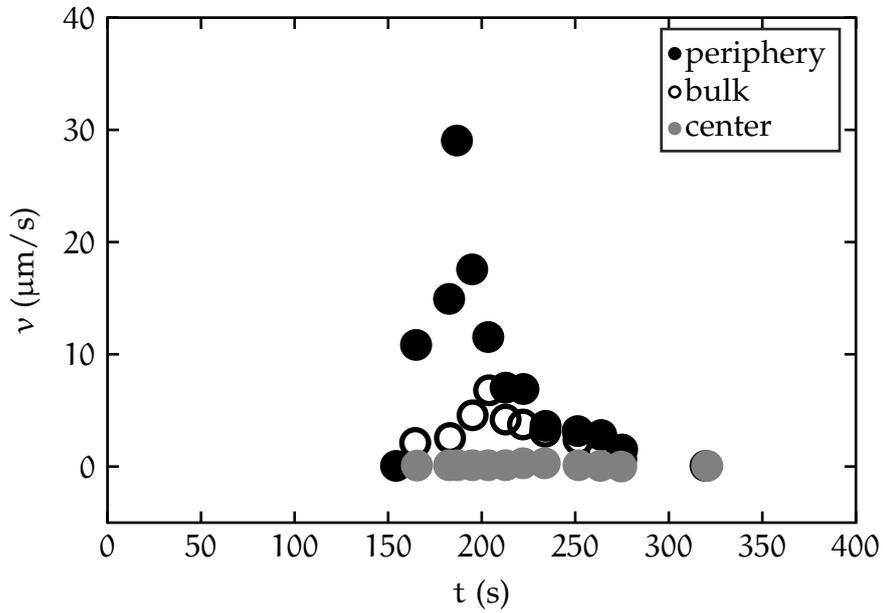


(A)

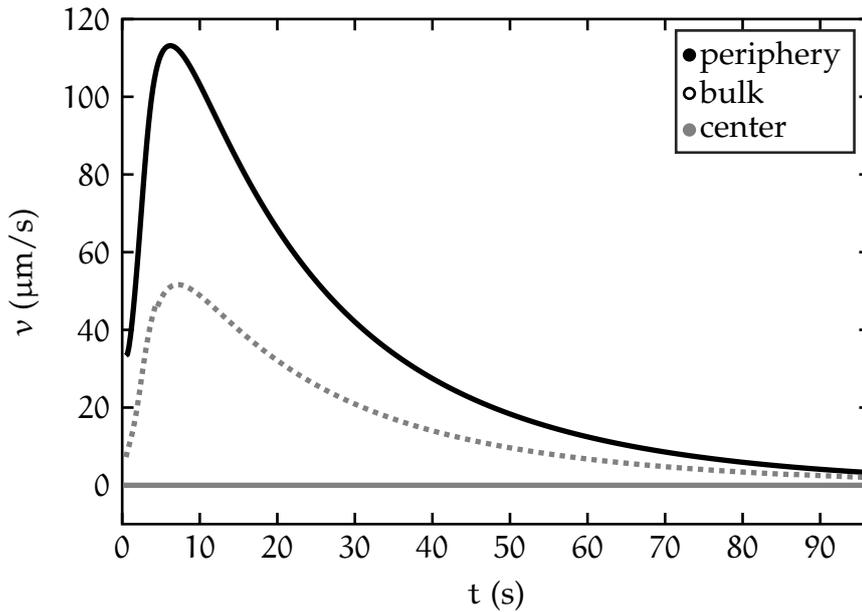


(B)

ABBILDUNG 32: Geschwindigkeitsprofile entlang eines Querschnitts durch das Zentrum des Systems im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#). Zu den experimentellen Datenpunkten sind in gleicher Farbe lineare *Fits* eingezeichnet.



(A)



(B)

ABBILDUNG 33: Geschwindigkeit im Laufe der Zeit für drei feste Punkte des Systems im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Die drei Punkte liegen auf dem Rand (*periphery*), im Zentrum (*center*) sowie in der Mitte zwischen Zentrum und Rand (*bulk*). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

5.3.7 *Zeitliche und räumliche Entwicklung der Dichte*

Im nächsten Schritt wenden wir uns der Analyse der Dichteänderungen des Systems im Zuge der Kontraktion zu. [Abbildung 34](#) liefert einen ersten Überblick über die zeitliche und räumliche Entwicklung der Dichte. Im Laufe der Zeit erhöht sie sich zunächst in den Randbereichen, erst am Ende der Kontraktionsphase ist sie schließlich homogen. [Abbildung 35](#) zeigt Fluoreszenzaufnahmen eines kontrahierenden, zirkularen Aktomyosingels. Die Dichte kann anhand der durchscheinenden Lichtintensität in Graustufen bestimmt werden. Entsprechende Messungen entlang der in [Abbildung 35](#) eingezeichneten Linie finden sich in [Abbildung 36](#). Die beobachteten Dichteverläufe sind letztlich eine Folge der bereits in [Abschnitt 5.3.6](#) diskutierten Geschwindigkeitsverläufe. Durch die vom Rand aus startende Kontraktion verdichtet sich dieser Bereich anfänglich stärker, was zur transienten Ausbildung parabelförmiger Dichteprofile führt. Nach und nach propagiert die Kontraktion zum Zentrum hin, und auch die weiter innen liegenden Punkte folgen nach, wodurch die Dichte schlussendlich homogenisiert wird.

Dichteprofile entlang eines horizontalen Querschnitts durch den Mittelpunkt für das System aus [Abbildung 34](#) sind in [Abbildung 37](#) zu sehen. Sowohl die experimentellen Resultate als auch die theoretischen Berechnungen zeigen übereinstimmend die anfängliche Verdichtung vom Rand her, die später in eine homogene Dichteverteilung übergeht.

Ähnlich wie bereits für die Geschwindigkeitsverläufe wollen wir schließlich noch die zeitliche Entwicklung der Dichte für drei ausgezeichnete Punkte des Gels betrachten. [Abbildung 38](#) macht deutlich, dass die Dichte am Rand zunächst am schnellsten wächst, bevor die Punkte im Innern nachrücken und schließlich eine gemeinsame Enddichte erreicht wird. Auch hier wird das experimentelle Verhalten qualitativ reproduziert. Insbesondere sind die Ergebnisse zur Dichte in Theorie und

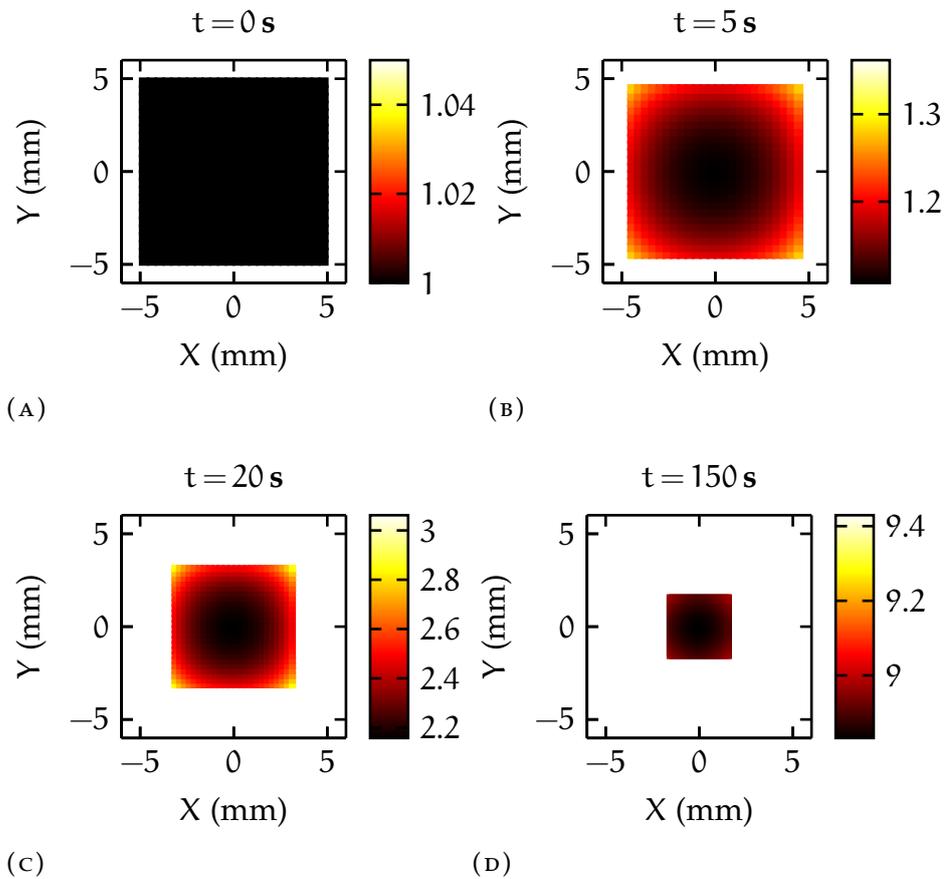


ABBILDUNG 34: Schnappschüsse der Dichteverteilung im Verlauf der Kontraktion für ein quadratisches System. Sämtliche Dichten wurden mit der Anfangsdichte skaliert. Zur übersichtlicheren Darstellung ist nur jeder fünfte berechnete Gitterpunkt eingezeichnet. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

Experiment jeweils konsistent mit den Beobachtungen der Geschwindigkeitsverläufe sowohl an den Rändern als auch im Innern.

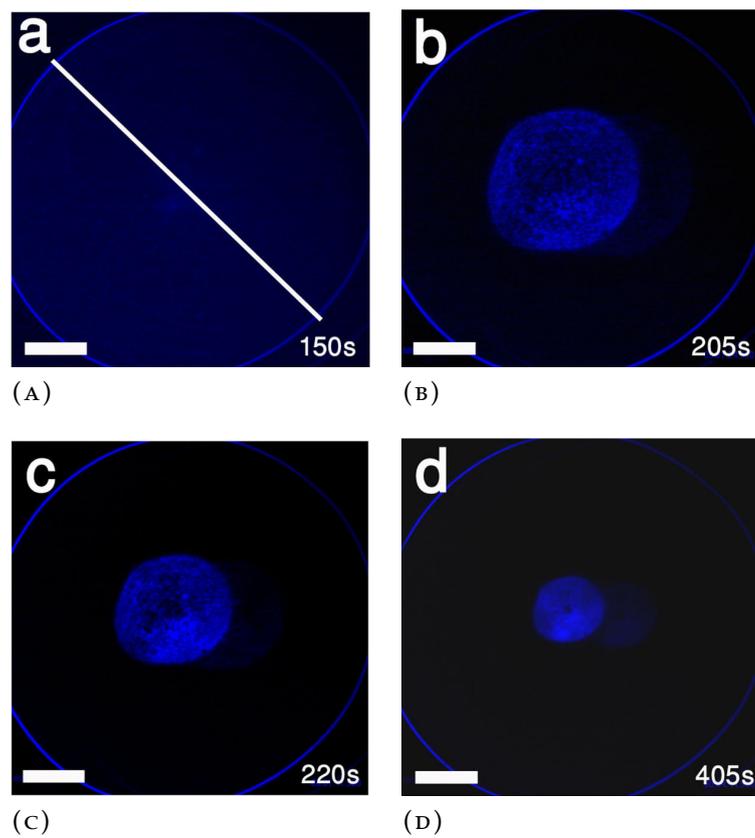


ABBILDUNG 35: Fluoreszenzaufnahmen eines kontrahierenden, zirkularen Aktomyosingels. Maßstabsbalken: 500 μm .

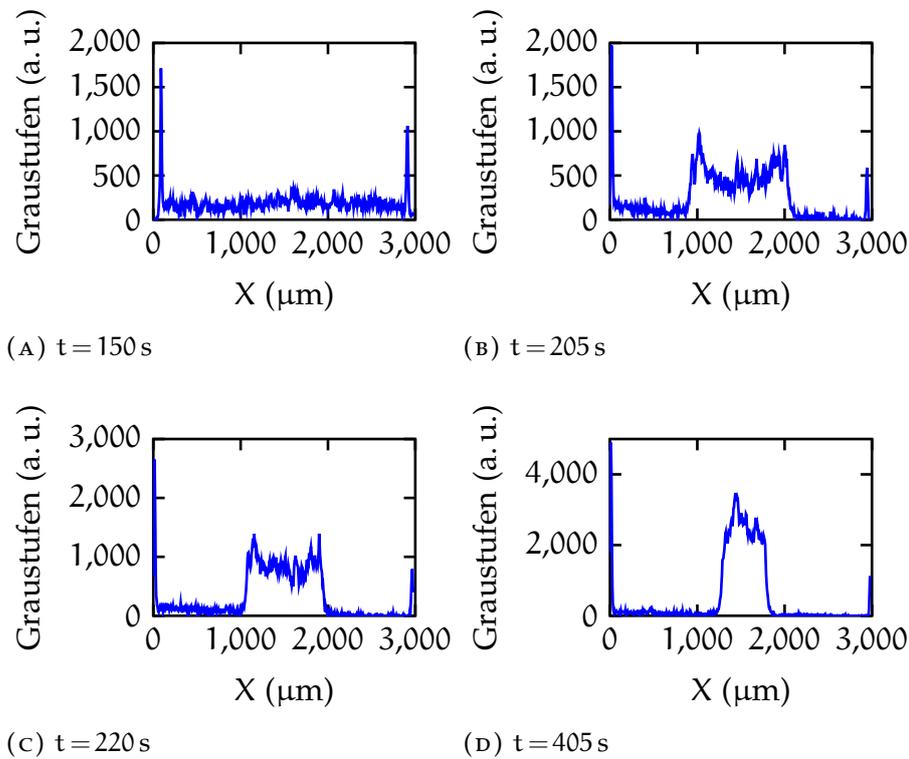


ABBILDUNG 36: Dichte in Graustufen für das System aus [Abbildung 35](#) entlang der dort eingezeichneten Linie.

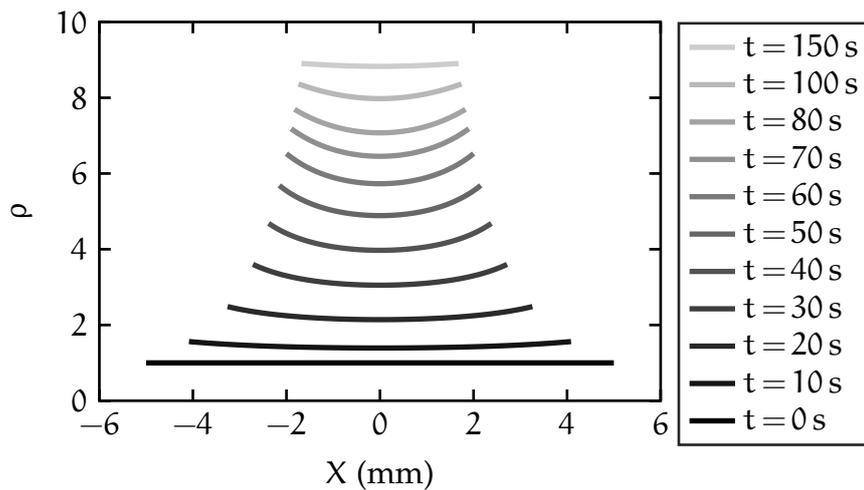
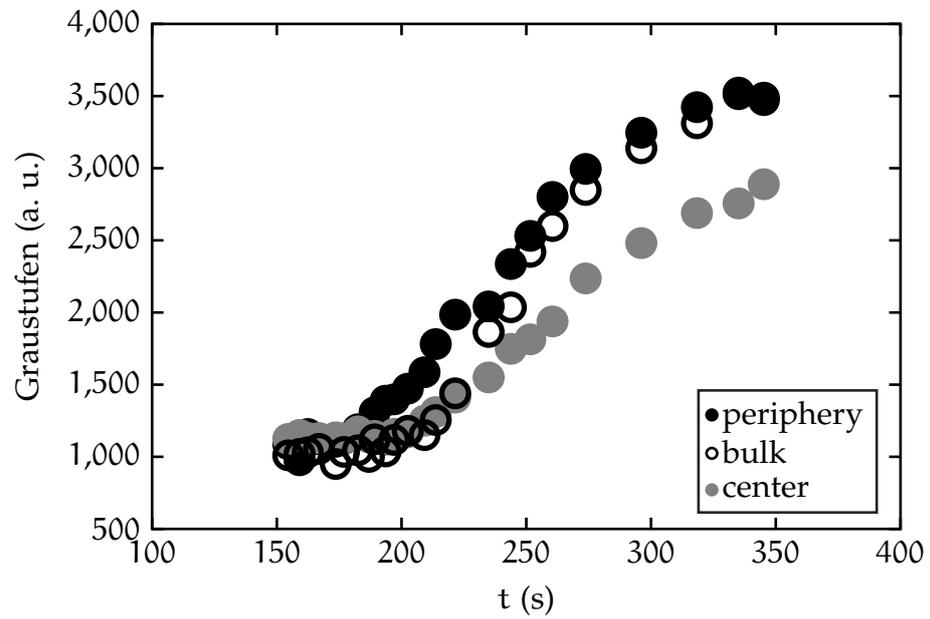
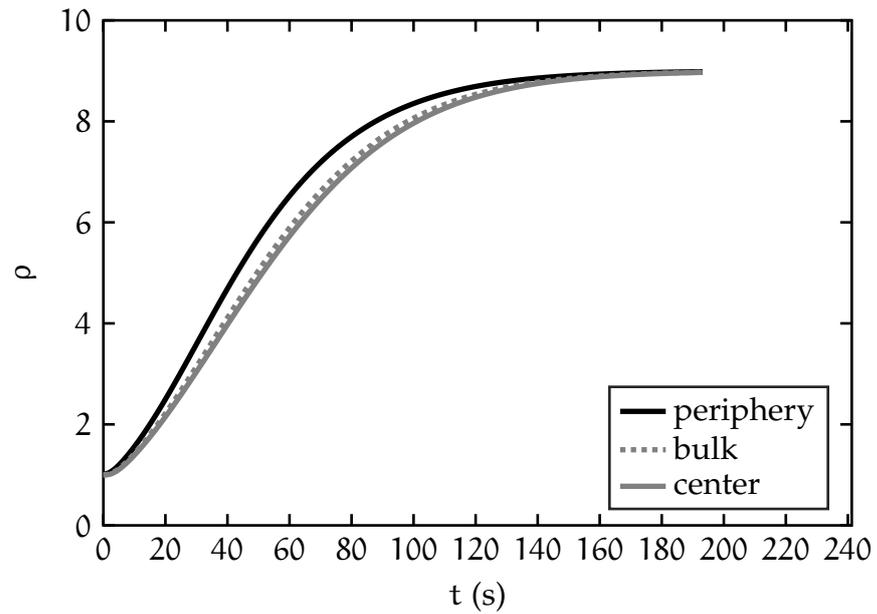


ABBILDUNG 37: Dichteprofile entlang einer horizontalen Linie durch den Mittelpunkt für das System aus [Abbildung 34](#). Sämtliche Dichten wurden mit der Anfangsdichte skaliert. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).



(A)



(B)

ABILDUNG 38: Dichte im Laufe der Zeit für drei ausgezeichnete Punkte des Gels im Experiment (A) sowie in der Theorie (B). Die drei Punkte liegen auf dem Rand (*periphery*), im Zentrum (*center*) sowie in der Mitte zwischen Zentrum und Rand (*bulk*). Sämtliche Dichten wurden mit der Anfangsdichte skaliert. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

5.4 EINE ERSTE ZUSAMMENFASSUNG

Die in diesem Kapitel präsentierten Resultate machen deutlich, dass die in [Kapitel 4](#) vorgestellte Kontinuumsbeschreibung in der Lage ist, zahlreiche Facetten der Kontraktionsdynamik quasi-zweidimensionaler Aktomyosingele *in vitro* zu reproduzieren. Mit der Berücksichtigung der *Catch-bond*-Eigenschaft der Myosinmotoren wurde darüber hinaus ein Vorschlag zur Erklärung des biologischen Ursprungs der beobachteten Effekte vorgelegt. Außerdem ist anzumerken, dass die auftretenden Anisotropien rein geometrischer Natur sind. Es müssen keine Gradienten in der Motorkonzentration oder der Filamentdichte vorgegeben werden.

Im folgenden Kapitel soll vom theoretischen Standpunkt aus die Frage diskutiert werden, ob auch alternative Mechanismen zu einer ähnlichen Kontraktionsdynamik mit initialem Geschwindigkeitsanstieg führen können. Außerdem wollen wir den Einfluss der Systemparameter durch breitere, systematische Variation genauer untersuchen.

The more I see
the less I know for sure.

John Lennon

6

WEITERFÜHRENDE BETRACHTUNGEN ZUR THEORETISCHEN BESCHREIBUNG DER KONTRAKTION

Im vorangegangenen Kapitel haben wir die wichtigsten theoretischen Ergebnisse mit vorliegenden experimentellen Resultaten verglichen. Folglich haben wir uns dabei auf die Präsentation experimentell zugänglicher Größen beschränkt. Der folgende Teil soll nun weiterführenden Betrachtungen zur von uns verwendeten theoretischen Beschreibung dienen. Neben einer genaueren Analyse der Dynamik der aktiven und elastischen Spannungen sowie des Einflusses der Motordiffusion sowie der *Catch-bond*-Charakteristik auf die Resultate soll auch der Frage nachgegangen werden, ob die Theorie weitere Mechanismen neben der *Catch-bond*-Eigenschaft der Myosinmotoren erlaubt, um den initialen Geschwindigkeitsanstieg zu erklären. Darüber hinaus wollen wir die Abhängigkeiten der Maximalgeschwindigkeit und der charakteristischen Abklingzeit von den verschiedenen Parametern genauer untersuchen.

6.1 DIE DYNAMIK DER AKTIVEN UND ELASTISCHEN SPANNUNGEN

Wie wir in [Kapitel 5](#) bereits gesehen hatten, kann nur eine mit der Zeit steigende aktive Spannung eine anwachsende Kontraktionsgeschwindigkeit generieren. Hierzu ist noch anzumerken, dass die Geschwindigkeit bereits lange vor der aktiven Spannung ihren Maximalwert annimmt. [Abbildung 39](#) zeigt den Anteil gebundener Motor-Cluster Q und die Randgeschwindigkeiten v_x und v_y im Laufe der Zeit, um dies zu verdeutlichen. Die-

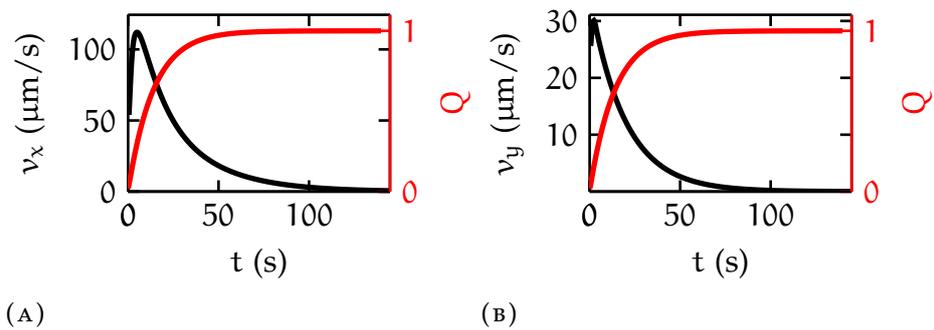


ABBILDUNG 39: Zeitliche Entwicklung des Anteils gebundener Motor-Cluster Q im Vergleich mit der Kontraktionsgeschwindigkeit v_x (A) bzw. v_y (B) für ein rechteckiges System (Seitenverhältnis 5:1). Q und v wurden jeweils am Mittelpunkt des entsprechenden Randes bestimmt. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

ses Verhalten einer bereits fallenden Geschwindigkeit bei noch steigender aktiver Spannung ist zunächst kontraintuitiv, lässt sich jedoch bei genauerer Betrachtung verstehen. So ist zum einen nicht der Wert der aktiven Spannung selbst, sondern vielmehr die Differenz zwischen aktiver und elastischer Spannung maßgeblich für die Geschwindigkeit. Zum anderen nimmt auch die Dämpfung mit steigender Dichte immer weiter zu, was die Geschwindigkeit entsprechend früh wieder absenkt.

Betrachten wir nun die räumlich-zeitliche Entwicklung der Spannungen σ^{act} und σ^{el} im System eingehender. [Abbildung 40](#) zeigt, dass die elastische Spannung σ^{el} parabolische Profile aufweist, während die in [Abbildung 41](#) dargestellte aktive Spannung σ^{act} homogen bleibt. Aufgrund der *Catch-bond*-Dynamik der Motorproteine steigt der Absolutwert von σ^{act} jedoch mit der Zeit an. Da sich im Falle einer isotropen, homogenen Spannung die daraus resultierenden Kräfte im Innern stets aufheben, ähnelt die aktive Kontraktion in unserem Fall einer Kompression des Gels durch eine externe Kraft, die im Laufe der Zeit zunimmt.

Aufgrund der Rückkopplung der elastischen Spannung an die Dynamik von Q kommt es zu einem selbstverstärkenden Effekt. Je stärker das Gel komprimiert wird, desto größer wird σ^{el} . Damit schrumpft jedoch die Ablöserate der Motoren, was zu noch

stärkerer Kompression führt. Erst wenn die aktive Spannung ihren Maximalwert erreicht hat, stellt sich ein Gleichgewicht ein, sobald die elastische Spannung den entsprechenden Wert erreicht hat, um die maximale kontraktile Motorspannung zu kompensieren.

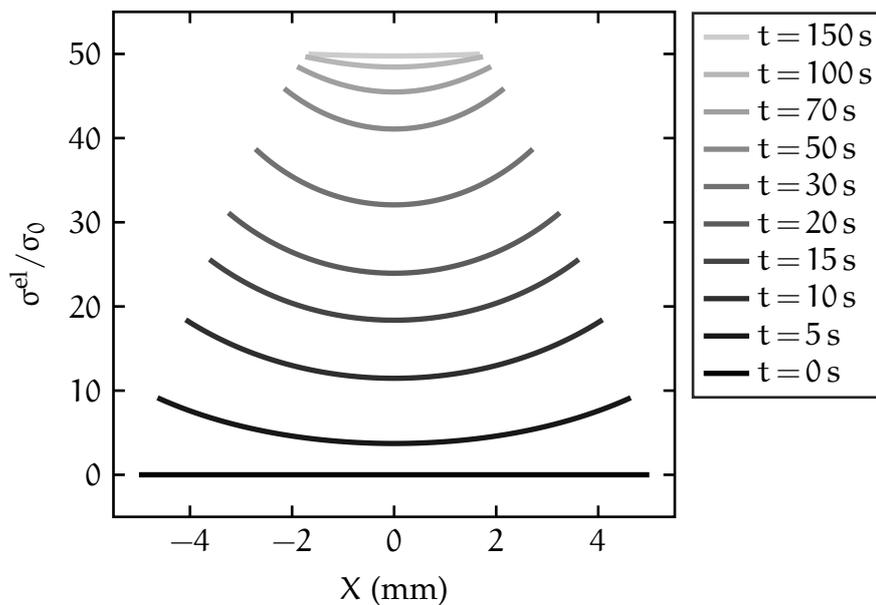


ABBILDUNG 40: Profile der elastischen Spannung entlang einer horizontalen Linie durch den Mittelpunkt für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

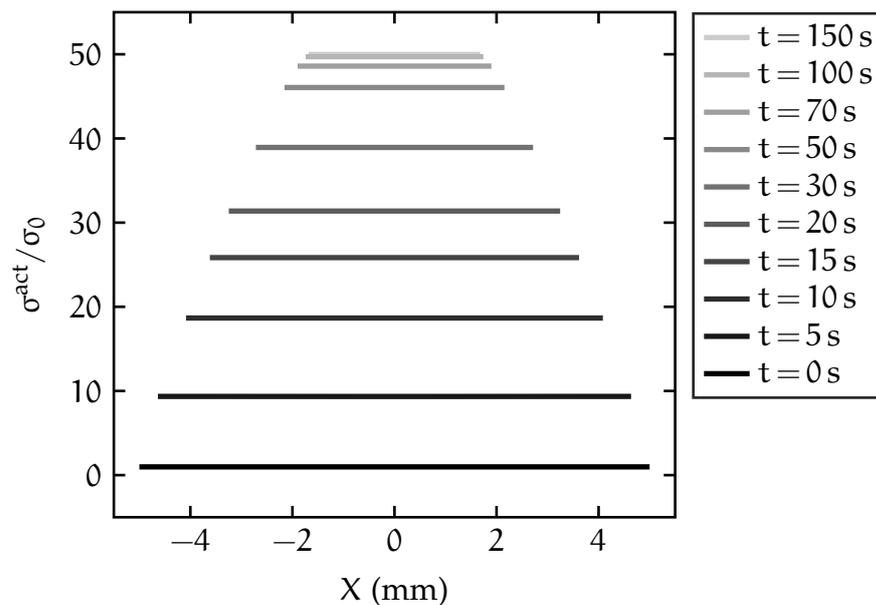


ABBILDUNG 41: Profile der aktiven Spannung entlang einer horizontalen Linie durch den Mittelpunkt für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

6.2 MOTORDIFFUSION UND CATCH-BOND-CHARAKTERISTIK

Wie bereits weiter oben erwähnt, dient der Diffusionsterm in der dynamischen Gleichung für Q , [Gleichung 4.20](#), hauptsächlich zur Verbesserung der numerischen Stabilität. Der genaue Wert der Diffusionskonstanten D wirkt sich dabei nur marginal auf die resultierende Dynamik aus. Zum Vergleich zeigt [Abbildung 42](#) die prozentuale Abweichung der Kontraktionsgeschwindigkeiten mit und ohne Motordiffusion.

Für die bisher präsentierten Resultate haben wir die *Catch-bond*-Eigenschaft der Myosinmotoren berücksichtigt, indem wir die Ablöserate mit steigender elastischer Spannung reduziert haben. Geht man stattdessen von einer konstanten Ablöserate aus und startet wie gehabt mit dem stationären Wert von Q , so ergibt sich eine konstante aktive Spannung. In diesem Fall ist, wie bereits erläutert, kein initialer Geschwindigkeitsanstieg möglich. Stattdessen wird die Maximalgeschwindigkeit gleich zu Anfang, d. h. zum Zeitpunkt Null, erreicht, vgl. [Abbildung 43](#). Wie

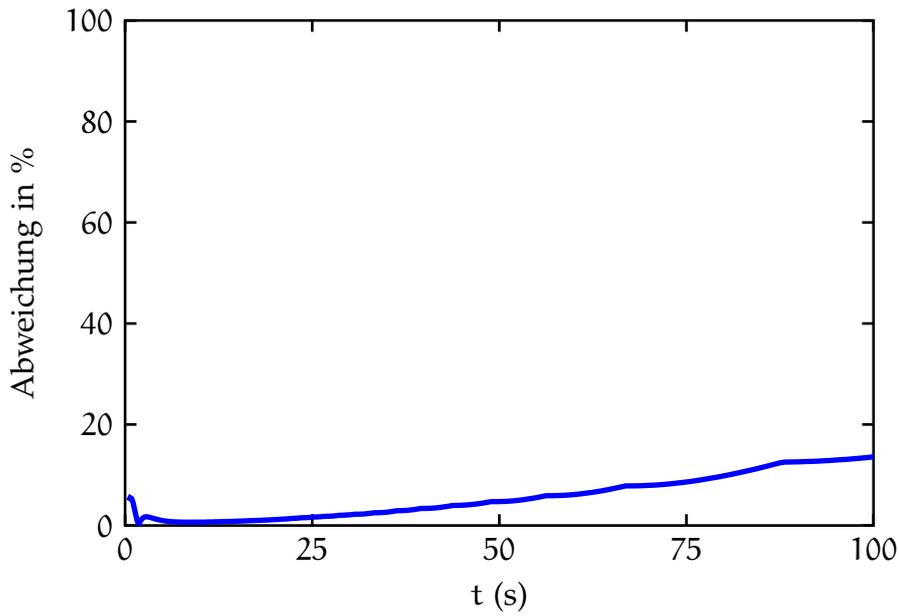


ABBILDUNG 42: Prozentuale Abweichung der Geschwindigkeiten für $D=0$ und $D=10$ für ein quadratisches System. Sonstige Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

die halblogarithmische Darstellung zeigt, ist der Geschwindigkeitsabfall auch hier exponentiell.

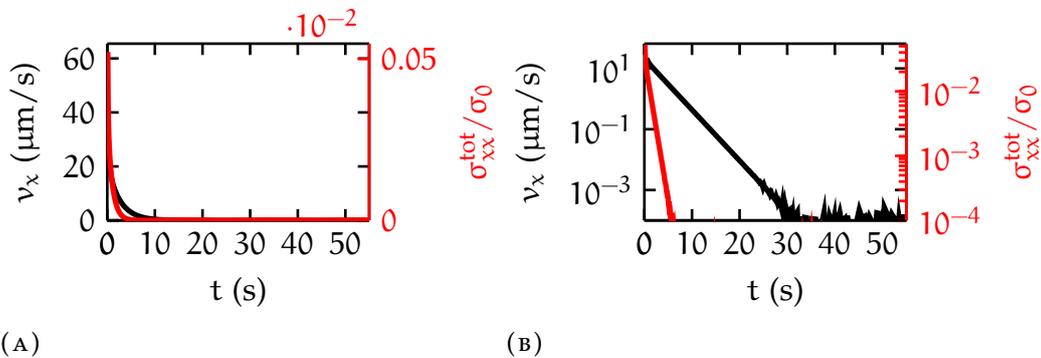


ABBILDUNG 43: (A): Zeitliche Entwicklung der Gesamtspannung am Rand sowie der Kontraktionsgeschwindigkeit mit $k_{\text{off}} = k_{\text{off}}^0$, d. h. $Q = \text{const.}$ und $\sigma^{\text{act}} = \text{const.}$, für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1). Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#). (B): halblogarithmische Darstellung von (A).

6.3 ALTERNATIVER ZUGANG ZUM GESCHWINDIGKEITSANSTIEG

Von entscheidender Bedeutung für den initialen Geschwindigkeitsanstieg in unserer theoretischen Beschreibung kontrahierender Gele ist eine mit der Zeit anwachsende aktive Motorspannung. Bisher haben wir diese vermöge der spannungsabhängigen Ablöserate der Motoren realisiert. Denkbar wäre es jedoch beispielsweise auch, Q zunächst bei Null starten zu lassen. Wählt man die (nun als konstant angenommene) Ablöserate k_{off}^0 klein, sodass sich ein möglichst großer stationärer Wert für Q ergibt, so erhält man eine mit dem in [Kapitel 5](#) diskutierten Fall vergleichbare Dynamik für Q , vgl. [Abbildung 44](#). Mit dem zeitlich ansteigenden Q ergibt sich tatsächlich auch

$$Q_{\text{stat}} = \frac{1}{1+k_{\text{off}}^0}$$

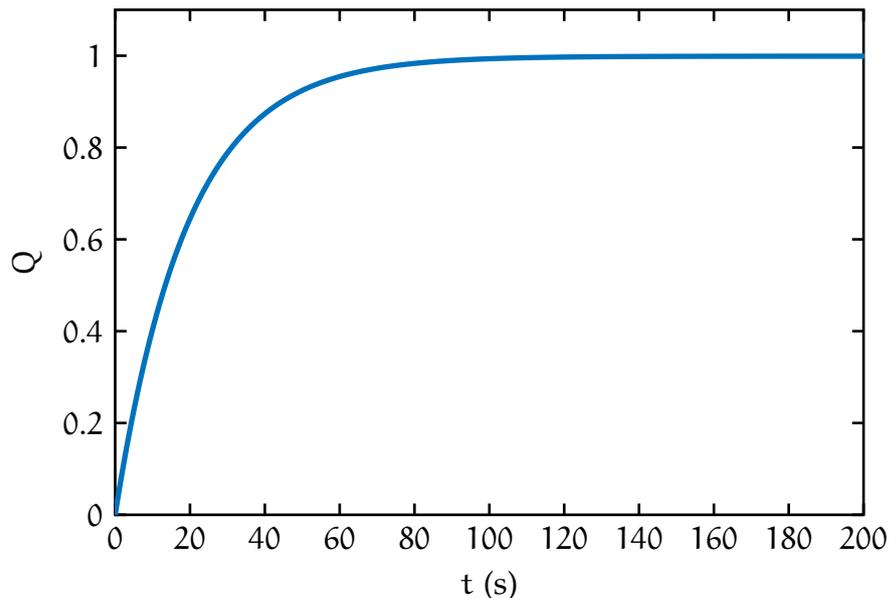


ABBILDUNG 44: Zeitliche Entwicklung des Anteils gebundener Motor-Cluster für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1) mit konstanter Ablöserate und $Q(t=0)=0$. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#) mit $k_{\text{off}}^0=0.001$.

eine anfänglich wachsende Kontraktionsgeschwindigkeit, wie [Abbildung 45](#) zeigt.

Wie dieses Beispiel zeigt, sind vom theoretischen Standpunkt aus durchaus alternative Mechanismen möglich, um die experi-

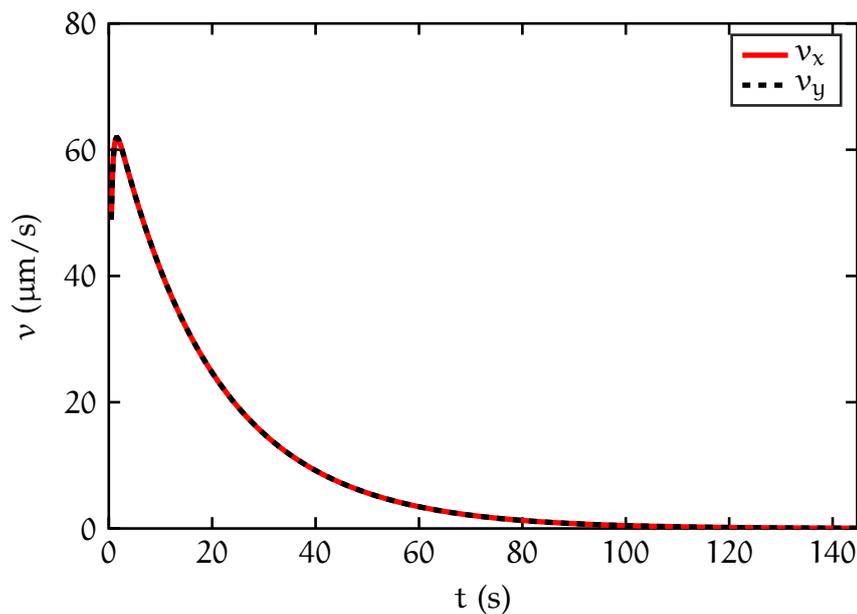


ABBILDUNG 45: Kontraktionsgeschwindigkeit für ein isotropes System (Seitenverhältnis 1:1) mit konstanter Ablöserate und $Q(t=0) = 0$. Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#) mit $k_{\text{off}}^0 = 0.001$.

mentellen Beobachtungen von IDESES, GABINET und BERNHEIM-GROSWASSER zu erklären. Letztendlich kann nur das Experiment weiteren Aufschluss darüber geben, ob unsere Hypothese den tatsächlichen Vorgängen im Aktomyosinring entspricht. Es kann jedoch konstatiert werden, dass sämtliche in unsere Beschreibung einfließenden Annahmen, insbesondere auch das *Catch-bond*-Verhalten von Myosin, durch experimentelle Befunde gestützt sind.

6.4 VERHALTEN DER MAXIMALGESCHWINDIGKEIT UNTER PARAMETERVARIATION

In [Kapitel 5](#) hatten wir mit einem festen Satz von Systemparametern gearbeitet, der geeignet war, die experimentellen Beobachtungen nachzuvollziehen. Nun wollen wir uns von dieser Einschränkung lösen und systematisch das Verhalten verschiedener Größen in Bezug auf Parametervariationen untersuchen. Dabei beschränken wir uns auf Rechnungen in einer Dimensi-

on, da für den zweidimensionalen Fall keine qualitativen Unterschiede zu erwarten sind.

Variieren wir zunächst die Motoraktivität $\zeta\Delta\mu$ und das Elastizitätsmodul K , um deren Einfluss auf die Maximalgeschwindigkeit v_{\max} zu studieren. Wie [Abbildung 46](#) zeigt, steigt v_{\max} wie

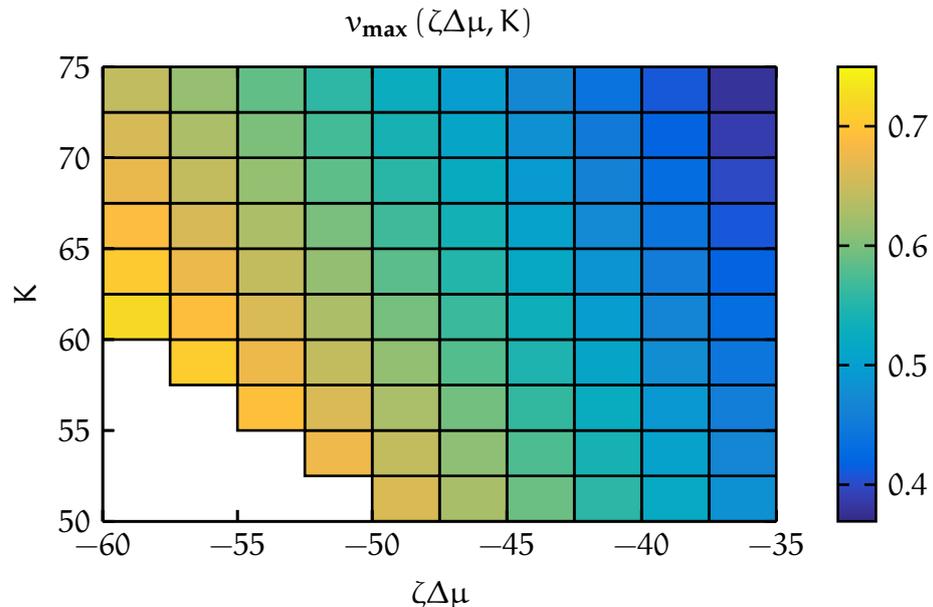


ABBILDUNG 46: Maximalgeschwindigkeit für ein System der Länge $L = 2.5$ in Abhängigkeit der Motoraktivität $\zeta\Delta\mu$ und des Elastizitätsmoduls K . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

zu erwarten mit wachsender Aktivität und wird umso kleiner, je steifer das Gel gewählt wird. Der ausgesparte Bereich rührt daher, dass sich nur für $|\zeta\Delta\mu| < K$ ein physikalisch sinnvoller stationärer Zustand ergibt. Für betragsmäßig gleiche Werte von K und $\zeta\Delta\mu$ würde das System sich zu einem einzigen Punkt mit unendlich großer Dichte zusammenziehen.

$$L_{\text{stat}} = L (1 + \zeta\Delta\mu/K)$$

Auch bei Variation der Ablöserate k_{off}^0 verhält sich v_{\max} unseren Erwartungen entsprechend. Bei festem $\zeta\Delta\mu$ fällt die Maximalgeschwindigkeit umso kleiner aus, je größer k_{off}^0 gewählt wird, vgl. [Abbildung 47](#). Hält man stattdessen k_{off}^0 fest, so steigt v_{\max} mit dem Betrag der Aktivität.

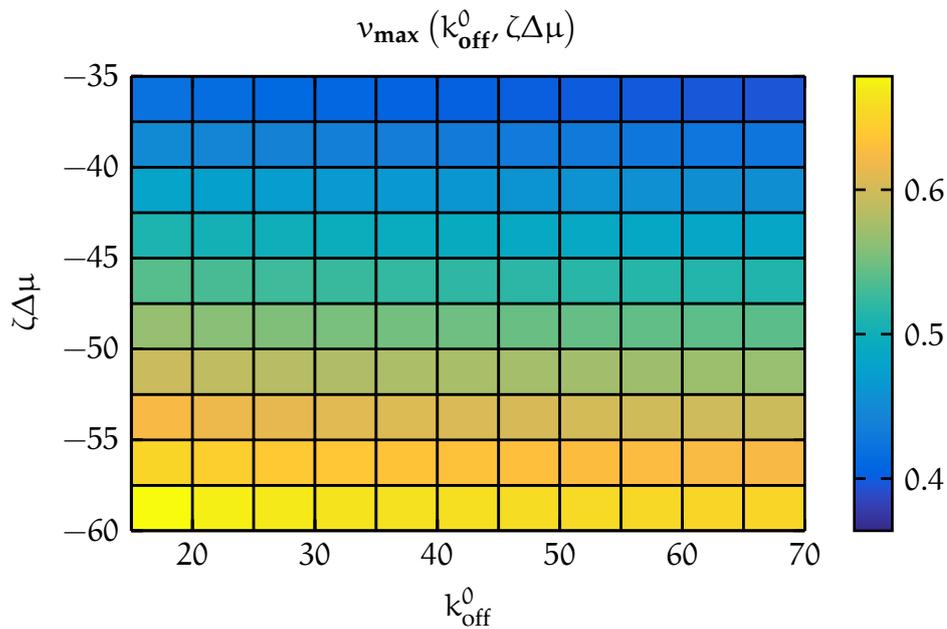


ABBILDUNG 47: Maximalgeschwindigkeit für ein System der Länge $L = 2.5$ in Abhängigkeit der Motoraktivität $\zeta\Delta\mu$ und der Ablöserate k_{off}^0 . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

Halten wir nun die Motoraktivität konstant und variieren stattdessen K und η_s . In [Abbildung 48](#) fällt v_{\max} von links unten nach rechts oben ab, d. h. mit wachsendem Elastizitätsmodul und steigender Dämpfung.

Schließlich betrachten wir noch v_{\max} in Abhängigkeit von $\zeta\Delta\mu$ und η_s . Wie in [Abbildung 49](#) zu sehen ist, verhält sich v_{\max} auch hier der Intuition entsprechend und steigt mit zunehmender Aktivität und abnehmender Dämpfung.

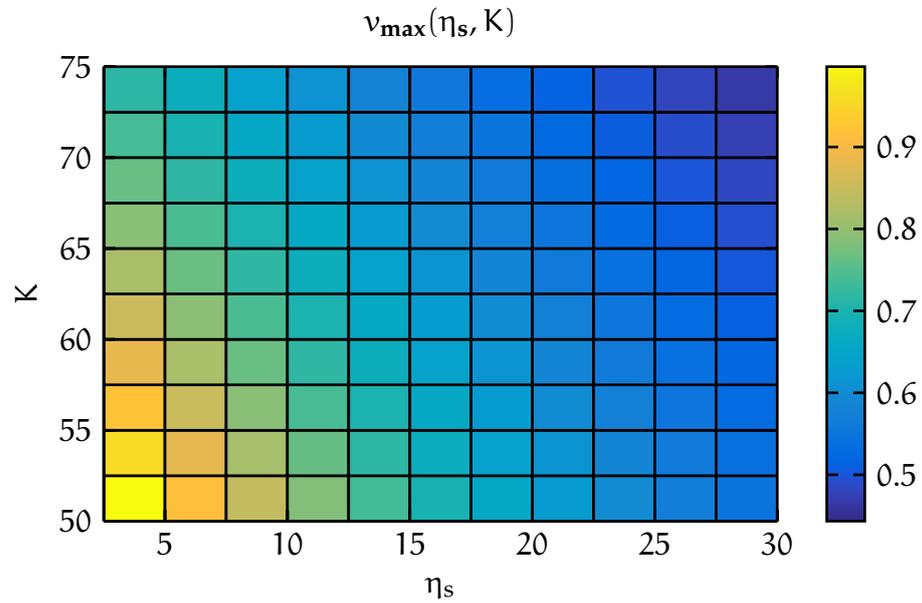


ABBILDUNG 48: Maximalgeschwindigkeit für ein System der Länge $L=2.5$ in Abhängigkeit des Elastizitätsmoduls K und der Dämpfung η_s . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

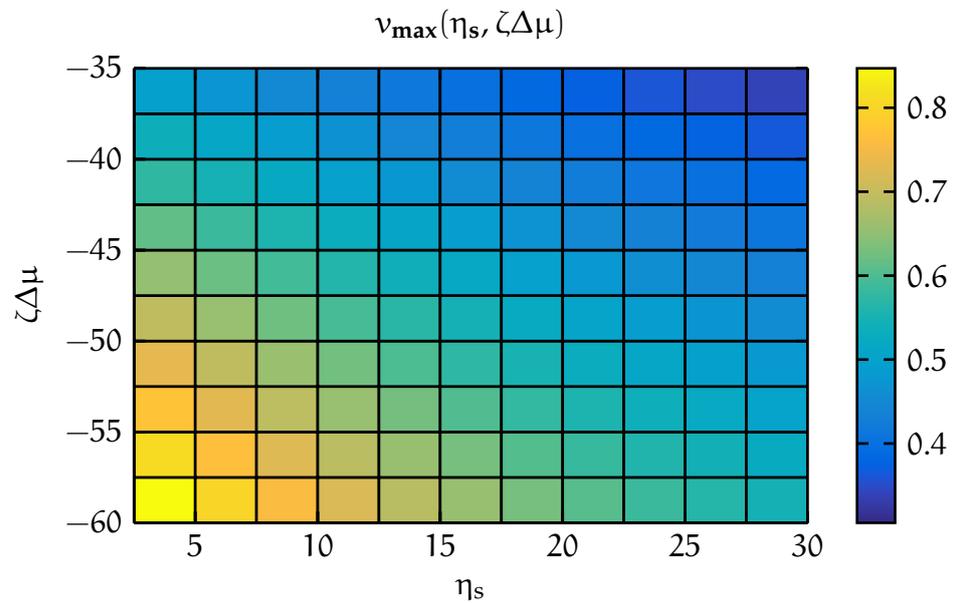


ABBILDUNG 49: Maximalgeschwindigkeit für ein System der Länge $L=2.5$ in Abhängigkeit der Aktivität $\zeta\Delta\mu$ und der Dämpfung η_s . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

6.5 VERHALTEN DER CHARAKTERISTISCHEN ABKLINGZEIT UNTER PARAMETERVARIATION

In diesem Abschnitt untersuchen wir die Abhängigkeit der charakteristischen Abklingzeit τ und nehmen dazu die gleichen Parametervariationen vor, die in den voranstehenden Betrachtungen zu v_{\max} Verwendung gefunden hatten.

Wie in [Abbildung 50](#) zu sehen ist, nimmt τ für betragsmäßig kleine Aktivität und bei hohem Elastizitätsmodul die kleinsten Werte an, da hier die geringste Kompression bei hohem elastischem Widerstand erreicht wird.

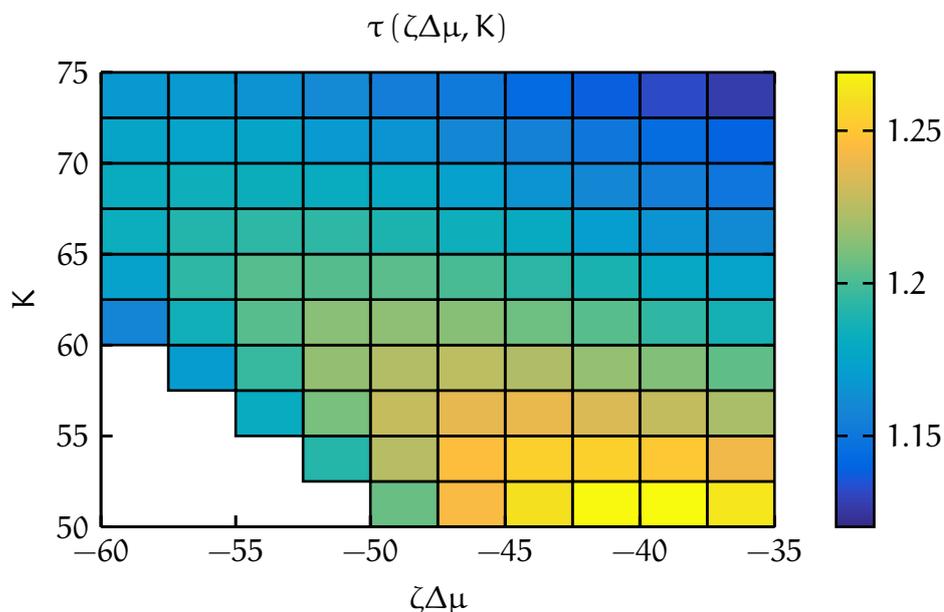


ABBILDUNG 50: Charakteristische Abklingzeit für ein System der Länge $L=2.5$ in Abhängigkeit der Motoraktivität $\zeta\Delta\mu$ und des Elastizitätsmoduls K . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

Variiert man die Ablöserate und die Aktivität, so zeigt sich, dass die absoluten Abweichungen in τ vom kleinsten zum größten Wert unter 4% liegen, vgl. [Abbildung 51](#). Erwartungsgemäß ergeben sich die längsten Relaxationszeiten für eine hohe Motoraktivität bei hoher Ablöserate.

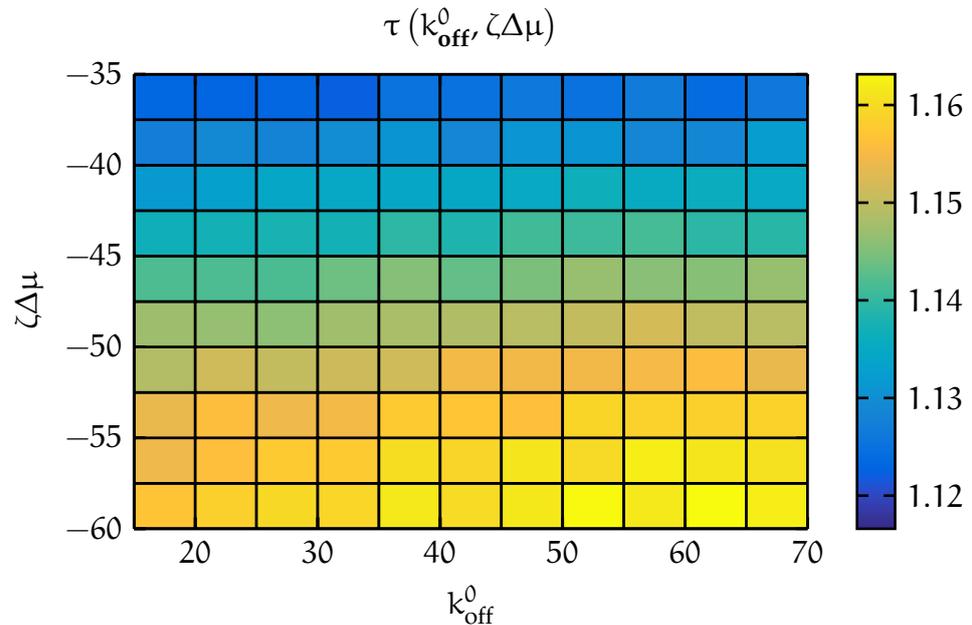


ABBILDUNG 51: Charakteristische Abklingzeit für ein System der Länge $L = 2.5$ in Abhängigkeit der Motoraktivität $\zeta\Delta\mu$ und der Ablöserate k_{off}^0 . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

Betrachtet man τ in Abhängigkeit von η_s und K , so ergeben sich die längsten Relaxationszeiten für die größten Werte dieser beiden Parameter, da eine Kompression gegen hohen elastischen Widerstand unter starker Dämpfung stattfindet, vgl. [Abbildung 52](#)

Wie in [Abbildung 53](#) gezeigt, führen betragsmäßig große $\zeta\Delta\mu$ und hohe Werte von η_s auf die längsten Relaxationszeiten. Die Relaxation nimmt in diesem Fall am meisten Zeit in Anspruch, weil die stärkste Kompression unter starker Dämpfung erreicht werden muss.

Insgesamt lässt sich festhalten, dass das System über einen großen Bereich robust gegen Parameteränderungen ist, d. h. keine qualitativen Unterschiede im Kontraktionsverhalten zeigt. Die Reaktionen auf Parametervariationen lassen sich intuitiv nachvollziehen und erklären.

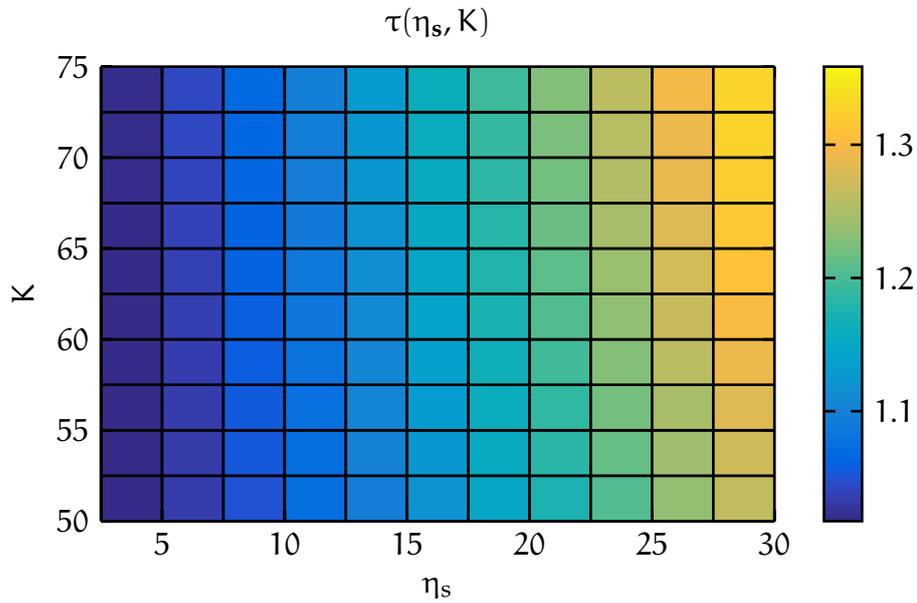


ABBILDUNG 52: Charakteristische Abklingzeit für ein System der Länge $L=2.5$ in Abhängigkeit des Elastizitätsmoduls K und der Dämpfung η_s . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

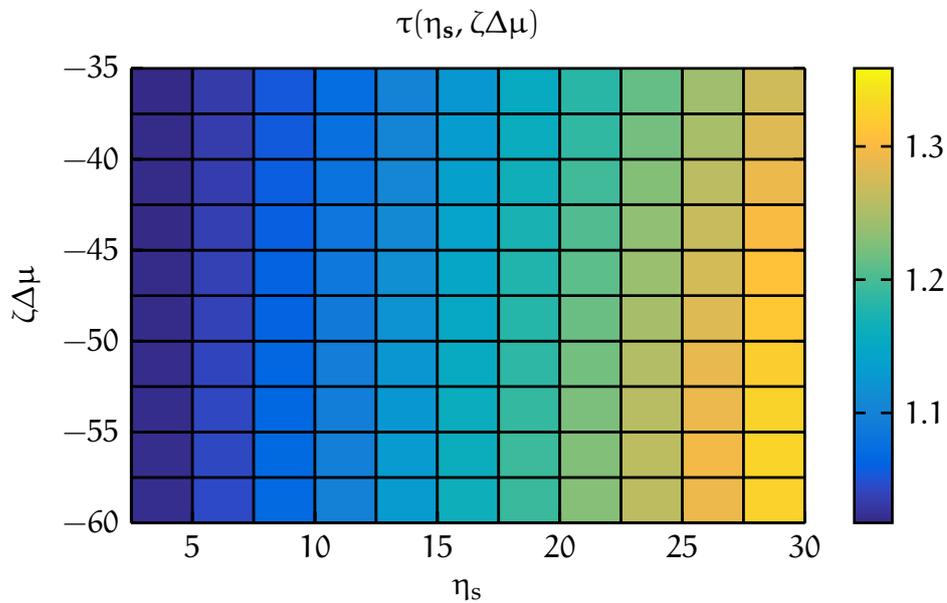


ABBILDUNG 53: Charakteristische Abklingzeit für ein System der Länge $L=2.5$ in Abhängigkeit der Aktivität $\zeta\Delta\mu$ und der Dämpfung η_s . Nicht variierte Simulationsparameter nach [Tabelle 1](#).

Damit schließen wir die Analyse der ebenen Kontraktion ab und beschäftigen uns im nachstehenden Kapitel mit den im Experiment beobachteten elastischen Instabilitäten, die zu wellenartigen Mustern führen.

Astronomy's much more fun
when you're not an astronomer.

Brian May

7

ELASTISCHE FALTUNGSINSTABILITÄTEN

In [Kapitel 3](#) hatten wir gesehen, dass es im Experiment zusätzlich zur ebenen Kontraktion auch zu elastischen Faltungsinstabilitäten, sogenannten *Buckling*-Instabilitäten, kommen kann, vgl. [Abbildung 54](#). Da die Kontraktionen vom Rand her nach

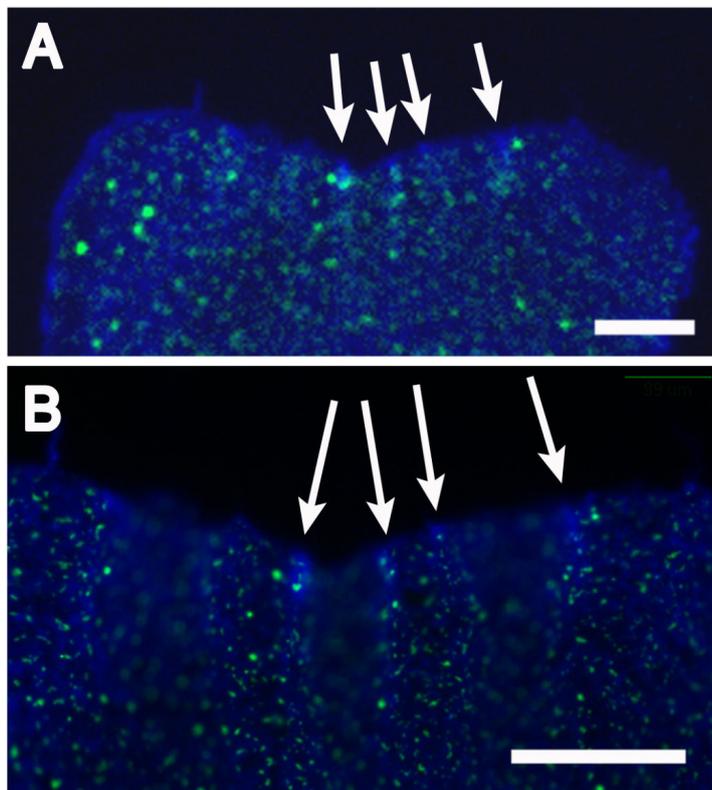


ABBILDUNG 54: Fluoreszenzmikroskopische Aufnahme der Faltungsinstabilität. Die wellenartigen Ausstülpungen sind als helle Streifen sichtbar (weiße Pfeile). (B) zeigt eine Vergrößerung des Randbereiches aus (A). Bedingungen: Myosinkonzentration $C_{\text{myo}}=16.7 \text{ nM}$, Höhe der Reaktionskammer $h=80 \mu\text{m}$, Seitenverhältnis $L/h=100$, Maßstabsbalken $200 \mu\text{m}$ (aus [8]).

innen propagieren, bildet sich im Zuge dessen eine Dichtea-

anisotropie aus. Es entsteht ein äußeres Gebiet höherer Dichte, welchem eine niedrigere Dichte im Innern gegenübersteht. Durch das Fortschreiten der Kontraktion entstehen dadurch Wellenstrukturen, da der bereits kompaktifizierte Rand sich nicht mehr weiter verdichten kann, und somit ein Überschuss an Material durch Ausweichen orthogonal zur Kontraktionsebene kompensiert werden muss. Dieser Mechanismus ist gerade entgegengesetzt zur Entstehung ähnlicher Formen bei Pflanzenblättern. Dort ist ein übermäßiges Wachstum am Rand im Vergleich zur Blattmitte verantwortlich für die Instabilitäten [22, 26, 70, 23, 24], vgl. [Abschnitt 2.3.1](#). Im Folgenden wollen wir diese Instabilität genauer untersuchen. Dazu soll zunächst die klassische Theorie der Balkenbiegung nach EULER rekapituliert werden, da auch kompliziertere *Buckling*-Phänomene dem Grunde nach auf diesen Mechanismus zurückzuführen sind.

7.1 KNICKINSTABILITÄT ELASTISCHER STÄBE

In diesem Abschnitt untersuchen wir die Knickinstabilität eines elastischen Stabes. Wir beschränken uns dabei auf Stäbe mit rundem Querschnitt und betrachten nur kleine Biegungen, d. h. der Krümmungsradius soll stets sehr viel größer bleiben als die Dicke des Stabes. Die hierzu vorgestellten Überlegungen finden sich in ähnlicher Form in [71].

7.1.1 Spannungen im gebogenen Stab

Um das Einknicken eines Stabes, der von beiden Enden her durch eine äußere Kraft komprimiert wird, zu verstehen, untersuchen wir zunächst die Spannungen, die in einem gebogenen Stab wirken. Wird ein Stab wie in [Abbildung 55](#) gebogen, so wird das Material im oberen Teil gedehnt und im unteren gestaucht. Dazwischen befindet sich die sogenannte *neutrale Fläche*, die weder gedehnt noch gestaucht wird. Betrachten wir

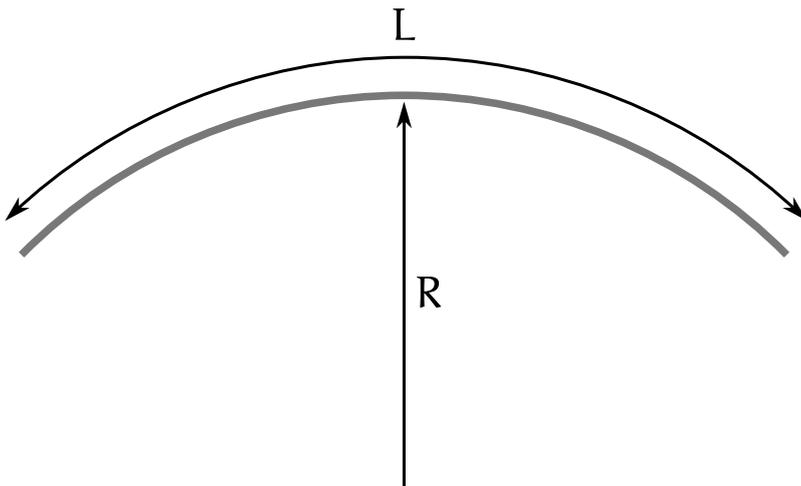


ABBILDUNG 55: Schematische Darstellung eines gebogenen Stabes der Länge L mit (lokalem) Krümmungsradius R .

einen schmalen Streifen der Breite ℓ , so ist die longitudinale Dehnung $\Delta\ell$ proportional zum Abstand y zur neutralen Fläche, wobei die Proportionalitätskonstante gerade ℓ geteilt durch den Krümmungsradius R des Stabes ist, d. h.

$$\frac{\Delta\ell}{\ell} = \frac{y}{R}. \quad (7.1)$$

Folglich ist auch die in dem kleinen Streifen wirkende Kraft pro Flächeneinheit, also die Spannung, proportional zu y

$$\frac{\Delta F}{\Delta A} = Y \frac{y}{R}, \quad (7.2)$$

wobei Y das Youngsche Modul bezeichnet. Oberhalb und unterhalb der neutralen Fläche treten in gleichen Abständen jeweils entgegengesetzt wirkende Kräftepaare auf, welche ein Drehmoment M erzeugen. Das Gesamtmoment ergibt sich durch Integration über die Querschnittsfläche

$$M = \int_{\text{Querschnitt}} y \, dF. \quad (7.3)$$

Mit [Gleichung 7.2](#) folgt $dF = Yy/R$, sodass

$$M = \frac{Y}{R} \int y^2 dA = \frac{YI}{R} \quad (7.4)$$

mit $I = \int y^2 dA$. Hierbei entspricht I dem Trägheitsmoment einer Scheibe mit Massendichte Eins pro Flächeneinheit.

7.1.2 Kritische Knickkraft

Betrachten wir einen Stab, der durch zwei entgegengesetzte Kräfte an den Stabenden in gebogener Form gehalten wird, vgl. [Abbildung 56](#). Ziel ist die Berechnung der Form des Stabes

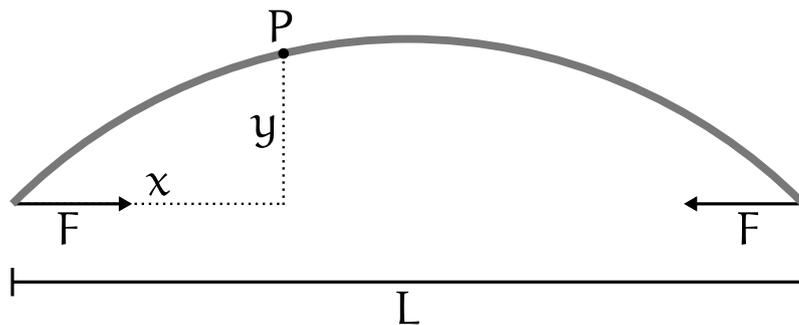


ABBILDUNG 56: Schematische Darstellung eines gebogenen Stabes, der durch eine äußere Kraft F an seinen Enden in Form gehalten wird. Der Abstand zwischen seinen Enden ist L , die Auslenkung in einem Punkt P wird durch $y(x)$ angegeben, wobei x den Abstand zum linken Ende misst.

sowie des Betrages der Kräfte. Die Auslenkung aus der Horizontalen sei $y(x)$, wobei x den Abstand von linken Stabende bezeichne. Das Drehmoment am Punkt P entspricht der Kraft F multipliziert mit dem Kraftarm, welcher gerade y ist, $M = Fy$. Mit [Gleichung 7.4](#) finden wir

$$\frac{YI}{R} = Fy. \quad (7.5)$$

Für kleine Auslenkungen können wir die Krümmung durch die zweite Ableitung ersetzen

$$\frac{1}{R} \approx -y'', \quad (7.6)$$

wobei das Minuszeichen der nach unten gerichteten Krümmung geschuldet ist. Damit erhalten wir

$$y'' + \frac{F}{YI} y = 0, \quad (7.7)$$

d. h. für kleine Auslenkungen ist die Form des gebogenen Stabes eine Sinuskurve. Die Wellenlänge ist in unserem Fall gerade zwei Mal der Abstand L zwischen den Enden, somit ergibt sich

$$y(x) = K \sin(\pi x/L). \quad (7.8)$$

Nun können wir mit Hilfe von [Gleichung 7.7](#) die zum Biegen erforderliche Kraft F_b berechnen

$$F_b = \pi^2 \frac{YI}{L^2}. \quad (7.9)$$

Für kleine Biegungen ist F_b offenbar unabhängig von der Auslenkung y ! Physikalisch ergibt sich daraus folgendes Verhalten. Wirkt eine Kraft kleiner als F_b auf die Enden, so gibt es keine Biegung. Sobald jedoch eine Kraft wirkt, die geringfügig größer ist als die kritische Kraft F_b , biegt sich das Material schlagartig um einen großen Betrag, der Balken knickt.

7.2 HERAUSFORDERUNGEN BEI DER PHYSIKALISCHEN BESCHREIBUNG IM DREIDIMENSIONALEN FALL

Um die im Experiment auftretenden elastischen Instabilitäten zu erfassen, ist es notwendig, unsere bisherige Beschreibung des kontrahierenden Aktomyosingels aus [Kapitel 4](#) zu erweitern. Auch wenn wir das System weiterhin als quasi-zweidi-

mensionale Fläche auffassen möchten, muss diese nun in den dreidimensionalen Raum eingebettet werden. Dabei kommen auch Effekte zum Tragen, die von der Biegesteifigkeit des Materials herrühren.

Bereits die statische Betrachtung elastischer dünner Platten, d. h. die Suche nach deren stationärer Konfiguration, führt auf nichtlineare partielle Differentialgleichungen, die nur noch in einfachen Spezialfällen exakt zu lösen sind [72, 73]. In unserem Fall sind wir jedoch zusätzlich an der Dynamik interessiert, die im Zuge der Kontraktion zur Instabilität führt und so die wellenartigen Strukturen hervorbringt.

7.3 VEREINFACHTE DARSTELLUNG ALS LINEARE FEDERN

Um trotz der dargestellten Schwierigkeiten in der Beschreibung den von uns vorgeschlagenen Mechanismus zu überprüfen, gehen wir zu einer vereinfachten Darstellung über. Dazu fassen wir das System zunächst als Teppich aus elastischen Federn auf, die auf einem regelmäßigen quadratischen Gitter angeordnet sind. Wir starten unsere Betrachtung bereits an jenem Punkt der Kontraktion, bei dem sich eine kompaktifizierte Randschicht gebildet hat, und setzen daher die Federkonstante sämtlicher am Rand befindlicher Federn auf einen deutlich höheren Wert als bei den verbleibenden. Der weiter fortschreitenden Kontraktion wird durch eine zusätzliche aktive Kraftkomponente in den Federn Rechnung getragen.

7.3.1 *Elastische und aktive Kräfte*

In jeder Feder wirken elastische Kräfte, welche sie auf ihre ursprüngliche Länge ℓ_0 zu bringen versuchen, sowie aktive Kräfte,

welche die Feder kontrahieren und somit die Wirkung der Myosinmotoren widerspiegeln. Diese Kräfte sind gegeben durch

$$F_{\text{el}} = k(\ell - \ell_0) \quad (7.10)$$

$$F_{\text{act}} = \zeta \Delta \mu Q. \quad (7.11)$$

Ihre Richtungen sind dabei entlang der Federachse orientiert, wobei F_{act} stets kontrahierend wirkt und F_{el} jeder Verformung aus der Ursprungslage entgegengerichtet ist. Der Faktor Q in [Gleichung 7.11](#) beschreibt weiterhin den Anteil gebundener Myosin-Cluster und unterliegt der dynamischen Gleichung

$$\dot{Q} = k_{\text{on}}(1 - Q) - k_{\text{off}}Q. \quad (7.12)$$

Wir beschränken uns in [Gleichung 7.12](#) auf eine im Vergleich zu [Gleichung 4.20](#) vereinfachte Dynamik für Q ohne räumliche Abhängigkeit, um die Rechnung handhabbar zu halten. Wie wir in [Abschnitt 6.2](#) gesehen hatten, ist der Einfluss der Motordiffusion auf die beobachteten Effekte ohnehin gering, so dass die Kontraktionscharakteristik erhalten bleibt.

7.3.2 Berücksichtigung der Biegesteifigkeit

Bei der Betrachtung der elastischen Instabilitäten ist die Berücksichtigung der Biegesteifigkeit des Gels unabdingbar. Zu diesem Zweck führen wir ein Potential U_b entlang der beiden Hauptrichtungen des Systems ein

$$U_b = \kappa_b(1 - \cos \theta). \quad (7.13)$$

Hierbei bezeichnet κ_b die Biegesteifigkeit und θ ist der Winkel zwischen den Richtungsvektoren der beiden Federn, die entlang einer Hauptrichtung an einem bestimmten Vertex angreifen [[74](#), [75](#)]. Die zusätzliche Kraft F_b aufgrund der Biegesteifig-

keit auf den Vertex im Punkt \mathbf{r}_i ist damit gegeben durch

$$\mathbf{F}_b(\mathbf{r}_i) = -\nabla_i U_b. \quad (7.14)$$

Um den Gradienten ∇_i bezüglich \mathbf{r}_i ausführen zu können, diskretisiert man die Energie in den Ortsvariablen \mathbf{r}_i . Diese Diskretisierung sowie die Berechnung der genauen Ausdrücke für \mathbf{F}_b finden sich in [Abschnitt A.2](#) im Anhang.

7.3.3 Die dynamische Gleichung

Die Zeitentwicklung der einzelnen Gitterpunkte \mathbf{r}_i genügt der Gleichung

$$\gamma \dot{\mathbf{r}}_i = \mathbf{F}_{\text{tot}}(\mathbf{r}_i), \quad (7.15)$$

wobei γ wie bisher die Reibung mit dem umgebenden Fluid beschreibt und $\mathbf{F}_{\text{tot}}(\mathbf{r}_i)$ die Gesamtkraft auf den Punkt \mathbf{r}_i bezeichnet. Letztere setzt sich zusammen aus der Summe der elastischen und aktiven Kräfte $\mathbf{F}_{\text{el}}(\mathbf{r}_i)$ und $\mathbf{F}_{\text{act}}(\mathbf{r}_i)$ aller Federn, die im Punkt \mathbf{r}_i angreifen, sowie dem zusätzlichen Kraftterm $\mathbf{F}_b(\mathbf{r}_i)$, der sich durch die Biegesteifigkeit ergibt.

[Gleichung 7.15](#) beschreibt weiterhin eine überdämpfte Dynamik für ein aktiv kontrahierendes, elastisches System, wie wir es bereits in [Kapitel 4](#) betrachtet hatten. Durch den Übergang zu elastischen Federn gestalten sich die Einbettung in den dreidimensionalen Raum sowie die Berücksichtigung der Biegesteifigkeit besonders einfach.

7.3.4 Entdimensionalisierung der dynamischen Gleichung

Auch hier wollen wir zu einer dimensionslosen Form von [Gleichung 7.15](#) übergehen. Dazu wählen wir als charakteristische Länge $\lambda = \ell_0$ die Ruhelänge der Federn und skalieren die Zeit

mit k_{on} , sodass $\tau = 1/k_{\text{on}}$. Dies führt zu folgenden dimensionslosen Größen und Parametern:

$$\hat{\mathbf{r}} = \mathbf{r}/\ell_0 \quad (7.16)$$

$$\hat{k}_{\text{on}} = 1 \quad (7.17)$$

$$\hat{k}_{\text{off}} = k_{\text{off}}/k_{\text{on}} \quad (7.18)$$

$$\hat{\ell} = \ell/\ell_0 \quad (7.19)$$

$$\hat{k} = k/\gamma k_{\text{on}} \quad (7.20)$$

$$\zeta \hat{\Delta} \mu = \zeta \Delta \mu / \ell_0 \gamma k_{\text{on}} \quad (7.21)$$

$$\hat{A} = A / \ell_0^3 \gamma k_{\text{on}}. \quad (7.22)$$

Auf das weitere Mitführen der Zirkumflexe soll von hier an verzichtet werden.

7.3.5 Numerische Methoden

Die numerische Lösung der Dynamik der einzelnen Gitterpunkte nach [Gleichung 7.15](#) erfolgt wie bisher mit einem expliziten Einschrittverfahren nach EULER [69] mit adaptiver Schrittweite. Damit das System in die dritte Dimension ausweicht, addieren wir zum Zeitpunkt Null eine zufällige Störung in z -Richtung mit Werten aus dem Intervall $[-\epsilon, \epsilon]$ zum ebenen Ausgangszustand. Dadurch verlieren wir allerdings die Symmetrieeigenschaften und müssen nun das volle System berechnen. Für den zweidimensionalen Fall hatte es noch genügt, ein Viertel der Gesamtfläche zu betrachten.

7.4 RESULTATE FÜR QUADRATISCHE UND RECHTECKIGE SYSTEME

[Abbildung 57](#) zeigt Schnappschüsse eines rechteckigen Systems mit Seitenverhältnis 2:1 zu verschiedenen Zeitpunkten. Zunächst wird die anfängliche, zufällige Störung in z -Richtung

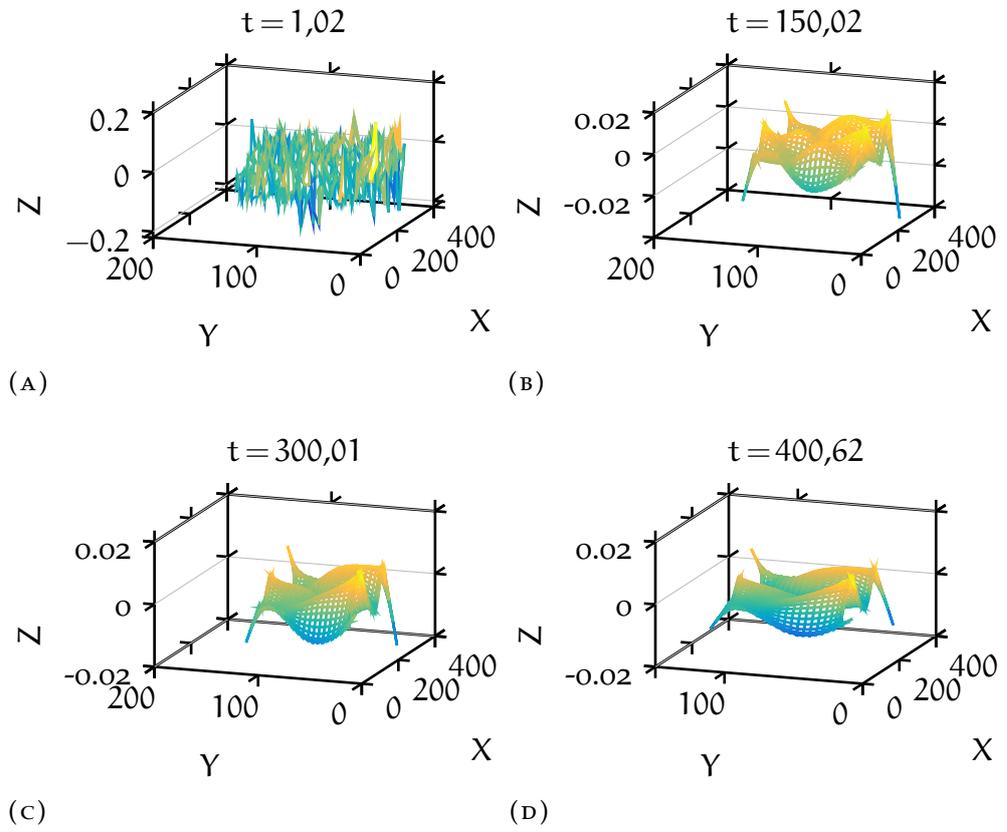


ABBILDUNG 57: Schnappschüsse eines Systems mit Seitenverhältnis 2:1 ($L_x = 240$, $L_y = 120$) für vier verschiedene Zeitpunkte im Verlauf der Faltungsinstabilität. Dargestellt wird nur jeder fünfte berechnete Gitterpunkt. Simulationsparameter nach [Tabelle 2](#). Die Federkonstante an den Rändern wurde um den Faktor 100 erhöht, um eine effektiv konstante Länge des Randes zu gewährleisten.

durch die elastischen Kräfte homogenisiert und abgeschwächt. Im weiteren Verlauf kontrahieren die Federn im Inneren, während der äußere Rand aufgrund der erhöhten Federkonstanten seine Länge nicht mehr ändert, was der im Experiment beobachteten, verdichteten Randschicht entspricht. Es bilden sich schließlich regelmäßige, wellenartige Verformungen aus. In [Abbildung 58](#) sind diese in vergrößerter Ansicht noch einmal deutlicher zu erkennen. Vergleichbares Verhalten konnte auch in den in [Kapitel 3](#) beschriebenen Experimenten festgestellt werden, vgl. dazu insbesondere [Abbildung 15](#) in [Abschnitt 3.3](#).

In quadratischen Systemen bilden sich ähnliche Wellenmuster aus. [Abbildung 59](#) und [Abbildung 60](#) zeigen dies beispielhaft

Parameter	Wert
k	0.3
$\zeta\Delta\mu$	0.6
A	8
k_{on}	1
k_{off}	0.1
$Q(t = 0)$	0.02
ϵ	1

TABELLE 2: Wertetabelle der dimensionslosen Parameter, welche in den Simulationen verwendet wurden.

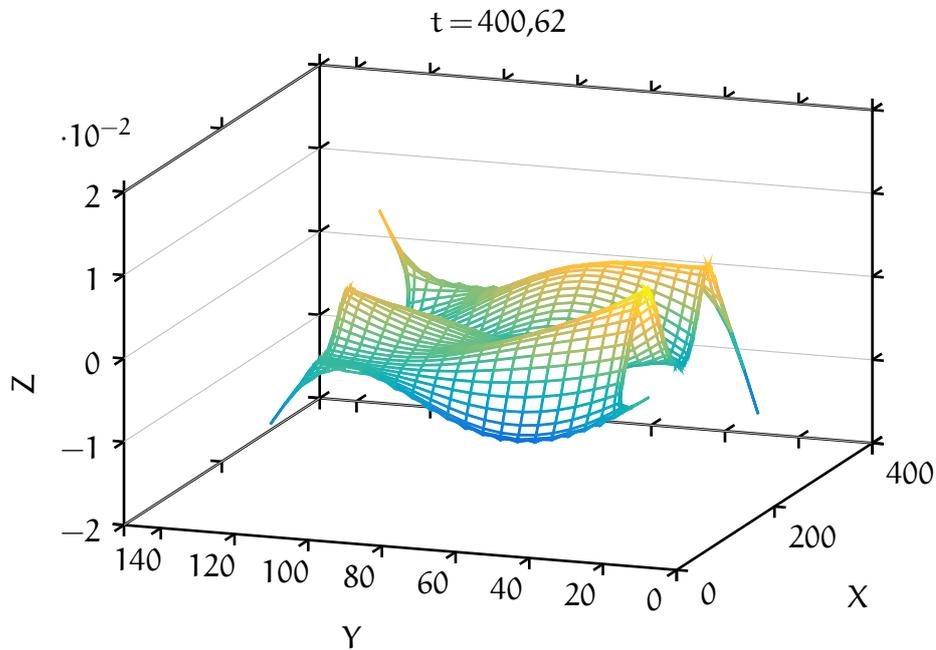


ABBILDUNG 58: Vergrößerte Ansicht von Teil (D) der [Abbildung 57](#).

für zwei unterschiedliche Seitenlängen. Wie die vorgestellten Resultate zeigen, können wellenförmige Muster durch während der Kontraktion entstehende Gradienten in der Dichte, welche zu einer vorzeitigen Versteifung der Randbereiche führen, erzeugt werden. Die fortschreitende Kontraktion im Innern führt im Zusammenspiel mit der endlichen Biegesteifigkeit zu einer Faltungsinstabilität, die an Minimalflächen erinnert, deren Umfang auf einem Wert festgehalten wird, welcher größer ist als der Umfang eines Kreises gleichen Flächeninhalts.

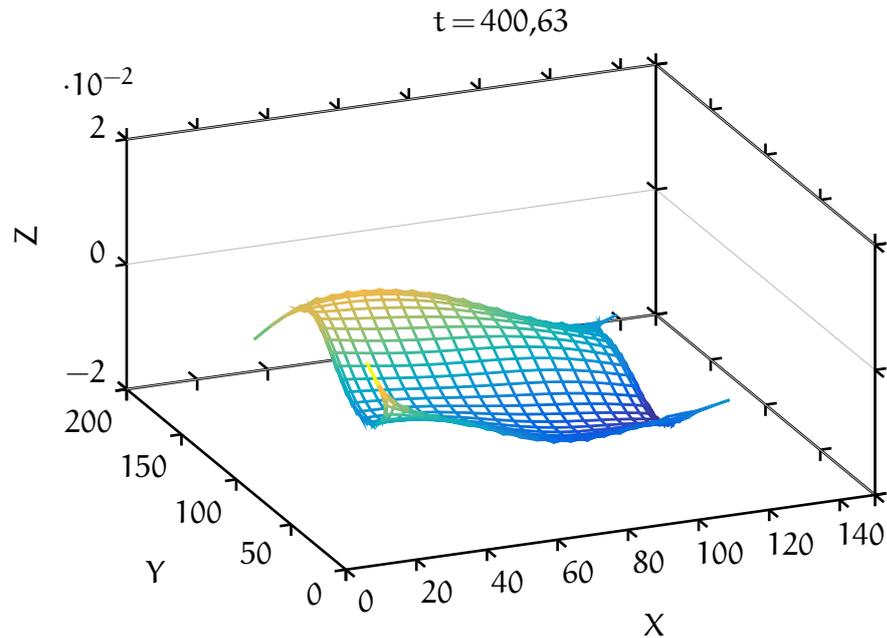


ABBILDUNG 59: System mit Seitenverhältnis 1:1 ($L_x = 120$, $L_y = 120$) nach Faltungsinstabilität. Simulationsparameter nach [Tabelle 2](#). Die Federkonstante an den Rändern wurde um den Faktor 100 erhöht, um eine effektiv konstante Länge des Randes zu gewährleisten.

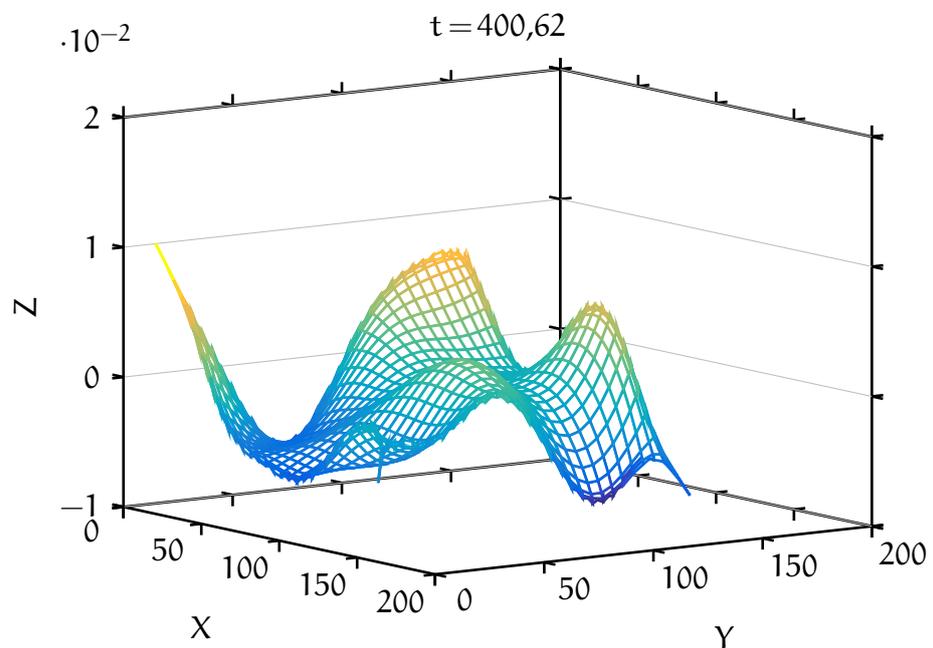


ABBILDUNG 60: System mit Seitenverhältnis 1:1 ($L_x = 160$, $L_y = 160$) nach Faltungsinstabilität. Simulationsparameter nach [Tabelle 2](#). Die Federkonstante an den Rändern wurde um den Faktor 100 erhöht, um eine effektiv konstante Länge des Randes zu gewährleisten.

Do or do not,
there is no try.

Yoda

8

ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK

Das Zytoskelett ist essentiell an verschiedensten Prozessen innerhalb eukaryotischer Zellen beteiligt. Wie bereits in [Kapitel 2](#) ausgeführt fallen darunter so vielfältige Aufgaben wie die Zellfortbewegung, die Zellteilung oder die Kontraktion von Muskeln. Neben den Filamenten selbst, wobei der Fokus dieser Arbeit speziell bei den Aktinfilamenten angesiedelt ist, tragen auch eine Vielzahl assoziierter Proteine zur Dynamik der oben genannten Prozesse bei.

Motiviert durch die von IDESES, GABINET und BERNHEIM-GROSWASSER durchgeführten *in vitro* Experimente an dünnen, kontrahierenden Aktomyosinschichten (vgl. [Kapitel 3](#)) lag das Ziel der vorliegenden Arbeit in der theoretischen Beschreibung dieser Kontraktionsphänomene, um zu einem besseren Verständnis der zugrundeliegenden Mechanismen zu gelangen. Aufgrund der, verglichen mit den einzelnen Filamenten, recht großen Längenabmessungen im Experiment lag es nahe, das Aktinnetzwerk im Rahmen einer hydrodynamischen, kontinuierlichen Theorie zu beschreiben. Hierbei mussten wir auf die Methoden der Nichtgleichgewichtsthermodynamik zurückgreifen, da das System fortlaufend chemische Energie mittels ATP-Hydrolyse in mechanische Energie umwandelt und dadurch aus dem Gleichgewicht getrieben wird. Neben der dynamischen Gleichung für das Verschiebungsfeld u_α des als elastisch angenommenen Aktinbündels haben wir in [Kapitel 4](#) auch eine Gleichung für den Anteil Q an gebundenen, querverbindenden Motor-Clustern eingeführt. Dadurch wurde es möglich, die *Catch-bond*-Charakteristik der Myosinmotoren explizit zu berücksichtigen.

In [Kapitel 5](#) haben wir die Lösungen für die nun gewonnenen dynamischen Gleichungen mit den experimentellen Resultaten verglichen. Für die Geschwindigkeiten am Rand ergab sich hierbei eine gute Übereinstimmung in der Kontraktionscharakteristik mit linearem Anstieg, gefolgt von exponentiellem Abklingen. Gleiches gilt für die ebenso untersuchten Geschwindigkeiten der inneren Punkte sowie das Verhalten der Maximalgeschwindigkeiten sowie für das Zeitintervall Δt_{\max} , welches die zeitliche Separation der Geschwindigkeitsmaxima entlang der beiden Hauptachsen beziffert. Beide Größen wurden in Abhängigkeit des Seitenverhältnisses L_x/L_y betrachtet.

Schließlich wurden noch Dichteprofile für Querschnitte durch das System sowie die Dichte im Verlauf der Zeit für bestimmte Punkte des Gels untersucht. Auch hier finden wir eine sehr gute Übereinstimmung unserer theoretischen Resultate mit den experimentellen Daten.

In [Kapitel 6](#) haben wir einen weiteren theoretischen Zugang vorgestellt, der es prinzipiell erlaubt, eine Kontraktion mit initialer Beschleunigungsphase zu beobachten. Es bleibt jedoch festzuhalten, dass dies mit einer zeitlich konstanten aktiven Spannung nicht möglich ist. Außerdem deckt sich die von uns angenommene *Catch-bond*-Charakteristik mit experimentellen Beobachtungen an Myosin.

Das achte Kapitel diente der Untersuchung der experimentell beobachteten Faltungsinstabilitäten. Hierbei konnten mit Hilfe einer vereinfachten Beschreibung als Teppich aus linearen Federn Muster erzeugt werden, die den experimentellen Befunden stark ähneln.

Insgesamt zeigen die in dieser Arbeit dargestellten Untersuchungen deutlich, dass die vorgestellte kontinuierliche, hydrodynamische Beschreibung des Aktomyosinsystems geeignet ist, die Dynamik der Kontraktion *in vitro* in vielen Einzelheiten gut zu reproduzieren. Den biologischen Ursprung der beobachteten Effekte sehen wir vornehmlich in der *Catch-bond*-Eigenschaft des Myosins. Insbesondere kann in unserem System auf

die Vorgabe von Gradienten in der Motorkonzentration oder der Filamentdichte verzichtet werden. Sämtliche auftretenden Asymmetrien sind rein geometrischer Natur.

Konzeptionell spricht nichts dagegen, die vorgestellte Theorie auch auf dreidimensionale Systeme anzuwenden. Um trotzdem noch annehmbare Rechenzeiten zu erhalten, sind hierzu jedoch voraussichtlich effizientere numerische Verfahren notwendig. Denkbar wäre z. B. die Methode der finiten Elemente.

Wie bereits am Beispiel der Abklingzeiten sichtbar wurde, müssen evtl. noch weitere wichtige mikroskopische Prozesse identifiziert werden, um die Theorie entsprechend anzupassen bzw. zu erweitern. Zusätzliche Experimente wären wünschenswert, um einen Erklärungsansatz für das beobachtete Verhalten zu liefern. Ebenso wäre es enorm aufschlussreich, einen größeren Bereich an Seitenverhältnissen experimentell zugänglich zu machen, um einen detaillierteren Vergleich zur Theorie zu ermöglichen. Denkbar wäre auch die Verwendung anderer passiver *Crosslinker*-Moleküle, die mit ihrem Einfluss auf die Netzwerkstruktur sicherlich auch zu abweichender Dynamik in der Kontraktion führen könnten. Von Seiten der Theorie müssten in diesem Fall voraussichtlich besonders die elastischen Eigenschaften angepasst werden, beispielsweise durch Einführung nichtlinearer Terme.

Wir konnten durch die theoretischen Analysen in dieser Arbeit das Verständnis über die beobachtete ebene Kontraktionsdynamik der Aktomyosinnetzwerke und die zugrundeliegenden Mechanismen bereits stark ausbauen und vertiefen. Darüber hinaus haben wir mit der Verdichtung vom Rand her einen Mechanismus zur Erklärung der elastischen Instabilitäten vorgeschlagen, der in ähnlicher Form bereits als Ursache für andere morphologische Veränderungen in biologischen Systemen identifiziert wurde, vgl. [Abschnitt 2.3](#).

Die in der vorliegenden Arbeit beschriebenen, kontrahierenden Aktomyosinschichten stellen ein gut kontrollierbares System zur Untersuchung spontaner morphologischer Veränderungen

in aktiven Materialien dar. Wie wir gesehen haben, hängen die Kontraktionseigenschaften dabei insbesondere auch von der Systemgröße ab. Dies lässt vermuten, dass solche Effekte auch in entwicklungsbiologischen Prozessen wie beispielsweise der Gastrulation von Bedeutung sind.

Darüber hinaus wäre es unter Ausnutzung der in [44, 65] von SCHUPPLER *et al.* und LINSMEIER *et al.* eingeführten Methoden, die Aktivierung von Myosin räumlich und zeitlich präzise zu steuern, denkbar, Systeme zu generieren, die mittels gezielt induzierter Faltungen komplexe dreidimensionale Strukturen hervorbringen könnten. Insgesamt eröffnet sich damit ein breites Feld möglicher, direkt anknüpfender theoretischer sowie experimenteller Studien.

APPENDIX

Never memorize something that you can look up.

Albert Einstein



HERLEITUNGEN

A.1 DER ZUSAMMENHANG DER DICHTEN MIT DEM VERSCHIEBUNGSFELD

Wir betrachten ein allgemeines elastisches System, welches aus Punktteilchen zusammengesetzt sei, und bezeichnen die initiale Konfiguration dieser Teilchen durch ein Vektorfeld \mathbf{X} . Bei einer Deformation des Systems ordnen sich die Teilchen neu an, und wir nennen die aktuelle Konfiguration \mathbf{x} . Um zu verstehen, wie sich Längenelemente bei einer gegebenen Konfigurationsänderung transformieren, ist es hilfreich, den Deformationsgradiententensor \mathbf{F} einzuführen (vgl. z. B. [76]), dessen Einträge gegeben sind durch

$$F_{\alpha\beta} = \frac{\partial x_\alpha}{\partial X_\beta} \quad (\alpha, \beta = 1, 2, 3). \quad (\text{A.1})$$

Längenelemente transformieren sich damit zu

$$d\mathbf{x} = \mathbf{F} d\mathbf{X} \quad (\text{A.2})$$

$$d\mathbf{X} = \mathbf{F}^{-1} d\mathbf{x} \quad (\text{A.3})$$

Daraus ergibt sich im nächsten Schritt die Änderung eines Volumenelementes durch die Deformation

$$dv = J dV, \quad (\text{A.4})$$

wobei $J = \det \mathbf{F}$ gilt. Die Volumenelemente hängen wiederum über die anfängliche und aktuelle Dichte direkt mit dem Mas-

senelement dm zusammen

$$dm = \rho_0 dV = \rho dv, \quad (\text{A.5})$$

sodass aus der Massenerhaltung folgt

$$\rho_0 = \rho J. \quad (\text{A.6})$$

Wir wollen nun den Zusammenhang aus [Gleichung A.6](#) für den zweidimensionalen Fall konkret berechnen. Dazu schreiben wir die aktuelle Konfiguration in Abhängigkeit der Anfangskonfiguration als $\mathbf{x} = \mathbf{X} + \mathbf{u}(\mathbf{X})$. Der Deformationsgradient lautet damit

$$\mathbf{F} = \begin{pmatrix} 1 + \partial_X u_x & \partial_Y u_x \\ \partial_X u_y & 1 + \partial_Y u_y \end{pmatrix}. \quad (\text{A.7})$$

Zur Berechnung der Dichte benötigen wir noch die Determinante von \mathbf{F}

$$J = \det \mathbf{F} = (1 + \partial_X u_x)(1 + \partial_Y u_y) - (\partial_Y u_x)(\partial_X u_y), \quad (\text{A.8})$$

und erhalten damit schließlich

$$\rho = \rho_0 \left(\frac{1}{1 + \partial_Y u_y} + \mathcal{O}(u^2) \right). \quad (\text{A.9})$$

Im eindimensionalen Fall wird \mathbf{F} zu einem Skalar und die Terme höherer Ordnung in [Gleichung A.9](#) tauchen nicht auf. Hier gilt also

$$\rho = \rho_0 \frac{1}{1 + \partial_X u}. \quad (\text{A.10})$$

A.2 BERECHNUNG DER DISKRETISIERTEN BIEGESTEIFIGKEITSKRÄFTE

Wir wollen das in [Gleichung 7.13](#) eingeführte Potential zur Beschreibung der Biegesteifigkeit

$$U_b = \kappa_b(1 - \cos \theta). \quad (\text{A.11})$$

motivieren und in diskreter Form darstellen, um explizite Ausdrücke für die resultierenden Kräfte berechnen zu können. Da wir die Biegesteifigkeit entlang der beiden Hauptrichtungen unabhängig voneinander betrachten, genügt es, die Kräfte für eine eindimensionale Kette zu bestimmen.

Im Falle einer kontinuierlichen, sogenannten *wurmartigen Kette* der Länge L ergibt sich die freie Energie der Biegung zu

$$U_b = \frac{1}{2}A \int_0^L ds \left(\frac{d\hat{\mathbf{t}}}{ds} \right)^2, \quad (\text{A.12})$$

wobei s die Bogenlänge, A ein Maß für die Steifigkeit und $\hat{\mathbf{t}}$ die Einheitstangente bezeichnen [\[64\]](#). Betrachten wir also eine eindimensionale Kette aus N Punkten, welche durch $N - 1$ elastische Federn der Länge ℓ_0 verbunden sind. Der Ortsvektor des i -ten Punktes sei \mathbf{r}_i , der Verbindungsvektor von \mathbf{r}_{i-1} nach \mathbf{r}_i heiße \mathbf{t}_i und habe die Länge $\ell_i = |\mathbf{t}_i|$. Indem wir $d\hat{\mathbf{t}}/ds$ durch $(\hat{\mathbf{t}}_{i+1} - \hat{\mathbf{t}}_i)/\ell_0$ ersetzen, gelangen wir zu einer diskreten Version der Biegeenergie,

$$U_b = \kappa_b \sum_{i=1}^N f_i (1 - \hat{\mathbf{t}}_{i+1} \cdot \hat{\mathbf{t}}_i), \quad (\text{A.13})$$

wobei $\kappa_b = A/\ell_0$ und $\hat{\mathbf{t}}_i = \mathbf{t}_i/\ell_i$. Hierbei wurde in [Gleichung A.13](#) der Faktor

$$f_i = \begin{cases} 1 & \text{für } 2 \leq i \leq N-1 \\ 0 & \text{für } i = 1, N \end{cases} \quad (\text{A.14})$$

eingeführt, um die Summation über alle Vortices durchführen zu können. Schließlich lässt sich so auch die auf jeden Vortex wirkende Kraft $\mathbf{F}_b(\mathbf{r}_i) = -\nabla_{\mathbf{r}_i} \mathcal{U}_b$ in einem geschlossenen Ausdruck darstellen:

$$\begin{aligned} \mathbf{F}_b(\mathbf{r}_i) = \kappa_b \left\{ \frac{f_{i-1}}{l_i} \hat{\mathbf{t}}_{i-1} - \left[\frac{f_{i-1}}{l_i} \hat{\mathbf{t}}_{i-1} \cdot \hat{\mathbf{t}}_i + \frac{f_i}{l_{i+1}} + \frac{f_i}{l_i} \hat{\mathbf{t}}_i \cdot \hat{\mathbf{t}}_{i+1} \right] \hat{\mathbf{t}}_i \right. \\ \left. + \left[\frac{f_i}{l_{i+1}} \hat{\mathbf{t}}_i \cdot \hat{\mathbf{t}}_{i+1} + \frac{f_i}{l_i} + \frac{f_{i+1}}{l_{i+1}} \hat{\mathbf{t}}_{i+1} \cdot \hat{\mathbf{t}}_{i+2} \right] \hat{\mathbf{t}}_{i+1} - \frac{f_{i+1}}{l_{i+1}} \hat{\mathbf{t}}_{i+2} \right\}. \end{aligned} \quad (\text{A.15})$$

Die hier dargestellte Berechnung der diskreten Biegesteifigkeit ist entnommen aus [75].

So many books, so little time.

Frank Zappa

LITERATUR

- [1] BARDELL, David: The Biologists' Forum: The invention of the microscope. In: *BIOS* 75 (Mai 2004) Nr. 2, S. 78–84
- [2] HOOKE, Robert: *Micrographia: or some physiological descriptions of minute bodies made by magnifying glasses with observations and inquiries thereupon*. London : Printed by Jo. Martyn und Ja. Allestry, printers to the Royal Society, 1665
- [3] SCHLEIDEN, Matthias Jacob: Beiträge zur Phytogenesis. In: *Archiv für Anatomie, Physiologie und wissenschaftliche Medizin* (1838), S. 137
- [4] SCHWANN, Theodor: *Mikroskopische Untersuchungen über die Uebereinstimmung in der Struktur und dem Wachsthum der Thiere und Pflanzen*. Sander, 1839
- [5] PORTZEHL, Hilde ; WEBER, H. H.: Zur Thermodynamik der ATP-Kontraktion des Aktomyosinfadens. In: *Zeitschrift für Naturforschung* 5B (1950) Nr. 2, S. 123
- [6] CROOKS, R. ; COOKE, Roger: Tension generation by threads of contractile proteins. In: *The Journal of General Physiology* 69 (1977) Nr. 1, S. 37–55
- [7] SHIMOMURA, Osamu ; JOHNSON, Frank H. ; SAIGA, Yo: Extraction, Purification and Properties of Aequorin, a Bioluminescent Protein from the Luminous Hydromedusan, Aequorea. In: *Journal of Cellular and Comparative Physiology* 59 (1962) Nr. 3, S. 223–239
- [8] IDESES, Yaron ; JOURDAIN, Dominic ; ERUKHIMOVITCH, Vitaly ; GABINET, Uri ; SAFRAN, Samuel A. ; KRUSE, Karsten ; BERNHEIM-GROSWASSER, Anne: "Spontaneous buckling of poroelastic actomyosin sheets". (zur Veröffentlichung eingereicht). 2016

- [9] TONER, John ; TU, Yuhai: Long-Range Order in a Two-Dimensional Dynamical XY Model: How Birds Fly Together. In: *Physical Review Letters* 75 (23 Dez. 1995), S. 4326–4329
- [10] JOANNY, Jean-François ; KRUSE, Karsten ; PROST, Jacques ; RAMASWAMY, Sriram: The actin cortex as an active wetting layer. In: *The European Physical Journal E* 36 (2013) Nr. 5, S. 1–6
- [11] HANNEZO, Edouard ; PROST, Jacques ; JOANNY, Jean-François: Instabilities of Monolayered Epithelia: Shape and Structure of Villi and Crypts. In: *Physical Review Letters* 107 (7 Aug. 2011), S. 078104
- [12] PROST, Jacques ; JÜLICHER, Frank ; JOANNY, Jean-François: Active gel physics. In: *Nature Physics* 11 (Feb. 2015) Nr. 2, S. 111–117
- [13] MARCHETTI, M. Christina ; JOANNY, Jean-François ; RAMASWAMY, Sriram ; LIVERPOOL, Tanniemola B. ; PROST, Jacques ; RAO, Madan ; SIMHA, R. Aditi: Hydrodynamics of soft active matter. In: *Reviews of Modern Physics* 85 (Juli 2013), S. 1143–1189
- [14] ALBERTS, Bruce ; JOHNSON, Alexander ; LEWIS, Julian ; RAFF, Martin ; ROBERTS, Keith ; WALTER, Peter: *Molecular Biology of the Cell*. 5th Edition. New York, NY: Garland Science, 2007
- [15] ALBERTS, Bruce ; BRAY, Dennis ; HOPKIN, Karen ; JOHNSON, Alexander ; LEWIS, Julian ; RAFF, Martin ; ROBERTS, Keith ; WALTER, Peter: *Essential Cell Biology*. 2nd Edition. New York, NY: Garland Science, 2004
- [16] SENDER, Ron ; FUCHS, Shai ; MILO, Ron: Revised estimates for the number of human and bacteria cells in the body. In: *bioRxiv* (2016)
- [17] ADAMS, Josephine C: Roles of fascin in cell adhesion and motility. In: *Current Opinion in Cell Biology* 16 (2004) Nr. 5, S. 590–596

- [18] SEDEH, Reza Sharifi ; FEDOROV, Alexander A. ; FEDOROV, Elena V. ; ONO, Shoichiro ; MATSUMURA, Fumio ; ALMO, Steven C. ; BATHE, Mark: Structure, Evolutionary Conservation, and Conformational Dynamics of Homo sapiens Fascin-1, an F-actin Crosslinking Protein. In: *Journal of Molecular Biology* 400 (2010) Nr. 3, S. 589–604
- [19] KUREISHY, Nina ; SAPOUNTZI, Vasileia ; PRAG, Soren ; ANILKUMAR, N. ; ADAMS, Josephine Clare: Fascins, and their roles in cell structure and function. In: *BioEssays* 24 (2002) Nr. 4, S. 350–361
- [20] MEHTA, Amit D. ; ROCK, Ronald S. ; RIEF, Matthias ; SPUDICH, James A. ; MOOSEKER, Mark S. ; CHENEY, Richard E.: Myosin-V is a processive actin-based motor. In: *Nature* 400 (1999), S. 590–593
- [21] SVOBODA, Karel ; BLOCK, Steven M.: Force and velocity measured for single kinesin molecules. In: *Cell* 77 (1994) Nr. 5, S. 773–784
- [22] DERVAUX, Julien ; BEN AMAR, Martine: Morphogenesis of Growing Soft Tissues. In: *Physical Review Letters* 101 (Aug. 2008), S. 068101
- [23] LIANG, Haiyi ; MAHADEVAN, L.: The shape of a long leaf. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (2009) Nr. 52, S. 22049–22054
- [24] LIANG, Haiyi ; MAHADEVAN, L.: Growth, geometry, and mechanics of a blooming lily. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 108 (2011) Nr. 14, S. 5516–5521
- [25] GAUSS, Carl Fiedrich: *Disquisitiones generales circa superficies curvas*. Typis Dieterichianis, 1828
- [26] SHARON, Eran ; MARDER, Michael ; SWINNEY, Harry: Leaves, Flowers and Garbage Bags: Making Waves. In: *American Scientist* 92 (2004) Nr. 3, S. 254–261
- [27] STRIEDTER, Georg F. ; SRINIVASAN, Shyam ; MONUKI, Edwin S.: Cortical Folding: When, Where, How, and Why?. In: *Annual Review of Neuroscience* 38 (2015) Nr. 1, S. 291–307

- [28] PROTHERO, John W. ; SUNDSTEN, John W.: Folding of the Cerebral Cortex in Mammals. In: *Brain, Behavior and Evolution* 24 (1984) Nr. 2-3, S. 152–167
- [29] RICHMAN, David P. ; STEWART, R. Malcolm ; HUTCHINSON, J. W. ; CAVINESS JR, Verne S.: Mechanical mode of brain convolitional development. In: *Science* 189 (1975), S. 18–21
- [30] RETZIUS, Magnus Gustaf: *Das Menschenhirn*. PA Norstedt, 1896
- [31] RONAN, Lisa ; VOETS, Natalie ; RUA, Catarina ; ALEXANDER-BLOCH, Aaron ; HOUGH, Morgan ; MACKAY, Clare ; CROW, Tim J. ; JAMES, Anthony ; GIEDD, Jay N. ; FLETCHER, Paul C.: Differential Tangential Expansion as a Mechanism for Cortical Gyrification. In: *Cerebral Cortex* 24 (2014) Nr. 8, S. 2219–2228
- [32] ESSEN, David C. van: A tension-based theory of morphogenesis and compact wiring in the central nervous system. In: *Nature* 385 (Jan. 1997), S. 313–318
- [33] CLARK, Wilfrid Edward Le Gros: *Deformation patterns in the cerebral cortex*. Printed at the Oxford University Press by John Johnson, 1945
- [34] KÜCKEN, Michael ; NEWELL, Alan C.: Fingerprint formation. In: *Journal of Theoretical Biology* 235 (2005) Nr. 1, S. 71–83
- [35] KÜCKEN, Michael: Models for fingerprint pattern formation. In: *Forensic Science International* 171 (2007) Nr. 23, S. 85–96
- [36] SHYER, Amy E. ; TALLINEN, Tuomas ; NERURKAR, Nandan L. ; WEI, Zhiyan ; GIL, Eun Seok ; KAPLAN, David L. ; TABIN, Clifford J. ; MAHADEVAN, L.: Villification: How the Gut Gets Its Villi. In: *Science* 342 (2013) Nr. 6155, S. 212–218

- [37] KOENDERINK, Gijsje H. ; DOGIC, Zvonimir ; NAKAMURA, Fumihiko ; BENDIX, Poul M. ; MACKINTOSH, Frederick C. ; HARTWIG, John H. ; STOSSEL, Thomas P. ; WEITZ, David A.: An active biopolymer network controlled by molecular motors. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106 (2009) Nr. 36, S. 15192–15197
- [38] BACKOUCHE, F. ; HAVIV, L. ; GROSWASSER, D. ; BERNHEIM-GROSWASSER, A.: Active gels: dynamics of patterning and self-organization. In: *Physical Biology* 3 (2006) Nr. 4, S. 264–273
- [39] ALVARADO, Jose ; SHEINMAN, Michael ; SHARMA, Abhinav ; MACKINTOSH, Fred C. ; KOENDERINK, Gijsje H.: Molecular motors robustly drive active gels to a critically connected state. In: *Nature Physics* 9 (Aug. 2013), S. 591–597
- [40] KÖHLER, Simone ; SCHALLER, Volker ; BAUSCH, Andreas R.: Structure formation in active networks. In: *Nature Materials* 10 (Juni 2011), S. 462–468
- [41] KÖHLER, Simone ; BAUSCH, Andreas R.: Contraction Mechanisms in Composite Active Actin Networks. In: *PLoS ONE* 7 (Juli 2012) Nr. 7, S. 1–8
- [42] LIELEG, Oliver ; CLAESSENS, Mireille M. A. E. ; BAUSCH, Andreas R.: Structure and dynamics of cross-linked actin networks. In: *Soft Matter* 6 (2 2010), S. 218–225
- [43] IDESES, Yaron ; SONN-SEGEV, Adar ; ROICHMAN, Yael ; BERNHEIM-GROSWASSER, Anne: Myosin II does it all: assembly, remodeling, and disassembly of actin networks are governed by myosin II activity. In: *Soft Matter* 9 (29 2013), S. 7127–7137
- [44] SCHUPPLER, Matthias ; KEBER, Felix C. ; KRÖGER, Martin ; BAUSCH, Andreas R.: Boundaries steer the contraction of active gels. In: *Nature Communications* 7 (2016)
- [45] WEISENBERG, Richard C. ; CIANCI, Claudia: ATP-induced gelation–contraction of microtubules assembled in vitro. In: *The Journal of Cell Biology* 99 (1984) Nr. 4, S. 1527–1533

- [46] FOSTER, Peter J. ; FÜRTHAUER, Sebastian ; SHELLEY, Michael J. ; NEEDLEMAN, Daniel J.: Active contraction of microtubule networks. In: *eLife* 4 (Dez. 2015), e10837
- [47] SPUDICH, James A. ; WATT, Susan: The regulation of rabbit skeletal muscle contraction: I. Biochemical studies of the interaction of the tropomyosin-troponin complex with actin and the proteolytic fragments of myosin. In: *Journal of Biological Chemistry* 246 (1971) Nr. 15, S. 4866–4871
- [48] MARGOSSIAN, Sarkis S. ; LOWEY, Susan: *Preparation of myosin and its subfragments from rabbit skeletal muscle*. Bd. 85. Methods in Enzymology. Academic Press, 1982, S. 55–71
- [49] QUINLAN, Margot E. ; FORKEY, Joseph N. ; GOLDMAN, Yale E.: Orientation of the Myosin Light Chain Region by Single Molecule Total Internal Reflection Fluorescence Polarization Microscopy. In: *Biophysical Journal* 89 (2005) Nr. 2, S. 1132–1142
- [50] ONO, Shoichiro ; YAMAKITA, Yoshihiko ; YAMASHIRO, Shigeiko ; MATSUDAIRA, Paul T. ; GNARRA, James R. ; OBINATA, Takashi ; MATSUMURA, Fumio: Identification of an Actin Binding Region and a Protein Kinase C Phosphorylation Site on Human Fascin. In: *Journal of Biological Chemistry* 272 (1997) Nr. 4, S. 2527–2533
- [51] CHAIKIN, Paul M. ; LUBENSKY, Tom C.: *Principles of condensed matter physics*. 4. Auflage. Cambridge University Press, 2007
- [52] DE GROOT, Sybren R. ; MAZUR, Peter: *Non-Equilibrium Thermodynamics*. North-Holland Publishing Co., Amsterdam, 1962
- [53] ONSAGER, Lars: Reciprocal Relations in Irreversible Processes. I. In: *Physical Review* 37 (Feb. 1931) Nr. 4, S. 405–426
- [54] ONSAGER, Lars: Reciprocal Relations in Irreversible Processes. II. In: *Physical Review* 38 (Dez. 1931) Nr. 12, S. 2265–2279

- [55] CURIE, Pierre: Sur la symétrie dans les phénomènes physiques, symétrie d'un champ électrique et d'un champ magnétique. In: *Journal de Physique Théorique et Appliquée* 3 (1894) Nr. 1, S. 393–414
- [56] PRIGOGINE, Ilya: *Étude thermodynamique des phénomènes irréversibles*. Desoer, Paris, 1947
- [57] KATCHALSKY, Aharon ; CURRAN, Peter F.: *Nonequilibrium Thermodynamics in Biophysics*. 3. Auflage. Havard University Press, 1965
- [58] KRUSE, Karsten ; JOANNY, Jean-François ; JÜLICHER, Frank ; PROST, Jacques ; SEKIMOTO, Ken: Generic theory of active polar gels: a paradigm for cytoskeletal dynamics. In: *The European Physical Journal E* 16 (2005) Nr. 1, S. 5–16
- [59] FÜRTHAUER, Sebastian ; NEEF, Marc ; GRILL, Stefan W. ; KRUSE, Karsten ; JÜLICHER, Frank: The Taylor-Couette motor: spontaneous flows of active polar fluids between two coaxial cylinders. In: *New Journal of Physics* 14 (Feb. 2012) Nr. 2, S. 023001
- [60] JOANNY, Jean-François ; JÜLICHER, Frank ; KRUSE, Karsten ; PROST, Jacques: Hydrodynamic theory for multi-component active polar gels. In: *New Journal of Physics* 9 (2007) Nr. 11, S. 422
- [61] CALLAN-JONES, Andrew C. ; JÜLICHER, Frank: Hydrodynamics of active permeating gels. In: *New Journal of Physics* 13 (2011) Nr. 9, S. 093027
- [62] YUVAL, Janni ; SAFRAN, Samuel A.: Dynamics of elastic interactions in soft and biological matter. In: *Physical Review E* 87 (4 Apr. 2013), S. 042703
- [63] HOOKE, Robert: *A description of helioscopes and some other instruments*. 1676. Spätere Auflösung des Anagramms zu: *Ut tensio, sic vis*. (etwa: Wie die Auslenkung, so die Kraft.)
- [64] LANDAU, Lew D. ; LIFSCHITZ, Jewgeni M.: *Elastizitätstheorie*. 7. Auflage. Akademie Verlag, 1991, S. 13

- [65] LINSMEIER, Ian ; BANERJEE, Shiladitya ; OAKES, Patrick W. ; JUNG, Wonyeong ; KIM, Taeyoon ; MURRELL, Michael P.: Disordered actomyosin networks are sufficient to produce cooperative and telescopic contractility. In: *Nature Communications* 7 (2016), S. 12615
- [66] GUO, Bin ; GUILFORD, William H.: Mechanics of actomyosin bonds in different nucleotide states are tuned to muscle contraction. In: *Proceedings of the National Academy of Sciences* 103 (2006) Nr. 26, S. 9844–9849
- [67] THOMAS, Wendy E. ; VOGEL, Viola ; SOKURENKO, Evgeni: Biophysics of Catch Bonds. In: *Annual Review of Biophysics* 37 (2008) Nr. 1, S. 399–416
- [68] BELL, George Irving: Models for the specific adhesion of cells to cells. In: *Science* 200 (1978) Nr. 4342, S. 618–627
- [69] EULER, Leonhard: *Institutionum calculi integralis*. 1768
- [70] NATH, Utpal ; CRAWFORD, Brian C. W. ; CARPENTER, Rosemary ; COEN, Enrico: Genetic Control of Surface Curvature. In: *Science* 299 (2003) Nr. 5611, S. 1404–1407
- [71] FEYNMAN, Richard P. ; LEIGHTON, Robert B. ; SANDS, Matthew: *The Feynman Lectures on Physics, Volume II*. The Definitive Edition. Addison-Wesley Publishing Company, 2006
- [72] FÖPPL, August Otto: *Vorlesungen über technische Mechanik*. Bd. 5. S. 132. B.G. Teubner, Leipzig, 1907
- [73] KÁRMÁN, Theodore von: Festigkeitsprobleme im Maschinenbau. In: *Encyklopädie der mathematischen Wissenschaften* IV (1910), S. 311–385
- [74] BABU, Sujin B. ; STARK, Holger: Dynamics of semi-flexible tethered sheets. In: *The European Physical Journal E* 34 (2011) Nr. 12, S. 1–7
- [75] GAUGER, Erik ; STARK, Holger: Numerical study of a microscopic artificial swimmer. In: *Physical Review E* 74 (Aug. 2006), S. 021907

- [76] BONET, Javier ; WOOD, Richard D.: *Nonlinear Continuum Mechanics for Finite Element Analysis*. 2nd Edition. Cambridge University Press, 2008

Wen die Dankbarkeit geniert,
Der ist übel dran;
Denke, wer dich erst geführt,
Wer für dich getan!

Johann Wolfgang von Goethe

DANKSAGUNG

An dieser Stelle ist die Zeit gekommen, mich bei all jenen zu bedanken, deren Hilfe, Zuspruch und Unterstützung das Gelingen dieser Arbeit erst ermöglicht haben.

Allen voran gilt mein Dank meinem Doktorvater Karsten Kruse, der mich nun schon seit dem Vordiplom begleitet, gefördert, und sicherlich auch geprägt hat. In ungezählten Stunden haben wir über die Inhalte dieser Arbeit diskutiert, neue Ideen entwickelt und vorangetrieben. Trotz zahlreicher Rückschläge hat er dabei stets optimistisch nach vorne geblickt und mir den nötigen Mut zugesprochen, um am Ball zu bleiben und unsere Ziele nicht aus den Augen zu verlieren.

Außerdem danke ich Ludger Santen, der sich in den letzten Monaten meiner Dissertation freundlicherweise bereiterklärt hat, die Betreuung zu übernehmen.

Die letzten Jahre an der Universität hätten sicherlich nicht halb so viel Spaß gemacht, hätte ich nicht so großartige Arbeitskollegen an meiner Seite gewusst. Ich bedanke mich bei allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der AG Kruse für die angenehme Atmosphäre, die gegenseitige Unterstützung sowie zahlreiche lustige Abende auf unseren gemeinsamen Konferenzreisen oder beim Movie Club. Besonders erwähnen möchte ich hierbei Mike Bonny, Alexander Dreher, Denis Johann, Marc Neef und Philipp Zimmer sowie Christian Ruloff als Mitglied der AG Wagner. Darüber hinaus möchte ich Philipp Müller danken, dessen unglaublich breit gefächertes Interessens- und Wissensspektrum für zahlreiche interessante Gespräche gesorgt hat, und der auf alle Fragen zur Textsatzsoftware \LaTeX eine Antwort parat hat.

Nicht unerwähnt lassen möchte ich auch unsere beiden Sekretärinnen Francine Jurecka und Andrea Dumont, die uns bei sämtlichen administrativen Schwierigkeiten unterstützt haben und die mir durch ihre freundliche und herzliche Art in guter Erinnerung bleiben werden. Vielen Dank!

Ebenfalls ein herzliches Dankeschön geht an Sunie Pillay für seine Korrekturvorschläge zur englischen Zusammenfassung.

Meiner Familie, insbesondere meinen Eltern Gisela und Michael sowie meinen beiden Schwestern Nina und Yvonne gilt mein besonderer Dank. Auf Rückhalt und Unterstützung von ihrer Seite konnte und kann ich mich immer verlassen. Danke für alles!

Gerade in schwierigen Zeiten waren auch meine Freunde immer eine wichtige Stütze, haben mich ermutigt und für angenehme Abwechslung vom Alltag gesorgt.

Ein Dank, der diese Zeilen sprengen würde, gebührt meiner Freundin Sandra. Danke, dass es dich gibt, danke, dass mit dir einfach alles besser ist!