

SOFT

MACHINES

SOFT MACHINES

WAS WIR VON BIOLOGISCHEN ZELLEN LERNEN KÖNNEN

ULRICH SCHWARZ

Anders als die meisten von Menschen gemachten Maschinen bestehen biologische Zellen nicht aus harten, sondern aus weichen Materialien. Wie aber können solche „Soft Machines“ ihre Aufgaben robust, präzise und reproduzierbar ausführen? Das Wissen darüber, wie die Natur weiche Stoffe für ihre vielfältigen Zwecke nutzt, lässt sich auch für Anwendungen nutzen, beispielsweise für die Konstruktion weicher Roboter.

D

Der menschliche Körper besteht aus der unvorstellbar großen Anzahl von 3×10^{13} Zellen, die sich während der Embryonalentwicklung durch wiederholte Teilungen aus einer einzigen befruchteten Eizelle entwickelt haben. Danach nimmt der Körper einen relativ stabilen Zustand ein. Nichtsdestoweniger werden aber auch dann noch in unserem Körper in jeder Sekunde rund zehn Millionen neue Zellen gebildet. Die meisten Neuproduktionen sind rote Blutzellen, die eine Lebenszeit von rund 120 Tagen haben, sowie die Zellen der Haut und des Darms, von denen manche nur wenige Tage überdauern. Im stabilen Zustand ist der Körper also im „Fließgleichgewicht“: Das Erzeugen und das Verschwinden von Zellen heben sich genau auf.

Menschliche Zellen haben eine typische Größe von zehn Mikrometern und lassen sich mit einem einfachen Lichtmikroskop gut beobachten. Ihre Unterstrukturen aber sind

mit zehn bis 100 Nanometern deutlich kleiner. Zu diesen winzigen Gebilden zählen die zellulären Verpackungs- und Transportsysteme oder das Zellskelett, ein aus Proteinfasern aufgebautes Netzwerk, das der Zelle mechanische Stabilität verleiht, ihr aber auch Formveränderungen und aktive Bewegung erlaubt. War man früher auf das Elektronenmikroskop angewiesen, wenn man Strukturen im Nanometerbereich beobachten wollte, kann man heute den innerzellulären Strukturen mit der superaufgelösten Lichtmikroskopie live bei der Arbeit zusehen – dank neuer Methoden, für deren Entwicklung der Heidelberger Physiker Stefan Hell 2014 gemeinsam mit zwei Kollegen den Nobelpreis für Chemie erhielt. Alle bisherigen Beobachtungen zeigen, dass in der Zelle eine extrem dynamische Situation herrscht und es auch innerhalb der Zellen fortwährend zu Umorganisationen kommt. Und da alle beteiligten Strukturen aus weichen Materialien bestehen, stellt sich die Frage: Wie kann die Zelle ihre wichtigen Funktionen mit derart weichen Materialien überhaupt robust, präzise und reproduzierbar ausführen?

Was genau ist „weiche Materie“?

Aus dem Alltag sind uns weiche Materialien vor allem als Lebensmittel bekannt, beispielsweise als Quark, Joghurt oder Ketchup. Weitere Alltagsbeispiele sind Dispersionsfarben oder Klebstoffe. Weiche Materialien nehmen einen physikalischen Zustand ein, der zwischen einem Festkörper (etwa einem Kristall) und einer Flüssigkeit (beispielsweise Wasser) liegt. Weil weiche Materie auf einer großen

Zeitskala wie eine Flüssigkeit fließen kann, spricht man auch von „komplexen Flüssigkeiten“. Auf einer kleinen Zeitskala hingeben verhält sich weiche Materie elastisch, worauf sich der Begriff „viskoelastische Materialien“ bezieht. Während harte Materie wie Metall oder hartes Plastik eine typische Steifigkeit im Bereich von Gigapascal (1 GPa = 10^9 Pa) hat, misst man weiche Materie typischerweise mit Kilopascal (1 kPa = 10^3 Pa). Weiche Materie ist also um sechs Größenordnungen weicher als harte Materie.

Das wichtigste Beispiel für weiche Materie sind wir selbst beziehungsweise unsere Zellen, die einen typischen elastischen Modulus von Kilopascal haben. Aber mit welchen weichen Materialien baut die Zelle ihre Strukturen? Da wir im dreidimensionalen Raum leben und Zellen sich von der Umwelt abgrenzen sollten, muss es eine zweidimensionale geschlossene Schicht geben, die die Zelle definiert. Für diesen Zweck haben sich in der Natur die „Lipidmembranen“ durchgesetzt, dünne zweilagige Schichten aus Lipiden (Fetten), in die verschiedene Proteine eingelassen sind. Lipidmembranen definieren nicht nur die äußere Grenze von Zellen, sondern auch viele ihrer inneren Räume (Kompartimente), insbesondere die zellulären Transportvesikel. Solche Vesikel bestehen aus einer Lipidmembran, die sich zu einer Kugel geschlossen hat. Um Formveränderungen zu bewirken, kann die Zelle auf Prozesse zurückgreifen, welche die Membran intrinsisch krümmen. Eine Alternative ist es, Strukturen zu nutzen, die von außen auf die Membran drücken und sie auf diese Weise verformen.

Das wird am besten von Polymeren bewerkstelligt, Kettenmolekülen, die von der Zelle schnell auf- und auch wieder abgebaut werden können. In menschlichen Zellen wird diese Art von Dynamik vor allem vom Strukturprotein Aktin bewirkt, einem Bestandteil des Zellskeletts. Mit diesen Polymeren und mit ihren Lipidmembranen verfügt die Zelle über zwei sehr mächtige Systeme der weichen Materie.

Die hohe Dynamik der Lipidmembranen und Polymere kann heute sehr gut vermessen werden: Eine typische Zelle schnürt selbst im Ruhezustand pro Sekunde etwa 100 Vesikel in ihr Inneres ab und polymerisiert Tausende von Aktinstäbchen mit einer Wachstumsgeschwindigkeit von 0,2 Mikrometern pro Sekunde, was etwa 100 neuen Aktinmonomeren pro Stäbchen und Sekunde entspricht. Diese hohe Dynamik der zellulären Membranen und Polymere ist beeindruckend, aber nicht verwunderlich. Das Leben ist ein kontinuierlicher Materialfluss: ein „eingefrorenes System“ könnte nicht auf äußere Einflüsse reagieren, es könnte sich nicht bewegen und nicht replizieren – mithin nicht leben. Physikalisch betrachtet sind diese Formveränderungen unvermeidlich, weil unsere Zellen bei einer relativ hohen Körpertemperatur arbeiten. Die kinetische Energie ihrer Bestandteile ist demzufolge sehr hoch. Tatsächlich verlieren Lipidmembranen und Aktinpolymere schon bei einer Länge von rund einem Mikrometer ihre anfänglich eingeschlagene Richtung, weil zufällige Zusammenstöße mit Bestandteilen der Umgebung sie stark verformen.

„Die hohe Dynamik in der Zelle ist sowohl aus biologischen wie aus physikalischen Gründen notwendig.“

Entstehung, Rolle und Aufdeckung von Struktur

Die Frage, wie in komplexen Systemen aus dem Zusammenspiel vieler Komponenten neue Phänomene entstehen können, ist das Thema des Exzellenzclusters „STRUKTUREN: Emergenz in Natur, Mathematik und komplexen Daten“. Das Themengebiet des von den Fakultäten für Physik und Mathematik gemeinsam getragenen Exzellenzclusters reicht von der subatomaren Teilchenphysik bis zur Kosmologie und von der fundamentalen Quantenphysik bis zur Neurowissenschaft. In sieben „Comprehensive Projects“ forschen rund 100 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aus Physik, Mathematik und Informatik. Anwendungsgebiete für ihre Fragestellungen sind beispielsweise Quanten- oder neuromorphe Computer, die Rechnungen ausführen können, welche traditionellen Computern nicht möglich sind, oder Strukturbildungsprozesse in der Astro- oder Biophysik, die ebenfalls auf dem Zusammenspiel vieler Bestandteile beruhen.

Das Exzellenzcluster wurde im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder an der Universität Heidelberg eingerichtet. Beteiligt sind neun Universitätsinstitute sowie die Max-Planck-Institute für Astronomie (MPIA) und Kernphysik (MPIK) in Heidelberg, das Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS) und das Zentralinstitut für seelische Gesundheit (ZI) in Mannheim. Sprecher sind Prof. Dr. Manfred Salmhofer (Institut für Theoretische Physik), Prof. Dr. Anna Wienhard (Mathematisches Institut) und Prof. Dr. Ralf S. Klessen (Zentrum für Astronomie).

www.thphys.uni-heidelberg.de/~structures

Kontrolle durch Rückkopplung

Die hohe Dynamik in der Zelle begründet sich also sowohl biologisch wie physikalisch. Will man nun die Frage beantworten, wie ein derart dynamisches System imstande ist, die für die zellulären Lebensfunktionen wichtigen Prozesse zuverlässig auszuführen, gilt es zwei Aspekte zu beachten. Zum einen reden wir stets von einer Vielzahl von Prozessen. Das heißt: Das einzelne Ereignis ist weniger wichtig als die statistischen Eigenschaften des Gesamtsystems. Wie aus der statistischen Physik bekannt ist, wird mit einer größer werdenden Anzahl von Ereignissen ihr Durchschnitt sehr scharf – genau das ist die Basis der Thermodynamik, die die Materialeigenschaften makroskopischer Systeme beschreibt. Die oben beschriebene hohe Zahl an Umorganisationen führt also dazu, dass das System als Ganzes ein klar definiertes durchschnittliches Verhalten hat. Noch wichtiger ist aber ein zweiter Aspekt: Formveränderungen der weichen Materie werden in biologischen Systemen

„Formveränderungen der weichen Materie werden in biologischen Systemen typischerweise von Rückkopplungsprozessen kontrolliert.“

typischerweise von Rückkopplungsprozessen kontrolliert; die Veränderung der Form wird also kontinuierlich überwacht und bei Bedarf nachgesteuert. Während es für diese Aufgaben in normalen Maschinen normalerweise zwei getrennte Einheiten gibt, nämlich die Sensoren („Fühler“) und die Aktuatoren („Stellglieder“), so sind in der Zelle diese Aufgaben nicht immer klar voneinander getrennt: In der Regel sind sie in einem System eng miteinander verbunden. Bei der Verformung der biologischen Membran etwa entsteht eine mechanische Spannung, die wiederum biochemische Prozesse anstößt, die noch stärkere Verformungen bewirken. Dadurch entsteht eine nicht-lineare Rückkopplungsschleife, die schnelle und dauerhafte Formveränderungen erlaubt.

Die Physik der weichen Materie

Die weiche Materie wurde lange als ein physikalisches System betrachtet, für das mathematisch exakte Gesetze nur schwer zu formulieren sind. Das hat sich seit den 1980er-Jahren geändert; im Jahr 1991 erhielt der französische Physiker Pierre-Gilles de Gennes für seine theoretischen Beiträge zur Physik der weichen Materie den Nobelpreis. Heute wenden wir die mathematische Theorie für die Dynamik von Membranen und Polymeren routinemäßig auf Probleme der Biophysik und der Zellbiologie an. Dabei zeigt sich: Die dynamischen Formveränderungen,

die wir in biologischen Zellen beobachten können, folgen klaren physikalischen Regeln – wenn man beachtet, dass man eine statistische Beschreibung wählen muss und dass die physikalischen Gesetze von biochemischen Kontrollvorgängen überlagert werden.

Unsere Arbeitsgruppe untersucht diesen Themenkomplex mit Konzepten und Methoden der theoretischen Physik. Wir verbinden beispielsweise mathematische Gleichungen für die Mechanik von weicher Materie mit Reaktions-Diffusions-Gleichungen für biochemische Kontrollsysteme und vergleichen unsere Vorhersagen dann mit den Ergebnissen experimenteller Arbeiten. Gemeinsam mit Kollegen aus Chicago konnten wir so beispielsweise in quantitativer Weise zeigen, wie die Krafterzeugung von Zellen im engen Kontakt mit einer weichen Umgebung gesteuert wird, indem die entsprechenden biochemischen Signale mit Licht kontrolliert wurden. In Zusammenarbeit mit Kollegen

Designermaterie nach dem Vorbild der Natur

Ein stark interdisziplinärer Ansatz verfolgt das gemeinsam von der Universität Heidelberg und dem Karlsruher Institut für Technologie (KIT) getragene Exzellenzcluster „3D Matter Made to Order“ (3DMM2O), das Natur- und Ingenieurwissenschaften verbindet. Es beschäftigt sich mit der Frage, wie man digitale Blaupausen durch additive Fertigung – insbesondere 3D-Druck – in Designermaterie mit gewünschter Funktion umsetzen kann. Eine wichtige Motivation ist dabei das Vorbild biologischer Systeme, die Moleküle auf der Nanometerskala zusammensetzen können, um damit gewünschte Funktionen auf der Zell- oder Gewebeebene zu erzielen. Für Anwendungen mit biologischen Systemen ist es das langfristige Ziel, industriell fabrizierte Werkstoffe und lebende Systeme miteinander zu integrieren, indem beispielsweise organotypische Systeme durch 3D-gedruckte Strukturen kontrolliert werden. Ziel ist die vollständige Digitalisierung der 3D-Fertigung und -Materialverarbeitung.

Das Exzellenzcluster wurde im Rahmen der Exzellenzstrategie des Bundes und der Länder eingerichtet. Sprecher sind Prof. Dr. Martin Wegener vom KIT und Prof. Dr. Uwe Bunz vom Organisch-Chemischen Institut der Universität Heidelberg. Ein zentrales Strukturelement ist die HEiKA Graduiertenschule „Functional Materials“, die Masterstudierende, Doktorandinnen und Doktoranden in das Forschungsgebiet einbindet. HEiKA steht für die Heidelberg Karlsruhe Strategic Partnership, die alle gemeinsamen bilateralen Aktivitäten des KIT und der Universität Heidelberg umfasst.

www.3dmattermadetoorder.kit.edu

vom European Molecular Biology Laboratory (EMBL) in Heidelberg konnten wir nachweisen, wie biochemische Signale die Verformung und den hydrodynamischen Fluss in Eizellen von Seesternen steuern. Zusammen ergeben viele solcher Projekte und Erkenntnisse ein neues Bild der Zelle als weiche Maschine. Während die Präzision und die Robustheit von molekularen Prozessen in der Zelle schon lange zum Begriff der „molekularen Maschinen“ geführt haben, beispielsweise für die Ribosomen (siehe den Beitrag von Ed Hurt ab S. 24), fangen wir jetzt mithilfe der Physik der weichen Materie an zu verstehen, wie die für das Leben so wichtige Präzision und Robustheit auch auf der zellulären Skala erreicht wird.

Für ein umfassendes Verständnis der weichen Materie in biologischen Systemen gilt es, das Wissen verschiedener Fachbereiche einzubeziehen. Aus diesem Grund arbeiten an der Universität Heidelberg auf diesem Gebiet unterschiedliche Forschungsgruppen eng zusammen, was insbesondere für die beiden Exzellenzcluster „STRUKTUREN“ und „3D Matter Made to Order“ gilt, die 2019 ihre Arbeit aufgenommen haben. In „STRUKTUREN“ untersuchen wir beispielsweise gemeinsam mit Mathematikern, wie modernste methodische Entwicklungen im Bereich der Modellierung mit finiten Elementen verwendet werden können, um biophysikalische Modelle für mechanisch vermittelte zelluläre Rückkopplungsschleifen in Computermodellen zu implementieren. Ein Ziel der Forschungsarbeiten in „3D Matter Made to Order“ ist es, das Verhalten von Zellen und Zellverbänden mit dreidimensional gedruckten Designerumgebungen zu kontrollieren. Für Einzelzellen sind die Methoden, die es erlauben, das Verhalten der Zelle in strukturierten Umgebungen vorherzusagen, bereits gut etabliert. Nun sollen mathematische Modelle helfen, auch größere Zellverbände durch Designerumgebungen zu kontrollieren, beispielsweise um die Funktionalität einer so komplexen zellulären Struktur wie der Netzhaut (Retina) in Zellkultur zu erreichen.

Faszinierende neue Anwendungen

Viele der Projekte benötigen noch grundlegende Entwicklungsarbeit. In der angewandten Physik und in den Ingenieurwissenschaften aber gibt es schon jetzt neue praktische Anwendungen, die nach dem Vorbild der weichen biologischen Systeme entwickelt wurden. Beispiele sind auf Vesikelbasis hergestellte künstliche Zellen, dreidimensional gedruckte weiche Metamaterialien oder „weiche Roboter“, die im Unterschied zu herkömmlichen Robotern nicht aus Metall, sondern aus weichem Plastik bestehen. Wie die weichen Materialien in der Zelle, zeigen weiche Roboter schon unter kleinen Kräften große Formveränderungen. Auch in den menschengemachten „Soft Machines“ gibt es – ebenfalls nach dem Vorbild der Zellen – nicht unbedingt eine klare Trennung



PROF. DR. ULRICH SCHWARZ ist seit 2009 Professor für Theoretische Physik an der Universität Heidelberg mit den Arbeitsgebieten Statistische Physik, Physik der weichen Materie und Theoretische Biophysik. Seine Arbeitsgruppe ist sowohl am Institut für Theoretische Physik als auch am BioQuant-Zentrum für Quantitative Biologie angesiedelt. 1998 wurde Ulrich Schwarz nach einem Physikstudium in Freiburg, Baltimore (USA) und München am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung in Potsdam promoviert. Nach einem zweijährigen Forschungsaufenthalt am Weizmann-Institut in Israel leitete er eine Emmy-Noether-Nachwuchsgruppe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), erst in Potsdam und ab 2005 in Heidelberg am Zentrum für Modellierung und Simulation in den Biowissenschaften (BIOMS). 2008 wurde er als Professor für Theoretische Biophysik an das Karlsruher Institut für Technologie (KIT) berufen. Ulrich Schwarz ist Mitglied verschiedener Heidelberger Initiativen an den Schnittstellen zwischen Physik, Mathematik, Biologie und Materialwissenschaften, insbesondere der Exzellenzcluster „STRUKTUREN“ und „3DMM2O“ sowie der Max Planck School Matter to Life. Von 2011 bis 2013 war er Sprecher des Fachverbands „Biologische Physik“ der Deutschen Physikalischen Gesellschaft, seit 2020 ist er Mitglied im Fachkollegium „Biophysik“ der DFG.

Kontakt: schwarz@thphys.uni-heidelberg.de

SOFT MACHINES

WHAT WE CAN LEARN FROM BIOLOGICAL CELLS

ULRICH SCHWARZ

The human body consists of 3×10^{13} cells that undergo constant renewal, in some cases with lifetimes of a few days only. Inside each cell, every second hundreds of bubble-like compartments move from the outer membrane into the cell to import molecules, and thousands of polymers are assembled to build an internal skeleton for mechanical stability. Each of these transformations involves rapid self-assembly and large deformations. In view of these amazing dynamics, we must ask ourselves how these processes are controlled so as to ensure reliable and precise cell function. How do these “soft machines” achieve the same level of control as man-made machines?

To answer this question, we need a rigorous theory of soft matter, which earlier has been deemed impossible. Today soft matter physics is a large and mature research field that investigates “all things squishy”, e.g. membranes, polymer solutions and networks, colloidal dispersions and liquid crystals. Our group applies these methods to a wide range of problems related to the mechanics and adhesion of biological cells. From this we learn how nature achieves its exquisite control over soft matter. First, one must consider the statistics of many reorganisation events: while each event in itself might have a random component, averaging the sum of all events reveals a clear system response. Second, reorganisations of membranes and polymers in cells are always controlled by biochemical or mechanical feedback loops.

At Heidelberg, several large initiatives support projects at the intersection of physics, biology and engineering that aim to better understand how biology uses the laws of physics to realise structures and functions that are superior to man-made systems. While our focus is on providing a fundamental understanding and mathematical models for life and life-like processes, we also have a strong interest in applications such as molecular machines, synthetic cells or soft robots. ●

PROF. DR ULRICH SCHWARZ has held a chair for Theoretical Physics at Heidelberg University since 2009, specialising in statistical physics, soft matter physics and theoretical biophysics. His research group is part of both the Institute for Theoretical Physics and the BioQuant Center for Quantitative Analysis of Molecular and Cellular Biosystems. Ulrich Schwarz studied physics in Freiburg, Baltimore (USA) and Munich and earned his PhD at the Max Planck Institute of Colloids and Interfaces in Potsdam in 1998. After a two-year research stay at the Weizmann Institute in Israel, he headed an Emmy Noether Junior Research Group of the German Research Foundation, first in Potsdam and from 2005 on in Heidelberg at the Center for Modeling and Simulation in the Biosciences (BIOMS). In 2008 he accepted a professorship for theoretical biophysics at the Karlsruhe Institute of Technology (KIT). Ulrich Schwarz is a member of various Heidelberg initiatives at the intersection of physics, mathematics, biology and materials science, including the Excellence Clusters STRUCTURES and 3DMM20 and the Max Planck School Matter to Life. From 2011 to 2013 he was the speaker of the division "Biological Physics" of the German Physical Society, and in 2020 he was elected into the review panel "Biophysics" of the German Research Foundation.

Contact: schwarz@
thphys.uni-heidelberg.de

**“Soft machines
can be under-
stood and built
using physical
methods.”**

Simulation lebensähnlicher Prozesse

Was genau ist Leben aus physikalisch-chemischer Sicht? Können lebensähnliche Prozesse, Funktionen und Objekte im Labor simuliert werden? Wie können aus Molekülen und Materialien lebensähnliche Systeme gebaut werden, das heißt Systeme, welche in ihren Funktionen Zellen, Zellnetzwerke und Organismen ähneln? Diesen grundlegenden Fragen widmet sich die Max Planck School Matter to Life, ein gemeinsames Forschungs- und Ausbildungsnetzwerk der Universitäten Heidelberg und Göttingen, der Technischen Universität München und des DWI Leibniz-Instituts für Interaktive Materialien in Aachen sowie mehrerer Max-Planck-Institute, darunter das Heidelberger MPI für medizinische Forschung. Letzteres hat zusammen mit der Universität Heidelberg die Sprecherfunktion der Max Planck School Matter to Life. Matter to Life bündelt verteilte Exzellenz in einem innovativen Forschungsfeld, das sich mit der Konstruktion lebensähnlicher Prozesse und Systeme beschäftigt.

Das forschungsnahe Ausbildungsprogramm steht Bachelor-Absolventen aus den Fachbereichen Chemie, Physik, Biologie, Biochemie, Biotechnologie und Materialwissenschaften offen, die bereits im Laufe des Studiums eigenständige Forschungsprojekte verfolgen können. Nach erfolgreich abgeschlossener Masterarbeit können sie ihre Labortätigkeit während eines Doktorandenstudiums fortsetzen. Die insgesamt drei neuen Max Planck Schools, die 2019 starteten, stellen eine neue Art der Kooperation in der Graduiertenausbildung dar und werden vom Bundesministerium für Bildung und Forschung für eine Pilotphase von fünf Jahren mit insgesamt neun Millionen Euro pro Jahr gefördert.

www.maxplanckschools.de/de/matter-to-life

von Sensoren und Aktuatoren. Stattdessen werden beide direkt miteinander verbunden. Ein Beispiel ist das Design von weichen Plastikstrukturen, die unter mechanischem Druck eine Knickinstabilität durchlaufen und in eine vollkommen neue Konfiguration einrasten. Die dafür nötigen Einzelteile können mittels 3D-Druck hergestellt und beispielsweise genutzt werden, um neue Strukturen mit wenig Energie rasch auf- und ebenso schnell wieder abzubauen. Solcherart faszinierende Anwendungen sind keine unrealistischen Wunschträume. Die Natur selbst zeigt uns in vielerlei Hinsicht, dass solche weichen Maschinen prinzipiell möglich sind und mit physikalischen Methoden verstanden und gebaut werden können. ●

**„Weiche Maschinen
können mit
physikalischen
Methoden
verstanden und
gebaut werden.“**