

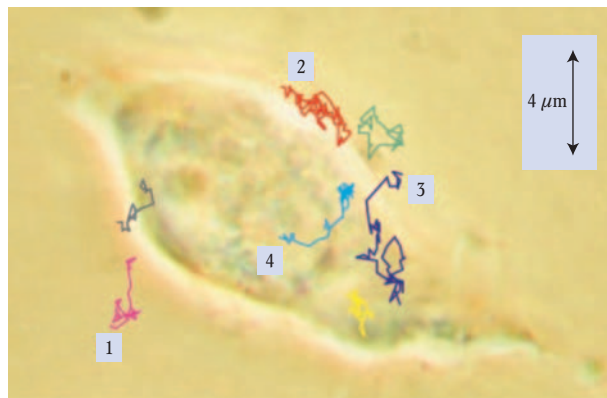
Im Zickzack zwischen Physik und Biologie

Für weiche und biologische Materie sind die von der Brownschen Bewegung bekannten thermischen Fluktuationen von herausragender Bedeutung.

Erwin Frey und Klaus Kroy

Einsteins Interesse an statistischen Fluktuationen zieht sich als Leitmotiv durch seine Arbeiten. Aus seinen Ansätzen erwuchs eine unübersehbare Fülle an Forschungsgebieten, nicht nur innerhalb der Physik, sondern auch in anderen Disziplinen wie Biologie, Ökonomie oder Verkehrsforschung. Das Kapitel der Brownschen Bewegung umfasst noch viele ungeklärte Fragen. So fangen wir gerade erst an zu verstehen, in welchem Maße Fluktuationen die Prozesse des Lebens bestimmen.

Wenn in einer Sintflut alle wissenschaftlichen Kenntnisse zerstört würden und nur ein Satz an die nächste Generation von Lebewesen weitergereicht werden könnte, welche Aussage würde die größte Information in den wenigsten Worten enthalten? Ich bin davon überzeugt, dass dies die *Atomhypothese* [...] wäre, die besagt, dass alle Dinge aus Atomen aufgebaut sind – aus kleinen Teilchen, die in permanenter Bewegung sind, einander anziehen, wenn sie ein klein wenig voneinander entfernt sind, sich aber gegenseitig abstoßen, wenn sie aneinander gepresst werden.“ Einen maßgeblichen Beitrag, um die Atomhypothese (hier in der Formulierung Feynmans [1]) zu überprüfen, leistete Einstein im Jahre 1905 mit seinem Artikel „Über die von der molekulartheoretischen Theorie der Wärme geforderte Bewegung von in ruhenden Flüssigkeiten suspendierten Teilchen“ [2]. Nach allgemeiner Auffassung ist im Wesentlichen darin die historische Signifikanz dieser Arbeit begründet. Einsteins Beschäftigung mit dem Phänomen der Brownschen Bewegung entsprang jedoch einem weitaus umfassenderen Interesse an statistischen Fluktuationen, welches in der Tat als Leitmotiv seiner Arbeiten auf scheinbar jeglicher Gemeinsamkeit entbehrenden Gebieten angesehen werden kann: beispielsweise bei seinen Versuchen, das Plancksche Strahlungsgesetz abzuleiten. Somit antizipierte Einstein bereits am Anfang des 20. Jahrhunderts die fundamentale Bedeutung stochastischer Fluktuationen sowohl auf dem Niveau der Quanten (Photonenstatistik) als auch für kleine klas-



Eine Analyse der Brownschen Bewegung von Viren, die mit Farbstoffmolekülen markiert wurden, liefert wichtige Erkenntnisse für die Wirkstoffforschung. Die farbigen Trajektorien entsprechen den Stationen des Infektionswegs: Der Virus diffundiert zunächst frei im Lösungsmittel (1 und 2), dockt an der Zellmembran an (2) und durchdringt diese (3), diffundiert im Zytoplasma (3 und 4) und dringt schließlich in den Zellkern ein (4). (aus [9])

sische Systeme (Brownsche Bewegung) sowie in der Nähe eines kritischen Punkts (kritische Opaleszenz) – Erkenntnisse, aus denen bis zum Ende des Jahrhunderts jeweils unüberschaubar weite Forschungsgebiete erwachsen. Vor diesem Hintergrund verdient die im Vergleich zu den anderen „großen“ Publikationen des Jahres 1905 eher geringe Beachtung, die Einsteins Arbeit über die Brownsche Bewegung im Allgemeinen zuteil wird, durchaus eine Korrektur. Dies um so mehr, als die von Einstein vermittelte Vision der sich über ein brodelndes Meer von Fluktuationen erhebenden makroskopischen Welt eine nachhaltige Wirkung auf eine Vielzahl benachbarter Disziplinen ausgeübt hat. Mit Blick auf die unablässige Ausformung der verschiedenen Aspekte dieser Vision im Verlauf der vergangenen 100 Jahre erscheint es durchaus legitim, von einer „langsameren“ [3], „unvollendeten“ Revolution zu sprechen. Sie steht für eine Entwicklung, die – anders als die durch Quanten- und Relativitätstheorie ausgelösten Revolutionen – anstatt auf die Entzifferung des Elementaren eher auf die Erklärung der Emergenz kollektiver

KOMPAKT

- ▶ Die Stokes-Einstein-Beziehung zwischen Diffusions- und Reibungskoeffizient war ein erstes Beispiel für allgemeine Beziehungen zwischen kinetischen Koeffizienten in makroskopischen Gleichungen und Korrelationsfunktionen von fluktuierenden mikroskopischen Variablen.
- ▶ Brownsche Teilchen lassen sich als Sonden verwenden, um Materialeigenschaften von weicher, biologischer Materie wie lebendigen Zellen zu bestimmen.
- ▶ Dabei auftretende Abweichungen von der normalen Diffusion deuten auf komplexe Materialeigenschaften hin.

Prof. Dr. Erwin Frey, Arnold-Sommerfeld-Zentrum, Department für Physik, Ludwig-Maximilians-Universität München, Theresienstraße 37, 80333 München und Hahn-Meitner-Institut, Glienicke Straße 100, 14109 Berlin; Prof. Dr. Klaus Kroy, Institut für Theoretische Physik, Universität Leipzig, Augustusplatz 10/11, 04109 Leipzig und Hahn-Meitner-Institut

Phänomene in Systemen vieler elementarer Konstituenten (Vielteilchenphysik) abzielt. Diese Entwicklung führte zu der Einsicht, dass jede Komplexitätsebene spezifische Erscheinungen hervorbringt, die grundsätzliche Verständnisfragen aufwerfen, zu deren Klärung es der Entwicklung fundamental neuer Konzepte bedarf. Oder, wie P. W. Anderson es pointiert ausdrückte: „Mehr ist anders“.

Abhängig von der Bedeutung thermischer Fluktuationen lassen sich diese kollektiven Phänomene grob in die Physik harter Materie („ $k_B T \rightarrow 0$ “) und die Physik weicher Materie („ $k_B T \approx 1$ “) einteilen [4], wobei hier die charakteristische (intrinsische) Energieskala des betrachteten Systems als Einheit der Energie dient. In diesem Sinne kann $k_B T = 1$ beispielsweise bedeuten, dass die Brownsche Bewegung die Sensibilität unseres Gehörs, die Messgenauigkeit eines Gravitationswellendetektors oder, in Form des Nyquist-Johnson-Rauschens, die Genauigkeit eines elektronischen Messgerätes beschränkt. Die Methoden der Vielteilchenphysik entstammen der Statistischen Physik, die nicht nur ein essenzieller Bestandteil der Physikausbildung geworden ist, sondern deren Konzepte und Verfahren sich über die Jahre als äußerst fruchtbar für zahlreiche Disziplinen wie Biologie, Ökologie, Ökonomie, Verkehrsforschung, Soziologie, Spieltheorie etc.^{*)} erwiesen haben, und die darüber hinaus interdisziplinäre Forschungsgebiete wie kritische Phänomene, Strukturbildung und Synergetik, eingefrorene Unordnung, glasartige Dynamik und viele andere hervorgebracht hat.

Im Folgenden werden wir uns darauf beschränken, eine Einführung in die vielfältigen Implikationen der Einsteinschen Publikation und einiger von ihr angestoßenen modernen Entwicklungen zu geben. Unsere Darstellung ist dabei – der besonderen Verbindung des Phänomens der Brownschen Bewegung mit der Biologie Rechnung tragend – auf die Bereiche der Physik der weichen Materie und der Biologischen Physik fokussiert. Dies sind Forschungsgebiete, deren Phänomenologie von mesoskopischen Strukturen im nm- μ m-Bereich dominiert wird, für die thermische Fluktuationen von herausragender Bedeutung sind. Als praktischer Nebeneffekt der typischen Energieskalen von der Größenordnung $k_B T \approx 4$ pN nm (bei Raumtemperatur) und entsprechender Relaxationsraten im Bereich $k_B T / \eta_{H_2O} \approx 4 \mu\text{m}^3/\text{s}$, wobei η_{H_2O} die Viskosität von Wasser ist, lässt sich weiche und biologische Materie mittels optischer Pinzetten manipulieren und ihre Dynamik durch gewöhnliche Lichtmikroskope beobachten oder mit Videoapparaten aufzeichnen. Die mannigfaltigen Entwicklungen neuer experimenteller Methoden werden in diesen Gebieten nicht zuletzt als vielversprechende Vorboten zukünftiger technologischer Anwendungen mit Neugier verfolgt.

Einsteins Artikel

Zu Beginn unserer Zickzackfahrt durch die jüngere Geschichte der Brownschen Bewegung möchten wir in aller Kürze die Eckpfeiler der Einsteinschen Argumentation resümieren. Für eine ausführliche Darstellung und historische Einordnung sei auf den Artikel von Jürgen Renn in diesem Heft verwiesen.

Gemäß der Atomhypothese sollten in einer Flüssigkeit suspendierte mikroskopische Teilchen fortwährend eine ungeordnete Bewegung ausführen, deren Ursache in chaotischen Stößen mit den Molekülen der Flüssigkeit begründet liegt. Es war Einsteins Erkenntnis, dass

Teilchen mit Abmessungen im Mikrometerbereich einerseits groß genug sind, um sie im Lichtmikroskop zu beobachten, aber andererseits klein genug, dass ihre Brownsche Bewegung sie gegen die Schwerkraft in Suspension hält. Einsteins Artikel besteht aus zwei wesentlichen Abschnitten. Im ersten Teil zeigt er, dass – entgegen der unter seinen Zeitgenossen noch verbreiteten Ansicht – die suspendierten Partikel in der thermodynamischen Betrachtung des Systems nicht vernachlässigt werden können. Aus atomistischer Sicht stehen sie ja nicht außerhalb der Thermodynamik, sondern sind als prinzipiell gleichberechtigt zu den Atomen des Lösungsmittels zu betrachten. Ist insbesondere die Dichte n der suspendierten Teilchen beliebigen Teilchenvolumens v in der Flüssigkeit gering, $n \ll v^{-1}$, so stellen sie ein ideales Gas dar. Unter Einfluss der auf die Brownschen Teilchen wirkenden Abtriebskraft \vec{K} folgt die Teilchendichte der wohlbekannten barometrischen Höhenformel,

$$n(\vec{r}) \propto \exp(-\vec{K}\vec{r}/k_B T) . \quad (1)$$

Einstein fasst das Schweben der suspendierten Teilchen als ein dynamisches Gleichgewicht gegeneinander gerichteter Ströme auf, des Diffusionsstroms $-D \nabla n$ und des Driftstroms $n \vec{K} / \zeta$, wobei D den Diffusionskoeffizienten der Dichte $n(\vec{r})$ und ζ den Reibungskoeffizienten einzelner Brownscher Teilchen in der Flüssigkeit bezeichnen. Nach Elimination der Volumenkraft \vec{K} und der Teilchendichte n aus Kräfte- und Strombilanz erhält Einstein die so genannte Einstein-Beziehung,

$$D = k_B T / \zeta . \quad (2)$$

Allgemein gesprochen verknüpft Gl. (2) die kinetischen Koeffizienten zweier generalisierter hydrodynamischer Gleichungen: der Stokesschen Gleichung für den überdämpften Fluss inkompressibler viskoser Flüssigkeiten und der Diffusionsgleichung. Diese Eigenschaft allein macht die Einstein-Beziehung noch nicht so bemerkenswert. Die Besonderheit der Gl. (2) wird erst vor dem Hintergrund verständlich, dass – ebenso wie die Atomhypothese – der Begriff der Boltzmann-Konstanten k_B im Jahre 1905 noch nicht vollständig etabliert war. In der Form „Gaskonstante durch Avogadro-Konstante“, R/N_A , gestattete es ihr Auftreten in der Einstein-Beziehung, N_A aus der Messung makroskopischer Größen zu bestimmen, solcherart eine verblüffende Verbindung der makroskopischen kinetischen Koeffizienten D und ζ mit der mikroskopischen Welt der Moleküle aufzeigend. Die kinetischen Koeffizienten kodieren daher Information über die zugrundeliegende mikroskopische Kinetik, von denen die makroskopischen phänomenologischen Theorien (Thermodynamik, Hydrodynamik) ansonsten per Konstruktion unabhängig sind.

Diese Verbindung, die in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts unter dem Namen Green-Kubo-Relation formalisiert und erweitert wurde, begründet Einstein im zweiten Teil des Artikels, in dem er eine probabilistische Herleitung der Diffusionsgleichung, basierend auf einem minimalistischen stochastischen Modell für die Zufallsbewegung eines Brownschen Teilchens präsentiert, wobei die Teilchenkonzentration $n(\vec{r}, t)$ als Aufenthaltswahrscheinlichkeit eines Brownschen Teilchens zur Zeit t am Ort \vec{r} interpretiert wird. Die diesem Modell zugrunde liegende Idee besteht darin, die Aufenthaltswahrscheinlichkeit (hier: in einer Dimension) zur Zeit $t + \tau$ als Funktion der Aufenthaltswahrscheinlichkeit zum Zeitpunkt t auszudrücken,

^{*)} vgl. das Schwerpunktheft „Physik sozio-ökonomischer Systeme“, Physik Journal, Mai 2005.

$$n(x, t + \tau) = \int d\xi n(x + \xi, t) \phi_\tau(\xi) . \quad (3)$$

Dabei ist $\phi_\tau(\xi)$ die Wahrscheinlichkeit, dass das Brownsche Teilchen im Zeitintervall der Dauer τ einen Sprung der Länge ξ ausführt. Einsteins auf den heute unter der Bezeichnung Chapman-Kolmogorov-Gleichung [5] bekannte Ausdruck (3) führende Argumentation beruht auf der Einsicht, dass gewisse Aspekte von Fluktuationen unabhängig von den Details der ihnen unterliegenden mikroskopischen dynamischen Prozesse sind, so lange es ausreichend viele und in Zeit und Raum ausreichend unkorrelierte Prozesse sind. Dies ermöglicht es Einstein mit Hilfe einiger technischer Forderungen an die Sprungwahrscheinlichkeit, die Konstruktion einer expliziten *mikroskopischen dynamischen Theorie* der Brownschen Bewegung elegant zu umgehen. Taylor-Entwicklung der Aufenthaltswahrscheinlichkeit in den „kleinen“ Parametern τ und ξ und Paarung der führenden Terme beider Seiten ergibt die Diffusionsgleichung,

$$\partial_t n(\vec{r}, t) = D \nabla^2 n(\vec{r}, t) , \quad (4)$$

zusammen mit einem probabilistischen Ausdruck für die Diffusionskonstante,

$$2D = \langle \delta \vec{r}^2 \rangle / 3\tau \text{ mit } \langle \delta \vec{r}^2 \rangle = 3 \int d\xi \xi^2 \phi_\tau(\xi) . \quad (5)$$

Die Relation zwischen den hydrodynamischen Koeffizienten einerseits und der mittleren quadratischen Abweichung $\langle \delta \vec{r}^2 \rangle$ eines Brownschen Teilchens von seinem Startpunkt andererseits ist das Paradebeispiel einer allgemeineren Regel: Die kinetischen Koeffizienten makroskopischer thermo- oder hydrodynamischer Gleichungen (hier: Stokessche Gleichung und Diffusionsgleichung) lassen sich vollständig durch Korrelationsfunktionen fluktuierender mikroskopischer Variablen ausdrücken. In dieser Weise wird das kontinuierliche Verhalten auf makroskopischer Skala mit den diskreten chaotischen Prozessen auf mikroskopischer Skala in Verbindung gebracht. Die Gln. (2, 5) enthalten die plausible Einsicht, dass die molekularen Fluktuationen des Mediums, welche die Brownsche Bewegung hervorrufen, zugleich schuld an der Dämpfung der Fortbewegung durch dieses Medium sind. Wie bereits Einstein erkannte, ist diese Beziehung zwischen kinetischen Koeffizienten und fluktuierenden mikroskopischen Variablen nicht auf den Fall Brownscher Bewegung beschränkt, sondern fundamentaler. Ähnliche Beziehungen sind für eine Vielzahl von Transportkoeffizienten (Leitfähigkeiten, Viskositäten, etc.) aufgestellt worden, die in unterschiedlichen Forschungsgebieten der Physik der kondensierten Materie ihre Bedeutung haben. Unter anderem sind sie von nicht zu verachtendem praktischen Interesse, da sie die nicht-invasive Messung von kinetischen Koeffizienten über die Beobachtung der Fluktuationen ermöglichen. Darüber hinaus erlauben sie allgemeine mikroskopisch fundierte Aussagen bezüglich des komplizierten Verhaltens stark wechselwirkender Vielteilchensysteme zu treffen.

Das Brownsche Teilchen: Sonde und Abbild des Unfassbaren

Wie von Einstein vorgeschlagen, werden Brownsche Teilchen vielfach als Sonden für die molekulare Bewegung des sie umgebenden Mediums verwendet, in letzter Zeit vor allem, um die lokale viskoelastische Antwort weicher, oft biologischer Materialien mit Elastizitätsmoduln der Größenordnung $k_B T$ zu bestimmen.

Basierend auf der Brownschen Bewegung von Probenpartikeln ist zu diesem Zweck ein breites Spektrum experimenteller Methoden entwickelt worden, die sich grob in mikroskopische (im Ortsraum messende) und spektroskopische (im Fourier-Raum messende) einteilen lassen. Erstere verfolgen die Trajektorien einzelner bzw. mehrerer Probenpartikeln (*particle tracking*), wohingegen letztere die Diffusion eines Ensembles Brownscher Teilchen beobachten (z. B. *diffusing wave spectroscopy*). Gemäß der Gln. (2, 5) enthalten die durch passive Techniken gemessenen Fluktuationen dieselbe Information wie die durch aktive mikrorheologische Messungen der linearen Antwort erhaltenen.

Das Prinzip der spektroskopischen Methoden bzw. Streumethoden lässt sich gut am Beispiel der Größenbestimmung Brownscher Teilchen (*particle sizing*) mittels Photon-Korrelations-Spektroskopie illustrieren, welches sich zu einem Standardverfahren entwickelt hat. Dabei wird ein Laserstrahl der Wellenlänge λ auf eine verdünnte Suspension von N identischen Teilchen gerichtet und die Intensität des gestreuten Lichts unter einem Winkel θ (in Bezug auf die Richtung des einfallenden Strahls) gemessen. Die Autokorrelationen des Streulichts fallen proportional zum Quadrat des dynamischen Strukturfaktors $S_q(t) = 1/N \sum_{ij} \langle \exp \{ i\vec{q} \cdot [\vec{r}_i(t) - \vec{r}_j(0)] \} \rangle$ ab, der sich im Fall unkorrelierter Bewegung der Brownschen Teilchen (starke Verdünnung) zu

$$S_q(t) = e^{-q^2 D t} \quad (6)$$

vereinfachen lässt. $q \equiv |\vec{q}| \equiv 4\pi n \sin(\theta/2)/\lambda$ bezeichnet hierbei den Betrag des Streuvektors \vec{q} , wobei n der Brechungsindex ist. Kombiniert man Gl. (2) mit der Stokes-Beziehung $\zeta = 6\pi\eta a$ für den Reibungskoeffizienten einer Kugel mit Radius a in einer viskosen Flüssigkeit der Zähigkeit η , lässt sich daraus entweder der Radius der Teilchen oder die Viskosität des Lösungsmittels bestimmen. In dieser erweiterten Form heißt Gl. (2) dann auch Stokes-Einstein-Beziehung.

Die Idee, ähnliche Methoden zu verwenden, um Materialeigenschaften in kleinen Proben und sogar in lebendigen Zellen zu bestimmen, ist nicht neu, allerdings hat das zunehmende Interesse an hochgradig ungeordneter, weicher und/oder biologischer Materie die Zahl ihrer Anwendungen in den letzten zwei Jahrzehnten vervielfacht. Im Zuge dieser Entwicklung häuften sich Beobachtungen wesentlicher Abweichungen von der durch Gln. (4, 5) beschriebenen normalen Diffusion. Dieses so genannte anomale diffusive Verhalten [6] wird phänomenologisch durch

$$\langle \delta \vec{r}^2(t) \rangle \propto t^\alpha \text{ mit } \alpha \neq 1 \quad (7)$$

charakterisiert, wobei man bei $\alpha > 1$ von Superdiffusion und bei $\alpha < 1$ von Subdiffusion spricht. (Der Fall $\alpha = 1$ entspricht der durch Gl. (5) beschriebenen normalen Diffusion.) Ein simples Rezept, anomale Diffusion zu erzeugen, besteht darin, eine breite Verteilung $\phi_\tau(\xi)$ für die Sprunglängen ξ anzunehmen (beispielsweise ein Potenzgesetz: $\phi_\tau(\xi) \propto \xi^{-\mu}$ mit $1 < \mu < 3$), oder aber im Falle konstanter Sprunglänge eine breite Verteilung der Wartezeiten zu wählen. Die resultierende „seltsame Kinetik“ tritt in vielen Gebieten der Physik auf, so z. B. in der Nichtlinearen Dynamik, bei ungeordnetem Oberflächenwachstum und bei fluktuierenden Mannigfaltigkeiten. Für Brownsche Teilchen folgt anomale Diffusion auf intermediärer Zeitskala zwangsläufig, sobald das Lösungsmittel keine einfache Flüssigkeit, sondern ein komplexes Fluid ist, das eine interne Struktur mit

langreichweitigen räumlichen und/oder zeitlichen Korrelationen aufweist.

Ein einfaches Modell für letzteres ist ein System harter Kugeln bei einer Volumenfraktion nahe des Glasübergangs (experimentell z. B. durch sterisch stabilisierte Kolloide realisiert, siehe Abb. 1), bei dem man eine systematische Verbreiterung der Sprunglängenverteilung $\phi_r(\xi)$ findet. In einem solchen System sind einzelne Kugeln in von ihren Nachbarn gebildeten Käfigen gefangen. Jegliche strukturelle Relaxation erfordert die Reorganisation dieser Käfige. Das bedingt subdiffusives Verhalten der Kugeln: Ihre Bewegung bleibt die meiste

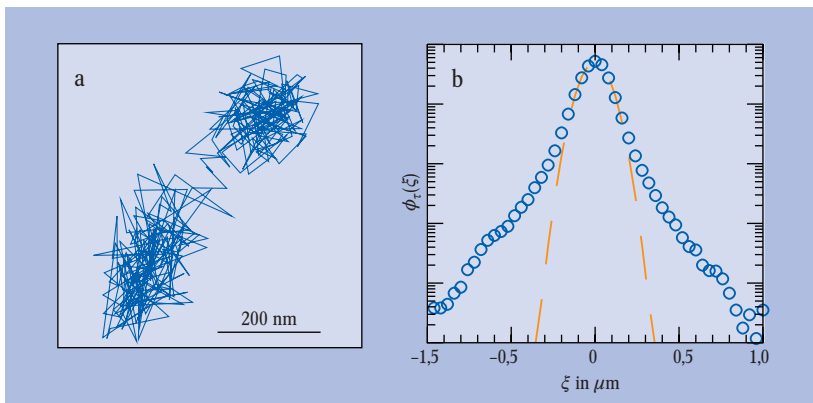


Abb. 1: Die Bewegung einzelner Teilchen einer kolloidalen Suspension in der Nähe des Glasübergangs (im Beispiel beträgt die Volumenfraktion 0,56) ist die meiste Zeit auf die von ihren Nachbarn gebildeten Käfige beschränkt. Da die charakteristische Zeitskala, auf der strukturelle Relaxation stattfindet, am Glasübergang divergiert, findet eine Reorganisation der Käfige, die das Zurücklegen größerer Distanzen ermöglicht, nur selten statt. Dies Verhalten spiegelt sich in der 2D-Projektion einer typischen Trajektorie

(links), aufgenommen über ein Zeitintervall von 100 min, wider. Darüber hinaus bedingt diese komplizierte Dynamik die anomale Diffusion der Kolloide, wie die Verteilung der Sprunglängen $\phi_r(\xi)$ (rechts) bei $\tau = 1000$ s anzeigt, die aufgrund ihrer systematischen Verbreiterung mit der Gaußschen Verteilung des Einsteinschen Zufallspfadmodells (orange) und der darauf basierenden Ableitung der Diffusionsgleichung grundsätzlich unvereinbar ist. (aus [7])

Zeit auf die Käfige beschränkt, nur während der (seltenen) Reorganisationsereignisse können größere Distanzen zurückgelegt werden, wobei die charakteristische Zeitskala der Neuordnung, die sog. α -Relaxationszeit, am Glasübergang nach einem nicht-trivialen kritischen Gesetz divergiert [8]. Ein ganz analoges Bild ergibt sich infolge der sterischen Behinderung von Probeteilchen in Biopolymernetzwerken. Inwieweit das als Signatur glasartiger Dynamik dieser Netzwerke gedeutet werden darf, und ob dem eine physiologische Bedeutung beizumessen ist, ist eine zur Zeit vieldiskutierte spannende offene Frage.

Anomale Diffusion kann ebenso die Folge komplizierter räumlicher Strukturen sein. Im Fall der Diffusion Brownscher Teilchen in biologischen Zellen können Abweichungen von den Gln. (4) und (5) kaum überraschen, handelt es sich doch bei Zellen zweifellos um Systeme äußerster Komplexität. Subdiffusion in Zellen wird daher naheliegenderweise als Konsequenz von Heterogenitäten des von Proteinen und Organellen dicht bevölkerten Cytoplasmas interpretiert. Allerdings beschränken sich Versuche, die Verbindung quantitativ aufzuklären, heute noch auf vereinfachte Modellsysteme. Die Abbildung auf S. 61 zeigt die Trajektorien einzelner mit Farbstoffmolekülen markierter diffundierender Viren [9]. Sie entsprechen verschiedenen Stationen des Infektionswegs eines Virus in die Zelle, angefangen mit dem Kontakt zwischen Virus und Zellmembran

bis zum Transport des Virus in den Zellkern und der Expression seiner DNA. Sowohl für die Entwicklung von antiviralen Substanzen als auch von Vektoren (Träger-DNA-Moleküle, die dazu dienen, zellfremde DNA in den Kern einzuschleusen) für die Gentherapie ist das Verständnis des Infektionswegs von grundlegender Bedeutung. Im Inneren der Zelle beobachtet man unterschiedliches Diffusionsverhalten der Viren. Zwei normal diffundierende Spezies lassen sich ausmachen, von denen die beweglichere dem freien Virus und die langsamere dem im Endosome verpackten Virus zuzuordnen ist. Bedingt durch Hindernisse oder adsorbierende Stellen, die die freie Bewegung des Virus einschränken, weisen einige Viren subdiffusives Verhalten auf. Im Mittel bewegen sich Viren dagegen gerichtet, wenn sie durch Motorproteine entlang von Mikrotubuli transportiert werden.

Long-time tails

Überraschenderweise zeigt schon die Dynamik eines einzelnen Brownschen Teilchens in einer Newtonschen Flüssigkeit einige subtile, von Einstein nicht vorhergesehene Eigenheiten. Dies hängt mit der Entwicklung der Chapman-Kolmogorov-Gleichung, Gl. (3), heute unter dem Namen Kramers-Moyal-Entwicklung bekannt, in Einsteins Herleitung der Diffusionsgleichung zusammen. Einstein nimmt implizit an, dass die Eigenschaften der Sprungwahrscheinlichkeit $\phi_r(\xi)$ den Abbruch der Kramers-Moyal-Entwicklung nach dem ∇^2 -Term rechtfertigen. Solche Eigenschaften sind mathematisch realisierbar, jedoch nicht zwangsläufig von physikalischer Relevanz, und entsprechen einer Beschreibung der Brownschen Bewegung als Gaußschen Markov-Prozess (ein Begriff, der 1905 noch nicht existierte). Obwohl diese Beschreibung angesichts des Gesetzes der großen Zahl und der prononcierten Skalentrennung zwischen Brownschem Teilchen und den Molekülen des Fluids plausibel erscheint, ist sie selbst in dem von Brown und Einstein betrachteten einfachen Fall nur in erster Näherung bzw. im Grenzfall $t \rightarrow \infty$ gültig. Hydrodynamische Erhaltungssätze, wie sie zum Beispiel die Stokes-Gleichung für das Lösungsmittel enthält, induzieren langreichweitige Autokorrelationen, welche zu jeder endlichen Zeit Korrekturen (so genannte „long-time tails“) zu Gl. (5) beitragen und die Annäherung an den Markovschen Grenzfall verzögern.

Unter Berücksichtigung der Dynamik des Lösungs-

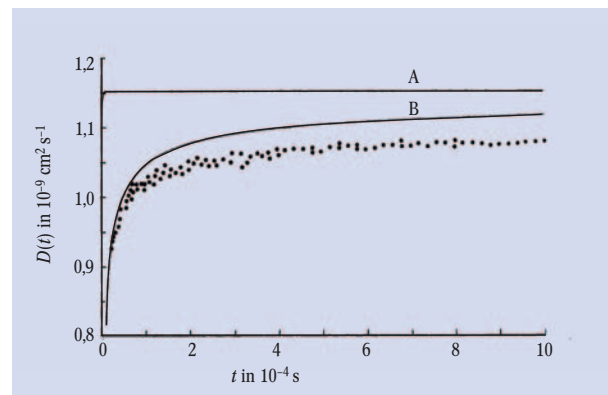


Abb. 2: Der mittels Photon-Korrelations-Spektroskopie gemessene zeitabhängige Diffusionskoeffizient $D(t) \propto \langle \delta \vec{r}(t)^2 \rangle / t$ stimmt qualitativ gut mit der von Kurve B repräsentierten Theorie (Gl. (8)) überein. Diese berücksichtigt langreichweitige Autokorrelationen („long-time tails“) und reduziert sich erst für lange Zeiten auf die Einsteinsche Vorhersage (Asymptotik der Kurve A). (aus [10])

mittels lautet die mittlere quadratische Verschiebung

$$\langle \delta \vec{r}^2(t) \rangle \propto Dt [1 - \sqrt{\Theta/t} + \dots] \quad (8)$$

wobei Θ eine hydrodynamische Zeitskala ist, die vom Reibungskoeffizienten ζ und dem Massenverhältnis von Teilchen und Lösungsmittel abhängt. Zwar gibt es keinen einfachen Weg, die Diffusionsgleichung dergestalt zu modifizieren, dass dem Phänomen der „long-time tails“ unmittelbar Rechnung getragen werden könnte, glücklicherweise sind jedoch die Korrekturen in Gl. (8), wenn auch von fundamentalem Interesse, im Allgemeinen numerisch zu klein, um die bereits erwähnten Anwendungen ernsthaft zu gefährden. Im Gegenteil, es erfordert einigen Aufwand, die Existenz von „long-time tails“ experimentell nachzuweisen (s. Abb. 2). In vielen zur Zeit intensiv untersuchten niedrigdimensionalen Systemen [11] (und vermutlich auch in so genannten aktiven biologischen Gelen, in denen die unkoordinierte Aktivität molekularer Motoren extreme Fluktuationen hervorrufen kann), wird die Brownsche Bewegung durch die Physik der „long-time tails“ allerdings signifikant modifiziert.

Fluktuierende Mannigfaltigkeiten: Brownsche Knitterfalten

Nicht nur die Position des Schwerpunkts oder die Orientierung Brownscher Teilchen werden durch thermische Kräfte zu fluktuierenden Variablen, sondern auch eine (idealerweise) unendliche Anzahl interner Modenamplituden. Dabei besitzen Brownsche Fluktuationen die Tendenz, weiche niedrigdimensionale Mannigfaltigkeiten zu „zerknittern“. Die Dynamik ihrer Konformationswechsel, sowohl freier als auch getriebener Art, ist Gegenstand eines aktuellen Forschungsgebiets, das man unter der Bezeichnung „stochastische Elastohydrodynamik“ zusammenfassen könnte. Als Beispiele fluktuierender Mannigfaltigkeiten wären flexible lineare und verzweigte Polymere, Mikroemulsionen, Schäume, Flüssigkristalle und eine Vielfalt sonstiger (interner) Oberflächen, Grenzflächen auch in der harten kondensierten Materie zu nennen.

Die Kraft, die benötigt wird, interne Moden einer Mannigfaltigkeit homogener Elastizität anzuregen, folgt einer Potenz der Modenzahl q . Fallen Gleichgewichtsamplitude a_q und Relaxationszeiten τ_q mit der Modenzahl wie $\langle a_q^2 \rangle \propto q^{-\beta}$ bzw. $\tau_q \propto q^{-\gamma}$, so wächst das mittlere Verschiebungskvadrat mit der Zeit wie

$$\langle \delta \vec{r}^2(t) \rangle \propto t^{(\beta-n)/\gamma} \quad (9)$$

wobei n die Dimension der Mannigfaltigkeit angibt. Diese Relation, eine geeignete Generalisierung der Gl. (5) auf Fluktuationen kleiner markierter Gebiete auf der Mannigfaltigkeit, ist erfolgreich auf Experimente mit verschiedenen Biomolekülen und Biomembranen [12] angewendet worden (Abb. 3). Für fluktuierende Mannigfaltigkeiten ebenso wie für Brownsche Teilchen wird das Abklingen des dynamischen Strukturfaktors $S_q(t)$ für lange Zeiten ($t \rightarrow \infty$) gemäß Gl. (6) von Gl. (9) bestimmt. Das gilt jedoch nicht für Beobachtungszeiten, die kürzer als die Relaxationszeit von Moden der Wellenlänge q^{-1} sind. In diesem Fall hat sich die fluktuierende Interferenz des von benachbarten Elementen in einem solchen Gebiet der Mannigfaltigkeit gestreuten Lichts noch nicht herausgemittelt und dominiert die dynamische Dekorrelation der Streuintensität. Während also die internen Moden für lange Zeiten die funktionale Gesetzmäßigkeit bestimmen, $S_q(t \rightarrow \infty) \propto e^{-\Gamma q^2 t^\alpha}$,

führen sie für kurze Zeiten lediglich zu einer Renormierung des effektiven Diffusionskoeffizienten, $S_q(t \rightarrow 0) \propto e^{-\Gamma q^2 t}$. Im Allgemeinen hängt es von der Elastizität der Mannigfaltigkeit ab, welches Regime das Abklingen des dynamischen Strukturfaktors dominiert. Für flexible Mannigfaltigkeiten ist einfaches exponentielles, für steife gestreckte exponentielles Verhalten vorherrschend. In beiden Grenzfällen sind Informationen über Materialeigenschaften der Mannigfaltigkeit und des Lösungsmittels in unterschiedlichen Kombinationen enthalten. Analog zur bereits diskutierten Größenbestimmung

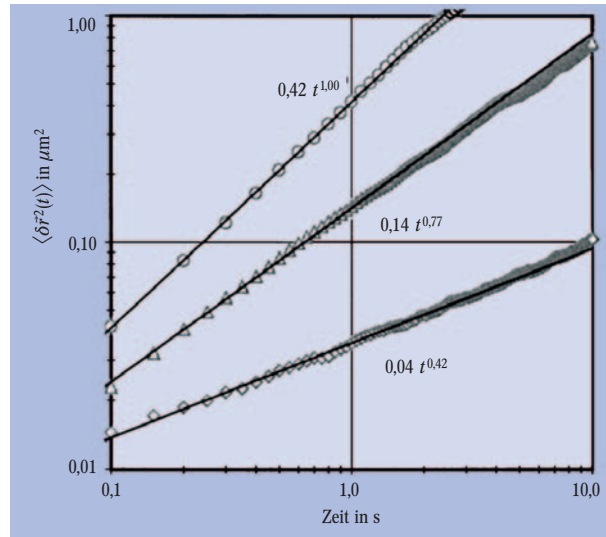


Abb. 3: Die lokale Dynamik eines Polymernetzwerks lässt sich anhand der Diffusion von ins Netzwerk implantierten Probeteilchen untersuchen. In diesem Beispiel wurden Netzwerke von Mikrotubuli betrachtet, mikrometerlange Biopolymere mit der Steifigkeit menschlicher Haare. Gezeigt ist die transversale Komponente der mittleren quadratischen Auslenkung der an den Polymeren befestigten Teilchen. Die für kleine Zeiten einem Potenzgesetz mit dem Exponenten $\alpha = 0,75$ folgende Monomerdynamik (Dreiecke) lässt sich nach Gl. (9) als Signatur der thermisch angeregten Biegemoden in dem Polymernetzwerk verstehen. Im Fall freier Diffusion einzelner Filamente (Kreise) dominiert dagegen (für lange Zeiten) die Brownsche Schwerpunktbewegung. Subdiffusion mit $\alpha = 0,5$ beobachtet man in vorgespannten Netzwerken (Rauten), in denen nicht die Biegesteifigkeit, sondern die Vorspannung die Brownsche Bewegung einschränkt. (aus [13])

Brownscher Teilchen können diese Eigenschaften (unter günstigen Bedingungen) aus der Messung extrahiert werden. Fluktuierende Mannigfaltigkeiten fügen unserem Bild der Brownschen Bewegung eine weitere Facette hinzu, demnach kann Subdiffusion nicht nur aufgrund einer komplizierten Umgebung entstehen, sondern auch infolge (selbst einfachster!) interner elastischer Freiheitsgrade eines Brownschen Teilchens.

Gerichtete Brownsche Bewegung: Stau in der Zelle

Es ist ein amüsantes semantisches Detail aus der Wissenschaftsgeschichte, dass die kinetische Energie ursprünglich „lebendige Kraft“ hieß. Die frühen Beobachter der Brownschen Bewegung dachten zunächst an eine biologische „Lebenskraft“ als Ursache, und nannten die bewegten Teilchen „animalcules“ (Tierchen). Brown hingegen überzeugte sich, dass die von ihm beobachteten „aktiven Moleküle“ unbelebt waren, und nach Einstein war klar, dass die Triebkraft ihrer Bewegung in der thermischen „lebendigen Kraft“ der Lösungsmittelmoleküle zu suchen war. Zu Verwech-

lungen gab jedoch noch in jüngerer Zeit das thermische Flickern der Zellmembranen roter Blutkörperchen Anlass. Erst seit neuestem, nachdem thermisch fluktuierende Polymere und Membrane zur Alltäglichkeit geworden sind, sind die Auswirkungen aktiver biologischer Elemente (die von „Lebenskraft“ getriebenen Pumpen und molekulare Motoren) wieder zunehmend ins Zentrum des Interesses gerückt.

In einer Vielzahl biologischer Prozesse spielt die konzertierte Aktion molekularer Motoren eine wichtige Rolle. Ein prominentes Beispiel hierfür ist die in Abbildung 4 schematisch dargestellte Proteinsynthese mittels mRNA-Translation in Eukaryoten, welche die unidirektionale Bewegung des Ribosomkomplexes entlang der mRNA-Stränge erfordert. Die theoretische Erforschung solcher Prozesse geht auf die wegweisende Arbeit von MacDonald et al. [14] zurück, der zu ihrer Beschreibung ein getriebenes Gittergasmodell einführte, das heute unter dem Akronym TASEP (*totally asymmetric simple exclusion process*) bekannt ist. Darin wird die Bewegung der Motoren entlang molekularer Schienen durch unidirektionale Sprünge von Teilchen modelliert (Abb. 5), die mit uniformer Sprungrate entlang eines eindimensionalen Gitters ausgeführt werden. Als einzige Wechselwirkung zwischen den Teilchen wird die Abstoßung harter Kugeln angenommen, womit sichergestellt wird, dass nur jeweils ein Teilchen einen Gitterplatz besetzen kann. Auch einige Aspekte des Transports in der Zelle, bei denen sich der molekulare Motor Kinesin entlang von Mikrotubuli bewegt, ähneln dem TASEP. Hier muss man zusätzlich beachten, dass die Mikrotubuli sich in einer zellulären Umgebung mit einem Reservoir an Motoren in Lösung befinden, was den Motoren die Möglichkeit gibt, sich an eine molekulare Schiene zu binden bzw. sich von ihm zu lösen. Überraschenderweise führt der Wettbewerb zwischen der (nicht konservativen) on/off-Dynamik und dem ge-

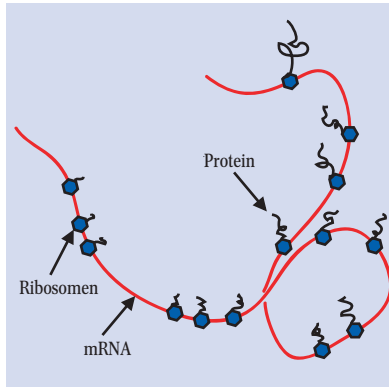


Abb. 4: Die Ribosomen wandern bei der Proteinsynthese entlang der mRNA, lesen die genetische Information ab und erzeugen so Schritt für Schritt neue Proteine.

unter Verwendung vielfältiger Methoden der theoretischen Physik, insbesondere der Ausnutzung der Verbindungen zwischen klassischer und Quantenphysik, entwickelt worden. Die Art des stationären Nicht-Gleichgewichtszustands des TASEP hängt empfindlich von der Wahl der Randbedingungen ab. Für periodische Randbedingungen erreicht das System einen stationären Zustand (räumlich) konstanter Dichte, in dem sich Dichtefluktuationen interessanterweise schneller als diffusiv ausbreiten, was mittels interessanter Analogien zur nicht-linearen Dynamik beim Wachstum rauher Oberflächen (Kardar-Parisi-Zhang-Gleichung) oder zur fluktuierenden Hydrodynamik (fluktuierende Burgers-Gleichung) gezeigt werden kann. Im Gegensatz zu Ringsystemen treten in offenen Systemen mit Teilchenreservoirs an den Enden Phasenübergänge bei Variation der Randbedingungen auf. Dieses Verhalten stellt einen genuinen Unterschied zu thermischen Gleichgewichtssystemen dar, in denen, große Systeme vorausgesetzt, der Einfluss von Randbedingungen

im Allgemeinen vernachlässigbar ist. Weitere Unterschiede zwischen Gleichgewichts- und Nicht-Gleichgewichtsprozessen sind in ihrer Dynamik erkennbar. Genügen die Übergangsraten zwischen mikroskopischen Konfigurationen dem Prinzip des detaillierten Gleichgewichts, so führt die Entwicklung des Systems zum thermischen Gleichgewicht. Ist das Prinzip des detaillierten Gleichgewichts verletzt, kann sich zwar immer noch ein stationärer Zustand einstellen, allerdings existiert bis heute kein allgemeines Konzept (wie die Boltzmann-Gibbs-Ensembletheorie) für die Beschreibung solcher stationären Nicht-Gleichgewichtszustände, sodass in den meisten Fällen die volle Dynamik gelöst werden muss.

im Allgemeinen vernachlässigbar ist. Weitere Unterschiede zwischen Gleichgewichts- und Nicht-Gleichgewichtsprozessen sind in ihrer Dynamik erkennbar. Genügen die Übergangsraten zwischen mikroskopischen Konfigurationen dem Prinzip des detaillierten Gleichgewichts, so führt die Entwicklung des Systems zum thermischen Gleichgewicht. Ist das Prinzip des detaillierten Gleichgewichts verletzt, kann sich zwar immer noch ein stationärer Zustand einstellen, allerdings existiert bis heute kein allgemeines Konzept (wie die Boltzmann-Gibbs-Ensembletheorie) für die Beschreibung solcher stationären Nicht-Gleichgewichtszustände, sodass in den meisten Fällen die volle Dynamik gelöst werden muss.

Fazit

Selbst 100 Jahre nach Einsteins *annus mirabilis* scheint es verfrüht, das Kapitel der Brownschen Bewegung endgültig zu schließen, bedürfen doch zu viele Fragen bezüglich dieses allgegenwärtigen Phänomens noch der Klärung. Bis heute können wir weder die grundlegenden Annahmen der Gründungsväter der Statistischen Mechanik mikroskopisch herleiten, noch das von ihnen geerbte theoretische Rüstzeug verlässlich auf Prozesse fernab vom Gleichgewicht verallgemeinern. Sobald wir die ausgetretenen Pfade der Statistischen Mechanik des Gleichgewichts verlassen, stehen wir vor neuen faszinierenden Problemen und Möglichkeiten. Wir beginnen gerade erst zu ermessen, in welchem Maße Fluktuationen die Prozesse des Lebens beeinflussen. Unbestritten bevorzugt das Leben die Grenze zwischen perfekter Ordnung und dem erratischen Tanz namens Brownsche Bewegung, der für absehbare Zeit ein Paradigma der Naturwissenschaften in einer Welt voller Fluktuationen bleiben wird.

*

Dieser Artikel ist ein Auszug aus Annalen der Physik 14, 20 (2005), DOI: 10.1002/andp.200410132, übersetzt und adaptiert von Sebastian Fischer.

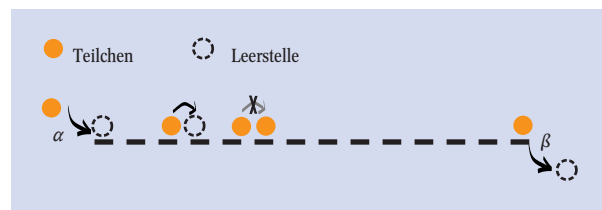


Abb. 5: TASEP (*totally asymmetric simple exclusion process*) mit offenen Randbedingungen: die Rate, mit der die Teilchen in das System eintreten, ist mit α , die Austrittsrate mit β bezeichnet. Die Fortbewegung erfolgt von links nach rechts, dabei kann nur jeweils ein Teilchen einen Gitterplatz besetzen.

triebenen Transport entlang der molekularen Schienen zu Staus in der Zelle, d. h. einer Separation von Phasen hoher und niedriger Dichte [15].

Ursprünglich zur konkreten Modellierung eines wichtigen biologischen Prozesses entwickelt, hat sich der TASEP mittlerweile zu einem „Ising-Modell“ der Nicht-Gleichgewichtsphysik entwickelt. Unser Wissen über die Dynamik und den stationären Zustand getriebener Gittergase, und im speziellen des TASEP, ist

Literatur

- [1] R. P. Feynman, R. B. Leighton und M. L. Sands, Vorlesungen über Physik, Bd. 1, Oldenbourg, München (1997)
- [2] A. Einstein, Ann. Phys. **17**, 549 (1905)
- [3] M. Haw, Physics World, Januar 2005
- [4] P. M. Chaikin und T. C. Lubensky, Principles of condensed matter physics, Cambridge University Press, Cambridge (1995)
- [5] N. G. van Kampen, Stochastic Processes in Physics and Chemistry, North Holland, Amsterdam (1992)
- [6] J. P. Bouchaud und A. Georges, Physics Reports **195**, 127 (1990)
- [7] E. R. Weeks, J. C. Crocker, A. C. Levitt, A. Schofield und D. A. Weitz, Science **287**, 627 (2000)
- [8] W. Götze und T. Voigtmann, Physik. Blätter, April 2001, S. 41
- [9] G. Seisenberger, M. U. Ried, T. Endreß, H. Büning, M. Hallek und C. Bräuchle, Science **294**, 1929 (2001)
- [10] G. L. Paul und P. N. Pusey, J. Phys. A **14**, 3301 (1981)
- [11] P. Heitjans und J. Kärger (Hrsg.), Diffusion in Condensed Matter, 2. Auflage, Springer (2005)
- [12] E. Sackmann, Physik Journal, Februar 2004, S. 35
- [13] A. Caspi, M. Elbaum, R. Granek, A. Lachish und D. Zbaida, Phys. Rev. Lett. **80**, 1106 (1998).
- [14] C. MacDonald, J. Gibbs und A. Pipkin, Biopolymers **6**, 1 (1968)
- [15] A. Parmeggiani, T. Franosch und E. Frey, Phys. Rev. Lett. **90**, 068810 (2003)

Die Autoren

Während Diplom- und Doktorarbeit (1989) an der TU München beschäftigte sich **Erwin Frey** mit statistischer Physik. Für biologische Fragestellungen interessiert er sich seit seines anschließenden Postdoc-Aufenthalts in Harvard. Nach weiteren Stationen in München und Harvard wurde er 2001



Professor für Theoretische Physik an der



FU Berlin sowie am Hahn-Meitner-Institut, bevor er im Dezember 2004 an die LMU München berufen wurde. Sein Forschungsinteresse gilt der weichen Materie, der biologischen Physik sowie Phasenübergängen und Skalenverhalten fern vom Gleichgewicht. **Klaus Kroys** Interesse an der biologischen Physik wurde durch die Vorlesungen von Erich Sackmann an der TU München geweckt. Dieses Gebiet vertiefte er während seiner Promotion (1998) im interdisziplinären Umfeld des SFB266. Anschließend ging Kroy als Postdoc nach Paris und Edinburgh, wo er sich mit Struktur- und Proteinen beschäftigte. Zuletzt arbeitete er in der Theorieabteilung des Hahn-Meitner-Instituts Berlin mit Erwin Frey, bis er 2004 an die Universität Leipzig berufen wurde. Sein Hauptinteresse gilt der Nichtgleichgewichtsdynamik belebter und unbelebter weicher kondensierter Materie.