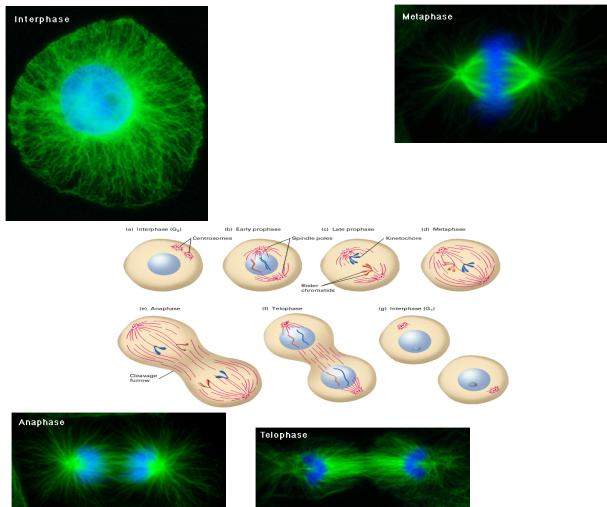


## Zellzyklusbilder



Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Filamente in der Zelle

### 2 Klassen von Filamenten

1. Inaktive Polymere => Intermediärfilamente, DNA/RNA etc.
2. Aktive Polymere (Monomere mit zwei Zuständen) => Zytoskelett

Generelle Klassen von Polymeren: flexibel/semitflexibel

Semiflexibles Polymer hat **Steifigkeit**

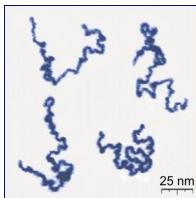
Persistenzlänge  $\lambda$  ist typische Länge entlang der Kontur  $s$ , innerhalb derer die Kette quasi gestreckt ist (Tangenten-Vektoren kollinear)

$$\langle \vec{t}(0)\vec{t}(s) \rangle_0 = \exp(-s/\lambda)$$

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Grundlegendes zu flexiblen Polymeren



DNA erinnert an random walk ( $N$  Schritte der Länge  $a$ )  
 → Herleitung der Eigenschaften eines random walks  
 Ausdehnung entspricht *mean square displacement* der Diffusion ( $N$  spielt Rolle der Zeit)

$$R_g^2 \sim Na^2$$

Wahrscheinlichkeitsdichte der End-End-Vektoren

$$p(\vec{r}) = \exp\left(-\frac{3\vec{r}^2}{2Na^2}\right) / (2\pi Na^2 / 3)^{3/2}$$

Entropie der Kette  $S = k_B \ln p(\vec{r})$

**Komplett gestreckt/komprimiert ist entropisch schlecht**

**NB: Pfad ist zu jedem Zeitpunkt asphärisch**

Gesamtlänge DNA=2m, Monomer ca. 2nm  $\Rightarrow R_g=2\text{nm} \cdot (10^9)^{1/2}=60\mu\text{m}$  (!!)

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Selbstvermeidender random walk

Flory/De Gennes- Argument für freie Energie bei Selbstvermeidung in d Dimensionen

### Kurze Distanz der Monomere

$N$  Monomere interagieren mit nächsten Nachbarn (Anzahl:  $Na^d/R^d$ ), Energie w.kT  
 Energiedichte ist dann

$$F = \frac{w k_B T N a^d}{R^d} N$$

### Große Distanz der Monomere

keine Wechselwirkung, nur Kettenentropie (entropische Feder, random walk)

$$F = -ST = -k_B T \ln(p) = \frac{dk_B T R^2}{2Na^2}$$

Totale freie Energie ist Summe beider Beiträge (vernachlässige Vorfaktoren)

Minimiere totale freie Energie ( $dF/dR=0$ )  $\Rightarrow R_g \sim N^\nu$  mit  $\nu=3/(2+d)$

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Polymere als entropische Feder

Bestimme freie Energie aus Konformation des random walks

$$F = U - TS = F_0 - k_B T \ln(p(\vec{r}))$$

mit

$$p(\vec{r}) = \exp(-\frac{3\vec{r}^2}{2R_g^2}) / (2\pi R_g^2/3)^{3/2} ; \quad R_g^2 = Na^2$$

$$F = F_0 + \frac{3k_B T}{2R_g^2} r^2$$

$$f_x = -\partial_x F = -\frac{3k_B T}{R_g^2} x$$

Experimental Physics I, University of Bayreuth



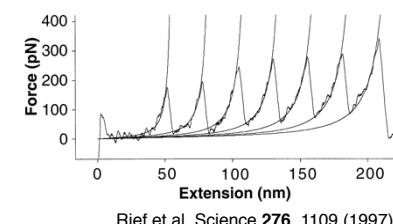
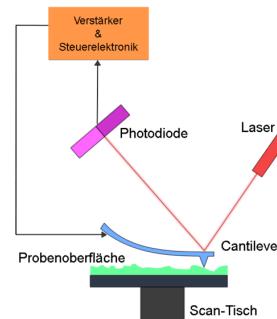
## Semiflexibles Polymer...

Wormlike chain

$$H = \frac{\kappa}{2} \int_0^L ds (\partial_s \vec{t})^2 ; \quad |\vec{t}| = 1, \quad \lambda = \frac{\kappa}{T} \frac{2}{d-1}$$

Extension-Force Kurve für WLC

$$f_x = \frac{k_B T}{4\lambda} \left( \left\{ 1 - \frac{x}{Na} \right\}^{-2} - 1 + \frac{4x}{Na} \right)$$



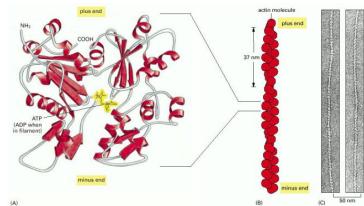
Rief et al, Science 276, 1109 (1997)

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Aktin-Filamente

Aktin ('dünnes Filament' im Muskel) Persistenzlänge >> 20µm



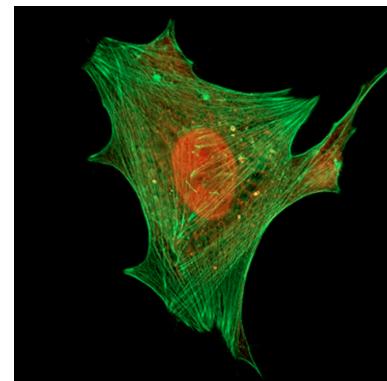
- Aktin Monomer ist GTPase & hat polare Struktur
- Filament hat dadurch Polarität und eine Helizität, Periode 37nm
- GTP-Hydrolyse an Filament-Enden unterschiedlich
- Aktin-Filamente bilden keine strukturierten Transportwege
- Aktin-Filamente sind wichtig für Zelltranslokation

=> Treadmilling-Dynamik einzelner Filamente (Tretmühle, Laufband)

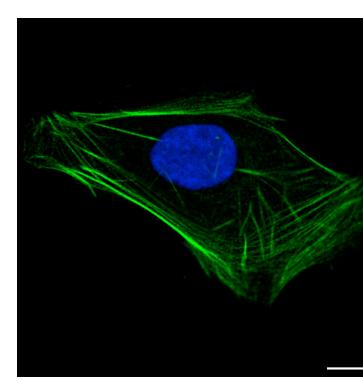
Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Aktin in der Zelle



Winder et al., 2012, BMC Cell Biology



The Human Protein Atlas

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Mikrotubuli

Mikrotubuli (Persistenzlänge >> 100 $\mu$ m) "Dynamic instability"

- $\alpha, \beta$  tubulin bilden Dimer (beides GTPasen)
- Mikrotubulus hat Polarität/Richtung durch  $\alpha-\beta$ -Dimere
- Dimere bilden Protofilament
- 13 Protofilamente ergeben Mikrotubulus (Hohlzylinder)
- GTP/GDP-Zustand von  $\beta$ -tubulin => Stabilität
- Hydrolyse in  $\alpha$ -tubulin nur in Lösung
- MT wächst am + Ende, stabil solange GTP-Kappe
- Nukleationskeim  $\gamma$ -tubulin im Centrosom

=> Dynamische Instabilität

Experimental Physics I, University of Bayreuth

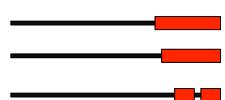
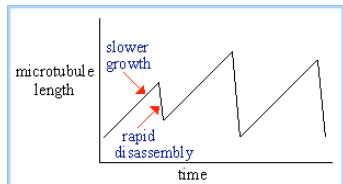
UNIVERSITÄT  
BAYREUTH

## Mikrotubuli in der Zelle

Experimental Physics I, University of Bayreuth

UNIVERSITÄT  
BAYREUTH

## Modell der dyn. Instabilität



Wsk. p eine GTP-Kappe der Länge x zu haben

$$J = vp - D\partial_x p \quad \& \quad \partial_t p = -\partial_x J$$

$$\frac{\partial p}{\partial t} = -v\partial_x p + D\partial_x^2 p - rxp + r \int_x^\infty p(y,t)dy$$

Löse Modell über Integration:

$$\text{Wsk eine Kappe mit Länge mind. } X \text{ zu haben ist} \quad P(x) = \int_x^\infty p(y,t)dy$$

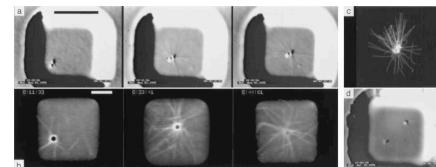
$$\frac{\partial P}{\partial t} = -v\partial_x P + D\partial_x^2 P - rxP \Rightarrow P(x,t) \sim \exp\{-\alpha_0 t/t_0 + \gamma x/x_0\} Ai\{x/x_0 + \gamma^2 - \alpha_0\}$$

$$\alpha_0 = 1/(2\gamma), \quad \gamma = vt_0/(2x_0), \quad x_0 = (D/r)^{1/3}, \quad t_0 = 1/(Dr)^{1/3} \quad \text{Katastrophenrate: } Dr/v$$

Experimental Physics I, University of Bayreuth



## Dyn. Instab. als Suchalgorithmus



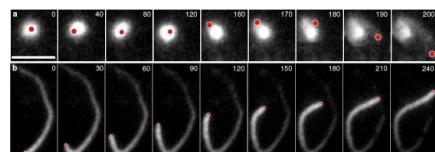
Dyn. Inst. reduziert Suchzeit um Faktor 1000 [Leibler et al 1994-1997]

3 Movies mit FIJI

Experimental Physics I, University of Bayreuth

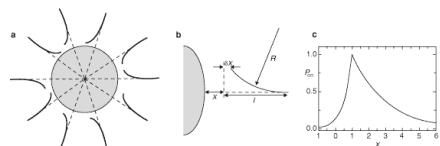


## Filamente als Ratschen



ActA-coated beads zeigen spontane Symmetriebrechung und gerichtete Bewegung über Aktinfilamentbildung

[Oudenaarden & Theriot, NCB 1999]



Experimental Physics I, University of Bayreuth

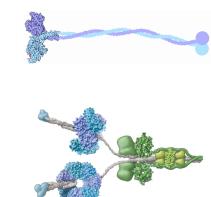


## Molekulare Motoren

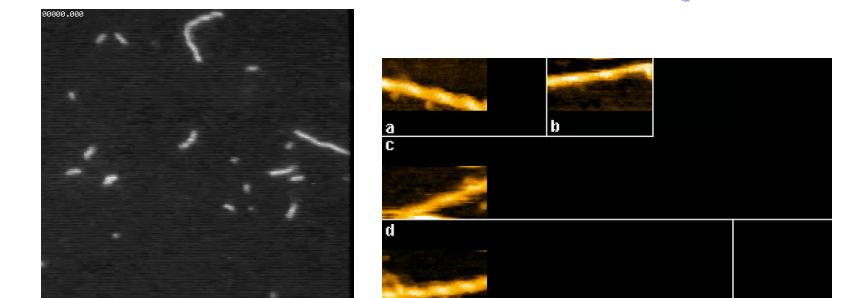
Lineare Motoren (laufen auf Aktin oder Mikrotubuli)

- Prozessive Motoren (Kinesin, Dynein auf MT; Myosin V auf Aktin)
- Nichtprozessive Motoren (NCD auf MT; Myosin II auf Aktin)

motorähnliche Läufer, z.B. extrazelluläre Collagenase



rotierende Motoren, z.B. F<sub>0</sub>F<sub>1</sub>-ATPase



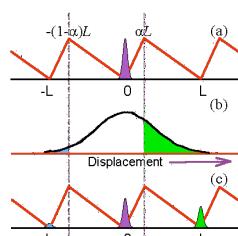
Experimental Physics I, University of Bayreuth



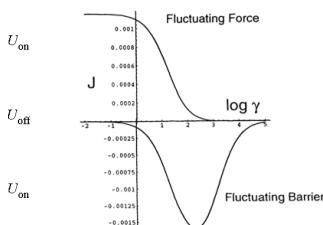
## Motoren als Ratschensysteme

Filament ist periodische Anordnung schiefsymm. Potentiale

$$\frac{\partial}{\partial t} \begin{pmatrix} p \\ q \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\partial_x U + D(t) \partial_x^2 - \Omega & \Omega \\ \Omega & D(t) \partial_x^2 - \Omega \end{pmatrix} \begin{pmatrix} p \\ q \end{pmatrix}$$



Thermischer Gleichrichter  
OK mit 2. HS der TD



Stromoptimum!  
[Astumian, Bier, 1994]

Experimental Physics I, University of Bayreuth

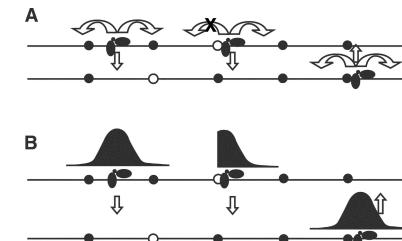


## Burnt-bridges model für Collagenase

Messe via FCS Bewegung von Collagenase I auf Collagen-Faser

Kleiner Exkurs zu FCS (nächste Folie)

Resultat: Collagenase I bewegt sich gerichtet, ist aber keine ATPase!



Saffarian et al, Science 2004

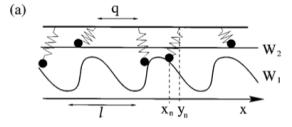
Geht nur, weil Start aus Nichtgleichgewichts-Anfangsbedingung

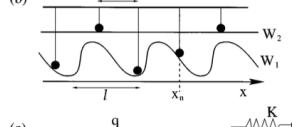
Experimental Physics I, University of Bayreuth

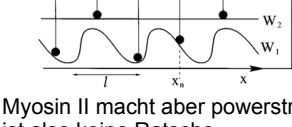


## Motorkollektive

Gekoppelte Ratschenmodelle können Muskelverhalten, zB Oszillationen, gut erklären

(a) 

(b) 

(c) 

Myosin II macht aber powerstroke, ist also keine Ratsche

Ca reguliert Filament-WW, Mg steuert Ca-Kanäle

Longitudinal section of filaments within one sarcomere of a myofibril

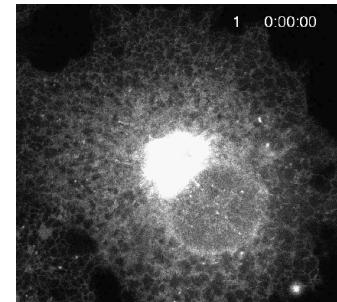
Troponin T, Troponin C, Troponin I, Actin,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\alpha$ -Tropomyosin, Thick filament, Thin filament, Head, Neck, Mutation, Cardiac  $\beta$ -myosin heavy chain

Z-line, Thick filament, Bare zone, Thin filament, No heads!

Experimental Physics I, University of Bayreuth  UNIVERSITÄT BAYREUTH

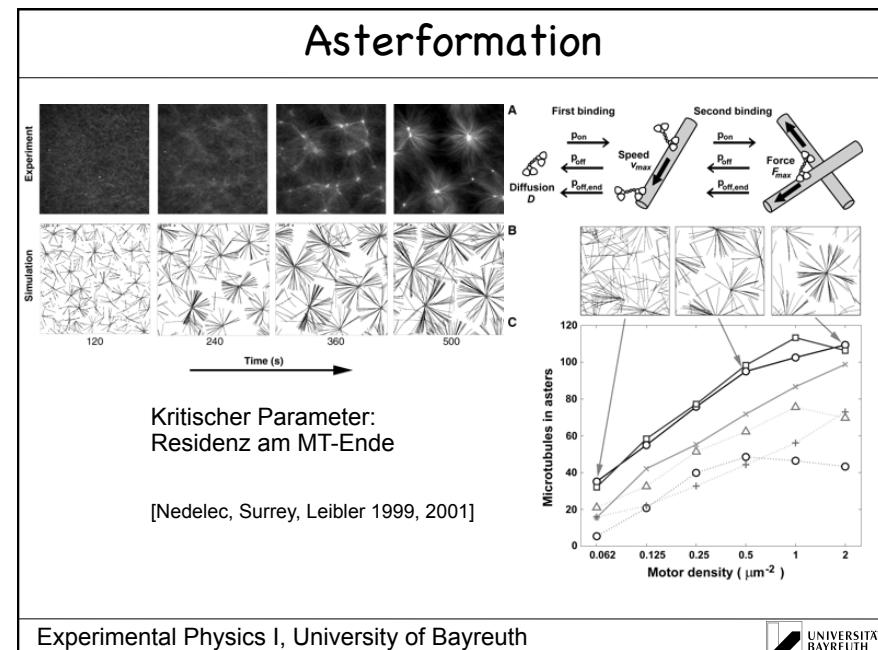
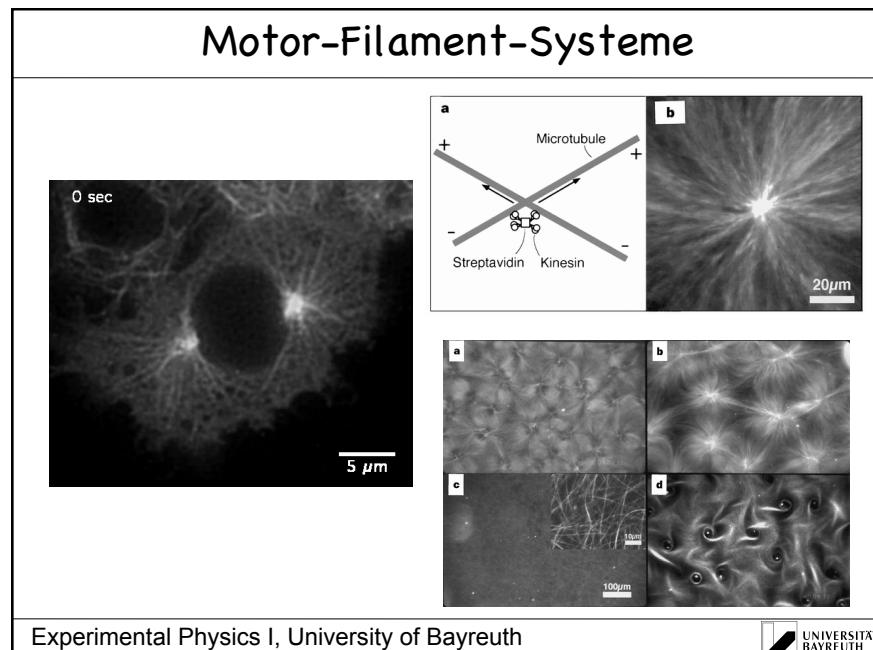
## Motorshow...

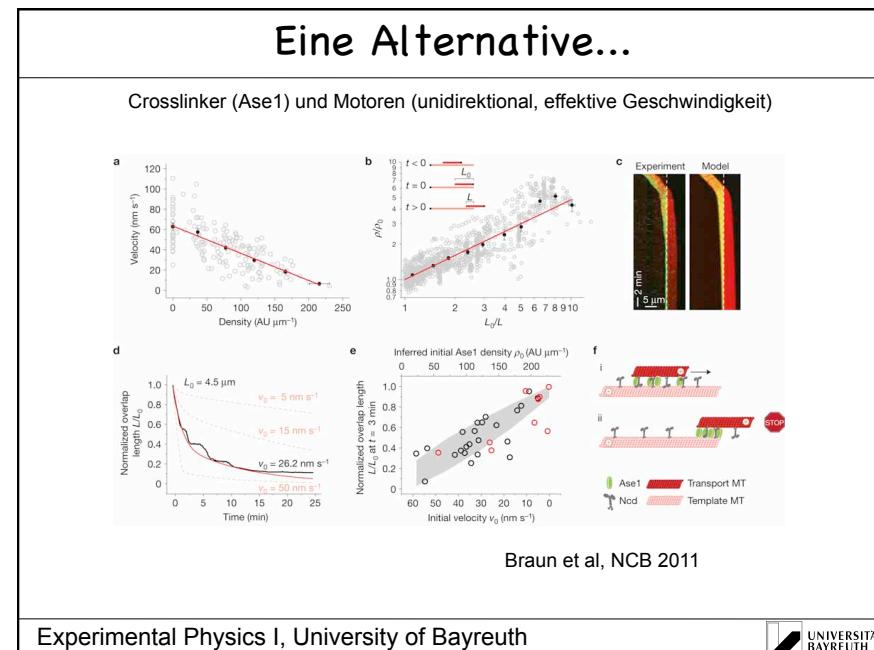
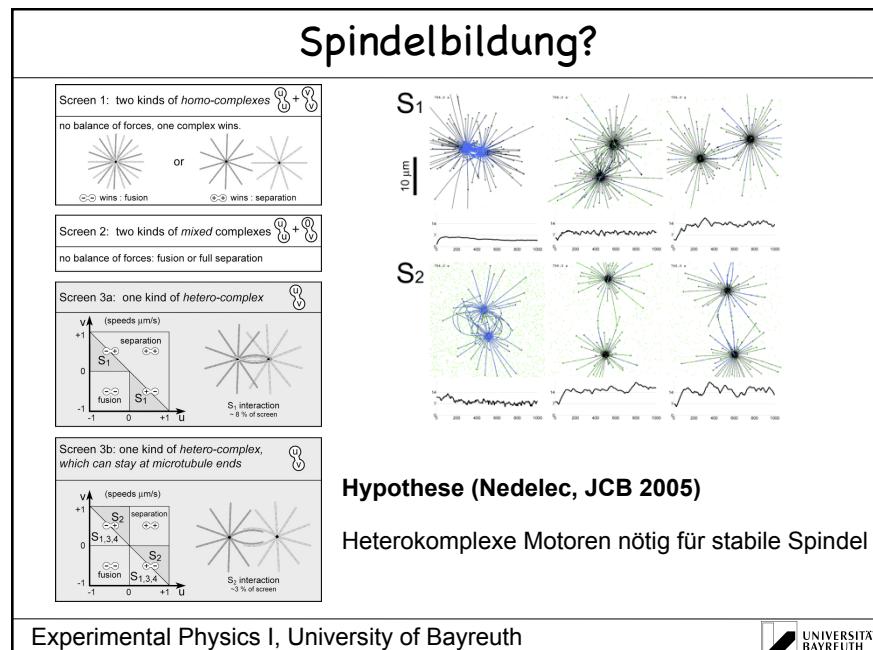




1 0:00:00

Experimental Physics I, University of Bayreuth  UNIVERSITÄT BAYREUTH





## Fragenkatalog

- Warum zeigen einfache Polymer (z.B. PEG) keine dyn. Inst.?
- Warum haben Mikrotubuli eine so große Persistenzlänge?
- Wenn Motoren eine Schrittweite der Größe eines Tubulin-Dimers haben, was kann man daraus für die Bewegung eines einzelnen Motors auf dem Filament schließen?
- Verletzt eine Ratsche den 2. Hauptsatz der Thermodynamik?
- Wie kann man einfach begründen, dass die fluktuierende Ratsche ein Stromoptimum haben muss?
- Sind konzeptionell wirklich zwei gegenläufige Motoren zur Spindelstabilisierung nötig?