

ALL THE
COURT
SOUND
BRIGHT

SOLLBRUCHSTELLEN

PROTEINE AUF DER STRECKBANK

FRAUKE GRÄTER

Die molekulare Biomechanik untersucht, wie mechanische Signale in biochemische Prozesse übersetzt werden. Dabei hat sich überraschenderweise gezeigt, dass Kollagen – das überaus reißfeste Protein, aus dem etwa unsere Achillessehne besteht – eingebaute chemische Bruchstellen aufweist, die das Material nicht etwa schwächen, sondern stärken.

W

Wenn eine Achillessehne reißt, dann knallt es hörbar. Das zeigt eindrücklich, welche Kräfte wirken müssen, um die dickste und stärkste Sehne des menschlichen Körpers in zwei Teile zu trennen. Was aber macht die Sehne so stark? Und wann wird sie schwach?

Sehnen, Knorpel und Bänder bestehen hauptsächlich aus Kollagen, dem am häufigsten in unserem Körper vorkommenden Protein. Kollagen hält so ziemlich alles im Organismus zusammen, auch Knochen, Haut und Blutgefäße. Und es ist permanent großen Kräften ausgesetzt: Wenn wir rennen, springen oder umknicken, ist es Kollagen, das die Kräfte aushält, abfedert und weiterleitet. Oder eben an seine Belastungsgrenzen kommt.

Schwächen in starken Systemen

Ihren Namen trägt die Achillessehne nach Achilles, den seine Mutter Thetis der griechischen Sage nach als Säugling in die Wasser des Unterweltflusses Styx tauchte, um ihn unverwundbar zu machen. Nur eine Stelle seines Körpers blieb ungeschützt – die Ferse, an der Thetis ihren Sohn festhielt. Ein giftiger Pfeil, der in die Ferse trifft, wird Achilles später das Leben kosten. Heute steht die „Achillesferse“ symbolisch für die Schwäche in einem ansonsten starken System. Biomechanisch stellt sich die Frage, was das so starke Kollagen der Sehne letztendlich verwundbar macht. Das ist eine Frage für meine Forschungsgruppe, denn wir untersuchen, wie Proteine konstruiert sind, damit sie gezielt auf mechanische Kräfte in der zellulären Umgebung oder als Biomaterial reagieren können, wofür wir verschiedene molekulare Simulationstechniken nutzen und entwickeln.

„Starke Bindungen, die für die strukturelle Integrität von Molekülen, Zellen und Geweben sorgen, stehen eingebaute Schwachstellen gegenüber.“

Um eine Antwort zu finden, müssen wir uns von der zentimetergroßen Sehne hineinzoomen bis hin zu ihren molekularen Bauteilen. Die Proteinmolekülketten von Kollagen sind millionstel Millimeter dick und ein tausendstel Millimeter lang. Jeweils drei dieser Ketten sind umeinandergewickelt und bilden eine Helix, eine sogenannte Tripelhelix, ähnlich einem Seil. In Kollagenfasern sind diese Helices parallel angeordnet, eng gepackt und außerdem quer vernetzt: Verstrebungen am Anfang und Ende jeder Helix verbinden benachbarte Helices zu einem dichten Netzwerk. Das ist die grundsätzliche Struktur des Kollagens, ob in Sehnen, in Bändern oder im Knorpel.

Die Kraft, die einer gespannten Sehne innewohnt, kann dank dieser Struktur optimal auf alle drei Stränge verteilt werden. Was aber geschieht auf der kleinsten Skala der Proteinmoleküle, wenn die Belastung zu groß wird und das Material reißt? Hier lässt sich viel von Kunststoffen lernen. Denn Kunststoffe sind genau wie Proteine Polymere, Moleküle aus immer wiederkehrenden kleineren Baueinheiten, die chemisch miteinander verbunden sind und aneinandergereiht eine lange Kette bilden. Dass dieses Bauprinzip für Proteine, Zellulose oder Stärke ebenso gilt wie für Kunststoffe, hat vor rund 100 Jahren der deutsche Chemiker und Nobelpreisträger Hermann Staudinger erkannt. Hermann Staudinger beschrieb auch noch etwas anderes: Wenn man an einem Polymer zieht, versagt in ihm irgendwann eine chemische Bindung, die Kette wird entzweit. Bei der Spaltung des Moleküls werden sogenannte Radi-

kale frei, einzelne Elektronen, die äußerst reaktiv sind: Sie schädigen das Material, etwa einen Kunststoff, und lassen ihn schneller altern.

Die Achillesferse des Kollagens

Mit unseren Experimenten und Simulationen konnten wir zeigen, dass im Kollagen nach Belastung ebenfalls Radikale entstehen. Das war überraschend, denn dass Radikale in biologischen Materialien auch mechanisch entstehen können, war bislang nicht bekannt. Jetzt wollten wir wissen, wo die chemischen Bindungen reißten. In weiteren Forschungsarbeiten erkannten wir die Schwachstellen des Kollagens: Sie befinden sich in den Querverstrebungen, die Helices miteinander verbinden. Und noch etwas Interessantes zeigte sich: Es gibt Querverstrebungen, die auf einer Seite die Helix zweifach verbinden; einer dieser Arme ist außergewöhnlich schwach – und reißt besonders häufig. Dieser Arm in den Quervernetzungen ist also gleichsam die Achillesferse des Kollagens.

Bemerkenswert an dieser Schwachstelle ist zudem, dass die Querverstrebung genau hier redundant ist: Wenn einer der beiden Arme reißt, bleibt die Quervernetzung dank des anderen Armes zunächst noch bestehen. In den Materialwissenschaften nennt man dieses Bauprinzip „sacrificial bond“, eine Bindung, die sich zugunsten des Gesamtsystems gleichsam aufopfert. Hier hat sich die Natur offenbar schon vor langer Zeit einen Trick ein-

Das Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS)

Das Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS) wurde 2010 von dem Physiker und SAP-Mitbegründer Klaus Tschira und der Klaus Tschira Stiftung als privates, gemeinnütziges Forschungsinstitut gegründet. Es betreibt Grundlagenforschung in den Naturwissenschaften, der Mathematik und der Informatik. Zu den Hauptforschungsrichtungen zählen komplexe Simulationen auf verschiedenen Skalen, Datenwissenschaft und -analyse sowie die Entwicklung rechnergestützter Tools für die Forschung. Die Anwendungsfelder reichen von der Molekularbiologie bis zur Astrophysik. Ein wesentliches Merkmal des Instituts ist die Interdisziplinarität, die in zahlreichen gruppen- und disziplinübergreifenden Projekten umgesetzt wird. Die Grundfinanzierung des HITS wird von der Klaus Tschira Stiftung bereitgestellt. Neben der HITS-Stiftung sind die Universität Heidelberg und das Karlsruher Institut für Technologie (KIT) weitere Gesellschafter. Mit beiden Universitäten kooperiert das HITS bei gemeinsamen Auswahlverfahren für die Leitung neuer Forschungsgruppen, die zugleich mit einer Professur an der Universität Heidelberg oder am Karlsruher Institut für Technologie verbunden ist.

www.h-its.org

fallen lassen, der heute mit künstlichen Materialien nachgebaut wird: Man konstruiert eine Struktur absichtlich mit besonderen, schwachen Stellen, die bei Krafteinwirkung zuerst reißen, die Integrität des Materials aber nicht beeinflussen – auf diese Weise lassen sich mechanische Belastungen hervorragend abpuffern.

Die Frage ist, warum sich eine chemische Bindung überhaupt löst, wenn an ihr gezogen wird. Das ist nicht so einfach zu beantworten. Wir kennen das Phänomen auch aus unserem Alltag: Je kräftiger man an einem Gummiband zieht, desto eher reißt es; je stärker ich eine Plastikflasche verforme, desto eher bricht sie. Doch was ereignet sich dabei auf Ebene der Moleküle?

Amerikanische Wissenschaftler haben dazu in den 1930er-Jahren eine Vorstellung formuliert: Das „Bell-Evans-Polanyi-Modell“ geht von einem einfachen Bruch aus, einer Reaktion in nur einem Schritt, die in einer bestimmten Geschwindigkeit stattfindet. Das bedeutet, dass Bindungen in Polymeren eigentlich gar nicht brechen können beziehungsweise nur auf großen Zeitskalen von Tagen oder gar Jahren. Eine von außen angelegte Kraft aber verrichtet Arbeit am Molekül: Arbeit definiert als Kraft mal Weg. Der Weg, so nimmt das Modell an, verläuft entlang der brechenden Bindung; sie wird durch die Kraft lang gezogen wie eine elastische Feder. Das Resultat: Aufgrund der verrichteten Arbeit erhöht sich die Geschwindigkeit der Reaktion

**K o l l a g e n
„Womöglich dient
als eine Art Drehscheibe,
die mechanische
Stimuli an Zellen weiterreicht.“**

exponentiell. Bei doppelter Kraft wird ein Polymer wie Kollagen nach diesem Modell siebenmal schneller reißen – bei zehnfacher Kraft etwa 10.000-mal schneller! Mit anderen Worten: Ein stabiles, eigentlich „unkaputtbares“ Kollagenmolekül kann in einer Achillessehne bei extremer Belastung innerhalb von Sekundenbruchteilen reißen.

Immer für eine Überraschung gut

Proteine sind allerdings immer wieder für Überraschungen gut, das gilt auch für Kollagen: Sie gehorchen der intuitiv nachvollziehbaren Schwächung durch Kraft nicht immer und zeigen erstaunlicherweise das genaue Gegenteil: Sie scheinen stärker zu werden, wenn man an ihnen zieht! Biomechanisch ausgedrückt: Wendet man mechanische Kraft an, verringert sich die Geschwindigkeit, mit der eine bestimmte molekulare Bindung bricht. Aus schwach wird stark, könnte man sagen. Wie kann das sein?

So richtig ist man diesem Phänomen noch nicht auf den Grund gekommen, aber ein durchgängiges Thema ist, dass Proteine nun einmal sehr viel komplexer aufgebaut sind als einfache Polymerketten in Kunststoffflaschen. In einem hochdimensionalen System wie dem Protein wirkt die Kraft nicht unbedingt entlang einer einfachen Richtung; es kann nach dem Einwirken von Kraft auch dazu kommen, dass sich bestimmte Wechselwirkungen neu ausrichten, die dann umso schwieriger zu brechen sind. Im Unterschied zu einfach gebauten synthetischen Polymerketten weisen Proteine charakteristische Faltungen und Strukturen auf – im Kollagen ist es die dreifache Helix. Eine außen angelegte Kraft kann sich in dieser Struktur viel komplexer verteilen. Das klassische Bell-Evans-Polanyi-Modell ist dann nicht mehr so ohne Weiteres anwendbar. Es gibt noch andere Beispiele aus der komplexen Welt der Proteine, die so ein Verhalten demonstrieren, etwa Moleküle, die Immunzellen mit der Blutgefäßwand

„Proteine, die Bausteine des Lebens, sind regelmäßig mechanischen Kräften unterworfen.“

PREDETERMINED BREAKING POINTS

PROTEINS ON THE RACK

FRAUKE GRÄTER

When an Achilles tendon tears, it makes an audible pop – an impressive demonstration of the force it takes to rip this strong tendon in two. But what makes a tendon strong? And what are its weakest spots?

Tendons, but also cartilage and ligaments, consist mainly of collagen. Collagen is the most common protein in our body and holds pretty much everything in an organism together. When we run, jump, or twist, it is collagen that withstands, intercepts and transmits the forces at play. Paradoxically, collagen owes much of its strength to its weakest bonds. In a sense, these bonds are the “Achilles heel” of the Achilles tendon. The protein’s intricate structure funnels external forces into these weak bonds, which may rupture, but without compromising the material’s integrity.

This makes collagen a prime example of a mechanosensing molecular system. It translates mechanical stress into controlled rupture, creating radicals, a particular species of chemicals that is known to form in stretched polymers and can signal damage to the tissue. We have only just started to understand how the collagen in connective tissues such as tendons and other mechanosensing proteins translates force into biochemical reactions. Future research will show how these mechanisms can be harnessed in the development of new therapies for collagen-related diseases – and no one is more suited to this task than the collaborative research teams of the large life science campus at Heidelberg University. ●

PROF. DR FRAUKE GRÄTER has held the chair of Molecular Biomechanics at Heidelberg University since 2014 and headed the eponymous research group at the Heidelberg Institute for Theoretical Studies (HITS) since 2009. She studied chemistry in Tübingen, Kyoto (Japan) and Heidelberg, obtained her doctorate from the Max Planck Institute for Biophysical Chemistry in Göttingen and worked as a postdoc at Columbia University in New York (USA). From there she transferred to Shanghai (China), where she headed a junior research group at the Institute for Computational Biology, a partner institute of the Chinese Academy of Sciences and the Max Planck Society. Frauke Gräter investigates how the specific structure of proteins allows them to react purposefully to mechanical forces in their cellular environment or to function as a biomaterial; to answer this question, her team develops and uses various molecular simulation techniques. Her research on the effects of mechanical stress on collagen is supported by a Consolidator Grant of the European Research Council (ERC) to the tune of roughly two million euros. Frauke Gräter is a member of the Cluster of Excellence "3D Matter Made to Order" (3DMM2O) and a Fellow of the Max Planck School Matter to Life.

Contact: frauke.graeter@
iwr.uni-heidelberg.de

“Strong connections that ensure the structural integrity of molecules, cells and tissues are pitted against built-in weaknesses.”

verbinden oder bestimmte Blutgerinnungsfaktoren. In beiden Fällen führen erhöhte Scherkräfte im Blut dazu, dass sich die Moleküle der Proteine verstärkt aneinanderbinden – und nicht zum gegenteiligen Szenario, dass sich Bindungen schneller lösen.

Übersetzungsfragen

Die molekulare Biomechanik oder „Mechanobiologie“ ist ein noch junges, stetig wachsendes Feld, das der grundsätzlichen Frage nachgeht, wie mechanische Signale in biologische Prozesse übersetzt werden. Dabei zeigt sich immer wieder, dass starken Bindungen, die für die strukturelle Integrität von Molekülen, Zellen und Geweben sorgen, eingebaute Schwachstellen gegenüberstehen. Sie gewährleisten, dass der Organismus auf kleinste mechanische Signale sensibel reagiert und biologische Abläufe feinjustieren kann. Haut etwa kann dann entlang der Richtung wachsen, in die sie vom Wachstum der Knochen gedehnt wird; ein Muskel kann dicker werden, wenn er häufig benutzt wird. Wundheilung und Blutgerinnung finden nur statt, wenn extrem hohe Kräfte auftreten. Achillessehnen von Sportler:innen sind dicker als im Durchschnitt.

Welche Moleküle für die Kopplung von Mechanik und Biochemie zuständig sind und wie sie ihre Aufgaben erfüllen, ist bislang nur teilweise verstanden. Dass auch Kollagen – das überaus reißfeste Material, aus dem unsere Achillessehne besteht – eingebaute chemische Schwachstellen und Reaktionen aufweist, war eine neue und überraschende Erkenntnis. Womöglich dient Kollagen als eine Art Drehscheibe, die mechanische Stimuli an Zellen weiterreicht.

Unsere grundlegenden Erkenntnisse zu den Vorgängen auf molekularer Ebene dienen nicht allein dem bloßen Wissensgewinn: Sie können auch erheblich dazu beitragen, Krankheiten, etwa entzündliche Gelenkerkrankungen, Bindegewebsverhärtungen oder Schmerzen aufgrund Überbelastung, besser zu verstehen, und sie lassen neue Diagnose- und Therapiewege einschlagen. Dazu gilt es, unsere neuen biophysikalischen und materialwissenschaftlichen Erkenntnisse zur Funktion biologischer Systeme in weiteren gemeinsamen Projekten nun zügig in die medizinische Anwendung zu tragen. Unsere Fragen sind ideal geeignet, um sie in Kooperationen auf dem Life Science Campus der Universität Heidelberg anzugehen. ●



PROF. DR. FRAUKE GRÄTER ist seit 2014 Professorin für Molekulare Biomechanik an der Universität Heidelberg und leitet seit 2009 eine gleichnamige Forschungsgruppe am Heidelberger Institut für Theoretische Studien (HITS). Ihrem Chemiestudium in Tübingen, Kyoto (Japan) und Heidelberg folgten die Promotion am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen und ein Postdoktorandaufenthalt an der Columbia University in New York (USA). Anschließend leitete sie eine Nachwuchsforschergruppe am Institut für „Computational Biology“ in Shanghai (China), einem Partnerinstitut der Chinese Academy of Sciences und der Max-Planck-Gesellschaft. In ihrer Forschung untersucht Frauke Gräter, wie Proteine konstruiert sind, damit sie gezielt auf mechanische Kräfte in der zellulären Umgebung oder als Biomaterial reagieren können, wofür ihre Gruppe verschiedene molekulare Simulationstechniken nutzt und entwickelt. Ihre Forschungen zu den Auswirkungen mechanischer Belastung auf Kollagen werden mit einem Consolidator Grant des Europäischen Forschungsrats (ERC) in Höhe von rund zwei Millionen Euro gefördert. Frauke Gräter ist Mitglied des Exzellenzclusters „3D Matter Made to Order“ (3DMM2O) und Fellow der Max Planck School Matter to Life.

Kontakt: frauke.graeter@iwr.uni-heidelberg.de