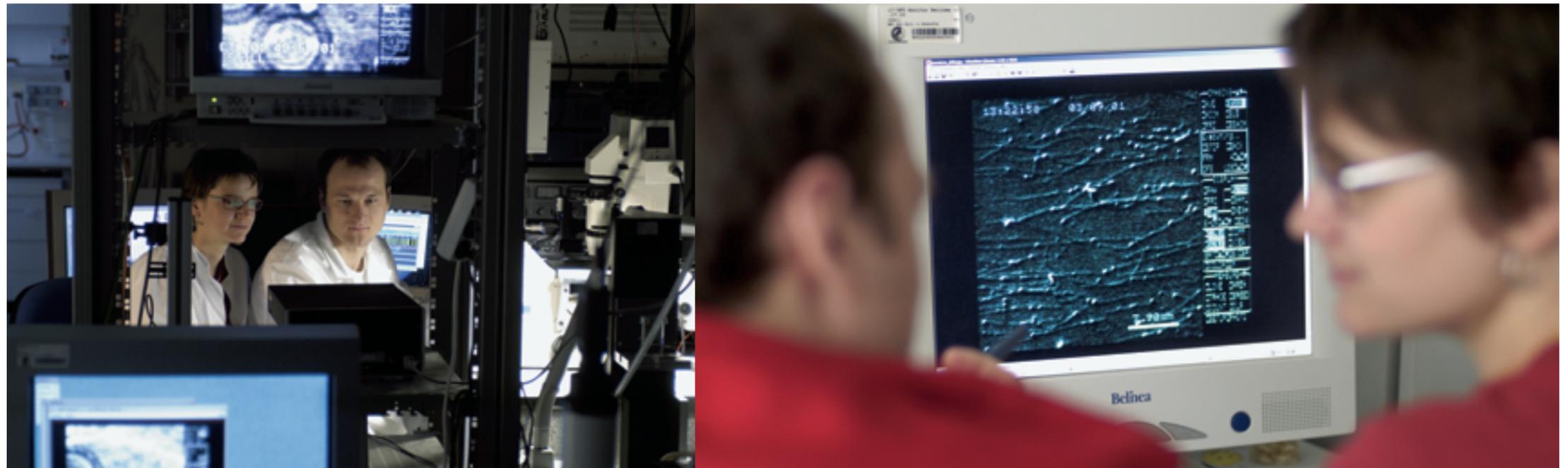


Im biomimetischen Experiment (siehe auch Fotos unten) ist das Motormolekül Kinesin an ein Latexkügelchen gebunden, das es mit einer Geschwindigkeit von 1 Mikrometer pro Sekunde entlang der Mikrotubuli von links nach rechts bewegt (Pfeil).

# Spurwechsel auf dem molekularen Schienennetz

Die Fähigkeit kleiner Teilchen, sich selbstständig aneinander zu lagern und geordnete Strukturen zu bilden, fasziniert die Forscher. Im Zusammenhang mit Nanotechnologie sprechen sie gerne von Selbstorganisation. Auch so genannte molekulare Motoren werden häufig unter diesem Aspekt betrachtet. So untersucht **STEFAN KLUMPP** am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR KOLLOID- UND GRENZFLÄCHENFORSCHUNG** in Göltingen, wie sich die winzigen Zellmotoren bewegen.



In der von Reinhard Lipowsky geleiteten Theorieabteilung des Instituts untersucht Stefan Klumpp gemeinsam mit Kollegen biomimetische Modellsysteme, in denen die Komplexität der Zelle auf wenige Komponenten reduziert wird. Die Forscher wollen den Teilprozessen des zellulären Gesamtgeschehens nachspüren und vielleicht die Grundlage für nichtbiologische Anwendungen der kleinen Motoren schaffen. Nachbauen will Stefan Klumpp die Zellmotoren allerdings nicht. „Das hat keinen Sinn“, sagt der Physiker, die

Natur sei viel zu komplex. Aber die Moleküle für andere, nichtbiologische Dinge einzusetzen, zum Beispiel in der Nanotechnologie, das kann er sich vorstellen.

Wie solche Motoren arbeiten, ist in den vergangenen Jahren vielfach untersucht worden und inzwischen gut verstanden. Man kennt ihre Struktur und weiß, dass es sich um komplexe Proteine handelt. Mit ihrer „Kopf“-Region – Fachleute nennen sie Motor-domäne – lagern sie sich an die zellulären Gleise, die so genannten Filamente. Die jeweilige Motordomäne

legt die Art des Gleises und die Richtung der Bewegung fest, ähnlich wie Züge mit einer bestimmten Spurbreite auch nur ein für diese ausgelegtes Schienennetz benutzen können. Die Fracht (und damit die biologische Funktion der einzelnen Motoren) wird durch den Schwanz des Motorproteins bestimmt. Diese lange Doppelwendel bindet an eine entsprechende Last – Organellen, RNA oder andere Zellbestandteile.

Als „Benzin“ für den Motor dient gewissermaßen ein Energiespeicherndes Molekül, das Adenosintri-

FOTOS: NORBERT MICHALKE/MPI FÜR KOLLOID- UND GRENZFLÄCHENFORSCHUNG

phat oder kurz ATP. Die Motordomäne bindet daran und baut es zu ADP (Adenosindiphosphat) um; dabei wird eine Phosphatgruppe abgespalten. Während diese das Molekül verlässt, ändert sich dessen räumliche Anordnung. Im Zuge dieser Änderung wechselt das Protein von einem fest an das Filament gebundenen in einen ungebundenen Zustand. Durch diesen Zyklus aus Filamentbindung, Änderung der räumlichen Anordnung des Moleküls, Lösen vom Filament, Rückstellen der Molekülordnung und erneutem Bin-

den bewegt sich das Motorprotein mit der angehängten Fracht Schritt für Schritt auf den zellinternen Gleisen entlang.

## KLEINE SCHRITTE UNTER DEM MIKROSKOP

Diese Bewegung ist minimal – sie umfasst üblicherweise eine Entfernung von mehreren Nanometern (milliardstel Meter); aber entlang einer molekularen Achse verstärkt sie sich. Chemische Energie wird also in mechanische Energie umgewandelt. „Unter dem Mikroskop und in zeitli-

cher Auflösung betrachtet, sieht es tatsächlich aus, als würde der Motor Schritte machen und laufen“, sagt Stefan Klumpp.

Was experimentell – auch außerhalb der Zelle – so schön funktioniert und erst kürzlich von amerikanischen Wissenschaftlern in hoher Auflösung sichtbar gemacht wurde, vollzieht Stefan Klumpp in seinen Modellen theoretisch nach. Dabei interessiert ihn vor allem, was passiert, wenn man den Prozess auf einer größeren Ortsskala betrachtet. „In den Dimensionen einer Zelle macht

ein Motor durchschnittlich etwa 100 Schritte, dann fällt er von dem Filament ab“, erläutert der Max-Planck-Forscher. Das liegt daran, dass die Bindungsenergie zum Filament nicht viel größer ist als die thermische Energie, die von Schwingungen der Molekülbestandteile herrührt. Die Bindung an das Filament geht deshalb irgendwann verloren.

Abgelöst von der Schiene vollzieht das Motormolekül in Lösung so genannte Brown'sche Bewegungen, die durch einen Diffusionskoeffizienten – er wird in Quadratzentimetern pro Sekunde gemessen – gekennzeichnet sind. Da es dabei ständig mit anderen Molekülen in der Zelle zusam-

hydrodynamischen Fluss gibt und ein Transport mittels normaler Diffusion zu langsam wäre. Doch bevor man über konkrete Anwendungen nachdenkt, wollen die Theoretiker aus Golm die Effekte verstehen und physikalisch beschreiben.

Für seine Berechnungen hat Stefan Klumpp alles, was er braucht. Das Filament betrachtet er als eindimensionales Gitter. An einem Platz dieses Gitters sitzt der Motor, den er mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit laufen lässt. Als Parameter benutzt er die Laufgeschwindigkeit sowie die durchschnittliche Strecke, die der Motor zurücklegt bevor er abfällt, dann die Bindungsenergie ans Fila-

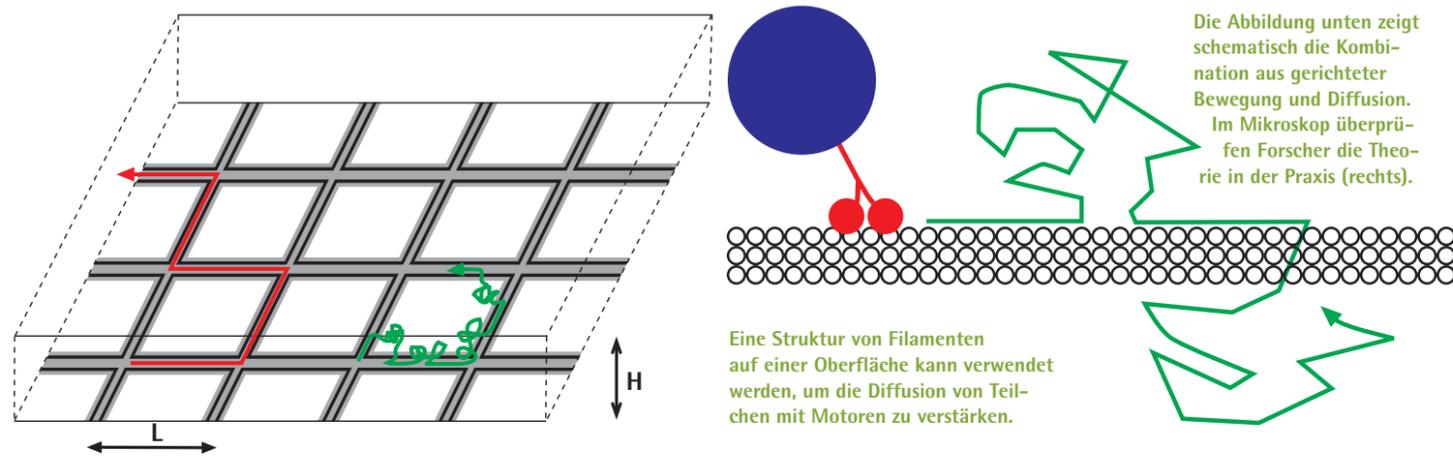
nen Simulationen gezeigt, wie solche Stauprofile aussehen. Sind nur wenige Motoren unterwegs, sammeln sie sich am Ende einer Schiene. Sind es viele, verteilen sie sich gleichmäßig auf der Strecke. „Ob es Staus auch in der Zelle gibt, ist noch unklar“, sagt der 30-jährige Postdoc. Möglicherweise, so die Vermutung, verfügt eine gesunde Zelle über Abschaltmechanismen, indem sie Motoren, die sich behindern, vom Filament abwirft.

Immer wieder suchen die Golmer Theoretiker den Austausch mit experimentell arbeitenden Kollegen, um ihre Modelle zu überprüfen und so realistisch wie möglich zu halten. Doch Biologen und Biophysiker ha-

Zelle. „Wenn man mehrere Filamente parallel zueinander anordnet, dann könnte es sein, dass entgegen kommende Motoren sich zunächst blockieren, bis einer das Filament verlässt und eine andere Spur nimmt“, sagt der Physiker. Im Modell kann man berechnen, unter welchen Bedingungen so etwas funktioniert. Die theoretisch berechneten und durch Simulation sichtbar gemachten Ergebnisse gestatten einen ersten Blick auf die Selbstorganisation.

Wenn Theoretiker wie Stefan Klumpp ihren Gedanken freien Lauf lassen, dann fallen ihnen schnell weitere Fragen ein, die sie mit Simulationen beantworten könnten. „Zum

Der Golmer Wissenschaftler hat jedenfalls registriert, dass sich die weltweite Forschung inzwischen auch für das Zusammenwirken von mehreren molekularen Motoren interessiert. „Wenn man biologische Transportprozesse verstehen und molekulare Motoren gezielt anwenden möchte, ist das unabdingbar“, meint Klumpp. Immerhin werden größere Organellen in der Zelle normalerweise auch von mehreren Motoren gemeinsam bewegt. Im Experiment wie auch im Modell kann man eine solche Situation nachstellen. Man muss nur dafür sorgen, dass mehrere Motormoleküle an das zu transportierende Teilchen binden.



menstößt und abprallt, sind diese Bewegungen rein zufällig. Die Kombination aus diesen zufälligen sowie den am Filament entlang gerichteten Bewegungen nennen die Wissenschaftler „random walks“.

Die „random walks“ sind sowohl in theoretischer als auch in praktischer Hinsicht interessant. Denn, so vermutet Klumpp, sie könnten anomale Drifteigenschaften und eine stark beschleunigte Diffusion des Moleküls zur Folge haben. „Für bestimmte Anwendungen könnte es nützlich sein, wenn man die Diffusion von Molekülen verstärken kann. Um das zu erreichen, könnte man womöglich auf die Ablöseprozesse zwischen Filament und Motor zurückgreifen“, nennt Klumpp eine mögliche Idee. Er denkt dabei an Transportprozesse in einem Gel, in dem es wegen der Viskosität keinen

ment und den Diffusionskoeffizienten der Brown'schen Bewegungen. Die Werte für diese Parameter entnimmt der Forscher experimentellen Untersuchungen. Am Computer – zuweilen auch mit Papier und Bleistift – entwickelt er Algorithmen, mit denen sich die Zellprozesse am besten simulieren lassen. Die Ergebnisse dieser Simulationen können experimentell bislang nicht erfasst werden.

### AUSTAUSCH ZWISCHEN THEORIE UND PRAXIS

„Wir betrachten zum Beispiel, was passiert, wenn mehrere Motoren im Einsatz sind und diese sich treffen“, sagt Klumpp. Staus und Gegenverkehr sind offenbar nicht nur ein Problem auf den Straßen – auch im molekularen Schienenverkehr können sie den Ergebnissen aus Golm zufolge auftreten. Stefan Klumpp hat mit sei-

ben sich in den vergangenen Jahren mehr auf die Erforschung der Einzelmoleküle konzentriert. „Durch die vielen neuen Methoden zur Betrachtung von Einzelmolekülen haben sich spannende Fragen gestellt, und es wurden auch große Durchbrüche erzielt“, meint Stefan Klumpp. Doch man habe dabei ein bisschen vergessen, dass man es meist mit vielen Molekülen zu tun hat und andere Effekte zu berücksichtigen sind. Zum Problem des Gegenverkehrs auf der Schiene gibt es zum Beispiel bislang keine Experimente, lediglich Hinweise auf zusätzliche Wechselwirkungen.

Für Stefan Klumpp gehört die Untersuchung eines möglichen Gegenverkehrs zu den interessanten Fragestellungen, die er mit seinen Modellrechnungen beantworten will. Denn möglicherweise stecke dahinter eine Form der Selbstorganisation der



FOTO: NORBERT MICHALKE

GRAFIKEN: MPI FÜR KOLLOID- UND GRENZFLÄCHENFORSCHUNG - KLUMPP

Beispiel könnte man mit genetischen Methoden molekulare Motoren umbauen und so gezielt ihre Eigenschaften verändern“, sagt Klumpp. Anhand eines Modells könnte man sehen, welche Veränderung einen positiven Effekt erzielt und demzufolge erwünscht ist. Einen Zusammenhang zwischen einer bestimmten Eigenschaft und einer entsprechenden Änderung in der Proteinstruktur herzustellen scheint aber noch Zukunftsmusik zu sein. Stefan Klumpp kommt deshalb auf näherliegende Anwendungen zu sprechen. „Staus könnte man zum Beispiel verwenden, um Motoren gezielt zu verlangsamen“, sagt er. Zum Beispiel, wenn man einen Reaktionspartner zu einem bestimmten Ort transportieren möchte und dieser eine gewisse Zeit verweilen soll, damit die Reaktion auch tatsächlich abläuft.

Mit seinen Berechnungen ermittelt Stefan Klumpp, um welchen Faktor sich die Strecke verlängert, die ein solches Teilchen transportiert werden kann, wenn es von einem, zwei oder mehreren Motoren getragen wird. Bei mehreren Motoren bleiben immer noch Lastenträger übrig, wenn ein Motor abfällt – Schluss ist erst, wenn alle Motoren die Bindung zum Filament verloren haben. Zu diesen Berechnungen erhält Klumpp auch bald einen experimentellen Vergleich. Janina Beeg, eine Doktorandin aus Jena, arbeitet seit Dezember 2003 in Golm an genau dieser Fragestellung. Erste Ergebnisse erwarten die Theoretiker bald.

Für das Verständnis von biologischen Transportprozessen bilden theoretische Modellrechnungen eine wichtige Grundlage. Mit ihnen kann man ausprobieren, wie sich etwa

Stau und Gegenverkehr verhindern lassen. Für das gezielte Anwenden der Motoren in der Nanotechnologie könnten die beiden Effekte nämlich zum Problem werden. Beispielsweise, wenn man die Motoren benutzen will, um sie Kabel verlegen zu lassen und elektrische Schaltkreise zu bauen. In den winzigen Dimensionen, in denen man kaum noch mit optischer Lithographie arbeiten kann, könnte dies eine Alternative zur Nanostrukturierung von Materialien sein. Dies klingt zwar abenteuerlich, doch am Dresdner Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik wird unter Leitung von Jonathon Howard bereits erfolgreich daran gearbeitet (siehe Beitrag Seite 28ff.).

### STRUKTUREN, DIE SICH SELBST ORGANISIEREN

Molekulare Motoren könnten sogar noch viel mehr zur Selbstorganisation von Nanostrukturen beitragen. Zum Beispiel, indem ein Motor an zwei Filamente bindet. An dem einen läuft er entlang, das andere transportiert er. „Die bekannten Aster-Strukturen der Zellteilungsspindel werden auf diese Weise gebildet“, sagt Stefan Klumpp. Es scheint also auch möglich, dass die Motoren in gleicher Art und Weise zunächst ihre Schienen in paralleler Richtung verlegen und sie dann benutzen, um etwa Gegenverkehr aus dem Weg zu gehen. Andere Versuche zeigen, dass molekulare Motoren auch in der Lage sind, ein Molekül wie die DNA zu spannen. Dazu wird die DNA an einem Ende fixiert, das andere Ende bindet an ein Motormolekül. Läuft dieses los, nimmt es ein Ende mit – und es entstehen faszinierende Strukturen.

Von Zellen lässt sich also eine Menge lernen. Und wenn man schon nicht live zuschauen kann, wie molekulare Motoren arbeiten, dann helfen Simulationen. Mit diesen Modellen dringen Forscher wie Stefan Klumpp tief ein in die rätselhafte Welt der „biologischen Draisinen“ – und wer weiß, vielleicht lassen sie sich eines Tages doch nachbauen...

INA HELMS