



# Die Formelbändiger

Mit Köpfchen und Computer entwickeln Wissenschaftler neue Simulationsverfahren, um die Welt großer, beweglicher Moleküle besser zu verstehen.

Computersimulationen haben sich neben Theorie und Experiment längst als taugliches Forschungsinstrument etabliert. Soll jedoch molekulares Geschehen auf der Mikrometerskala und über längere Zeiträume simuliert werden, stoßen herkömmliche Methoden schnell an ihre Grenzen: Sie sind entweder nicht genau genug oder brauchen viel zu lange Rechenzeiten. Vor drei Jahren hat die Stiftung deshalb in einer ersten Ausschreibung der Förderinitiative „Neue konzeptionelle Ansätze zur Modellierung und Simulation komplexer Systeme“ fast vier Millionen Euro bewilligt für insgesamt 13 Vorhaben – darunter die drei nachfolgend vorgestellten. Bei den Projekten geht es um Computersimulationen von Biosystemen und sogenannter weicher Materie, zu der unter anderem Gele, Gummi und Kunststoffe zählen.

Im Gegensatz zum Roboter aus dem Sciencefiction-Filmklassiker „Nummer 5 lebt“ müssen sich die Rechner von Professor Dr. Helmut Grubmüller nicht um zu wenig Input sorgen. Grubmüller ist Direktor der Abteilung „Theoretische und computergestützte Biophysik“ am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen und bringt Licht in die Bewegung großer Biomoleküle, indem er Hochleistungsrechner mit geeigneten mathematischen Gleichungen und Daten füttert. So konnte er vor ein paar Jahren unter anderem klären, wie „der kleinste Motor der Welt“ funktioniert. Gemeint ist das Enzym F-ATPase. Es produziert Adenosintriphosphat (ATP), ein Molekül, das für die Energieversorgung in den Zellen aller Lebewesen sorgt. F-ATPase wird von elektrischen Spannungen an der Zellmembran in Gang gebracht und gehalten. Dabei dreht es sich, öffnet und schließt ATP-Molekülbausteine in taschenartigen Molekülteilen, um sie schließlich als komplett synthetisierte Moleküle wieder freizugeben. Helmut Grubmüller konnte das komplexe Geschehen in einer spektakulären Filmsequenz sichtbar machen. Der dafür erforderliche Rechenaufwand war allerdings gewaltig und selbst für einen schnellen Computer nicht leicht zu bewältigen: Fast zwei Jahre musste ein aus 120 Prozessoren bestehender Hochleistungsrechner für die F-ATPase-Simulation rechnen.

Dr. François Nédélec (Mitte) und sein Team (von links): Ioannis Legouras, Bachelor of Biology, Master of Informatics; Céline Pugieux, Master of Biotechnology; Ludovic Brun, Master of Biophysics. Sie haben sich auf dem Dach des EMBL in Heidelberg um ein Chromosomen-Modell aus Kieselsteinen versammelt: Der Prozess der Zellteilung steht im Zentrum ihres wissenschaftlichen Interesses.



Eine riesige Zahl an Rechenschritten ist notwendig, um die Bewegungen von Atomen in Proteinen zu simulieren. Selbst Hochleistungsrechner sind mit solchen Operationen bisweilen monatelang beschäftigt. In Göttingen will Professor Dr. Helmut Grubmüller (unten) gemeinsam mit seinem Team (oben, von links: Ulf Hensen und die Postdocs Ulrich Zachariae und Nicole Doelker) Verfahren entwickeln, die die Rechenzeiten deutlich verkürzen.

„Unser Ziel im Rahmen des Projekts der VolkswagenStiftung ist es, Strukturänderungen von Biomolekülen wie Proteinen und Nukleinsäuren bald mit weniger Rechenaufwand simulieren zu können“, erklärt Grubmüller. Dazu arbeitet er gemeinsam mit Professor Dr. Jeremy Smith, der ursprünglich an der Universität Heidelberg forschte und inzwischen zum Oakridge National Laboratory in Tennessee gewechselt ist, an der Verbesserung und geschickten Kombination etablierter Simulationsverfahren. Ein solches ist zum Beispiel die sogenannte Molekulardynamik-Methode. Dabei werden die Bewegungen aller Atome, deren Wechselwirkungen und Energiezustände berechnet. Weil aber zum Beispiel ein Protein aus Tausenden Atomen aufgebaut ist und die Bewegung jedes einzelnen Atoms zudem in drei Dimensionen – den sogenannten Freiheitsgraden – beschrieben werden muss, ergibt sich allein daraus eine riesige Zahl an Rechenschritten.

Diese Rechenoperationen wollen Grubmüller und Smith nun mit Hilfe eines Tricks bändigen. „Wir berücksichtigen nur einen Freiheitsgrad mit allen Details, und zwar jenen, der zur Gesamtbewegung aller Atome eines bestimmten Proteins am stärksten beiträgt“, erklärt Helmut Grubmüller. Die anderen Freiheitsgrade fassen die Forscher mit Hilfe eines statistischen Verfahrens, das auf der sogenannten Hauptkomponentenanalyse fußt, geschickt zusammen und lassen sie als gemeinsame Größe in die Berechnungen einfließen. Die gewählte Vereinfachung sei zunächst nicht mehr als eine „vernünftige Annahme“, sagt Grubmüller und betont: „Wir müssen erst noch sehen, wie weit wir damit kommen.“ Erste Berechnungen für ein Peptid, eine Art kleines Protein, haben bereits gut funktioniert: Die erforderliche Rechenzeit ließ sich drastisch verkürzen – von ein paar Wochen auf jetzt nur noch wenige Minuten.

Die Simulation komplexer Strukturwandlungen von Biomolekülen steht auch auf der Tagesordnung von Dr. François Nédélec und seinem Team vom Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. „Wir möchten mit Hilfe solcher Simulationen unter anderem verstehen, wie und warum Zellteilung funktioniert“, sagt der Mathematiker und Biophysiker. Auf diese Weise könne man künftig vielleicht sogar den Mechanismen von Krebserkrankungen auf die Spur kommen. Deren Charakteristikum ist, dass sich Zellen unkontrolliert und übermäßig teilen. Nédélec hat vor allem sogenannte Mikrotubuli im Visier – Proteinfasern, die unter anderem im Verbund mit Chromosomen und anderen Proteinen dafür sorgen, dass Erbinformationen gleichmäßig auf zwei sich neu bildende Zellen verteilt werden. Das Faszinierende dieser „Spindel“: Von außen betrachtet scheint sie sich selbst dann nicht zu regen, wenn sie während der Zellteilung auf Hochtouren läuft. „Dabei ist ihre Struktur hochdynamisch“, betont Nédélec und erklärt: „In der Spindel schrumpfen, verschwinden und entstehen ständig neue Mikrotubuli, mitunter sogar innerhalb weniger Minuten.“ So bleibe die Spindel zwar äußerlich stabil, entwickle jedoch zugleich eine Art Kräftegleichgewicht. Dies sei offenbar notwendig, damit die Chromosomen in den beiden entstehenden Zellen präzise positioniert werden können.

Auf dem Monitor bietet die Computersimulation solcher Prozesse in jedem Fall ästhetisch ansprechende Bilder: Die Mikrotubuli erscheinen als farbig leuchtende Stäbchen, die länger werden und wieder kürzer und schließlich ganz verschwinden; wieder länger werden, kürzer und erneut verschwinden. Das Ganze erinnert an die Himmelsbilder eines Silvesterfeuerwerkes. Doch bevor sich Wissenschaftler hier einem bewundernden „Ahh“ hingeben, prüfen sie natürlich zunächst, ob die Simulation die Wirklichkeit auch tatsächlich gut beschreibt. Dazu vergleicht Nédélec die Ergebnisse mit experimentellen Befunden aus Versuchen an Hefezellen, Krallenfroscheiern und Embryozellen des Wurms „*caenorhabditis elegans*“. „Wir haben bereits vielversprechende Übereinstimmungen gefunden und sind sicher, mit unserer Methode auf dem richtigen Weg zu sein“, kommentiert er die Ergebnisse. Zurzeit arbeitet Nédélec daran, die Simulationssoftware noch zu vereinfachen, indem er geeignete Gleichungssysteme wie Legobausteine zu ganzen Simulationsprogrammen zusammensetzt.

Ein drittes Beispiel für das große Potenzial von Computersimulationen ist ganz anderer Natur. Dabei geht es vor allem um einen Chip, der wie die SIM-Karte eines Handys aussieht. Statt von Leiterbahnen ist er indes von Miniaturkanälen durchzogen, durch die Flüssigkeiten strömen. „*Lab on a chip*“ heißt diese noch junge Technologie: das Chemielabor auf einem Chip. Mit diesen Chips können unter anderem Substanzgemische bei der chemischen Synthese auf den Gehalt des gewünschten Produktes untersucht oder DNA-Stränge analysiert werden. Da hier im Vergleich zu gängigen Analysemethoden nur geringe Substanzmengen durchgeschleust werden müssen, lässt sich mit der Lab-on-a-chip-Technologie viel Zeit, Material und Geld sparen. „Das ist zurzeit eine ganz heiße Sache“, betont Professorin Dr. Friederike Schmid von der Universität Bielefeld. Ihr Ziel ist es, mit mathematisch-physikalischen Methoden



Die Computersimulation von Zellteilungsprozessen als ästhetisch ansprechendes „Feuerwerk“ von Mikrotubuli: Dr. François Nédélec erläutert vor einem projizierten Simulationsergebnis die zugrundeliegenden Experimente mit Embryozellen eines Wurms.



Ioannis Legouras aus dem Forscherteam von François Nédélec in einem Arbeitsraum des Europäischen Laboratoriums für Molekularbiologie (EMBL) in Heidelberg. Er betrachtet gerade unter dem Lasermikroskop eine Hefezellenkultur. Die Ergebnisse solcher Visualisierungen dienen als Vergleich für die gerechneten Simulationen.



Keine Kaffeepause vor Publikum, sondern Gruppenbild mit Symbolcharakter: Am Simulationsprogramm ESPResSo arbeiten neben Privatdozent Dr. Christian Holm (vorn) auch mit (von links): Dr. Qiao Baofu, Olaf Lenz, Dr. Marcello Sega, Mehmet Süzen, Dr. Jochen Schmidt, Dr. Joan Josep Cerdà, Kai Grass.

zu beschreiben, was genau in den winzigen Kanälen der Laborchips passiert, wenn wässrige Lösungen von DNA- oder Polymermolekülen, den Grundbausteinen aller Kunststoffe, hindurchströmen.

„Für solche komplexen Systeme gibt es zurzeit nur wenige taugliche Simulationsmethoden“, erläutert die Physikerin. Allein die Hydrodynamik sei keinesfalls trivial. „Ein Wassermolekül besteht zwar nur aus drei Atomen, doch schon aus der Wechselwirkung mit den anderen Wassermolekülen ergibt sich ein sehr komplexes Geschehen.“ Auch die Polymermoleküle hätten es in sich, da sie elektrische Teilladungen tragen und deshalb auch elektrostatisch mit anderen Molekülen wechselwirkten. Und dies nicht nur mit den jeweiligen Nachbarpartikeln, sondern auch mit Molekülen in viel größerer Entfernung. „Gerade diese lang reichenden Wechselwirkungen erhöhen den Rechenaufwand um ein Vielfaches“, beschreibt Schmid ein wesentliches Problem solcher Simulationen. Und schließlich muss auch der Einfluss der Kanalwände auf die Strömung berücksichtigt werden. Er ist zwar für sich betrachtet eher schwach und wird deshalb in Simulationen für Windkanäle oder größere Flüssigkeitsströme stets vernachlässigt. In den winzigen Kanälen hingegen wirkt er sich wegen des großen Verhältnisses von Wandfläche zu Flüssigkeitsvolumen spürbar aus.

Schmid arbeitet mit einem vereinfachten Simulationsverfahren, das „Dissipative Teilchendynamik“ heißt und mit dem sie jeweils rund dreißig Wasserteilchen zu größeren künstlichen Teilchen mit den entsprechenden makroskopischen Eigenschaften zusammenfassen kann. Im Rahmen des durch die VolkswagenStiftung geförderten Projektes sollen aber auch andere bereits etablierte Methoden auf ihre Tauglichkeit für Lab-on-a-chip-Simulationen geprüft werden. Die Forscherin hofft, dass eine Kombination der Methoden schließlich zum Erfolg führt, und hat sich mit zwei Experten auf diesem Gebiet zusammengetan: Dr. Burkhard Dünweg vom Max-Planck-Institut für Polymerforschung in Mainz und Dr. Christian Holm vom „Frankfurt Institute for Advanced Studies“ (FIAS).

## Fellowships für junge Forscherinnen und Forscher

Im Rahmen ihrer Förderinitiative „Neue konzeptionelle Ansätze zur Modellierung und Simulation komplexer Systeme“ hält die VolkswagenStiftung seit dem Jahr 2007 ein neues Förderangebot bereit für junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, die sich mit der theoretischen Beschreibung, Modellbildung und Computersimulation komplexer Systeme befassen und die bereits herausragende

Leistungen auf diesem Gebiet nachweisen können. Die Fellowships „Computational Sciences“ ermöglichen solchen Nachwuchskräften die Realisierung selbst initiierten Forschungsprojekte. In erster Linie sind Postdoktoranden und Postdoktorandinnen kurz nach der Promotion angesprochen. Die aktuellen Termine zur Antragstellung sind auf der Website der Stiftung zu finden.

Dünweg kennt sich mit der Simulation von Strömungen bestens aus und favorisiert eine Methode, die genauer ist als die Hydrodynamiksimulationen großer Gewässer und einfacher als eine detailgetreue Simulation auf atomarer Basis: die Lattice-Boltzmann-Methode. „Dabei berechnen wir nicht die Bewegung der einzelnen Lösungsmittelmoleküle, sondern legen sie örtlich auf ein Gitter fest und beschreiben dann die Wechselwirkungen dieses Gitters mit den beweglichen Polymer- oder Biomolekülen“, erklärt Ulf Schiller, der als Dünwegs Doktorand die Arbeit vorantreibt, die vereinfachende Strategie. Die Lattice-Boltzmann-Methode gebe es zwar schon seit rund zwanzig Jahren, doch würden erstmals auch die Wechselwirkungen der Flüssigkeit systematisch und detailgetreu modelliert.

Der dritte Wissenschaftler im Bunde, FIAS-Forscher Christian Holm, ist ein herausragender Experte, wenn es darum geht, die Bewegungen elektrisch geladener Bio- oder Polymermoleküle zu simulieren. Seine Frankfurter Arbeitsgruppe hat schon vor einigen Jahren ein geeignetes Simulationsprogramm entwickelt, in das auch Friederike Schmid und Burkhard Dünweg ihre neuen Erkenntnisse und Algorithmen fleißig einspeisen. Das aufgeweckte Programm trägt den Namen „ESPResSo“ (Extensible Simulation Package for Research on Soft matter) und ist für alle Wissenschaftler kostenlos zugänglich (<http://www.espresso.de>).

Nach Holms Bekunden wird inzwischen häufig und weltweit auf ESPResSo zurückgegriffen. „Wir hoffen natürlich, dass andere Forscherinnen und Forscher das Programm nicht nur nutzen, sondern zudem Verbesserungsvorschläge einbringen, denn dann können wir alle noch schneller unsere wissenschaftlichen Ziele erreichen“, betont der Frankfurter Physiker. Ziel sei es dabei nicht nur, das molekulare Geschehen in den Laborchips besser zu verstehen, sondern mit diesen Erkenntnissen später einmal besonders pfiffige Kanalsysteme für Laborchips entwerfen zu können. Bevor jedoch erste Chips auf Simulationsbasis kreiert werden, wird es nach Schätzungen des Forscherteams noch ein paar Jahre dauern.

Alle drei vorgestellten Projekte belegen eindrucksvoll die zunehmende Bedeutung von Computersimulationen für die Wissenschaft. Und weil die VolkswagenStiftung allein in ihrer ersten Ausschreibung insgesamt 13 solcher Projekte fördert, darf wohl davon ausgegangen werden, dass auch weiterhin die Rechner im Dienste der Forschung heiß laufen – umso mehr, als jetzt mit einer zweiten Ausschreibungsrunde im Jahr 2007 das Thema „Computersimulationen von Biosystemen und komplexer weicher Materie“ noch einmal aufgegriffen wurde. Vielleicht lassen sich schließlich sogar Filmemacher von dem Thema inspirieren und bringen eine Neuauflage von „Nummer 5 lebt“ heraus. In der Hauptrolle dann allerdings ein Rechner, den statt Faktenhunger vermutlich eher die Urlaubssehnsucht plagt.

Andrea Hoferichter

Die Mannschaft um Dr. Christian Holm simuliert die Bewegung elektrisch geladener Bio- oder Polymermoleküle mittels eines selbst entwickelten Programms, das auch von externen Wissenschaftlern genutzt werden kann. Die Darstellung auf dem Monitor zeigt einen durch elektrische Potenzialdifferenz in Bewegung gesetzten DNA-Strang, der eine Nanopore durchwandert.

