

FOTOS: MPI FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK/PIELLETIER

Vier Schritte der mitotischen Zellteilung: Interphase - Prometaphase - Metaphase - Anaphase (von links). Auf diesen Fluoreszenzaufnahmen erscheinen die Mikrotubuli grün, die DNA blau. Man erkennt, wie sich die Chromosomen in der Zellteilungsebene anordnen und dann durch die Zellteilungsspindel (die Mikrotubuli) zu den Zellpolen gezogen werden.

# Kollektivarbeit im Nanokosmos

„Gemeinsam sind wir stark!“ – Das gilt auch für molekulare Motoren, denn Bewegung entsteht, wo viele von ihnen zusammenwirken. Dass das nicht immer gleichmäßig vonstatten geht, sondern mit großen Überraschungen verbunden ist, zeigt **FRANK JÜLICHER** am **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PHYSIK KOMPLEXER SYSTEME**. Und seine Kollegen **JONATHON HOWARD** und **STEFAN DIEZ** am ebenfalls in Dresden beheimateten **MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK** setzen die Erkenntnisse um in geniale Nanomaschinen.

**E**s sind wahrscheinlich die kleinsten Filmschauspieler der Welt: Im obersten Stockwerk des Max-Planck-Instituts für molekulare Zellbiologie und Genetik, hoch über den Dächern von Dresden, drehen Forscher Filme mit molekularen Motoren. Über den Monitor wandern leuchtende Punkte und Stäbchen, manchmal kreuz und quer, manchmal gleichmäßig schräg übers Bild, mitunter auch auf farbigen Bahnen im Kreis oder auf komplizierten Kurven. Natürlich drehen Jonathon Howard, einer der Institutsdirektoren, und seine Mitarbeiter diese Filme nicht zum Vergnügen. Der australische Biophysiker will gemeinsam mit seinem Team herausfinden, welche Kräfte die kleinen Maschinen ausüben und wie man sie praktisch nutzen kann. Dazu haben die Forscher fluoreszierende Etiketten an den Motoren angebracht und können sie nun als leuchtende Punkte unter dem Mikroskop bei der Arbeit beobachten. Und die ist schwer – im wahrsten Sinne des Wortes. „Molekulare Motoren sind wie Ameisen“, sagt Howard. „Sie können ein Vielfa-

ches ihres Eigengewichts transportieren. Ein Kinesinmotor ist vielleicht nur einen Nanometer (millionstel Millimeter) groß, aber er transportiert Dinge, die ein oder gar zehn Mikrometer groß sind, also tausendmal größer als das Molekül selbst.“ So befestigten die Wissenschaftler beispielsweise an einzelnen Motoren kleine Glasperlen, die sie dann mithilfe von Laserstrahlen in einer optischen Falle festhielten. Auf diese Weise konnten sie beobachten, wie die ausgeübte Kraft die Bewegung der Motoren beeinflusste – einer der Bausteine zu ihrem Verständnis. Heute weiß man immerhin, dass ein einzelner Motor etwa ein Piconewton (ein billionstel Newton) an Kraft erzeugt. Bewegung und Kraft sind in der Natur allgegenwärtig, im Großen wie im Kleinen, im Bewussten wie im Unbewussten. Trotzdem lagen ihre Ursprünge bis vor kurzem noch weitgehend im Dunkeln. Man hatte lediglich untersucht, wie die Muskeln funktionieren, der Rest war noch unbekannt. Erst seit wenigen Jahren gehen Forscher der Frage

nach, wie winzigste Moleküle im Nanomaßstab es schaffen, makroskopische Bewegungen hervorzurufen. Wie erzeugt ein Spermium die kraftvollen Schläge seiner Geißel, mit denen es in der Lage ist, die Eizelle zu erreichen? Warum können Pantoffeltierchen mit hoher Geschwindigkeit durchs Wasser schwimmen? Wie schafft es eine Fliege, ihre Flügel hundertfach pro Sekunde auf und ab zu bewegen, damit sie sich in der Luft halten kann? Wie spannt der Sportler seine Muskeln?

## AUF DER SUCHE NACH DEM PRINZIP

Klar ist heute, dass Auslöser für derartige Bewegungen das Zusammenwirken vieler molekularer Motoren ist – etwa beim Zusammenziehen eines Muskels (MAXPLANCKFORSCHUNG 2/2001, Seite 48 ff.). Frank Jülicher, Direktor am Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme in Dresden, erforscht gemeinsam mit den Experimentatoren um Jonathon Howard, wie sich aus den winzigen molekularen Umsetzungen am Ende spürbare, makroskopische Bewegungen ergeben. Der 39-jährige Phy-

sikprofessor ist Theoretiker, und deshalb interessiert er sich in erster Linie für die übergeordneten Prinzipien, die hinter den Phänomenen stecken.

Das gilt auch für die Krafterzeugung der Nanomaschinen: „Die Kraft entsteht nicht im Motor allein, sondern immer aus einer subtilen Wechselwirkung zwischen Motor und Filament, das wie eine Art Gleis wirkt. Der Motor allein kann keine Kraft erzeugen. Auch die Richtung der Kraft wird vom Filament bestimmt, nicht vom Motor.“ So wandern die meisten Motoren auf ihrer Unterlage normalerweise immer in dieselbe Richtung. Und gerade diese Eigenschaft hat Jülicher und seinen Mitarbeitern zu einer grandiosen Entdeckung verholfen, die grundlegende Erklärungsmuster für viele biologische Phänomene liefert. Die Wissen-

schaftler sagten voraus, dass es beim Zusammenwirken vieler gleichartiger Motoren unter bestimmten Bedingungen zu so genannten dynamischen Instabilitäten kommen sollte, die das Verhalten des Ensembles von einem Augenblick auf den anderen radikal umkehren, ohne dass sich die Eigenschaften der Motoren selbst ändern. Etwas Ähnliches passiert beispielsweise bei physikalischen Phasenübergängen; auch dort kommt kollektives Verhalten zum Tragen. „Flüssiges Wasser wird plötzlich zu Eis“, erläutert Frank Jülicher die Parallelen, „aber wenn ich mir das auf der Ebene der einzelnen Wassermoleküle anschau, sehe ich kaum einen Unterschied. Die Wechselwirkung mit den Nachbarn ändert sich nur wenig, aber das gesamte System ändert seine Eigenschaften total.“

Der Beweis, dass die theoretische Vorhersage stimmte, gelang im Experiment: Man brachte Aktinfilamente auf eine geriffelte Unterlage, auf der Myosinmotoren befestigt waren. Wie ein Laufband können diese die Filamente vorwärtsschieben. Nun beeinflusste man die Anordnung durch elektrische Felder. Normalerweise können die Motoren die Filamente nur entlang der Rillen bewegen. Unter bestimmten Bedingungen aber kehrte sich ihre kollektive Bewegungsrichtung spontan um. „Es handelt sich um ein nichtlineares Phänomen“, so Jülicher, „ein Motor bewegt sich gerade noch vorwärts – und gleich darauf bewegt er sich rückwärts. Dazwischen ist ein Sprung.“

Derartiges kollektives Verhalten entsteht, weil sich an diesem Punkt



Frank Jülicher (Mitte) im Gespräch mit zwei Mitarbeitern am Max-Planck-Institut für Physik komplexer Systeme in Dresden.

FOTO: MPI FÜR PHYSIK KOMPLEXER SYSTEME/IGNEISE



Jonathon Howard vom Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik in Dresden beobachtet den Zellverkehr am Mikroskop.

FOTO: MPI FÜR MOLEKULARE ZELLBIOLOGIE UND GENETIK/FRISCH

sowohl die Geschwindigkeit als auch die Bindungswahrscheinlichkeit der einzelnen Motoren plötzlich ändern. So kommt es zu einer Art Lawine, bei der die Motoren sich gegenseitig in ihrem Verhalten mitreißen. Wenn ausreichend viele von ihnen zusammenarbeiten, entstehen auf diese Weise Oszillationen, also ein regelmäßiger Wechsel zwischen den beiden Zuständen. So schlägt auch eine Fliege mit ihren Flügeln – die Auf- und Abbewegung ist aller Wahrscheinlichkeit nach eine solche oszillierende Instabilität.

**WIE DAS SCHWIMMEN IN EINEM SIRUP**

In der Praxis erklärt das Auftreten von Oszillationen beispielsweise auch, warum der Schwanz (*Flagellum*) eines Spermiums, der aus Mikrotubuli mit regelmäßig dazwischengeschalteten Motoren besteht, periodisch schlagende Bewegungen ausführt: Die Motoren können keine konstante Geschwindigkeit haben, denn sie sind zwischen den Mikrotubuli nicht beliebig verschiebbar. Wenn viele in dieselbe Richtung wandern, verbiegt sich das Flagellum, bis sich die Bewegung abrupt umkehrt. Jülicher, der Theoretiker, erklärt dies so: „Eine Lösung der physikalischen Gleichungen gibt es nur im Ruhezustand oder unter der Bedingung, dass eine dynamische Instabilität auftritt. Die Oszillation ist die einzige Möglichkeit dafür.“

Das gleiche Schema liegt der Bewegung der Haare eines Pantoffeltierchens zu Grunde. Der Einzeller besitzt einen dichten Pelz von Cilien, die im Wasser in eine Richtung schlagen; dann ziehen sie sich wieder zurück und schlagen erneut in dieselbe Richtung. „Ein menschlicher Schwimmer funktioniert ganz anders“, sagt Jülicher, „er bewegt sich vor allem durch Zurückschieben des Wassers voran. Bei den winzigen Maßstäben der Pantoffeltierchen hingegen wirken nur viskose Kräfte. Für einen Menschen würde sich das anfühlen, als ob er in einem zähflüssigen Sirup schwimmen würde. Er käme nur schwer vorwärts. Das Aus-

nutzen der viskosen Reibungskräfte hingegen befähigt die Pantoffeltierchen, sogar verhältnismäßig schnell zu schwimmen.“

Besonders interessant wird es, wenn man die komplizierten Verhaltensmuster der Ensembles auf das Hörsystem anwendet. Dort, so glauben Frank Jülicher und seine Kollegen, dienen sie dazu, die erstaunlichen Eigenschaften des Gehörs hervorzuheben. Denn dieses Sinnesorgan besitzt herausragende Fähigkeiten der Schallwahrnehmung. Es ist in der Lage, Schall über einen Bereich von sechs Größenordnungen in der Lautstärke wahrzunehmen. Die Trennung zwischen den Frequenzen ist hervorragend, und das Ohr kann außerdem sehr schwache Schallsignale empfangen, die kaum über dem natürlichen Rauschen liegen. „Diese

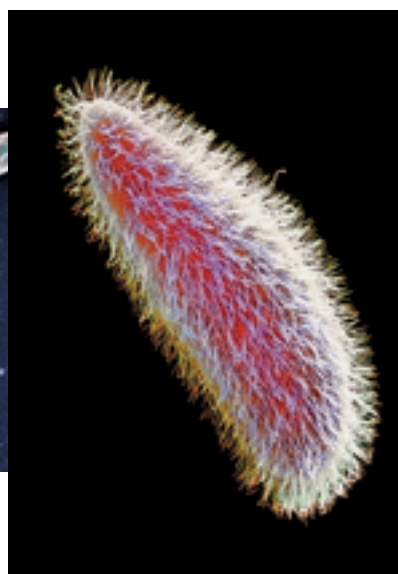


Eigenschaften lassen sich eigentlich nur durch aktive nichtlineare Verstärkungsmechanismen erklären“, meint Jülicher. Besonders genau kennen die Forscher die Vorgänge im Ohr des Froschs: In der Schnecke des Innenohrs, der *Cochlea*, sitzen Tausende von Sinneszellen, die auf die Wahrnehmung von Schall spezialisiert sind. Sie haben kleine Härchen, die Aktinfilamente enthalten und beim Eintreffen eines Schallsignals zu schwingen beginnen. Frank Jülicher und seinen Kollegen gelang es zu zeigen, dass molekulare Motoren diese Härchen zum Schwingen bringen – und zwar in zweierlei Hinsicht: in spontanen und in passiven

Ein Grundprinzip für unterschiedliche Organismen: Ob bei Spermienzellen (links), Pantoffeltierchen (Mitte) oder Fliegen (rechts) – der Vortriebsmechanismus beruht nach Untersuchungen der Biophysiker auf so genannten dynamischen Instabilitäten.

Schwingungen. Letztere entstehen durch das Eintreffen des Schalls von außen; aber entscheidend für das Funktionieren des Froschohrs sind die spontanen Oszillationen. Sie werden vom System aus sich heraus erzeugt, nicht von außen angestoßen. „Man kann sich einen passiven Oszillator vorstellen wie eine Saite im Klavier, die nur eine Weile schwingt, wenn man sie anstößt“, erklärt Jülicher. „Spontane Schwingungen hingegen brauchen dieses Anstoßen nicht. Das Ohr erzeugt selbst Vibrationen, die als aktive Verstärker wirken.“

Auch bei vielen anderen Tieren dienen aktive Schwingungen der Schallwahrnehmung. Dass es sie



FOTOS: SCIENCE PHOTO LIBRARY

gibt, weiß man schon relativ lange. Und es gelingt heute ohne weiteres, sie bei Wirbeltieren als sehr schwache Schallwellen zu messen, die selbst bei völliger Stille aus dem Ohr herausdringen. Wenn nun der spontane Oszillator durch ein Schallsignal von außen angeregt wird, zeigt er nichtlineares Verhalten – im Gegensatz zu einer Saite. Sie kann nur mitvibrieren, wenn sie angeregt wird. Die spontanen Oszillatoren hingegen können das Schallsignal zusätzlich verstärken. Der amerikanische Ingenieur Edwin Howard Armstrong nutzte diesen Effekt aus, um bereits 1912

einen nichtlinearen Verstärker für Radios zu bauen. Das Prinzip setzte sich in der Folge technisch nicht durch, ist aber bis heute bekannt unter dem Namen „heterodynes Prinzip“.

Die Fähigkeit mancher Systeme, sich aufzuschaukeln und plötzlich ein völlig neues Verhalten zu zeigen, birgt andererseits eine große Gefahr: Das System kann völlig außer Kontrolle geraten. Gerade beim Ohr ist dies nicht erwünscht; die Sinneswahrnehmungen sollen gewisse Grenzen nicht überschreiten. Um ein derartiges System zu bändigen, sind Rückkopplungsmechanismen nötig, die allzu große Abweichungen immer wieder dämpfen und das System herunterregeln. Im Hörorgan könnten Jülicher zufolge diese Aufgabe Kalzium-Ionenkanäle übernehmen,



die in engem Zusammenwirken mit den molekularen Motoren die Abstimmung des Gesamtsystems besorgen. Die Hoffnung, dass diese Erkenntnisse eines Tages auch hörbehinderten Menschen zu Gute kommen werden, ist nach seiner Ansicht berechtigt. Aber, so glaubt der Max-Planck-Forscher, das wird noch etliche Jahre dauern.

Das Gleiche gilt auch für die erstaunlichen Zukunftspläne, die Jonathan Howard und seine Mitarbeiter hegen: „Die Erfolge der jüngsten Zeit legen es nahe, dass man biomolekulare Maschinen auch als technische Nanomaschinen einsetzen kann“, begeistert sich der 47-Jährige. „Sie könnten beispielsweise als winzige Roboter in molekularen Fabriken arbeiten, wo sie mithilfe, komplizierte Strukturen aufzu-

bauen.“ In lebenden Zellen dienen die winzigen Arbeitspferde dazu, zelluläre Bestandteile wie Proteine, Mitochondrien und Chromosomen hin und her zu transportieren. Aber nicht nur im komplexen Gefüge der Zelle funktionieren sie, sondern auch außerhalb. So hat man sie, wie oben erwähnt, am Max-Planck-Institut für molekulare Zellbiologie und Genetik bereits kleine Glaskügelchen transportieren lassen und mit ihrer Hilfe DNA-Stränge auseinandergezogen. Die Pläne gehen aber weit darüber hinaus: Die molekularen Helfer sollen Netzwerke aus Leiterbahnen und Transistoren für elektronische Schaltkreise im Nanoformat bauen, oder sie sollen in selbstorganisierten Strukturen patrouillieren und diese, falls nötig, reparieren.

**20 MILLIARDEN MOTOREN FÜR EINEN US-CENT**

Damit beschreiten die Dresdener Forscher einen Weg, der zwar weltweit seit Jahren als Vision beschworen wird, aber bisher aus Mangel an praktischen Möglichkeiten reine Theorie geblieben ist: Sie versuchen, Nanostrukturen von der molekularen Ebene her aufzubauen – bottom-up –, und nicht aus makroskopischen Strukturen herunter zu verkleinern – top-down –, wie das bis heute geschieht. Wenn es gelingt, mit molekularen Motoren Maschinen im Nanoformat herzustellen, wäre das wesentlich einfacher und sinnvoller als die heutige Vorgehensweise, bei der in einer Vielzahl mühsamer Fertigungsschritte unter dem Mikroskop auf Halbleiterschichten Strukturen eingegraben, aufgedampft oder geätzt werden.

„Unsere Idee ist wirklich aufregend, denn die molekularen Maschinen haben eine ganze Reihe von Vorteilen“, sagt Gruppenleiter Stefan Diez. Sie sind robust und winzig klein, weshalb sie hervorragend parallel arbeiten können; sie lassen sich einfach herstellen und gentechnisch modifizieren. Und: „Sie sind extrem kostengünstig. Man erhält zum Beispiel heute bei kommerziellen Anbietern 20 Milliarden Kinesinmotoren

schon zum Preis von einem US-Cent. Wenn die Produktionsmenge steigt, wird das noch billiger.“ Außerdem haben die molekularen Motoren eine hohe Effizienz bei der Energieumwandlung, weil sie chemische Energie ohne Umwege über Wärme oder Strom in Bewegung umsetzen.

Alles in allem berauschende Aussichten: Molekulare Sortiermaschinen ließen sich erzeugen, aber auch mehrdimensionale DNA-Schaltkreise, die dadurch entstehen, dass das Genmaterial nach Wunsch geformt und dann metallisiert wird. Zurzeit arbeiten die CBG-Forscher daran, die Grundlagen für eine molekulare Fabrik zu entwickeln: Wie kann beispielsweise ein Filament am Punkt A eine Last aufnehmen, sie auf dem Laufband der Motoren zu einem Punkt B bringen und dort wieder abladen? Die Forscher erproben zur zeitlichen und räumlichen Kontrolle der kleinen Lastenträger Veränderungen der Oberfläche, chemische, elektrische, magnetische und optische Einflüsse und Kombinationen dieser Methoden. Und sie untersuchen, wie man Lasten auf- und ablädt.

Ein Problem konnten die Wissenschaftler bisher aber noch nicht lösen: Wie können molekulare Motoren außerhalb ihrer gewohnten flüssigen Umgebung arbeiten? Hier ist Träumen noch erlaubt: Vielleicht könnte man entsprechend stabile Motoren aus Halobakterien isolieren, die Temperaturen bis 112 Grad Celsius und hohe Salzkonzentrationen aushalten? Oder könnte man die bekannten Motoren gentechnisch so verändern, dass sie auch auf dem Trockenen arbeiten? Als Fernziel erhoffen sich die Dresdener Forscher, die Designprinzipien der natürlichen Maschinen so genau zu kennen, dass sie nach ihrem Vorbild künstliche molekulare Motoren bauen könnten, die allen Ansprüchen genügen. Die nötige Energie könnten sie zum Beispiel aus der Oberfläche aufnehmen, über die sie laufen. Bisher ist das noch Zukunftsmusik, aber der Weg scheint bereits vorgezeichnet.

BRIGITTE RÖTHLEIN