

Proteindynamik-Simulationen

Molekulare Nanomaschinen unter der Lupe

BERT L. DE GROOT | RAINER A. BÖCKMANN | HELMUT GRUBMÜLLER

Proteine steuern und verrichten praktisch alle Prozesse im Körper. Man kann sie mit gutem Recht als biochemische Nanomaschinen der Zelle bezeichnen. Aber wie funktionieren sie? Was macht sie so erstaunlich effizient? Computersimulationen ermöglichen neue, überraschende Einblicke.

Proteine sind nanotechnische Wunderwerke, hervorgegangen aus einer jahrmilliardenlangen Evolution. Sie sind nicht einfach auf zufällige Weise verknäulte Polymere, sondern besitzen eine auf atomarer Ebene präzise definierte dreidimensionale Struktur (Abbildung 1 und „Proteinstruktur“ auf S. 76). Wie bei Maschinen aus Menschenhand sind es erst die Bewegungen der Proteine, die letztlich ihre Funktion bewirken. Daher ist die interne Proteindynamik äußerst fein abgestimmt. In vielen Fällen kommt es bei Proteinen sogar auf die Bewegung einzelner Atome an – die Natur zeigt uns hier die Grenze der Miniaturisierung auf. Das hat auch zur Folge, dass eine Reihe von Erbkrankheiten durch wenige Atome verursacht wird, die in einem bestimmten Protein an entscheidender Stelle fehlen. Manchmal ist es sogar nur ein einziges Atom.

Die über die Zeit gemittelte Struktur von Proteinen lässt sich in vielen Fällen mit atomarer Auflösung vermessen. Die oft sehr schnellen Bewegungen eines Proteins auf atomarer Ebene sind dagegen experimentell äußerst schwer zugänglich (siehe auch Physik in unserer Zeit 2004, 35(6), 274). Diese Lücke kann die Computersimulation der Proteindynamik schließen. Allerdings enthalten Proteinsysteme oft viele 100 000 Atome. Erst moderne Höchstleistungs-Parallelcomputer und ausgeklügelte numerische Methoden erlauben es, solche Bewegungen mit hinreichender Genauigkeit zu berechnen.

Molekulardynamik-Simulationen sind ein wichtiges Werkzeug der computergestützten molekularen Biophysik. Mit Hilfe dieser Methode und in enger Zusammenarbeit mit vielen experimentellen Arbeitsgruppen beginnen wir, uns einen Traum zu erfüllen – den Traum, auch komplexe Lebensprozesse auf der Grundlage der bekannten physikalischen Gesetze zu verstehen. Diese Herangehensweise wol-

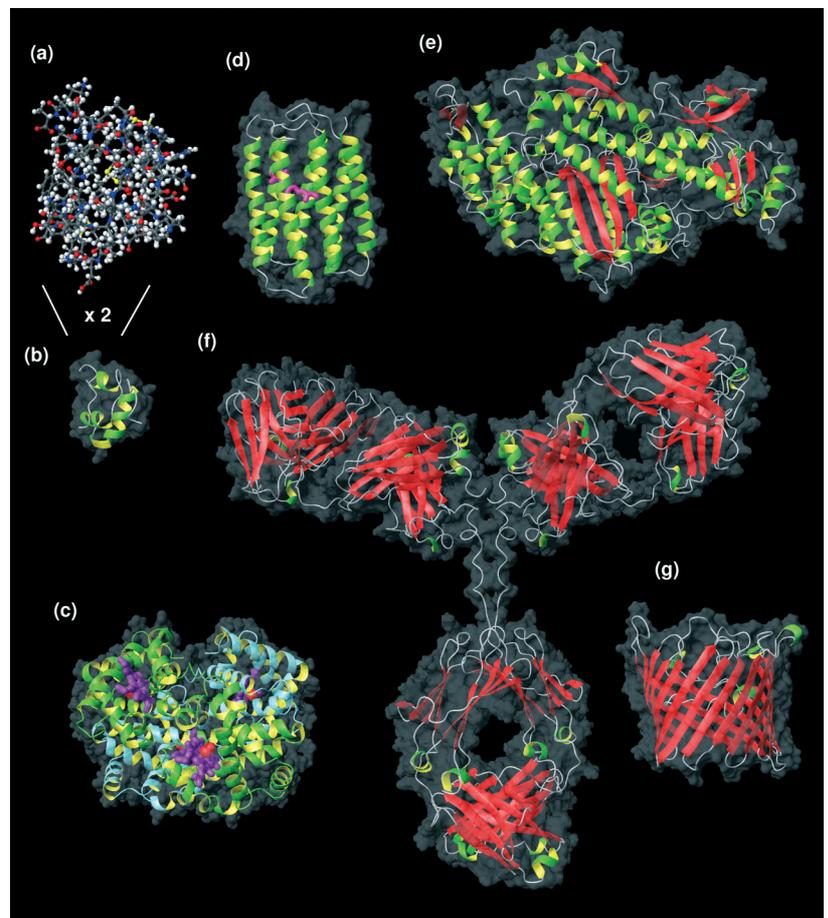
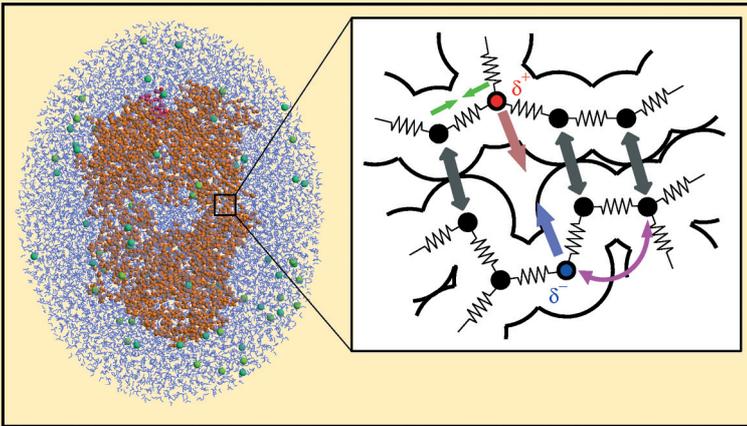


Abb. 1 Beispiele sind das Hormon Insulin in atomarer (a) und vereinfachter Bänderdarstellung (b), der Sauerstofftransporter Hämoglobin (c), die lichtgetriebene „Protonenpumpe“ Bakteriorhodopsin (d) bewirkt in Bakterien Photosynthese, ein Teil des molekularen Linearmotors Myosin (e), ein Antikörper (f) als molekularer Sensor zur Erkennung einzelner Moleküle, der molekulare Filter Porin (g) gehört zu den Membranproteinen.

len wir im Folgenden mit zwei faszinierenden Beispielen illustrieren. Im ersten werden wir die Funktionsmechanismen eines molekularen Motors, der F-ATP-Synthase, genauer betrachten. Im zweiten Beispiel wenden wir uns einem Wasserkanalprotein zu, das in vielen Zellmembranen als sehr effizienter Wasserfilter dient. Zunächst wollen wir die Methode der Molekulardynamik-Simulation erläutern, die diese tiefen Einblicke erlaubt.

ABB. 2 | PRINZIP DER MOLEKULARDYNAMIK-SIMULATION



Links: Typisches Simulationssystem, bestehend aus Protein (rot), gelöst in Wasser (blau) mit Natrium- und Chloridionen (blau und grün). Rechts: einige Kräfte (siehe Text), die die Bewegung der einzelnen Atome des Simulationssystems bestimmen und daher in Molekulardynamik-Simulationen berücksichtigt werden.

Prinzip der Molekulardynamik-Simulationen

In einem makromolekularen System wirken interatomare Kräfte unterschiedlichen Typs. Das zeigt das Beispiel des in Abbildung 2 links dargestellten Proteins (rot) in wässriger Umgebung (blau). Die blauen und grünen Kugeln stellen hier gelöste Salzionen dar. Chemische Bindungskräfte, symbolisiert durch Federn, zwingen gebundene Atome in ihren

Gleichgewichtsabstand (grüne Pfeile) oder in Gleichgewichtswinkel (violett). Die quantenmechanisch bedingte Pauli-Abstoßung (graue Pfeile) verhindert, dass sich Atome durchdringen. Langreichweitige Kräfte schließlich, besonders elektrostatische Kräfte (rot, blau) zwischen den zahlreichen partiell geladenen Atomen (δ^+ , δ^-) und Van-der-Waals-Kräfte tragen wesentlich zur Stabilität einer Proteinstruktur bei.

Alle diese Kräfte - und noch einige weitere - bestimmen die räumliche Struktur des Proteins und die Bewegung jedes einzelnen Atoms innerhalb dieser Struktur. Daher werden sie in einer Molekulardynamik-Simulation berücksichtigt. Man definiert dazu ein Kraftfeld $V(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N)$ als Potentialfunktion aller N Atome mit Positionen $\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N$. Aus diesem Kraftfeld kann man dann durch Gradientenbildung die Kraft F_j berechnen, die auf jedes einzelne Atom j wirkt:

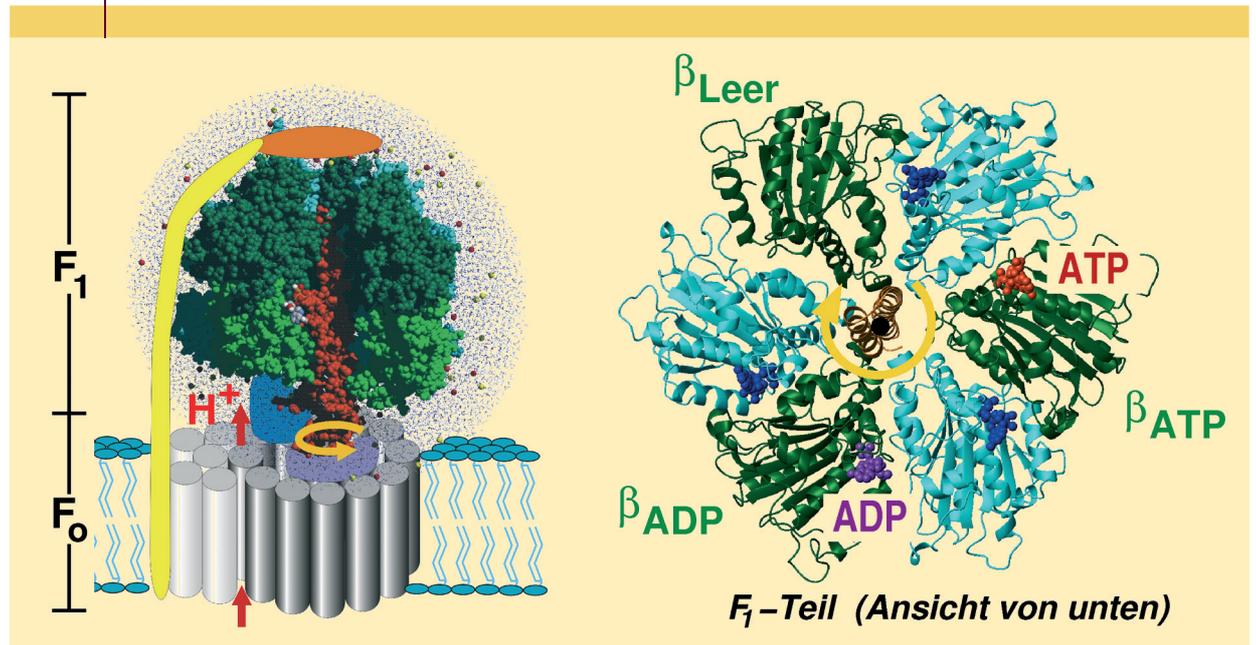
$$F_j = -\nabla_j V(\mathbf{x}_1, \mathbf{x}_2, \dots, \mathbf{x}_N).$$

Die Atombewegungen unter dem Einfluss dieser Kräfte werden nun in klassischer Näherung durch numerische Integration der Newtonschen Bewegungsgleichungen beschrieben mit

$$m_j d_t^2 \mathbf{x}_j(t) = F_j(\mathbf{x}_1(t), \mathbf{x}_2(t), \dots, \mathbf{x}_N(t)).$$

Diese Näherung funktioniert für Zimmertemperatur bei den meisten Fragestellungen sehr gut.

ABB. 3 | F-ATP-SYNTHESE



Struktur und Funktionsprinzip der F-ATP-Synthase. Links: Ein Protonenfluss (rote Pfeile) durch den F_0 -Teil der F-ATP-Synthase versetzt diesen Teil in Drehung (gelber Pfeil). Eine rotierende Achse (rot-orange) überträgt sie in den F_1 -Teil, in dem die eigentliche ATP-Synthese stattfindet. Rechts: F_1 -Teil von unten gesehen. Im Verlauf des Synthesesyklus ist eine der drei β -Untereinheiten (grün) leer, eine bindet Phosphat (nicht gezeigt) und Adenosindiphosphat (ADP), eine enthält das fertige ATP.

Allerdings ändern sich diese Kräfte mit der Atombewegung rasch. Deshalb müssen sie wiederholt in kurzen Zeitschritten von typischerweise 10^{-15} s berechnet werden. Nach einigen 10^7 derartigen Integrationschritten erhält man eine Beschreibung der Bewegung eines jeden Atoms, die Trajektorie $\mathbf{x}_1(t), \mathbf{x}_2(t), \dots, \mathbf{x}_N(t)$, für die relativ kurze Zeitspanne einiger zehn Nanosekunden. Dies ist gegenwärtig die Länge einer typischen Molekuldynamik-Simulation, begrenzt durch die heute verfügbare Computerleistung. Eine detailliertere Darstellung der Methode, ihrer Anwendung und ihrer Grenzen geben [2-4].

Der kleinste Motor der Welt

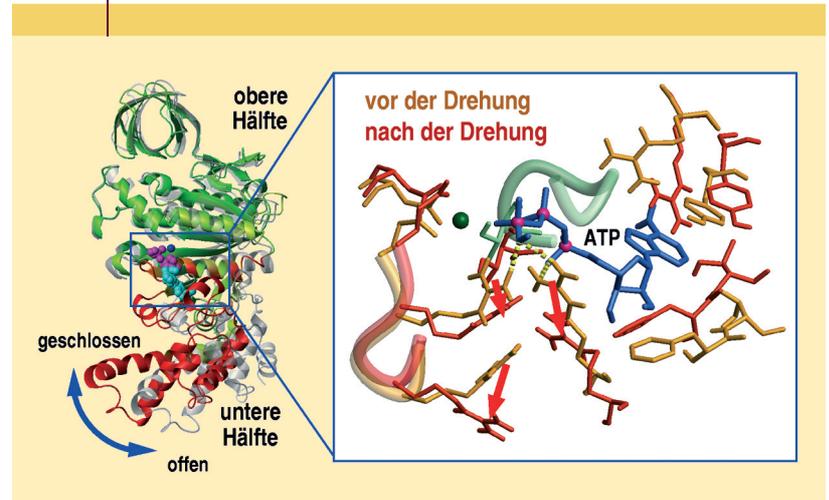
Das Molekül Adenosintriphosphat (ATP) hat als universeller Träger chemischer Energie eine zentrale Bedeutung in allen Organismen. Produziert wird es von einem außerordentlich effizienten Enzym, der F-ATP-Synthase. Der menschliche Körper setzt pro Tag etwa 50 kg ATP um, bei großer körperlicher Anstrengung sogar hochgerechnet bis zu einer Tonne. Zur ATP-Synthese nutzt das Enzym elektrische Energie, die es zunächst in mechanische und anschließend in chemische Energie umwandelt. Wie läuft diese erstaunliche Umwandlung ab?

Die F-ATP-Synthase besteht aus zwei Teilen (Abbildung 3, links), einem Kopfteil (F_1 -Teil, grün) und einem Fußteil (F_0 -Teil, grau). Der Fußteil ist direkt in der inneren Membran von Mitochondrien verankert, den „Kraftwerken“ der Zelle. Die Synthese von ATP wird durch eine faszinierende Nanomechanik getrieben. Die dazu erforderliche Energie stammt wie bei einer Batterie aus einer elektrischen Spannung. Diese Spannung erzeugt eine Differenz in der Konzentration geladener Wasserstoffionen (H^+) zwischen dem Inneren des Mitochondriums, der „Mitochondrienmatrix“ im oberen Bildbereich, und dem Äußeren. Das Äußere entspricht dem Intermembranraum der Mitochondrien, der unterhalb der Membran mit ihren hier blau angedeuteten Molekülen liegt. Dieser Ladungsunterschied wird über den Fußteil ausgeglichen (roter Pfeil), was den zylinderförmigen Rotor (dunkelgrau) fast wie in einem Elektromotor in Drehung versetzt. Da der Kopfteil über einen Stator (gelb) fixiert ist, dreht sich die mit dem Fußteil verbundene asymmetrische Achse (orange) innerhalb des Kopfteils. Das ganze Enzym ist nur etwa $2,5 \cdot 10^{-8}$ m groß. Das entspricht etwa dem zehntausendsten Teil des Durchmessers eines Haars. Damit ist es der kleinste bekannte Motor der Welt.

Der Kopfteil besteht aus sechs Komponenten (Abbildung 3 rechts). Drei von ihnen sind aktiv an der ATP-Synthase beteiligt, sie heißen β -Untereinheiten (grün). Jede β -Untereinheit enthält eine Bindungstasche, in der die eigentliche ATP-Synthese aus Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat stattfindet. Das ADP kann man sich als ein ATP vorstellen, das irgendwo im Organismus Energie zur Verfügung gestellt und dabei eine Phosphatgruppe abgespalten hat. Nun lädt es die ATP-Synthase wieder mit Energie auf.

Erste Hinweise auf den Funktionsmechanismus der F-ATP-Synthase ergaben sich aus der 1994 aufgeklärten

ABB. 4 | ATP-BINDUNGSTASCHE



Mechano-chemische Energieumwandlung in der ATP-Bindungstasche der F_1 -ATP-Synthase. Links: Eine Kippbewegung (blauer Pfeil) der unteren Hälfte der β -Untereinheit (rot und grau überlagert) setzt sich durch das Protein hindurch fort. Sie führt zur Lockerung der elektrostatischen Kräfte, die das fertige ATP-Molekül noch in der Bindungstasche halten (rote Pfeile im rechten Bild). Die Vergrößerung rechts zeigt eine Überlagerung der Aminosäuren, die die Bindungstasche bilden, mit dem gebundenen ATP-Molekül (blau) vor (gelb) und nach (rot) der mechanisch getriebenen Konformationsänderung.

räumlichen Struktur des Kopfteils (Abbildung 3, rechts) [5]. Eine der drei Bindungstaschen ist in dieser Struktur nämlich leer, die zweite lediglich mit dem Ausgangsmolekül ADP besetzt, und die dritte enthält das eigentliche Reaktionsprodukt, das ATP. Die beiden Moleküle in den gefüllten Bindungstaschen werden also unterschiedlich stark gebunden – und das, obwohl die drei β -Untereinheiten in ihrem chemischen Aufbau völlig identisch sind. Doch sie unterscheiden sich in ihrer räumlichen Struktur, nehmen also verschiedene „Konformationen“ an (Abbildung 4, links). Während die untere Hälfte der leeren β -Untereinheit von der Achse weg nach außen geklappt ist (grau angedeutet), sind die beiden anderen, beladenen β -Untereinheiten geschlossen (rot, der blaue Pfeil zeigt die Bewegung).

Diese Beobachtung ließ vermuten, dass die vom Fußteil bewirkte Drehung der Achse (gelber Pfeil in Abbildung 3 rechts) ein wechselseitiges Öffnen und Schließen der drei β -Untereinheiten erzwingt – ähnlich den Kolbenbewegungen eines Ottomotors. Diese Abfolge unterschiedlicher Konformationen in jeder der drei β -Untereinheiten geht ihrerseits mit unterschiedlichen Bindungsstärken (Affinitäten) für die Edukte Adenosindiphosphat (ADP) und Phosphat (nicht gezeigt) und das Produkt ATP einher. Dieser Wechsel der Bindungsstärken treibt schließlich den ATP-Synthesezyklus in den Bindungstaschen an. Insbesondere dient die durch die Drehung der Achse übertragene Energie dazu, das nach der Synthese in der Bindungstasche fest gebundene ATP-Molekül freizusetzen.

Wie die rotierende Achse die Strukturänderungen in den β -Untereinheiten auslöst, war bisher nicht bekannt. Auch wusste man nicht, auf welche Weise Energie mecha-

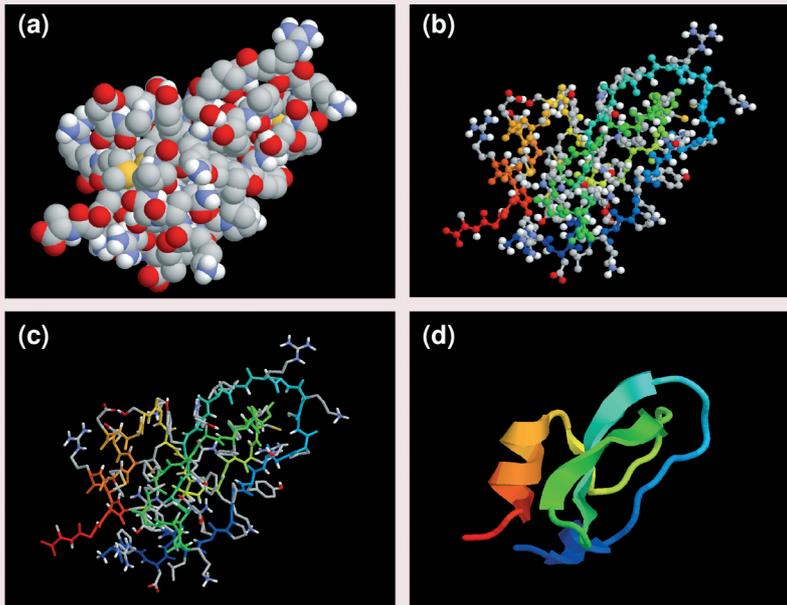


Abb. Beispiele für Proteinstrukturen.

Proteine sind komplex gefaltete Polymere, die aus den zwanzig natürlich vorkommenden Aminosäuren aufgebaut sind. Ihre Summenformel ist $H(NH-HCR-CO)_n-OH$, das R steht für einen der zwanzig Aminosäurereste. Die Abfolge (Sequenz) dieser Reste entlang der Polypeptidkette, der Primärstruktur des Proteins, ist genetisch festgelegt. Sie bestimmt Art, räumliche Struktur (Tertiärstruktur) und Funktion des jeweiligen Proteins. Im Unterschied zu den meisten anderen Polymeren ist die Position eines jeden einzelnen Atoms im Proteinmolekül genau definiert, teilweise bis auf Bruchteile eines Zehntelnanometers. Diese Position lässt sich etwa durch Röntgenbeugung an Proteinkristallen exakt bestimmen.

Bild (a) zeigt etwa das relativ kleine Protein *Bovine Pancreatic Trypsin Inhibitor* (BPTI). Es besteht aus 58 Aminosäuren und kann bei Bedarf das Verdauungsenzym *Trypsin* blockieren. Bis auf unpolare Wasserstoffatome sind alle seine 568 Atome als Kugeln dargestellt, mit dem jeweiligen Van-der-Waals-Radius. Die Kohlenstoffatome sind grau, Sauerstoffatome rot, Stickstoffatome blau, polare Wasser-

stoffatome weiß und Schwefelatome gelb gezeichnet.

Die Bilder (b) und (c) zeigen das gleiche Protein mit besser erkennbarer chemischer Struktur. Der räumliche Verlauf der Peptidkette ist hervorgehoben, indem dieses „Proteinrückgrat“ in einem kontinuierlichen Übergang von rot über gelb, grün nach blau eingefärbt ist. Jede der 58 Aminosäuren trägt sechs Atome $[-CO-HC_{\alpha}-NH-]$ zum Proteinrückgrat bei. Dabei zweigt vom so genannten C_{α} -Atom jeweils eine der zwanzig verschiedenen Seitengruppen ab, rechts oben zum Beispiel die Seitengruppe eines Arginins.

Die vereinfachende Bänderdarstellung (d) stellt die Architektur des Proteins übersichtlicher dar. Sie zeigt lediglich den Verlauf des Proteinrückgrats und verzichtet auf die Darstellung der Seitengruppen. Sie symbolisiert auch die beiden häufigsten lokalen Struktur motive (Sekundärstrukturelemente) der Peptidkette, die α -Helices (rot/orange) durch Schraubenlinien und die β -Faltblätter (grün/cyan) durch Pfeile. Alle vier Darstellungsformen basieren auf einem atomar aufgelösten Strukturmodell [1].

nisch auf die Bindungstaschen übertragen wird, so dass dort die Bindungsstärke von ATP sinkt und es freigesetzt werden kann. Nicht zuletzt war unklar, wie die leere Untereinheit nach der Freisetzung des ATP-Moleküls wieder in ihren geschlossenen Ausgangszustand zurückkehrt.

Wir konnten jüngst mit umfangreichen Computersimulationen verfolgen, was bei Drehung der Achse passiert. Diese Simulationen zeigen im atomaren Detail, wie sich dabei innerhalb der F_1 -ATP-Synthase Strukturen ändern, bis hin zu den aktiven Synthesezentren [6,7]. Für diese Simulationen haben wir den F_1 -Teil des Proteins im Computer Atom für Atom modelliert. Diese Atome sind in Abbildung 3 links als Kugeln dargestellt. Dann haben wir es mit einer großen Zahl von Wassermolekülen (blaue Punkte) und gelösten Salzionen (rot, gelb) umgeben. Das virtuelle Protein befand sich also quasi in seiner natürlichen Umgebung. Insgesamt umfasste das Modell etwa 200 000 Atome, deren Bewegungen in anschließenden Molekuldynamik-Simulationen genau berechnet wurden. Die Simulation erforderte auf einem Linux-Rechencluster annähernd ein Jahr Rechenzeit.

Die Simulationen offenbarten eine faszinierende „Nanomechanik“ innerhalb der β -Untereinheit, an der hauptsächlich die in Abbildung 4 links rot gefärbten Teile beteiligt sind. Fast wie bei einem mechanischen Hebelwerk wird die Kippbewegung der unteren Hälfte der Untereinheit in eine Verformung der Bindungstasche umgesetzt, die auf atomarer Ebene präzise koordiniert ist (Abbildung 4, rechts). Das geschieht über eine Reihe von Strukturänderungen, die sich dominoartig fortpflanzen. Eine wichtige Rolle spielen dabei drei positiv geladene Aminosäuren (Arginine). Die Bewegung zieht sie in genau definierter Abfolge von den negativ geladenen Phosphatgruppen des ATP-Moleküls, die in Abbildung 4 rechts rosa eingefärbt sind, weg (Pfeile). Das reduziert die wechselseitige elektrostatische Anziehung und damit die Affinität. Der „Griff“ um das gebundene ATP-Molekül lockert sich, und es kann die Bindungstasche verlassen.

Die Simulationen zeigten ferner, dass sich die leere β -Untereinheit nach Drehen der Achse sehr schnell schließt – wie eine zurückschnellende Feder. Dies war ein überraschender Befund, da bisher allgemein angenommen wurde, dass erst durch die erneute Bindung eines ADP-Moleküls die leere β -Untereinheit in den geschlossenen Zustand zwingt. Insgesamt verdeutlichen die gewonnenen Einsichten Funktionsprinzipien, die denen des Ottomotors äußerst ähnlich sind. Die Bewegung der β -Untereinheiten entspricht der Kolbenbewegung. Und die rotierende Achse funktioniert wie eine Kurbelwelle, die die Bewegung der Kolben aneinander koppelt und sie synchronisiert. So bewirkt sie die chemo-mechanische Energieumwandlung.

Die Wasserfilter der Zelle

Wir wenden uns nun dem zweiten Beispiel zu, dem Aquaporin. Das sind Proteine, die einen wasserleitenden Kanal durch die Zellwand formen [8]. Sie finden sich in der ansonsten wasserundurchlässigen Zellmembran vieler Pflan-

zen und Tiere. Dort ermöglichen sie über die „osmotische Regulierung“, dass die Zellen zum Beispiel bei einer Änderung der Salzkonzentration in der Umgebung ihr Volumen anpassen können. Beim Menschen regulieren Aquaporine unter anderem den Wasserhaushalt in der Niere, in den roten Blutkörperchen, in der Augenlinse und im Gehirn. Ein Defekt oder eine Fehlfunktion dieser Proteine löst Krankheiten aus, wie Diabetes insipidus, den grauen Star (Katarakt) oder einen neuronal verursachten Hörverlust.

In allen Fällen ist ein hocheffizienter, aber selektiver Wassertransport von zentraler Bedeutung. So erreichen Aquaporine die erstaunlich hohe Wasserleitfähigkeit von bis zu $3 \cdot 10^9$ Wassermolekülen pro Sekunde und Kanal. Eine $10 \times 10 \text{ cm}^2$ große Membran mit eingebetteten Aquaporinen könnte somit etwa einen Liter Wasser in wenigen Sekunden filtern oder entsalzen. Trotz dieser hohen Durchflussrate müssen die Aquaporine gleichzeitig verhindern, dass die Zelle Nährstoffmoleküle oder Ionen verliert. Die Evolution hat sogar auch eine Antwort auf die Frage gefunden, wie sich in einem solchen Kanal der Durchfluss von Protonen unterbinden lässt. Für die Zelle hat das eine sogar lebenswichtige Bedeutung, da ihr eine unterschiedliche Protonenkonzentration (pH-Wert) zwischen dem Innern und dem Äußeren als primärer Kurzzeit-Energiespeicher dient. Ähnlich einer elektrischen Batterie würde dieser Speicher bei Durchfluss von Protonen die Ladungstrennung kurzschließen, welche die F-ATP-Synthasen antreibt. Wie lässt sich diese hohe Selektivität verstehen?

Effizient, aber selektiv

Erste Antworten ergaben sich aus der räumlichen Atomstruktur von AQP1, dem Aquaporin der roten Blutkörperchen. Sie wurde erst vor kurzem als erste Struktur eines Aquaporins durch elektronenmikroskopische Messungen entschlüsselt [9,10]. Es zeigte sich, dass das Protein in der Zellmembran einen zwei Nanometer langen und an der engsten Stelle nur 0,3 nm breiten Kanal bildet. Er ist gerade groß genug, um ein einzelnes Wassermolekül passieren zu lassen, aber zu eng für größere Moleküle. Das erklärt die Selektivität gegenüber größeren Molekülen sehr einfach.

Allerdings ist Wasser selbst ein relativ guter Protonenleiter. Protonen springen dort sehr schnell über Wasserstoffbrückenbindungen von Wassermolekül zu Wassermolekül. Wie also verhindert Aquaporin, dass sich der Protonenfluss auch durch den wassergefüllten Membrankanal fortsetzt? Und wie erreicht es dennoch diese außerordentlich hohe Durchflussrate? Über die Antwort auf diese Fragen konnte man bisher nur spekulieren, solange man nur die statische räumliche Struktur des Wasserkanalproteins kannte. Vor allem war es nicht möglich, die Bewegung der Wassermoleküle durch den Kanal zu beobachten. Damit blieb offen, auf welche Weise das Aquaporin diese widerstreitenden Anforderungen erfüllt.

Wir haben daher die Bewegung einzelner Wassermoleküle durch einen Aquaporin-Kanal mit Hilfe atomar aufgelöster Computersimulationen im Detail und in *Echtzeit*

INTERNET

Videsequenzen zur Simulation von Aquaporin
www.phiu.de (Zusatzmaterial zu den Heften)

Bilder und Videsequenzen der Simulationen, kurzes Proteindynamik-Tutorial
www.mpibpc.mpg.de/groups/grubmueller/

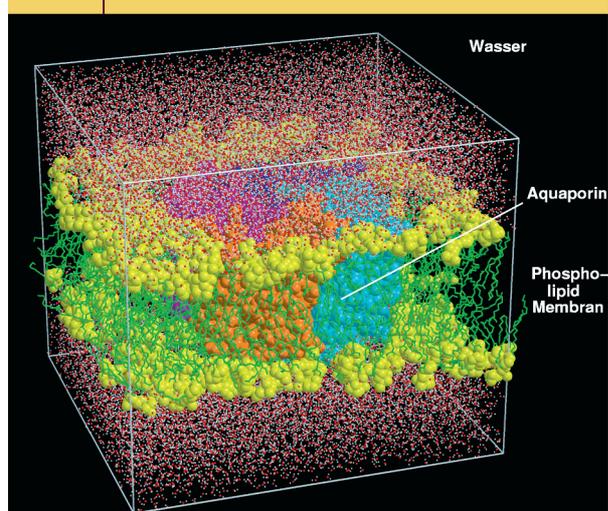
PDB-Proteindatenbank
www.rcsb.org/pdb

Programm zur Darstellung von Proteinstrukturen
www.pymol.org

Programmpaket zur Molekulardynamik-Simulation
www.gromacs.org

verfolgt [11,12] (für Animationsfilme siehe „Internet“ oben). Für diese Simulationen haben wir das Protein wieder im Computer Atom für Atom „nachgebaut“ (Abbildung 5). Dann haben wir es in eine virtuelle Membran eingebettet und mit einer großen Zahl von Wassermolekülen umgeben. Wie bei allen biologischen Zellen besteht die Membran aus einer Doppelschicht aus Phospholipid-Molekülen, die ihre hydrophilen „Köpfe“ (gelb in Abbildung 5) nach außen orientieren und ihre hydrophoben „Schwänze“ im Inneren der Membran verstecken. Dieser wasserabstoßende Teil würde ohne das Aquaporin als Schleuse den Transport von Wassermolekülen durch die Membran verhindern.

ABB. 5 | AQUAPORIN-MEMBRAN-SYSTEM



Das Computermodell zeigt die biologisch aktive Form von Aquaporin. Sie ist ein aus vier Aquaporin-Molekülen bestehender Komplex (orange, cyan, magenta, blau). Er ist in einer Lipid-Doppelschicht aufgebaute Zellmembran (grün-gelb) eingelagert. Auf der Innen- und Außenseite der Membran wurde flüssiges Wasser (rot-weiß) simuliert, das durch die vier Aquaporin-Moleküle hindurch tritt.

derer Anionen, und ist ebenso wichtig wie die Blockade der Protonen: Der Durchtritt eines OH⁻-Moleküls entspricht ja dem Transport eines Protons in entgegengesetzter Richtung, was ebenfalls die lebenswichtige Ladungstrennung kurzschließen würde.

Die effiziente und gleichzeitig hochselektive Wasserleitung durch Aquaporine ist also ebenfalls ein eindrucksvolles Beispiel für die raffinierte molekulare Nanotechnik, die die Natur über Jahrmilliarden entwickelt hat. Heute entdecken wir immer mehr solcher ausgeklügelter Nanomaschinen, die von der Evolution optimiert sind, weil die Zahl der atomar aufgeklärten Proteinstrukturen exponentiell wächst.

Die gängigen Methoden der Strukturaufklärung liefern jedoch überwiegend statische Bilder, die wesentliche Funktionsmechanismen oft nicht erkennen lassen. Sie ähneln damit dem Foto eines Wasserfalls, das kaum Information über die dynamischen Eigenschaften des Wassers preisgibt. Computersimulationen von Proteinen auf atomarer Ebene erlauben es uns nun, die Bewegungen der Nanomaschinen sichtbar zu machen. Erst so können wir die erstaunlichen Tricks dieser biomolekularen Technik verstehen, die unserer Technik weit überlegen ist. Nicht zuletzt verdanken wir das der rasch wachsenden Rechnerleistung. Die Simulationen der Proteindynamik gehen über die traditionellen Ziele der Bioinformatik hinaus. Sie verschaffen uns ein tiefgehendes Verständnis der Physik und Chemie grundlegender und sehr komplexer biologischer Prozesse, die in Organismen auf molekularer und atomarer Ebene ablaufen.

Zusammenfassung

Moderne computergestützte Simulationsverfahren erlauben tiefe Einblicke in biologische Funktionsprozesse. Sie zeigen in atomarer Auflösung, wie Proteine als biologische Nanomaschinen funktionieren. Entscheidend ist dabei deren dynamisches Verhalten. Die Strukturaufklärung liefert meist nur statische Bilder der „eingefrorenen“ räumlichen Gestalt der Proteine. Molekulardynamik-Simulationen machen dagegen Bewegungen sichtbar. Sie konnten zum Beispiel offen legen, wie das Protein F-ATP-Synthase das Adenosintriphosphat (ATP) synthetisiert, den zentralen Energieträger des Körpers. Die F-ATP-Synthase arbeitet dabei wie ein mechano-chemischer Dreizylindermotor. Sie ist die kleinste bekannte Nanomaschine der Welt. Ein anderes Beispiel ist die Simulation des komplexen Mechanismus, mit dem das Protein Aquaporin Wassermoleküle durch Zellmembranen schleust.

Stichworte

Proteine, Enzyme, ATP-Synthase, Aquaporin, Proteinfunktion, Molekulardynamik-Simulation, Proteindynamik, Computersimulation.

Literatur

- [1] L. Stryer, Biochemistry, 5th Edition, W. H. Freeman & Company, New York 2002.
- [2] W. F. van Gunsteren, H.J.C. Berendsen, Angewandte Chemie (Intl. Ed.) **1990**, 29, 992.
- [3] T. Hansson, C. Oostenbrink, W. F. van Gunsteren, Cur. Opin. in Struct. Biol. **2002**, 12, 190.
- [4] M. Karplus, J. A. McCammon, Nature Struct. Biol. **2002**, 9, 646.
- [5] D. Stock et al., Cur. Opin. in Struct. Biol. **2000**, 10, 672.
- [6] R. A. Böckmann, H. Grubmüller, Nature Struct. Biol. **2002**, 9, 198.
- [7] R. A. Böckmann, H. Grubmüller, Biophys. J. **2003**, 85, 1482.
- [8] P. Agre, M. Bonhivers, M.J. Borgnia, J. Biol. Chem. **1998**, 273, 14659.
- [9] K. Murata et al., Nature **2000**, 407, 599.
- [10] B. L. de Groot, A. Engel, H. Grubmüller, FEBS Letters **2001**, 504, 206.
- [11] B. L. de Groot, H. Grubmüller, Science **2001**, 294, 2353.
- [12] Y. Fujiyoshi et al., Cur. Opin. in Struct. Biol. **2002**, 12, 509.
- [13] B. L. de Groot et al., J. Mol. Biol. **2003**, 333, 279.
- [14] B. L. de Groot, H. Grubmüller, Curr. Opin. Struct. Biol. **2005**, 15, 176.

Die Autoren



Bert L. de Groot, Chemiestudium an der Universität Groningen, Niederlande, dort Promotion. Seit 2003 Leiter der Arbeitsgruppe für Biomolekulare Dynamik am MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen.



Rainer A. Böckmann, Physikstudium an der Universität zu Köln, Promotion am MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen. Seit 2005 Leiter einer Nachwuchsgruppe am Zentrum für Bioinformatik der Universität des Saarlandes, Saarbrücken.



Helmut Grubmüller, Physikstudium an der TU München; 1994 dort Promotion. Postdoktorand am Institut für Medizinische Optik der LMU München. Danach Gruppenleiter am MPI für biophysikalische Chemie, Göttingen. Seit 2003 dort Direktor der Abteilung Theoretische und Computergestützte Biophysik. Seit 2005 Honorarprofessor an der Universität Göttingen.

Anschrift

Prof. Dr. Helmut Grubmüller, Abteilung für Theoretische und Computergestützte Biophysik, Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie, Am Fassberg 11, 37077 Göttingen.
hgrubmu@gwdg.de