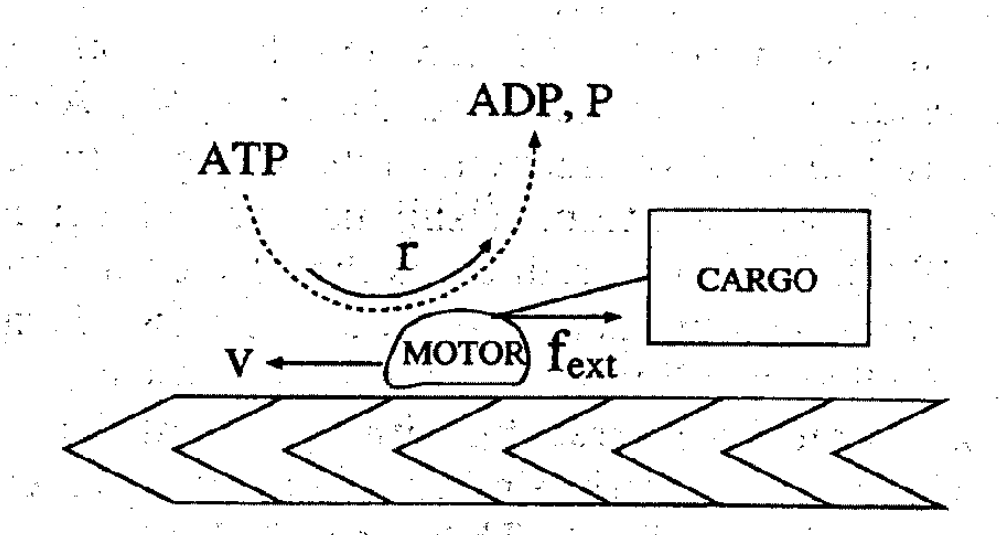
Mathematische Modelle

für molekulare Motoren

Sebastian Klein

mail@sebastian-klein.de

Um einen molekularen Motor mathematisch zu modellieren, führen wir die folgenden Abstraktionen ein:



Der Motor bewegt sich mit einer Geschwindigkeit v entlang eines (linearen) Filaments. Dabei leistet er Arbeit gegen eine äußere Kraft f_{ext}, die tangential zum Filament angreift und verbraucht pro Zeiteinheit r Moleküle "Treibstoff".

Von den biochemischen Vorgängen wird also fast völlig abstrahiert.

Was interessiert uns?

Uns interessiert die Geschwindigkeit v des Motors und der "Treibstoff"-Verbrauch r.

Sowohl v als auch r hängen im Allgemeinen von der äußeren Kraft f_{ext} und einer weiteren Größe $\Delta\mu$, der sogenannten *chemischen Potentialdifferenz*, ab.

Der molekulare Motor wird mit chemischer Energie aus dem Gleichgewicht ATP $\rightleftharpoons$ ADP + P betrieben. Die pro “Treibstoff”-Molekül zur Verfügung stehende Menge an (freier) Energie wird durch die *chemische Potentialdifferenz*

$$\Delta\mu = \mu(\text{ATP}) - \mu(\text{ADP}) - \mu(\text{P})$$

beschrieben.

Der Gleichgewichtszustand ist durch $\Delta\mu = 0$ gekennzeichnet.

Das chemische Potential μ eines Stoffes hängt unter anderem von seiner Konzentration ab.

In der Realität operieren molekulare Motoren meist fern vom thermodynamischen Gleichgewicht ($\Delta\mu \approx 10 k_B T$).

Unter diesen Umständen sind die Zusammenhänge $v(f_{\text{ext}}, \Delta\mu)$ und $r(f_{\text{ext}}, \Delta\mu)$ im Allgemeinen nicht-linear.

Daher betrachten wir zunächst den Fall des näherungsweisen thermodynamischen Gleichgewichts ($\Delta\mu \ll k_B T$), da dann $v(f_{\text{ext}}, \Delta\mu)$ und $r(f_{\text{ext}}, \Delta\mu)$ linear approximiert werden können.

Auf diese Weise läßt sich das qualitative Verhalten beschreiben, ohne auf numerische Methoden zurückgreifen zu müssen.

Durch lineare Approximation erhalten wir den Ansatz

$$\begin{aligned} v &= \lambda_{11} f_{\text{ext}} + \lambda_{12} \Delta\mu \\ r &= \lambda_{21} f_{\text{ext}} + \lambda_{22} \Delta\mu \end{aligned}$$

Dabei ist λ_{11} ein mechanischer Beweglichkeitskoeffizient und λ_{22} ein "chemischer Beweglichkeitskoeffizient".

λ_{12} und λ_{21} sind mechano-chemische Kopplungskoeffizienten, die nur im Falle polarer Filamente von Null verschieden sind. Nach Hill (1974) gilt stets: $\lambda_{12} = \lambda_{21}$ (*Onsager-Relation*).

$r\Delta\mu$ ist die dem Motor pro Zeiteinheit zugeführte chemische Arbeit, $-f_{\text{ext}}v$ die vom Motor pro Zeiteinheit geleistete mechanische Arbeit.

Aus thermodynamischen Gründen gilt für die Verlustrate Π:

$$\Pi = f_{\text{ext}}v + r\Delta\mu > 0$$

Dabei ist durchaus möglich, daß $r\Delta\mu < 0$ ist (dann wird chemische Energie erzeugt, "molekularer Dynamo") bzw. daß $f_{\text{ext}}v > 0$ ist (also mechanische Arbeit aufgenommen wird).

Der Fall $r\Delta\mu < 0$ und $f_{\text{ext}}v < 0$ ist jedoch wegen $\Pi > 0$ ausgeschlossen. Leider.

Im Falle $r\Delta\mu > 0$ und $f_{\text{ext}}v > 0$ wird sowohl mechanische als auch chemische Energie aufgenommen und als Wärme "verheizt". Das ist uninteressant.

Es verbleiben die folgenden Fälle:

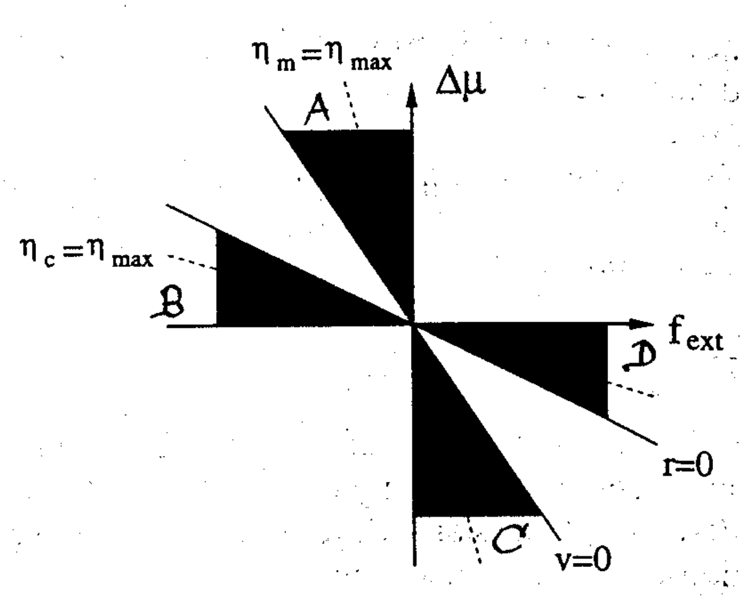
(A) $r\Delta\mu > 0$, $f_{\text{ext}}v < 0$, $r > 0$.
Der Motor nutzt die Hydrolyse von ATP, um mechanische Arbeit zu leisten.

(B) $r\Delta\mu < 0$, $f_{\text{ext}}v > 0$, $r > 0$.
Der "Motor" (Dynamo) erzeugt aus mechanischer Arbeit schon im Überschuß vorhandenes ADP+P.

(C) $r\Delta\mu > 0$, $f_{\text{ext}}v < 0$, $r < 0$.
Der Motor nutzt die Synthese von ATP aus ADP+P, um mechanische Arbeit zu leisten.

(D) $r\Delta\mu < 0$, $f_{\text{ext}}v > 0$, $r < 0$.
Der "Motor" (Dynamo) erzeugt aus mechanischer Arbeit schon im Überschuß vorhandenes ATP.

Reale Motoren arbeiten im Allgemeinen im Bereich (A).



Wie steht es mit dem Wirkungsgrad in den verschiedenen Fällen?

Allgemein kann man den Wirkungsgrad eines Prozesses wie folgt definieren:

$$\eta = \frac{\text{gewonnene Arbeit}}{\text{investierte Energie}}$$

Konkret in diesem Fall heißt das für die Bereiche (A) und (C), wo mechanische Arbeit geleistet werden soll:

$$\eta_{\text{mech}} = -\frac{f_{\text{ext}} v}{r \Delta\mu}$$

und für die Fälle (B) und (D), wo chemische Energie gewonnen wird:

$$\eta_{\text{chem}} = -\frac{r \Delta\mu}{f_{\text{ext}} v}$$

Entlang der Grenzen der Bereiche gilt stets $\eta = 0$ und der maximale Wirkungsgrad wird entlang von Geraden durch den Ursprung angenommen; es gilt:

$$\eta_{\text{max}} = \frac{\left(1 - \sqrt{1 - \Lambda}\right)^2}{\Lambda} \quad \text{mit} \quad \Lambda = \frac{\lambda_{12}^2}{\lambda_{11}\lambda_{22}}$$

Wir erkennen nun einen wesentlichen Unterschied zwischen molekularen Motoren und Carnot-Prozessen (Dampfmaschinen):

Beim Carnot-Prozeß wird der maximale Wirkungsgrad erreicht, wenn die äußere Kraft die Maschine “fast” zum Stillstand bringt.

Dies ist für molekulare Motoren nicht der Fall. Hier wird die maximale Effektivität entlang einer bestimmten Geraden tatsächlich (und nicht nur im Grenzwert) erreicht.

Wir wollen uns nun Motoren mit mehreren verschiedenen diskreten Zuständen zuwenden.

Dazu werden wir zunächst ganz allgemein die Bewegung eines Teilchens (mit Position x) unter dem Einfluß eines Potentials W und einer äußeren Kraft f_{ext} durch eine Differentialgleichung beschreiben.

Die Theorie molekularer Motoren wird dann im Wesentlichen in der Beschaffenheit des Potentials W "stecken".

Für die allgemeine Form von Kraft f_{ext} und Potential W betrachten wir mehrere Fälle aufsteigender Komplexität:

- Fluktuierende Kräfte: (Nur) f_{ext} ist zeitabhängig.

- Fluktuierendes Potential: Sowohl W als auch f_{ext} sind zeitabhängig.

- Fluktuation zwischen mehreren Zuständen: Das Teilchen wechselt zwischen mehreren diskreten Zuständen, die jeweils für sich einer Differentialgleichung genügen.

Im Falle **fluktuierender Kräfte** gilt die sogenannte *Langevin-Gleichung*:

$$\xi \frac{dx}{dt} = -\partial_x W(x) + f_{\text{ext}}(t)$$

Hierbei ist ξ ein Reibungskoeffizient.

Betrachtet man nun ein **fluktuierendes Potential**, so bleibt die Langevin-Gleichung im Wesentlichen erhalten (man beachte die explizite Zeitabhängigkeit des Potentials):

$$\xi \frac{dx}{dt} = -\partial_x W(x,t) + f_{\text{ext}}(t)$$

Im Falle einer **Fluktuation zwischen mehreren Zustände** (etwa Zustände $i = 1, \ldots, N$) gilt schließlich für jeden Zustand einzeln die klassische Langevin-Gleichung:

$$\xi_i \frac{dx}{dt} = -\partial_x W_i(x) + f_{\text{ext},i}(t)$$

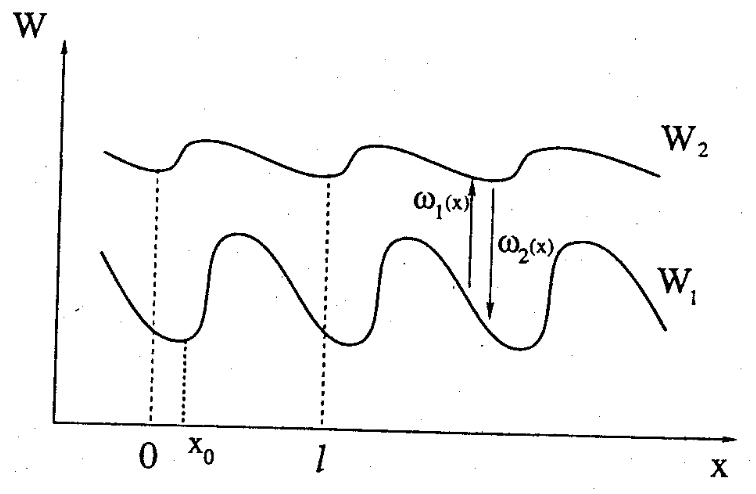
Der Übergang zwischen den einzelnen Zuständen muß getrennt hiervon modelliert werden.

Wir wollen nun ein konkretes Modell für einen molekularen Motor mit zwei Zuständen betrachten (nach Peskin et al., 1994; Prost et al., 1994).

Wir machen das Problem eindimensional, indem wir den Motor die Gleichgewichtslage nahe beim Filament einnehmen lassen und dann die x-Koordinate des Massenschwerpunkts des Motors angeben.

Wir betrachten dann das Potential W_i für die beiden Zustände. W_i muß periodisch (mit Periode l) und asymmetrisch sein wegen dem entsprechenden Aufbau des Filaments.

Die W_i könnten beispielsweise so aussehen:



Um nun den Zustandswechsel zu beschreiben, führen wir die Wahrscheinlichkeitsdichte $P_i(x,t)$ ein, daß sich der Motor am Ort x zur Zeit t im Zustand i befindet.

Bezeichnet man die Rate, mit der der Motor aus dem Zustand i in den jeweils anderen wechselt, mit ω_i, so läßt sich das Verhalten des Systems durch die *Fokker-Planck-Gleichungen* beschreiben:

$$\partial_t P_1 + \partial_x J_1 = -\omega_1(x) P_1 + \omega_2(x) P_2$$
$$\partial_t P_2 + \partial_x J_2 = \omega_1(x) P_1 - \omega_2(x) P_2$$

Dabei entstehen die Partikelflüsse (Bewegungen!) J_i durch Diffusion, durch Interaktion mit dem Filament und durch die Einwirkung der äußeren Kraft f_{ext}:

$$J_i = \mu_i \cdot (-k_B T \partial_x P_i - P_i \partial_x W_i + P_i f_{\text{ext}})$$

Um nun das Verhalten des Motors genauer zu beschreiben, führen wir ein:

$$
\begin{aligned}
J &:= J_1 + J_2 \\
P &:= P_1 + P_2 \\
\lambda &:= \frac{P_1}{P}
\end{aligned}
$$

Dann gilt

$$
J = \mu_{\text{eff}} \cdot (-k_B T \partial_x P - P \partial_x W_{\text{eff}} + P f_{\text{ext}})
$$

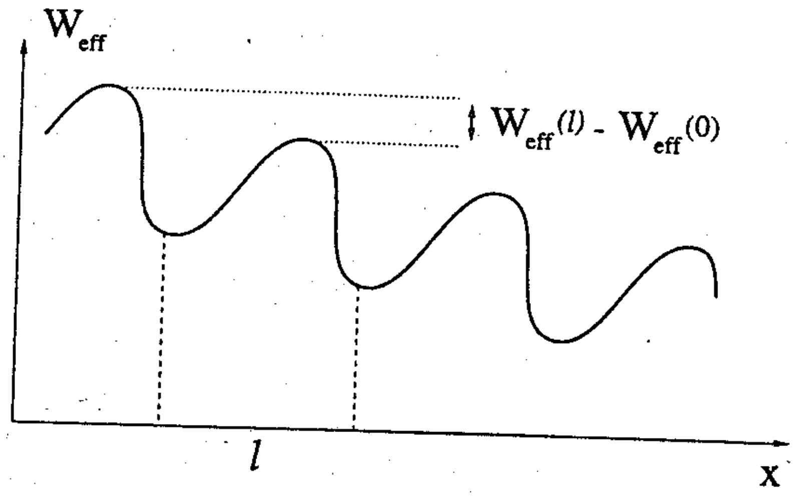
mit den effektiven Größen

$$
\begin{aligned}
\mu_{\text{eff}} =& \mu_1 \lambda + \mu_2 (1 - \lambda) \\
W_{\text{eff}}(x') =& W_{\text{eff}}(0) \\
&+ \int_0^{x'} \frac{\mu_1 \lambda \partial_x W_1 + \mu_2 (1-\lambda) \partial_x W_2}{\mu_1 \lambda + \mu_2 (1-\lambda)} \, dx \\
&+ k_B T \left[\ln(\mu_{\text{eff}})\right]_0^{x'} \qquad (*)
\end{aligned}
$$

Nun erkennt man, warum es wichtig ist, daß das Filament eine asymmetrische Struktur besitzt.

Man kann nämlich zeigen, daß λ (bei periodischen Randbedingungen) die Symmetrien des Potentials erbt. Daher wäre bei periodischem Potential der Integrand in $(*)$ antisymmetrisch, folglich wäre W_{eff} periodisch und damit bei großem Maßstab betrachtet flach. Unter diesen Umständen wäre keine Bewegung möglich.

Ist das Potential jedoch asymmetrisch, hat das effektive Potential typischerweise auch makroskopisch eine Steigung (im Gegensatz zu W_1 und W_2!):



Betrachten wir nun den Fall, daß der Wechsel von Zustand 1 nach Zustand 2 durch die Aufnahme eines Treibstoff-Moleküls hervorgerufen wird. Zustand 2 ist also ein Anregungszustand.

Dann gilt nach allgemeinen Gesetzen der chemischen Kinetik:

$$\omega_1(x) = \left(\alpha(x) \exp\left(\frac{\mu_{\mathsf{ATP}}}{k_B T}\right) + \omega(x)\right) \cdot \exp\left(\frac{W_1(x)}{k_B T}\right)$$

$$\omega_2(x) = \left(\alpha(x) \exp\left(\frac{\mu_{\mathsf{ADP}} + \mu_{\mathsf{P}}}{k_B T}\right) + \omega(x)\right) \cdot \exp\left(\frac{W_2(x)}{k_B T}\right)$$

Dabei entspricht der Term mit $\alpha(x)$ den durch chemische Reaktion hervorgerufenen Zustandswechseln und $\omega(x)$ entspricht den durch thermische Energie hervorgerufenen Zustandswechseln.

Die Größe

$$\Omega(x) := \omega_1(x) - \omega_2(x) \cdot \exp\left(\frac{W_1(x) - W_2(x)}{k_B T}\right)$$

misst die Abweichung der Übergangsraten vom (lokalen) Gleichgewichtszustand. (Im Gleichgewicht wäre nach Aussagen der chemischen Kinetik $\Omega \equiv 0$.)

Durch Einsetzen der Terme für ω_1 und ω_2 erhält man

$$\Omega(x) = \alpha(x) \cdot \exp\left(\frac{W_1(x) + \mu_{\mathrm{ATP}}}{k_B T}\right) \cdot \left(1 - \exp\left(-\frac{\Delta\mu}{k_B T}\right)\right)$$

Zur Normierung setzen wir weiter

$$\Omega := \int_0^l \Omega(x)\,dx \quad \text{und} \quad \theta(x) := \Omega(x)/\Omega$$

Ω bzw. θ sind Maße für das Gesamtausmaß bzw. die räumliche Verteilung der Abweichung der Übergangsraten vom Gleichgewichtszustand. Ω heißt *Perturbationsamplitude*.

Unter welchen Umständen lassen sich die Fokker-Planck-Gleichungen analytisch (also ohne Rückgriff auf numerische Methoden) lösen?

- Im Falle kleiner Potentialdifferenzen und äußeren Kräften ($\Delta\mu$, $f_{\text{ext}} \cdot l \ll k_B T$) gewinnt man die lineare Situation, die anfangs dargestellt wurde, zurück. Man erhält dann auch die Onsager-Relation auf analytischem Wege.

- Setzt man das Potential als stückweise linear voraus, nähert die Rückfallrate ω_2 in den Grundzustand als konstant und setzt man $W_2 - W_1 \gg k_B T$ voraus, so daß die thermische Anregung vernachlässigbar wird, ist die Lösung mit Methoden der linearen Algebra möglich.

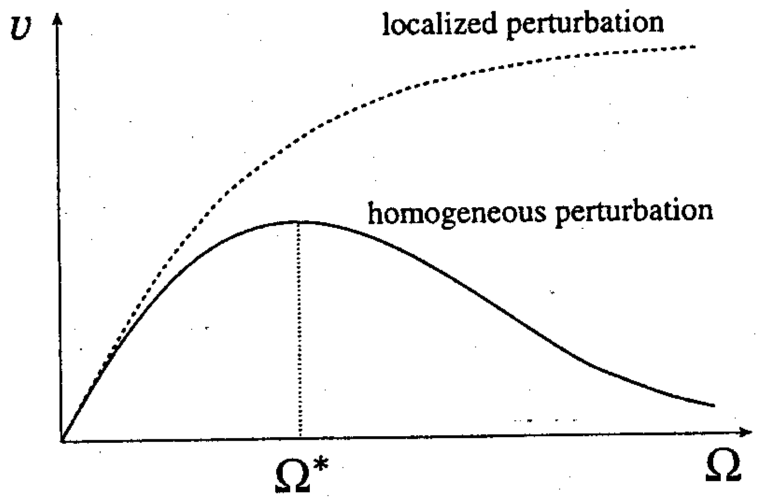
Hinsichtlich θ sind zwei Extremfälle besonders interessant:

- Homogene Perturbation: $\theta(x) = 1/l$. (Die Perturbation ist also ortsunabhängig.)

- Lokalisierte Perturbation: $\theta(x) = \sum_n \delta(x - x_0 + nl)$ (Die Perturbation ist also nur in isolierten Punkten, den Minima von W_1, von Null verschieden.)

Die letztere Variante entspricht dem Phänomen der "aktiven Zentren": in dieser Situation ist der (durch ATP unterstützte) Übergang von Zustand 1 zu Zustand 2 praktisch nur an bestimmten Stellen des Filaments möglich.

Betrachtet man nun die Spontan-Geschwindigkeit v (also bei $f_{\text{ext}} = 0$ in Abhängigkeit von Perturbationsamplitude Ω, so ergibt sich in den beiden Fällen ein qualitativ unterschiedlicher Kurvenverlauf:



Im Falle homogener Perturbation gibt es ein Geschwindigkeitsmaximum bei einer bestimmten Perturbationsamplitude Ω^*.

Hingegen wächst bei lokalisierter Perturbation die Geschwindigkeit mit wachsendem Ω monoton.

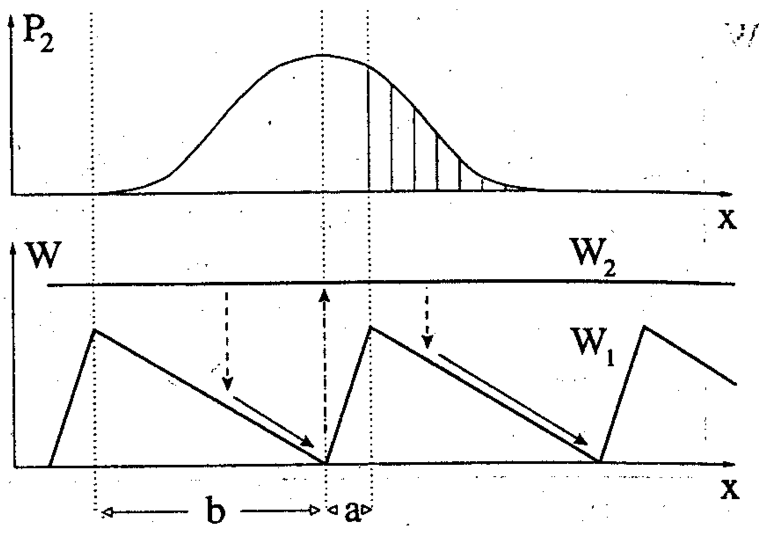
Welchen Grund hat dieser qualitative Unterschied?

Im Falle **homogener Perturbation** gilt folgendes:

Für kleine Anregungsraten ist das System nahe beim thermodynamischen Gleichgewicht, so daß nach der linearen Theorie v proportional zu Ω wächst.

Für sehr große Ω hingegen befinden sich praktisch alle Partikel im angeregten Zustand, so daß in diesem Zustand eine Boltzmann-Verteilung eintritt. Daher fällt dort die Geschwindigkeit v proportional zu $1/\Omega^3$.

Zum anschaulichen Verständnis betrachten wir den Fall $W_2 \equiv \text{const.}$:



Ausgehend von einem Energieminimum des Grundzustands werde das Teilchen in den Zustand 2 angeregt: dann wird das Teilchen im Anregungszustand eine Diffusionsbewegung machen (Gauß'sche Wahrscheinlichkeitsverteilung des Ortes mit Halbbreite $\sqrt{2k_BT\mu_2 t}$ nach der Zeit t) und nach der Halbwertszeit $\tau_2 := \omega_2^{-1}$ in den Grundzustand zurückkehren. Je nachdem, ob dies links oder rechts vom Minimum von $W_1(x)$ passiert, erhält man einen Beitrag zur Gesamtbewegung oder nicht.

Eine zu kleine Halbwertszeit τ_2 würde einen zu kleinen Beitrag zur Bewegung leisten, aber eine zu große Halbwertszeit würde die Wahrscheinlichkeit, daß das Partikel (um die Strecke b) nach links rutscht, zu groß werden lassen. Der optimale Wert ist $\tau_2 = a^2/(k_BT\mu_2)$ und dieser bestimmt den Wert von Ω^*.

Im Falle **lokalisierter Perturbation** besitzt die $v(\Omega)$-Kurve hingegen kein Maximum.

Unter diesen Umständen ist nämlich zwar die Diffusionsphase im angeregten Zustand weiterhin erforderlich, nach dem Zurückfallen in den Grundzustand wird das Teilchen jedoch in jedem Falle vor der erneuten Anregung genügend Zeit haben, um das lokale Minimum des Potentials W_1 erneut zu erreichen.

Je weniger Zeit also das Teilchen im Grundzustand verbringt, um so schneller wird der Anregungs/Rückfall-Zyklus durchlaufen und um so größer ist die Geschwindigkeit.

Ausblick (1)

Die bisherigen Voraussetzungen — ein Motor mit genau 2 Zuständen, wobei der Übergang (im Falle lokalisierter Perturbation) an genau einer Stelle je Periode des Filaments möglich ist — können verallgemeinert werden.

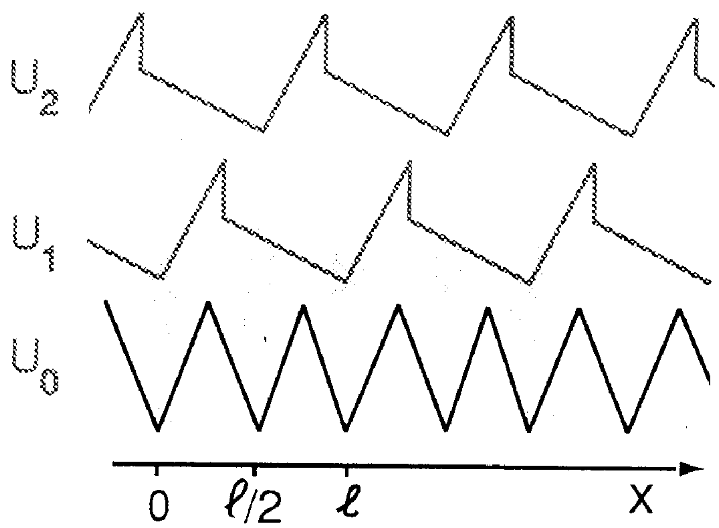
Man betrachtet ein Motor, der M verschiedene interne Zustände (Anregungsstufen) besitzt. Dabei ist der Zustandswechsel an K verschiedenen Stellen pro Periodenintervall des Potentials möglich.

In diesem Zusammenhang spricht man von (M, K) *-Ratschenmodellen*.

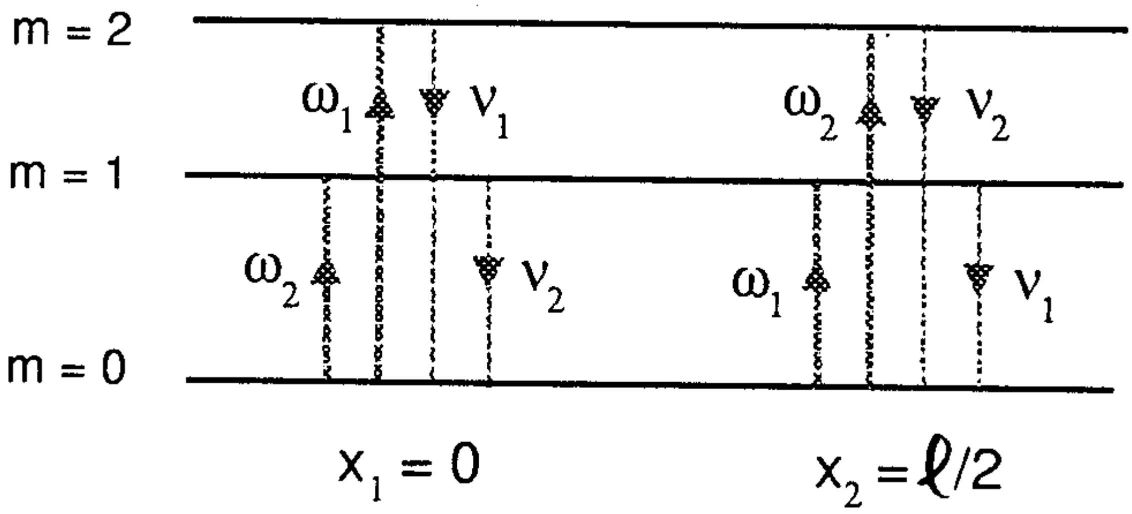
Beispielsweise kann man den Dimer Kinesin als Ratschenmodell mit $(M, K) = (3, 2)$ darstellen.

Der Grundzustand $m = 0$ entspricht dabei dem Fall, daß beide "Köpfe" des Motors ans Filament gebunden sind. Die beiden Erregungszustände $m = 1$ bzw. $m = 2$ entsprechen einer Anregung am jeweiligen "Kopf" des Motors.

Da die beiden "Köpfe" die gleiche Struktur besitzen, sind die Potentiale in den beiden Erregungszuständen bis auf eine Verschiebung identisch.



Man kann dann, ausgehend vom Erregungsmodell



zeigen, daß die Geschwindigkeit des Motors in Abhängigkeit von der Konzentration Γ an Treibstoff (ATP) der folgenden Gleichung genügt:

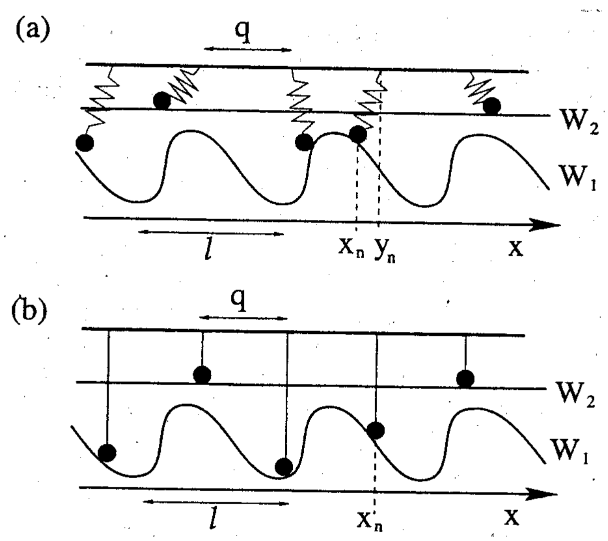
$$v(\Gamma) = v_{\text{res}} + (v_{\text{sat}} - v_{\text{res}}) \frac{\Gamma}{\Gamma_* + \Gamma}$$

Dabei ist v_{res} die "Restgeschwindigkeit" (bei verschwindend geringer ATP-Konzentration), v_{sat} die "Sättigungsgeschwindigkeit" (bei $\Gamma \to \infty$) und Γ_* eine charakteristische "Mittelkonzentration".

Ausblick (2)

Es ist auch möglich, mehrere Motoren gleichzeitig zu betrachten.

Beispielsweise kann man ein System von N Motoren betrachtet, die in gleichem Abstand q mit einer starren Struktur verbunden sind. Diese Verbindung kann elastisch (a) oder auch starr (b) sein:



Ausgehend von dieser Situation kann man kooperative Effekte, spontane Oszillationen und Resonanz studieren.

Literatur

1. F. Jülicher et al., "Modelling Molecular Motors", Rev. Mod. Phys. **69**, 1269 (1997)

2. R. Lipowsky, "Molecular Motors and Stochastic Models", im Druck

(Aus diesen beiden Arbeiten stammen auch die verwendeten Illustrationen.)