

Parallel rechnen mit biomolekularen Motoren

Till Korten, Stefan Diez

Ein neuer Ansatz für parallele Rechner kombiniert Elektronenstrahlithografie mit biomolekularen Motoren der Zelle. Dieser Ansatz kann kombinatorische Probleme effizienter lösen als herkömmliche Computer.

◆ Das lineare Vorgehen herkömmlicher Computer – also das Lösen von Aufgaben nacheinander – begrenzt ihre Fähigkeit, kombinatorische Probleme zu berechnen. Dies betrifft Probleme wie Design und Faltung von Proteinen, Verifizierung von Schaltkreisen oder Routenplanung. Die Schwierigkeit liegt darin, dass die nötigen Berechnungen mit der Größe des Systems exponentiell zunehmen. Oft überfordert schon bei relativ kleinen Problemen die schiere Zahl an Rechenoperationen einen herkömmlichen, sequenziell rechnenden Computer. Parallele Rechner – zum Beispiel DNA-Computer¹⁾ oder Quantencomputer²⁾ – können solche Probleme prinzipiell lösen. Allerdings hat es noch keine der bislang entwickelten Methoden zur Anwendung reife geschafft. Ein neuer Ansatz will das ändern: Dazu werden etablierte Nanofertigungsmethoden wie Elektronenstrahlithografie mit biomolekularen Motoren der Zelle (Kasten S. 10) kombiniert. Dadurch profitiert das Herstellungsverfahren von langjährigen Optimierungen aus der Fertigung von Mikrochips, während die biomolekularen Motoren von Natur aus energieeffizient und parallel arbeiten.

Rucksackproblem

◆ Für unsere Machbarkeitsstudie³⁾ nutzen wir das Teilsummenproblem, eine spezielle Form des Rucksackproblems. Das Rucksackpro-

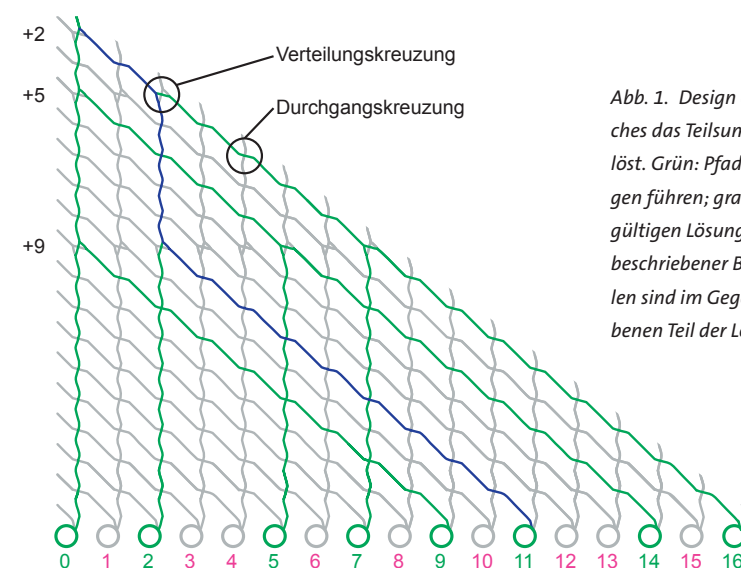


Abb. 1. Design eines Netzwerks, welches das Teilsummenproblem $\{2;5;9\}$ löst. Grün: Pfade, die zu gültigen Lösungen führen; grau: Pfade, die nicht zu gültigen Lösungen führen; blau: im Text beschriebener Beispielpfad. Grüne Zahlen sind im Gegensatz zu magentafarbenen Teil der Lösungsmenge.

blem lässt sich so vorstellen: Angenommen, man müsste ein Museum evakuieren und man kann nur einen Rucksack mitnehmen, der maximal 30 Liter fasst. Man muss zwischen verschiedenen Gegenständen wählen, die jeweils einen bestimmten Wert und ein bestimmtes Volumen haben. Ziel ist es, den Rucksack mit möglichst wertvollen Gegenständen zu füllen. Um die beste Lösung zu finden, müssen alle Kombinationen der insgesamt N vorhandenen Gegenstände durchprobiert werden – dafür gibt es 2^N verschiedene Möglichkeiten. Die Anzahl der Rechenoperationen, die nötig sind um das Problem zu lösen, steigt also exponentiell mit der Anzahl der Gegenstände.

Speziell: Teilsummenproblem

◆ Mathematisch wird das Teilsummenproblem so formuliert: Gegeben ist eine Menge von ganzen Zahlen $S = \{s_1, s_2, \dots, s_N\}$. Gesucht ist eine Teilmenge von S , deren

QUERGELESEN

- » Die Kombination aus biomolekularen Motoren und Fertigungsmethoden aus der Halbleiterindustrie liefert einen parallel rechnenden Biocomputer.
- » In diesem Rechner erkunden biomolekulare Motoren ein Netzwerk aus Kanälen, das ein mathematisches Problem kodiert.
- » Die Biocomputer haben das Potenzial, bestimmte Probleme billiger und schneller zu lösen als elektronische Computer.

Summe (auch Teilsumme genannt) gleich einer Zielsumme T ist.

Um das Teilsummenproblem mit molekularen Motoren zu lösen, verwendeten wir ein spezielles

Netzwerk aus 250 nm breiten Kanälen (Abbildung 1, S. 9). Das Netzwerk wurde mit Elektronenstrahlolithografie gefertigt, einem Verfahren, das auch in der Mikro-

elektronik verbreitet ist. Um die eigentliche Berechnung durchzuführen, bewegen sich viele Mikrotubuli gleichzeitig durch das Netzwerk. Mikrotubuli sind nanometerdicke Proteinröhren, die von den biomolekularen Motoren angetrieben werden, welche im Netzwerk verankert sind. Dabei berechnet jedes Mikrotubulus die Summe einer möglichen Teilmenge von S. Um das Teilsummenproblem korrekt abzubilden, besteht das Netzwerk aus zwei verschiedenen Kreuzungen: An Verteilungskreuzungen (Abbildung 2 oben) werden ankommende Mikrotubuli gleichmäßig auf die Ausgänge verteilt. Linker Ausgang bedeutet: Die entsprechende Zahl wird zu der Teilsumme addiert. Rechter Ausgang bedeutet: Die entsprechende Zahl wird ausgelassen. Der Wert der Zahl, die der Mikrotubulus an der entsprechenden Kreuzung hinzuaddiert oder auslässt, wird durch die Anzahl der folgenden Durchgangskreuzungen bestimmt. Diese sind so konzipiert, dass die Filamente immer geradeaus gehen müssen (Abbildung 2 unten).

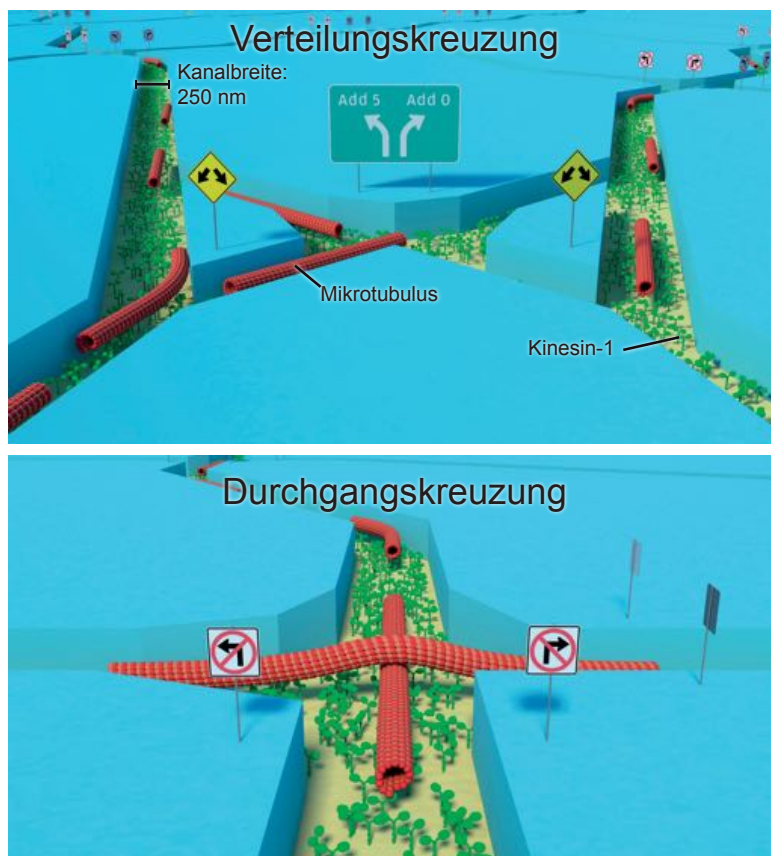


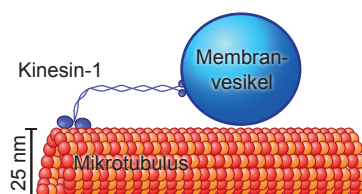
Abb. 2. Oben: Verteilungskreuzung. Ankommende Filamente werden nach dem Zufallsprinzip gleichmäßig auf beide Ausgänge der Kreuzung verteilt.

Unten: Durchgangskreuzung. Die Kreuzung ist so gestaltet, dass Filamente nicht abbiegen können. Ankommende Filamente setzen ihren Weg daher geradeaus fort.

◆ Biomolekulare Motoren

Biomolekulare Motoren sind Proteine mit mehreren Aufgaben: In Zellen transportieren sie Membranvesikel oder ganze Organellen, während der Zellteilung sortieren sie DNA, außerdem steuern sie die Bewegung der Zelle und treiben sie an. Das hier verwendete Motorprotein Kinesin-1 bewegt sich schrittweise entlang von Filamenten des Zytoskeletts, den Mikrotubuli (Abbildung). Dabei hydrolysieren die Motoren für jeden Schritt ein Molekül Adenosintri-phosphat (ATP) zu Adenosindiphosphat. Im Lauf der Evolution wurden Motorproteine über Milliarden Jahre für

die Arbeit im Nanometerbereich optimiert. Daher wandeln diese biologischen Nanomaschinen chemische Energie in Form von ATP energieeffizient direkt in mechanische Arbeit um und arbeiten von Natur aus parallel.⁵⁾



Das Motorprotein Kinesin-1 transportiert ein Membranvesikel entlang eines Mikrotubulus.

Der Weg eines Mikrotubulus

◆ Ein Mikrotubulus nimmt beispielsweise den in Abbildung 1 blau dargestellten Pfad durch das Netz: An der ersten Kreuzung biegt er nach links ab und bewegt sich auf einem diagonalen Pfad durch das Netzwerk. An der folgenden Durchgangskreuzung läuft er weiterhin diagonal und trifft so in Spalte Nummer 2 auf die nächste Zeile von Verteilungskreuzungen. Er hat also die Zahl 2 zu der Teilsumme addiert. An der Verteilungskreuzung biegt er nach rechts ab und befindet sich nun auf einem geraden Pfad nach unten. Deshalb lässt er die Zahl 5 aus der Teilsumme heraus. An der nächsten Zeile von Verteilungskreuzungen biegt er wieder nach links ab und addiert deshalb die Zahl 9 zu der Teilsumme. Er verlässt demnach das Netzwerk an Ausgang Nummer 11 (= 2+9). Sofern genügend Mikro-

tubuli verschiedene Pfade durch das Netzwerk nehmen, wird jede mögliche Kombination der Zahlen 2, 5 und 9 aufsummiert und somit das Teilsommenproblem {2;5;9} vollständig gelöst.

Molekularer Motor oder Laptop?

◆ Für ein Problem mit drei Zahlen ermittelt ein Laptop die Lösung deutlich schneller als molekulare Motoren. Mit steigender Anzahl von Elementen im Problem steigt aber auch die Zahl möglicher Pfade, und die molekularen Motoren profitieren davon, dass sie parallel arbeiten und viele verschiedene Lösungsmöglichkeiten gleichzeitig berechnen. Mit Simulationen haben wir geschätzt, dass ein mikrotubuli-basierter Parallelrechner ab einer Problemgröße von etwa 30 Zahlen alle möglichen Kombinationen schneller durchprobiert als ein herkömmlicher Laptop.

Allerdings stößt auch ein parallel rechnender Biocomputer an Grenzen: Ein Problem liegt darin, dass die Mikrotubuli an den Durchgangskreuzungen derzeit mit einer Wahrscheinlichkeit von 0,3 Prozent falsch abbiegen. Für kleine Probleme ist diese Fehlerrate nicht problematisch. Bei mehr als zehn Zahlen im Problem akkumulieren die Fehler aber so sehr, dass die korrekte Lösung nicht mehr erkennbar ist. Dieses Problem lässt sich in Zukunft durch optimierte Durchgangskreuzungen lösen, etwa solche mit Unterführungen.

Das zweite Problem ist grundsätzlicherer Natur: Durch das parallele Rechnen steigt zwar die benötigte Zeit nicht mehr exponentiell an. Im Gegenzug steigt aber die Menge an benötigtem Tubulinprotein, da jede mögliche Lösung einen eigenen Mikrotubulus benötigt. So würde ein Problem mit 55 Zahlen etwa 200 g Protein benötigen. Dennoch wäre auch in diesem Fall der Biocomputer noch deutlich energieeffizienter als ein herkömmlicher Supercomputer: Der würde für ein solches Problem Strom im Wert von mehreren Mil-

lionen Euro verbrauchen. Um das Problem der hohen Mikrotubulizahl anzugehen, entwickeln wir Verfahren, um Mikrotubuli in großer Zahl herzustellen und in die Netzwerke einzufüttern.

Ausblick

◆ Parallel rechnende Biocomputer haben das Potenzial, praktisch relevante Probleme energieeffizienter und schneller zu lösen als herkömmliche elektronische Computer. Ähnlich wie Transistoren in den 20er Jahren des zwanzigsten Jahrhunderts steht die Technologie noch am Anfang. Es ist viel Optimierungsarbeit nötig, um den technischen Vorsprung aufzuholen, den integrierte Schaltkreise in Forschung und Entwicklung haben.

Dank der prinzipiellen Vorteile bei Energieeffizienz und Parallelität sollte es machbar sein, mit vertretbarem Aufwand ein Stadium zu erreichen, in dem biomolekulare Motoren tatsächlich schneller rechnen als elektronische Computer. Dies ist insbesondere deshalb interessant, weil die Halbleiterindustrie beginnt, sich in ihren Roadmaps aufgrund physikalischer und finanzieller Hindernisse von einer weiteren Miniatürisierung zu verabschieden.⁴⁾

Literatur

- 1) M. Scudellari, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2015, 112, 15771–15772.
- 2) T. D. Ladd, F. Jelezko, R. Laflamme, Y. Nakamura, C. Monroe, J. L. O'Brien, Nature 2010, 464, 45–53.
- 3) D. V. Nicolau, Jr., M. Lard, T. Korten, F. C. van Delft, M. Persson, E. Bengtsson, A. Mansson, S. Diez, H. Linke, D. V. Nicolau, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 2016, 113, 2591–2596.
- 4) M. M. Waldrop, Nature 2016, 530, 144–147.
- 5) J. Howard, Mechanics of motor proteins and the cytoskeleton, Sinauer Associates Inc, Sunderland MA, 2001.

Stefan Diez ist Professor für Bionanowerkzeuge am B-CUBE-Center for Molecular Bioengineering an der TU Dresden. Er promovierte im Jahr 2000 in Physik am Heinrich-Hertz-Institut für Nachrichtentechnik und der TU Berlin. Seit 2004 forscht er an molekularen Transportsystemen in Zellbiologie und Nanotechnologie.



Till Korten ist Postdoktorand am B-CUBE-Center for Molecular Bioengineering an der TU Dresden. Er promovierte im Jahr 2009 am Max-Planck-Institut für Molekulare Zellbiologie und Genetik und der TU Dresden über Biophysik und nanotechnologische Anwendungen biomolekularer Motoren.



Kurz notiert

Neuronale Netzwerke mit Licht reparieren

◆ Nervenzellen lassen sich durch Licht reparieren. Dies zeigen Wissenschaftler des Helmholtz-Zentrums München am Lateralisnerv von Zebrafischen. Die Forscher verwendeten dafür eine Form des Enzyms Adenylatzyklase, die durch blaues Licht aktivierbar ist und cAMP bildet. Die Wissenschaftler untersuchen nun, ob sich das Konzept auf komplexe Nervenbahnen übertragen lässt und in höheren Tieren funktioniert. *HR*
Current Biology 2015,
doi: 10.1016/j.cub.2015.09.038

Liposome als Wirkstoffträger bei verengten Blutgefäßen

◆ Künstliche Phospholipidvesikel eignen sich potenziell als Wirkstoffträger. In Studien der Universitäten Basel und Fribourg lösten sie auch in hohen Dosen bei Schweinen keine Immunreaktion aus. An verengten Gefäßstellen ist die Scherspannung erhöht, und das Blut fließt schneller. Das Liposom öffnet sich unter diesen Bedingungen und gibt seinen Inhalt frei. *NK*
Nanomedicine: NBM 2016,
doi: 10.1016/j.nano.2015.12.364