



© Lorelyn Medina – FOTOLIA

## DIE LABORSEITE

## Monte-Carlo-Simulationen helfen molekulare Mechanismen zu verstehen

**Das beliebte Brettspiel „Mensch ärgere dich nicht“ ist im Grunde eine Monte-Carlo-Simulation. Diese Simulationen basieren im Allgemeinen auf einer Vielzahl von Wiederholungen zufälliger Ereignisse. In dem berühmten Brettspiel wird immer wieder mit derselben Wahrscheinlichkeit über das Ereignis entschieden, wie viele Felder die Figur vorrücken darf. Doch wie kann „Mensch ärgere dich nicht“ Wissenschaftler\*innen dabei helfen, biologische Prozesse zu verstehen?**

Ein grundlegender Prozess, welcher in biologischen Systemen eigentlich immer eine Rolle spielt, ist die Diffusion von Partikeln wie Molekülen und Ionen. Diese basiert auf der Brown'schen Molekularbewegung. Dabei handelt es sich um eine wärmeinduzierte, zufällige Bewegung kleiner Teilchen: Jede Bewegungsrichtung der Partikel ist gleich wahrscheinlich (*random walk*). Man kann sich dies stark vereinfacht so vorstellen, dass ein Stoff beispielsweise sechs Möglichkeiten hat, sich zu bewegen (rechts/links, vorne/hinten, oben/unten) und ein Würfel darüber entscheidet, welche Richtung im nächsten Schritt eingeschlagen wird. Wenn sehr viele Teilchen an einem System beteiligt sind, ist es unmöglich, die Bewegungen aller zu verfolgen. Man kann jedoch Computer benutzen, um die Bewegung vieler Teilchen

gleichzeitig über einen langen Zeitraum zu simulieren. Hinterher wird das Simulationsergebnis mit den experimentellen Ergebnissen verglichen. In Abbildung 1 sind zu Beginn je 50 000 Partikel zweier Stoffe jeweils auf einen kleinen Punkt konzentriert. Diese führen je Zeiteinheit einen willkürlichen Schritt aus. So wird ersichtlich, wie die Stoffe mit der Zeit diffundieren und sich aufgrund ihrer willkürlichen Bewegung vermischen und verteilen. Diffusion ist die Grundlage vieler Prozesse und spielt zum Beispiel in Reaktionsdiffusionssystemen, welche für die Muster von Tieren wie Muscheln, Giraffen und Leoparden verantwortlich sind, eine große Rolle [1].

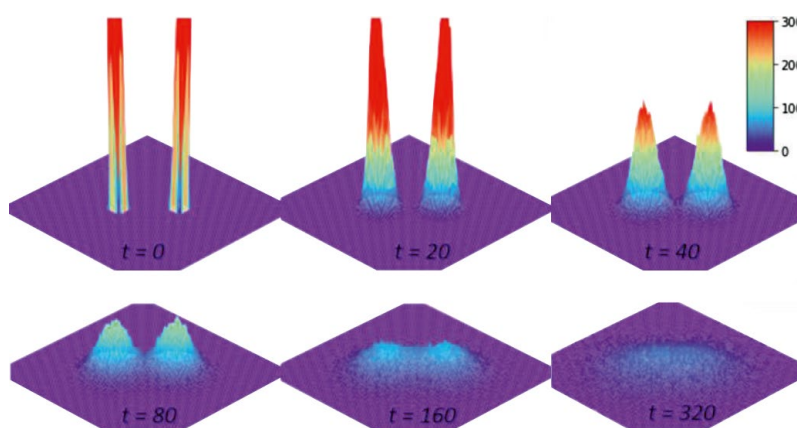
### Analyse von Makromolekülen

Eine weitere Anwendung finden Monte-Carlo-Simulationen in der

Untersuchung von Makromolekülen wie DNA und Proteinen. Für die biologische Funktion der Proteine ist es beispielsweise essenziell, wie sie gefaltet werden (Sekundär-, Tertiär-, Quartärstruktur). Monte-Carlo-Simulationen können dabei helfen, diesen Prozess zu verstehen. Auch hier spielen *random walks* eine große Rolle. Im Gegensatz zur Diffusion wird nicht die Bewegung der Teilchen im Raum betrachtet, sondern das Wachstum der einzelnen Bausteine zu einem Bio-Polymer. Der Schlüssel liegt auch hier darin, dass viele Wiederholungen der Experimente Konfigurationen im Energieminimum aufzeigen können. Ein einfaches Beispiel stellt die Simulation der Kompaktheit einer Molekülkette dar. Dafür werden viele *random walks* einer Kette simuliert. Für jeden Schritt wird ein Monomer in eine der sechs Richtungen angefügt. Anschließend wird der Abstand zwischen dem ersten und letzten Baustein bestimmt. Nach vielen tausend Wiederholungen, die der Computer in wenigen Sekunden durchführt, kann bestimmt werden, wie groß solche Ketten im Durchschnitt sind. Monte-Carlo-Simulationen können auch dabei helfen, die Faltung künstlich designter Proteine vorherzusagen. Solche Prozesse können beispielsweise für die Entwicklung von Medikamenten eine große Rolle spielen. In Abbildung 2 sind *random walks* aus jeweils  $n$  Bausteinen gezeigt, welche Polymerketten darstellen. *Random walks* können nicht nur im Ortsraum, sondern auch im Energie-raum simuliert werden, wodurch sich Aufschlüsse über die Faltung von der ungeordneten *random coil* zur geordneten  $\alpha$ -Helix- oder  $\beta$ -Faltblatt-Sekundärstruktur ergeben [2].

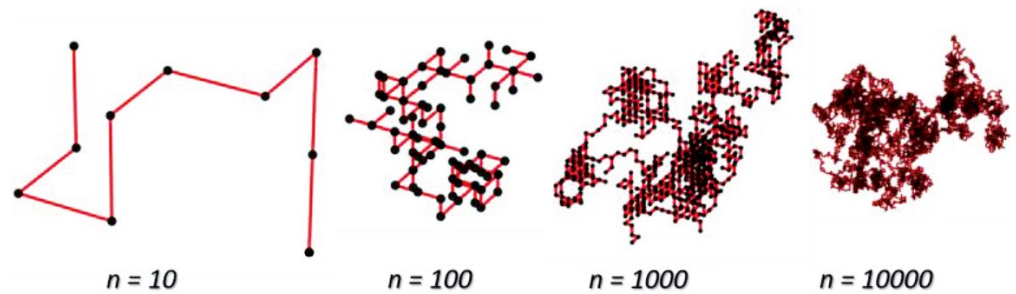
### Simulation von Clusterbildung

Ein weiteres häufig beobachtetes Phänomen in biologischen Systemen ist die Bildung von „Clustern“, also der Zusammenlagerung von

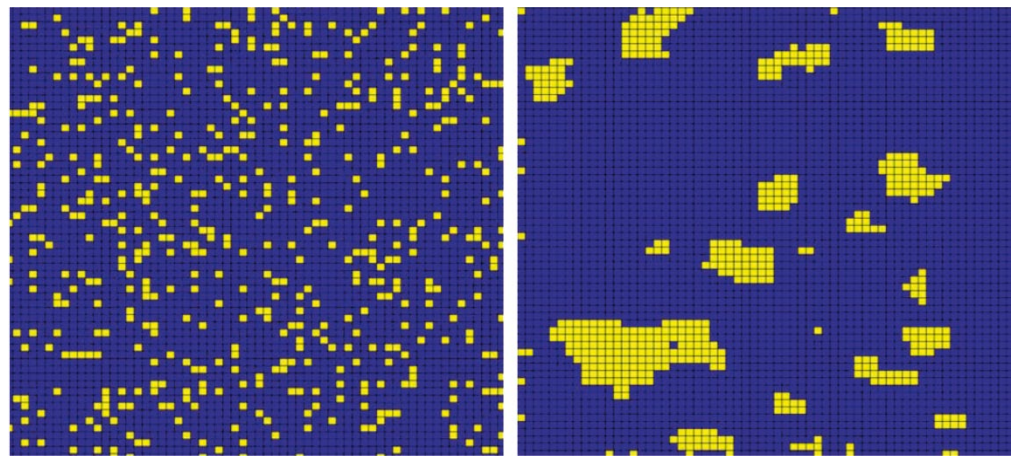


**ABB. 1** Simulation zur Diffusion zweier Stoffgruppen über die Zeit  $t$ . Die Höhe und Farbe gibt die Anzahl der Partikel pro Stelle an. Zum Zeitpunkt  $t = 0$  sind jeweils 50 000 Partikel an einem Ort konzentriert. Nach 320 Bewegungsschritten jedes einzelnen Partikels liegen die Stoffe vermischt und verteilt vor.

Stoffen. Ein Beispiel für solche biologischen Cluster sind die sogenannten *lipid rafts*, „Flöße“ auf der Zellmembran, welche eine andere Protein-Lipid-Zusammensetzung als der Rest der Membran aufweisen. Die Funktion der Flöße ist nicht vollständig geklärt, es wird jedoch vermutet, dass sie eine Rolle in der Signaltransduktion spielen. Mit Hilfe von Monte-Carlo-Algorithmen gelingt es, Clusterbildungen in Abhängigkeit verschiedener Parameter zu simulieren. Die Forscher können damit beispielsweise Informationen über die Interaktionsenergie nächster Nachbarn gewinnen, also Aussagen darüber treffen, unter welchen Umständen es zur Clusterbildung kommen kann. Dazu werden die Cluster zunächst vermessen und die Größen anschließend mit den simulierten Bildern verglichen. Da die Simulationen von verschiedenen Parametern wie der Interaktionsenergie und der Temperatur abhängen, kann darüber bestimmt werden, welche Anziehungskräfte zwischen den Proteinen und Lipiden der *lipid rafts* herrschen. In Abbildung 3 ist eine Zellmembran simuliert. Die gelben Felder stellen dabei die Bestandteile der *lipid rafts* dar, während die blauen Felder die restlichen Membranproteine und Lipide symbolisieren. Die linke Hälfte zeigt die zufällige Verteilung der *raft*-Bestandteile. Im rechten Bild wurden 20000 Wiederholungen des Monte-Carlo-Metropolis-Algorithmus durchlaufen. Dabei vergleicht der Computer die von den Parametern abhängige energetische Lage eines zufällig ausgewählten Membranteilchens mit der eines zufällig ausgewählten anderen. Wenn ein Tausch der Plätze eine Energieminimierung zur Folge hat, wird der Tausch durchgeführt. Wenn keine Energieminimierung stattfindet, kommt der Tausch nur mit einer von der Temperatur und der Interaktionsenergie abhängigen Wahrscheinlichkeit zustande. Über einen Vergleich der simulierten



**ABB. 2** Durch einen *random walk* in drei Dimensionen simulierte Polymere aus  $n$  Monomeren.



**ABB. 3** Simulation von Clusterbildung. Links die zufällige Verteilung gelber und blauer Moleküle. Rechts die Situation nach 20000 Iterationen mit attraktiven Interaktionen zwischen den gelben Molekülen.

Bilder mit den *lipid rafts* können somit Rückschlüsse auf die Mechanismen der Clusterbildung gezogen werden.

Computersimulationen können Wissenschaftler\*innen dabei helfen, biologische Prozesse besser zu verstehen und vorherzusagen. Die hier gezeigten Anwendungen sind nur ein kleiner Ausschnitt aus einer Fülle von Anwendungsmöglichkeiten. Dass es für Biologen sinnvoll ist, eine Programmiersprache zu lernen, hat C. Rauch bereits anhand von Python erläutert [3].

#### GUT ZU WISSEN

Einen ausführlichen Übersichtsartikel über Monte-Carlo-Simulationen in der Biologie finden Sie unter [4].

#### Literatur

- [1] N. Kubetschek (2020). Biologische Musterbildung und ihre Simulation mit der Programmiersprache Python. *Biol. Unserer Zeit* 50/2: 94-95. <https://doi.org/10.1002/biuz.202070210>
- [2] N. Rathore, J. J. de Pablo (2002). Monte Carlo simulation of proteins through a random walk in energy space. *The Journal of Chemical Physics*, 116, 7225–7230. <https://doi.org/10.1063/1.1463059>
- [3] C. Rauch (2019). Kann das nicht der Computer machen? Warum Biologen die Programmiersprache Python lernen sollten. *Biol. Unserer Zeit* 49/1, 20–21. <https://doi.org/10.1002/biuz.201970110>
- [4] S. Raychaudhuri (2013). Kinetic Monte Carlo simulation in Biophysics and Systems Biology. In: *Theory and Applications of Monte Carlo Simulations*, 227–260. <https://doi.org/10.5772/53709>

Nico Kubetschek, Bachelorstudent Nanostrukturwissenschaften an der Universität Kassel, Mitglied bei Science Bridge e.V.