



(Foto: ibg)

## Mind the gap – Beachten Sie die Unterschiede

Seit Februar dieses Jahres leitet Aljaz Godec die neue Emmy-Noether-Forschungsgruppe *Mathematische Biophysik* am MPI-BPC. Wenn man ihn in seinem Büro besuchen will, warnt ein Türschild: *Mind the gap*. Passagiere der Londoner U-Bahn werden damit auf den Spalt zwischen Wagen und Bahnsteig hingewiesen. Warum diese Mahnung ebenso für Besucher seines Büros angebracht ist, hat er uns im Gespräch erklärt.

Zwischen Wissenschaftlern verschiedener Felder gibt es gravierende Unterschiede, die sich unter anderem in ihrem Vokabular äußern“, meint der neue Forschungsgruppenleiter. So verwenden Biologen beispielsweise den Begriff *Modell* für einen Modellorganismus, Physiker und Chemiker hingegen für Bilder, die Sachverhalte veranschaulichen. Für Mathematiker oder theoretische Physiker wie Godec wiederum bezeichnet der Begriff einen Satz von Annahmen und Gleichungen. „Es gibt sogar eine sprachliche Barriere zwischen meiner Gruppe und der Abteilung *Theoretische und computergestützte Biophysik* von Helmut Grubmüller beziehungsweise der Forschungsgruppe *Computergestützte biomolekulare Dynamik* von Bert de Groot, mit denen ich eng zusammenarbeite. Manchmal diskutieren wir miteinander und merken erst nach 20 Minuten, dass wir aneinander vorbeireden“, erzählt der Slowene und lacht. „Mit dem Türschild möchte ich meine Besucher auf die Unterschiede zwischen den Wissenschaftsdisziplinen aufmerksam machen.“

Das neue Team hat nicht nur eine eigene Sprache – auch seine Forschung unterscheidet sich in einem wesentlichen Punkt von anderen Gruppen am Institut. „Wir machen hier keine Experimente, wir machen reine Theorie“, sagt Godec. „Wir arbeiten vor allem mit Stift und Papier und diskutieren unsere Ergebnisse an der Tafel. Erst im dritten Schritt gehen wir an den Computer. Dort schreiben wir unsere Programme

selbst – wir setzen mathematische Gleichungen und Theorie in einen Code um. Wenn wir das nicht täten, könnten wir nur Fragen stellen mit den Methoden, die schon da sind. Das wäre eine starke Einschränkung.“ Die Tafeln in seinem Büro sind über und über mit Formeln beschrieben, auf den Tischen liegen zahllose Zettel mit mathematischen Berechnungen.

»Unsere Arbeit ist wie Schach:  
Wir müssen mehrere Schritte  
im Voraus denken.«

Die zentrale Frage, mit der sich seine Gruppe beschäftigt, lautet: Wie bewegen sich einzelne Moleküle über die Zeit? Betrachtet man die Dynamik einzelner Moleküle über einen bestimmten Zeitraum, so erhält man im Experiment bei verschiedenen Messungen unterschiedliche Werte. Gewöhnlich mitteln Wissenschaftler diese über die Messzeit, wobei die Mittelwerte von Beobachtung zu Beobachtung variieren. „Wenn man allerdings eine Lösung mit mindestens 100 Trillionen (eine 1 mit 20 Nullen) Molekülen betrachtet, sieht man diese Streuung nicht. Das gleiche gilt, wenn man einzelne Moleküle über eine unendlich lange Zeit beobachten und die Resultate mitteln könnte. In beiden Fällen würde man als Mittelwert sogar dasselbe Resultat bekommen – das



nennt man Ergodizität. Aus verschiedenen Gründen können wir aber weder das eine noch das andere in Einzelmolekül-Experimenten messen. Darüber hinaus ist die Streuung der Mittelwerte keineswegs ein Artefakt des Experiments, zumindest nicht ausschließlich. Die Streuung hat nämlich eine physikalische Ursache und sie enthält sehr wertvolle physikalische Informationen über das System“, so Godec.

#### Mehr Informationen aus demselben Experiment herausholen

Das Ziel der neuen Forschungsgruppe ist es, zu verstehen und vor allem vorhersagen zu können, woher diese in der Physik begründeten Schwankungen in Beobachtungen aus Experimenten und Simulationen kommen und deren Systematik zu erklären. Dabei betrachten die Wissenschaftler Zeitskalen, die zu kurz sind, um Ergodizität annehmen zu können. Die Theorie, die Godec neu entwickeln will, lässt sich auf unterschiedliche Systeme anwenden: etwa darauf, wie sich die Bewegungszustände eines Proteins im Laufe der Zeit verändern oder wie sich zwei Moleküle über den Lauf der Zeit einander annähern, binden und sich wieder voneinander lösen. „Mathematisch beziehungsweise physikalisch gesehen, sind diese Systeme mehr oder weniger gleich. Die Theorie unterscheidet sich höchstens im Feinschliff. Auch andere Systeme außerhalb der Biophysik, die sich auf dieselben Grundprinzipien reduzieren lassen, können mithilfe unserer Theorie erklärt werden. Die Stufe der Abstraktion unserer Arbeit ist ziemlich hoch“, sagt der Nachwuchsforscher.

Zum einen können Theoretiker ausgehend von physikalischen Grundprinzipien ein mathematisches Modell aufstellen und dieses dann anhand von Experimenten und Simulationen testen. Die umgekehrte Variante funktioniert ebenfalls: Es gibt Experimente, deren Resultate mit aktuellen Theorien nicht erklärbar sind. „Konkret für meine Gruppe ist es so, dass es bereits Experimente gibt und auch schon Theorien, die einen Teil der Probleme lösen. Bei den gebräuchlichen Theorien werden allerdings viele physikalische Informationen bereits in den Grundannahmen außer Acht gelassen. Wir arbeiten daran, das zu ändern – wir wollen mehr Informationen aus demselben Experiment herausholen. Gleichermaßen sollte die Theorie neue Experimente und Simulationsmethoden ermöglichen und inspirieren“, erläutert der Physiker das Ziel seiner Forschung.

Die mathematisch-physikalischen Überlegungen erfordern vor allem Konzentration. „Unsere Arbeit ist vergleichbar mit einem Schachspiel: Wir müssen bei jedem Schritt, den wir machen, mehrere Schritte im Voraus denken. Dabei reduziert sich jedes Mal die Auswahl der verschiedenen Optionen, wie wir weiter vorgehen können. Für diese Denkprozesse braucht man viel Zeit am Stück, in der man hoch konzentriert arbeiten muss – Unterbrechungen sind da das Schlimmste überhaupt“, erklärt der junge Wissenschaftler. Wer in der theoretischen Physik erfolgreich sein will, müsse darüber hinaus viel Leidenschaft mitbringen: „Um bei uns mitarbeiten zu können, muss man Mathe wirklich mögen – nicht wegen der Arbeit an sich, sondern wegen der Frustration. Regelmäßig gerät man in eine Sackgasse und ist frustriert, weil man wochenlang nicht weiterkommt. Ich versuche dann tagelang, ein Problem auf verschiedene Weise zu knacken. Und wenn man sich überzeugt hat, dass eine

gewisse Herangehensweise zu keinem Ergebnis führt, muss man versuchen, seinen Kopf frei zu kriegen und einen neuen Ansatz ausprobieren.“

Sobald ein neues mathematisches Modell steht, wird es von der Abteilung *Theoretische und computergestützte Biophysik* und der Forschungsgruppe *Computergestützte biomolekulare Dynamik* in Computersimulationen überprüft. Zusammen mit den beiden Gruppen testet die neue Forschungsgruppe ihre Annahmen regelmäßig in einem Optimierungsprozess auf ihre Sinnhaftigkeit und passt sie gegebenenfalls an. Später sollen Kooperationspartner an den Universitäten Göttingen und Heidelberg die Ergebnisse in Experimenten bestätigen. „Die Arbeit unserer Gruppe ist zwar abstrakt, wir wollen aber trotzdem Rechnungen machen, die einen direkten Bezug zur physikalischen Realität haben. Eine Theorie, die man nicht überprüfen kann, weil es das System nicht gibt oder weil die Fragestellung so ist, dass man sie nicht überprüfen kann, ist keine Physik, sondern bestenfalls Philosophie“, betont Godec.

»Eine Theorie, die man nicht überprüfen kann, ist keine Physik, sondern bestenfalls Philosophie.«

Ein konkretes Beispiel für die Anwendung seiner Theorie ist die Genregulation. In unseren Genen sind die Baupläne zur Herstellung von Proteinen verschlüsselt. In einem ersten Schritt hin zum Bau der Proteine wird eine Kopie des entsprechenden Gens erstellt. Dies wird Transkription genannt. Damit dieser Prozess starten kann, binden sogenannte Transkriptionsfaktoren an bestimmte Stellen der Gene. Mit herkömmlichen Theorien lässt sich jedoch nicht erklären, wieso die Gentranskription in der Zelle so schnell und so präzise aktiviert wird, wie es der Fall ist. Denn manche Transkriptionsfaktoren liegen nur in geringer Anzahl in der Zelle vor und die Entfernung zu ihren Bindestellen im Erbgut ist so groß, dass dieser Prozess laut Berechnungen eigentlich länger dauern müsste; die Schwankungen bis zur Bindung müssten theoretisch viel größer sein. Um diese Diskrepanz zu erklären, beschäftigte Godec sich damit, wie lange es dauert, bis der erste Transkriptionsfaktor bindet – statt zu fragen, wie lange es im Mittel dauert, bis einer von den Transkriptionsfaktoren bindet. Denn sobald nur eine Kopie des Transkriptionsfaktors gebunden hat, legt die Zelle mit der Transkription los. „Die Mathematik dahinter ist gar nicht so kompliziert, wir haben die Frage nur anders gestellt“, meint er.

„Ich persönlich finde Biologie viel komplizierter als theoretische Physik. In einer Vorlesung vor Biologen habe ich einmal ein Schaubild gezeigt, bei dem es um mein vereinfachtes Modell zur Genregulation ging. Das hat bei den Studenten für Heiterkeit gesorgt, da es in ihren Augen so stark reduziert war. Aber in der theoretischen beziehungsweise mathematischen Physik arbeiten wir anders, wir ignorieren bestimmte Details absichtlich, allerdings auf eine systematische und sehr kontrollierte Art und Weise. Das zeigt einmal mehr die unterschiedliche Denkweise in verschiedenen Wissenschaftsdisziplinen.“ (ad)



## Mind the gap

Since February this year, Aljaz Godec is heading the new Emmy Noether Research Group *Mathematical Biophysics* at the MPI-BPC. When visiting him in his office, a sign on the door warns: Mind the gap. The phrase is familiar from the London underground, where it reminds passengers of the distance between coach and platform. Godec explained to us why these words are also appropriate for those visiting his office.

There are considerable differences between scientists from various fields, which, inter alia, are reflected in their vocabulary,” the new Research Group Leader says. For instance, the term *model* is used by biologists for a model organism, whereas for physicists and chemists it means pictures illustrating facts and logical connections. Mathematicians and theoretical physicists, however, use the term to denote a set of assumptions and equations. “There is a language barrier even between my group and the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* headed by Helmut Grubmüller and Bert de Groot’s *Computational Biomolecular Dynamics* group, with whom I closely collaborate. At times, we are discussing something, and only after 20 minutes we realize that we are actually talking about completely different things,” the Slovenian says whilst laughing. “With the sign on the door I want to remind my visitors of the differences between the scientific disciplines.”

The new team does not only speak its own language – their research also differs from other groups at the institute

in one central aspect. “We are not conducting experiments, we are doing pure theory,” Godec points out. “Mostly we work with pen and paper and discuss our results at the whiteboard. Only in the third step we use computers. The computer programs we write ourselves – transcribing mathematical equations and theories into a code. If it were not for this, we could only address problems using the methods that are already there. This would be a serious limitation.” The whiteboards in his office are covered with formulas, his desks are full of sheets of paper with mathematical calculations.

The central question Godec’s group is dealing with is: How do individual molecules move over time? When observing the dynamics of individual molecules over a certain period of time, each measurement will produce a different result. Usually, scientists average these values over the measurement time, and the mean varies from observation to observation. “However, when looking at a solution with at least 100 quintillion molecules (a 1 with 20 zeros), you



do not see these variations. The same is true if one would observe individual molecules for an infinitely long time and then average the results. In both cases, the mean value you get would be identical – this is called ergodicity. For various reasons, neither the former nor the latter can be measured in single molecule experiments. Moreover, the variation of the mean is not an experimental artifact, at least not entirely. Underlying these variations is some very interesting physics, and it contains very valuable information about the system,” Godec explains.

#### Get more information out of the same experiment

The new research group’s aim is to understand and – what is more – to be able to predict where this intrinsic variation in the measurements of experiments and simulations comes from and to explain their systematics. The group thus concentrates on time scales which are too short to assume ergodicity. The theory Godec wants to develop can be applied to different systems: For example, one can investigate how a protein’s dynamic state changes in the course of time or how two molecules approach each other, bind, and dissociate over time. “Mathematically or physically, this is more or less the same. The theory differs at most in the fine details – if at all. Other systems beyond biophysics, which can be reduced to the same basic principles, can be explained with our theory as well. Our work involves a very high level of abstraction,” he emphasizes.

Based on basic physical principles, theoreticians may develop a mathematical model and test it in experiments and simulations. The reverse is possible, too: Some experimental results cannot be explained with the available theories. “In the particular case of my group, experiments and theories exist which are able to solve part of the problems arising. However, already in their basic assumptions, these commonly used theories neglect a lot of extremely valuable physical information. We are working on ways to change this – we want to get much more information out of the same experiment. At the same time, the theory should pave the way to new experiments and methods of simulation,” the physicist explains his research aims.

The mathematical and physical considerations require concentration. “One can compare our work to a game of chess: For each step we take we must think several moves ahead. Thus, with each step the options to productively proceed further are reduced. For this process of thinking one needs a solid stretch of time, during which one can focus absolutely on the problem at hand – interruptions are a real killer,” the young scientist states. “If you want to be successful as a theoretical physicist you need to bring along a lot of passion and you also need to really enjoy math a lot – not just because of the work itself but because of the frustration. Time and again you hit a dead end and become frustrated as you get stuck for weeks. In such a case, I spend days trying to crack a problem in different ways. And when I convince

myself that a certain approach is not working, I need to clear my head and try a different approach.”

If a new model is developed it is tested by the Department of *Theoretical and Computational Biophysics* and the Research Group of *Computational Biomolecular Dynamics* in computer simulations. Together with these labs, the new research group regularly checks its assumptions on their reasonableness in a process of optimization and readjusts if required. Later, the results are to be tested experimentally by cooperating groups at the Universities of Göttingen and Heidelberg. “Our group’s work may be abstract, but our calculations are meant to directly connect to physical reality. A theory which cannot be tested because the system does not exist or because the question is asked in such a way that it cannot be answered, is not physics, but at best philosophy,” Godec points out.

«A theory which cannot be tested is not physics, but at best philosophy.»

A specific example for the application of his theory is gene regulation. Our genes encode the building plans according to which proteins are made. In a first step on the way to the production of a protein the respective gene is copied. This is called transcription. For this process to start, so-called transcription factors bind to certain parts of the gene. However, conventional theories fail to explain why gene transcription is activated as fast and precisely as is the case. Some transcription factors are only present in low numbers in the cell, and their distance to the binding sites in the genome is so large that, according to calculations, the binding process should take much longer, the variation prior to binding should theoretically be much higher. To explain this discrepancy, Godec investigated how long it takes until the first transcription factor binds – instead of asking how long it takes on average until any of the transcription factor copies binds; since as soon as the first factor has bound transcription starts. “The mathematics behind this is not all that complex, we only asked the question differently,” he says.

“For me personally biology is much more complicated than theoretical physics. In a lecture for biologists I once presented a diagram depicting my reduced model for gene regulation. This produced a lot of amusement among the students as in their eyes it was oversimplified. But in theoretical and mathematical physics we work differently, we ignore certain details on purpose – but we do it in a systematic and very controlled manner. This once more illustrates the different way of thinking in the various scientific disciplines.”

(ad/translation fk)



## Fünf Fragen

### 5 questions to Aljaz Godec



(Photo: ibg)

#### Was fasziniert Sie am meisten an Ihrer Arbeit?

Wir haben das Privileg, beruflich täglich das Unbekannte zu erforschen. Wir dürfen uns selbst Fragen aussuchen darüber, wie die Welt um uns herum funktioniert, und versuchen dann, diese zu beantworten. Trotz unserer sehr begrenzten Intelligenz gelingt uns das überraschend häufig – und das auf der Basis von Grundprinzipien, die eigentlich sehr primitiv sind. Das fasziniert und verblüfft mich immer wieder auf’s Neue.

#### What fascinates you most about your job?

We are privileged to explore the unknown every day at work. We may pick out questions on how the world works and try to answer them. Despite our very limited intelligence, we succeed in finding answers surprisingly often – on the basis of fundamental principles which are actually very primitive. This fascinates me over and over again.

#### Was war der spannendste Moment Ihrer Karriere?

Ich werde meine Teilnahme an der Lindauer Nobelpreis-trägertagung 2015 als Humboldt-Stipendiat bestimmt nie im Leben vergessen. Das hat einen sehr tiefen Eindruck bei mir hinterlassen. Außerdem habe ich an einem Tag die Zusage der DFG über meine Emmy-Noether-Gruppe bekommen und nur zwei Stunden später wurde bekannt gegeben, dass mir der Karl-Scheel-Preis für 2017 verliehen wird – das war ein toller Tag!

#### What was the most exciting moment in your career?

I am sure I will never forget the Lindau Nobel Laureate Meeting in 2015 in which I participated as a Humboldt fellow. That made a very deep impression on me. In addition, one day, I was granted my own Emmy Noether Research Group by the German Research Foundation and only two hours later I was announced as new winner of the Karl Scheel Prize in 2017 – that was an amazing day!

#### Wie tanken Sie nach einem harten Arbeitstag Energie?

Bei mir geht es nicht so sehr darum, Energie zu tanken, sondern eher darum, den Arbeitsspeicher – also den Kopf – leer zu bekommen. Wenn ich an einem gewissen Punkt über eine längere Zeit stecken bleibe und die Frustration (zu) groß

wird, fange ich meist an, an einem anderen Problem intensiv zu arbeiten. Das funktioniert in der Regel. Ansonsten sorgen auch meine beiden Töchter dafür, dass der Arbeitsspeicher sich leert.

#### How do you recharge your batteries after a tough day of work?

In my case it is not so much about recharging my batteries but rather emptying the working memory – the head. If I get stuck at a certain point for a longer period and frustration becomes (too) strong, I normally start working intensely on a different issue. That usually works well. Apart from that, my two daughters ensure that my working memory resets regularly.

#### Welche Persönlichkeit – aus der Vergangenheit oder Gegenwart – würden Sie gern treffen?

Das wäre eindeutig Richard Feynman, ein amerikanischer Physiker und Nobelpreisträger, der wesentlich zum Verständnis der Quantenfeldtheorien beigetragen hat. Leider lebt er nicht mehr.

#### What person – from past or present – would you like to meet?

This would definitely be Richard Feynman, an American physicist and Nobel Laureate who has significantly contributed to understanding quantum mechanics. Unfortunately, he is not with us any longer.

#### Was würden Sie tun, wenn Sie mehr Zeit hätten?

Mehr von allem, was ich bereits jetzt mache. Und dann würde ich mich beschweren, dass ich gerne noch mehr Zeit hätte.

#### What would you do if you had more time?

I would do more of everything I am already doing now. And then, I would complain about wishing for even more time.