

FORSCHUNG AKTUELL

NOBELPREIS FÜR MEDIZIN

Maulkorb für Gene

Andrew Z. Fire von der Universität Stanford (Kalifornien) und Craig C. Mello von der Universität von Massachusetts in Worcester erhielten den Medizin-Nobelpreis für die Entdeckung einer effizienten Methode zur gezielten Zensur von Erbinformationen.

Von Gerhard Trageser

Nur selten erobert ein Ergebnis der Grundlagenforschung binnen Kurzem ein breites Anwendungsfeld und wird zum kaum noch wegzudenkenden Standardwerkzeug auf seinem eigenen sowie vielen anderen Gebieten. Für solch einen spektakulären Durchbruch gab es jetzt den Medizin-Nobelpreis. Die Auszeichnung honoriert eine erst vor acht Jahren entdeckte, verblüffend einfache Methode zur gezielten Blockade beliebiger Gene (Spektrum der Wissenschaft 10/2003, S. 52). Eine ähnlich rasante Karriere hatte zuletzt 1985 die Polymerase-Kettenreaktion gemacht; auch damals lagen zwischen Erfindung und Ehrung aus Stockholm nur acht Jahre.

Kurz vor Ende des 20. Jahrhunderts waren die Biologen überzeugt, alle genetischen Mechanismen im Prinzip zu kennen. Dabei hätten sie es besser wissen müssen. Denn es gab einen unerklärlichen Effekt, den Forscher 1990 zunächst bei Petunien beobachtet hatten. Als sie zusätzliche Exemplare des Gens für den Blütenfarbstoff einführten, um

eine noch intensivere Färbung zu erzielen, bleichten die Blüten stattdessen aus. Diese »Co-Suppression« fand sich später auch bei Tauffliegen, Pilzen und Tabakpflanzen. Aber niemand ging der Ursache des Phänomens nach.

Erst Untersuchungen auf einem anderen Gebiet sollten zur Auflösung des Rätsels führen – und den Beteiligten nun den Nobelpreis eintragen. Schon lange war bekannt, dass die in einem Gen verschlüsselte Botschaft über Abschriften – so genannte Boten-RNAs – zu den zellinternen Eiweißfabriken gelangt (siehe den Beitrag über den Chemie-Nobelpreis auf S. 21). Dort wird nach ihrer Anleitung das betreffende Protein zusammengebaut. Das brachte die Biologen schon Anfang der 1980er Jahre auf eine Idee, wie es möglich sein sollte, Genen gezielt einen Maulkorb zu verpassen: Man könnte ihre Abschriften – Stränge aus Tausenden aneinandergereihter Basen, den Buchstaben des genetischen Alphabets – einfach durch Zugabe von »gegensinnigen RNAs« abfangen. Solche Antisense-Moleküle sind komplementär zu den Originalen – sie



passen dazu wie die Hohlform zum Abguss – und verbinden sich deshalb mit ihnen. Dabei entstehen doppelsträngige RNAs, die nicht mehr als Vorlage für die Proteinsynthese taugen.

In der Praxis allerdings lieferte dieses Verfahren oft unbefriedigende Ergebnisse. Das stellten auch Andrew Fire an der Carnegie Institution of Washington in Baltimore und Craig Mello an der Universität von Massachusetts in Worcester fest. Gene wurden teils nur schwach unterdrückt, und was noch verwirrender war: In Kontrollversuchen mit Original-Boten-RNAs statt der Antisense-Form kam es ebenfalls zur Suppression.

Unkoordiniertes Zucken

Fire und Mello zogen daraus einen radikalen Schluss, der bei ihren Kollegen zunächst Kopfschütteln auslöste. Sie vermuteten, dass weder Antisense- noch normale RNA die Genblockade hervorrief; verantwortlich dafür sei stattdessen die doppelsträngige Form, die jeweils als Verunreinigung zugegen war. Das schien widersinnig, weil sich damals niemand vorstellen konnte, wie solche Moleküle den Abschalteneffekt hervorrufen sollten.

Unbeeindruckt davon machten Fire und Mello die Probe aufs Exempel: Sie injizierten Fadenwürmern hochgereinigte Abschriften eines für die Muskelfunktion wichtigen Gens – einmal im Original, dann in der Antisense-Variante und schließlich in doppelsträngiger Form. Dabei fanden sie ihre Vermutung bestätigt. Selbst große Mengen der einzelsträngigen Moleküle hatten kaum einen Effekt. Dagegen genühten wenige Exemplare der doppelsträngigen RNA, um die Würmer unkoordiniert zucken zu lassen. Daraus ergab sich eine weitere Erkenntnis: Die natürlichen Botenmoleküle konnten nicht wie bei der Antisense-Methode einfach nur abgefangen worden sein. Dazu wären mindestens gleich viele Abfänger nötig gewesen. Stattdessen zog jedes doppelsträngige RNA-Molekül offenbar gleich eine Vielzahl von Boten aus dem Verkehr.

In ihrer Veröffentlichung von 1998 prägen Fire und Mello für das Phäno-



LINKS: STANFORD UNIVERSITY; LINDA A. CICERO; RECHTS: UNIVERSITY OF MASSACHUSETTS

Andrew Z. Fire (links) und Craig C. Mello entdeckten, dass doppelsträngige RNA Gene unterdrücken kann.

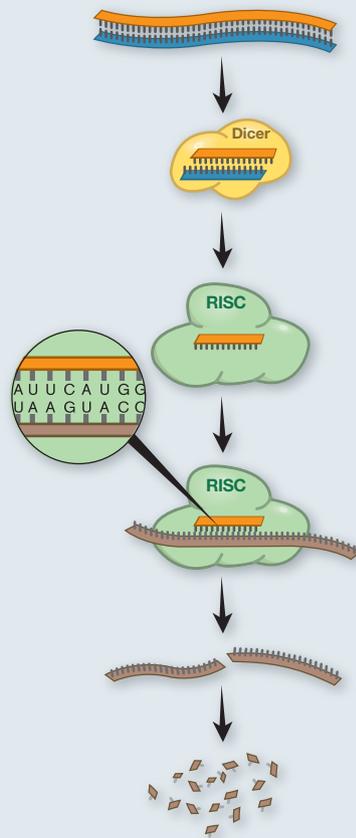
men die Bezeichnung RNA-Interferenz. Zwar konnten sie nicht erklären, wie es zu Stande kam. Doch schon bald deckten andere Forscher den Mechanismus auf. Zu ihnen zählte insbesondere der junge deutsche Chemiker Thomas Tuschl. Zunächst am Whitehead-Institut für Biomedizinische Forschung in Cambridge (Massachusetts) und dann am Max-Planck-Institut für biophysikalische Chemie in Göttingen fanden er und seine Mitarbeiter heraus, dass ein Enzym namens Dicer (Häcksler) die doppelsträngige RNA in kurze, 21 bis 23 Basenpaare lange Stücke zerhackt, die dann die Blockade bewirken. Mit diesen Mini-RNAs konnten erstmals auch in Säugetieren und menschlichen Zellen gezielt Gene abgeschaltet werden (Spektrum der Wissenschaft 10/2001, S. 15).

Wenig später ließ sich schließlich die letzte Komponente des Mechanismus entschlüsseln. Demnach werden die kleinen doppelsträngigen RNA-Stücke in große Proteinkomplexe namens RISC eingebaut und dort in die beiden Einzelstränge aufgetrennt. Einer davon löst sich wieder ab, doch der andere bleibt und wirkt als Sonde, die alle Boten-RNA-Moleküle erkennt, welche einen komplementären Abschnitt enthalten. Diese werden gebunden, von einem Enzym namens Slicer (Hobel), das zum RISC-Komplex gehört, zerschnitten und wieder freigesetzt. Die Fragmente taugen dann nicht mehr als Anleitungen zur Proteinsynthese.

Auf diese Weise zieht die Zelle spezifisch nur all jene Boten-RNAs aus dem Verkehr, die einen Abschnitt enthalten, dessen Basensequenz zu derjenigen des kurzen RNA-Strangs im RISC-Komplex komplementär ist. In der Praxis erwies sich diese Form der Genblockade als viel einfacher und zuverlässiger als das Antisense-Verfahren und ist inzwischen zur Methode der Wahl avanciert. Ihre Bedeutung lässt sich kaum überschätzen, wenn man bedenkt, dass derzeit ein Genom nach dem anderen entziffert wird. Das macht die Konstruktionshandbücher für die verschiedenen Organismen zwar lesbar. Aber das meiste bleibt erst einmal unverständlich – wie der Inhalt eines fremdsprachigen Textes. Die RNA-Interferenz erlaubt nun, die gefundenen Gene der Reihe nach zu blockieren und aus den resultierenden Ausfallserscheinungen auf die jeweilige Funktion zu schließen.

Wie die Zelle Gene zensiert

Ein Vorgang namens RNA-Interferenz sorgt dafür, dass Boten-RNA-Moleküle, die Anleitungen zum Bau unerwünschter Proteine tragen, zerstört werden.



Doppelsträngige RNA kommt in einer Zelle gewöhnlich nicht vor und gilt folglich als Hinweis auf einen Eindringling.

Ein Protein namens **Dicer (Häcksler)** greift sie daher auf und zerhackt sie in etwa 22 »Sprossen« lange Fragmente.

Enzymkomplexe namens RISC binden diese Fragmente und spalten jeweils einen Strang ab.

Der andere Strang dient als Leimrute, um durch Basenpaarung Boten-RNA-Moleküle mit komplementären Abschnitten anzulagern.

Die gebundene Boten-RNA wird zerschnitten, freigesetzt und von Enzymen im Zellplasma aufgelöst.

NOBEL COMMITTEE FOR MEDICINE OR PHYSIOLOGY/ANNIKA RÖHL

Kaum geringer ist die medizinische Bedeutung (Spektrum der Wissenschaft 3/2006, S. 16). So haben Tuschl und der einstige Nobelpreisträger Philip Sharp, in dessen Gruppe der Deutsche von 1996 bis 1999 arbeitete und bei dem übrigens auch Fire 1983 promovierte, das Unternehmen Alnylam gegründet, das mit den kleinen RNA-Schnipseln krankmachende Gene abschalten will. Am weitesten fortgeschritten ist derzeit ein Wirkstoff der Firma Sirna gegen Makuladegeneration, ein Augenleiden bei älteren Menschen; das Mittel steht kurz vor klinischen Studien der Phase 2.

Ein vielseitiges Instrument

Aber auch im Bereich der Grundlagenforschung ging die Karriere der RNA-Interferenz rasant weiter. Von Anfang an war klar, dass hinter dem Phänomen ein Verteidigungsmechanismus von Pflanzen und primitiven Tieren gegen virale

Krankheitserreger stecken muss. Die meisten Viren erzeugen im Zuge ihrer Vermehrung nämlich doppelsträngige RNAs, an denen die befallene Zelle den fremden Eindringling erkennt und mit dem beschriebenen Mechanismus für die Stilllegung der viralen Gene sorgt.

Höhere tierische Organismen haben zusätzliche, komplexere Abwehrstrategien entwickelt. Trotzdem brauchen auch sie die RNA-Interferenz, um so genannte springende Gene im Zaum zu halten. Diese Schmarotzer, die in ferner stammesgeschichtlicher Vergangenheit ins Erbgut höherer Tiere eingedrungen sind, haben die Fähigkeit, sich eigenständig an beliebige Stellen im Genom zu kopieren. Da das über die Zwischenstufe einer doppelsträngigen RNA geschieht, kann ihm gleichfalls durch RNA-Interferenz ein Riegel vorgeschoben werden.

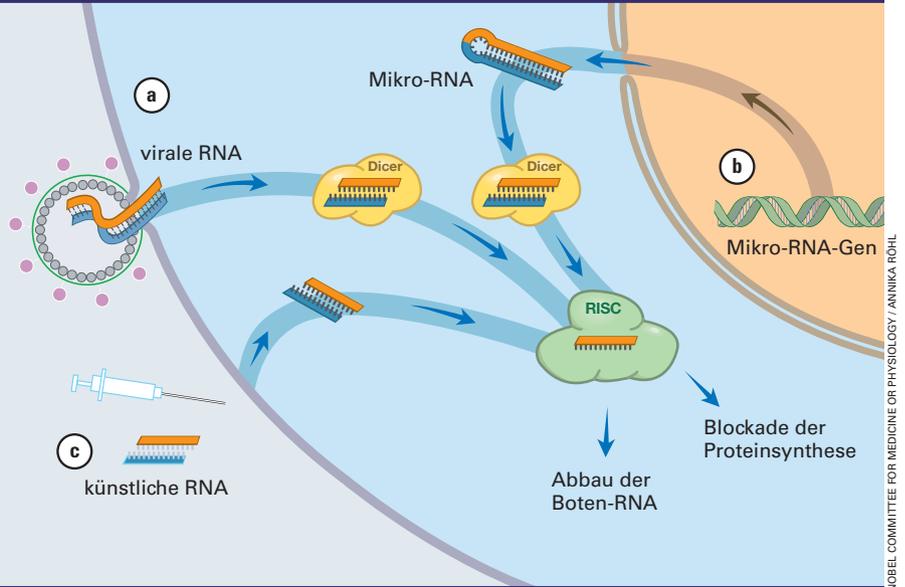
Doch nicht nur unerwünschte fremde Erbsubstanz lässt sich so im Zaum

Die Vielseitigkeit der RNA-Interferenz

Befällt ein doppelsträngiges RNA-Virus eine Zelle, führt es sein Genom ein (a). Die RNA-Interferenz blockiert dessen Vermehrung und die Synthese viraler Proteine.

Mikro-RNA-Gene unterbinden auch die Synthese mancher zelleigenen Proteine, indem sie für den Abbau der betreffenden Boten-RNA sorgen (b).

Forscher können Gene gezielt abschalten, indem sie doppelsträngige Versionen kurzer Abschnitte der zugehörigen Boten-RNA in die Zelle einführen (c).



NOBEL COMMITTEE FOR MEDICINE OR PHYSIOLOGY / ANNIKA ROHL

halten. Wie sich zum Erstaunen der Biologen herausstellte, nutzen Zellen den Mechanismus auch, um ihre eigenen, normalen Gene zu regulieren. Nur ein kleiner Teil davon wird nämlich in einer spezialisierten Körperzelle gebraucht und darf folglich dort aktiv sein. Schon länger glaubten die Biologen zu wissen, wie diese Regulation funktioniert. Demnach entscheiden so genannte Transkriptionsfaktoren darüber, ob ein Gen abgelesen wird oder nicht.

Nun jedoch zeigte sich, dass dies zwar der wichtigste, aber keineswegs der einzige Mechanismus ist. Wie sich herausstellte, existieren im Erbgut Gene für so genannte Mikro-RNAs. Diese sind als Bauanleitungen für Proteine viel zu kurz und haben zudem einen ganz ungewöhnlichen Aufbau: Ihre eine Hälfte ist über weite Strecken komplementär zur anderen. Dadurch biegen sie sich wie eine Haarnadel in der Mitte um, und die beiden Enden bilden miteinander einen Doppelstrang. Dieser wird wie fremde doppelsträngige RNA in etwa 22 Basen lange Stücke zerhackt, die dann per RNA-Interferenz alle Boten-RNAs mit komplementären Abschnitten eliminieren.

Doch das ist noch nicht alles. Wie sich inzwischen gezeigt hat, zerstört der RISC-Komplex nicht nur gezielt Boten-RNAs, sondern hemmt auch bereits die Transkription der zugehörigen Gene. So sorgt er unter anderem dafür, dass die Erbsubstanz an der betreffenden Stelle in einer kompakten, fest verschnürten Form vorliegt, in der sie nicht abgelesen

werden kann. Der Mechanismus, über den dies geschieht, ist allerdings noch nicht genau bekannt.

Insgesamt haben Fire und Mello also die Tür zu einer wahren Schatzkammer der Biologie und Medizin aufgestoßen. Ihr Beispiel zeigt einmal mehr, dass

Großes entdecken kann, wer kleine Unstimmigkeiten in der herrschenden Lehrmeinung ernst nimmt und das undenkbar Scheinende zu denken wagt.

Gerhard Trageser ist Redakteur bei Spektrum der Wissenschaft.

NOBELPREIS FÜR PHYSIK

Erste Karte vom Nachhall des Urknalls



John C. Mather vom Goddard-Raumflugzentrum in Greenbelt (Maryland) und George F. Smoot vom Lawrence Berkeley Laboratory in Kalifornien teilen sich den Physik-Nobelpreis für ihren Beitrag zum Satelliten Cobe, der Bilder der ersten Strukturen im Kosmos lieferte.

Von Götz Hoeppe

Zum Abschluss der Jahrestagung der Amerikanischen Physikalischen Gesellschaft in Washington gab die Nasa am 23. April 1992 eine Pressekonferenz. Das Programm: Vorstellung der ersten Ergebnisse des Differentiellen Mikrowellen-Radiometers (DMR) an Bord des gut zwei Jahre zuvor ins All gestarteten Cosmic Background Explorer (Cobe). Das Instrument sollte einen Blick in die Frühzeit des Alls werfen und Strukturen aufspüren, die sich später unter anderem zu Galaxien und Sternen entwickelt hatten.

George F. Smoot vom Lawrence-Berkeley Laboratorium in Kalifornien, der die Entwicklung des DMR geleitet hatte, präsentierte dem erwartungsvollen Publikum eine Reihe ovaler Projektionen der Himmelskugel – ähnlich den Darstellungen des gesamten Erdballs in Atlanten. Darauf waren unregelmäßige blaue und rote Flecken zu sehen (Spektrum der Wissenschaft 6/1992, Seite 18). Die Farben veranschaulichten winzige Schwankungen in der Temperatur einer Strahlung, die von den Anfängen des Universums stammt. Von Journalisten nach der Bedeutung dieser Karten

gefragt, antwortete Smoot, für einen religiösen Menschen sei es, als ob man das Gesicht Gottes sähe.

Kaum ein Reporter ließ diesen Satz unerwähnt, doch auch Smoots Fachkollegen sparten nicht mit Superlativen. Stephen Hawking von der Universität Cambridge (England) sprach von der »größten wissenschaftlichen Entdeckung des 20. Jahrhunderts, wenn nicht sogar aller Zeiten«.

Angesichts solcher Begeisterung überrascht es nicht, dass nun die Schwedische Akademie der Wissenschaften für die damalige Leistung den Nobelpreis vergeben hat. Außer Smoot bedachte sie dabei auch John C. Mather vom Goddard-Raumflugzentrum der Nasa in Greenbelt (Maryland), der von 1974 bis 1998 das Projekt Cobe leitete.

Zum zweiten Mal wird der Physik-Nobelpreis damit für die Erforschung der so genannten kosmischen Hintergrundstrahlung verliehen. Schon 1978 hatten ihn Arno Penzias und Robert Wilson von den Bell-Laboratorien in Crawford Hill (New Jersey) für die Entdeckung dieser Strahlung im Jahr 1964 erhalten. Sie erreichte die Erde gleichmäßig aus allen Himmelsrichtungen – so die damalige Erkenntnis der beiden Radioastronomen – und entspricht der Emission eines schwarzen Körpers mit einer Temperatur von etwa drei Kelvin. Schwarze Körper sind idealisierte Objekte im thermischen Gleichgewicht, die ähnlich wie glühende Kohle eine kontinuierliche Strahlung aussenden, deren Intensität und spektrale Verteilung allein von ihrer Temperatur abhängt.

Penzias und Wilson waren rein zufällig auf diese Emission gestoßen, weil ihre hochgenauen Messungen dadurch beeinträchtigt wurden. Zur gleichen Zeit hatte – Ironie des Schicksals – nur dreißig Kilometer von Crawford Hill entfernt Robert Dicke mit seinen Studenten James Peebles, Peter Roll und David Wilkinson auf dem Dach des Physikalischen Instituts der Universität Princeton (New Jersey) gerade eine Antenne errichtet, um gezielt danach zu suchen.

▶ **John C. Mather (rechts) und George F. Smoot** waren die Hauptverantwortlichen für das Satellitenprojekt Cobe zur genaueren Untersuchung der kosmischen Hintergrundstrahlung.

▶ **Der Satellit Cobe vermaß erstmals vom All aus die kosmische Hintergrundstrahlung in allen Richtungen.**

Anlass dazu war das Modell eines expandierenden Kosmos, der aus einem heißen, dichten Anfangszustand hervorgegangen ist – von dem britischen Astronomen Fred Hoyle in einer Radiosendung der BBC einmal scherzhaft abwertend als Big Bang (»Mordsbums«) bezeichnet. Dieser Urknall, wie er heute im Deutschen heißt, sollte eine Schwarzkörperstrahlung im Universum hinterlassen haben. Deren Energiedichte und Temperatur müsste, wie schon 1931 der US-Physiker Richard C. Tolman erkannte, mit der Ausdehnung des Kosmos allmählich absinken. Der russisch-amerikanische Physiker George A. Gamow schätzte 1948 die heutige Temperatur dieser Strahlung auf 5 Kelvin (–268 Grad Celsius). Die Messergebnisse von Penzias und Wilson lagen nur wenig darunter.

Vorhang um die Wiege des Kosmos

Gamow und Dicke vermuteten, die Strahlung sei entstanden, als sich das Universum auf etwa 3000 Kelvin abgekühlt hatte. Davor enthielt es ein Plasma, aber nun fingen Atomkerne die Elektronen ein und bildeten neutrale Atome. Dadurch wurde das Weltall etwa 400 000 Jahre nach dem Urknall für elektromagnetische Strahlung weitgehend transparent. Die Oberfläche des undurchsichtigen früheren Stadiums erscheint heute wie ein Vorhang am Ende



des uns mit elektromagnetischer Strahlung zugänglichen Kosmos. Er ähnelt dem unteren Rand einer Wolke, in deren Innerem das Sonnenlicht vielfach von Wassertröpfchen gestreut wird, während es nach dem Durchtritt ungehindert unsere Augen erreicht.

Im Rückblick erscheinen die Schlussfolgerungen von Penzias und Wilson allerdings gewagt. Die wenigen Messpunkte konnten nicht wirklich beweisen, dass es sich um Schwarzkörperstrahlung handelte und dass sie in allen Richtungen dieselbe Temperatur aufwies. Tatsächlich musste sich nach Ansicht der meisten Theoretiker die kosmische Materiedichte auch in dieser Frühzeit des Universums schon von Ort zu Ort unterscheiden und damit die Keime der Strukturen in sich getragen haben, welche die Schwerkraft später hervorbrachte. Demnach sollten, wie Rainer Sachs und Arthur Wolfe von der Universität von Texas 1967 zeigten, Temperaturfluktuation in der Hintergrundstrahlung auftreten.

Ein Photon, das von einem Gebiet hoher Dichte ausging, verlor beim Verlassen ▶



LINKS: LAWRENCE BERKELEY NATIONAL LABORATORY; RECHTS: NASA, GODDARD SPACE FLIGHT CENTER

Geschenke für helle Köpfe



Mit einem Geschenkabonnement von Spektrum der Wissenschaft ...

- ▶ bringen Sie sich beim Beschenkten **zwölfmal im Jahr in gute Erinnerung**,
- ▶ hat der Beschenkte freien Zugang zu unserem exklusiven Abonnentenbereich im Internet mit einem **nicht im Heft publizierten, zusätzlichen Artikel jeden Monat**,
- ▶ erhält der Beschenkte **kostenlosen Zugang zu unserem Archiv mit über 6000** in Spektrum der Wissenschaft erschienenen **Artikeln** im Volltext,
- ▶ verschickt unser Geschenkaboservice pünktlich zum Fest das erste Heft **mit einer schönen Grußkarte** in Ihrem Namen.



Damit auch Sie Grund zur Freude haben ...

▶ erhalten Sie von uns **als Dank für Ihre Geschenkbestellung gratis** wahlweise das Buch »Was macht das Licht wenn's dunkel ist?« oder die Uhr »Pioneer«.

Bestellen können Sie
per Post: mit dem Beihefter | per Telefon: 06221 9126-743 | per Fax: 06221 9126-751 | per E-Mail: service@spektrum.com | oder im Internet:

www.spektrum.de/weihnachten



Unser Geschenk für Sie





Oder verschenken Sie eine unserer anderen Publikationen:



Astronomie Heute:

Das populäre Magazin für Astronomie und Raumfahrt. 10 Ausgaben pro Jahr; € 56,-.



Gehirn & Geist:

Das Magazin für Psychologie und Hirnforschung. 10 Ausgaben pro Jahr; € 68,-.



Sterne und Weltraum:

Information und Kompetenz in Sachen Astronomie und Weltraumforschung. 12 Ausgaben pro Jahr; € 81,60.



Abenteuer Archäologie:

Spannende Berichte über die Welt vergangener Epochen, Menschen und Kulturen. 6 Ausgaben pro Jahr; € 40,50.



spektrumdirekt:

Die werktägliche Wissenszeitung im Internet: aktuell, verständlich, unterhaltsam; € 39,95.

Sie überzeugen – wir belohnen!

Sie sind ein begeisterter Leser eines oder mehrerer unserer Magazine und finden, dass noch viel mehr Leute daran Lesespaß haben sollten?

Dann überzeugen Sie doch einen neuen Abonnenten mit folgenden Fakten für uns:

- ▶ Unsere Magazine sind nicht nur spannend, seriös und aktuell, sondern auch mit zahlreichen Links und weiterführenden Quellen versehen.
- ▶ Der Abonnent spart bis zu 15 % gegenüber dem Einzelkauf.
- ▶ Freier Zugang zum Onlinearchiv des abonnierten Magazins.
- ▶ Das Abonnement kann nach Ablauf eines Jahres jederzeit gekündigt werden.

Als Dankeschön erhalten Sie eine attraktive Prämie Ihrer Wahl:



Einkaufskorb von Reisetel

Mit wenigen Handgriffen können Sie den mokkafarbenen Einkaufskorb von Reisetel Platz sparend zusammenfalten. Füllvolumen: 25 Liter, Belastbarkeit: bis 35 Kilogramm. Lieferung ohne Inhalt.



Universalgutschein BestChoice

Einlösbar bei bis zu 100 Anbietern wie z. B. Amazon, IKEA, Douglas, OBI oder WOM. Umtausch gegen Bargeld ist ausgeschlossen



Buch »Eine Couch geht auf Reisen«

Nach 35 Jahren Praxis macht sich der New Yorker Psychotherapeut Robert Akeret auf den Weg zu seinen ehemaligen Patienten, gefesselt von einer Frage: Hat die Therapie deren Leben wirklich verändert? Ein Buch wie ein brillanter psychologischer Detektivroman, das zugleich grundlegende Fragen über die Psychotherapie aufwirft.



512 MB USB-Stick

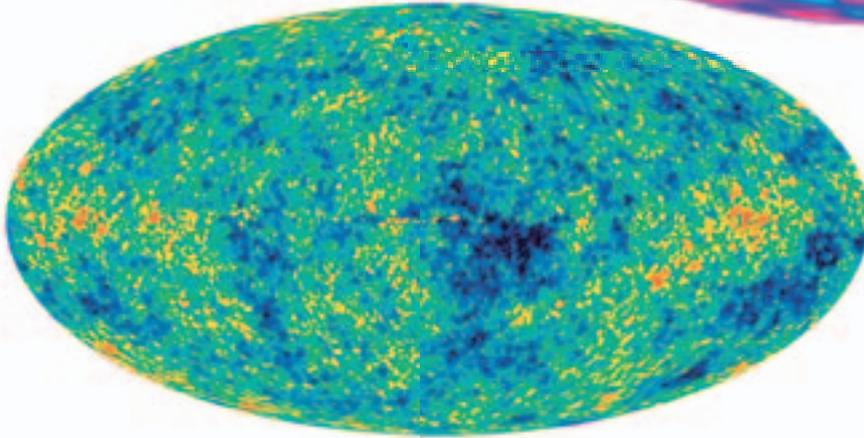
Der USB-Stick 2.0 im hochwertigen Aluminiumdesign ermöglicht ein bequemes Abspeichern externer Daten. Lieferung inklusive Trageband. Nutzbar ab Windows 98 und höher.

Bestellen können Sie

per Post: mit dem Beihefter | per Telefon: 06221 9126-743 | per Fax: 06221 9126-751
per E-Mail: service@spektrum.com | oder im Internet:

www.spektrum.de/empfehlung

▶ Mit dem Satelliten Cobe ließen sich erstmals kleinräumige Inhomogenitäten in der Temperatur der kosmischen Hintergrundstrahlung messen (rechts). Der Nachfolger WMAP hat inzwischen ein höher aufgelöstes Bild dieser Schwankungen geliefert (unten).



BEIDE ABBILDUNGEN: NASA

▷ des entsprechenden Gravitationspotenzials nämlich Energie, was einer Temperaturabnahme entspricht. Andererseits ist es dem Streuvorhang etwas früher entkommen, weil in dichten Regionen Atome und Elektronen schon bei etwas höherer Temperatur rekombinierten.

Zusammen ergeben diese Prozesse den so genannten Sachs-Wolfe-Effekt. Er ist einer von mehreren Mechanismen, die der kosmischen Hintergrundstrahlung nicht nur die Anfangsbedingungen der Strukturbildung im Universum, sondern auch kosmologische Parameter wie die Krümmung des Raums und die Expansionsgeschwindigkeit aufprägen.

Anfang der 1970er Jahre begann deshalb die Suche nach den vermuteten Fluktuationen. David Wilkinson an der Universität Princeton und seine Mitarbeiter setzten dafür Radioteleskope auf der Erde ein. Allerdings konnten sie damit nur einen kleinen Ausschnitt aus dem Spektrum der Hintergrundstrahlung erfassen; denn der Infrarotanteil wird von der Atmosphäre verschluckt. Deshalb installierten Smoot und seine Kollegen vom Lawrence-Berkeley-Laboratorium ihre Instrumente in umgebauten Spionageflugzeuge vom Typ U-2 und machten ihre Messungen bei Flügen in die Stratosphäre.

Mitte der 1970er Jahre entdeckten diese beiden Gruppen unabhängig von

einander erstmals eine Struktur im Mikrowellenhintergrund. In Richtung des Sternbilds Wasserschlange schien dessen Temperatur um 1,7 Millikelvin wärmer, in der Gegenrichtung entsprechend kühler. Diese Differenz lässt sich in eine Geschwindigkeit umrechnen und als Dopplereffekt deuten. Demzufolge bewegt sich das Milchstraßensystem mit 600 Kilometern pro Sekunde gegenüber der Hintergrundstrahlung, die ein fundamentales Bezugssystem darstellt. Astronomen erklären das mit der Anziehungskraft des so genannten Hydra-Centaurus-Galaxien-Superhaufens auf unsere Galaxie.

Die Geburtsstunde von Cobe

Im Jahr 1974 schlugen Mather und Kollegen der Nasa vor, die Messinstrumente in eine noch größere Höhe zu bringen, um die Hintergrundstrahlung aus dem Weltraum zu messen. Ihr Entwurf für den Satelliten Cobe erhielt grünes Licht. Mather wurde mit der Koordination des Projekts betraut. Außerdem übernahm er die Verantwortung für den Bau des Absorptionsspektrometers FIRAS, dessen Aufgabe es war, das Spektrum der Hintergrundstrahlung im fernen Infrarot bei Wellenlängen zwischen 0,1 und 10 Millimetern so genau wie nie zuvor zu vermessen.

Dagegen sollte das DMR mit zwei Hornantennen jeweils im Winkelab-

stand von sechzig Grad Temperaturdifferenzen registrieren und so, während es im Lauf der Zeit den gesamten Himmel überstrich, eine Karte der Fluktuationen erstellen. Da für deren Amplitude nach neuesten Berechnungen der Theoretiker nur ein zehntausendstel Grad erwartet wurde und die Wärmestrahlung ausgedehnter Staubwolken in der Milchstraße störte, war das eine äußerst schwierige Aufgabe. Die Winkelauflösung der Antennen reichte mit sieben Grad gerade aus, um den Sachs-Wolfe-Effekt nachweisen zu können.

Ein drittes Instrument sollte vor allem die Strahlung der Milchstraße aufnehmen, die ein störendes Vordergrundsignal liefert.

Mehr als tausend Wissenschaftler, Techniker und Ingenieure waren an der Entwicklung von Cobe beteiligt (Spektrum der Wissenschaft 3/1990, S. 78). Nach 15-jähriger Arbeit und Kosten in Höhe von 500 Millionen Dollar wurde der Satellit am 18. November 1989 schließlich in eine erdnahe Umlaufbahn befördert.

Schon wenige Wochen später sorgte er für erste Schlagzeilen. In nur neun Minuten Messzeit hatte FIRAS gezeigt, dass die kosmische Hintergrundstrahlung um weniger als sechs Promille von derjenigen eines schwarzen Körpers mit einer Temperatur von 2,725 Kelvin abweicht. Nach längeren Beobachtungen und akribischer Kalibration schrumpften die Fehler schließlich auf zwei Promille. Keine andere bekannte natürliche Strahlungsquelle entspricht so genau einem schwarzen Körper.

Demnach wurden im Verlauf der Abkühlung des Universums keine größeren Energiemengen freigesetzt oder verschluckt – das Weltall expandierte adiabatisch. Das bestätigt nicht nur das Urknallmodell, sondern zeigt auch, dass die

ersten Sterne die thermische Geschichte der Welt kaum beeinflusst haben. Aus diesem Grund können Kosmologen aus dem Spektrum der Strahlung allerdings auch kaum Neues über das Universum erfahren.

Dafür sind die Fluktuationen viel ergiebiger. Deren Nachweis durch Cobe, obwohl sie mit maximal 17 Mikrokkelvin kaum mehr als ein hunderttausendstel Grad betrug, hat eine Ära der Präzisionskosmologie eingeläutet. Zwar wurde der Satellit 1993 abgeschaltet und verglüht im folgenden Jahr in der Erdatmosphäre. Doch schon im Juni 2001 schickte die Nasa einen Nachfolger namens WMAP (Wilkinson Microwave Anisotropy Probe) ins All. Dessen wesentlich genauere Messdaten erlaubten erstmals, aus dem Fluktuationsmuster einen Satz kosmologischer Parameter abzuleiten (Spektrum der Wissenschaft 5/2003, S. 8). Im März dieses Jahres schließlich folgte die bislang umfang-

reichste Karte der Polarisation der Hintergrundstrahlung (Spektrum der Wissenschaft 7/2006, S. 14).

Alle diese Daten untermauern die Existenz der Dunklen Materie sowie der Dunklen Energie und sprechen dafür, dass das Weltall ungekrümmt (»flach«) ist und sich unmittelbar nach dem Urknall für einen Augenblick exponentiell ausdehnte (Spektrum der Wissenschaft 5/2004, S. 48).

Peebles ging wieder leer aus

Wie so oft besteht jedoch die Gefahr, die Geschichtsschreibung zu verfälschen, wenn man den wissenschaftlichen Fortschritt auf einzelne Akteure oder Instrumente reduziert. Der Triumph von Cobe und WMAP ist auch ein Erfolg der Presseabteilung der Nasa. Tatsächlich hat Cobe keineswegs allein ein neues Zeitalter eingeläutet. Schon vorher hatten Messungen von der Erde aus deutliche Hinweise auf das Fluktuationsmuster ge-

liefert. Und vor WMAP war es mit den Ballonexperimenten Maxima (an dem Smoot ebenfalls mitwirkte) und Boomerang gelungen, aus der Hintergrundstrahlung auf kosmologische Parameter zu schließen.

Zweifellos haben Mather und Smoot eine bewundernswerte Präzisionsarbeit vollbracht. Doch ohne die genialen Beiträge von Theoretikern wie Sachs, Wolfe, Joseph Silk von der Universität Oxford (England), Alan Guth vom Massachusetts Institute of Technology in Cambridge und vor allem Peebles hätten sie nicht gewusst, was es zu messen gilt. Es schmerzt, dass Peebles, der in den vergangenen vier Jahrzehnten wie kein anderer Wissenschaftler das Verständnis der Strukturbildung im Universum vorangebracht hat, nach 1978 auch in diesem Jahr leer ausgeht.

Götz Höpfe ist Redakteur bei Spektrum der Wissenschaft.

NOBELPREIS FÜR CHEMIE

Schnappschüsse vom Lesegerät für Gene



Der Chemie-Nobelpreis ging an Roger D. Kornberg, dem mit seiner Arbeitsgruppe an der Universität Stanford (Kalifornien) Aufnahmen gelangen, welche einen der wichtigsten Akteure im Zellkern in atomarer Auflösung bei der Arbeit zeigen.

Von Michael Groß

Nach ihren Anfängen in den 1960er Jahren hat sich die Strukturbio-logie verständlicherweise erst einmal mit relativ kleinen Proteinen beschäftigt. Dabei ermöglichte sie viele Einsichten in die Funktionsweise von Enzymen wie Lysozym und Chymotrypsin sowie über Transporter wie Hämoglobin und Myoglobin. Diese Errungenschaften wurden mit mehreren Nobelpreisen gewürdigt.

Doch für die Schlüsselreaktionen des Lebens – wie die Vervielfältigung der Erbsubstanz DNA, das Ablesen der Gene, die Synthese der Proteine sowie den Abbau und das Recycling nicht mehr benötigter Proteinmoleküle – sind solche einfachen Enzyme eine Nummer zu klein. Diese anspruchsvollen Aufga-

ben erfordern hochkomplizierte molekulare Maschinen, die gewöhnlich aus mindestens zehn Einzelproteinen bestehen und in ein Netz von Wechselwirkungen mit steuernden Faktoren eingebunden sind. Je größer ein Molekülkomplex jedoch ist, desto mehr Mühe macht es, die Position jedes einzelnen Atoms zu bestimmen. Außerdem funktioniert die leistungsfähigste Methode der Struktur-aufklärung, die Röntgenbeugung, ausschließlich mit Kristallen. Voluminöse Molekülkomplexe aber lassen sich meist nur schwer zum Kristallisieren bewegen.

Trotzdem wählte Roger Kornberg eine solche Maschine als Studienobjekt: die RNA-Polymerase II. Damit trat er unverkennbar in die Fußstapfen seines Vaters Arthur Kornberg, der 1956 die DNA-Polymerase I – die Kopiermaschi-

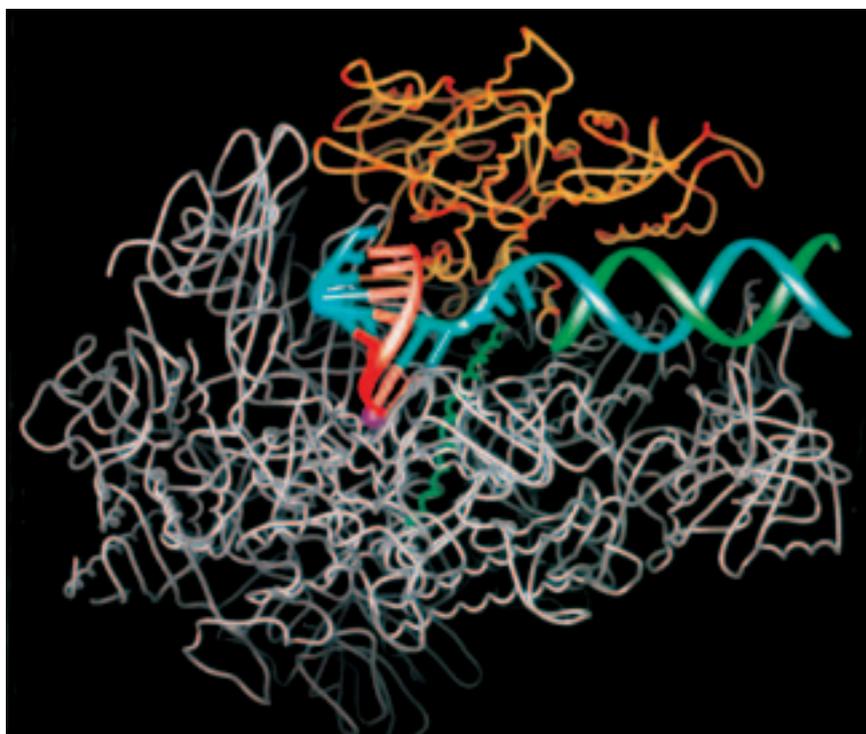


STANFORD UNIVERSITY, LINDA A. CICERO

▲ Roger D. Kornberg konnte durch Röntgenstrukturanalyse auf atomarem Niveau klären, wie das Enzym RNA-Polymerase II Abschriften von Genen höherer Organismen erzeugt.

ne der Erbsubstanz – isoliert und dafür drei Jahre später den Medizin-Nobelpreis erhalten hatte.

Die RNA-Polymerase II besteht aus rund einem Dutzend Proteinmolekülen und nimmt eine Schlüsselposition bei ▶



◀ Dieser Schnappschuss der RNA-Polymerase II bei der Arbeit gelang dem Nobelpreisträger und seinem Team. Nach dem Entwinden der (hier von rechts) eintretenden DNA-Doppelhelix (blau und grün) wird zum codierenden Strang (blau) ein komplementärer RNA-Strang (rot) synthetisiert. Während eine »Klammer« im Proteinkomplex (gelborange) die Nucleinsäuren in der richtigen Position hält, springt eine schraubenartig gewundene »Feder« (grün) vor und zurück und schiebt das Erbmolekül so schrittweise voran. Die restlichen Proteinteile sind grau gezeichnet und der Übersichtlichkeit halber teilweise weggelassen.

AUS: SCIENCE BD. 292, NR. 6523

▷ der Umsetzung der Erbinformation in die Bausteine und Funktionsträger unseres Organismus ein. Ihre Rolle ist es, Abschriften von Genen anzufertigen: so genannte Boten-RNAs. Diese dienen dann als Baupläne, mit deren Hilfe Ribosomen aus Aminosäuren die zugehörigen Proteine zusammenfügen. Allerdings enthält nur ein kleiner Teil unseres aus drei Milliarden Buchstaben bestehenden Genoms tatsächlich Gene. Damit steht die RNA-Polymerase zusätzlich vor der kniffligen Aufgabe, diese Gene im Datenwust des Erbguts erst einmal zu finden. Das unterscheidet sie von der DNA-Polymerase, die den Erbfaden unabhängig vom Inhalt einfach nur vollständig kopiert.

Doch es kommt noch schlimmer. Von den weniger als 30 000 Genen, über die wir Menschen verfügen, ist in jeder Zelle nur ein kleiner Anteil aktiv; denn ein Neuron benötigt zum Beispiel eine ganz andere Auswahl aus dem Katalog an Bauplänen als eine Leberzelle. Diese wenigen Gene muss die RNA-Polymerase erkennen und in RNA umschreiben – ein als Transkription bezeichneter Vorgang. Unterstützung bekommt sie dabei von einer Unzahl regulatorischer Proteine, die als Transkriptionsfaktoren bekannt sind.

Kornberg ließ sich von der extremen Komplexität dieses Systems nicht abschrecken. Mit Einfallsreichtum und

Hartnäckigkeit gelang es ihm und seinen Mitarbeitern, eine funktionstüchtige Minimalversion herauszuschälen und deren genauen Aufbau während der Transkription zu ermitteln. Allerdings mussten die Forscher eine Durststrecke von zehn Jahren durchstehen, in denen sie Unmengen an Vorarbeiten leisteten, bevor sie die ersten Ergebnisse vorweisen konnten. Eine Voraussetzung für den Erfolg war dabei der Wechsel von den zuvor erforschten Leberzellen zur Hefe, die sich sehr viel einfacher handhaben lässt, während ihr Transkriptionskomplex mit dem menschlichen weit gehend deckungsgleich ist.

Anfang in zwei Dimensionen

Kornberg begann zunächst ganz bescheiden in zwei Dimensionen. Anstatt gleich nach perfekten Kristallen zu trachten, untersuchte er erst einmal nur kristallähnliche Molekülschichten, um herauszufinden, unter welchen Bedingungen sich mehrere Transkriptionskomplexe wohlgeordnet aneinanderreihen lassen – eine Vorbedingung für die Kristallisation. Dabei stellte sich heraus, dass von den zwölf Protein-Untereinheiten, die als Bausteine der RNA-Polymerase II galten, zwei die Ordnung störten. Das Erfreuliche daran war: Die beiden Störenfriede schienen notfalls entbehrlich zu sein, da sie zwar in vielen, aber nicht in allen Komplexen vorkamen, welche die Forscher aus Zellen isoliert hatten.

Auch ohne sie erwies sich die Transkriptionsmaschine als weit gehend funktionsfähig: Sie konnte einen einmal begonnenen Abschreibvorgang weiterführen und nur keinen neuen initiieren. Von diesem minimalistischen Konstrukt aus zehn Proteinen gelang Kornbergs Arbeitsgruppe per Elektronenmikroskopie erstmals ein grober Schnappschuss, der zeigte, wie die zu transkribierende DNA in die Polymerase eintrat und die abgeschriebene RNA herauskam.

Um diese Aufnahme zu ermöglichen, mussten die Forscher den molekularen Apparat mitten in der Arbeit anhalten. Das schafften sie mit einem ebenso einfachen wie genialen Trick: Sie ließen im Reaktionsmedium einen der vier RNA-Bausteine weg. Sobald dieser an die Reihe kam, stoppte der Vorgang.

Von dem abgespeckten Transkriptionskomplex ließen sich auch dreidimensionale Kristalle züchten. Allerdings zeigten sie zunächst nicht die erhofften scharfen Röntgenbeugungsmuster, aus denen sich normalerweise die Elektrodichteverteilung – und damit letztendlich die Molekülstruktur – errechnen lässt. Wie sich herausstellte, war die oxidierende Wirkung des Luftsauerstoffs für die Bildstörung verantwortlich. Sobald die Forscher die Proteinkristalle unter Schutzgas herstellten und untersuchten, erhielten sie gewohnt klare Beugungsmuster. Nachdem einige weitere Hinder-

nisse und Schwierigkeiten überwunden waren, konnte Kornbergs Team im Frühjahr 2000 dann endlich ein erstes mittels Röntgenbeugung erzeugtes Strukturbild des Transkriptionskomplexes präsentieren. Allerdings zeigte es zunächst nur den Verlauf des Polypeptidrückgrats eines jeden Proteins und noch nicht alle Einzelheiten der davon abzweigenden Seitenketten der Aminosäuren (*Science* 2000, Bd. 288, S. 640).

Doch nur ein Jahr später, im Juni 2001, lieferte Kornberg bereits ein detaillierteres Bild mit einer Auflösung von 3,3 Ångström nach (*Science*, Bd. 292, S. 1876, siehe auch Spektrum der Wissenschaft 7/2001, S. 24). Damit ließen sich Einzelheiten des Transkriptionsmechanismus zweifelsfrei klären. Unter anderem wurde deutlich, wie die DNA- und RNA-Moleküle derart durch Kanäle in der Proteinstruktur geführt werden, dass sich die neu gebildete Boten-RNA von der DNA-Vorlage trennt und die beiden DNA-Stränge wieder zusammenfinden – auch dies ein wichtiger Unterschied zur DNA-Polymerase, wo Kopie und Vorlage zusammenbleiben, bis beide erneut kopiert werden.

Im Jahr 2004 schließlich rundete Kornberg das Bild mit einer dritten Strukturanalyse ab, die zusätzlich zu den bereits bekannten Komponenten noch einen Transkriptionsfaktor enthielt (*Science*, Bd. 303, S. 983). Für diese Leistungen erhielt er nun den Chemie-Nobelpreis.

Vom Knollenblätterpilz zum Krebs

Doch auch zu Beginn seiner wissenschaftlichen Karriere hatte der Laureat schon bemerkenswerte Forschungsergebnisse erzielt. Eines davon betraf den Aufbau der Nucleosomen – Eiweißpartikel, um die das DNA-Molekül von höheren Organismen gewickelt ist. Darüber berichtete Kornberg vor 25 Jahren in Spektrum der Wissenschaft (4/1981, S. 28). Später entdeckte er, dass außer den damals bekannten Transkriptionsfaktoren noch ein so genannter Mediator für das Ablesen der Gene nötig ist.

Kornbergs größte Leistung ist aber zweifellos, dass er mit der Strukturanalyse der RNA-Polymerase II einen der bedeutendsten biologischen Funktionsträger überhaupt in atomarem Detail sichtbar gemacht hat. Wie lebenswichtig

dieser Transkriptionsapparat ist, zeigt die tödliche Wirkung des Knollenblätterpilzes. Dessen Gift blockiert die RNA-Polymerase und führt so zum Versagen von Leber und Nieren. Auch viele Krankheiten wie Krebs oder bestimmte Entzündungsreaktionen beruhen darauf, dass sich das Lesegerät falsche Gene aussucht. Den Mechanismus der Transkription genau zu kennen, kann hier Ansatzpunkte für Therapien liefern.

Spätestens an dieser Stelle dürfte sich manch einer fragen, wieso Kornberg den Preis im Fach Chemie erhielt. Nun, die RNA-Polymerase ist ein komplexes molekulares System, dessen Wirkungsmechanismen chemisch sind, auch wenn das Resultat letztendlich der Biologie dient. Überdies wirkt sie – wie jedes andere Enzym – als Katalysator, und Reaktionen durch Katalyse zu beschleunigen oder überhaupt erst zu ermöglichen zählt zu den ureigensten Domänen der Chemie. Auch wenn die Natur oft die besten Katalysatoren hat.

Michael Groß hat in Biochemie promoviert und arbeitet als freier Wissenschaftsjournalist in Oxford (England).

NOBELPREIS FÜR WIRTSCHAFTSWISSENSCHAFT

Das Dilemma von Inflation und Arbeitslosigkeit



Die schwedische Reichsbank verleiht den »Preis für Wirtschaftswissenschaften zum Andenken an Alfred Nobel« an Edmund Phelps von der Columbia-Universität in New York »für seine zeitübergreifende Analyse von Kosten und Nutzen der Wirtschaftspolitik«.

Von Christoph Pöppe

Das waren noch Zeiten, als Bundeskanzler Helmut Schmidt erklärte, ihm seien fünf Prozent Inflation lieber als fünf Prozent Arbeitslosigkeit. Letzteres erschien uns heute als paradiesischer Zustand. Doch damals galt es als unbedingt zu vermeidendes Übel, und man glaubte, ihm mit dem anderen – in Maßen dosiert – begegnen zu können.

Wenn mehr Kapital zu günstigen Konditionen in den Wirtschaftskreislauf eingespeist wird, beschleunigt das zwar die Geldentwertung, schafft aber zugleich Arbeit. Man bezahlt also Beschäftigung mit Inflation, ein Handel, der unter gewissen Umständen dem Wohlergehen einer Volkswirtschaft dienen kann. So die Theorie, für die es zumindest eine gewisse empirische Bestätigung gab. In einem Fachartikel von 1958 hatte der neuseeländisch-britische Ökonom Alban W. Phillips für die Jahre 1861 bis 1913 die Arbeitslosigkeit in Großbritannien gegen die Veränderungsrate der Löhne aufgetragen und durch diese Punktwolke eine abfallende Kurve gelegt, die als »Phillips-Kurve« in die Lehrbücher einging (Bild unten links).

Dieses Rezept, welches das einflussreiche Konzept der nachfrageorientierten Wirtschaftspolitik von John Maynard

Keynes erweiterte, wurde in den 1960er Jahren in Deutschland und anderswo zur Grundlage der Wirtschaftspolitik und funktionierte offenbar auch eine Weile ganz ordentlich. Allerdings ließ seine Zauberkraft in den darauffolgenden Jahrzehnten stark nach (»Stagflation«), was die Wirtschaftspolitiker in große Ratlosigkeit versetzte.

Dabei war guter Rat schon damals zur Hand. Edmund Phelps hatte bereits 1967 als Professor an der Universität von Pennsylvania in Philadelphia in einem einflussreichen Artikel der makroökonomischen, rein empirischen Phillips-Kurve ein mikroökonomisches Fundament gegeben, indem er den beobachtbaren Zusammenhang auf – mathematisch modellierte – Einzelentscheidungen der Marktteilnehmer zurückführte (*Economica*, Bd. 34, S. 254).

Trägerischer Beschäftigungseffekt

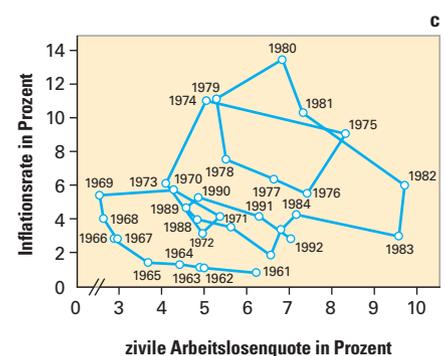
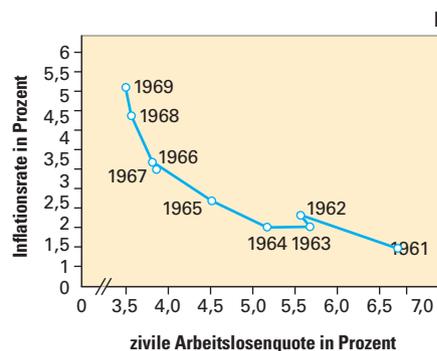
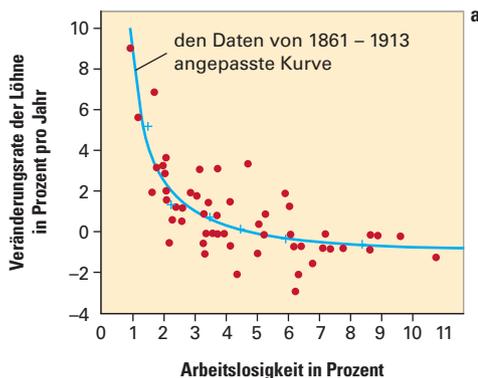
Dabei kam Überraschendes zu Tage: Der Mechanismus hinter der Phillips-Kurve kann nur dann funktionieren, wenn die Wirtschaftssubjekte einer Täuschung über das Ausmaß der Inflation unterliegen. Durch eine expansive Geldpolitik entsteht eine erhöhte Nachfrage nach Arbeit, und es gibt Stellenangebote mit, sagen wir, fünf Prozent mehr Lohn. Ein Mensch, der die bisherigen Lohnange-

bote verschmäht hatte, zum Beispiel weil ihm die Hausfrauentätigkeit unter diesen Umständen einen höheren Gesamtnutzen (*utility*) versprach, nimmt das nunmehr besser dotierte Angebot an. Aber noch während sein Arbeitsvertrag läuft, wird alles um fünf Prozent teurer, sodass er real nicht mehr Geld zur Verfügung hat als unter den alten Umständen. Natürlich hätte er dann den Job gar nicht erst angenommen.

Es ist also nicht die Inflation selbst, die einen positiven Beschäftigungseffekt hat, sondern allenfalls die Differenz zwischen der tatsächlichen und der erwarteten Inflation. Die schönste Geldentwertung nützt nichts, wenn die Leute sich vorher schon darauf einstellen. An die Stelle der ursprünglichen Phillips-Kurve tritt eine um Erwartungen bereinigte Version (die *expectations-augmented Phillips curve*): $i - i_e = f(a)$. Die abfallende Funktion f beschreibt also eine quasi-gesetzmäßige Beziehung zwischen der aktuellen minus der erwarteten Inflation und der Arbeitslosigkeit a .

Phelps formulierte sogar ein mathematisches Modell für die Zeitentwicklung der erwarteten Inflation. Da Menschen nun einmal nicht in die Zukunft sehen können, orientieren sie sich an der Vergangenheit: Wenn sie letztes Jahr drei Prozent Inflation erwartet haben, und es waren in Wirklichkeit vier, dann rechnen sie für dieses Jahr vielleicht mit 3,5 Prozent. Dabei addieren sie zur alten Schätzung den damaligen Schätzfehler mal einem gewisser Faktor (hier 0,5); dass der kleiner als eins ist, gibt der langjährigen Erfahrung mehr Gewicht als der kurzfristigen Schwankung.

Wenn sich die Inflationsrate über lange Zeit nicht verändert, liegen die Leute auf die Dauer mit ihrer Erwartung richtig. Dann ist $f(a) = 0$, aber eben nicht $a = 0$. Die Arbeitslosigkeit pendelt sich auf einem Niveau ein, das der Nullstelle der



NACH: DORNBUSCH & FISCHER, MAKROÖKONOMIK, OLDENBOUROVERLAG 1995, S. 257, 259 UND 260

Funktion f entspricht. Das aber bedeutet keineswegs Vollbeschäftigung. Es gibt einen Gleichgewichtswert der Arbeitslosigkeit, der seinerseits die Inflation nicht beeinflusst, die »Nairu« (*non-accelerating inflation rate of unemployment*); weniger einflussreiche Gemüter wie Phelps' prominenter Fachkollege Milton Friedman (Wirtschafts-Nobelpreis 1976) sprechen schlicht von »natürlicher Arbeitslosigkeit«.

Das sind schlechte Nachrichten für jede Regierung, die mit ihrer Wirtschaftspolitik die Vollbeschäftigung anstrebt. Die Nairu ist so etwas wie eine fundamentale Konstante einer Volkswirtschaft, an der jedenfalls mit so dilettantischen Mitteln wie einer Nachfragebelebung nicht zu rütteln ist.

Warum der Arbeitsmarkt versagt

Es kommt noch schlimmer: Gegen die Arbeitslosigkeit mag die Inflation eine wirksame, wenn auch bittere Arznei sein – vorausgesetzt, die geschilderte Täuschung gelingt; aber sie hat Langzeitwirkungen, vor allem, wenn der Lernprozess träge verläuft. Schon die Erwartung einer Inflation veranlasst die Wirtschaftssubjekte zu kompensierenden Maßnahmen in Gestalt höherer Lohn- und Preisforderungen und erfüllt sich dadurch selbst. Für eine Volkswirtschaft kann es daher auf lange Sicht optimal sein, einer niedrigen Inflation zuliebe lange Zeiten erhöhter Arbeitslosigkeit in Kauf zu nehmen, bis auch die erwartete Inflation auf das niedrigere Niveau abgesunken ist. Wenn dieser Lernprozess länger dauert als bis zur nächsten Wahl, dürfte es einer Regierung allerdings nicht ganz leicht fallen, diesen guten Vorsatz in die Tat umzusetzen. Deswegen zitieren Zentralbanken so gerne Phelps, um zu begründen, warum sie von politischen Einflüssen unabhängig sein müssen.

Eine Wirtschaftswissenschaft, die etwas auf sich hält, kann natürlich bei der

◀ **»Hohe Inflation bedeutet geringe Arbeitslosigkeit und umgekehrt.«** Während der Versuch von Alban W. Phillips, die Daten Großbritanniens von 1861 bis 1913 durch eine abfallende Kurve wiederzugeben (a), heute ziemlich willkürlich anmutet, wirken die Daten aus den USA der 1960er Jahre sehr überzeugend (b). Nur wurde der Zusammenhang in der Folgezeit nicht bestätigt (c).

▶ **Edmund Phelps wies unter anderem nach, dass eine expansive Geldmarktpolitik nur dann die Arbeitslosigkeit senkt, wenn die Menschen die resultierende Inflation unterschätzen.**

Vorstellung von Arbeitslosigkeit als einer »Naturkonstanten« nicht stehen bleiben. Wäre der Arbeitsmarkt ein Markt wie jeder andere, dann müsste sich alsbald ein Gleichgewicht einstellen, das »den Markt räumt«. Bei einem Überangebot an Arbeit würden so lange die Preise der Ware Arbeit sinken, bis die einen vom Markt verschwinden, weil sie nicht bereit sind, für so wenig Geld zu arbeiten, und die anderen Arbeit finden, weil sich zu dem niedrigeren Lohnniveau neue, für die Firmen profitable Beschäftigungsmöglichkeiten auftun. Eine anhaltend hohe Arbeitslosigkeit, wie sie gegenwärtig die Volkswirtschaften Europas plagt, ist also erklärungsbedürftig.

Phelps hat – neben anderen – im Lauf seines langen Forscherlebens verschiedene, einander nicht ausschließende Erklärungen ausgearbeitet. Die erste lautet: Es gibt keinen großen Arbeitsmarkt, sondern sehr viele kleine Märkte, die so verschieden sind wie die für eine Arbeit erforderlichen Qualifikationen. Bis ein Mensch mit bestimmten Fähigkeiten und der dazu passende Arbeitsplatz zusammenfinden, vergeht im Einzelfall viel Zeit. So erklärt sich, dass es gleichzeitig eine große Anzahl offener Stellen und viele dafür qualifizierte Arbeitslose geben kann.

Aber diese »Frikionsarbeitslosigkeit« ist nur ein Teil der Erklärung. Einen anderen hat Phelps in seinem Werk »Structural slumps: the modern equilibrium theory of employment, interest and assets« (1994) dargelegt. Firmen haben ein Interesse daran, ihren Mitarbeitern Löhne oberhalb des Gleichgewichtsniveaus zu bieten. Dadurch neigt der Arbeitnehmer dazu, zu bleiben und damit seinem Arbeitgeber die kostspielige Suche nach einem Nachfolger und dessen Einarbeitung zu ersparen; zudem wird er – Vertrauen gegen Vertrauen – motiviert, für das gute Geld auch gute Arbeit zu leisten. Das gilt nicht nur für schwer ersetzbare leitende Angestellte, bei denen die Qualität der geleisteten Arbeit nicht ohne Weiteres direkt zu messen ist. Auch McDonalds muss daran liegen, dass seine leicht auswechselbaren Aushilfen den



Kunden keine »unschönen Dinge« in die Hamburger stecken, so Phelps in »Structural slumps«.

Nur haben leider alle Firmen dieses Interesse. Also liegen alle Löhne über dem Gleichgewichtsniveau, und keine Firma hat davon den ursprünglich beabsichtigten Wettbewerbsvorteil. Daraus aber folgt eine Beschäftigung unter dem Gleichgewichtsniveau, was Arbeitslosigkeit bedeutet.

Eine weitere makroökonomische Größe, zu deren Verständnis der diesjährige Nobelpreisträger Wesentliches beigetragen hat, ist die allgemeine Sparquote. Wieder betrachtet Phelps lange Zeiträume und leitet makroökonomische Aussagen aus den Überlegungen und Verhaltensweisen von Einzelpersonen her. Ein Mensch möchte seine *utility* über sein ganzes Leben hinweg maximieren; also wird er sparen, damit er im Alter noch etwas auszugeben hat.

Phelps geht noch weiter und bringt den Gedanken der Generationengerechtigkeit ins Spiel, indem er dem Einzelnen altruistische Gefühle für seine Nachkommen unterstellt. Der Mensch legt also etwas zurück, um es seinen Kindern zu vererben – und hat paradoxerweise selbst einen Vorteil davon! Denn auch seine Eltern teilen diese altruistischen Gefühle und hinterlassen ihm ein Erbe zum Verjubilieren. Dieser frühe Segen freut ihn möglicherweise mehr, als ihn die späte Pflicht drückt, seinen Kindern etwas zu hinterlassen. Denn *utilities* werden diskontiert wie alles, was in Geld auszudrücken ist: Ein Vergnügen heute ist mir mehr wert als dasselbe Vergnügen ▶

▷ in einem Jahr. Wer weiß, ob ich dann noch lebe.

Wenn man das alles durchrechnet, ergibt sich eine optimale Sparrate – und zwar eine andere, als wenn jeder nur an sich selbst dächte. Wer mehr zurücklegt, verdirbt sich den Spaß am Leben durch übermäßigen Geiz. Wer weniger spart, hat hinterher nicht genug Geld für irgendwelchen Spaß übrig. Der Vergleich mit der Realität ergibt, dass zumindest die US-Amerikaner zu wenig sparen und insofern über ihre Verhältnisse leben. Ein Pflichtsparen nach Art der deutschen Rentenversicherung könnte das Glück

des Einzelnen befördern, indem es seine Freiheit zum Geldausgeben einschränkt.

So stellt sich heraus, dass sich der diesjährige Nobelpreisträger mit der reichen Ernte seines Forscherlebens der Vereinnahmung durch eines der üblichen Lager entzieht. Während er in seinen frühen Jahren die eine staatliche Intervention für sinnlos erklärte, fand er später gute Gründe für die andere.

Christoph Pöppe ist Redakteur bei Spektrum der Wissenschaft. Er dankt Dr. Hiltrud Nehls von der Grundsatzabteilung der Deutschen Bundesbank für hilfreiche Hinweise.

MIKROBIOLOGIE

Parasit als Verwandlungskünstler

Der Erreger der Malaria schützt sich mit ständig wechselnden Oberflächenstrukturen vor der menschlichen Immunabwehr. Wie funktioniert dieser Verwandlungstrick? Forscher konnten nun Genaueres darüber in Erfahrung bringen.

Von Achim G. Schneider

Die Malaria ist eine der größten Geißeln der Menschheit. Jährlich fordert sie – bei rund 500 Millionen Neuerkrankungen – etwa zwei Millionen Todesopfer. Vier Parasitenarten, die alle durch den Biss von Mücken der Gattung *Anopheles* übertragen werden, befallen den Menschen. Nach einem kurzen Zwischenstadium in der Leber dringen die Einzeller in rote Blutkörperchen ein. Dort reifen sie binnen zwei bis drei Tagen heran und vervielfachen sich. Die neu entstehenden Parasiten lassen ihre Wirtszelle schließlich bersten, schwärmen aus und

befallen weitere Erythrozyten. Die massenhaft ins Blut freigesetzten Parasiten und Zelltrümmer verursachen die typischen Malariasymptome: Schüttelfrost, Krämpfe und wiederholte Fieberschübe.

Am gefährlichsten ist *Plasmodium falciparum*. Während die drei anderen Spezies nur sehr selten lebensbedrohliche Erkrankungen auslösen, verursacht dieser Erreger häufig Komplikationen, die im schlimmsten Fall tödlich enden. Vor allem eine Eigenschaft macht ihn so gefährlich: Um sich der Passage durch die Milz zu entziehen, wo die infizierten Zellen erkannt und aus dem Verkehr gezogen würden, bringt der Parasit von ihm

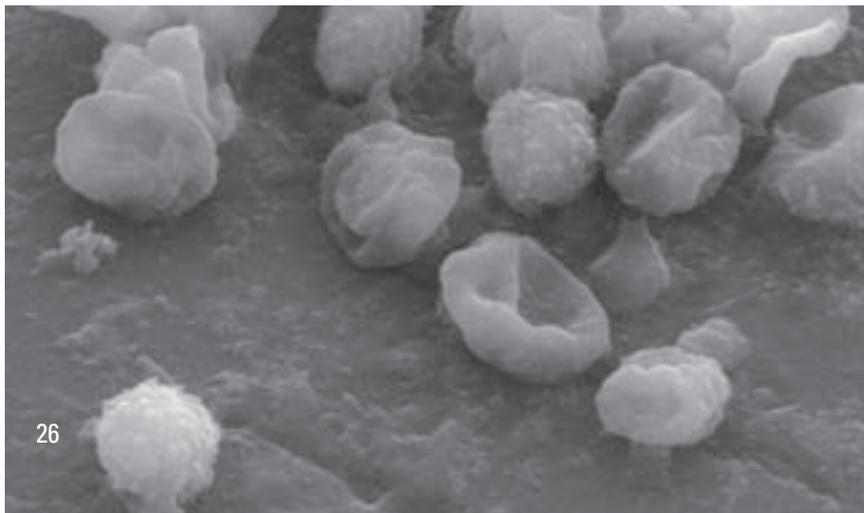
befallene rote Blutkörperchen dazu, sich an der Wand von Blutgefäßen festzusetzen. Für den Erkrankten kann das verheerende Folgen haben: Wo der Einzeller sich ansiedelt, beeinträchtigt er die Gewebefunktionen, und dadurch können im schlimmsten Fall lebenswichtige Organe versagen. Besonders gefürchtet ist die Zerebralmalaria, bei der sich die vom Parasiten befallenen roten Blutkörperchen an die Gefäßwände im Gehirn heften.

Als »Klebstoff« verwendet *P. falciparum* spezielle Proteine, die er an die Außenseite seiner Wirtszelle schleust. Normalerweise würden die Patrouillen der Immunabwehr diese Fremdkörper sofort erkennen und die infizierten roten Blutkörperchen mit maßgeschneiderten Antikörpern attackieren. Doch der Parasit weiß sich diesen Angriffen zu entziehen: Er verfügt über ein großes Repertoire verschiedener Anheftungsproteine, die er im Wechsel bildet und nach außen befördert. Somit präsentiert sich das befallene rote Blutkörperchen ständig in neuem Gewand. Dadurch hinkt die Immunabwehr dem Parasiten stets hinterher – mit »veralteten« Antikörpern, die an den inzwischen veränderten Strukturen nicht mehr haften.

Die »variablen Oberflächenantigene«, mit denen der Malaria-Erreger jongliert, werden von mehreren Genfamilien kodiert. Am besten untersucht sind dabei die *var*-Gene mit etwa sechzig Mitgliedern. Von ihnen ist im Wechsel jeweils immer nur eines aktiv. Doch auf welche Weise legt der Parasit die anderen still?

Regulation der Genaktivität

Wie sich zeigte, verfügt *P. falciparum* ebenso wie höhere Lebewesen über so genannte epigenetische Kontrollmechanismen. Diese haben nichts mit der eigentlichen genetischen Botschaft zu tun – das heißt mit der Abfolge der DNA-Bausteine, in der die Erbinformation verschlüsselt ist. Vielmehr hängen sie mit der großräumigen Struktur des DNA-Moleküls zusammen. Dieses liegt nämlich nicht frei im Zellkern vor, sondern ist an zahlreiche Proteine wie etwa



AUS: PLOS MEDICINE, BD. 2, NR. 9, E315

◀ Vom Malariaerreger befallene rote Blutkörperchen setzen sich an den Wänden der Blutgefäße fest und können dadurch Gewebe- oder Organschäden hervorrufen.

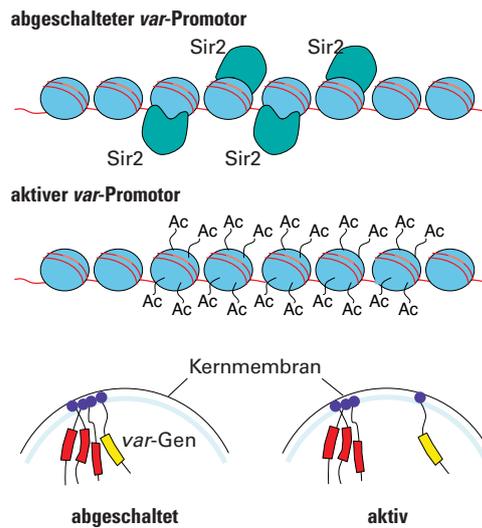
Histone gebunden und bildet mit ihnen das so genannte Chromatin. Dessen Struktur spielt eine entscheidende Rolle für die Genaktivität. Wo sie locker und offen ist, kann die Erbinformation abgelesen werden, in kompakten, geschlossenen Bereichen dagegen nicht.

Besonders scharf ist die Kontrolle an den Chromosomenenden. Untersuchungen an der Bäckerhefe haben gezeigt, dass hier ein Enzym Acetylreste von bestimmten Histonen entfernt und so das Chromatin in seine kompakte Form überführt. Derselbe Mechanismus dient offenbar auch bei *P. falciparum* zum Abschalten von *var*-Genen. Tatsächlich liegen die meisten von ihnen an den Enden der insgesamt 14 Chromosomen. Wird das Enzym, das bei dieser Spezies die Acetylgruppen abschneidet, auf gentechnischem Weg ausgeschaltet, so sind die *var*-Gene plötzlich alle gleichzeitig aktiv. Umgekehrt zeigte sich bei zwei *P. falciparum*-Varianten mit jeweils einem anderen aktiven *var*-Gen, dass die Histone an dessen Kontrollregion acetyliert waren. Die stummen Exemplare dagegen trugen keine Acetylgruppen.

Bei *P. falciparum* kontrolliert aber noch ein weiterer epigenetischer Mecha-

▶ Zum Anheften an die Blutgefäße dienen Proteine, die in einer Vielzahl von *var*-Genen verschlüsselt sind. Von diesen ist jeweils nur eines aktiv. Die anderen werden abgeschaltet, indem das Enzym Sir2 die Acetylreste von ihrer Kontrollregion – dem Promotor – abschneidet (oben). Außerdem kann ein *var*-Gen nur abgelesen werden, wenn es einzeln vorliegt und nicht im Verband mit anderen in der Membran des Zellkerns verankert ist (unten).

nismus die Aktivität von *var*-Genen, der bisher ausschließlich für diesen Erreger beschrieben wurde. Wie sich zeigte, liegen die Chromosomenenden des Parasiten nicht an beliebigen Stellen im Zellkern, sondern stecken in Bündeln aus vier bis sieben Exemplaren in der Kernhülle. *Var*-Gene in diesen Bündeln sind immer stumm. Das aktive Exemplar liegt auf einem vereinzelt Chromosomenende. Ob es zuerst sein Bündel verlässt und dann die zugehörigen Histone acetyliert werden oder umgekehrt, ist noch ungeklärt. Doch offensichtlich spielen



AUS: S.A. RALPH & A. SCHERER CURRENT OPINION IN MICROBIOLOGY, 2006, BD. 8, S. 436

beide Mechanismen zusammen (*Current Opinion in Microbiology*, Bd. 8, S. 434).

Noch weitgehend unbekannt ist auch, wie das jeweils aktive *var*-Gen alle anderen stilllegt. Bisher gibt es nur einen Hinweis darauf, dass das Signal dazu von der Kontrollregion – einem so genannten Promotor – ausgeht (*Nature*, Bd. 439, S. 1004). Das legen Versuche an einer genetisch modifizierten *P. falciparum*-Variante nahe. Darin hatten Wissenschaftler ein Resistenzgen gegen eine tödliche Substanz eingebaut, das einen *var*-Gen-Promotor als Kontrollregion ▶

REDSHIFT™ 6



Faszination Universum

Das weltweit führende Profi-Planetarium jetzt in neuer Auflage!

...mit zahlreichen neuen Funktionen wie 3D-Flug durch das Sonnensystem und zu den nächsten Sternen, Teleskop- und Joysticksteuerung sowie synchronisiertem Zugang zu Digitized Sky Survey (DSS) und zu Google Maps

Vorteile der Premium-Version:

- Makrorecorder zum Erstellen eigener Weltraumführungen
- 77 Videos zu jüngsten Ereignissen aus Astronomie und Raumfahrt
- 60-minütige Animation »Unser Universum« zum aktuellen Wissensstand der modernen Astronomie

RedShift™ 6 Premium
Inhalt: DVD-ROM für Win
ISBN 10: 3-8032-1768-7
ISBN 13: 978-3-8032-1768-4
Preis: € 99,-*/sFr 169,-*



Ebenfalls erhältlich:

RedShift™ 6
Inhalt: 2 CD-ROMs für Win
ISBN 10: 3-8032-1767-9
ISBN 13: 978-3-8032-1767-7
Preis: € 79,90*/sFr 139,-*



United Soft Media Verlag GmbH • Thomas-Wimmer-Ring 11 • D-80539 München
Bestelltelefon 089/29 08 81 75 • E-Mail: info@usm.de • Bestellfax 089/29 08 81 60
Weitere spannende CD/DVD-ROM-Titel finden Sie auf www.usm.de

*unverbindliche Preisempfehlung

▷ enthielt. Bei Zugabe des Gifts überlebten nur die Parasiten mit aktivem Resistenzfaktor. In ihnen aber waren sämtliche *var*-Gene verstummt.

Allerdings erklärt dieser Versuch nicht, wie der aktive Promotor die anderen blockiert. Denkbar wäre, dass *P. falciparum* dazu die gleiche Methode benutzt wie sein entfernter Verwandter *Trypanosoma brucei*, der Erreger der Schlafkrankheit. Dieser frei im Blutstrom lebende Parasit präsentiert ebenfalls diverse Proteinvarianten im Wechsel an seiner Oberfläche. Wie sich herausstellte, werden die zugehörigen Gene in einer spezialisierten Struktur des Zellkerns abgelesen, dem so genannten *expression site body*. Dessen Entdecker glauben, dass dort jeweils nur ein Gen dieser Familie einschließlich Promotor hineinpasst, was die selektive Aktivierung erklären würde. Ob eine solche Struktur auch im Zellkern des Malaria-Erregers existiert, ist freilich nicht bekannt.

Arthur Scherf vom Pasteur-Institut in Paris hat mit seiner Arbeitsgruppe ein System zum Screening von Substanzen entwickelt, welche die Aktivität von *var*-Genen beeinflussen. Damit will er Wirkstoffe finden, die dem Malaria-Erreger die Fähigkeit nehmen, seine Oberflächenmoleküle auszutauschen. Dies sollte den Parasiten für das menschliche Immunsystem leichter angreifbar machen.

Doch selbst wenn sich die künstliche Beeinflussung von *var*-Genen nicht therapeutisch nutzen lässt, hat die Entschlüsselung der biologischen Mechanismen, die ihrer Kontrolle zu Grunde liegen, allgemeine biologische Bedeutung. Denn das Prinzip der allelen Exklusion – der gezielten Inaktivierung von in mehreren Varianten vorliegenden Genen – ist nicht auf Parasiten beschränkt. So unterscheiden Säugetiere Gerüche mit Hilfe hoch spezialisierter Riechzellen. Jede trägt an ihrer Oberfläche eine bestimmte Variante eines Moleküls, das jeweils einen Duftstoff wahrnimmt. Kodiert werden diese Proteine von einer mehr als tausend Mitglieder umfassenden Genfamilie, von der pro Zelle jeweils nur ein Vertreter abgelesen wird. Möglicherweise greifen wir beim Riechen also auf ähnliche Mechanismen zurück wie der Malaria-Erreger, wenn er unser Immunsystem austrickst.

Achim G. Schneider ist promovierter Biologe und freier Wissenschaftsjournalist bei Freiburg.

Springers EINWÜRFE

von Michael Springer

Ist Wissenschaft Männersache?

Wie Frauen sich Vorurteilen beugen

Um Ted Herold, den deutschen Elvis, zu zitieren: Ich bin ein Mann.

Damit gerät jede Äußerung, die ich über Geschlechtsunterschiede wage, in den Verdacht der Parteilichkeit – egal, ob ich die Differenzen zwischen Mann und Frau betone oder herunterspiele. Im ersten Fall offenbare ich mich als ordinärer Sexist, im zweiten könnte man – oder frau – mich verdächtigen, als besonders raffiniert getarnter Frauenverächter zu agieren. Steckt denn im Kavalier alter Schule, der Damen den Vortritt lässt oder ihnen in den Mantel helfen will, nicht in Wahrheit nur überhebliche Herablassung gegenüber dem »schwachen Geschlecht«?

Auch die Wissenschaft steht nicht über den Parteien im Geschlechterkampf. Ob Mädchen und Jungen unterschiedlich begabt für Mathematik und Naturwissenschaften sind, ist momentan in den USA kaum weniger heiß umstritten als der Treibhauseffekt. Beide Male geht es um komplexe Phänomene mit unzähligen Einflussfaktoren, die subtile statistische Effekte ausüben; und beide Male sind handfeste Interessen und hartnäckige Denkmuster im Spiel.

Wer die Unterschiede betont – dazu zählen beileibe nicht nur Männer –, der wird dafür plädieren, Mädchen und Jungen nicht gemeinsam in die naturwissenschaftlichen Fächer zu schicken. Nur bei getrenntem Unterricht, so die Begründung, könnten Mädchen ihre höhere Bereitschaft zur Kooperation entfalten, unbehelligt von der männlichen Neigung zu Konkurrenz und Dominanz.

Dagegen argumentieren jetzt zwei US-Psychologinnen mit einer Metaanalyse von 46 Übersichtsartikeln, die ihrerseits mehr als 5000 Einzelstudien an insgesamt sieben Millionen Personen zusammenfassen (*Science*, Bd. 314, S. 599). Mit dieser gewaltigen Datenmasse stützen Janet Shibley Hyde und Marcia C. Linn ihre »Hypothese der Geschlechterähnlichkeiten«. So falle für mathematische Schulleistungen das Geschlecht statistisch nicht ins Gewicht; nationale Unterschiede machten sich viel stärker bemerkbar.

Schön und gut, könnte man(n) einwenden. An der Spitze aber findet man nun einmal seltener Frauen als Männer – wo ist der weibliche Einstein? Ob daran nur die berufliche Diskriminierung von Wissenschaftlerinnen schuld ist oder vielleicht doch auch ein Quäntchen biologische Grundausstattung, das wird man(n) ja noch fragen dürfen.

Doch da melden sich zwei Männer zu Wort, Ilan Dar-Nimrod und Steven J. Heine; Ersterer räkelt sich auf seiner Homepage als echter Macho im Lehnstuhl. Die beiden US-Psychologen haben nachgemessen, um wie viel schlechter Frauen bei Mathe-Tests abschnitten, wenn sie vorher einen Artikel auswerten sollten, der ein angeborenes weibliches Mathematikdefizit behauptete (*Science*, Bd. 314, S. 435). Der Effekt ist krass und passt zu dem als »*stereotype threat*« (etwa: Bedrohung durch Stereotypen) bekannten Phänomen. So zeigen Frauen schon dann schlechtere Leistungen in Intelligenztests, wenn man nur ihr Geschlecht hervorhebt.

Offensichtlich ist es sinnlos, beim Menschen sexuell bedingte Begabungsunterschiede nachweisen zu wollen, solange diese, falls überhaupt vorhanden, von sozialen Rückkopplungen völlig überdeckt werden. Diese wiederum würden erst mit ihrer sozialen Ursache verschwinden, der Diskriminierung der Frau. Danach kann ja, wer will, nach angeborenen weiblichen – oder männlichen – Defiziten fahnden.

