

## Necrologio

### Günter Blobel (1936-2018)

Günter Blobel, un padre fondatore della Biologia Molecolare della Cellula, è morto il 18 Febbraio a New York all'età di 81 anni. Günter ha scoperto come corte sequenze amminoacidiche di catene polipeptidiche agiscano come segnali per la corretta localizzazione delle proteine nelle cellule. Per questo lavoro, gli fu assegnato il premio Nobel in Fisiologia o Medicina nel 1999.

Günter era nato nel villaggio di Waltersdorf, Slesia, allora Germania orientale ma oggi Polonia. Nel 1945, tutta la sua famiglia fuggì a Friburgo davanti all'avanzata dell'Armata Rossa. Günter si laureò in Medicina all'università di Tübingen, ma realizzò presto che (sue parole) "era molto più affascinato dai problemi irrisolti della Medicina che dal praticarla" (1). Questa decisione lo spinse verso l'Università di Wisconsin-Madison dove ottenne il PhD nel 1967 sotto la guida di Van Potter.

Durante il PhD, Günter studiò le differenze fra poliribosomi liberi nel citosol e poliribosomi associati al Reticolo Endoplasmico (ER). Per comprendere la relazione funzionale fra le due popolazioni, entrò come Postdoctoral fellow nel gruppo di George Palade alla Rockefeller University a New York. Günter poi rimase in quell'Università per tutta la vita, divenendo "full professor" nel 1976.

Alla Rockefeller, Günter collaborò con David Sabatini, che condivideva i suoi interessi. Colvin Redman, un precedente postdoc del laboratorio di Palade, aveva appena dimostrato che in fegato di ratto i poliribosomi associati all'ER sintetizzano proteine diverse dai poliribosomi liberi, specificamente proteine destinate ad essere secrete (2). La domanda fondamentale aperta da questo lavoro era la natura dell'informazione che guidava popolazioni di poliribosomi sintetizzanti differenti proteine a localizzarsi in differenti siti della cellula. Interminabili discussioni sull'argomento portarono Günter e David, su di una base puramente speculativa, all'idea che l'informazione risiedesse nella stessa catena nascente polipeptidica piuttosto che in differenze fra i ribosomi delle due classi o in un diretto legame degli mRNA alle membrane del ER. Essi postularono che l'informazione fosse codificata all'estremità aminotermine della catena nascente, in un "peptide segnale" che veniva rimosso dopo la traslocazione nel lume del ER. Sebbene non ci fosse alcun supporto sperimentale per quest'idea, Blobel and Sabatini la descrissero come modello in una breve review pubblicata nel 1971 (3). Ma l'idea divenne una solida ipotesi quando Cesar Milstein et al. pubblicarono nel 1972 che le catene leggere di immunoglobulina erano sintetizzate in un sistema "cell-free" con un'estensione N-terminale, non presente nella proteina matura e non presente quando la traduzione in vitro era guidata da microsomi rugosi invece che da mRNA isolati (4). Günter, eccitatissimo dai risultati di Milstein, decise di dimostrare direttamente la "signal hypothesis".

Per farlo, era necessario mettere a punto un sistema "cell-free" (acellulare) che ricapitolasse sia il riconoscimento della catena nascente da parte delle membrane del ER sia la sua traslocazione attraverso il doppio strato lipidico. Per quei tempi, un'impresa veramente difficile. Ma con l'aiuto di un giovane postoc, Bernhard Dobberstein, e di tanta perseveranza e determinazione, in tre anni Günter riuscì ad ottenere prove inconfutabili a favore della signal hypothesis. I due lavori pubblicati nel 1975 (5, 6) rappresentano una pietra miliare nella storia della Biologia Cellulare e costituiscono un meraviglioso esempio della forza della ricerca scientifica guidata da ipotesi ("hypothesis-driven").

Dal 1975 in poi Günter attrasse nel suo laboratorio un gran numero di bravissimi giovani collaboratori, con i quali riuscì in circa 25 anni a chiarire praticamente tutti gli aspetti molecolari della “signal hypothesis” (per brevità, rimandiamo alla sua Nobel Lecture (7)). In quegli anni, il laboratorio di Günter era caratterizzato da tantissimo entusiasmo e solidarietà tra tutti i suoi componenti. Günter riuscì a “crescere” più generazioni di brillanti scienziati, molti dei quali arrivati ai vertici professionali in prestigiose Università e centri di ricerca, con cui è rimasto fortemente legato.

Già dai tempi del suo PhD, Günter si era interessato allo studio dei pori nucleari, complesse strutture che permettono lo scambio regolato di molecole tra nucleo e citoplasma. Alla Rockefeller ha proseguito questi studi, che dalla fine degli anni 90 sono divenuti il suo tema principale di lavoro. Anche in quest'area Günter ha dato contributi importantissimi, dalla scoperta delle prime proteine costituenti la lamina nucleare all'identificazione di proteine del complesso del poro fino all'applicazione della cristallografia per decifrarne la struttura.

Il contributo di Günter alla biologia cellulare non si limita ai nuovi concetti sulla biogenesi degli organelli da lui introdotti, e che oggi fanno parte dei libri di testo, ma anche nell'approccio metodologico che ha introdotto: ha infatti dimostrato la possibilità di ricostituire in provetta complessi processi cellulari, un approccio che poi è stato esteso da altri con successo per chiarire fenomeni quali il trasporto vescicolare e l'omeostasi delle proteine all'interno delle cellule.

Günter aveva molti interessi al di fuori della biologia cellulare, dalla letteratura alla musica alle arti figurative. Sposato per la vita con Laura Maioglio, aveva un forte legame con l'Italia e trascorreva lunghi periodi in Piemonte, nella casa di famiglia di Laura, presso Fubine. Alla caduta del blocco sovietico, Günter si dedicò a raccogliere fondi per ricostruire la Frauenkirche, la chiesa di Dresda del 18mo secolo distrutta dai bombardamenti del 1945, ed anche alla costruzione di una nuova sinagoga per rimpiazzare quella bruciata dai nazisti nel 1938. Egli donò l'intero ammontare del premio Nobel per queste cause. In occasione del suo 65mo compleanno, tutti coloro che attraverso gli anni avevano collaborato con lui si riunirono a Dresda, dove Günter personalmente coprì il ruolo di guida della città e dei suoi dintorni. La sua soddisfazione nel mostrarci la Frauenkirche quasi completata era forse paragonabile a quella provata dall'aver dimostrato la “signal hypothesis” anni addietro.

Quelli che hanno interagito con Günter lo ricordano come un uomo appassionato, generoso e per niente convenzionale. Sebbene le maniere dirette di esprimere con forza il suo eventuale disaccordo gli abbiano causato antipatie fra alcuni colleghi e competitori, egli è stato un amico speciale, un collega ed un vero mentore per molti altri. Günter sarà molto rimpianto da quelli che l'hanno conosciuto bene, e ricordato dall'intera comunità dei biologi per il suo lavoro pionieristico che ha contribuito ad aprire la nuova era della Biologia Molecolare della Cellula.

Nica Borgese (Istituto di Neuroscienze, CNR - n.borgese@in.cnr.it)

Stefano Bonatti (Università di Napoli Federico II - bonatti@unina.it)

NOTA: Giovanni Migliaccio (1959-2007) avrebbe ricordato Günter insieme a noi.

(1) [https://www.nobelprize.org/nobel\\_prizes/medicine/laureates/1999/blobel-bio.html](https://www.nobelprize.org/nobel_prizes/medicine/laureates/1999/blobel-bio.html)

(2) Redman, C.M., *The synthesis of serum proteins on attached rather than free ribosomes of rat liver*. Biochem Biophys Res Commun, 1968. **31**: 845-50.

(3) Blobel, G. and Sabatini in *Biomembranes* (Ed.: L. A. Manson), Plenum, New York, 1971, pp. 193 - 195.

(4) Milstein, C., et al., *A possible precursor of immunoglobulin light chains*. *Nat New Biol*, 1972. **239**:117-20.

(5) Blobel, G. and B. Dobberstein, *Transfer of proteins across membranes. I. Presence of proteolytically processed and unprocessed nascent immunoglobulin light chains on membrane-bound ribosomes of murine myeloma*. *J Cell Biol*, 1975. **67**: 835-51.

(6) Blobel, G. and B. Dobberstein, *Transfer of proteins across membranes. II. Reconstitution of functional rough microsomes from heterologous components*. *J Cell Biol*, 1975. **67**:852-62.

(7) Blobel G., *Protein Targeting (Nobel Lecture)*. *ChemBiochem*, 2000, **1**: 86-102.



Günter Blobel con la moglie Laura Maioglio in occasione delle festività per il suo 65esimo compleanno a Dresda