



Nobelprisen i fysiologi eller medisin

REDAKSJONELT

OLSNES S

Årets nobelpris går til cellebiologisk basalforskning om hvordan proteiner transporteres til de riktige steder i cellen

Hver høst når tildeling av årets nobelpriser bekjentgjøres, har man i cellebiologiske forskningsmiljøer i flere år stilt seg spørsmålet: Blir det ikke snart Günters tur? I år ble det Günters tur.

Når tyskamerikaneren Günter Blobel (f. 1936) i år får nobelprisen i fysiologi eller medisin er det for å påskjønne en dristig hypotese som ble fremsatt i 1971 uten noen eksperimentell evidens (1), og som siden er blitt bekreftet skritt for skritt av arbeider fra Blobels og andres laboratorier.

Blobels hypotese gikk ut på at proteiner som skal eksporteres ut av cellen, må ha en form for merkelapp eller signal som bestemmer at de skal translokere inn i det endoplasmatiske retikulum og deretter føres ut av cellen ved eksocytose. Han foreslo at denne merkelappen kunne være en egen aminosyresekvens i det nydannede proteinet. Litt senere fant César Milstein, som fikk nobelprisen i 1984 for fremstilling av monoklonale antistoffer, at nydannende eksportproteiner er litt lengre enn det ferdige protein og at dette skyldes en kort aminosyresekvens i begynnelsen av peptidkjeden (2).

Blobel tok opp denne tråden. Sammen med Bernhard Dobberstein fremsatte han i 1975 *signalthypotesen* (3). De foreslo der i detalj hvordan proteinene blir målrettet mot det endoplasmatiske retikulum og deretter passerer en kanal inn i lumen.

Blobels gruppe viste at signalsekvensen, som de kalte den, bindes til en reseptor i det endoplasmatiske retikulum. Proteinene blir translokert inn i lumen samtidig som det blir syntetisert ferdig. Signalsekvensen blir så spaltet av ved hjelp av et spesielt enzym, signalpeptidase. Senere kunne de vise at en egen signalgjenkjennende partikkel bindes til signalsekvensen og leder den til reseptoren på det endoplasmatiske retikulum. Her blir proteinet ledet gjennom en kanal som holdes lukket for andre komponenter ved hjelp av det ribosom som er i ferd med å syntetisere proteinet. Denne kanalen, som Blobel hadde forutsagt i tidlige publikasjoner, viste seg å være vanskelig å påvise. Da Blobel for noen år siden fant den ved elegante eksperimenter hvor han benyttet både biokjemiske og elektrofysiologiske metoder (4), ble resultatene først møtt med skepsis. Resultatene var nesten for gode til å være riktige. De ble imidlertid senere bekreftet av andre forskere og er nå allment akseptert (5). Blobel er særdeles stolt av disse eksperimentene.

Etter at Blobel fremsatte sin hypotese, som etter hvert ble bekreftet, begynte man å lete etter adressesekvenser også i proteiner som transporteres inn i andre organeller, slik som

mitokondrier, kloroplaster, peroksisomer og cellekjernen. Slike adressesekvenser har man også funnet i alle disse transportsystemene.

En rekke fremtredende forskningsgrupper i mange land har deltatt i dette arbeidet, som i mange år har vært et dominerende felt innen molekylær cellebiologi. Mange forskere benytter nå betegnelsen ledersekvens istedenfor signalsekvens, men Blobel holder sta på sitt.

Leder betyr Führer på tysk og Blobel er ikke tilhenger av førere.

Det er blitt sagt at Blobel er far til den molekylære cellebiologi. Tidligere var cellebiologien i stor grad en deskriptiv vitenskap. Blobels arbeid og inspirasjon har i stor grad bidratt til å omvandle den til en vitenskap hvor man studerer mekanismer og dynamiske prosesser.

Blobel vil ikke beholde pengene fra nobelprisen selv. En vesentlig del blir donert til Dresden som støtte til gjenoppbygging av Frauenkirche, som ble ødelagt av de alliertes bombing mot slutten av krigen.

Blobel er født i Schlesien og kom åtte år gammel til Dresden som flyktning. "Jeg så Dresden i de siste dagene av dens glans," sier Blobel. Selve bombingene opplevde han mens han var i en landsby litt utenfor Dresden.

Senere studerte Blobel medisin og tok embetseksamen ved universitetet i Tübingen. Deretter arbeidet han en tid som assistentlege i Allgäu i det sørlige Bayern. I 1962 reiste han til USA, hvor han arbeidet ved Rockefeller University sammen med nobelprisvinneren George Palade.

Blobels arbeider var fra første stund preget av klart definerte problemstillinger og høy teknisk kvalitet.

Han har stor evne til å vekke entusiasme hos sine medarbeidere, og en rekke av dem har senere etablert seg som ledende forskere innen sine felter. Han har alltid arbeidet hardt; bare på søndager er han borte fra laboratoriet. Medarbeidere kan fortelle om episoder hvor han mot midnattstider har forlatt et elegant selskap og kommet inn i laboratoriet for å fullføre et eksperiment, fremdeles iført smoking. Han er glad i klassisk musikk, særlig Mozart og Bach.

Sjur Olsnes

Sjur Olsnes (f. 1939) er professor i cancerbiokjemi ved Det Norske Radiumhospital og har i mange år arbeidet med transport av proteiner i celler, særlig transport av proteintoksiner. Han har fulgt Blobels forskning gjennom mange år og møtt ham ved mange anledninger.

LITTERATUR:

1. Sabatini DD, Blobel G, Nonomura Y, Adelman MR. Ribosome-membrane interaction: structural aspects and functional implications. *Adv Cytopharmacol* 1971; 1: 119-29.
2. Milstein C, Brownlee GG, Harrison TM, Mathews MB. A possible precursor of immunoglobulin light chains. *Nature New Biol* 1972; 239: 117-20.
3. Blobel G, Dobberstein B. 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.
4. Simon SM, Blobel G. Signal peptides open protein-conducting channels in *E. coli*. *Cell* 1992; 69: 677-84.
5. Rapoport TA, Jungnickel B, Kutay U. Protein transport across the eukaryotic endoplasmic reticulum and bacterial inner membranes. *Ann Rev Biochem* 1996; 65: 271-303.

Publisert: 17. oktober 2018. Tidsskr Nor Legeforen. DOI:

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no