人物评传

纪念钱永健——生命科学界的巨星

朱曦^{①②}^① The University of Texas Health Science Center at Houston, Houston, Texas 77030, USA;^② 中国科学院上海药物研究所神经药理学研究国际科学家工作站, 上海 201203

E-mail: Michael.X.Zhu@uth.tmc.edu

收稿日期: 2016-09-09; 接受日期: 2016-09-13; 网络版发表日期: 2016-10-12

钱永健(Roger Tsien), 1952 年 2 月 1 日出生于美国纽约, 祖籍中国浙江杭州临安, 是中国导弹之父钱学森的堂侄。美国生物化学家, 2008 年度诺贝尔化学奖获得者之一。美国国家科学院院士, 美国国家医学院院士, 美国艺术与科学院院士。先后任教于美国加州大学伯克利分校及加州大学圣地亚哥分校。2016 年 8 月 24 日, 逝世于美国俄勒冈州, 享年 64 岁。

钱永健先生是生命科学界的一颗巨星, 他的骤然去逝对大多数生物学家是个极大的震撼。我们中的许多人都或多或少得益于他发明的分子探针, 在给我们科研带来便利以及前所未有的可能性的同时, 因为这些探针的使用, 也使我们对生命科学的方方面面有了更深入地认识。可以说钱永健对现代生命科学的影响是无远弗届的!

我本人和钱永健先生的几次会面都是在学术会议上, 而且是在他获得诺贝尔奖之前。当年, 我自己还是钙信号研究领域新人的时候, 才疏学浅无法和学术大师做深入交流, 因此交谈的内容都比较简单, 时间也不长。钱先生也的确是个让人望尘莫及只能仰视的人物, 无论从知识面的渊博还是看问题的敏锐度都是一般人无法望其项背的。不用说他的学术报告有多精彩、多么富有启发性, 即便是他对别人发言的提问也是充满了智慧并切中要点。

我参加学术会议时对两位前辈的印象最深刻, 一位是钱永健先生, 另一位是 David Yue, 都是在美

国出生长大的著名华裔科学家, 两位都对学术报告之后的讨论特别积极, 经常提问, 也善于提问, 几乎有他在场的报告一定会问问题, 可见其对学术的积极参与和热情, 尤其是这两位提的问题都很到位, 显示出高深广博的学识, 而且可以想见其听报告时的专注用心, 的确超乎常人。可惜两位都与世长辞了。David Yue 2014 年年底英年早逝, 也让所有认识他的人不胜唏嘘, 感叹人生无常。

相信有不少和钱永健接触过的同行会认为他几乎是无所不知的。其实他本人并不觉得自己有必要什么都读、什么都知道。记得他有一次跟我提到, 有

引用格式: 朱曦. 纪念钱永健——生命科学界的巨星. 中国科学: 生命科学, 2016, 46: 1341–1344

Zhu M X. Roger Tsien—a superstar in life sciences. Sci Sin Vitae, 2016, 46: 1341–1344, doi: 10.1360/N052016-00287

人责怪他在做报告时没有引用他们之前发表的工作, 他很以为然, 觉得自己并没有责任读遍所有的文章. 不过他时刻在用脑, 且记忆力和理解力惊人, 是肯定的. 他也很在意充分有效地利用时间, 记得有一次 University of California, Los Angeles (UCLA) 某系请他去做报告, 竟然没有安排他和系里的老师一对一会谈, 以致于让他有几个小时的时间闲坐着无所事事. 那时候笔记本电脑还比较笨重且容量不大, 无线网络和手机都还不是很普及, 可以想见他当时有多无聊, 以至于后来和我提到时还是颇有意见. 我倒是为那个系的老师们感到可惜, 白白失去了这么好的一次交流机会. 我当时也在 UCLA 工作, 只是不在他去做报告的那个系. 早知如此, 真应该利用这么好的一个机会和大师多聊聊. 听我一位曾在 UC San Diego(钱永健任职的学校)工作过的同事说, 很多人尤其是年轻的教授们在他讨论过自己遇到的学术难题后都会有种茅塞顿开的感觉.

钱永健是化学家, 其对生命科学的主要贡献是发明了许多很有用的科研工具, 也因此推动了各种生物成像技术的发展. 钙信号研究领域的人对他一直都不陌生. 大家目前还在广泛使用的 Fura-2, Indo-1, Rhod-2 和 Fluo-3 等都是他发明的^[1,2]. 可以说没有钱永健就没有当今钙信号研究领域的蓬勃发展, 就没有对钙信号在细胞内改变及其对细胞功能调控的深入研究, 也就不可能对细胞内小分子信使有如此深入的了解. 因为有了他在 20 世纪 80 年代发明的钙离子探针, 才促进了细胞内小分子成像技术的蓬勃发展, 极大地丰富了人们对细胞信号在时间和空间上改变与调控的认识. 众所周知的荧光蛋白的发展和应用, 应该或多或少得益于钱永健及其同事们多年来开发利用钙离子探针所取得的丰富经验, 其应用价值也更为广泛. 钱永健也因为对荧光蛋白的开发荣获诺贝尔奖.

如今荧光蛋白在生命科学研究中的使用非常广泛, 衍生出了不计其数的变种和实验技术, 应用于许许多多学科, 其中有不少变种和实验技术也是钱永健实验室最先发明的, 这里也包括以荧光蛋白为基础的新一代钙离子探针的制造和改进. 也是因为他首先开河创造了以变色龙(cameleons)为代表的基因编码钙离子指示剂(genetically encoded calcium indicators, GECIs)^[3,4], 才有了后来的 GCaMP 和 GECO 等^[5-9], 以及类似技术在其他领域的应用^[10].

钱永健的发明不止限于荧光蛋白和钙离子指示剂. 长久以来他也对开发能够随时测定细胞内 cAMP 浓度, 氧化还原状态和膜电位的荧光探针投入了很大的热情^[10-12], 并把荧光蛋白示踪及类似的技术从微观上扩展到电子显微镜水平^[13], 从宏观上开发出协助外科医生更有效彻底地切除肿瘤的技术手段^[14]. 除了空间上的考虑, 他的实验室也发明了一种便利的方法可以特异性地追踪和测定新合成的蛋白^[15]. 考虑到荧光蛋白的局限性, 比如分子量过大, 单分子荧光亮度有限等, 他更是坚持开发和改进 FAsH/ReAsH 技术^[16-18], 以小分子探针高亲和力结合短肽标记蛋白质达成和荧光蛋白同样甚至更好的效果. 他实验室的发明可以说是充满巧思, 琳琅满目, 让人目不暇接, 充分显示了他的睿智和开拓精神.

纯粹从生命科学角度来看, 他最大的兴趣可能在学习和记忆方面. 这或许多少有些受到他的哥哥, 也是著名神经科学专家钱永佑(Richard Tsien)的影响吧! 这其中最有趣的是钱永健对于长期记忆机制的一种别出心裁的假说: 他认为长期记忆的形成不在于神经突触的稳定存在, 而很有可能是依赖于由某些特殊类型的细胞外基质(Extracellular Matrix)围绕神经网络形成的较为稳定的缝隙或管道^[19]. 这就为神经再生和修复提供了很大的想象空间, 当然这一假说是否成立还需要很多的实验验证. 与世界上绝大多数实验室一样, 钱永健的成功也依赖于他的学生们和实验室工作人员的努力以及对他的设计的深刻领会. 有时并非只要他想得到的, 就一定能做成.

我相信所有认识钱永健的人都会同意, 他是个绝顶聪明的天才! 他是个很特别的人, 极其聪明又学识渊博. 据说为人处事甚为直率, 是否真是如此我不很确定. 因为在我和他接触的年代, 他不但学问做得好, 也积极参与组织学术会议, 1999 年 FASEB Summer Conference on Calcium and Cell Function 就是他担任主席. 会议极为成功, 想必他也花了许多的心血. 主办这类学术会议不仅是一种荣誉, 还要愿意花时间和心血为大家服务才行. 所以特别提出来证明他并不是一个不食人间烟火、高高在上的人, 虽然对很多熟悉他的人来讲, 他特立独行的例子也应该不少.

钱永健在学术上一丝不苟且勇于创新, 和某些人有些争论也在所难免, 甚至有些研究的结论不一定对. 但他在学术界广泛受到尊重是个事实, 与是否获得诺贝尔奖无关. 即使偶尔和谁学术上有争论或

竞争, 他也不应该会有真正的敌人. 谈到竞争, 钱永健就如同科学界的菲尔普斯(Michael Phelps)或博尔特(Usain Bolt), 也许偶尔会输个一两次, 但总体来说他是赢的. 以这两位知名度超高的运动健将来做比喻也是为了说明钱永健是科学奇才, 但出名总是在他最专长的项目, 就如同菲尔普斯的自由泳和博尔特的短跑. 相信菲尔普斯的其他游泳项目, 博尔特的中长跑或跨栏也比一般人强很多, 但却不是最强的. 和这二位运动天才一样, 钱永健也是靠天才和勤奋取得成就的, 而且他勤奋的时间长了很多很多, 对社会的贡献也大了许多, 虽然一般社会大众对此可能不是太了解.

由于钱永健的贡献, 现代成像技术在宏观、微观和时间分辨率方面都有了飞跃的进步, 新探针、新实验手段不断出现. 神经科学、细胞生物学和生理病理

学尤其得益于这些方法的应用, 使我们对生命现象的认识变得更深入、更完整, 对疾病的发生和治疗有了更好的掌握. 如何更好地发扬光大这些新探针新技术带来的潜力, 从而更深入地探索生命的奥秘和改善人们的健康将是我们很多人需要面对的问题.

天才们有他们自己的世界, 自己的思维方式, 大多数平凡人不一定能理解, 甚至有些时候还会有些误解. 但钱永健的确给我们生命科学界带来了很多的惊喜和财富, 值得我们敬仰, 值得我们怀念! 因此, 我和他虽然不熟, 只是多年前接触过几次, 还是感念他对我们科研的贡献和巨大影响. 此次应中国生物物理学会孟凡霞老师的邀请, 写这篇短文纪念这位在我心中有着圣人般光环的伟大科学家! 谨以此文悼念一位科学巨人的骤逝, 内容多属个人片面观察, 如有不当之处敬请见谅.

致谢 感谢 Ms. Dina Chuang-Zhu 对本文认真校对并提出宝贵意见!

参考文献

- 1 Gryniewicz G, Poenie M, Tsien R Y. A new generation of Ca^{2+} indicators with greatly improved fluorescence properties. *J Biol Chem*, 1985, 260: 3440–3450
- 2 Minta A, Kao J P, Tsien R Y. Fluorescent indicators for cytosolic calcium based on rhodamine and fluorescein chromophores. *J Biol Chem*, 1989, 264: 8171–8188
- 3 Miyawaki A, Llopis J, Heim R, et al. Fluorescent indicators for Ca^{2+} based on green fluorescent proteins and calmodulin. *Nature*, 1997, 388: 882–887
- 4 Palmer A E, Giacomello M, Kortemme T, et al. Ca^{2+} indicators based on computationally redesigned calmodulin-peptide pairs. *Chem Biol*, 2006, 13: 521–530
- 5 Akerboom J, Rivera J D V, Guilbe M M R, et al. Crystal Structures of the GCaMP calcium sensor reveal the mechanism of fluorescence signal change and aid rational design. *J Biol Chem*, 2008, 284: 6455–6464
- 6 Dombeck D A, Harvey C D, Tian L, et al. Functional imaging of hippocampal place cells at cellular resolution during virtual navigation. *Nat Neurosci*, 2010, 13: 1433–1440
- 7 Zhao Y, Araki S, Wu J, et al. An expanded palette of genetically encoded Ca^{2+} indicators. *Science*, 2011, 333: 1888–1891
- 8 Chen T W, Wardill T J, Sun Y, et al. Ultrasensitive fluorescent proteins for imaging neuronal activity. *Nature*, 2013, 499: 295–300
- 9 Delling M, Indzhukulian A A, Liu X, et al. Primary cilia are not calcium-responsive mechanosensors. *Nature*, 2016, 531: 656–660
- 10 Dunn T A, Wang C T, Colicos M A, et al. Imaging of cAMP levels and protein kinase A activity reveals that retinal waves drive oscillations in second-messenger cascades. *J Neurosci*, 2006, 26: 12807–12815
- 11 Dooley C T, Dore T M, Hanson G T, et al. Imaging dynamic redox changes in mammalian cells with green fluorescent protein indicators. *J Biol Chem*, 2004, 279: 22284–22293
- 12 Woodford C R, Frady E P, Smith R S, et al. Improved PeT molecules for optically sensing voltage in neurons. *J Am Chem Soc*, 2015, 137: 1817–1824
- 13 Shu X, Lev-Ram V, Deerinck T J, et al. A genetically encoded tag for correlated light and electron microscopy of intact cells, tissues, and organisms. *PLoS Biol*, 2011, 9: e1001041
- 14 Nguyen Q T, Tsien R Y. Fluorescence-guided surgery with live molecular navigation—a new cutting edge. *Nat Rev Cancer*, 2013, 13: 653–662

- 15 Lin M Z, Glenn J S, Tsien R Y. A drug-controllable tag for visualizing newly synthesized proteins in cells and whole animals. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105: 7744–7749
- 16 Griffin B A, Adams S R, Tsien R Y. Specific covalent labeling of recombinant protein molecules inside live cells. *Science*, 1998, 281: 269–272
- 17 Martin B R, Giepmans B N, Adams S R, et al. Mammalian cell-based optimization of the biarsenical-binding tetracysteine motif for improved fluorescence and affinity. *Nat Biotechnol*, 2005, 23: 1308–1314
- 18 Hoffmann C, Gaietta G, Zürn A, et al. Fluorescent labeling of tetracysteine-tagged proteins in intact cells. *Nat Protoc*, 2010, 5: 1666–1677
- 19 Tsien R Y. Very long-term memories may be stored in the pattern of holes in the perineuronal net. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2013, 110: 12456–12461