



Roger Y. Tsien

## Roger Y. Tsien (1952–2016)

### Nobelpreisträger, der farbig fluoreszierende Proteine entwickelte

Am 24. August 2016 starb Roger Tsien unerwartet auf einer seiner wöchentlichen Fahrradtouren in Eugene, Oregon. Tsien, der 2008 (gemeinsam mit Osamu Shimomura und Martin Chalfie) den Chemie-Nobelpreis erhalten hatte, ist die Entwicklung einer Vielzahl an farbig fluoreszierenden Proteinen zu verdanken, die heute ein wichtiges Hilfsmittel bei vielen biologischen und medizinischen Forschungen sind.

Roger Yonchien Tsien wurde am 1. Februar 1952 in New York als jüngster Sohn in eine Familie begabter und berühmter Ingenieure geboren. Schon bald zeigte er sein großes Talent für die Chemie (samt Explosionen) im Keller der Familie mit Reagentien, die sein Vater beschafft hatte. Nachdem er bei der Westinghouse Science Competition den ersten Preis erhalten hatte, begann er im Alter von 15 Jahren ein Doppelstudium in Chemie und Physik an der Harvard University und schloss beide Fächer mit dem Bachelor ab, hatte aber kaum organische Chemie gelernt. Er traf dann die kühne und schicksalshafte Entscheidung (teilweise beeinflusst durch seinen älteren Bruder Dick), an der University of Cambridge in Großbritannien in Physiologie zu promovieren (1976). Sein Doktorvater Richard Adrian, ein renommierter Muskelphysiologe, gab ihm alle Freiheit, seine eigenen Ideen zu verfolgen; er bekam einen freien Labortisch im Chemiepraktikumslabor und konnte sich mit Physiologen wie Tim Rink austauschen. In dieser Atmosphäre begann er den Weg, dem er während seiner ganzen weiteren beruflichen Lebens treu blieb.

In seiner Doktorarbeit mit dem Titel *The Design and Use of Organic Chemical Tools in Cellular Physiology* beschreibt er unter anderem die Synthese von Farbstoffen, mit denen sich Membranpotentiale und  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentrationen messen ließen; er verfeinerte diese mit Unterbrechungen und unermüdlich bis zu seinem Tod in vielen Schritten und über viele Formen (einschließlich Versionen mit fluoreszierenden Proteinen). Während eines produktiven anschließenden Postdoktorats im gleichen Department machte er zwei wegweisende Erfindungen: Er entwickelte den ersten fluoreszierenden Calciumsensor *quin2*, und er demonstrierte den Nutzen von Acetoxyethyl-estern, um ihn zerstörungsfrei in Zellen zu bringen. Mit dieser Kombination war die Messung dieses wichtigen und dynamischen sekundären Botenstoffs ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in einer Vielzahl kleiner Zelltypen möglich und nicht nur in den wenigen, in die biolumineszierende und colorimetrische Sonden mi-

kroinjiziert oder in die mit selektiven Mikroelektroden gestochen werden konnte.

Roger war bei seiner Rückkehr in die Hochschulwelt der USA frustriert ob der wenigen Angebote, die er – vielleicht wegen seiner damals noch unüblichen multidisziplinären Ausbildung – erhielt, und er erwog ernsthaft, in die Industrie zu gehen. Doch 1981 bekam er eine Stelle im Department of Physiology–Anatomy an der University of California in Berkeley. Da er keine Doktoranden finden konnte, suchte er sich Chemiker mit abgeschlossener Ausbildung, und schon bald gelang mit der Entwicklung von *fura-2* und danach *fluor-3* ein großer Erfolg. Mit dem Aufkommen der digitalen ratiometrischen Bildgebung war *fura-2* ausreichend hell und photostabil für quantitative Einzelzell- $\text{Ca}^{2+}$ -Messungen, und die Veröffentlichung darüber 1985 im *J. Biol. Chem.* gehört immer noch zu den am häufigsten zitierten Publikationen dieser Zeitschrift. Als ich 1984 zur Gruppe stieß, waren wir nur vier Leute, doch wir arbeiteten sehr erfolgreich mit benachbarten (und vielen externen) Gruppen zusammen, und Roger wurde bald ordentlicher Professor. Viele Wissenschaftler nahmen damals an, dass diese Ergebnisse schon Nobelpreis-würdig waren.

Roger war nicht zufrieden mit niedermolekularen Sonden und entwickelte daher (gemeinsam mit Susan Taylor an der University of California in San Diego (UCSD)) eine geniale und dabei einfache Methode für die Beobachtung des zweiten wesentlichen sekundären Botenstoffs, *cAMP*, indem er eine Änderung des Förster-Resonanzenergietransfers (FRET) bei der Dissoziation der fluoreszenzmarkierten Untereinheiten des Protein-kinase-A-Holoenzym nutzte. Da ihn jedoch die Notwendigkeit einer Mikroinjektion nicht zufriedenstellte, suchte er nach neuen Methoden, um spezifische Proteine in lebenden Zellen zu markieren. Dabei halfen ihm der Wechsel 1989 an die dynamische und schnell wachsende UCSD und die Freiheit, als Howard Hughes Medical Institute Investigator auch abwegige Ideen nachzugehen. Anfang der 1990er Jahre wurden zwei alternative Ansätze gestartet: das grün fluoreszierende Protein (GFP) als Fusionsprotein zu nutzen und – als chemischere Herangehensweise – die Biarsen-Tetracystein-Markierung. Beide Wege führten zum Erfolg und sind heute aus der Biologie bzw. der chemischen Biologie nicht mehr wegzudenken. Der Fortschritt beim ersten Ansatz war zunächst langsam, da die Forschungsgruppe keine direkte Erfahrung mit der Molekularbiologie hatte, sondern die Chemie und Kinetik der Fluorophorbildung und ihre Verbesserung mithilfe von Zufalls- und gerichteter Mutation untersuchte. Anders farbig fluoreszierende Mutanten folgten rasch und wurden umgehend von Atsushi Miyawaki für  $\text{Ca}^{2+}$ -Indikatoren in Form FRET-basierter Sensoren

eingesetzt, die die Zelle selbst erzeugte, eine entscheidende Demonstration der Leistungsfähigkeit und Bandbreite der Methode. Stärker rotverschobene Farben erforderten neue Ausgangsproteine; diese Forschung ist stetig weitergegangen bis zu den Infrarot-FPs, die in jüngster Zeit in Rogers Labor entwickelt wurden und zu denen die neuesten Ergebnisse ganz kurz vor seinem Tod veröffentlicht wurden.

2003 änderte Roger in für ihn typischer Weise den Schwerpunkt seiner Forschung erheblich – der Grund war der Tod seines Vaters durch Bauchspeicheldrüsenkrebs – und wandte sich chemisch synthetisierten niedermolekularen Tumor-Detektoren zu, wobei sein Ziel war, dass sie vor dem Ende seiner Forscherlaufbahn in den Klinikalltag Eingang finden. Das Maskieren der Aufnahme von aktivierbaren zellgängigen Peptiden (ACPPs), bis sie von hochregulierten Proteasen in Tumorzellen gespalten und aktiviert werden, ermöglicht in Kombination mit dem gängigen FRET-basierten Auslesen dem Chirurgen eine präzisere Entfernung des Tumors während der Operation. Avelas (eine von mehreren Firmen, an deren Gründung Roger beteiligt war) berichtete vor kurzem über eine erfolgreich abgeschlossene klinische Phase 1 mit einem ACPP. Noch neuer ist seine Hypothese, dass das tertiäre Gedächtnis im Gehirn in Form von Löchern im perineuronalen Netz, einer Umhüllung der extrazellulären Matrix einiger Neuronen im Gehirn, vorliegt, und deren Erforschung. Paradoxerweise wurde sein wertvolles und enzyklopädi-

sches Gedächtnis durch einen Schlaganfall 2013 beeinträchtigt, doch mit der ihm eigenen Energie und Entschlossenheit gewann er sein einzigartiges Talent für einfache chemische Lösungen zur Behandlung komplexer biologischer Probleme zurück.

Roger war ein enorm bekannter und bewundriger Wissenschaftler, ein vertrauter Anblick bei vielen Tagungen oder Seminaren, wenn er zwischen Gesprächen und Verabredungen unterwegs war. Er vermied jeden Augenkontakt und ließ nur gelegentlich einen anerkennenden Laut hören, bis er eine mögliche Informationsquelle entdeckte und mit seinen üblichen direkten und klugen Fragen kam. Im Labor ermutigte er uns, Ideen und Strategien auszuprobieren, und gab uns darin viel Freiheit, zeigte jedoch auch ihre Grenzen auf und schlug elegante Lösungen vor. Außer für die Wissenschaft begeisterte er sich für das Laufen (nach seinem Schlaganfall wechselte er auf das Dreirad); zudem war er ein guter Pianist, ein Musikliebhaber, ein leidenschaftlicher Fotograf und seiner Frau Wendy in Liebe zugetan, die ihn unermüdlich während seines intensiven und zu kurzen Lebens unterstützte.

Stephen R. Adams  
University of California, San Diego

Internationale Ausgabe: DOI: 10.1002/anie.201609475

Deutsche Ausgabe: DOI: 10.1002/ange.201609475