



Ljuskänsligt algprotein blåste liv i hjärnforskningen

Att kunna förstå hur minnen, känslor och beteenden formas i hjärnan har länge varit en dröm för forskare. Karl Deisseroth, Peter Hegemann och Georg Nagel tilldelas 2026 års Nobelpris i fysiologi eller medicin för upptäckter som har lett fram till optogenetiken. Med optogenetik är det möjligt att slå på och av aktiviteten i enskilda nervceller i en levande hjärna. Metoden används på laboratorier världen över för att avslöja hjärnans hemligheter.

"Min egen hjärna är för mig det mest oförklarliga av maskinerier — ständigt surrande, brummande, svävande, rytande, dykande, och sedan begravd i gyttja. Och varför? Vad är denna lidelse till för?"

Så skrev författaren Virginia Woolf i ett brev till en vän år 1932. Många delar hennes förundran inför hjärnan. Hur kan detta organ – som bara väger runt 1,3 kilo – rymma barndomsminnen, dagdrömmar och kreativitet? Hur kan det orsaka glädje, förälskelse och avundsjuka? Hur håller det takten på hjärtats slag, andningens rytm och sömnens cykler?

Länge har forskare försökt förstå dessa biologiska mysterier. Under 1900-talet lyckades de identifiera vilka delar av hjärnan som styr olika funktioner i kroppen. Det gav en ovärderlig förståelse för hjärnan, men metoderna som forskarna hade tillgång till var relativt trubbiga och kunde aldrig bevisa att en specifik nervcellstyp direkt orsakade en viss känsla eller beteende. Den bild de fick fram av hjärnan var därför som ett suddigt fotografi, där många detaljer saknades.



Figur 1. Forskare drömde om en strömbrytare för nervceller.

En av dem som drömde om att kunna utforska hjärnans synnerligen invecklade nätverk av nervceller med skarpa verktyg var Nobelpristagaren Francis Crick. En tid efter den epokgörande upptäckten av DNA-spiralen år 1953 (Nobelpris 1962), började han kartlägga mekanismer bakom det mänskliga medvetandet. Han funderade då på hur forskare skulle kunna

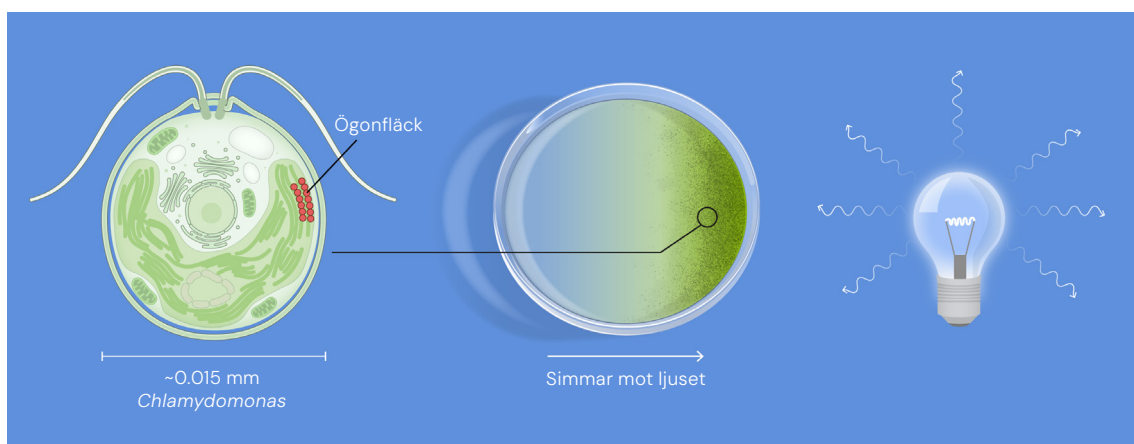
aktivera enskilda nervceller i en levande hjärna. Signaler i nervceller uppstår och försvinner blixtnsabbt. Hans slutsats blev därför att man – för att kunna matcha nervcellernas tempo – sannolikt skulle behöva använda ljus. Så om molekylärbiologer på något vis kunde genförändra nervceller och förmå dem att reagera på ljus, skulle de kunna styra deras aktivitet (Figur 1). Francis Crick medgav att hans tankar kunde låta långsökta, men menade samtidigt att de inte var helt omöjliga att realisera.

Nu har denna framtidsvision blivit verklighet. Karl Deisseroth, Peter Hegemann och Georg Nagel tilldelas 2026 års Nobelpris i fysiologi eller medicin eftersom de har utvecklat en molekylär strömbrytare för nervceller. Med hjälp av ljus kan forskare nu slå på och av enskilda nervkretsar i hjärnan. Därmed kan de väcka minnen till liv, skapa känslor, driva beteenden och studera nervcellstyper som är inblandade i olika psykiatriska och neurologiska sjukdomar. Metoden, som kallas optogenetik, har förändrat vår förståelse av hjärnan i grunden. Den har även gett viktiga insikter om hur nervsystemet samverkar med olika celler i andra delar av kroppen, till exempel i hjärtat och tarmarna.

Som så ofta började allting med en forskares nyfikenhet. I början av 1990-talet ställde Peter Hegemann vid Max Planck-institutet för biokemi i Martinsried en enkel fråga: Hur kan den encelliga algen *Chlamydomonas* reagera så snabbt på ljus?

Hegemann utforskar algens känsla för ljus

Chlamydomonas är känd för sin förmåga att kunna simma mot ljus. När forskare slammar upp den gröna algen i en petriskål får vätskan en svagt grön färg. Om de sedan lyser på ena sidan av petriskålen, flyter den gröna färgen mot ljuskällan eftersom de mikroskopiska algerna simmar mot ljuset (Figur 2). Algen känner av ljuset med en ögonfläck – en minimal orange prick som sitter på cellytan och innehåller den ljusfångande molekylen retinal.



Figur 2. Algen *Chlamydomonas* kan känna av ljus med sin ögonfläck. När ljuset är lagom starkt, simmar algen mot ljuskällan.

Peter Hegemann utforskade algens ögonfläck. Med hjälp av ytterst små elektroder mätte han de elektriska signaler som uppstod i *Chlamydomonas* när ögonfläcken träffades av ljus. Det märkliga var att algen reagerade oerhört snabbt. Det tog bara en halv millisekund från det att ljuset nådde ögonfläcken, tills en elektrisk impuls uppstod i algen.

Skillnaden var stor mot andra liknande biologiska system som forskare vid den här tiden kände till. När till exempel vårt öga träffas av ljus, startar en komplex kemisk kedjereaktion som involverar en hel rad olika proteiner. Det sista proteinet i kedjan – en jonkanal – skapar en öppning i cellens yta som laddade joner kan strömma genom. Då uppstår en elektrisk signal. Hela processen tar minst 10 millisekunder. Så hur kunde *Chlamydomonas* reagera på ljus minst tjugo gånger fortare än vårt öga?

Algens blixtsnabba reaktion väcker nyfikenhet

Peter Hegemann kunde bara komma på en enda förklaring till algens ultrasnabba respons: att processen i *Chlamydomonas* var mycket enklare och därmed snabbare än i vårt öga. I början av 1990-talet lanserade han hypotesen att ett och samma protein fångade in ljus och öppnade en jonkanal i *Chlamydomonas*. När han luftade dessa tankar möttes han dock av skeptiska kommentarer från kollegor. Forskarvärlden kände vid den här tiden till många olika sorters jonkanaler, men inte en enda av dem kunde reagera på ljus på egen hand.

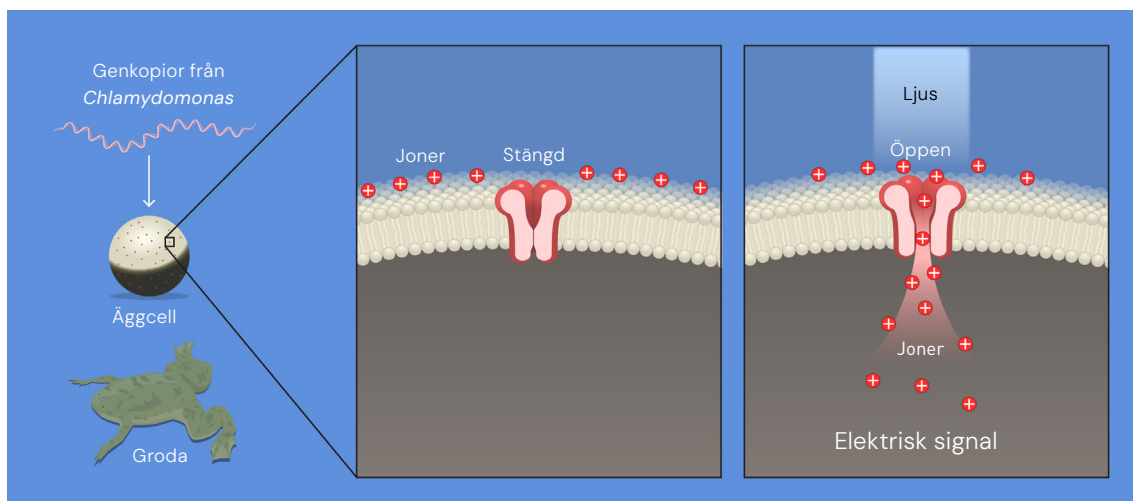
För att bevisa sin hypotes försökte Peter Hegemann att med hjälp av biokemiska verktyg renframställa *Chlamydomonas* ljuskänsliga protein. Det var dock lättare sagt än gjort. När proteinerna i algens ögonfläck avlägsnades från sin naturliga miljö blev de instabila och förstördes lätt. Därför var de svåra att studera. Kring millennieskiftet – efter årtal av motgångar – gjorde dock forskargruppen ett intressant fynd. Japanska forskare hade kartlagt *Chlamydomonas* arvsmassa och tillgängliggjort den genetiska koden för flera tusen gener. Bland alla dessa hittade Hegemanns forskargrupp två gener som hade stora likheter med redan kända gener för ljusfångande proteiner. Kunde någon av dessa innehålla koden för proteinet som de sökte?

För att få svar på den frågan kontaktade Hegemann en kollega: Georg Nagel vid Max Planck-institutet för biofysik i Frankfurt. Han hade de kunskaper som krävdes för att ta nästa avgörande steg mot det som skulle komma att revolutionera hjärnforskningen.

Hegemann och Nagel hittar ett unikt protein

Georg Nagel använde bland annat äggceller från grodor som ett verktyg för att studera olika proteiner. När han fick de två generna från *Chlamydomonas*, injicerade han kopior av dem i grodäggen (Figur 3). Det ledde till att äggcellerna började massproducera de okända proteinerna, som hamnade i det yttre membran som omger äggcellen. Nagel kunde då undersöka hur de fungerade. Snabbt kunde han konstatera att den hypotes som Peter Hegemann hade lanserat ett decennium tidigare måste vara korrekt: *Chlamydomonas* ljuskänsliga proteiner var unika. Båda två var jonkanaler som öppnades när de träffades av ljus (Figur 3).

De nyupptäckta proteinerna fick namnen channelrhodopsin-1 och channelrhodopsin-2. Det första av dessa proteiner lämnar vi nu därhän. Det var det andra som banade vägen för optogenetiken.



Figur 3. När Nagel och Hegemann stoppade in generna från *Chlamydomonas* i groddägg började de producera jonkanaler som hamnade på äggens yta. När forskarna lyste på jonkanalerna öppnades de. Joner började strömma genom kanalen vilket skapade en elektrisk signal.

Det unika algproteinet aktiverar mänskliga celler

Georg Nagels kartläggningar av channelrhodopsin-2 visade, precis som Hegemanns experiment, att proteinet reagerar anmärkningsvärt snabbt och kraftfullt på en puls av ljus. Inom loppet av 0,2 millisekunder öppnades en kanal genom groddäggets cellyta. Positivt laddade joner strömmade då genom kanalen, vilket utlöste en elektrisk signal (Figur 3).

Det var uppenbart för Hegemann och Nagel att de hade gjort en avgörande upptäckt. De testade att föra in genen för channelrhodopsin-2 i mänskliga embryonala njurceller och i njurceller från hamstrar. Det ledde till att cellerna blev ljuskänsliga. När de utsattes för ljus uppstod en elektrisk signal.

Hegemann och Nagel publicerade sin upptäckt år 2003. De framhöll att channelrhodopsin-2 kan användas som ett kraftfullt verktyg för att – med hjälp av ljus – skapa elektriska impulser i celler. Efter detta tog en ung forskare vid Stanforduniversitetet i USA över stafettpippen.

Psykiatriska patienter visar vägen för Deisseroth

När Karl Deisseroth på 1990-talet började studera till läkare funderade han på att bli neurokirurg, men som en del av sin utbildning arbetade han på en psykiatrisk klinik. Där insåg han patienternas enorma lidande och behov av hjälp. Samtidigt började han undra hur hjärnan kan fungera så olika hos olika personer. Varför har personer med depression så svårt att känna glädje? Hur uppstår autism eller vanföreställningar vid schizofreni?

Parallellt med läkarstudierna doktorerade han i neurovetenskap. På laboratoriet skar han hjärnvävnad i tunna skivor och studerade dem i petriskålar. Den formen av forskning gav viktiga insikter, men skulle han till fullo förstå de sjukdomar som han mötte på kliniken behövde han kunna studera hur nervceller samverkar inuti i en levande hjärna.

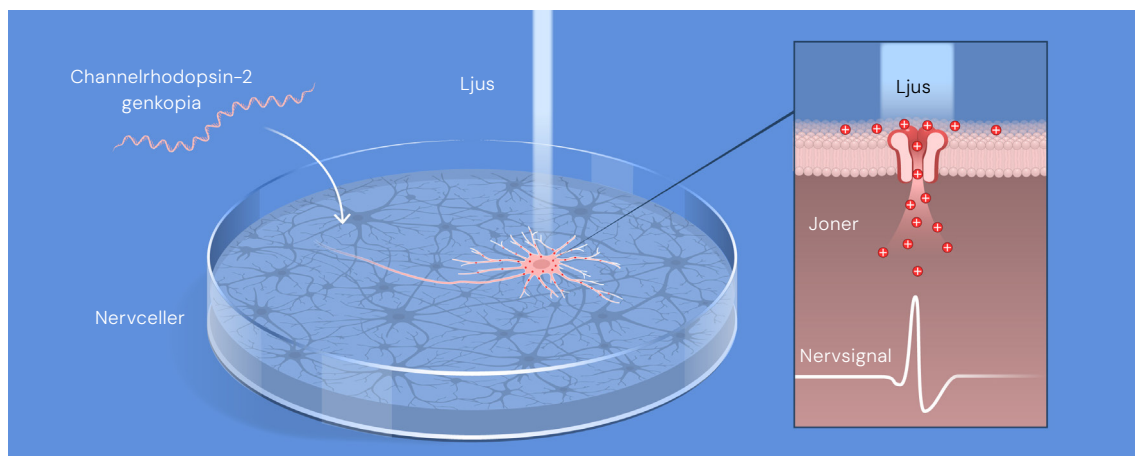
Andra forskare försökte utveckla metoder som gjorde det möjligt att kontrollera specifika nervcellers aktivitet på det vis som Francis Crick hade föreslagit. Många var dock rädda att ödsla tid och pengar på något som tycktes vara en ren utopi. Deisseroth insåg att han behövde ta risken att misslyckas. De behandlingar som han kunde erbjuda sina patienter var sällan effektiva och gav ofta svåra biverkningar. Ville han kunna hjälpa dem på ett bättre sätt, behövde han förstå hjärnan i grunden.

Bingo när algens protein flyttar in i nervceller

I samband med att Karl Deisseroth startade en egen forskargrupp, började han söka efter ett protein som han kunde använda för att trigga elektriska impulser i nervceller. Han testade en rad olika kandidater. När han fick nys om upptäckten av channelrhodopsin-2, skrev han till Georg Nagel och frågade om han kunde få tillgång till genen för proteinet.

När genen nådde Deisseroths laboratorium, förde han in den i råttnerverceller som han odlade i petriskålar. Han beförde att de känsliga nervcellerna skulle påverkas negativt av den främmande genen, men de började till synes oberört tillverka channelrhodopsin 2. När forskargruppen sedan utsatte nervcellerna för blått ljus reagerade cellerna direkt. Ljuset frammanade en nervsignal som kunde överföras till andra nervceller (Figur 4).

Experimentet var en fullträff. Karl Deisseroths forskargrupp publicerade upptäckten år 2005. De hade nått en avgörande milstolpe, samtidigt insåg Deisseroth att han hade långt kvar till det slutgiltiga målet: att kunna styra nervcellers aktivitet i levande djur.

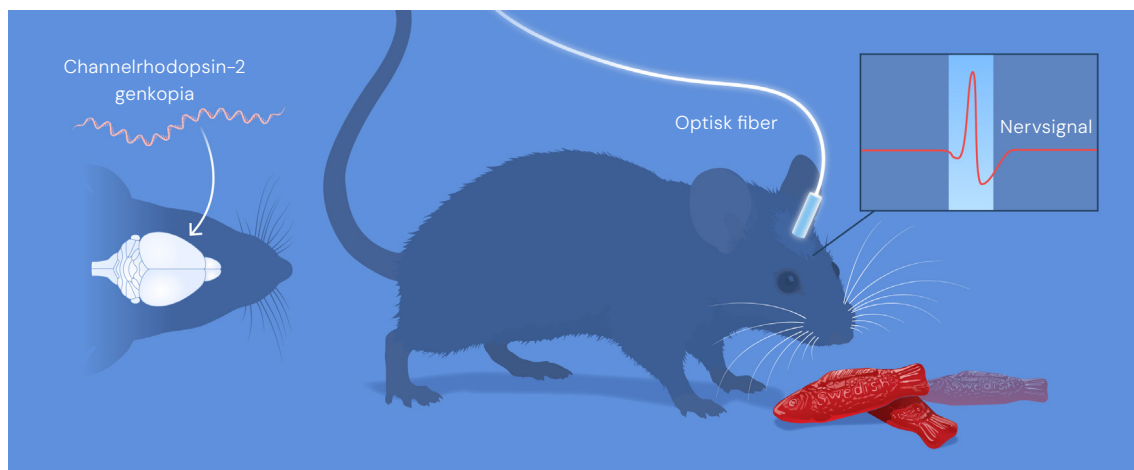


Figur 4. Deisseroth förde in genen för channelrhodopsin-2 i nervceller som han odlade i petriskålar. Det ledde till att nervcellerna blev ljuskänsliga. Med hjälp av blått ljus kunde forskargruppen utlösa en nervsignal.

Deisseroth gör verklighet av framtidsvisionen

För att kunna övervinna alla hinder inledde Karl Deisseroth en rad samarbeten, bland annat med Peter Hegemann och Georg Nagel. Han delade även med sig av sin upptäckt till andra forskare, som förstod vilken enorm potential den rymde. Med Deisseroths laboratorium i spetsen fann forskarna snabbt fler proteiner som både kan slå på och av nervceller, och som aktiveras av olika våglängder av ljus.

År 2006 döpte man den nya metoden till optogenetik och ett år senare kunde Karl Deisseroth för första gången aktivera nervceller i hjärnan på levande möss (Figur 5). Med hjälp av ett virus förde hans forskargrupp in genen för channelrhodopsin-2 i en speciell nervcellstyp i motorcortex, den del av hjärnan som styr hur vi rör oss. Sedan belyste de nervcellerna med hjälp av en tunn optisk fiber som de lirkade in i hjärnan genom ett litet hål i skallbenet. På så vis kunde de styra rörelser i mössens morrhår.



Figur 5. Deisseroths forskargrupp förde in genen för channelrhodopsin-2 i hjärnan på levande möss. Sedan lirkade de in en tunn optisk fiber i hjärnan. När de belyste nervcellerna med den optiska fibern triggades en nervsignal som påverkade morrhårens rörelser.

I samarbete med andra forskare använde Karl Deisseroth under samma år den nyutvecklade molekylära strömbrytaren för att på ett kontrollerat vis väcka sovande möss. Forskargruppen förde in channelrhodopsin-2 i en nyupptäckt typ av nervcell som man misstänkte styr vak-enhet. När de lyste på nervcellerna vaknade mössen, vilket bevisade att forskarnas hypotes stämde.

Ett annat uppmärksammat arbete från optogenetikens barndom publicerades år 2012. Till-sammans med Susumu Tonegawa (Nobelpris 1987 för immunologiska upptäckter) lyckades Deisseroth aktivera ett så kallat *engram*, det specifika mönster av nervcellskopplingar som formas när ett minne uppstår. Forskarna studerade hjärnan hos möss som upplevde rädsla. De noterade vilka nervceller som tycktes forma minnet av upplevelsen. När de sedan återak-tiverade just dessa nervceller visade mössen tecken på rädsla, trots att de i den stunden inte var utsatta för någon fara. Experimentet var det första någonsin där forskare kunde visa exakt vilka nervceller som krävs för ett minne.

En ny epok inom neurovetenskapen

Att forskare nu kan aktivera enskilda nervcellstyper i hjärnan har förändrat vår förståelse av detta enastående organ i grunden. I en vuxen hjärna finns ungefär 90 miljarder nervceller, som var och en formar tusentals kopplingar till andra nervceller. I många fall sträcker sig utskotten från en nervcell till en helt annan del av hjärnan och nervceller som styr helt olika funktioner kan ligga tätt sammantvinnade.

Tack vare optogenetiken kan forskare nu ta reda på exakt vilka nervceller i ett invecklat nervcellsnystan som styr olika kroppsliga funktioner. De har exempelvis kunnat identifiera nervcellskretsarna som styr smärtupplevelser, sociala beteenden, törst, födointag, belöning och uppmärksamhet. De har även hittat nervceller som gör allt ifrån att kontrollera dygnsrytmen, till att orsaka feber när immunförsvaret är aktivt. När de har studerat mer komplexa beteenden – till exempel hur möss tar hand om sina ungar – har de upptäckt att olika delkomponenter av ett beteende kan styras av separata nervkretsar. I fallet med mössen styr till exempel en krets att mössen samlar ihop sina ungar i ett bo, en annan att de pysslar om dem.

Optogenetiken kan även användas för att kartlägga nervsystemet och cellers funktioner i andra delar av kroppen. Karl Deisseroth har bland annat visat att hjärtats rytm kan påverka våra känslor; om hjärtat drivs att slå snabbare kan det förstärka känslor av ångest. Andra forskare har identifierat specifika celler i tarmarna som kan förklara varför många hellre äter socker än sötningsmedel, för att nämna några av väldigt många exempel.

Hopp om nya medicinska behandlingar

Förhoppningarna om att kunskap framtagen med hjälp av optogenetiken ska kunna leda till nya medicinska behandlingar är också på väg att infrias. Metoden har gett större förståelse för olika särdrag som utmärker psykiatriska diagnoser och neurologiska sjukdomar, exempelvis depression, ångest, schizofreni, Alzheimers sjukdom och Parkinsons sjukdom.

Forskare har därutöver tagit de första stegen mot att kunna använda optogenetiken som medicinsk behandling. I pågående kliniska studier försöker de återskapa synen hos personer som har blivit blinda på grund av *retinitis pigmentosa*, en sjukdom som förstör ögats ljuskänsliga tappar och stavar. När de infogade ett channelrhodopsin-liknande protein i näthinnan på en blind person, fick personen tillbaka en viss ledsyn. Med hjälp av ett par speciella glasögon kunde personen urskilja och greppa objekt på ett bord.

Det finns även förhoppningar att optogenetiken ska kunna förbättra hörselimplantat, så kallade *cochleaimplantat*. I dagsläget stimulerar cochleaimplantatet hörselnerven med hjälp av elektricitet. Om det i stället går att använda optogenetik och ljus, kan implantatet eventuellt stimulera hörselnerven på ett mer precist vis.

Optogenetiken har ännu mycket kvar att lära oss

Karl Deisseroth, Peter Hegemann och Georg Nagel tilldelas 2026 års Nobelpris i fysiologi eller medicin eftersom de har försett neurovetenskapen med ett oerhört kraftfullt verktyg. För varje dag som går ger optogenetiken oss ny kunskap som bidrar till att förstå ett av mänsklighetens största mysterier: hur hjärnan fungerar. För den som vill följa i Nobelpristagarnas fotspår och ge sig ut på upptäcktsfärd med optogenetiken finns det ännu mycket kvar att utforska och lära.

Nobelpriset i fysiologi eller medicin 2026

"För deras upptäckter rörande ljusstyrda jonkanaler och optogenetik"



KARL DEISSEROTH

Född 1971. Fil.dr 1998 och läkarexamen 2000 vid Stanford University, USA. D.H. Chen Professor, Professor of Bioengineering and of Psychiatry and Behavioral Sciences, vid Howard Hughes Medical Institute och Stanford University, USA.



PETER HEGEMANN

Född 1954. Fil.dr 1984 vid Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Tyskland. Hertie Professor für Neurowissenschaften, Humboldt-Universität zu Berlin, Tyskland. Prisbelönade upptäckter gjordes vid Max-Planck-Institut für Biochemie, Martinsried, Tyskland.



GEORG NAGEL

Född 1953. Fil.dr 1988 vid Universität Frankfurt, Tyskland. Professor für Molekulare Pflanzenphysiologie am Lehrstuhl für Molekulare Pflanzenphysiologie und Biophysik, Botanik I, Universität Würzburg, Tyskland. Prisbelönade upptäckter gjordes vid Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt, Tyskland.

Nyckelpublikationer

Harz, H., Nonnengasser, C., **Hegemann, P.** The photoreceptor current of the green alga *Chlamydomonas*. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. Ser. B: Biol. Sci.* 1992:338:39–52.

Nagel G, Ollig D, Fuhrmann M, Kateriya S, Musti AM, Bamberg E, **Hegemann P.** Channelrhodopsin-1: a light-gated proton channel in green algae. *Science*. 2002:296:2395–2398.

Nagel G, Szellas T, Huhn W, Kateriya S, Adeishvili N, Berthold P, Ollig D, **Hegemann P**, Bamberg E. Channelrhodopsin-2, a directly light-gated cation selective membrane channel. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 2003:100:13940–13945.

Boyden ES, Zhang F, Bamberg E, **Nagel G**, **Deisseroth K.** Millisecond-timescale, genetically targeted optical control of neural activity. *Nat. Neurosci.* 2005:8:1263–1268.

Aravanis AM, Wang LP, Zhang F, Meltzer LA, Mogri MZ, Schneider MB, **Deisseroth K.** An optical neural interface: *in vivo* control of rodent motor cortex with integrated fiberoptic and optogenetic technology. *J Neural Eng.* 2007:4:S143–156.

Vetenskapsredaktörer: Abdel El Manira, Sten Linnarsson, Thomas Perlmann, Per Svenningsson och Anna Wedell, Nobelkommittén för fysiologi eller medicin

Text: Ann Fernholm

Illustrationer: Mattias Karlén

© Nobelförsamlingen vid Karolinska Institutet