



光遗传学改变了什么

● 本报记者 张帆

光遗传学的问世,在神经科学界掀起了一场范式革命。它将遗传学精准靶向特定细胞的能力,与光学的毫秒级时空分辨率结合,使研究者第一次能够像电工排查线路一样,一根根拆解大脑复杂的神经网络。

从观察到操控的范式革命

在过去二十年里,光遗传学工具箱得到了极大的扩充。除了用ChR2蓝光激活神经元,研究者又将嗜盐菌视紫红质(NpHR)等光驱动抑制工具用于神经元,实现黄光下的毫秒级可逆抑制,形成对神经回路的双向、双色控制。此后,研究者又工程改造出红移视蛋白、跃阶功能视蛋白以及双光子靶向激活技术。视蛋白与基因编码钙指示剂的联合使用,让科学家能够在神经回路中同时“读取”和“写入”活动,向闭环控制和新型脑机接口迈进;而代塞尔罗斯团队后来开发的组织透明化技术(CLARITY),则为在完整组织尺度上观察和定位神经回路提供了重要的结构成像工具。

借助光遗传学,全球大量实验室重新探究了几乎所有的神经科学核心难题:疼痛、社交、渴觉、进食、恐惧、奖赏、昼夜节律乃至免疫发热背后的神经回路被一条条清晰地拆解出来。代塞尔罗斯的团队还发现,用光遗传学强行加快小鼠心率时,小鼠的焦虑样行为随之增加,从而揭示了躯体状态与情绪体验之间的深层耦合。

在临床转化领域,光遗传学正

从实验室迈向诊疗一线。最瞩目的突破发生在视觉恢复领域:对于晚期视网膜色素变性(RP)患者,视杆和视锥感光细胞已严重丧失,而部分内层视网膜神经元包括视网膜神经节细胞仍可存活。

2021年《自然-医学》报道,何塞-阿兰·萨埃尔(José-Alain Sahel)、博通德·罗什卡(Botond Roska)及其合作者利用腺相关病毒(AAV)将红移光敏蛋白ChrimsonR基因导入一名患者的视网膜神经节细胞,配合特制光刺激护目镜,让这名失明多年的视网膜色素变性患者恢复了部分视觉——佩戴护目镜时,患者能够感知、定位并触碰物体。

在国内,由北京脑科学与类脑研究所相关成果推动转化、健达九州开发的GA001注射液已获得中国和美国的临床试验许可。武汉中眸医疗团队的ZM-02等光遗传疗法也在推进临床研究。公开披露的早期结果显示,部分受试者视觉功能有所改善;团队还报告有受试者恢复了包括骑自行车在内的部分自主生活能力。

此外,光控人工耳蜗、癫痫的闭环光控抑制,以及华东师范大学叶海峰团队开发的光控基因表达(如光照调控胰岛素合成)等前沿领域,均展现出广阔的精准医疗前景。

诺奖链条与落选者

2026年诺贝尔奖委员会公布的这份获奖名单,清晰勾勒出一个科

学发现的链条:彼得·黑格曼提出假说并锁定基因,格奥尔格·纳格尔在异源表达系统中定量证明其为光门控离子通道并完成器件化,卡尔·代塞尔罗斯将其装进活体哺乳动物神经元并确立了神经回路的因果研究范式。从20世纪90年代初绿藻眼点上那个0.5毫秒的光电流疑问,到2005年神经元在蓝光下放电,再到活体动物行为的精准操控,这是一条长达15年的完整证据链。

名单其实早有预兆。光遗传学此前已接连获得2013年大脑奖、2015年生命科学突破奖、2021年拉斯克基础医学研究奖等重磅奖项,拉斯克奖更被称为“诺奖风向标”。

但科学的进展从不是孤岛,这个链条之外,还有许多未被列入名单的贡献者。华人科学家、美国韦恩州立大学的视觉专家潘卓华是其中最令人感慨的一位。早在2000年初,他就构想将光敏蛋白表达在盲人眼内,以替代缺失的感光细胞。

2004年7月,潘卓华把载有ChR2基因的病毒注入第一只大鼠眼内,约五周后确认视网膜神经节细胞出现表达;光照时,细胞内电极记录下明显的电活动。这项工作后来成为视网膜光遗传学最早的重要动物实验之一。然而,他的论文于2004年11月投给《自然》后,被建议转投更专业的《自然-神经科学》;后者拒稿,随后转投《神经科学杂志》也被拒稿,直到2006年4月才在《神经元》发表。虽然其论文发表

晚于代塞尔罗斯团队2005年的论文,但他开创的视网膜光遗传研究是这一方向较早的重要动物实验基础之一,并为后续临床探索提供了思路。

同样值得一提的还有,奥地利科学家格罗·米森伯克(Gero Miesenböck)2002年用果蝇的三个蛋白在哺乳动物神经元中首次实现光控,打开了这扇大门的一角;日本的Yawo实验室、美国的Herlitze与Landmesser等团队也在2005年发表了类似成果,只晚了两三个月。而早在盐杆菌中发现细菌视紫红质的迪特尔·奥斯特黑尔特,虽2021年与代塞尔罗斯、黑格曼同获拉斯克奖,却因2022年遗憾离世——诺贝尔奖不授予逝者,最终没能等到斯德哥尔摩的电话。

在近年来GLP-1减肥药与AI制药热度攀升的背景下,2026年诺贝尔生理学或医学奖将这“第一枪”打响在光遗传学上,再次彰显了诺贝尔奖的核心传统——嘉奖那些深刻改变了人类理解世界方式的革命性基础工具。光遗传学并未直接催生新药,却让神经科学家第一次拥有了类似电工检修电路的工具,可以逐根解析大脑里的神经通路。随着抑郁、自闭症、帕金森病背后的神经回路被逐步揭示,寻找药物靶点,终将从盲目的推测变成真切的看见。

而对于无数困在脑疾病里的患者而言,这束照进大脑的光正是希望的起点。

从绿藻到大脑:一束蓝光如何改写神经科学

(上接第3版)

2005年初,张锋加入代塞尔罗斯实验室,并参与开发用于递送ChR2的慢病毒载体。同年4月,他们的论文被《科学》拒稿;随后于5月转投《自然》,后由该刊转送《自然-神经科学》,并于2005年8月发表。2006年,

代塞尔罗斯将这种结合光学与遗传学调控神经活动的方法正式命名为“光遗传学”(Optogenetics)。

此后两年,这套工具进一步用于活体动物。2007年,代塞尔罗斯团队展示了将光纤与光源耦合、植入小鼠脑内的光学神经接口,可在自由活动

的小鼠中以光脉冲诱发特定的运动反应;同年,团队还利用光遗传学激活下丘脑中的下丘脑分泌素(orexin)神经元,证明特定神经元活动可以促进睡眠中的小鼠苏醒。2012年,代塞尔罗斯作为合作者参与利根川进团队的研究:利用光遗传学技术,重新

激活小鼠海马齿状回中在恐惧学习时被标记的一组记忆印迹神经元;蓝光刺激这些细胞后,小鼠出现恐惧僵直行为。这项小鼠实验首次直接证明,重新激活学习时被标记的特定神经元集群,就足以诱发与该学习经历相关的恐惧记忆表达。